

ARTÍCULO ORIGINAL

TASA DE FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADA EN UNA MUESTRA DE ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS ARGENTINOS, 2014-2015. RESULTADOS PRELIMINARES

ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE IN A SAMPLE OF UNIVERSITY STUDENTS. ARGENTINA, 2014-2015. PRELIMINARY RESULTS.

Cecilia Brissón¹, Ángela Pedro¹, Verónica Cuestas¹, Priscila Prono Minella¹, Rosina Bonifacino Belzarena¹, Verónica Fernández¹, Susana Denner¹, Silvia Marsili², María Eugenia Brissón³

¹Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe

²Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe

³Universidad Nacional de Lanús, Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2015; 35 (4) Pág 196-201

RESUMEN

Introducción: La elevada prevalencia mundial de la enfermedad renal crónica (ERC) y sus implicancias para la salud pública son ampliamente reconocidas pero existen pocos estudios relacionados a los valores de tasa de filtrado glomerular (TFG) y su estadificación en jóvenes. Se buscó describir los valores de TFG estimada por clearance de creatinina (ClCr) y por fórmulas, totales, por categoría G de TFG y por sexo y evaluar concordancia entre métodos de estimación en una muestra de estudiantes argentinos.

Material y Métodos: Estudio descriptivo en 75 estudiantes. Período mayo 2014-setiembre 2015. Se estimó TFG por Cockcroft-Gault (CG), MDRD-4 y ClCr usando creatinina no trazable a IDMS y por MDRD-4 IDMS y CKD-EPI con creatinina trazable. **Resultados:** Medias y frecuencias variables según método de estimación. Acuerdo moderado a bueno entre CKD-EPI y CG y entre ClCr y CG. **Conclusiones:** Si bien estos hallazgos son preliminares y deben confirmarse en una muestra mayor, aportan a la descripción de los estadios superiores de TFG en jóvenes y a visualizar diferencias de comportamiento de los estimadores utilizados. El acuer

do moderado a bueno hallado entre la ecuación recomendada, CKD-EPI y CG constituye un avance exploratorio dentro de este rango poco estudiado de G en este grupo etario.

PALABRAS CLAVE: tasa de filtración glomerular; enfermedad renal crónica; categorías de tasa de filtración glomerular; comparación de métodos

ABSTRACT

Introduction: The high global prevalence of Chronic Kidney Disease (CKD) and its implications for public health are well recognized. There are few studies related to the values of glomerular filtration rate (GFR) and its staging in young people. GFR was estimated by creatinine clearance (CrCl) by formulas, totals, by category G of GFR and sex on a sample of Argentine students. Agreement between estimation methods was also evaluated. **Methods:** Descriptive study of 75 students during the period May 2014-September 2015. GFR was estimated by Cockcroft-Gault (CG), MDRD-4 and CrCl using creatinine not traceable by IDMS and MDRD-4

IDMS and CKD-EPI with traceable creatinine. **Results:** Mean values and frequencies depending on the estimation method. Moderate to good agreement between CKD-EPI and CG and between CrCl and CG was found. **Conclusions:** Although these findings are preliminary and should be confirmed in a larger sample, they help to describe higher GFR stages in a young population and to visualize differences between estimators used.

KEYWORDS: glomerular filtration rate, chronic kidney disease, glomerular filtration rate categories, method comparison

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) ha recibido en los últimos años especial atención por el riesgo asociado de morbimortalidad cardiovascular y por su posibilidad de progresar a la etapa terminal.

En 2012, el grupo de trabajo sobre Insuficiencia renal crónica en el documento KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease¹ la evaluación del riesgo asociado a la ERC en base a la causa de la enfermedad, a la tasa de filtrado glomerular (TFG) categorizada en 5 estadios G -donde el estadio G3 de 2002 se divide en G3a y G3b- y a la presencia de albuminuria categorizada en 3 estadios A. Esta clasificación requiere métodos confiables para la determinación de la TFG.

