



## Concurso "Premio Kaelin"

"Concordancia entre la depuración de creatinina en orina de 24 horas con las ecuaciones MDRD-IDMS y CKD- EPI para la estimación del filtrado glomerular, en pacientes con enfermedad renal crónica"

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Seudónimo: Adonai Jireh

Jesús María, Mayo del 2013

|   |    |
|---|----|
| II.- INTRODUCCIÓN .....   | 3  |
| III.- RESUMEN .....   | 8  |
| CAPITULO I .....  | 10 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....  | 10 |
| A.- PROBLEMÁTICA.....   | 10 |
| B.- DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN .....  | 12 |
| C.- JUSTIFICACIÓN .....   | 13 |
| D.- LIMITACIONES.....   | 15 |
| E.- OBJETIVOS.....  | 16 |
| CAPITULO II .....   | 17 |
| FUNDAMENTACION TEÓRICA .....  | 17 |
| CAPITULO III .....  | 45 |
| A.- HIPOTESIS Y VARIABLES .....   | 45 |
| B.-DIAGRAMA DE VARIABLES: .....   | 46 |
| D.- INDICADORES DE VARIABLES.....   | 48 |
| CAPITULO IV .....   | 51 |
| A.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....  | 51 |
| B.- TIPO DE INVESTIGACIÓN .....   | 52 |
| C.- POBLACIÓN Y MUESTRA .....   | 53 |
| D.- MATERIALES Y MÉTODOS.....   | 54 |
| E.- TECNICAS APLICADAS EN LA RECOLECCION DE LA INFORMACION. INSTRUMENTOS DE<br>MEDICION. .... | 58 |
| F.- RESULTADOS .....  | 61 |
| G.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....  | 85 |
| H.- CONCLUSIONES .....  | 90 |
| I.- RECOMENDACIONES .....   | 92 |
| ANEXOS.....   | 94 |
| BIBLIOGRAFIA.....   | 97 |

## II.- INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema que ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial. En el mundo son cerca de 500 millones las personas afectadas por esta enfermedad y las cifras siguen aumentando, de ahí que se hable de ella como "una de las epidemias del siglo XXI". Dada la alta prevalencia de la diabetes mellitus y de la hipertensión arterial, que son las causas más frecuentes de la ERC, así como el envejecimiento de la población, es de esperar que la ERC, en todas sus fases, aumente considerablemente en las próximas décadas, con el consecuente impacto en la morbi-mortalidad y el costo para los sistemas de salud.

Se estima que en el Perú entre 200 mil y 300 mil personas son portadoras de ERC y más de dos millones y medio de personas se encuentran en riesgo de contraer la enfermedad, y más del 90% de ellas no sabe que tiene dicho riesgo y menos que esta dolencia en su etapa temprana avanza de forma lenta sin causar ninguna molestia hasta provocar serios problemas de salud <sup>54,55</sup>.

La ERC es un término genérico que define un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan la estructura y función renal. En el año 2002, la publicación de las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) por parte de la National Kidney Foundation (NKF) sobre definición, evaluación y clasificación de la ERC supuso un paso importante en el reconocimiento de su importancia, promoviéndose por primera vez una clasificación basada en estadios de severidad, definidos por el filtrado glomerular (FG) además del diagnóstico clínico<sup>1</sup>. Todas las guías posteriores incluyendo las próximas guías KDIGO 2012 (Kidney Disease Improving Global Outcomes) han confirmado la definición de ERC <sup>2,3,5</sup>.

La ERC se define como la disminución de la función renal, expresada por una filtración glomerular  $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  o como la presencia de lesión renal con o sin descenso de la filtración glomerular durante un periodo de tiempo igual o superior a tres meses. El concepto de lesión renal hace referencia a la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón puestas de manifiesto directamente, a partir de alteraciones

histológicas en la biopsia renal o indirectamente, por la presencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o mediante técnicas de imagen.

La filtración glomerular (FG) es el mejor parámetro para establecer el grado de severidad de la ERC y uno de los criterios más cualificados para decidir el momento de inicio de terapia de reemplazo renal. El método de referencia para calcularlo es la depuración de Inulina, y como forma alterna la depuración de otras sustancias exógenas marcadas con isótopos radioactivos, pero en la práctica clínica cotidiana están fuera de alcance por costos y técnica.

En pacientes con ERC establecida se ha comprobado que existe una fuerte correlación entre el FG y la depuración de creatinina (Dep Cr), calculada en orina de 24 horas, la cual está sujeta a errores ligados principalmente a los inconvenientes que suponen para el paciente la recogida de orina de 24 horas. Además de la importante carga laboral que representa para las salas de hospitalización y para el laboratorio trabajar con orinas de 24 horas (elaboración y explicación de las normas de recogida, interrogatorio personalizado a cada paciente para valorar la idoneidad de la recogida, la homogeneización, medición de volumen y obtención de alícuotas para posterior análisis).

Actualmente distintas guías como las KDOQI, las KDIGO, las Guías de la Sociedad Española de Nefrología, La Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEN-SEQC) y las Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica, recomiendan la estimación del FG mediante ecuaciones. Estas ecuaciones tratan de obtener una estimación del FG a partir de la concentración de creatinina sérica, y de algunas variables demográficas y antropométricas (edad, sexo, peso, talla y etnia), obviando la necesidad de recoger orina de 24 horas. La evidencia científica existente indica que la depuración de creatinina sobrestima el verdadero valor del FG, no proporcionando, en general, mejor estimación del mismo respecto al obtenido mediante el uso de ecuaciones

que tengan en cuenta las variables de confusión que afectan la relación entre la concentración sérica de creatinina y el valor del FG <sup>7</sup>.

En nuestro medio, la evaluación de la función glomerular se sigue realizando mediante la depuración de creatinina en orina de 24 horas, a pesar de que actualmente varias sociedades de nefrología recomiendan la incorporación de los valores calculados por la ecuación del FG en todos los informes de laboratorios con pedido de creatinina sérica.

El año 2006, la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) y la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) publicaron un documento de consenso en el que, al igual que otras sociedades científicas, se recomendaba la utilización de la ecuación MDRD-4 o MDRD-IDMS (en función de si el método para la determinación de creatinina presenta o no trazabilidad respecto al método de referencia de espectrometría de masas con dilución isotópica [IDMS]). En este mismo documento se detallan las limitaciones de estas fórmulas, especialmente de la creatinina sérica, insistiéndose en la necesidad de estandarizar la creatinina, en este caso al método IDMS. Una de las principales limitaciones de la estimación del FG por MDRD es su escasa correlación con el FG real de los valores superiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, por lo que los informes de laboratorio establecen como rango de normalidad el valor cualitativo >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

La generalización en la utilización del FG estimado mediante el MDRD ha suscitado muchas críticas, fundamentalmente por dos razones. En primer lugar, por el aumento de las derivaciones a los servicios de Nefrología de pacientes mayores, con poco riesgo de progresión de la enfermedad renal y que de poco se benefician de la atención especializada. En segundo lugar, por adscribir la condición de enfermo renal a pacientes con FG cercanos a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sin otros datos de afectación renal, en los que puede estar infraestimada la verdadera función renal, lo que puede llevar a administrar fármacos a dosis insuficientes,

limitar la oferta de pruebas diagnósticas o terapéuticas (quimioterapia), y a tratar de forma agresiva e innecesaria otros factores de riesgo vascular <sup>22,29,31</sup>.

Es por este motivo por lo que recientemente se han diseñado otras fórmulas que permiten estimar de forma más adecuada y precisa el FG.

El CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) es un grupo de investigación dependiente del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK) formado para desarrollar y validar ecuaciones de estimación del FG a partir de datos procedentes de distintos estudios. Recientemente, este grupo ha publicado una nueva ecuación, denominada CKD-EPI, desarrollada a partir de una población de 8.254 individuos a los que se midió FG mediante aclaramiento de iotalamato (media 68 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, con una desviación estándar igual a 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), y que incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza. Esta ecuación presenta distintas versiones en función de la etnia, el sexo y el valor de la creatinina. Según el mismo estudio, la comparación de CKD-EPI frente a MDRD-IDMS pone de manifiesto que la primera produce mejores resultados, en especial para valores de FG superiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mejorando la imprecisión y la exactitud frente a la medida directa del FG, motivo por el cual los autores llegan a la conclusión que CKD-EPI debería sustituir a MDRD-IDMS en la práctica clínica habitual <sup>6,34,35</sup>.

Dichas ecuaciones han sido desarrolladas y validadas fuera de nuestro país, en una población con características antropométricas, demográficas y clínicas distintas a la nuestra. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el grado de concordancia entre los valores de FG obtenidos mediante el estudio analítico de la depuración de creatinina en orina de 24 horas versus las ecuaciones, MDRD-IDMS y CKD-EPI en pacientes adultos con ERC con pedido de depuración de creatinina atendidos por el laboratorio central del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, entre octubre del 2012 y abril del 2013. Y de esta manera conocer si con las formulas de estimación del filtrado glomerular que son métodos más sencillos y menos costosos, se obtienen

resultados equivalentes al método de uso habitual, de tal manera que uno u otro método puedan ser remplazados o intercambiados en la práctica clínica diaria.

### III.- RESUMEN

**Introducción:** Se realizó un estudio comparativo de tipo descriptivo, de corte transversal con componente analítico, para evaluar la efectividad de las ecuaciones: Modification of Diet in Renal Disease con trazabilidad IDMS (MDRD-IDMS) y Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) para estimar el filtrado glomerular versus el método habitual la depuración de creatinina en orina de 24 horas , en 1336 pacientes adultos (719 mujeres, edad media de 53.5 años y 317 hombres con edad media de 46.2 años), con Enfermedad Renal Crónica, atendidos por el Laboratorio Central del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, entre octubre del 2012 y abril del 2013.

**Pacientes y métodos:** Utilizamos comparación de medias para muestras relacionadas, determinamos los índices de correlación entre los métodos, evaluamos la performance de cada una de las ecuaciones estimadoras mediante el sesgo o "bias" (diferencia entre el valor del filtrado glomerular obtenido mediante ambas ecuaciones y el valor de la Dep, de creatinina), la precisión ( expresado como una desviación estándar de esta diferencia), la dispersión (diferencia entre el valor del filtrado glomerular obtenido mediante ambas ecuaciones y el valor de la Dep Cr. expresada en valor absoluto), y la exactitud (calculado como el porcentaje de medición de cada ecuación que se encontraba dentro del 30% por encima del valor obtenido por el método de referencia [P30%]), El análisis de concordancia o equivalencia se completó con el método gráfico de Bland- Altman, medimos los principales variables o determinantes de sesgo de ambas ecuaciones mediante regresión lineal múltiple, determinamos la influencia de variables: peso corporal, IMC , edad, genero, estadio de ERC y error relativo, sobre cada una de las ecuaciones y la concordancia con el coeficiente Kappa, cuando la población de estudio se estratifico por estadios de ERC.

**Resultados:** El índice de filtrado glomerular determinada mediante Dep. Cr. 24 hrs y estimada mediante las fórmulas MDRD-IDMS y CKD-EPI fueron:  $61.20 \pm 39.6$ ,  $58.32 \pm 39.7$  y  $58.43 \pm 36.2$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, respectivamente, los tres métodos dan resultados diferentes ( $p < 0.001$ ). Ambas ecuaciones infraestimaron significativamente el Índice de filtración glomerular obtenido por la Dep. Cr. 24 hrs ( $p = 0.0001$ ). La diferencia fue ligeramente más alta con MDRD-IDMS  $-2.88 \pm 12.59$  frente a  $-2.77 \pm 12.03$  de CKD-EPI. Ambas

ecuaciones correlacionaron significativamente con la Dep. Cr. 24 hrs:  $r = 0.967$  con CKD-EPI ( $p < 0.001$ ),  $r = 0.961$  con MDRD-IDMS ( $p < 0.001$ ). La ecuación CKD-EPI presentó una mayor performance con respecto a sesgo, precisión y dispersión aunque ambas presentaron igual y óptima exactitud. La creatinina sérica fue la principal fuente de error en la estimación del Filtrado glomerular en ambas ecuaciones ( $\beta = -0.297$   $p < 0.0001$ ) para MDRD-IDMS y ( $\beta = -0.306$   $p < 0.0001$ ) para CKD-EPI. Las dos ecuaciones presentaron un mayor sesgo e imprecisión en pacientes con alto peso corporal e IMC, en pacientes comprendidos entre la edad de 18 y 30 años, en mujeres y en el estadio 1 de ERC. El valor de Kappa fue de: 0.6181 para Dep Cr con MDRD-IDMS y 0.6516 con CKD-EPI.

**Conclusiones:** El empleo de las ecuaciones CKD-EPI y MDRD-IDMS para medir el filtrado glomerular en pacientes adultos con ERC constituyen procedimientos prácticos, económicos y confiables para informar sobre el estado de la función renal, demostrándose en este estudio que son comparables a los resultados obtenidos mediante la tradicional depuración de creatinina en orina de 24 horas.

## CAPITULO I

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

#### A.- PROBLEMÁTICA

Perú se encuentra en una fase tardía de la transición demográfica - epidemiológica, caracterizada por envejecimiento de la población y un enorme aumento de las enfermedades crónicas no transmisibles. Dentro de éstas, se encuentra la enfermedad renal crónica (ERC), y sus factores de riesgo, diabetes e hipertensión. La ERC, se asocia a un alto riesgo de mortalidad cardiovascular y progresión renal; su evolución es habitualmente silenciosa, y puede pasar inadvertida para los pacientes, médicos y autoridades de salud. Sólo recientemente ha aumentado la conciencia de ERC, como un problema de salud pública, considerando su amplia distribución, complicaciones y costo. Una nueva definición y clasificación de ERC ha contribuido a establecer programas de detección e intervención precoz, que deben hacerse en el nivel de atención primaria. Los gobiernos deben implementar con urgencia programas de tamizaje y vigilancia de ERC, para establecer su magnitud, epidemiología, morbimortalidad y tendencias <sup>4,10,54,55</sup>.

La progresión de la insuficiencia renal se valora en la práctica clínica estimando la filtración glomerular (FG), que es reflejo del número de nefronas funcionantes. La medida de la filtración glomerular se lleva a cabo, idealmente, midiendo la depuración o aclaramiento renal de una sustancia.

El método de referencia para calcular el filtrado glomerular es el aclaramiento de inulina, pudiendo utilizarse como alternativa el aclaramiento de otras sustancias exógenas, marcadas habitualmente con isótopos radioactivos. Estos procedimientos son imposibles de aplicar en la actividad clínica cotidiana. Por este motivo habitualmente se calcula el FG a partir de la depuración de sustancias *endógenas*, y la depuración de creatinina corregido por la superficie corporal ( $1,73\text{m}^2$ ) ha sido hasta no hace mucho la forma más utilizada. El cálculo del FG a partir del aclaramiento de creatinina supone una serie de inconvenientes, como son la sobreestimación del FG ya que en la orina se detecta la creatinina que procede del FG más la que secretan

los túbulos renales y la problemática que supone la recogida de orina de 24 h, tanto para el paciente como para los laboratorios.

Por estos motivos las principales guías de práctica clínica recomiendan el uso de ecuaciones predictivas para la estimación del FG <sup>4,5,8,9</sup>. Entre estas ecuaciones destacan las de, MDRD-IDMS y CKD-EPI obtenidas a partir de la medida de la concentración de creatinina sérica, la edad, el sexo y la etnia.

Dichas ecuaciones han sido desarrolladas en poblaciones con características antropométricas diferentes a la de nuestro medio, lo cual implica realizar estudios de validación de dichas ecuaciones en nuestra población.

En nuestro país la evaluación de la función glomerular se sigue realizando mediante la depuración de creatinina en orina de 24 horas, a pesar de que actualmente varias sociedades de nefrología recomiendan la incorporación de los valores calculados por la ecuación del FG en todos los informes de laboratorio con pedido de creatinina sérica.

Por todo ello la problemática que nos planteamos resolver mediante este estudio es:

¿El grado de concordancia o equivalencia entre la depuración de creatinina en orina de 24 horas con las ecuaciones MDRD-IDMS y CKD- EPI para estimar el filtrado glomerular en pacientes con enfermedad renal crónica, será óptima para que estas ecuaciones sean utilizadas en nuestra población?

¿Qué variables independientes (edad, sexo, peso, índice de masa corporal, niveles de creatinina sérica) serán determinantes de sesgo o desviación en la estimación del filtrado glomerular por las ecuaciones MDRD-IDMS y CKD- EPI en nuestra población de estudio?

¿Qué ecuación presentará una mayor concordancia o equivalencia con la depuración de orina de 24 horas en base a valores de sesgo, variabilidad, precisión y exactitud?

¿El grado de concordancia o equivalencia entre la depuración de creatinina en orina de 24 horas con las ecuaciones, MDRD-IDMS y CKD- EPI será óptima cuando se estratifique la Enfermedad Renal Crónica por estadios en base al valor de la estimación del filtrado glomerular?

## B.- DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

**Campo:** Laboratorio Clínico – Nefrología

**Área:** Enfermedad Renal Crónica (ERC)

**Aspecto:** Concordancia de las ecuaciones MDRD-IDMS y CKDEPI, versus la depuración de creatinina en orina de 24 horas, en base al cálculo del índice de filtración glomerular para determinar ERC.

**Delimitación espacial:** Esta investigación se realizará en el servicio de laboratorio clínico, hospitalización y consulta externa del Hospital de nivel IV Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD

**Delimitación temporal:** Este problema se estudió en el periodo octubre del 2012 hasta abril del 2013.

## C.- JUSTIFICACIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema importante de salud pública y de prevalencia elevada. Las consecuencias de la ERC incluyen, además de la progresión de la falla renal, el incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular (10-20 veces más que en la población general), constituyendo ésta la causa mayor de morbilidad en tales pacientes. Esta asociación de causa se debe a que tradicionalmente los enfermos con falla renal presentan alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular por lo tanto, esta patología se asocia en la mayoría de los casos con pobres resultados terapéuticos y costos elevados. Los efectos adversos de la falla renal pueden prevenirse o retardarse mediante una detección temprana y tratamiento oportuno.

La enfermedad renal crónica es un problema sanitario y económico de gran impacto para Essalud, que requiere soluciones integrales, donde uno de los ejes centrales debería ser la atención primaria: promoción de la salud y prevención de la enfermedad <sup>54,55</sup>.

En la práctica clínica, las mediciones rutinarias del índice de filtración glomerular (IFG), es un prueba esencial recomendada para evaluar la función renal.

La FG se considera como el mejor índice para medir función renal, tanto en el estado de salud como de enfermedad. La filtración glomerular puede ser medida a través de la depuración de una sustancia exógena o endógena y corresponde al volumen de plasma del que ésta es totalmente eliminada por el riñón por unidad de tiempo. Si bien la medición de la depuración de una sustancia exógena, como la inulina, se considera "gold-standard", su aplicación no es fácil en la práctica clínica. Por otro lado, la depuración de creatinina (DepCr), como parámetro endógeno, presenta limitaciones importantes en cuanto a la sobreestimación debido a la secreción tubular de Cr y al error en la recolección de orina de 24 h.

Otra opción para evaluar la FG, recomendada por muchas sociedades científicas, es la utilización de fórmulas que permiten estimarla empleando la concentración de Cr plasmática y algunas variables demográficas y antropométricas (sexo, edad, peso, talla y etnia) <sup>47</sup>.

Numerosos estudios indican que el error de predecir el FG a partir de ecuaciones que incluyen la creatinina plasmática es menor que el error que se produce al medir la depuración de creatinina, no sólo por los errores en la recogida de orina sino también por las variaciones diarias en el FG y en la secreción de creatinina. Se han desarrollado numerosas fórmulas para estimar el aclaramiento de creatinina a partir de la concentración de la creatinina plasmática. En todas ellas se considera el inverso de la creatinina plasmática como la variable independiente con mayor peso para calcular el FG. La variabilidad en la creatinina sérica representa un 80% de la variabilidad del FG. Las fórmulas incluyen el peso o la altura, el sexo, la edad, la raza y otras variables multiplicadas por distintos factores de corrección. Estas fórmulas se basan en la idea de que la excreción de creatinina es constante e igual a la producción de creatinina, que, a su vez, es proporcional a la masa muscular, y se puede estimar a partir de la edad, sexo y peso del individuo <sup>7,8,14</sup>.

Por las razones antes señaladas es necesario evaluar ecuaciones que ahorren tiempo, que tenga menos limitaciones que la depuración de creatinina en orina de 24 horas, que brinden un resultados más asertivos, con menor probabilidad de errores y con menos complicaciones en su aplicación.

Debido a que la estimación de la FG representa un parámetro de vital importancia en el establecimiento de una clasificación universal y un diagnóstico precoz para indicar un adecuado tratamiento en cada uno de los diferentes estadios de la ERC, y tomando en cuenta las limitaciones derivadas de la recolección de orina de 24 horas, surge la necesidad de investigar sobre este tema con la finalidad de contribuir a la búsqueda de soluciones que puedan inferir en mejoras en cuanto a prevención y adecuado control de las enfermedades renales crónicas.

## D.- LIMITACIONES

La medida del filtrado glomerular mediante la depuración de creatinina no es la medida de referencia debido a que una pequeña fracción de la creatinina se secreta en el túbulo, pero se considera el método de elección en la práctica habitual. Sin embargo, aunque metodológicamente no presenta mayores problemas el aspecto pre analítico no está adecuadamente resuelto ya que se precisa de la recolección de la orina por parte del paciente durante un tiempo determinado, que habitualmente son 24 horas. Esto genera muchos inconvenientes como ser la pérdida de diuresis o no poder cumplir el tiempo de recolección necesario. Todo ello hace que realizar un screening de la función renal en la población con esta medida sea difícil y aporte resultados poco fiables. Por ello se impone el empleo del algoritmo que permita el cálculo aproximado del filtrado glomerular a través de una medida de creatinina en suero y de otras variables demográficas <sup>1,4,8</sup>.

Una limitación del presente estudio es haber utilizado la depuración de creatinina de 24 horas como patrón de oro para establecer valores de sesgo, variabilidad, precisión, exactitud de las ecuaciones: MDRD y CKD- EPI. El método de referencia para calcularlo es la depuración de Inulina, y como forma alterna la depuración de otras sustancias exógenas marcadas con isótopos radioactivos, pero en la práctica clínica cotidiana están fuera de alcance por costos y técnica.

Otra limitación del trabajo nace del propio diseño. Es un estudio transversal procedente de datos del sistema informático del Laboratorio. Desconocemos el motivo de solicitud del índice de filtración glomerular y además de disponer de un único valor de dicho índice.

## E.- OBJETIVOS

### Objetivo general

- Determinar el grado de concordancia o equivalencia entre los valores de Filtración Glomerular obtenidos mediante el estudio analítico de la depuración de creatinina en orina de 24 horas versus las ecuaciones MDRD y CKD- EPI en pacientes adultos con Enfermedad Renal Crónica.

### Objetivos específicos

- Determinar el sesgo, dispersión, precisión y exactitud de cada una de las ecuaciones (MDRD, CKD-EPI) para estimar el Filtrado glomerular, tomando como método referencial la depuración de creatinina en orina en 24 horas.
- Evaluar para cada una de las ecuaciones, los mejores determinantes de sesgo o desviación (edad, sexo, peso, índice de masa corporal, concentración sérica de creatinina) en la estimación del Filtrado Glomerular.
- Determinar la influencia de las variables: peso corporal, IMC, género, edad y estadios de ERC sobre la performance de las ecuaciones MDRD y CKD-EPI para estimar el Filtrado Glomerular.
- Determinar el grado de concordancia entre el método habitual (depuración de creatinina en orina en 24 horas) y las ecuaciones, MDRD y CKD-EPI en pacientes adultos estratificados según estadios de la Enfermedad Renal Crónica.

## CAPITULO II

### FUNDAMENTACION TEÓRICA

#### 2.1- Definición y epidemiología de la enfermedad renal crónica.

La enfermedad renal crónica (ERC) es un término genérico que define un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan la estructura y función renal. La variabilidad de su expresión clínica es debida, al menos en parte, a su etiopatogenia, la estructura del riñón afectada (glomérulo, vasos, túbulo o intersticio renal), su severidad y el grado de progresión. En el año 2002, la publicación de las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) por parte de la National Kidney Foundation (NKF) sobre definición, evaluación y clasificación de la ERC<sup>1</sup> supuso un paso importante en el reconocimiento de su importancia, tal y como ha sido mencionado anteriormente, promoviéndose por primera vez una clasificación basada en estadios de severidad, definidos por el filtrado glomerular (FG) además del diagnóstico clínico. Todas las guías posteriores incluyendo las próximas guías KDIGO2012<sup>4,5,8</sup> (Kidney Disease Improving Global Outcomes) han confirmado la definición de ERC (*independientemente del diagnóstico clínico*) como la presencia durante al menos **TRES MESES** de:

- ✓ FG inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
  
- ✓ Lesión renal (definida por la presencia de anomalías estructurales o funcionales del riñón, que puedan provocar potencialmente un descenso del FG). La lesión renal se pone de manifiesto directamente a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal (enfermedades glomerulares, vasculares, túbulo-intersticiales) o indirectamente por la presencia de albuminuria, alteraciones en el *sedimento urinario*, alteraciones hidroelectrolíticas o de otro tipo secundarias a patología tubular o a través de técnicas de imagen.

La combinación de ambos criterios diagnósticos es la base para la clasificación de la ERC en 5 estadios. A destacar que en los estadios iniciales (1 y 2) el valor del filtrado glomerular no es diagnóstico por sí mismo y precisa de la presencia de algún marcador asociado de lesión renal. En el estadio 1 el valor del FG puede incluso hallarse aumentado, mientras que un valor de FG correspondiente al estadio 2, en ausencia de otros marcadores de lesión renal, se catalogará como *descenso del filtrado glomerular* y no de ERC.

El término clásico de insuficiencia renal crónica (IRC) corresponde, en esta clasificación, a valores de FG entre 15 y 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (estadios 3 y 4) y el de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) a valores de FG inferior a 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (estadio 5) que se acompaña, en la mayoría de casos, de los signos y síntomas de uremia y/o la necesidad de iniciar tratamiento renal sustitutivo en sus distintas modalidades (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal).

A pesar de que desde su publicación esta clasificación ha recibido críticas originadas, fundamentalmente, por no contemplar aspectos como la etiología de la enfermedad renal, o el grado de proteinuria, la clasificación de la NKF ha sido aceptada, con ninguna o pequeñas modificaciones por la gran mayoría de sociedades científicas<sup>34,41,48</sup>.

En décadas recientes, el mundo ha experimentado profundas transformaciones demográficas y epidemiológicas que han condicionado un enorme aumento en la prevalencia e incidencia de las enfermedades crónicas no transmisibles. La epidemia de enfermedades crónicas amenaza el desarrollo social y económico, la vida y la salud de millones de personas.

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema que ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, y la región latinoamericana no es una excepción. Dada la alta prevalencia de la diabetes mellitus y de la hipertensión arterial, que son las causas más frecuentes de la ERC, así como el envejecimiento de la población,

La Insuficiencia Renal Crónica, constituye un problema de salud pública, cada vez más importante debido a la incidencia y prevalencia crecientes, en los últimos años afecta a 2 de cada 10.000 personas aproximadamente, se estima para los próximos diez años que se duplique el número de pacientes que precisen tratamiento renal sustitutivo (diálisis o trasplante). Aumentando progresivamente y en paralelo a la incidencia creciente de patologías como diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial. Es de esperar que la ERC, en todas sus fases, aumente considerablemente en las próximas décadas, con el consecuente impacto en la morbimortalidad y el costo para los sistemas de salud.

Debido a la magnitud del problema de la ERC a nivel mundial, varias organizaciones de salud han recomendado desarrollar programas de tamizaje para el diagnóstico temprano de la enfermedad. Asimismo, varias organizaciones nefrológicas han desarrollado Guías de Práctica Clínica (GPC) para el manejo óptimo de la ERC, con base en un riguroso proceso de revisión sistemática de la evidencia disponible. Se ha demostrado que las GPC ayudan a mejorar la calidad de la atención y los resultados al reducir la variabilidad injustificada en el manejo clínico y al mejorar las deficiencias en los servicios de salud.

En nuestro país el número de pacientes con enfermedad renal crónica ha ido aumentando progresivamente en paralelo a la incidencia creciente de patologías como diabetes mellitus e hipertensión arterial, los cambios demográficos y sociales ocurridos durante las últimas décadas constituyen puntos de quiebre importantes para la salud pública de nuestra población especialmente en lo relacionado a las enfermedades no transmisibles que debido al proceso urbanístico, a los hábitos alimenticios no saludables y estilos de vida inadecuados han condicionado un aumento progresivo de la morbimortalidad de esta patología, según las estadísticas del Centro de Hemodiálisis de EsSalud, la diabetes causa que produce la Insuficiencia Renal Crónica en el 23% de pacientes y en un 14% el origen se debe a la hipertensión arterial.

En todo el país, alrededor de diez mil asegurados reciben tratamiento para combatir los estragos que la insuficiencia renal crónica les ocasiona. Por ello esta enfermedad es un problema de salud pública a nivel mundial que, como señalan los especialistas, podría evitarse con practicar normas sencillas de prevención.

EsSalud atiende al 95% de pacientes con este diagnóstico en 48 centros establecidos en Lima, Piura, Chiclayo, Trujillo, Cuzco, Tacna, Arequipa e Ica. Si consideramos que un paciente se debe hemodializar 13 veces al mes, este centro realiza cada año un promedio de 75 mil sesiones de hemodiálisis sólo en Lima.<sup>54,55</sup>

El trasplante renal representa en la actualidad el medio más eficaz de restituir la salud a los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica, pero la escasez de donantes lo ha convertido en una posibilidad lejana para los pacientes, que deben acostumbrarse a las máquinas de un hospital o a las fístulas y catéteres necesarios para los procedimientos que los mantienen vivos.

En Perú, donde la mayoría de personas no cuenta con un seguro y menos del 0,1% podría financiarse un trasplante renal, la única forma de recibir un tratamiento apropiado es a través del seguro social (EsSalud) y los seguros privados, siendo el primero el que más trasplantes renales registra hasta la fecha. A nivel nacional, se estima que en los últimos diez años, en EsSalud, más de 5000 pacientes han recibido tratamiento por ERC. De estos, poco menos del 1 % han recibido un trasplante renal, el 15 % fallecieron y el 74 % restante reciben diálisis renal, ya sea hemodiálisis (83 %) o diálisis peritoneal (17 %). Es decir, la mayoría de las familias se encuentra desprotegida y si uno de sus integrantes padece de IRCT, lo más probable es que no reciba un trasplante renal como tratamiento <sup>54,55</sup>.

Ante este escenario urge la necesidad de generar información que permita a nuestras autoridades tomar las mejores decisiones sobre cómo afrontar este problema y diseñar intervenciones que nos permitan disminuir los efectos de la falta de equidad, eficiencia y calidad en la prestación de servicios en salud en países como el nuestro.

## 2.2- Cribado de la ERC <sup>1,2,5,8</sup>

Los pacientes con ERC, sobre todo en los primeros estadios, están frecuentemente sin diagnosticar (ERC oculta) porque la ERC suele ser asintomática y muchas veces se detecta solamente durante la valoración de otra condición comórbida. La detección precoz de estos pacientes optimizaría no sólo las posibilidades de tratamiento sino que permitiría retrasar la progresión y potencialmente disminuir la morbimortalidad, reduciendo también los costes sanitarios. El cribado de la ERC se aplica en diversos contextos, incluyendo la población general, la atención sanitaria rutinaria o las poblaciones de alto riesgo. La mayoría de guías clínicas proponen esta última estrategia, es decir la detección de casos en grupos reducidos de personas sobre la base de la presencia de factores de riesgo. Prioritariamente la mayoría de guías <sup>6 15 16</sup> recomiendan la detección de ERC en *pacientes con HTA, DM tipo 2 o enfermedad cardiovascular establecida*. La mayoría de guías, consideran la posibilidad de ampliar estos criterios a otros grupos de alto riesgo como por ejemplo:

- ✓ Personas mayores de 60 años
- ✓ Obesidad (Índice de Masa Corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>)
- ✓ DM tipo 1 con más de 5 años de evolución.
- ✓ Familiares de primer grado de pacientes con enfermedad renal o con enfermedades renales hereditarias (poliquistosis renal, síndrome de Alport, etc.) o con asociación familiar (glomerulonefritis, nefropatías intersticiales).
- ✓ Enfermedades obstructivas del tracto urinario.
- ✓ Pacientes en tratamiento prolongado con fármacos nefrotóxicos (litio, mesalazina, anticalcineurínicos, antiinflamatorios no esteroideos, etc).
- ✓ Sujetos con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (hiperlipidemia, obesidad, síndrome metabólico, fumadores).
- ✓ Antecedentes de insuficiencia renal aguda.
- ✓ Pacientes con infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes y neoplasias.

Debemos tener en cuenta que si incluyéramos, por ejemplo, todos los individuos con DM o HTA y todos los > 50 años entonces el 50% o más de la población general adulta debería visitar a su médico de cabecera para cribado de la ERC. Por tanto, se están estudiando diversos modelos que combinan criterios de alto riesgo y aún no hay un consenso sobre la relación coste-efectividad, ni del impacto sobre la ERC, ni de la prevención de eventos cardiovasculares.

La mayoría de las guías internacionales incluyen, con un grado de recomendación débil, hacer este cribado mediante la evaluación del FG y de la albuminuria al menos una vez al año. El diagnóstico no debe basarse en una única determinación de FG y/o albuminuria y siempre debe confirmarse su persistencia durante un periodo superior a 3 meses. Al igual que ocurre con otras pruebas diagnósticas, una disminución del FG debería ser interpretado considerando la probabilidad de presencia o no de la enfermedad según la situación clínica del paciente.

## 2.3- Diagnóstico de ERC <sup>1,2,3,4</sup>

### 2.3.1- El filtrado glomerular (FG) como índice de función renal

La valoración del FG es el mejor índice para evaluar la función renal. El FG se mide a través de la depuración o aclaramiento de una sustancia y corresponde al volumen de plasma del que ésta es totalmente eliminada por el riñón por unidad de tiempo. Su medida es de utilidad para identificar la presencia de ERC, monitorizar su progresión, prevenir complicaciones, evitar fármacos nefrotóxicos (p.ej. AINES) y realizar ajustes de dosis de fármacos de eliminación renal. El valor del FG varía en relación a la edad, el sexo y la masa corporal situándose alrededor de 140 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en individuos adultos jóvenes sanos . Valores de FG inferiores a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> se asocian a un aumento de la prevalencia de las complicaciones de la ERC y del riesgo cardiovascular asociado.

Distintas sustancias, exógenas y endógenas, han sido utilizadas para conocer el FG. Entre las exógenas se encuentran la inulina, considerada como el “goldstandard”, así como distintas moléculas marcadas con isótopos radioactivos ( $^{99}\text{Tm}$ - DTPA,  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA,  $^{125}\text{I}$ -iotalamato) y últimamente también no isotópicas (iohexol, iotalamato), todas ellas de difícil implementación en la práctica habitual debido a su laboriosidad, elevado coste económico y necesidad de metodología no disponible, habitualmente, en la mayoría de los laboratorios clínicos. Entre las endógenas, la concentración sérica de creatinina es la prueba más ampliamente utilizada. Se han estudiado distintas proteínas de baja masa molecular, como cistatina C,  $\beta$ -traza proteína y  $\beta$ 2-microglobulina aunque con resultados no concluyentes <sup>18,45,52</sup>.

### 2.3.2- Concentración sérica de creatinina <sup>16,38,50,56</sup> .

La concentración sérica de creatinina es la medida habitualmente utilizada para evaluar la función renal; sin embargo, está afectada por distintas fuentes de variabilidad biológica, múltiples interferencias analíticas e importantes problemas de estandarización.

La concentración sérica de creatinina presenta variaciones importantes en función de la edad, sexo, etnia, masa muscular y tipo de dieta. Además, la relación entre la concentración sérica de creatinina y el FG no es lineal sino hiperbólica, lo que se traduce en una baja sensibilidad diagnóstica en la detección de ERC. Se precisan descensos del FG de al menos el 50% para que la concentración sérica de creatinina se eleve por encima del intervalo de referencia. Este hecho es de especial importancia en determinados grupos de población, como mujeres y ancianos. La evidencia científica disponible actualmente coincide en señalar que la evaluación de la función renal no debe basarse únicamente en los resultados de la concentración sérica de creatinina.

Se han descrito numerosos métodos de determinación de creatinina, tales como la prueba de Jaffé con picrato alcalino en sus diferentes modificaciones y la determinación enzimática.

Métodos para determinar creatinina:

- *Colorimétricos*: – punto final
  - cinéticos
- *Enzimáticos*

Métodos de referencia:

- ✓ Cromatografía Gaseosa (GC) acoplada a Espectrofotometría de Masa por Dilución Isotópica IDMS®  
Método de Referencia.
- ✓ Cromatografía Líquida (LC) acoplada a Espectrofotometría de Masa por Dilución Isotópica (IDMS)®  
Nominado a Método de Referencia.
- ✓ Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC). No son considerados métodos de referencia, pero sí de alto orden. No se usan en la práctica diaria.

Métodos colorimétricos:

Los métodos colorimétricos se basan en la reacción de Jaffé, que data del año 1886★. La creatinina reacciona con el ácido pícrico en medio alcalino formando un complejo de color rojo a una longitud de onda entre 510-520 nm. La creatinina no es la única que reacciona, por eso es que tiene baja especificidad. Existen interferentes positivos, entre ellos las proteínas, glucosa, acetoacetato, ácido ascórbico y ácido úrico, e interferentes negativos, y de ellos el más importante es la bilirrubina. Frente a muestras con bilirrubinas elevadas, los valores de creatinina se ven disminuidos porque la bilirrubina en el medio alcalino se oxida a biliverdina formando un compuesto incoloro que disminuye el color de la reacción. Otra interferencia negativa, pero que adquiere más relevancia en neonatología es la hemoglobina de origen fetal, que a diferencia de la hemoglobina del adulto, es resistente al álcali; de esta manera, hace que cambie lentamente el color a lo largo

del curso de la reacción, alterando y disminuyendo la coloración de la reacción. Basado en la reacción de Jaffé, en los métodos colorimétricos, existen dos formas de efectuar la lectura:

- ✓ Punto Final, en sus dos variantes, con o sin desproteínización. La desproteínización es útil para eliminar la interferencia por proteínas, utilizando como desproteínizante el ácido tricloroacético (TCA) al 10%, u otros como el ácido fosfotúngstico. El uso de desproteínizantes es de larga data, y se utilizó en el antiguo método de referencia, el método de Owen (1954). Con el método de punto final, aún incorporando la desproteínización, no se eliminan los otros interferentes positivos, ni los negativos.
  
- ✓ Cinéticos, son útiles para minimizar las interferencias positivas. Al efectuar la lectura en autoanalizadores, se permiten múltiples puntos de lectura. Las interferencias positivas se logran minimizar ya que poseen distinta velocidad de reacción. Hay algunos interferentes positivos de reacción muy rápida, con los cuales en los primeros 10 segundos se considera que ya se produjo su reacción, como, por ejemplo, el acetoacetato. La gran mayoría son productos de reacción más lenta, reaccionan entre 3 a 5 minutos, tales como las proteínas, glucosa, ácido ascórbico y ácido úrico. Otro interferente positivo son las cefalosporinas de 1ra, 2da y 4ta generación, las cuales no se pueden eliminar por velocidad de reacción, por lo tanto, representan una limitante.

En cuanto a los tiempos de lectura a realizar, lo importante es efectuar no sólo la lectura al principio pues reaccionarían solo los interferentes de reacción rápida, sin reaccionar la creatinina. Ni tampoco realizar un único punto al final porque se leerían tanto creatinina como interferentes. A modo de ejemplo, lo ideal es efectuar dos lecturas, una primera lectura rápida a los 10 segundos para eliminar interferentes de reacción rápida, y una segunda lectura a los 120 segundos, antes que actúen los interferentes de reacción lenta, y la creatinina ya haya reaccionado. La diferencia de estos dos tiempos de lectura es directamente proporcional a la concentración de creatinina.

Para minimizar aún más las interferencias, tanto las positivas como las negativas, en el método cinético de algunos equipos comerciales disponibles en el mercado, se contempla el uso de la compensación (*offset*) y el blanco de muestra (*rate-blank*)<sup>56</sup>.

La compensación minimiza aún más las interferencias positivas. La curva de calibración está corregida con una ordenada al origen más negativa cuyo valor, dependiendo de la marca del equipo comercial que se utilice, varía desde  $-0,2$  hasta  $-0,4$ . La información figura en el inserto del equipo comercial. (Para el caso del equipo Modular Roche® los resultados para suero o plasma se corrigen en  $-0.3$  mg/dL).

El blanco de muestra minimiza las interferencias negativas, de las cuales la bilirrubina es la más importante. Consiste en hacer una primera lectura de la reacción, midiendo la absorbancia de la muestra con el hidróxido de sodio y luego una segunda lectura, que es la propia de la reacción cuando se agrega el picrato y sustraer la segunda lectura de la primera. Según lo que está descrito en la literatura, a través del blanco de muestra se corrige la interferencia de bilirrubina de hasta 10 mg/dL. Constituye una corrección importante, pero en neonatología, en donde quizás se observen valores de bilirrubina mayores que 10 mg/dL, representaría aún una limitación.

El método de Jaffé cinético con compensación y con blanco de muestra, resultaría comparable al método enzimático si se tienen en cuenta las siguientes limitaciones: pacientes neonatos (bilirrubina y hemoglobina fetal), pacientes bajo tratamientos con cefalosporinas, y considerar que la compensación no es tan útil en muestras con inusual concentración de proteínas (macroglobulinemia) o en pacientes pediátricos, por sus menores valores de creatinina o en adultos con baja concentración de proteínas y/o de creatinina.

## Métodos enzimáticos

Actualmente, se está tendiendo a usar métodos enzimáticos porque son los de mayor especificidad, exactitud y precisión, y dentro de la práctica diaria son los métodos de laboratorio que tienen resultados más comparables a un método de referencia. Los métodos enzimáticos permiten trabajar con muestras con concentraciones de bilirrubinas de hasta 25 mg/dL, resultando ser los métodos de elección para medir creatinina en neonatología. Además, no poseen otras interferencias tales como la hemoglobina fetal, proteínas, glucosa, acetoacetato y cefalosporinas. Son un posible método de referencia aplicable a los laboratorios de rutina.

Existen diferentes métodos enzimáticos adaptables a autoanalizadores:

1. Uno de los más utilizados se basa en la determinación de sarcosina mediante la hidrólisis de la creatinina merced a la acción de la creatininasas y creatinasa. Posteriormente, por acción de la sarcosina-oxidasa y en presencia de oxígeno, la sarcosina se oxida, generando glicina, formaldehído y peróxido de hidrógeno. La reacción es catalizada por peroxidasa. La intensidad cromática es directamente proporcional a la concentración de creatinina. El peróxido de hidrógeno liberado se mide por una reacción de Trinder modificada. El peróxido de hidrógeno reacciona con la 4-aminofenazona y el ácido 2,4,6-triiodo-3-hidroxibenzoico (se agrega este aceptor más eficiente del  $H_2O_2$ , para que no compita la bilirrubina), formando un cromógeno de quinonimina (lectura a 505 nm), resultando en una cuantificación precisa y específica de la concentración de creatinina.
2. Otro método enzimático para medir creatinina, y que está disponible en el mercado es el que utiliza la enzima creatinina-amidohidrolasa. El método consiste en cuatro pasos de reacción, pero en definitiva lo que se mide es la disminución del NADH (lectura a 340 nm). A diferencia del otro método

enzimático que es con lectura fotométrica fuera del rango UV, éste es con lectura en UV. Este método está disponible en el mercado y tiene una excelente correlación con el método de referencia.

### Métodos de referencia

Los métodos de referencia no se usan en la práctica diaria ya que son muy laboriosos, pero sí es importante tener en cuenta que los que se utilicen en la práctica diaria estén contrastados contra estos métodos de referencia.

1. El método de referencia es la Cromatografía Gaseosa(GC) asociada a la Espectrofotometría de Masa por Dilución Isotópica (IDMS), según lo determina el *Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine* (JCTLM). Es un método laborioso y requiere de un paso previo a la GC, en el cual, por un intercambio catiónico, se hace una derivatización previa de la creatina a creatinina. Es el método de mayor especificidad y con el menor coeficiente de variación ( $CV < 0,3\%$ ).
2. Hay una tendencia a nominar como método de referencia a la Cromatografía Líquida (LC) asociada a Espectrofotometría de Masa por Dilución Isotópica (IDMS). No necesita el paso de la derivatización. Presenta excelente especificidad y bajo sesgo ( $< 0,2\%$ ).
3. Existen otros tipos de métodos que hacen reacciones múltiples de sucesivas espectrofotometrías de masa, y finalmente se acoplan a una cromatografía líquida. Estos también son métodos considerados de referencia, con una excelente exactitud y precisión. Triple- Cuádruple Espectrofotometría de Masa (TANDEM-MS) (Múltiples reacciones de monitoreo) - Cromatografía Líquida (LC-MS-MS).

## Materiales de referencia

Los materiales de referencia (“SRM”) se utilizan para valorar la eficacia de métodos de alto orden y de rutina provistos por el fabricante, a la vez que sirven para validar materiales de referencia secundarios. El calibrador que se utilice debe estar contrastado contra un material de referencia (esto se especifica en el inserto del calibrador). Los materiales de referencia están validados o estandarizados contra métodos de referencia IDMS, y son provistos por distintos organismos, tales como el Colegio Americano de Patólogos (CAP), o el *National Institute of Standards and Technology* de Estados Unidos (NIST). De esta forma, gracias a la utilización de los materiales de referencia, se logra en la medición de creatinina trazabilidad a un método de IDMS, tanto para métodos de rutina como de referencia.

### 2.3.3- Depuración o aclaramiento de creatinina

la depuración de creatinina, calculado a partir de la concentración sérica de creatinina y de su excreción en orina de 24 horas, es el método mayoritariamente empleado como medida de FG. Sin embargo, presenta una serie de limitaciones importantes:

- ✓ La sobreestimación, en individuos con función renal normal, del FG entre un 10-20% respecto al obtenido mediante el aclaramiento de inulina, debido a la secreción de creatinina a nivel del túbulo proximal. Dicha secreción es, además, variable para un mismo individuo y entre individuos y aumenta a medida que disminuye el FG, llegando a valores de incluso el 70% para FG inferiores a 40 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.
- ✓ Los inconvenientes que suponen para el paciente la recogida de orina de 24 horas.
- ✓ Los errores cometidos durante el proceso de recogida de la orina de 24 horas, que afectan sobre todo a niños y ancianos.
- ✓ La importante carga laboral que representa para las salas de hospitalización y para el laboratorio trabajar con orinas de 24 horas (elaboración y explicación de las normas de recogida, interrogatorio

personalizado a cada paciente para valorar la idoneidad de la recogida, la homogeneización, medición de volumen y obtención de alícuotas para posterior análisis).

La evidencia científica existente indica que el aclaramiento de creatinina sobrestima el verdadero valor del FG, no proporcionando, en general, mejor estimación del mismo respecto al obtenido mediante el uso de ecuaciones que tengan en cuenta las variables de confusión que afectan la relación entre la concentración sérica de creatinina y el valor del FG. Del mismo modo, las ecuaciones que han utilizado el aclaramiento de creatinina como “gold-standard” en su proceso de desarrollo y validación tienden a sobreestimar el verdadero FG.

Esta recomendación hace referencia únicamente a la utilización de orina de 24 horas para medir el aclaramiento de creatinina y no a su uso en otras circunstancias (evaluación del estado nutricional, estudios metabólicos de litiasis, cálculo de la función renal residual en pacientes en tratamiento renal sustitutivo, etc).

#### 2.3.4- Ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular <sup>7</sup>.

Estas ecuaciones tratan de obtener una estimación del FG a partir de la concentración de creatinina sérica, y de algunas variables demográficas y antropométricas (edad, sexo, peso, talla y etnia), obviando la necesidad de recoger orina de 24 horas. Las ecuaciones de estimación del FG son más exactas y precisas que la valoración del mismo a partir de la medida exclusiva de creatinina.

Entre más de 40 ecuaciones de estimación del FG publicadas hasta la fecha, las más conocidas y validadas en distintos grupos de población son las ecuaciones de Cockcroft-Gault, la ecuación del estudio MDRD (“Modification of Diet in Renal Disease”) y CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration).

La ecuación de Cockcroft-Gault <sup>20,23,25</sup> fue publicada en 1976 y ha sido habitualmente utilizada en el ajuste de dosis de fármacos. Se desarrolló para valorar el aclaramiento de creatinina a partir de una población de 236 individuos adultos, de edades comprendidas entre 18 y 92 años, mayoritariamente de sexo masculino y

con un valor medio de aclaramiento de creatinina de 72,7 mL/min. Para la obtención de la ecuación se utilizó un análisis de regresión en el que intervinieron como variables la concentración sérica de creatinina, el aclaramiento de creatinina, la edad y el peso.

La ecuación de MDRD <sup>17,19,21</sup> es el resultado de un análisis retrospectivo del estudio “Modification of Diet in Renal Disease”. El objetivo fue obtener una ecuación que mejorara la exactitud de la fórmula de Cockcroft-Gault y que fuera una *estimación del FG* y no del aclaramiento de creatinina. Se desarrolló a partir de una población de 1070 individuos adultos, de ambos sexos, con predominio de raza blanca y afectados de ERC; se utilizó como medida del FG el aclaramiento con <sup>125</sup>I-*Iotalamato* que presentó un valor medio de 40 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. La ecuación es el resultado de un análisis de regresión múltiple en el que intervinieron 6 variables: las concentraciones séricas de urea, creatinina y albúmina, la edad, el sexo y la etnia, por ello esta ecuación se conoce también como MDRD-6. Finalmente, se validó en una población de 558 individuos afectados de ERC, distintos de los utilizados para la obtención de la misma. El mismo grupo publicó un año después, una versión abreviada de la fórmula con 4 variables (MDRD-4) que no precisa de la concentración sérica de urea ni albúmina, manteniendo la misma eficacia diagnóstica que la fórmula original, pero de más fácil aplicación

Desde hace unos años se está trabajando en el desarrollo de nuevas fórmulas para mejorar la exactitud y precisión de las estimaciones del FG y la predicción de acontecimientos adversos. En el año 2009, el grupo Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD- EPI) <sup>6,58,48,35</sup> publicó una nueva ecuación elaborada a partir de una población con valores de FG más elevados y métodos de creatinina estandarizados. Esta ecuación, conocida como *CKD-EPI*, es recomendada por las nuevas guías KDIGO 2012 dado que presenta una mejor exactitud que MDRD. La imprecisión en valores altos la hace todavía poco útil para clasificar la ERC en los estadios 1 y 2, identificar estados de hiperfiltración y monitorizar entonces la pérdida de FG. Sin embargo, la mejora en la capacidad predictiva del FG, especialmente entre valores de 60 y 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, así como de la predicción de mortalidad global y cardiovascular o del riesgo de presentar

ERC terminal, determinan que en un futuro próximo CKD-EPI debería sustituir las fórmulas anteriores. A su vez, ya se están desarrollando nuevas fórmulas alternativas para mejorar la exactitud diagnóstica (tanto la precisión como el sesgo), por lo que las nuevas guías KDIGO 2012 consideran aceptable el uso de fórmulas alternativas si se ha mostrado que mejoran la exactitud en comparación con la fórmula de CKD-EPI.

En los últimos años, sobre todo a raíz de la divulgación de las guías K/DOQI, se han publicado numerosos trabajos que tratan de valorar el comportamiento de las ecuaciones MDRD y CKD-EPI en grupos de población distintos de los utilizados para la obtención de las mismas <sup>13,15,33,34</sup>. Los resultados obtenidos por los diferentes estudios varían en función de las características de la población estudiada, del “gold-standard” utilizado para valorar el FG y sobre todo del método de determinación de creatinina, lo que dificulta la posibilidad de comparar resultados entre ellos.

En general, el comportamiento de las ecuaciones es distinto en función del valor del FG:

- ✓ Sobreestiman el FG para valores inferiores a 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (especialmente Cockcroft-Gault).
- ✓ Presentan mayor exactitud diagnóstica para valores de FG entre 15 y 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, correspondientes a estadios de ERC 3 y 4 (en especial CKD-EPI).
- ✓ Para valores de FG entre 60 y 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> el comportamiento de las ecuaciones es variable en función del tipo de población estudiada y del método de creatinina utilizado.
- ✓ En el caso de población sana, con FG iguales o superiores a 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, o en pacientes con nefropatía diabética incipiente que cursan con hiperfiltración, las ecuaciones infraestiman el valor real del filtrado (sobre todo MDRD).

En la actualidad MDRD y CKD-EPI, debido a su facilidad de implementación en los informes de laboratorio y sensibilidad en la detección precoz de la ERC, son las ecuaciones recomendadas por la mayoría de sociedades científicas.

**Tabla I. Ecuaciones a utilizar para métodos de medida de creatinina con trazabilidad a IDMS (estandarizados)**

**Ecuación CKD-EPI**

Etnia blanca:

Mujeres

$$\text{Creatinina} \leq 0,7 \text{ mg/dl FGe} = 144 \times (\text{creatinina} / 0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,7 \text{ mg/dl FGe} = 144 \times (\text{creatinina} / 0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Hombres

$$\text{Creatinina} \leq 0,9 \text{ mg/dl FGe} = 141 \times (\text{creatinina} / 0,7)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,9 \text{ mg/dl FGe} = 141 \times (\text{creatinina} / 0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Etnia negra:

Mujeres

$$\text{Creatinina} \leq 0,7 \text{ mg/dl FGe} = 166 \times (\text{creatinina} / 0,7)^{-0,309} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,7 \text{ mg/dl FGe} = 166 \times (\text{creatinina} / 0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Hombres

$$\text{Creatinina} \leq 0,9 \text{ mg/dl FGe} = 163 \times (\text{creatinina} / 0,7)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,9 \text{ mg/dl FGe} = 163 \times (\text{creatinina} / 0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

**Ecuación MDRD –IDMS**

$$\text{FGe} = 175 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si mujer)} \times 1,21 \text{ (si etnia negra)}$$

**Ecuaciones a utilizar para métodos de medida de creatinina sin trazabilidad a IDMS (no estandarizados)**

**Ecuación MDRD 4**

$$\text{FGe} = 186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si mujer)} \times 1,21 \text{ (si etnia negra)}$$

### 2.3.5 Limitaciones en la utilización de las ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular

El cálculo del FG mediante la utilización de ecuaciones requiere que la concentración sérica de creatinina sea estable, por lo que no pueden ser utilizadas en la valoración del FG en el fracaso renal agudo, o en su fase de recuperación, así como tampoco en casos de deterioro transitorio de la función renal en pacientes con ERC. En pacientes hospitalizados es posible realizar una valoración del FG a partir de ecuaciones si bien hay que tener en cuenta su posible inexactitud en casos asociados a procesos comórbidos que cursen con

malnutrición o en aquellos pacientes que reciban fármacos que produzcan interferencias en la determinación de creatinina <sup>4,8,9</sup> .

En determinadas condiciones clínicas, la estimación del FG a partir de una ecuación es inadecuada y se precisa una medida directa del mismo mediante la valoración del aclaramiento renal o plasmático de un marcador exógeno y en su defecto, mediante el aclaramiento de creatinina a partir de la recogida de orina de 24 horas.

**Tabla II. Situaciones clínicas en las que la estimación del filtrado glomerular mediante una ecuación es inadecuada**

- ✓ Individuos que siguen dietas especiales (vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina).
- ✓ Individuos con alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares, parálisis).
- ✓ Individuos con un índice de masa corporal inferior a 19 kg/m<sup>2</sup> o superior a 35 kg/m<sup>2</sup>
- ✓ Presencia de hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis.
- ✓ Embarazo
- ✓ Estudio de potenciales donantes de riñón.
- ✓ Ajuste de dosis de fármacos con elevada toxicidad y de eliminación por vía renal.

Finalmente, la principal limitación en la utilización de las ecuaciones de estimación proviene de la falta de estandarización de los métodos de medida de la creatinina y de los diferentes grados de inexactitud, imprecisión y susceptibilidad a interferencias de los mismos. Todo ello, es responsable de una importante variabilidad interlaboratorio en los resultados de la concentración de creatinina con diferencias clínicamente significativas en las estimaciones del FG obtenidas a partir de las ecuaciones <sup>56</sup>. Este hecho tiene su mayor repercusión en aquellos valores de concentración de creatinina próximos a los límites de referencia, lo que se traduce en una elevada inexactitud en la estimación de FG superiores a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Otra consecuencia importante de la falta de estandarización, radica en la dificultad en conocer el grado de desviación del método de creatinina de un determinado laboratorio en relación al del laboratorio en que se

estimó la ecuación de MDRD. El método utilizado en el laboratorio del estudio MDRD fue un método de Jaffé cinético modificado (Beckman ASTRA CX-3) que produce resultados inferiores, aproximadamente de 20  $\mu\text{mol/L}$  (0,23 mg/dL), con respecto a otros métodos cinéticos.

Posibles soluciones a la falta de estandarización de la creatinina serían la utilización de materiales de calibración con trazabilidad respecto al método de referencia y la utilización de materiales conmutables, en programas de control de calidad, que permitan conocer el grado de desviación de los distintos métodos comerciales con respecto al valor verdadero <sup>16,38,50,56</sup>.

El creciente interés y relevancia de este tema ha dado lugar a la creación de distintos grupos de trabajo internacionales con el objetivo de promover la estandarización de los métodos de medida de creatinina y su armonización.

Durante el año 2006, el National Institute of Standards (NIST) dispuso de un material de calibración (SRM 967) conmutable y con trazabilidad respecto al método de referencia de espectrometría de masas por dilución isotópica (IDMS). Recientemente, el Laboratory Working Group del National Kidney Disease Education Program (NKDEP) ha efectuado unas recomendaciones a los laboratorios clínicos sobre el tipo de ecuación de estimación del FG a utilizar <sup>5</sup>. Así, aquellos laboratorios clínicos que utilicen métodos con trazabilidad respecto a IDMS deberán utilizar las ecuaciones que han sido denominada como MDRD-IDMS y CKD-EPI; los laboratorios que utilicen métodos sin trazabilidad respecto al método de referencia deberán utilizar la ecuación de MDRD-4.

### 2.3.6- Líneas futuras de investigación

Las soluciones a los problemas actuales en la evaluación de la función renal incluyen el desarrollo de nuevas ecuaciones de estimación con mayor exactitud diagnóstica, obtenidas a partir de métodos estandarizados de

creatinina y/u otras magnitudes biológicas. Estas nuevas ecuaciones deberán obtenerse a partir de individuos representativos de la población en relación a la edad, sexo, etnia, índice de masa corporal, grado de filtrado glomerular, patologías asociadas, etc. y se validarán en poblaciones independientes, frente a métodos de referencia de medida del FG. Otro aspecto importante incluye la valoración de la idoneidad de las ecuaciones de estimación en el seguimiento de pacientes con ERC a partir de estudios prospectivos.

Así mismo, es imprescindible avanzar en la estandarización de los métodos de medida de creatinina a la vez que mejorar su imprecisión e inexactitud, para poder aplicar criterios de decisión clínica universales y disminuir la incertidumbre de los valores de FG estimados superiores a  $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ .

### 2.3.7- Recomendaciones

#### 2.3.7.1- Evaluación de la función renal

1. La estimación del filtrado glomerular es el mejor índice para evaluar la función renal.
2. La concentración de creatinina sérica no debe ser utilizada como única magnitud biológica para evaluar la función renal.
3. El filtrado glomerular debe ser estimado a partir de ecuaciones que tengan en cuenta la concentración sérica de creatinina y algunas de las siguientes variables: edad, sexo, etnia, peso y talla. Estas ecuaciones son más exactas que la determinación exclusiva de creatinina en la evaluación de la función renal.
4. La medida del aclaramiento de creatinina mediante la recogida de orina de 24 horas no mejora, salvo en determinadas circunstancias, la estimación del filtrado glomerular obtenido a partir de las ecuaciones.
5. En aquellas circunstancias en que se precise una medida más exacta del filtrado glomerular, por ejemplo el estudio de la función renal en potenciales donantes de riñón, sería aconsejable usar el aclaramiento de marcadores exógenos.

### 2.3.7.2 - Informes del laboratorio clínico

6. En los informes del laboratorio clínico la determinación de creatinina sérica debe acompañarse de una estimación del filtrado glomerular obtenido a partir de ecuaciones de estimación.
7. Los laboratorios que utilizan el Sistema Internacional de Unidades informarán el resultado de creatinina sin decimales (p.ej. 84  $\mu\text{mol/L}$ ). Aquellos laboratorios que expresan la concentración de creatinina sérica en unidades convencionales informarán los resultados de creatinina con una aproximación de 2 decimales (p.ej. 0,95 mg/dL).
8. Mientras no exista una estandarización del método de la creatinina, los laboratorios deberían indicar en el informe clínico que método han utilizado para su determinación.
9. Los informes del laboratorio clínico deben indicar qué ecuación se ha utilizado para la estimación del filtrado glomerular.
10. Los resultados del filtrado glomerular estimado deben informarse del siguiente modo:
  - a. Los valores de FG superiores a 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> deben ser informados como ">60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>" y no con el valor numérico calculado a partir de la ecuación de estimación.  
Ello es así por los siguientes motivos:
    - ✓ Las ecuaciones de estimación de FG ha sido obtenida en individuos con cierto grado de insuficiencia renal.
    - ✓ diferencias metodológicas observadas en la medida de la creatinina son más importantes para aquellos valores de concentración próximos a los límites de referencia, lo que se traduce en una mayor dispersión de los resultados de las estimaciones para valores de FG superiores a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.
    - ✓ Por otro lado, los valores de filtrado glomerular superiores a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> no son diagnósticos, por si mismos, de ERC.

- b. Los valores de filtrado glomerular estimado inferiores o iguales a  $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  deben expresarse con el valor numérico calculado a partir de la ecuación de estimación.

11. Los resultados de la estimación del FG no deben acompañarse de valores de referencia o valores discriminantes. Ello es así por los siguientes motivos:

- No existen estudios sobre valores de referencia de FG estimado en nuestra población.
- Los estadios de clasificación de ERC son los mismos para cualquier grupo de población y no considera diferencias en función de edad, sexo o etnia.
- Aunque un FG inferior a  $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  es diagnóstico de la presencia de ERC, resultados de FG superiores a  $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  no indican por sí solos ausencia de ERC.

12. Los resultados del FG se deberían acompañar de un comentario que facilite su interpretación clínica.

13. En caso de FG estimados  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  al resultado debería añadirse el comentario de que el resultado debe ser reconfirmado en una nueva analítica realizada al menos 1 mes después.

| Tabla III. Sugerencias de comentarios los resultados de filtrado glomerular estimado |  |
|--|--|
| Filtrado glomerular estimado ( ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )                          | Comentario   |
| ≥ 60   | Los valores de filtrado glomerular estimado ≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> son inexactos. Filtrado glomerular normal o compatible con ERC estadio 1 ó 2 |
| 30 - 59  | Filtrado glomerular estimado indicador de ERC estadio 3  |
| 15 - 29  | Filtrado glomerular estimado indicador de ERC estadio 4  |
| < 15   | Filtrado glomerular estimado indicador de ERC estadio 5  |

#### 2.4 - Evaluación de la lesión renal

##### ✓ Albuminuria

La presencia de concentraciones elevadas de proteína o albúmina en la orina, de forma persistente, es un signo no sólo de lesión renal sino que muchas veces es signo de “daño sistémico”, más allá del riñón <sup>2</sup>. Distintos estudios han mostrado la importancia de la proteinuria en la patogenia de la *progresión* de la ERC así como la relación de la albuminuria con el *pronóstico* renal y con la *mortalidad* en diversas poblaciones de modo *independiente* del FG y otros factores de riesgo clásicos de enfermedad cardiovascular <sup>3,5</sup>.

La albuminuria constituye, juntamente con el FG, la base del diagnóstico y clasificación en estadios actual de la ERC. Su presencia identifica un subgrupo de pacientes con un riesgo superior de progresión de la enfermedad y con más morbimortalidad cardiovascular.

La orina de 24 horas es el espécimen más adecuado para valorar la proteinuria o la albuminuria. No obstante, los problemas asociados a la recogida de orina de 24 horas han llevado a buscar

especímenes alternativos como la primera orina de la mañana u orinas aleatorias. Para eliminar variaciones relacionadas con el grado de hidratación, los resultados se deben expresar en relación a la concentración de creatinina en la orina. Diversos trabajos demuestran que hay una elevada correlación y concordancia entre las concentraciones del cociente proteína/creatinina (PR/CR) y/o albúmina/creatinina (A/CR) obtenidas en muestras de orina respecto a la excreción de proteína y/o albúmina en orina de 24 horas. A pesar de la importancia de la detección y monitorización de la albuminuria/proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la ERC, no hay un consenso entre las diversas guías de práctica clínica publicadas en los últimos años, sobre diversos aspectos relacionados con su medición, cuáles son los valores que indican su presencia y si ésta debe ser definida en términos de albúmina o de proteína <sup>4.8.9.11</sup>.

En la actualidad, varias guías recomiendan la medición del cociente A/CR en orina, preferentemente en la primera orina de la mañana. El cociente A/CR es un marcador más sensible que la proteinuria en el contexto de ERC secundaria a DM, HTA o enfermedad glomerular, que son las causas más frecuentes de ERC en el adulto. Por este motivo, para la detección y monitorización, así como la nueva clasificación en estadios y pronóstico de ERC debería valorarse la presencia de proteinuria mediante la determinación del cociente A/CR. En el caso de pacientes con ERC diagnosticada y proteinuria significativa (p. ej. A/CR > 300-500 mg/g) se podría realizar la monitorización a partir del cociente PR/CR por tratarse de una determinación más económica. Para considerar que una persona tiene albuminuria son necesarios dos valores elevados en tres muestras obtenidas durante un periodo de 3 a 6 meses.

Como ya hemos dicho, el valor y la persistencia de la albuminuria se correlacionan estrechamente con el pronóstico renal y vital de los pacientes con ERC, pero también debemos considerar que la albuminuria es un marcador importante e independiente de riesgo cardiovascular global (disfunción endotelial, remodelado arterial) y no únicamente un marcador de enfermedad renal. La presencia única de albuminuria, sin ninguna otra manifestación de daño renal está puesta en entredicho por

varios autores como un criterio único y específico de ERC, ya que se puede detectar en otras patologías (obesidad, tabaquismo, dermatitis, artritis).

Los nefrólogos deben reconocer que aunque se utilice el término de albuminuria más que el de proteinuria, la pérdida de otras proteínas podría ser importante en la patogénesis de la enfermedad renal, pronóstico y sus complicaciones. En este sentido debe recordarse que la determinación de proteinuria incluye no sólo la cuantificación de albúmina sino también la de proteínas de bajo peso molecular como proteínas de origen tubular o cadenas ligeras de inmunoglobulinas.

✓ **Alteraciones en el sedimento urinario**

La presencia en el sedimento urinario de hematuria y/o leucocitaria durante más de tres meses, una vez se ha descartado la causa urológica o la infección de orina (incluida la tuberculosis urinaria), pueden ser indicio de glomerulonefritis, pielonefritis o nefritis túbulo-intersticiales crónicas.

El sedimento urinario no se considera una prueba de cribado, aunque en las revisiones médicas de empresa o en análisis rutinarios suele realizarse.

✓ **Imágenes radiológicas patológicas**

La ecografía renal permite en primer lugar descartar la presencia de patología *obstructiva* de la vía urinaria<sup>6</sup> pero también identificar anomalías estructurales que indican la presencia de daño renal, como puede ser la disminución del grosor parenquimatoso, cicatrices corticales, un aumento difuso de ecogenicidad, o hallazgos más específicos como quistes múltiples con riñones grandes y disminución del FG, que pueden llevar al diagnóstico de poliquistosis renal.

En presencia de antecedentes familiares conocidos, los criterios actuales de poliquistosis renal autosómica dominante son:

- 15-39 años: 3 o más quistes unilaterales o bilaterales
- 40-59 años: 2 o más quistes en cada riñón
- 60 años o más: 4 o más quistes en cada riñón

- Menos de 2 quistes en > 40 años es suficiente para excluir la enfermedad.

Los quistes aislados NO son un criterio por ellos mismos de daño renal (los quistes simples son extraordinariamente frecuentes con la edad (24% > 40 años, 50% > 50 años, 100% > 90 años) y no son causa de ERC. Como en el caso del sedimento, sólo deben realizarse estudios por la imagen en pacientes con ERC o en las personas que tienen antecedentes familiares o situación de riesgo de desarrollarla, así como es especialmente importante en varones mayores de 60 años con ERC de reciente diagnóstico para descartar patología obstructiva.

Determinadas alteraciones observadas en las pielografías, tomografías, resonancias o gammagrafías que pueden ser causa de alteraciones de la función renal, se pueden considerar también criterios de daño renal.

#### ✓ Alteraciones histológicas

La biopsia renal proporciona el diagnóstico directo, anatómico y patológico de la enfermedad renal en los casos de enfermedades glomerulares, túbulo-intersticiales, vascular y enfermedades sistémicas con afectación renal que pueden ser tributarias de tratamientos específicos y también en algunos casos de insuficiencia renal aguda. La indicación de biopsia forma parte del ámbito del especialista en nefrología.

## 2.5 - Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica

De acuerdo con el FG calculado o estimado con las diversas fórmulas, se clasifica la ERC en los siguientes estadios <sup>9,11 47</sup>:

Tabla IV. Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica

| Estadio ERC | FG ( ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Descripción                                |
|-------------|-----------------------------------|--|
| 1           | ≥90                               | <i>Daño renal</i> con FG normal            |
| 2           | 60 - 89                           | <i>Daño renal</i> y ligero descenso del FG |
| 3A          | 45 - 59                           | Descenso ligero-moderado de FG             |
| 3B          | 30 - 44                           | Descenso moderado de FG                    |
| 4           | 15 - 29                           | Descenso grave de FG                       |
| 5           | < 15                              | Falla renal                                |

\* FG: filtración glomerular

- ✓ Las alteraciones deben confirmarse durante al menos 3 meses.
- ✓ En el caso de FG entre 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sin la presencia de daño renal (sin albuminuria/proteinuria elevada y con sedimento e imagen renal normales) se habla de *FG disminuido sin ERC* (una situación frecuente en las personas mayores). Estos pacientes no deben ser sometidos a ninguna intervención específica.
- ✓ Los estadios 3-5 son los que se conocen habitualmente como *insuficiencia renal*.
- ✓ No todas las sociedades aceptan la división del estadio 3 en dos subgrupos: 3A y 3B, pero es útil para determinar la prioridad de la derivación y las diferencias de riesgo y publicaciones recientes defienden su utilización.
- ✓ Un FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> confirmado en un intervalo de tiempo mínimo de 3 meses, *con o sin daño renal*, es siempre diagnóstico de ERC especialmente si hay factores de riesgo por enfermedad renal (y se han descartado fármacos o factores agudos que pueden inducir a una disminución transitoria del filtrado glomerular).
- ✓ Es probable que añadir una "p" de proteinuria resulte útil como marcador de pronóstico y para subrayar objetivos terapéuticos (por ejemplo estadio 3Bp, 4p).

- ✓ En las personas trasplantadas renales se utilizan los estadios 1T, 2T, 3T, 4T y 5T.

Debemos resaltar que esta clasificación, actualmente aceptada, de la ERC (KDOQI-NKF 2002) está siendo motivo de debate por diversos autores, sobre la base, sobre todo, de posibles mejoras en la estimación del FG con nuevas fórmulas y la inclusión o no de albuminuria en cada estadio de la clasificación.

## CAPITULO III

### A.- HIPOTESIS Y VARIABLES

#### Hipótesis principal:

- ✓ Los valores de filtración glomerular obtenidos mediante el estudio analítico de la depuración de creatinina en orina de 24 horas presentan un alto grado de concordancia con las ecuaciones MDRD y CKD- EPI en pacientes adultos con Enfermedad Renal Crónica.

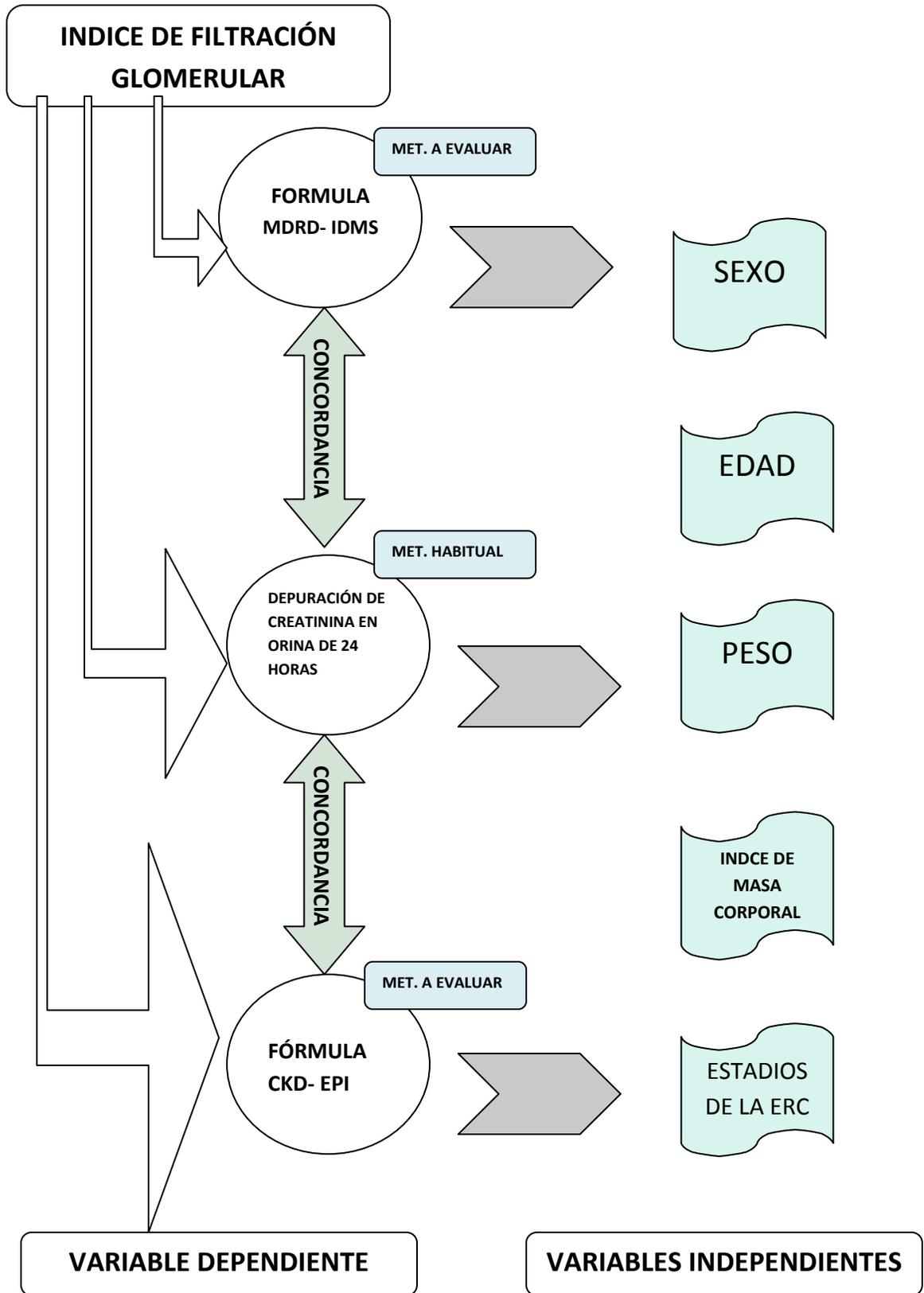
#### Hipótesis secundarias:

- ✓ Los valores de sesgo, dispersión, precisión y exactitud de cada una de las ecuaciones (MDRD, CKD- EPI) para estimar el Filtrado glomerular, presentan valores óptimos los cuales garantizan su equivalencia con la depuración de creatinina en orina de 24 horas.
- ✓ Variables como edad, sexo, índice de masa corporal, niveles séricos y urinario de creatinina, no son determinantes de sesgo o desviación para la estimación del filtrado glomerular por las ecuaciones MDRD y CKD- EPI en nuestra población de estudio.
- ✓ Los valores de filtración glomerular obtenidos mediante el estudio analítico de la depuración de creatinina en orina de 24 horas presentan un alto grado de concordancia con las ecuaciones MDRD y CKD- EPI en pacientes adultos estratificados según estadios de la Enfermedad Renal Crónica.

#### Variables:

| Tabla V. variables de estudio  |  |
|--|--|
| DEPENDIENTE  | INDEPENDIENTES   |
| Índice de filtración glomerular (IFG) determinado por:<br>Depuración de creatinina en orina de 24 horas y las<br>Ecuaciones Cockcroft-Gault, MDRD y CKD- EPI | Edad<br>Sexo<br>Peso<br>Índice de masa corporal<br>Creatinina sérica<br>Estadio de ERC |

B.-DIAGRAMA DE VARIABLES:



## C.- DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

| <b>Tabla VI. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES</b>   |   |  |               |
|--|---|--|---------------|
| <b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>  | <b>INDICADORES</b>  | <b>UNIDADES O CATEGORIAS</b>   | <b>ESCALA</b> |
| Edad   | Número de años cumplidos al momento del estudio   | Años   | Razón         |
| Sexo   | Relación de características sexuales secundarios  | Masculino<br>Femenino  | Ordinal       |
| Peso   | Magnitud física que permite indicar la cantidad de materia que contiene un cuerpo   | Kilogramos   | Razón         |
| Índice de masa corporal (IMC)  | Relación entre la masa y la talla de una persona  | Kg/m <sup>2</sup>  | Razón         |
| Creatinina sérica  | Producto final del metabolismo proteico   | mg/dL  | Razón         |
| Creatinina urinaria  | Producto final del metabolismo proteico   | mg/dL  | Razón         |
| Estadios de la Enfermedad Renal crónica (ERC)  | Grado de disminución de la función renal valorada por el índice de filtración glomerular  | Estadio 1<br>Estadio 2<br>Estadio 3a<br>Estadio 3b<br>Estadio 4<br>Estadio 5 | Intervalo     |
| <b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>  | <b>INDICADORES</b>  | <b>UNIDADES O CATEGORIAS</b>   | <b>ESCALA</b> |
| Índice de filtración glomerular (IFG) determinado por:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>✓ -Depuración de creatinina en orina de 24 horas</li> <li>✓ Ecuaciones MDRD y CKD- EPI</li> </ul> | Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. | ml/min/1.73m <sup>2</sup>  | Razón         |

## D.- INDICADORES DE VARIABLES

### VARIABLE DEPENDIENTE

- ✓ Índice de filtración glomerular (IFG)

Medición del IFG según la fórmula habitual:

Calculada a partir de la concentración sérica de creatinina y de su excreción en orina de 24 horas

$(\text{Cr urinaria} / \text{Cr sérica}) \times (\text{Diuresis} / 1440) \times (\text{Superficie corporal} / 1.73)$

Estimación del FG según la ecuación MDRD-IDMS (\*)

$\text{FGe} = 175 \times (\text{Cr sérica})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times 0,742 \text{ (si mujer)} \times 1,21 \text{ (si etnia negra)}$

Estimación del FG según la ecuación CKD-EPI (\*)

*Etnia blanca:*

*Mujeres*

$\text{Cr sérica} < 0,7 \text{ mg/dL} \quad \text{FGe} = 144 \times (\text{Cr sérica} / 0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$

$\text{Cr sérica} > 0,7 \text{ mg/dL} \quad \text{FGe} = 144 \times (\text{Cr sérica} / 0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$

*Hombres*

$\text{Cr sérica} < 0,9 \text{ mg/dL} \quad \text{FGe} = 141 \times (\text{creatinina} / 0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$

$\text{Cr sérica} > 0,9 \text{ mg/dL} \quad \text{FGe} = 141 \times (\text{creatinina} / 0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$

*Etnia negra:*

*Mujeres*

$$\text{Creatinina} < 0,7 \text{ mg/dL FGe} = 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,7 \text{ mg/dL FGe} = 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

*Hombres*

$$\text{Creatinina} < 0,9 \text{ mg/dL FGe} = 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,9 \text{ mg/dL FGe} = 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

## VARIABLES INDEPENDIENTES

- ✓ **Peso, Talla, Índice de Masa Corporal (IMC)**

A cada paciente se le determinó el peso con una balanza calibrada, marca Detecto®, con capacidad de 140 kg, en ropa ligera y sin zapatos. La estatura se determinó con un tallímetro, siguiendo protocolos estandarizados. IMC= peso actual (kg)/estatura (m<sup>2</sup>).

- ✓ **Creatinina sérica y urinaria**

La determinación de la creatinina sérica y urinaria se realizó mediante la técnica de Jaffé, método cinético con medición de blanco, con trazabilidad frente al método de referencia de espectrometría de masas con dilución isotópica (IDMS).

El principio del test se basa en que la creatinina reacciona con el ácido pícrico en medio alcalino, para formar un tautómero de picrato de creatinina. La intensidad de la reacción es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra y es medida espectrofotométricamente a 510 nm. La prueba emplea la determinación del blanco para minimizar las interferencias inespecíficas por cromógenos no-creatinina.

Para la determinación de creatinina sérica y urinaria se utilizó el analizador ROCHE/Hitachi MODULAR®

✓ **Edad**

Se tomo dicha información del DNI de cada paciente o de las fuentes de datos de ESSALUD, expresados en número de años cumplidos al momento del estudio.

✓ **Estadios de La Enfermedad Renal Crónica (ERC)**

En base al Índice de Filtración Glomerular (IFG) la ERC se clasifica en 5 estadios, a destacar que en los estadios iniciales (1 y 2) el valor del filtrado glomerular no es diagnóstico por sí mismo y precisa de la presencia de algún marcador asociado de lesión renal.

## CAPITULO IV

### A.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

#### A.1.- Enfoqué

Esta investigación está guiada predominantemente por el paradigma cuantitativo ya que se determinaran parámetros sanguíneos y urinarios que permitan comparar el índice de filtración glomerular mediante las ecuaciones descritas (MDRD y CKDEPI) y la depuración de creatinina en orina de 24 horas para validar las mismas y por medio de estas diagnosticar ERC en pacientes que acudan al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, se obtendrán datos numéricos que serán tabulados estadísticamente.

#### A.2.- Modalidad Básica de la Investigación

De Campo: Porque se investigará en el laboratorio clínico, en consulta externa, hospitalización y archivos estadísticos, es decir el contacto directo del investigador con la realidad.

#### A.3.- Niveles de Investigación

Descriptiva: Se estimara la filtración glomerular aplicando las ecuaciones (MDRD y CKDEPI) para luego compararlas con la depuración de creatinina en orina de 24 horas considerándose este ultimo como método referencial para determinar ERC.

Asociación de Variables: Concordancia, lo cual permitirá la utilización de una de las ecuaciones para una medición con una alta performance del Índice de filtración glomerular y la determinación de ERC.

En la investigación clínica y de laboratorio es frecuente preguntarse si dos procedimientos analíticos A y B son equivalentes en los resultados que emiten. En este contexto se desea evaluar la equivalencia de los resultados emitidos por ambos métodos, asumiendo que la veracidad del procedimiento A está exhaustivamente documentada y el mismo puede representar un procedimiento físico, inmunológico, biológico o químico con un rendimiento analítico conocido (depuración de creatinina en orina de 24 horas). Por su parte, el procedimiento B representa aquel cuya veracidad se desea verificar por contrastación con el

procedimiento A (ecuaciones para estimar el filtrado glomerular). Para dar respuesta a esta pregunta es necesario conducir el siguiente diseño experimental:

- (1) Se tienen N muestras biológicas frescas.
- (2) Se determina creatinina sérica, creatinina urinaria, se mide talla, peso se calcula el Índice de masa corporal y superficie corporal de cada integrante de nuestra población de estudio.
- (3) Se determina el índice de filtrado glomerular mediante el procedimiento A.
- (4) Se estima el índice de filtración glomerular mediante el procedimiento B.
- (5) Sea X: resultados obtenidos mediante el procedimiento A.

Y: resultados obtenidos mediante el procedimiento B.

La serie de valores generados de esta manera: (X, Y), se somete a un proceder estadístico particular que deberá constatar si ambas determinaciones son en esencia equivalentes o no.

## **B.- TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Estudio de tipo descriptivo, de corte transversal con componente analítico y que tiene como fin establecer y comparar el índice de filtración glomerular a través del método clásico (depuración de creatinina en orina en 24 horas) con la ecuaciones MDRD y CKD- EPI en pacientes adultos con Enfermedad Renal Crónica, atendidos por el laboratorio central del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, entre octubre del 2012 y abril del 2013.

## C.- POBLACIÓN Y MUESTRA

### Universo:

La población del estudio está representada por adultos mayores de 18 años, de ambos sexos, con orden de laboratorio de depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 horas, atendidos por el laboratorio central del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, entre octubre del 2012 y abril del 2013.

### Muestra:

Para la ejecución del presente trabajo de investigación, se emplearon los datos procedentes de una cohorte de 1336 pacientes, 719 mujeres y 617 hombres, de edades comprendidas entre 18 y 97 años, para quienes, entre octubre del 2012 y abril del 2013, se solicitó la medida de depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 horas para valoración del índice de filtración glomerular en la Unidad del Laboratorio Central del Hospital "Edgardo Rebagliati Martins".

Los resultados de los índices de filtración glomerular obtenidos a partir del método clásico o habitual (depuración de creatinina en orina de 24 horas), sirvió para asignar en nuestra muestra de estudio el estadio clínico de la Enfermedad Renal Crónica (1, 2, 3, 4 y 5).

### Criterios de Inclusión:

- ✓ Del grupo de pacientes con índice de filtración glomerular superior a  $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  sólo fueron incluidos los casos que presentaron proteinuria patológica ( $\geq 150 \text{ mg/día}$ ) valorada a partir de la eliminación de proteínas totales en orina de 24 horas.
- ✓ Edad mayor o igual a 18 años, de ambos sexos, con pedido de depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 horas

#### Criterios de exclusión:

- ✓ Personas con peso corporal extremo: índice de masa corporal (IMC)  $< 19 \text{ kg/m}^2$  o  $> 35 \text{ kg/m}^2$ .
- ✓ Personas con superficie corporal mayor de  $2.5 \text{ m}^2$  o menor de  $1 \text{ m}^2$ .
- ✓ Pacientes de los que no se disponía de alguna de las variables necesarias para estimar el índice de filtración glomerular: edad, peso, talla y sexo.
- ✓ Pacientes que informaban la incidencia de algún fallo en la recolección de orina de 24 horas.
- ✓ Muestras donde se detecto irregularidades en la recolección de orina de 24 horas por medio del cálculo de la excreción de creatinina por kilogramo de peso corporal y por día.
- ✓ Pacientes amputados.
- ✓ Embarazadas.
- ✓ Pacientes con indicios de sobrecarga de volumen manifiesta (presencia de edema o ascitis).

#### D.- MATERIALES Y MÉTODOS

El actual trabajo es un estudio corte transversal con componente analítico, realizado en pacientes atendidos en el Laboratorio central del Hospital de EsSalud Edgardo Rebagliati Martins entre octubre del 2012 a abril del 2013.

En dicha atención se determina de forma sistemática la depuración renal de creatinina mediante la recogida de orina de las 24 horas previas a la extracción de sangre. Los pacientes reciben antes instrucciones orales y escritas para una correcta recogida de la orina. En el momento de realizar la analítica, son interrogados sistemáticamente sobre la recogida adecuada de la orina; en caso de sospecha de error, no se procede al cálculo de la depuración, y la muestra es descartada para el estudio. Para evaluar si la recolección de orina había sido correcta se utilizó el método de Wasler para el cálculo de la excreción teórica de creatinina por día en relación con el peso del paciente, basándonos en que la excreción diaria de creatinina no superara la media  $\pm$  una desviación estándar de la excreción teórica correspondiente según edad sexo y peso. De esta forma sólo se incluyeron pacientes que hubiesen recolectado correctamente la orina.

Fórmula de Walser (1990) <sup>52,54</sup>

Hombres Ocre  $V = 28,2 - 0,172 \times \text{edad en años}$

Mujeres Ocre  $V = 21,9 - 0,115 \times \text{edad en años}$

Ocre  $V =$  excreción de creatinina en mg/kg/día

El resultado lo comparamos con los valores de la siguiente tabla.

| Edad          | Edad          | Ocre V              |
|---------------|---------------|---------------------|
| Rango en años | Media en años | mg/kg/24h $\pm 1DS$ |
| 18-29         | 24,6          | 23,6 $\pm 5,0$      |
| 30-39         | 34,6          | 20,4 $\pm 5,1$      |
| 40-49         | 46,2          | 19,2 $\pm 5,8$      |
| 50-59         | 54,4          | 16,9 $\pm 4,6$      |
| 60-69         | 64,6          | 15,2 $\pm 4,0$      |
| 70-79         | 74,4          | 12,6 $\pm 3,5$      |
| 80-92         | 85,1          | 12,1 $\pm 4,1$      |

Resultado fuera de rango de excreción teórica de creatinina en 24 horas, determina una inadecuada recolección de la orina por exceso o defecto.

La depuración de creatinina (Dep Cr) se determinó en su forma corregida (relativa) a la altura y peso por superficie corporal según DuBois <sup>24</sup>. Al mismo tiempo, se hizo una estimación del mismo mediante las MDRD-IDMS y CKD EPI utilizando el calculador de la Sociedad Española de Nefrología disponible en la página web <http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>.

Las concentraciones de creatinina en suero y en orina se determinaron por un método de Jaffé cinético compensado (Roche Diagnostics) que presenta trazabilidad frente al método de referencia IDMS. Los valores de creatinina se expresaron en mg/dL y los valores de filtración glomerular en ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

En orina, las proteínas totales se cuantificaron por un método turbidimétrico con cloruro de bencetonio, los valores se expresaron en gramos/24 horas (g/24hrs).

Las determinaciones de creatinina juntos con la de la proteinuria se realizaron de forma automatizada en el autoanalizador Modular Roche/Hitachi SWA. Los coeficientes de variación interna fueron los siguientes: creatinina en suero: 1,8% (para una concentración media de 4,12 mg/dl); creatinina en orina 1,03% (para una concentración media de 100 mg/dl).

**Tabla VII. Ecuaciones para estimar la filtración glomerular ( FGe), la superficie corporal (SC) y la fórmula de Walser para evaluar la correcta recolección de orina de 24 horas.**

**Depuración de creatinina en recolección de orina de 24 hs**

Dep Cr = creatinina urinaria (mg/dL)/creatinina sérica(mg/dL) x volumen diuresis día/1440 x SC según DuBois/1.73m<sup>2</sup>

**MRDM- IDMS:**

IFG= 175 x (Cr sérica)<sup>-1,154</sup> x (edad)<sup>-0,203</sup> x 0,742 (si mujer) x 1,21 (si etnia negra)

**CKD-EPI:**

*Etnia blanca:*

**Mujeres**

Cr sérica < 0,7 mg/dL FGe = 144 x (Cr sérica /0,7)<sup>-0,329</sup> x (0,993)<sup>edad</sup>

Cr sérica > 0,7 mg/dL FGe = 144 x (Cr sérica /0,7)<sup>-1,209</sup> x (0,993)<sup>edad</sup>

**Hombres**

Cr sérica < 0,9 mg/dL FGe = 141 x (Cr sérica /0,9)<sup>-0,411</sup> x (0,993)<sup>edad</sup>

Cr sérica > 0,9 mg/dL FGe = 141 x (Cr sérica /0,9)<sup>-1,209</sup> x (0,993)<sup>edad</sup>

*Etnia negra:*

**Mujeres**

Cr sérica < 0,7 mg/dL FGe= 166 x (Cr sérica /0,7)<sup>-0,329</sup> x (0,993)<sup>edad</sup>

Cr sérica > 0,7 mg/dL FGe= 166 x (Cr sérica /0,7)<sup>-1,209</sup> x (0,993)<sup>edad</sup>

**Hombres**

Cr sérica < 0,9 mg/dL FGe= 163 x (Cr sérica /0,9)<sup>-0,411</sup> x (0,993)<sup>edad</sup>

Cr sérica > 0,9 mg/dL FGe= 163 x (Cr sérica /0,9)<sup>-1,209</sup> x (0,993)<sup>edad</sup>

**Fórmula de Du Bois para SC:**

SC = 0,007184 x (peso kg)<sup>0,425</sup> x (altura cm)<sup>0,725</sup>

**Fórmula de Walser:**

En hombres, 28,2 – (0,172 x edad)

En mujeres, 21,9 – (0,115 x edad)

## E.- TECNICAS APLICADAS EN LA RECOLECCION DE LA INFORMACION. INSTRUMENTOS DE MEDICION.

### Plan de recolección de información

La información se recopilará a partir de los archivos informáticos del Laboratorio, historias clínicas y directamente del paciente, a los cuales se les explicará los objetivos de la investigación, la justificación y las ventajas que se obtendrá del estudio, posteriormente se solicitará la firma del consentimiento informado, se verifica la información en las historias clínicas de los pacientes, luego se procederá a obtener los datos a partir de un formulario previamente elaborado, todos los datos se obtendrá de los pacientes que acudan al Laboratorio Clínico con petitorio de Depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 horas y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión , durante el periodo de octubre del 2012 – abril del 2013 una vez obtenidas las variables necesarias para ejecutar las ecuaciones se creará una base de datos en el programa Excel 12.0 (Office 2007), para su posterior análisis.

### Procesamiento y análisis

Se calcularon la media y desviación estándar de los valores edad, peso índice de masa corporal (IMC), creatinina, FG estimado por MDRD-IDMS (FGMDRD-IDMS), por CKD-EPI (FGCKD-EPI) y Depuración de creatinina en orina de 24 horas ( $FG_{DepCr\ 24\ hrs}$ ), para el grupo completo de población de estudio y diferenciados por sexo.

Las diferencias entre medias se analizaron mediante el la Prueba de los rangos con signos de Wilcoxon para datos pareados, previa verificación de la distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se consideró la significancia un valor p estadística inferior a 0.05.

El FG medido por Depuración de creatinina en orina de 24 horas se consideró el estándar de máxima fiabilidad. Para establecer la exactitud de las estimaciones del FG (MDRD y CKD-EPI) con respecto a la

depuración de creatinina se analizaron los siguientes parámetros estadísticos: La correlación entre estimación y medición del FG, se analizó gráficamente, determinando el coeficiente de Rho de Spearman. El sesgo se determinó mediante las diferencias de las medias entre el valor del filtrado glomerular obtenido mediante las distintas fórmulas (MDRD y CKD-EPI) y el valor de la depuración de creatinina en orina de 24 horas (DepCr 24 hrs), el cual permitió conocer la tendencia de las distintas ecuaciones a subestimar o sobrestimar el valor del DepCr 24 hrs. La precisión se expresó como una desviación estándar de esta diferencia, Esta misma diferencia, expresada en valor absoluto, se utilizó para conocer el grado de dispersión de los valores. También se determinó el porcentaje de mediciones de cada ecuación que se encontraban dentro del 30% por encima o por debajo del valor obtenido con el método de referencia (P30%); este parámetro combina sesgo y precisión, y ha sido establecido por la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) como el mejor criterio para comparar la exactitud de las diferentes ecuaciones que estiman el filtrado glomerular <sup>1,58,49</sup>.

El análisis de concordancia entre dos pruebas se realizó con el método de Bland y Altman <sup>12,57</sup>. Para cada método de medición de la TFG se construyó una gráfica que muestra la diferencia entre la FG estimada y la medida por depuración de creatinina contra el promedio de ambas. El 95% de las diferencias caen entre dos límites que definen el intervalo de concordancia: el límite inferior, el cual es el promedio de la diferencia menos dos desviaciones estándar, y el límite superior, el cual es el promedio de la diferencia más dos desviaciones estándar.

El error Relativo (ER%) que surge del contraste entre el FG “real” (FG<sub>DepCr 24 hrs</sub>) y de las estimaciones del FG (MDRD y CKD-EPI), fueron calculados dentro de los estratos de edad, peso corporal, IMC, género y estadios de la ERC, ya que estas variables son las principales determinantes en las desviaciones de estimación del Filtrado glomerular.

Para hallar el ER% se utilizó la siguiente ecuación:  $ER (\%) = [(FG \text{ real} - FG \text{ estimado}) / FG \text{ real}] \times 100$ .

Las edades fueron estratificadas en tres grupos (18 a 39, 40 a 59 y  $\geq 60$  años), el peso corporal en los siguientes grupos ( $\leq 59$ , 60 a 79, 80 a 99, y  $\geq 100$  kilogramos), la estratificación del IMC fue realizada según las pautas de la Organización Mundial de la Salud <sup>49</sup>: ( $\leq 21$ , 21 a 24.9, 25 a 29.9, y  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>).

Se procederá a realizar un estudio comparativo de sesgo y precisión de la estimación del Filtrado glomerular por las ecuaciones CKD-EPI y MDRD-IDMS en referencia a La depuración de Creatinina estratificados por estadios de ERC, edad, IMC y sexo,

Con el objetivo de establecer los mejores determinantes de la desviación en la estimación del FG, se obtuvieron modelos de regresión lineal múltiple para el valor absoluto de sesgo de cada una de las formas de estimación, y en el que se incluyeron como variables independientes: edad, sexo, índice de masa corporal, creatinina sérica. El valor absoluto de sesgo evito el uso de valores negativos y positivos que complica la interpretación del modelo de regresión lineal múltiple <sup>22, 49</sup>.

Por último se clasificó a los pacientes en los cinco estadios correspondiente de Enfermedad Renal Crónica (según las guías de la KDOQI 2002 de la NKF) tomando como referencia el valor de FG obtenido por la ecuación de la Depuración de creatinina en orina de 24 horas <sup>1</sup>, determinándose el porcentaje de concordancia entre la depuración de creatinina y las ecuaciones mencionadas es decir, individuos que eran catalogados en el mismo estadio de ERC, dichas concordancia también fueron evaluados para la población de estudio estratificado por género y en dos grupos etarios de edad ( menores y mayores de 70 años) y para determinar si la concordancia observada es superior a la que se esperaría encontrar por azar en la clasificación de sujetos entre las distintas categorías se utilizó el índice de kappa de Cohen ( $\kappa$ ).<sup>60</sup>

Todos los análisis fueron realizados utilizando los programas SPSS Statistical Analysis® (versión 19.0) y MedCalc® (Med - Calc Software, versión 12.1.0.0).

## F.- RESULTADOS

Se obtuvo una cohorte de 1987 pacientes. De éstos, 1336 cumplían criterios de ERC valorada a partir de la Depuración de creatinina en orina de 24 horas (547 con FG menor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, 789 con FG mayor o igual a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> más proteinuria significativa  $\geq$  150 mg/dL), considerando este como número total de pacientes del estudio.

En la Tabla VIII, se exponen las características demográficas y los datos antropométricos de la población estudiada, así como los valores obtenidos para creatinina sérica y FG estimado por ambas ecuaciones para el grupo total de casos y según género.

El índice de filtrado glomerular estimado mediante Dep. Cr. 24 hrs y la fórmulas MDRD-IDMS y CKD-EPI fueron:  $61.20 \pm 39.6$ ,  $58.32 \pm 39.7$  y  $58.43 \pm 36.2$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, respectivamente. En el grupo total la media del Filtrado Glomerular estimado fue mayor para CKD-EPI que para MDRD-IDMS, con una diferencia de 0.11 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Esta diferencia no fue significativa.

La diferencia en los valores medios de creatinina sérica con respecto al sexo, se aprecia en la tabla 1 donde se demuestra que la población masculina presentó un valor promedio y desviación estándar mayor ( $2.08 \pm 1.6$  mg/dL), en comparación a la población femenina ( $1.43 \pm 1.2$  mg/dL), diferencias similares se observaron en los estudios reportados por Jabary y col (2006) y Buitrago y col (2008).

Al incluir la variable sexo, encontramos diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre hombres y mujeres tanto para la depuración de creatinina en orina de 24 horas, como por MDRD-IDMS y por CKD-EPI respecto de la media del índice de filtración glomerular. En mujeres MDRD-IDMS mostró valores ligeramente más elevados que CKD-EPI con una diferencia entre ambas ecuaciones de 0.08 ml/min/1.73m<sup>2</sup> mientras que en hombres resultó lo contrario, encontrándose una diferencia media de 0.32 ml/min/1.73m<sup>2</sup> a favor de CKD-EPI.

Los resultados del coeficiente de correlación ( $r$ ) entre los valores de filtrado glomerular obtenido por las ecuaciones estudiadas (MDRD-IDMS y CKD-EPI) se muestran en las figuras 1 y 2, teniendo como referencia la determinación habitual (depuración de creatinina), en los cuales se aprecia una relación lineal con un valor de  $r = 0.967$  para la ecuación CKD-EPI y  $r = 0.961$  para la ecuación MDRD-IDMS). Ambas ecuaciones presentaron una correlación significativa ( $p < 0.001$ ).

En la tabla IV se exponen los estudios de performance de ambas ecuaciones tomando como referencia la depuración de creatinina en orina de 24 horas. El sesgo fue apenas menor en la estimación con CKD-EPI que con MDRD-IDMS (diferencia media de  $-2.77$  y  $-2.88$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, respectivamente), los valores de sesgos negativos indican que ambas ecuaciones infraestiman el índice de filtración glomerular comparado con los valores determinados con la depuración de creatinina, los valores de sesgo también resultaron negativos cuando se agrupo la población de estudio por sexos, (hombres:  $-2.28$ ; mujeres:  $-3.39$  para MDRD-IDMS y hombres:  $-1.96$ ; mujeres:  $-3.47$  para CKD-EPI). La ecuación MDRD-IDMS es la que tiene mayor dispersión  $8.97$  vs  $8.56$  de CKD-EPI. La precisión estimada como desviación estándar de las diferencias entre la depuración de creatinina y las ecuaciones estimadoras, también fue más favorable para la formula CKD-EPI que para la MDRD-IDMS. En cambio, la exactitud estimada como el porcentaje de valores dentro del rango de 30% de la Depuración de creatinina fue similar con ambas formulas.

El grado de performance de las ecuaciones MDRD-IDMS y CKD-EPI presentan diferencias significativas en todos los parámetros estudiados excepto en la prueba de P30% ( $p < 0.001$ ).

El análisis de concordancia por el método gráfico de Bland Altman (figura 3 y 4) entre la Depuración de creatinina y las ecuaciones estimadoras del filtrado glomerular mostró un intervalo de concordancia menos estrecho para la ecuación CKD-EPI ( $20.8$ ;  $-26.3$ ) que para la ecuación MDRD-IDMS ( $21.8$ ;  $-27.5$ ). Además se puede observar que para valores altos de filtración glomerular la concordancia entre las ecuaciones estimadoras y la Depuración de creatinina disminuye ostensiblemente.

**Tabla VIII. Características antropométricas y demográficas de la población en cuanto a edad , género y distribución por intervalos de edad**

|  | Total        | Mujeres      | Hombres      |
|--|--------------|--------------|--------------|
| N° de pacientes <sup>a</sup>                                     | 1336 (100)   | 719 (53.8)   | 617 (46.2)   |
| Edad <sup>b</sup> (años)   | 57.8 (19.4)  | 53 (20)      | 63 (18)      |
| Intervalos de edad <sup>a</sup>                                  |              |              |              |
| 18 – 39 años   | 313 (23.4)   | 233 (32.4)   | 80 (13)      |
| 40 – 59 años   | 325 (24.3)   | 188 (26.1)   | 137 (22.2)   |
| ≥ 60 años  | 698 (52.2)   | 298 (41.4)   | 400 (64.8)   |
| Peso <sup>b</sup> (kg)   | 66.9 (13.1)  | 63.2 (12.2)  | 71.1 (12.8)  |
| Índice de masa corporal (IMC) <sup>b</sup> (kg/m <sup>2</sup> )  | 26.2 (4.3)   | 26.5 (4.6)   | 26 (4.0)     |
| Creatinina <sup>b</sup> (mg/dL)                                  | 1.73 (1.41)  | 1.43 (1.2)   | 2.08 (1.6)   |
| FG (Dep. Cr. 24 hrs) <sup>b</sup> (ml/min//1.73 m <sup>2</sup> ) | 61.20 (39.6) | 69.22 (44.5) | 51.85 (30.3) |
| FG (MDRD-IDMS) <sup>b</sup> (ml/min//1.73 m <sup>2</sup> )       | 58.32 (39.7) | 65.83 (45.2) | 49.57 (29.8) |
| FG (CKD-EPI) <sup>b</sup> (ml/min//1.73 m <sup>2</sup> )         | 58.43 (36.2) | 65.75 (40.1) | 49.89 (28.9) |

<sup>a</sup> Valores expresados como número total de casos y porcentaje (entre paréntesis).

<sup>b</sup> Valores de peso, creatinina, IMC y filtrado glomerular (FG) estimado por la Depuración de creatinina en orina de 24 horas (Dep. Cr. 24 hrs), MDRD-IDMS y por CKD-EPI expresados como media y desviación estándar (entre paréntesis).

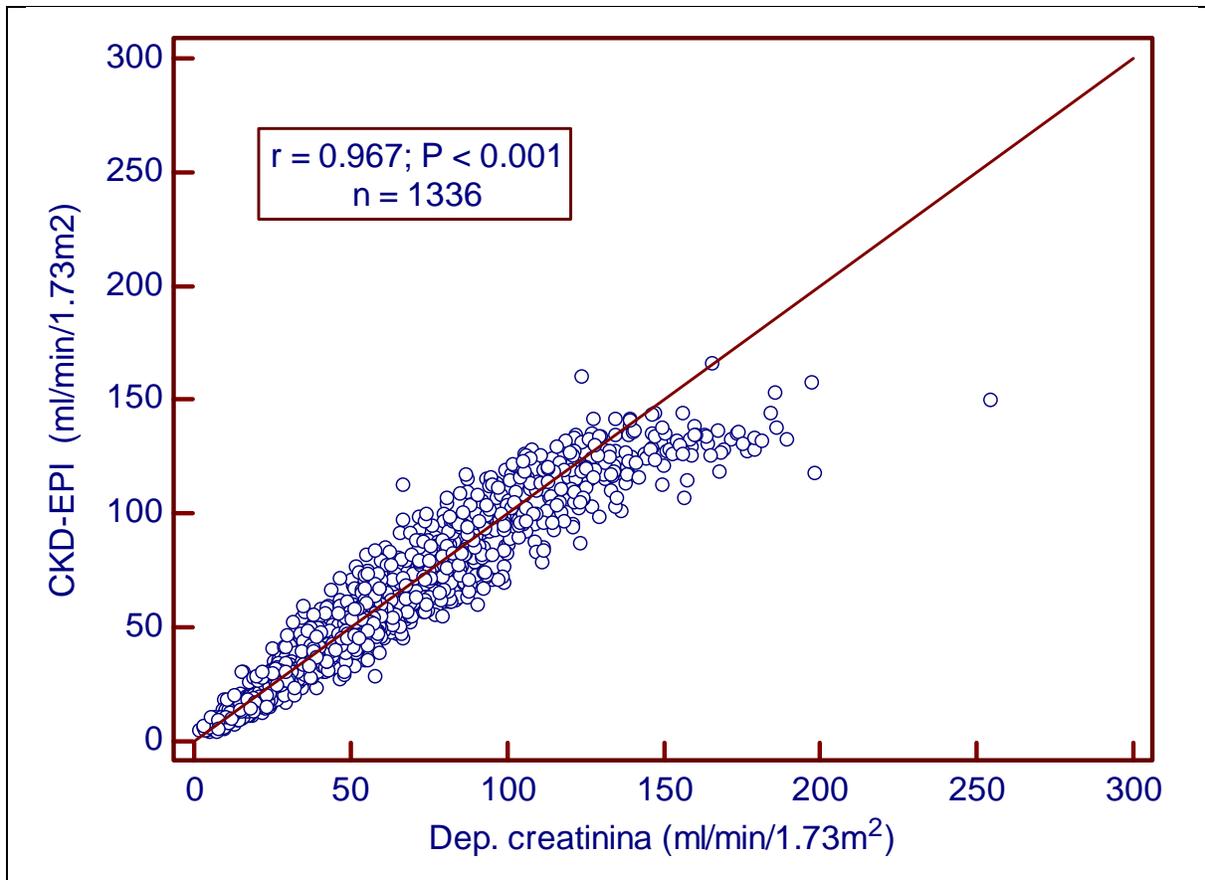


Figura 1.

Correlación entre la Depuración de creatinina y la ecuación CKD-EPI

Correlación entre la Depuración de creatinina en orina de 24 horas medido y el estimado mediante la fórmula CKD-EPI, intervalo de confianza del 95% de 0.964 a 0.971.

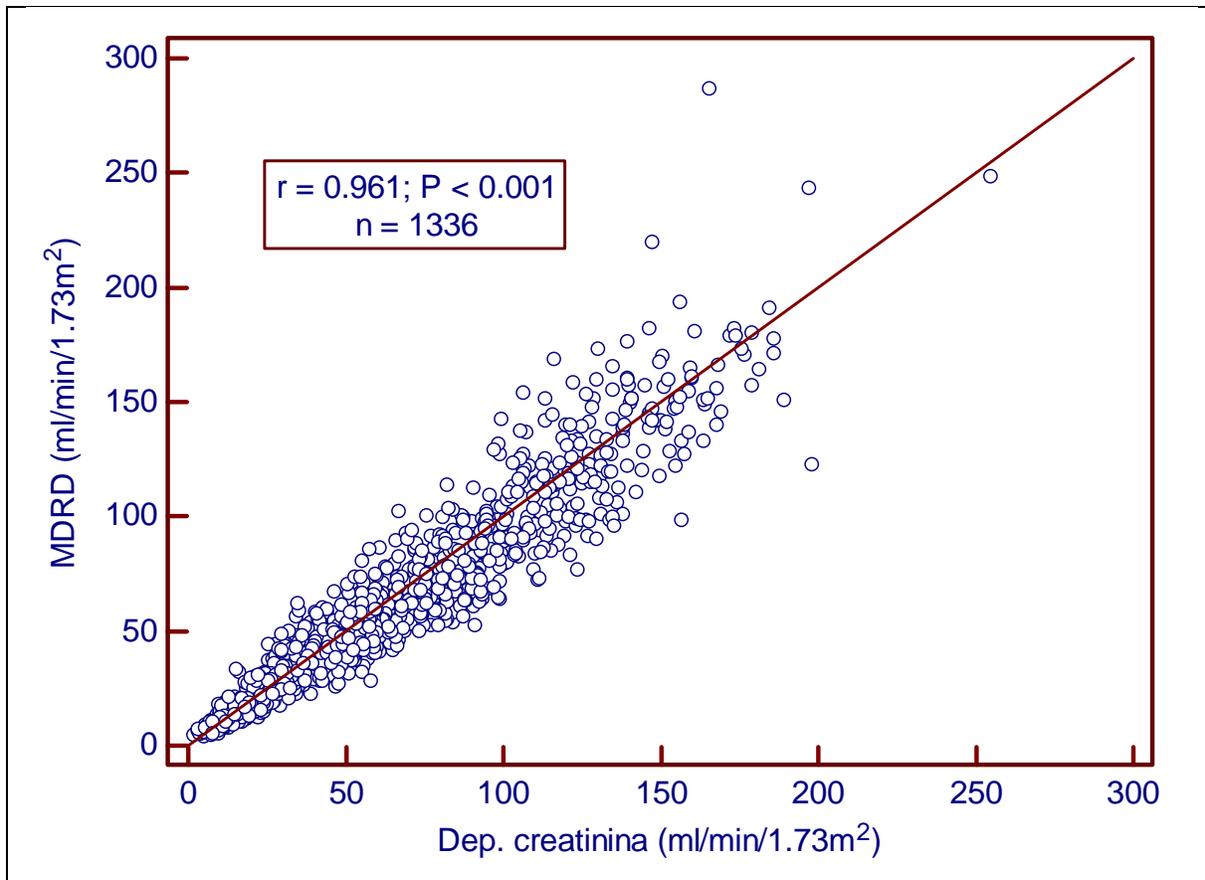


Figura 2.

Correlación entre la Depuración de creatinina y la ecuación MDRD-IDMS

Correlación entre la Depuración de creatinina en orina de 24 horas medido y el estimado mediante la fórmula MDRD-IDMS, intervalo de confianza del 95% de 0.957 a 0.965.

Tabla IX. Estudios del performance entre el filtrado glomerular medido como la depuración de creatinina y las ecuaciones de estimación MDRD-IDMS y CKD-EPI.

|  | MDRD-IDMS                       | CKD-EPI                         |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>Sesgo</b><br>Diferencia (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )<br>Media ± DE<br>Intervalo de confianza 95% | -2.88± 12.59<br>(-2.21 ; -3.56) | -2.77± 12.03<br>(-2.13 ; -3.42) |
| <b>Imprecisión</b><br>1 DE de las diferencias  | 12.59                           | 12.03                           |
| <b>Grado de dispersión</b><br>Diferencia absoluta (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )<br>Media ± DE        | 8.97 ± 9.29                     | 8.56 ± 8.89                     |
| <b>Exactitud</b><br>P30%   | 97.97                           | 97.97                           |

Hay diferencias significativas entre MDRD-IDMS y CKD-EPI para todos los valores analizados ( $p < 0.001$ ), excepto para la prueba de P30%.

DE: desviación estándar; MDRD-IDMS: Modification of diet in Renal Disease con Trazabilidad; CKD-EPI: Kidney Disease Epidemiology.

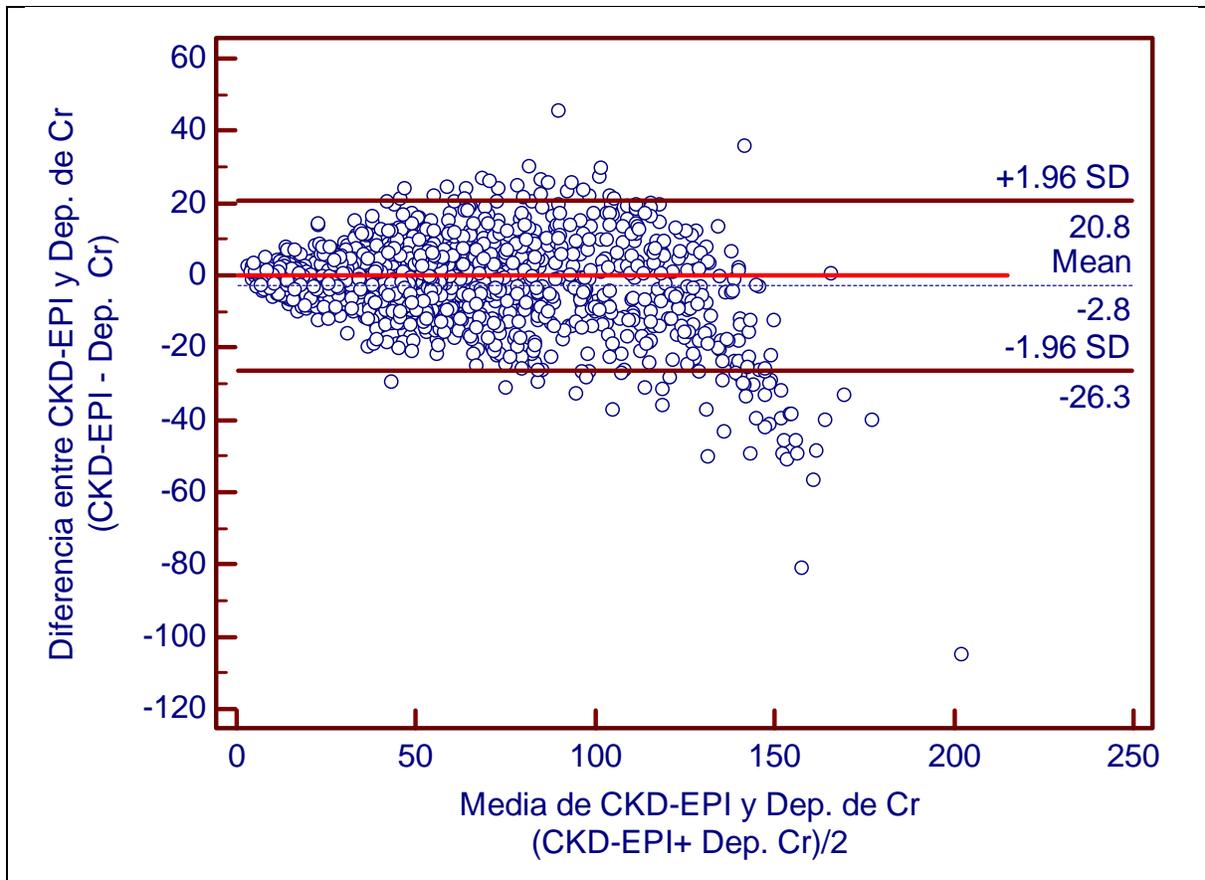


Figura 3.

Análisis de concordancia mediante gráfico de Bland Altman entre la depuración de creatinina y la ecuación CKD-EPI.

La línea discontinua representa la diferencia media obtenida entre la ecuación predictiva CKD-EPI y la depuración de creatinina en  $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  (sesgo o "bias"). Las líneas continuas representan los límites de concordancia, calculada como media de las diferencias  $\pm 2$  desviaciones estándar.

CKD-EPI: Filtrado glomerular estimado por la ecuación Kidney Disease Epidemiology

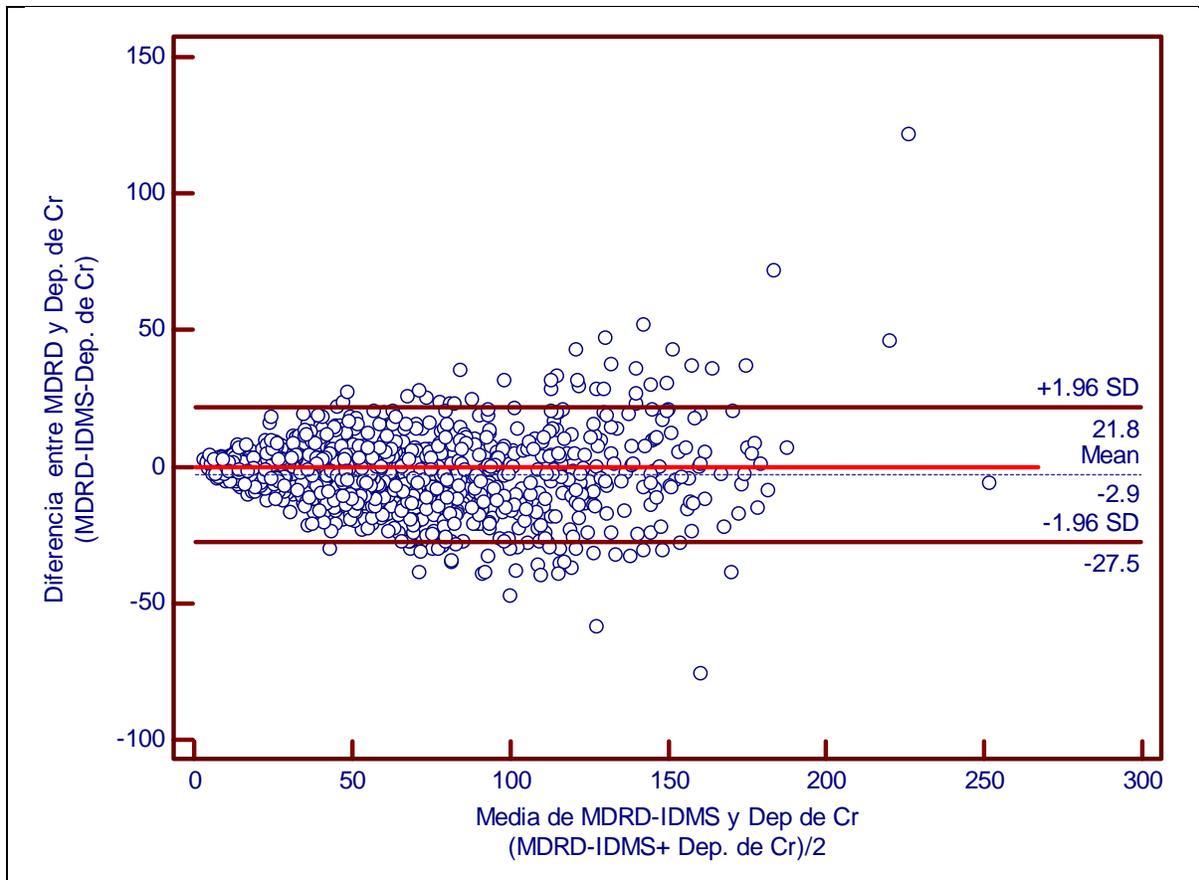


Figura 4.

Análisis de concordancia mediante gráfico de Bland Altman entre la depuración de creatinina y la ecuación MDRD-IDMS.

La línea discontinua representa la diferencia media obtenida entre la ecuación predictiva MDRD-IDMS y la depuración de creatinina en ml/min/1.73m<sup>2</sup> (sesgo o "bias"). Las líneas continuas representan los límites de concordancia, calculada como media de las diferencias  $\pm$  2 desviaciones estándar.

MDRD-IDMS : Filtrado glomerular estimado por la ecuación Modification of diet in Renal Disease con Trazabilidad

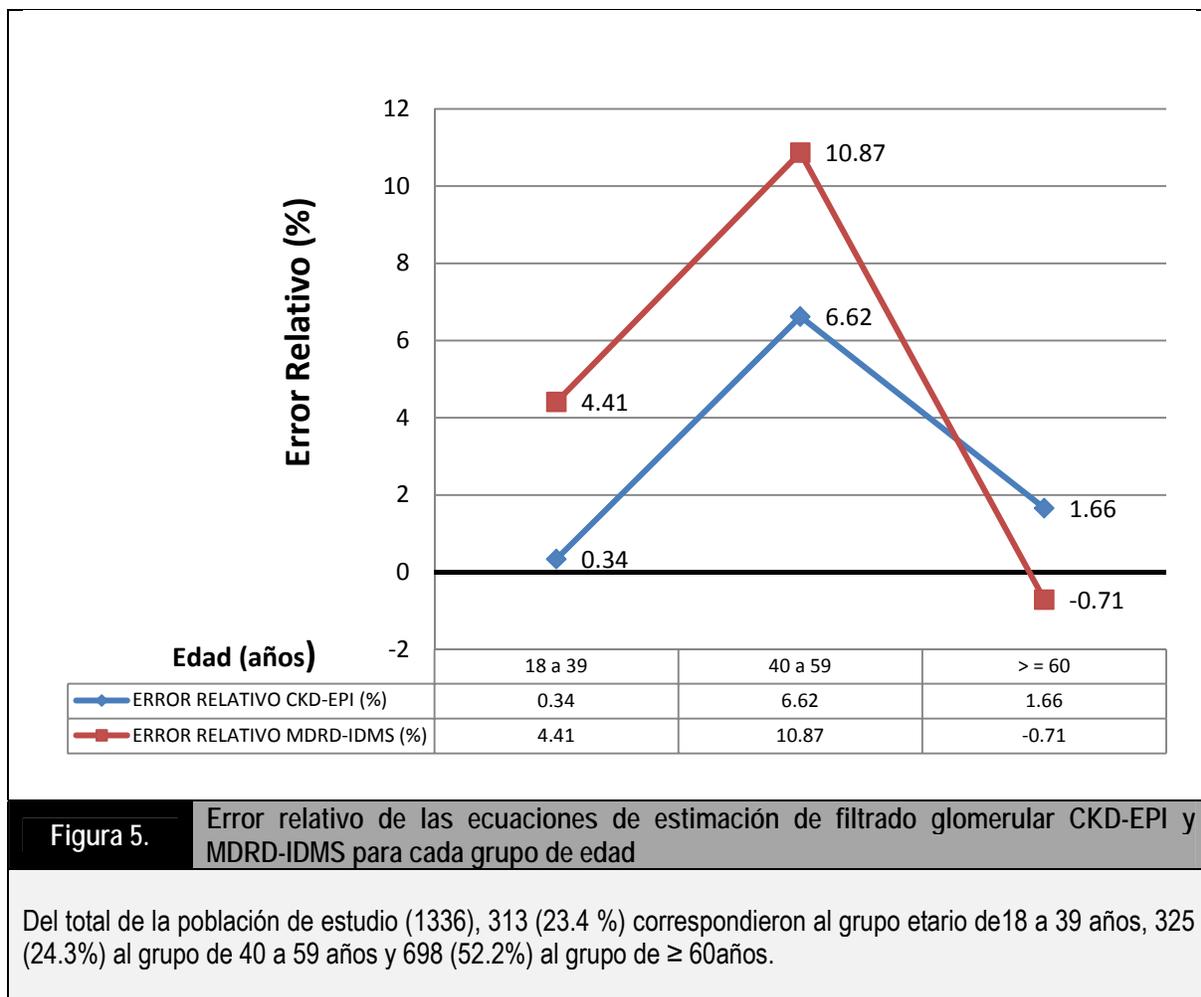
La figura 5 demuestra que los errores relativos de estimación del filtrado glomerular por ambas formulas para nuestro universo de pacientes en los tres grupos estratificados por edad, evidencian que las cifras de filtración glomerular estimado por CKD-EPI y MDRD-IDMS con respecto al calculado por la depuración de creatinina se encuentran muy cercanas y que por lo tanto desde el punto de vista clínico los niveles de sobre o subestimación que brindan no son significativos. La mayor fuente de error relativo se presentó para ambas ecuaciones en el grupo de 40 a 59 años, con un error relativo para CKD-EPI de 6.62 % y 10.87% para la ecuación MDRD-IDMS.

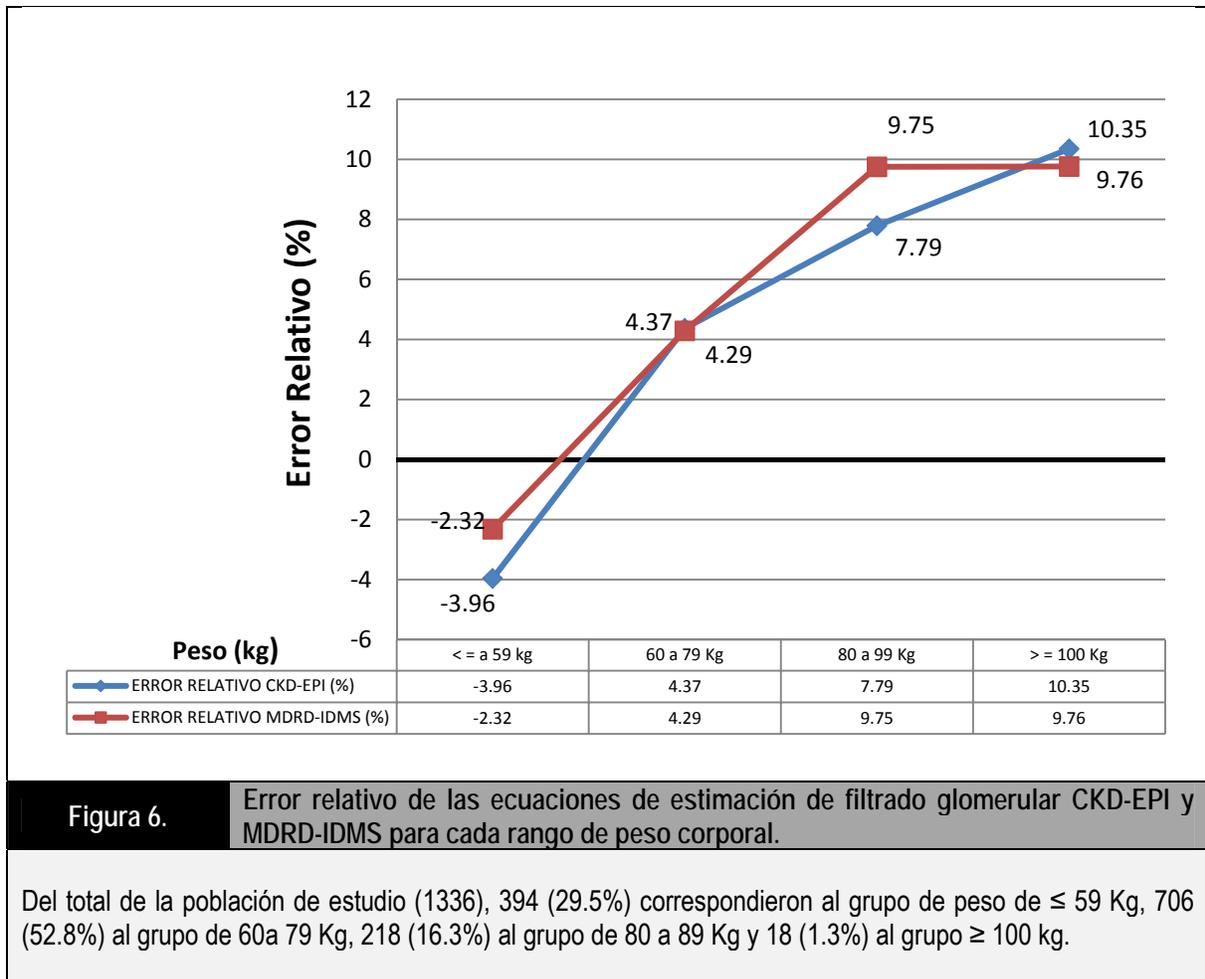
Para el caso de promedio de Error relativo (ER) para cada grupo de peso, los resultados se muestran en la figura 6, De esta gráfica se deduce que en los pacientes de menor peso presentan menor porcentaje de error relativo comparados con los pacientes que presentan un mayor peso, aunque dichos errores en ambas ecuaciones CKD-EPI y MDRD-IDMS no tiene una significancia clínica importante, además de ello se puede observar una tendencia de aumento del error relativo conforme aumenta o disminuye el peso corporal de la población de estudio en ambas ecuaciones.

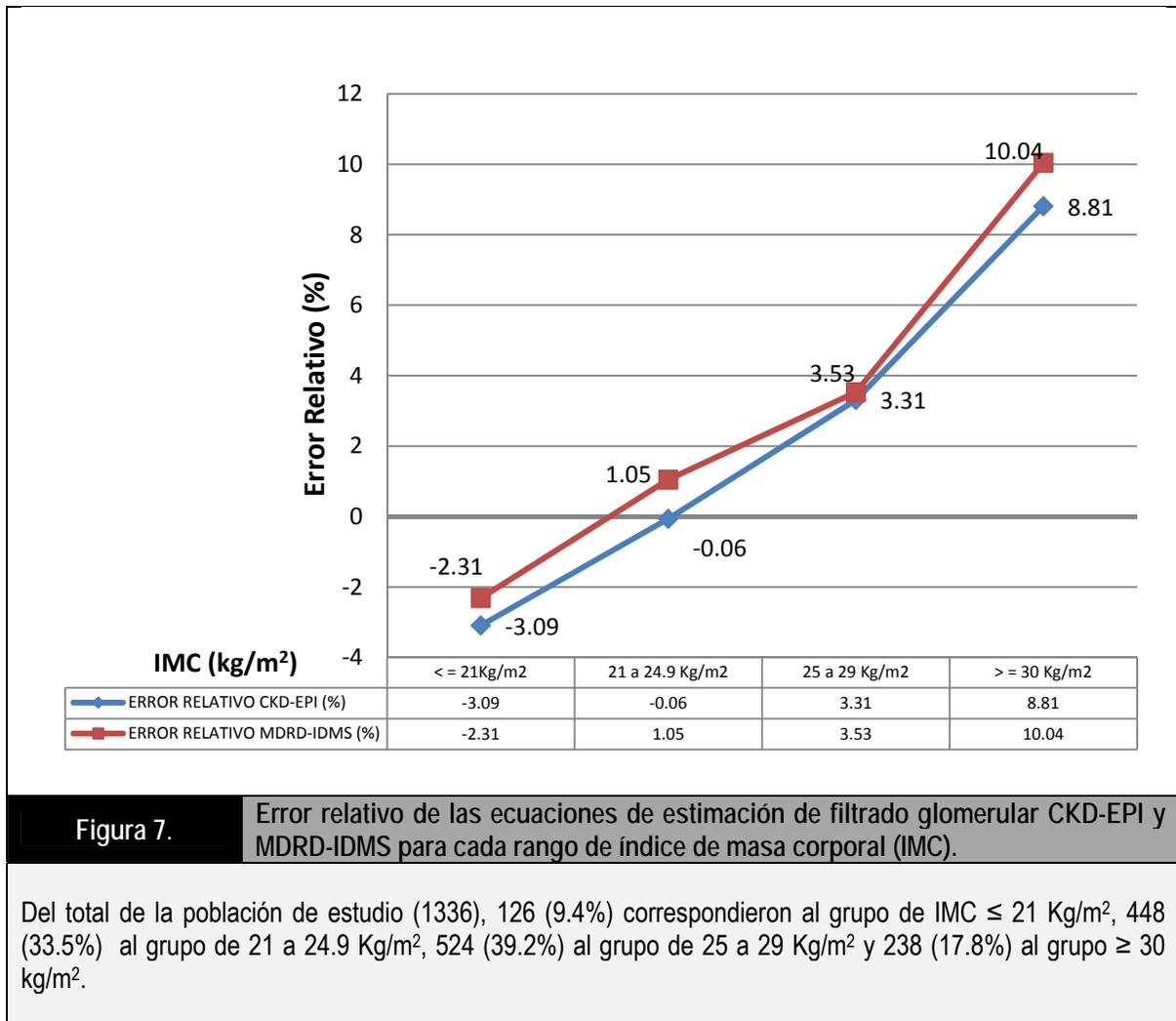
En el caso del error relativo cuando se estratifico el índice de masa corporal (IMC), ambas ecuaciones CKD-EPI y MDRD-IDMS presentan un similar comportamiento, subestiman el valor de la filtración glomerular en el grupo con IMC ( $\leq 21\text{Kg/m}^2$ ), dan valores muy próximos al valor cero de error relativo para el grupo con IMC ( $18.5$  a  $24.9\text{ Kg/m}^2$ ), para luego empezar una tendencia a aumentar parecida a lo que sucedió con el peso. También se puede observar que en los cuatros grupos estratificados en base al IMC, los valores de sobre o subestimación del filtrado glomerular no son significativos desde el punto de vista clínico en el rango de estudio. (Figura 7),

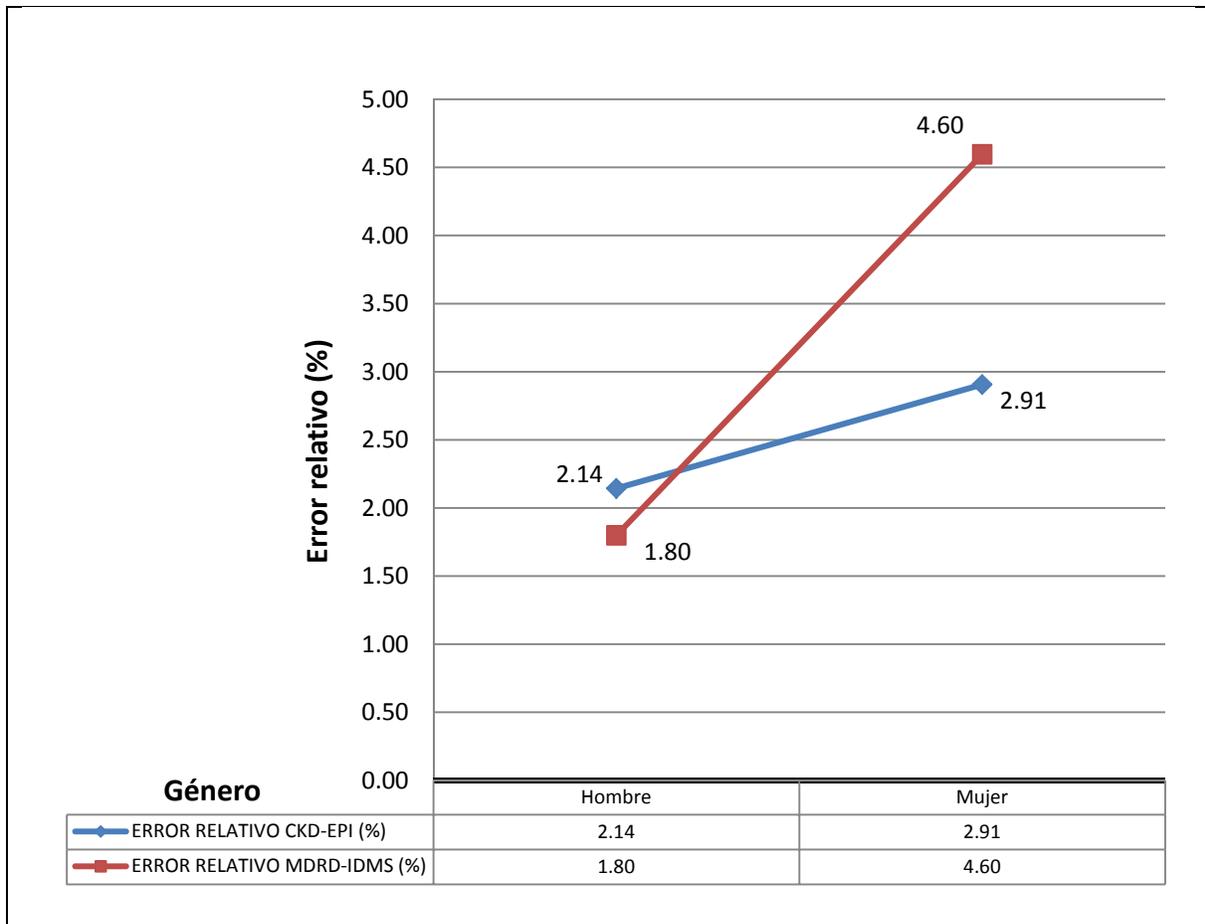
Con respecto a la estratificación por género ambas ecuaciones sobrestimaron los valores de Filtrado glomerular del método habitual (Depuración de creatinina en orina de 24 horas). Dicha sobrestimación no fueron significativos desde el punto de vista clínico los mayores errores relativos se observo para las mujeres: 2.91 % y 4.60% para CKD-EPI y MDRD-IDMS respectivamente. (Figura 8)

Cuando la población de estudio se estratificó por estadios de ERC, los mayores errores relativos para CKD-EPI se observó en el estadio 1 (6.68%), estadio 4 (7.80%) y el estadio 5 (6.68%) a comparación de la ecuación MDRD-IDMS que presentó para dichos estadios: -1.30%, 6.51% y 3.56% respectivamente. Los mayores errores relativos para MDRD-IDMS se observó en el estadio 2(4.39%), estadio 3A (3.40%) y el estadio 3B (3.62%) a comparación de la ecuación CKD-EPI que presentó para dichos estadios: -1.16%, 1.34%, y 1.86% respectivamente. Los valores obtenidos de error relativo en todos los estadios por ambas ecuaciones no fueron significativos desde el punto de vista clínico. (Figura 9)





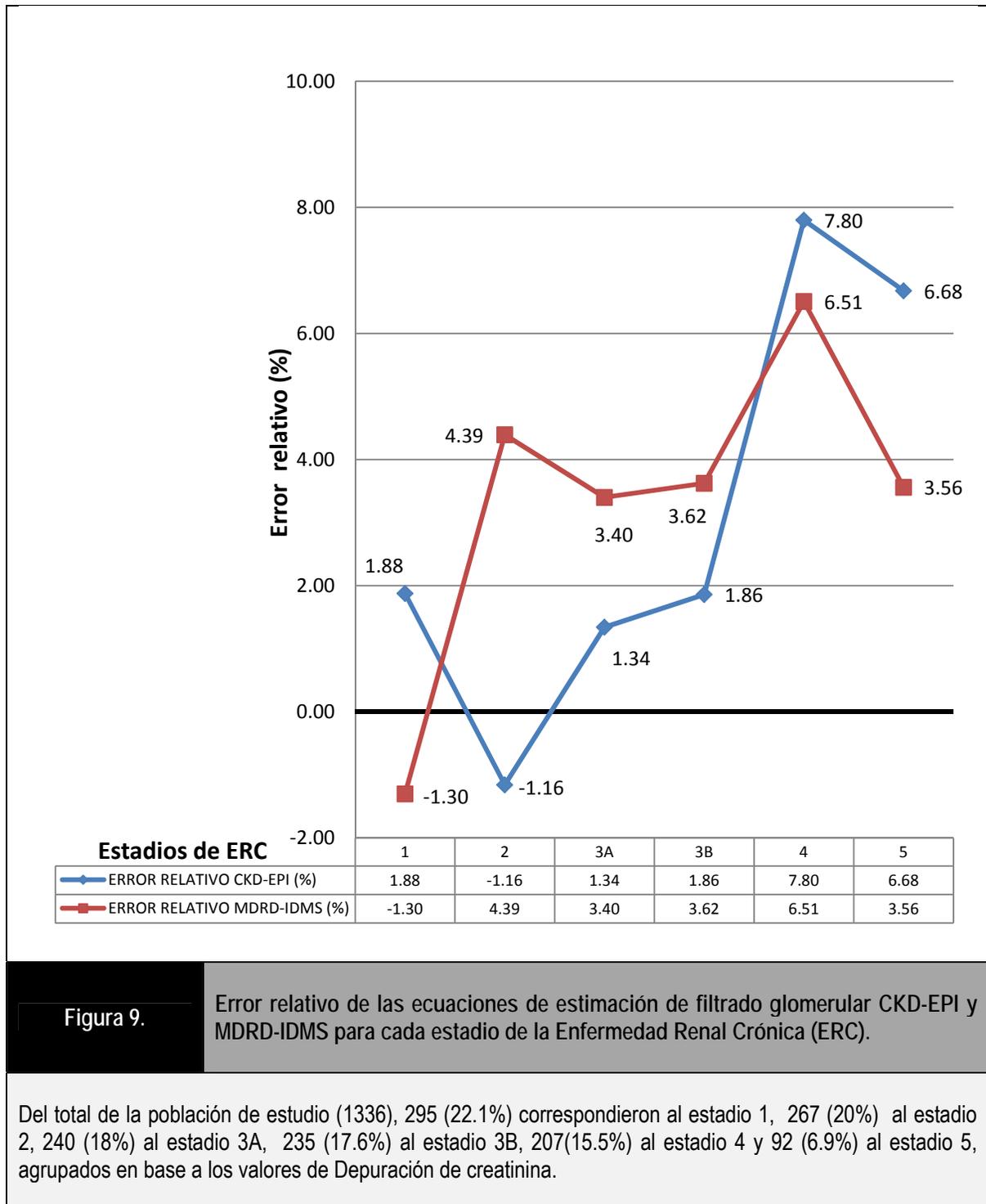




**Figura 8.**

Error relativo de las ecuaciones de estimación de filtrado glomerular CKD-EPI y MDRD-IDMS por género.

Del total de la población de estudio (1336), 719 (53.8%) correspondieron al género femenino, 617 (46.2%) al género masculino.



En cuanto al estudio comparativo de sesgo y precisión de la estimación del Filtrado glomerular por las ecuaciones CKD-EPI y MDRD-IDMS en referencia a La depuración de Creatinina estratificados por estadios de ERC, edad, IMC y sexo, los resultados se exponen en la Tabla X y la Figura 10.

La ecuación CKD-EPI presentó una mayor precisión y menor sesgo para los diferentes subgrupos de pacientes estratificados por IMC, comparado con los de MDRD-IDMS, también se puede observar una relación directa entre el sesgo y la imprecisión con el IMC. El sesgo y la imprecisión aumentan en ambas ecuaciones, conforme el índice de masa corporal aumenta.

Al incluir la variable género, Para ambas ecuaciones las mujeres presentaron un mayor sesgo e imprecisión con respecto al de los hombres ( $p < 0.05$ ). Cuando se compararon ambas ecuaciones, en el caso de los hombres CKD-EPI presentó un sesgo e imprecisión menor ( $-1.96 \pm 9.28$ ) al de MDRD-IDMS ( $-2.29 \pm 11.11$ ), en caso del género femenino MDRD-IDMS presentó sesgo e imprecisión ligeramente menor ( $-3.39 \pm 13.72$ ) a CKD-EPI ( $-3.47 \pm 13.93$ ).

Para el caso de la estratificación por grupos de edad la ecuación CKD-EPI presentó los menores sesgos e imprecisiones para los grupos comprendidos entre 18 a 39 años y 40 a 59 años, por el contrario MDRD-IDMS presentó menor sesgo e imprecisión en el grupo etario  $\geq$  de 60 años, datos que se observan en la Tabla X y Figura 10.

El mayor sesgo para CKD-EPI se observó en el estadio 1 con una infraestimación de  $-10.07$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Para el caso de MDRD-IDMS los sesgos mayores correspondieron al estadio 1 que infraestimó el índice de filtración glomerular en  $-5.32$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> y al estadio 2 que sobrestimó en  $15.2$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Para los demás estadios no se observó un sesgo significativo desde el punto de vista clínico.

Las mayores imprecisiones para CKD-EPI se presentaron en los estadios de ERC 1 y 2 con valores de  $\pm 18.03$  y  $\pm 12.17$  respectivamente, de igual forma para MDRD-IDMS las imprecisiones más notables se presentaron en los estadios ERC 1 y 2 con valores de  $\pm 20.93$  y  $\pm 11.79$  respectivamente.

Tabla X. Cuadro comparativo de sesgo y precisión de las ecuaciones estimadoras de filtración glomerular CKD-EPI y MDRD-IDMS en la población de estudio estratificado por edad, género, IMC y estadio de ERC.

| Variables de estudio          | CKD-EPI        |             | MDRD-IDMS      |             |
|-------------------------------|----------------|-------------|----------------|-------------|
|                               | Sesgo ("bias") | Imprecisión | Sesgo ("bias") | Imprecisión |
| <b>Edad (años)</b>            |                |             |                |             |
| 18 a 39                       | -2.83          | ±16.86      | -3.25          | ±15.93      |
| 40 a 59                       | -5.40          | ±12.54      | -7.20          | ±13.51      |
| ≥ a 60                        | -1.53          | ±8.48       | -0.7           | ±9.56       |
| <b>Género</b>                 |                |             |                |             |
| Hombre                        | -1.96          | ±9.28       | -2.29          | ±11.11      |
| Mujer                         | -3.47          | ±13.93      | -3.39          | ±13.72      |
| <b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b> |                |             |                |             |
| ≥ a 21                        | 0.62           | ±9.99       | -1.2           | ±8.43       |
| 21 a 24,9                     | -1.32          | ±10.51      | -1.88          | ±12.46      |
| 25 a 29,9                     | -3.08          | ±12.51      | -2.53          | ±12.96      |
| ≥ a 30                        | -6.62          | ±13.52      | -7.00          | ±12.96      |
| <b>Estadio de ERC</b>         |                |             |                |             |
| 1                             | -10.07         | ±18.03      | -5.32          | ±20.93      |
| 2                             | -0.66          | ±12.17      | -5.26          | ±11.79      |
| 3A                            | -1.47          | ±9.12       | -3.31          | ±8.78       |
| 3B                            | -0.01          | ±7.16       | -0.02          | ±7.56       |
| 4                             | -1.03          | ±4.92       | -0.59          | ±5.27       |
| 5                             | 0.14           | ±2.85       | 0.54           | ±2.90       |

El sesgo o "bias" fue calculado como la media de las diferencias entre la filtración glomerular estimada por las ecuaciones y la medida de la depuración de creatinina estratificados por subgrupos, mientras que la imprecisión se obtiene como ± una desviación estándar de esta diferencia.

IMC: índice de masa corporal; ERC: Enfermedad Renal Crónica

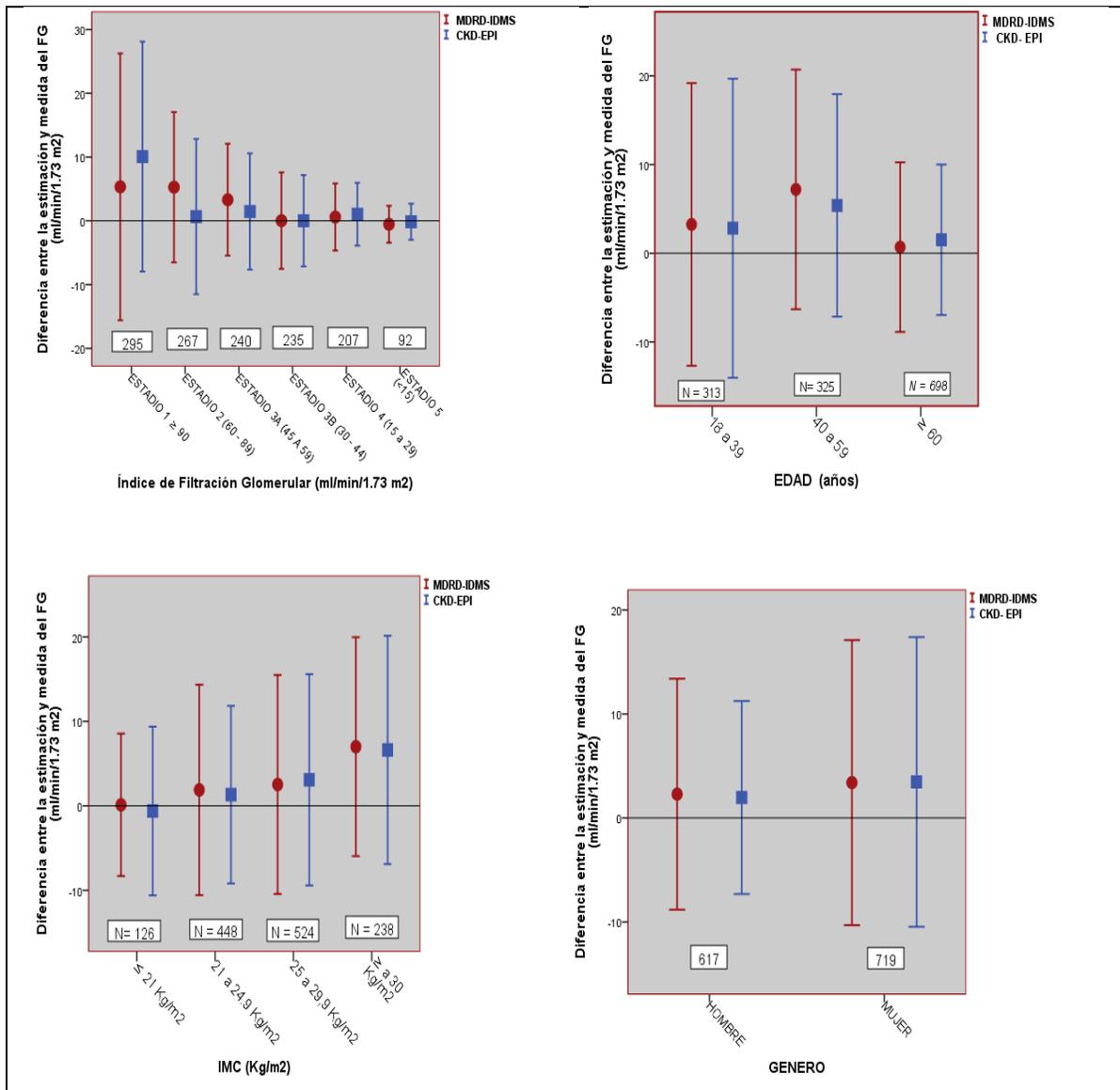


Figura 10

Comparación del sesgo absoluto y precisión en la estimación del filtrado glomerular por las ecuaciones CKD-EPI y MDRD-IDMS en referencia a La depuración de Creatinina estratificados por estadios de ERC, edad, IMC y sexo,

El sesgo o "bias" fue calculado como la media de las diferencias entre la filtración glomerular estimada por las ecuaciones y la medida de la depuración de creatinina, estratificados por subgrupos, mientras que la precisión se obtiene como una desviación estándar de esta diferencia.

En la tabla IX se muestran los mejores determinantes de desviación o de sesgo de cada ecuación con respecto a la depuración de creatinina en orina de 24 horas. La creatinina sérica fue la principal fuente de error en la estimación del Filtrado glomerular con ambas fórmulas: Más específicamente, con la formula CKD-EPI ( $\beta = -0.306$ ), que con MDRD-IDMS ( $\beta = -0.297$ ), lo mismo sucedió con la variable edad, presentándose mayor determinación de error con la ecuación CKD-EPI ( $\beta = -0.208$ ) que con MDRD-IDMS ( $\beta = -0.179$ ), lo contrario sucedió con Peso corporal presentándose mayor determinación de error con MDRD-IDMS ( $\beta = 0.105$ ) que con CKD-EPI ( $\beta = -0.094$ ), la creatinina y la edad tendieron a infraestimar, mientras que el peso corporal tendió a sobreestimar el filtrado glomerular.

**Tabla XI. Regresión lineal múltiple del sesgo o desviaciones de las estimaciones con las formulas CKD-EPI y MDRD-IDMS con respecto a la depuración de creatinina.**

| Mejores determinantes de sesgo o desviaciones MDRD-IDMS   |        |        |
|---|--------|--------|
| Variable  | Beta   | P      |
| Edad (años)   | -0.179 | 0.0001 |
| Peso corporal (Kilogramos)  | 0.105  | 0.0001 |
| Creatinina (mg/dL)  | -0.297 | 0.0001 |
| Mejores determinantes de sesgo o desviaciones CKD-EPI   |        |        |
| Variable  | Beta   | P      |
| Edad (años)   | -0.208 | 0.0001 |
| Peso (Kilogramos)   | 0.094  | 0.0001 |
| Creatinina (mg/dL)  | -0.306 | 0.0001 |
| Los números representan los cambios en el valor absoluto del sesgo en ml/min/1.73m <sup>2</sup> para un incremento por unidad de cada variable (valores Beta). Para edad, una unidad representa un año, para peso corporal, una unidad representa un Kg y para creatinina sérica, una unidad representa un mg/dL. |        |        |

Al dividir la población según estadios de la Enfermedad Renal Crónica (tabla XII), el estudio de concordancia entre la Depuración de creatinina y las formulas en mención es decir, individuos que eran catalogados en el mismo estadio de ERC, tomando como referencia la Depuración de creatinina, osciló entre 82% para ERC 3A y 96.8 % para ERC 5 en el caso de MDRD-IDMS y entre 90.2 % para ERC 5 y 100% para el estadio 3A en la estimación por CKD-EPI. Tabla XII

La diferenciación por sexos puso de manifiesto que la concordancia entre la depuración de creatinina y la ecuación MDRD-IDMS era mayor para el grupo de hombres, oscilando entre 81.7 % para ERC 3A y el 99.2 % para ERC 3B y menor en el caso de las mujeres, para la ecuación CKD-EPI la concordancia con la depuración de creatinina con respecto a la estratificación por sexo, pone de manifiesto que los hombres presentan un mayor porcentaje de concordancia en los estadios de ERC 1, 3B y 4, mientras que las mujeres presentan una mayor concordancia en los estadios de ERC 1, 2 y 3B. En forma global se destaca que la ecuación CKD-EPI presenta una mayor concordancia con la depuración de creatinina a comparación con la ecuación MDRD-IDMS cuando la población se diferencio por género. Dado el elevado número de pacientes con edad avanzada (un 33.8% con más de 70 años) evaluamos la repercusión de la variable edad sobre ambas ecuaciones, observando un mayor grado de concordancia de la ecuación CKD-EPI sobre la ecuación MDRD-IDMS en ambos grupos de edad, con resultados variables en los diferentes estadio de ERC, en el grupo de edad < de 70 años los resultados de CKD-EPI oscilo entre 84.6% para el estadio 5 y 99.3 para el estadio ERC 1, para el grupo > de 70 años sus resultados de concordancia fluctuaron entre 64.2 % y 100% para el estadio de ERC 5. Es importante destacar que el porcentaje más bajo de concordancia para CKD-EPI y MDRD-IDMS se observo en el estadio ERC 1 en el grupo de mayor de 70 años con porcentajes de concordancia de 64.2 % y 70% respectivamente. Tabla XIII

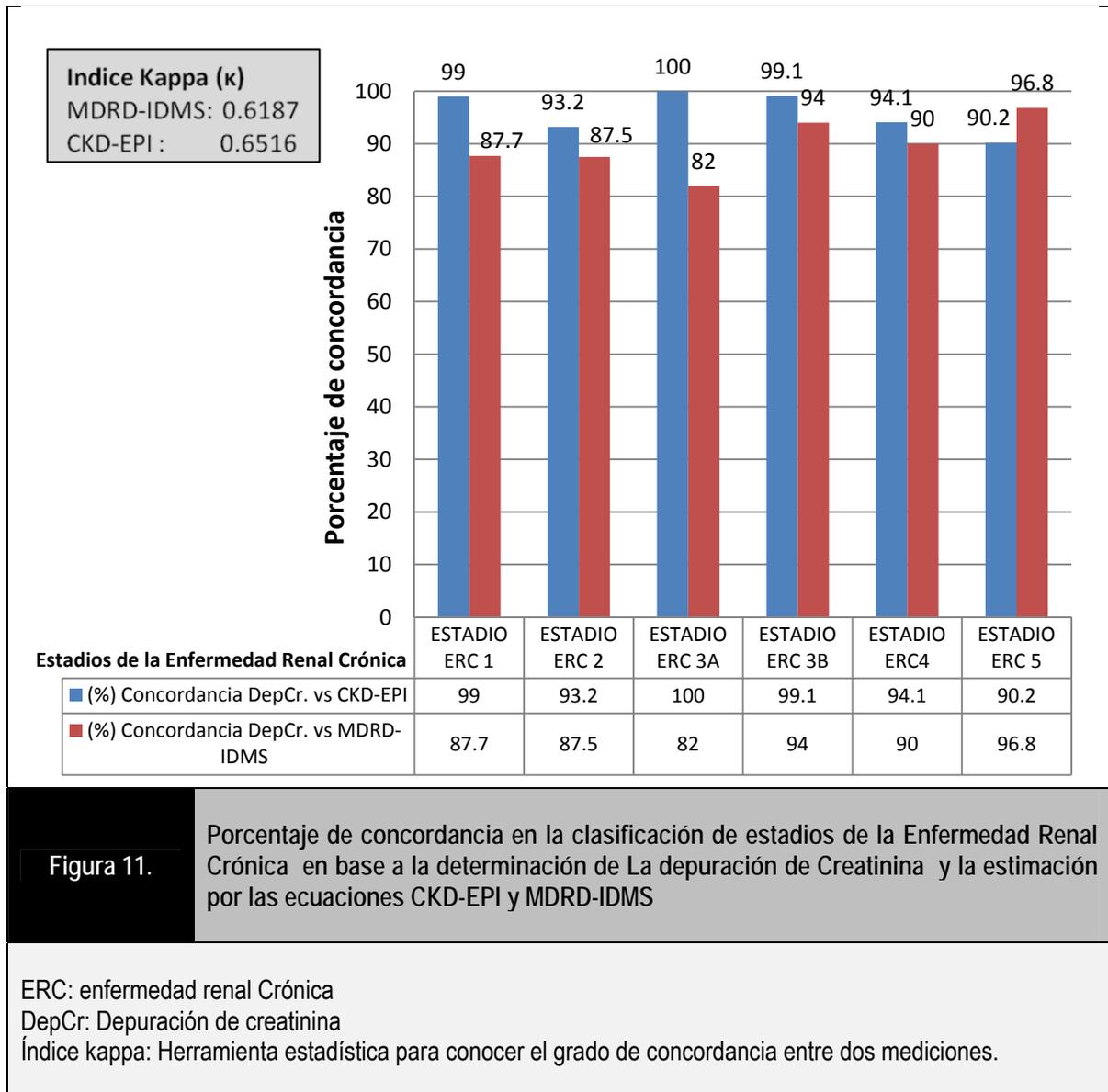
**Tabla XII. Valores de Creatinina Sérica, IFG, concordancia entre la Depuración de creatinina y las ecuaciones CKD-EPI y MDRD-IDMS en la población general, con respecto a los estadios de ERC.**

| ESTADIO IRC  | 1                 | 2                | 3A              | 3B              | 4               | 5               |
|--|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Creatinina (mg/dL)   | 0.66<br>(0.18)    | 1.07<br>(0.23)   | 1.36<br>(0.31)  | 1.76<br>(0.41)  | 2.83<br>(0.84)  | 5.49<br>(2.14)  |
| IFG Dep. Cr 24 hrs<br>(ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )  | 122.40<br>(25.80) | 72.30<br>(8.72)  | 51.55<br>(4.35) | 35.88<br>(4.45) | 22.24<br>(3.94) | 10.19<br>(3.23) |
| IFG MDRD-IDMS<br>(ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )   | 117.08<br>(33.62) | 67.04<br>(13.83) | 48.24<br>(9.26) | 35.86<br>(8.64) | 21.65<br>(6.63) | 10.73<br>(3.83) |
| IFG CKD-EPI<br>(ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )   | 112.33<br>(18.99) | 71.64<br>(14.94) | 50.09<br>(9.72) | 35.87<br>(8.42) | 21.21<br>(6.45) | 10.34<br>(3.78) |
| (%) Concordancia<br>DepCr. vs MDRD-IDMS  | 87.7              | 87.5             | 82              | 94              | 90              | 96.8            |
| (%) Concordancia<br>DepCr. vs CKD-EPI  | 99                | 93.2             | 100             | 99.1            | 94.1            | 90.2            |
| Diferencia MDRD-IDMS – Dep Cr<br>(ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )   | -5.32             | 15.2             | -3.31           | -0.02           | -0.59           | 0.54            |
| Diferencia CKD-EPI – Dep Cr<br>(ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )   | -10.07            | -0.66            | -1.46           | -0.01           | -1.03           | 0.15            |
| ERC: Enfermedad Renal Crónica, IFG: índice de filtración glomerular. Todos los valores se expresan en media y desviación estándar (entre paréntesis) |                   |                  |                 |                 |                 |                 |

**Tabla XIII. Concordancia entre la depuración de creatinina y las ecuaciones CKD-EPI y MDRD-IDMS para hombres y mujeres en dos grupos etarios en diferentes estadios de ERC**

| Estadios ERC según Dep. de Cr.  | 1         | 2         | 3A        | 3B        | 4         | 5        |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| <b>Concordancia entre la Depuración de Creatinina y la ecuación MDRD-IDMS</b>                               |           |           |           |           |           |          |
| Mujeres n=719 (53.8%)   | 201(89.7) | 113(87.2) | 86(72.9)  | 115(87.4) | 100(87)   | 49(88)   |
| Hombres n=617( 46.2%)   | 58(81.7)  | 144(87.8) | 111(91)   | 123(99.2) | 107(93)   | 46(94)   |
| < de 70 años n= 884   | 239(85.1) | 198(90)   | 113(80)   | 109(84.5) | 99(83.9)  | 55(84.6) |
| > de 70 años n= 452   | 14(70)    | 69(81.2)  | 84(85.7)  | 121(96)   | 108(96.4) | 30(81.1) |
| <b>Concordancia entre la Depuración de Creatinina y la ecuación CKD-EPI</b>                                 |           |           |           |           |           |          |
| Mujeres n=719   | 224(100)  | 118(95.9) | 102(86.4) | 111(96.5) | 100(90.1) | 43(87.8) |
| Hombres n=617   | 68(95.8)  | 131(91)   | 122(88.4) | 118(95.2) | 107(98.2) | 49(92.5) |
| < de 70 años n= 884(66.2%)  | 281(99.3) | 181(91.4) | 135(95.1) | 109(93.2) | 99(96.1)  | 55(84.6) |
| > de 70 años n= 452(33.8%)  | 9(64.2)   | 69(100)   | 98(93.3)  | 116(92.1) | 108(92.3) | 37(100)  |
| Valores expresados como número total de casos coincidentes y porcentaje de concordancias (entre paréntesis) |           |           |           |           |           |          |

Por último para reforzar el estudio de la concordancia entre ambas ecuaciones y la depuración de de creatinina en diferentes estadios de la Enfermedad Renal Crónica recurrimos al estadístico coeficiente Kappa el cual utiliza una escala con frecuencias para expresar cualitativamente la fuerza de concordancia, según Landis y Koch: 0.00 pobre, 0.01 a 0.20 leve, 0.21 a 0.40 aceptable, 0.41 a 0.60 moderada, 0.61 a 0.80 considerable y 0.81 a 1.00 casi perfecta. Los resultados obtenidos por dicho estadístico arrojó un índice kappa ( $\kappa$ ) igual a 0.6181 con un intervalo de confianza de 95% de 0.5884 – 0.649, para la Ecuación MDRD-IDMS correspondiente a una fuerza de concordancia de considerable, para el caso de la ecuación CKD-EPI resultó tener un índice  $\kappa$  igual a 0.6516 con un intervalo de confianza de 95% de 0.6221 – 0.6811 correspondiente a una fuerza de concordancia igual de considerable. (Figura 11)



## G.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La presencia de ERC se relaciona con un riesgo elevado de insuficiencia renal crónica terminal, enfermedad cardiovascular y mortalidad: Distintos estudios han evidenciado la existencia de una relación directa entre aparición de eventos cardiovasculares y riesgo de mortalidad en individuos con una disminución incluso moderada de la función renal; este riesgo aumenta gradualmente a medida que se deteriora el filtrado glomerular.

Por otra parte, la ERC presenta unos costos económicos importantes: Todo ello ha generado un creciente interés de los sistemas sanitarios por el diagnóstico y tratamiento precoz de la ERC.

La estimación del índice de filtración glomerular representa un parámetro importante para establecer una clasificación homogénea, un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado en cada uno de los diferentes estadios de la Enfermedad Renal Crónica.

El filtrado Glomerular (FG) de forma directa no se determina habitualmente en la práctica clínica, precisando recurrir a estimaciones para su conocimiento. La depuración de creatinina mediante la recogida de orina de 24 horas ha sido o es el método tradicional empleado en la valoración de los pacientes con nefropatías. Sin embargo, presenta una serie de limitaciones importantes. La sobreestimación, en individuos con función renal normal entre un 10-20% respecto al obtenido mediante el aclaramiento de inulina, debido a la secreción de creatinina a nivel del túbulo proximal. Dicha secreción es, además, variable para un mismo individuo y entre individuos y aumenta a medida que disminuye el FG, llegando a valores de incluso el 70% para FG inferiores a 40 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Además de representar una importante carga laboral que representa para las salas de hospitalización y para el laboratorio trabajar con orinas de 24 horas (elaboración y explicación de las normas de recogida, interrogatorio personalizado a cada paciente para valorar la idoneidad de la recogida, la homogeneización, medición de volumen y obtención de alícuotas para posterior análisis).

En la actualidad las diferentes guías de práctica clínica sobre ERC recomiendan valorar el FG a partir de ecuaciones basadas en la determinación de creatinina y distintas variables del tipo edad, sexo o etnia. Aunque en este sentido han sido muchas las ecuaciones publicadas, en la actualidad la de mayor aceptación

es la ecuación de MDRD. Recientemente, el grupo CKD-EPI ha publicado una nueva ecuación, desarrollada a partir de una población de 8.254 participantes en 10 estudios clínicos que incluían a pacientes con distintas características clínicas, con y sin enfermedad renal y con un amplio rango de valores de FG.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Las dos principales novedades en la estimación del filtrado glomerular en los últimos cinco años han sido la disminución de la variabilidad interlaboratorios con la estandarización en la medida de creatinina, y la aparición de la ecuación CKDEPI para reducir el sesgo de la ecuación MDRD para valores del filtrado glomerular superiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La ecuación MDRD necesitó ser reelaborada para adaptarla a la nueva creatinina estandarizada.

En los últimos años, sobre todo a raíz de la divulgación de las guías K/DOQI<sup>1</sup>, se han publicado numerosos estudios que tratan de valorar el comportamiento de ambas ecuaciones en distintos grupos poblacionales de los utilizados para la obtención de las mismas. Los resultados obtenidos por los diferentes estudios varían en función de las características de la población estudiada, de la técnica “patrón de oro” utilizada para valorar el FG y sobre todo del método de determinación de la creatinina plasmática.

En nuestro estudio realizado con la creatinina estandarizada, los valores de la ecuación CKD-EPI y MDRD-IDMS tienden a infraestimar el filtrado glomerular obtenido por Depuración de creatinina en una media -2.77 y -2.88 respectivamente.

Los resultados de este trabajo indican que si se estima el FG con la nueva ecuación en nuestra población de estudio éste es 0.08 ml/min/1.73m<sup>2</sup> más alto que los obtenidos con MDRD-IDMS, en hombres la diferencia se amplió a 0.32 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, mientras que en mujeres los valores de estimación de filtración glomerular fue más alto para MDRD-IDMS en 0.08 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, de lo observado se desprende que la nueva ecuación genera valores de FG ligeramente más altos que los obtenidos por MDRD-IDMS, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

El coeficiente de correlación Rho de Spearman indica una asociación positiva significativa para la ecuación CKD-EPI y MDRD-IDMS frente a la fórmula habitual en orina de 24 horas, siendo ligeramente mayor para

CKD-EPI, aunque con una mínima diferencia, y con significancia estadística en ambos casos, demostrándose que las ecuaciones de CKD-EPI y MDRD-IDMS tienen asociación con el método de referencia, en este caso la depuración de creatinina en orina de 24 horas, para estimar el IFG. Hallazgos similares fueron reportados por Pierrot y cols. (2003) y Barroso y cols. (2006).

El estudio de concordancia de Bland Altman, donde se representa la diferencia entre cada pareja de valores de filtración por las ecuaciones en mención y la depuración de creatinina frente a la media de los mismos: puede verse que a partir de valores por encima de los 100 ml/min/1.73m<sup>2</sup> de índice de filtración glomerular, la diferencia de los resultados obtenidos por ambas ecuaciones quedan por fuera de los límites de concordancia (límites de confianza del 95%). Esto se reafirma con los estudios de imprecisión y sesgos altos encontrados por ambas ecuaciones en los estadios 1 y 2 de ERC, este hecho a obligados a las diferentes sociedades nefrológicas a recomendar que los valores de filtración glomerular superiores a 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> deben ser informados como “>60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>” y no con el valor numérico calculado a partir de la ecuación de estimación.

El sesgo, precisión, la variabilidad, y el estudio de exactitud (P30), indican que la que la ecuación CKD-EPI tiene un grado de concordancia superior pero moderado al conseguido por MDRD-IDMS frente al método habitual la Depuración de creatinina en orina de 24 horas.

El National Kidney Education Program (NKDEP) determina como límite de error en la estimación del índice de filtración glomerular un máximo del 10%<sup>61</sup>. De nuestro estudios de error relativo en nuestra población de estudio estratificada por grupos de peso, IMC, género, edad y estadios de la ERC se desprende que los resultados de ambas ecuaciones presentan valores aceptables, teniendo en consideración la limitación que representa el uso de la depuración de creatinina como patrón de oro.

La precisión de ambas ecuaciones es menor en mujeres, y se va reduciendo conforme disminuye la edad o el nivel de filtrado glomerular, del grupo de pacientes que presentaban una edad mayor de 70 años (33.8%) de la población de estudio, el porcentaje de concordancia para la ecuación CKD-EPI y la depuración de creatinina, para este grupo supera el 90% de los casos para los estadios ERC 2, 3A, 3B, 4 y 5, a comparación de la ecuación MDRD que solo supera este porcentaje en el estadios ERC 2. Una explicación que hay que considerar es que el Filtrado glomerular disminuye con el envejecimiento (se considera que a un ritmo de de 0.75ml/min/año). Por lo tanto, la presencia únicamente de un filtrado glomerular reducido, sin presentar otras manifestaciones típicas de la enfermedad renal crónica (anemia, acidosis metabólica, alteraciones del metabolismo mineral, proteinuria etc.) no es equivalente que el paciente tenga una ERC.

En el estadio 1 MDRD-IDMS mostró valores de filtrado glomerular más elevados que la ecuación CKD-EPI. Este hallazgo podría vincularse con el hecho que MDRD resulte en valores desproporcionalmente altos de FG en pacientes con edad avanzada, con creatininas bajas, y pérdida de la masa muscular, y no vincularse a un filtrado glomerular verdaderamente elevado. Esto se refleja en una baja concordancia (70%) para este estado en el grupo de mayores de 70 años.

Igualmente la precisión tiende a disminuir conforme el peso y IMC aumenta, se puede notar una clara tendencia del aumento de la imprecisión cuando estas dos variables presentan valores extremos, las mismas discrepancias a las aquí mostradas para edad e índice de masa corporal y peso se han observado en otros estudios. Estos hallazgos sugieren que las características demográficas y antropométricas de la población estudiada podrían ser determinantes de la exactitud de las estimaciones indirectas del FG.

Del estudio de regresión múltiple se desprende que la creatinina sérica fue el principal determinante de error en las desviaciones de las estimaciones del FG con respecto al FG medido por la depuración de creatinina. Este hallazgo no es sorprendente, ya que este parámetro es el que más peso tiene en los resultados que se obtienen con ambas fórmulas. Aunque la calibración del método con el que se mide la creatinina es

importante en las estimaciones del FG en rangos normales, otros factores como la variable secreción tubular de creatinina en la insuficiencia renal, la ingesta de carne, o la masa muscular podrían ser claves para explicar el error en las estimaciones indirectas del FG en pacientes incluidos en nuestro estudio.

Con respecto al Índice de concordancia kappa ( $\kappa$ ), que es un estadístico que mide la proporción de concordancias observadas sobre el total de observaciones, habiendo excluido la concordancia atribuibles al azar, confirman que la ecuación CKD-EPI presentó una concordancia mayor que MDRD-IDMS frente a la depuración de creatinina cuando la población de estudio se agrupo en estadios de ERC.

Si bien es cierto que el sesgo, dispersión, precisión, exactitud y el coeficiente kappa de concordancia de la ecuación CKD-EPI son ligeramente superiores al los de la Ecuación MDRD-IDMS. Pero no es menos cierto que en los estadios 4 y 5 de la enfermedad renal crónica, la ecuación CKD-EPI no aporta ninguna ventaja manifiesta.

En conclusión, dado el grado de concordancia con la depuración de creatinina puede ser preferible el empleo de la nueva ecuación CKD-EPI respecto al uso del MDRD-IDMS para la estimación del FG.

## H.- CONCLUSIONES

Como punto más importante de este trabajo debemos destacar que ésta es la primera publicación que trata de validar la nueva ecuación CKD-EPI en nuestro medio y que ha sido realizado en una amplia cohorte de pacientes. No obstante, debe tenerse en cuenta el desconocimiento del verdadero valor del FG, ya que no disponemos de una medida directa del mismo a partir de un método de referencia.

Con la limitación mencionada podemos concluir que en nuestra población con características demográficas antropométricas y clínicas propias la ecuación CKD-EPI tiene una equivalencia con el filtrado glomerular, medido como la depuración de creatinina, similar a la de la ecuación MDRD-IDMS. Con creatinina estandarizada.

La aplicación de las ecuaciones predictivas resulta útil para el diagnóstico precoz, la clasificación y el control ambulatorio de pacientes con ERC. Sin embargo, el uso de dichas fórmulas resulta imprecisa al introducir importantes sesgos en situaciones de normofunción renal e hiperfiltración, situaciones de estado nutricional deficiente (obesidad, desnutrición) y edad avanzada

Por tanto la presencia únicamente de una filtración glomerular reducida en una persona mayor sana, sin manifestar otras manifestaciones típicas de la enfermedad renal crónica (anemia, acidosis metabólica, proteinuria, etc.) no es equivalente que el paciente tenga un a ERC.

La principal aplicación clínica de estos hallazgos es que las estimaciones del FG son instrumentos muy útiles para determinar el grado de severidad de la insuficiencia renal, pero debido a su inexactitud deben ser valoradas con flexibilidad a la hora de tomar decisiones clínicas importantes.

El parámetro limitante para la obtención de la filtración glomerular estimada es la Creatinina, debido a su gran variabilidad biológica. En varios países, entre ellos Perú, se agrega una importante variabilidad analítica como

consecuencia de la variedad de métodos y marcas disponibles para cuantificar dicho analito y la falta de estandarización, lo que diversifica aún más los resultados de filtración glomerular.

En el Perú no existe concientización sobre la necesidad de estandarización de la Creatinina, ni existen normativas que exijan a los fabricantes de productos para diagnóstico *in vitro* comercializar Creatininas trazables al método de referencia, por lo que se observan importantes dispersiones de valores según el método utilizado.

La ecuación CKD-EPI para calcular el filtrado glomerular en adultos emplea la concentración de creatinina y las siguientes variables : sexo, edad y raza, como medida de función renal, eliminando las variables que intervienen negativamente en la determinación de la depuración de creatinina en orina de 24 horas , principalmente la colección urinaria, la estimación de la superficie corporal que son notoriamente inexactas.

Por lo anterior concluimos, que el empleo de la ecuación CKD-EPI para estimar el filtrado glomerular en nuestra población de estudio representa un procedimiento práctico, económico y confiable para informar el estado de la función renal: En este estudio se demostró que es comparable a los resultados obtenidos con la tradicional depuración de creatinina.

## I.- RECOMENDACIONES

1. En aquellas circunstancias en que se precise una medida más exacta del filtrado glomerular, por ejemplo el estudio de la función renal en potenciales donantes de riñón, sería aconsejable usar el aclaramiento de marcadores exógenos.

2. Los valores de FG superiores a  $60\text{ mL/min/1,73m}^2$  deben ser informados como " $>60\text{ mL/min/1,73 m}^2$ " y no con el valor numérico calculado a partir de la ecuación de estimación. Debido a la poca exactitud de las ecuaciones, para estos valores de filtración glomerular.

3. Los resultados de la estimación del FG no deben acompañarse de valores de referencia o valores discriminantes. Ello es así por los siguientes motivos:

- No existen estudios sobre valores de referencia de FG estimado en nuestra población.
- Los estadios de clasificación de ERC son los mismos para cualquier grupo de población y no considera diferencias en función de edad, sexo o etnia.
- Aunque un FG inferior a  $60\text{ mL/min/1,73 m}^2$  es diagnóstico de la presencia de ERC, resultados de FG superiores a  $60\text{ mL/min/1,73m}^2$  no indican por sí solos ausencia de ERC.

4. En caso de FG estimados  $< 60\text{ ml/min/1.73 m}^2$  al resultado debería añadirse el comentario de que el resultado debe ser reconfirmado en una nueva analítica realizada al menos 1 mes después.

5. En determinadas condiciones clínicas (IMC extremos, embarazo, edemas, alteraciones en la masa muscular, vegetarianos estrictos, etc.) la estimación del FG a partir de una ecuación es inadecuada y se precisa una medida directa del mismo mediante la valoración del aclaramiento renal o plasmático de un

marcador exógeno y en su defecto, mediante la depuración de creatinina a partir de la recogida de orina de 24 horas.

6. La principal limitación en la utilización de las ecuaciones de estimación proviene de la falta de estandarización de los métodos de medida de la creatinina y de los diferentes grados de inexactitud, imprecisión y susceptibilidad a interferencias de los mismos. Todo ello, es responsable de una importante variabilidad interlaboratorio en los resultados de la concentración de creatinina con diferencias clínicamente significativas en las estimaciones del FG. Quizás las instituciones deberían hacer un esfuerzo para implementar métodos con trazabilidad para IDMS y así reducir las derivaciones innecesarias a los servicios de Nefrología.

## ANEXOS

Fotografía 1



Carga laboral que representa para las salas de hospitalización y para el laboratorio trabajar con orinas de 24 horas (elaboración y explicación de las normas de recogida, interrogatorio personalizado a cada paciente para valorar la idoneidad de la recogida, la homogeneización, medición de volumen y obtención de alícuotas para posterior análisis).

Fotografía 2



Analizador Bioquímico Modular donde se realizó las determinaciones de proteinuria y creatinina con trazabilidad IDMS.

## Fotografía 3

**Inicio**

- Información S.E.N.
- Premios y Becas
- Congresos y cursos
- Cartera de servicios
- Grupos de Trabajo
- Docencia
- Registros
- Revistas
- Bibliografía
- Webs de interés
- Conferencias online
- Noticias
- Estudios y Guías S.E.N.
- Consulte con el experto
- Centros de diálisis
- Encuestas S.E.N.
- Codificación online
- Encuesta Explore

**Calculadora FG**

**MDRD Cockcroft CKD-EPI**

**Calculadora de Nefrología y fórmulas**

**AMGEN**

### Calculadora de función renal de la Sociedad Española de Nefrología

Unidades: Sistema Convencional

**Cockcroft - Gault**

Edad: 0 años

Peso: 0 Kg

Talla: 0 m

Creatinina: 0 mg/dL

Sexo: Hombre

Superficie corporal: m<sup>2</sup>

Índice de masa corporal: Kg/m<sup>2</sup>

C-G: mL/min

C-G corregido por SC: mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Calcular Resetear

**Aclaramiento de Creatinina**

**MDRD**

Edad: 0 años

Creatinina: 0 mg/dL

Urea: 0 mg/dL

Albúmina: 0 g/dL

Sexo: Hombre

Afroamer:

MDRD-6: mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

MDRD-4: mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

MDRD-4 IDMS: mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Calcular Resetear

**Filtrado glomerular**

**Estimación del filtrado glomerular MDR / CKD-EPI**

Creatinina: mg/dL mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Edad: años **raza negra**

Calculadora que permitió estimar los índices de filtración glomerular disponible en la página web de la sociedad española de Nefrología (SEN) <http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>.

## BIBLIOGRAFIA

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39 (2 Suppl 1): S1 -266
2. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME, Astor BC, Matsushita K, *et al.* The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011; 80(1):17 – 28.
3. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9 Suppl 3:S1- 155.
4. Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica. *Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión, Fundación Mexicana del Riñón, A. C.* 1.ª edición: Abril 2012.
5. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013;3(1): 1 -308.
6. R. Montañés Bermúdez, J. Bover Sanjuán, A. Oliver Samper, J.A. Ballarín Castán, S. Gràcia García. Valoración de la nueva ecuación CKDEPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrología* 2010; 30(2):185-94.
7. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, Orte LM; Sociedad Española de Nefrología. Recommendations for the use of equations to estimate glomerular filtration rate in adults. Spanish Society of Nephrology. *Nefrología.* 2006; 26(6):658-65.
8. Documento de Consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica. *Sociedad de Nefrología Española.* 2012: 1–49.
9. Guía para el manejo de La Enfermedad Renal crónica, Basada en evidencia. *Fundación para la Investigación y Desarrollo de la Salud y la Seguridad Social.* Bogotá 2005.
10. Guía de Práctica Clínica, Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. *Essalud, Gerencia Central De Prestaciones de salud.* Lima 2010.
11. Edición extraordinaria monopráctica dedicada a la Enfermedad Renal Crónica. *Act. Fund. Puigvert.* Vol. 30 nº 3-4 2011.
12. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1:307-10.
13. Heras M, *et al.* Concordancia entre el aclaramiento de creatinina con las fórmulas MDRD y CKD-EPI para estimar el filtrado glomerular en personas de 69 años o más. *Dial Traspl.* 2011.
14. Martínez-Castelao A. Estimación del filtrado glomerular. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2012.

15. Esteve Poblador S, et al. Comparación de dos ecuaciones para estimar el filtrado glomerular. *Rev Clin Esp*. 2011.
16. J. González Revaldería, et al. El tipo de calibración del procedimiento para la medida de la concentración de creatinina en el suero influye sobre las estimaciones de la velocidad de filtración glomerular. *Química Clínica* 2007; 26 (1) 15-19.
17. Capelini-Rodríguez F. y cols. Determinación del filtrado glomerular mediante la ecuación MDRD y estudio Comparativo contra la depuración de creatinina en orina de 24 horas. *Rev. Mex. Patol Clin*. Vol. 56, n°2; Abril – junio, 2009. pp 113 -116.
18. Barba EJR, Marcadores de Índice de Filtración Glomerular: Cistatina C. *Rev. Mex. Patol Clin*. Vol. 55, n°3; Julio – septiembre, 2008. pp 149 -156.
19. F. Caravaca et al. Diferencias entre la tasa de filtrado glomerular estimada por la ecuación MDRD y la media del aclaramiento de creatinina y urea en pacientes no seleccionados con insuficiencia renal terminal. *Nefrología*. Vol. XXII. Número 5. 2002.
20. J. A. Gimeno Orna et al. Concordancia entre las fórmulas de Cockcroft Gault y del estudio MDRD para estimar la tasa de filtración glomerular en pacientes con diabetes tipo 2. *Nefrología*. Volumen 26. Número 5. 2006
21. Lesley A. Stevens, Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease study Equation a Large Diverse Population, *J Am Soc Nephrol* 18: 2749–2757, 2007.
22. Barroso S, Martínez JM, Martín MV, Rayo I, Caravaca F. Exactitud de las estimaciones indirectas del filtrado glomerular en la insuficiencia renal avanzada. *Nefrología* 2006; 26: 344-350.
23. Teruel JL, Sabater J, Galeano C, Rivera M, Merino JL, Fernández M y cols. La ecuación de Cockcroft-Gault es preferible a la ecuación MDRD para medir el filtrado glomerular en la insuficiencia renal crónica avanzada. *Nefrología* 2006; 27: 313-319.
24. Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med* 1916; 17; 863-871.
25. F. Buitrago et al. Concordancia de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular de Cockcroft-Gault y MDRD en el diagnóstico de enfermedad renal crónica oculta. *Nefrología* (2008) 3, 301-310.
26. Villegas M. Correlación de las ecuaciones para el cálculo de depuración de creatinina en adultos con enfermedad renal crónica no terminal. *Medicina UPB*, Vol. 27, Núm. 2, julio-diciembre, 2008, pp. 89-95.
27. Guillermo J. rosa-diez, et al. Comparación entre las ecuaciones CKD-EPI y MDRD para la estimación del filtrado glomerular en pacientes con enfermedad renal crónica. *Medicina* (Buenos Aires) 2011; 71: 323-330.
28. Zenteno J. et al. Correlación entre el aclaramiento de creatinina y la fórmula MDRD-4 en la estimación del filtrado glomerular. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, Vol. 7(2) Diciembre 2011: 35-42

29. Lesley A. Stevens, et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations: Risk Factors for and Complications of CKD and Mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis.* 2011; 57(3)(suppl 2):S9-S16.
30. A. Juutilainen et al. Comparison of the MDRD Study and the CKD-EPI Study equations in evaluating trends of estimated kidney function at population level: findings from the National FINRISK Study. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 3210–3217.
31. Chen YW et al. Difference between CKD-EPI and MDRD equations in calculating glomerular filtration rate in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2011 October 28; 17(40): 4532-4538
32. Marco U. Martínez-Martínez et al. CKD-EPI is the most reliable equation to estimate renal function in patients with systemic lupus erythematosus. *Nefrología* 2013; 33(1):99-106.
33. Levey AS, Stevens LA, et al. ¿Hay una ecuación mejor para estimar el filtrado glomerular renal a partir de la creatinina en sangre y de la edad? *Nefrología* 2009; 29 (Supl. Ext. 6):33-35.
34. R. Alcázar, et al. Nuevas fórmulas para estimar el filtrado glomerular Hacia una mayor precisión en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2010;30(2):143-6.
35. Heras m, et al. ¿Qué aporta la nueva ecuación CKD-EPI en la estimación del filtrado glomerular en ancianos? *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011.
36. Elorza-Ricart JM, et al. Estudio transversal comparativo de las fórmulas CKD-EPI y MDRD- 4 a partir de la historia clínica informatizada de Atención Primaria de Barcelona. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2012.
37. M.A. Gómez Marcos et al. Diferencias de la ecuación CKD-EPI con la de MDRD para la estimación del filtrado glomerular en pacientes hipertensos. *Nefrología* 2010; 30(4):458-62.
38. Pennacchiotti G et al. Impacto de la medición de creatinina en la estimación de la velocidad de filtración glomerular. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2012; 46 (2): 205-11.
39. Esteve Poblador S, et al. Comparación de dos ecuaciones para estimar el filtrado glomerular. *Rev Clin Esp.* 2011
40. Levey et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5; 150(9): 604–612.
41. Joaquín Álvarez-Gregori, ¿Es válido el valor crítico de filtrado glomerular estimado de 60 ml/min para etiquetar de insuficiencia renal a personas mayores de 70 años? Consecuencias de su aplicación indiscriminada. *NefroPlus* 2011; 4(3):7-17.
42. C. Canal et al. Tablas para la estimación del filtrado glomerular a partir de la creatinina plasmática *Nefrología* 2008; 28 (3) 317-324.

43. L.M. Lou, et al. Fórmulas de cálculo de la función renal: fortalezas y debilidades. *Nefrología* 2009; 29 (Sup. Ext. 5):94-100.
44. J. Hernández Ocampo et al. Comparación de cuatro métodos de medición de la tasa de filtración glomerular con depuración de inulina en individuos sanos y en pacientes con insuficiencia renal. *Nefrología* 2010;30(3):324-30
45. Carlos Chiurciu, et al. Utilidad de las ecuaciones basadas en la concentración sérica de cistatina c en el estudio de la función renal. *Medicina* (Buenos Aires) 2007; 67: 136-142.
46. G. Seller-Pérez, et al. Concordancia en pacientes críticos entre las ecuaciones diseñadas para la estimación del filtrado glomerular y el aclaramiento de creatinina en orina de 24 h. *Med Intensiva*.2010; 34(5):294–302.
47. Levey et al. Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica: Propuesta de KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). *Kidney International* (Edición español) (2005), 1, 135–146.
48. Silvia Gràcia-Garcia, et al. Estado actual de la implementación de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular en los laboratorios españoles. *Nefrología* 2012;32(4):508-16.
49. Wieneke Marleen Michels, Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKDEPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1003–1009, 2010.
50. Panteghini M et al. La importancia de la trazabilidad metrológica en la validez de la medición de creatinina como índice de función renal. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2009; 43 (2): 271-7.
51. Osama El Minshawy, et al. Validation of El-Minia Equation for Estimation of Glomerular Filtration Rate in Different Stages of Chronic Kidney Disease. *IJKD* 2012; 6:262-8.
52. Trimarchi H, et al. Evaluación del volumen de filtrado glomerular en la enfermedad renal crónica por las ecuaciones basadas en la creatinina vs. aquellas basadas en la cistatina c comparadas con el radiorrenograma con <sup>99m</sup>TcDTPA en la argentina. disponible en:  
[http://nefrologiaargentina.org.ar/numeros/2012/volumen10\\_1/evaluacion\\_del\\_volumen.pdf](http://nefrologiaargentina.org.ar/numeros/2012/volumen10_1/evaluacion_del_volumen.pdf)
53. Ela Moreno Tellez, et al. Sistematización de Pruebas de Laboratorio Clínico en las Enfermedades Renales. Revista Electrónica "Archivo Médico de Camagüey" 2001; 5(Supl 1).
54. Ricardo E. Loza-Concha, et al. Costo-Utilidad del trasplante renal frente a la hemodiálisis en el tratamiento de la Insuficiencia Renal Crónica Terminal en un hospital peruano. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2011; 28(3):432-9.
55. Goicochea Ríos, Evelyn del Socorro et al. Características clínico epidemiológicas de la enfermedad renal crónica en pacientes con hipertensión arterial/o diabetes mellitus II. Hospital I Albrecht – Essalud, 2008. UCV - Scientia 2(2), 2010.
56. Perazzi B. y Angerosa M. Creatinina en sangre: calidad analítica e influencia en la estimación del Índice de Filtrado Glomerular. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2011; 45 (2): 265-72.

57. Édgar Cortés-Reyes TF. Métodos estadísticos de evaluación de la concordancia y la reproducibilidad de pruebas diagnósticas. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2009; 61:247-255.
58. J.L. Teruel Briones et al. Validación de la fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) en la insuficiencia renal crónica avanzada. *Nefrología* 2011;31(6):677-82.
59. N. S. Jabary y cols. Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos esenciales. *Nefrología Volumen 26. Número 1.* 2006.
60. Cerda J. y col. Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 (1): 54-58.
61. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, *et al.* Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006; 52: 5-18.