Las guías clínicas recomiendan estimar la TFG mediante ecuaciones. El empleo de diferentes diseños metodológicos en los estudios poblacionales dificulta la comparación de resultados. Por otro lado pueden esperarse diferencias de comportamiento de las ecuaciones relacionadas al origen étnico que requieran un ajuste de las mismas. La ecuación recomendada por KDIGO 2012 es la CKD-EPI. Se ha reportado que el uso de CKD-EPI reduce la prevalencia de mujeres con TFG < 60 mL/min/1,73m² estimada por MDRD-4 IDMS y que las diferencias son mayores a medida que aumentan los valores de TFG estimada (TFGe)².

En el marco del proyecto “Enfermedad Renal Crónica en estudiantes de Bioquímica de la UNL: detección, prevalencia y biomarcadores

emergentes de daño renal. 2013-2016” se buscó, por un lado, describir los valores de TFGe por clearance de creatinina (ClCr) y por fórmulas, totales, por categoría G de TFG y por sexo y, por otro, evaluar concordancia entre los métodos de estimación de TFG en una muestra de estudiantes de bioquímica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo. La muestra está compuesta por estudiantes de Bioquímica voluntarios, convocados utilizando estrategias de difusión y capacitación que fueron estudiados durante el período mayo 2014-setiembre 2015.

La TFG se estimó por fórmulas: Cockcroft-Gault corregida por superficie corporal (CG), MDRD-4, MDRD-4 IDMS y CKD-EPI, y por ClCr. La superficie corporal se calculó por la fórmula de Du Bois y Du Bois. La determinación de creatinina para CG, MDRD-4 y ClCr se realizó por método de Jaffé cinético, no trazable a IDMS (manual, Metrolab 1600 plus) y para MDRD-4 IDMS y CKD-EPI método de Jaffé trazable a IDMS (automatizado, Cobas c111). Los valores de TFG se clasificaron en las categorías G (mL/min/1,73m²): G1 (≥ 90); G2 (60-89); G3a (45-59); G3b (30-44); G4 (15-29); G5 (<15 o diálisis) según KDIGO 2012. El proyecto respeta y adhiere a la Declaración de Helsinki y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional del Litoral. Incluye Consentimiento Informado y Encuesta sobre datos de historia clínica del paciente y su familia y hábitos de vida. Se rechazaron: 11 valores de ClCr, criterio de rechazo: diferencia con la TFGe por CKD-EPI y/o CG mayor al 30% y 1 valor estimado por fórmulas por poseer el estudiante IMC < 18,0 Kg/m².

RESULTADOS

Se estudiaron 75 estudiantes: 14 (18,7%) varones, 61 (81,3%) mujeres; 18-37 años, ambulatorios, no embarazadas, ni amputados, ni afectados por enfermedades consuntivas o patologías agudas.

Los valores de TFG obtenidos con los diferentes métodos y según sexo se informan a través de medidas de resumen estadístico: media y desviación estándar. Se graficaron los datos con diagramas de caja. Como medida de acuerdo en-

tre los diferentes métodos se utilizó el coeficiente de correlación intraclase (CCI) y el gráfico de

Bland-Altman. En la **tabla 1** se describen los valores de TFGe hallados en la muestra.

Tabla 1. Tasa de filtrado glomerular según método de estimación, totales, por sexo y por estadio G

Estimador de TFG/ estadio G	Total			Varones			Mujeres		
	Media*	Desvíostándar*	n (%)	Media*	Desvíostándar*	n (%)	Media*	Desvíostándar*	n (%)
Todos los estadios									
CG	103,09	16,84	74 (100)	103,28	14,52	14 (100)	103,06	17,44	60 (100)
MDRD-4	90,84	17,12	74 (100)	94,18	17,82	14 (100)	90,06	17,01	60 (100)
MDRD-4IDMS	94,39	18,12	74 (100)	98,86	23,71	14 (100)	93,34	16,62	60 (100)
CKD-EPI	106,67	15,96	74 (100)	107,49	19,66	14 (100)	106,48	15,16	60 (100)
ClCr	101,45	23,15	64 (100)	101,86	28,15	12 (100)	101,36	22,15	52 (100)
G1: TFG $\geq 90^*$									
CG	107,99	14,15	61 (82)	107,52	10,49	12 (86)	108,11	15,00	49 (82)
MDRD-4	105,09	13,43	34 (46)	105,19	10,09	9 (64)	105,06	14,64	25 (42)
MDRD-4 IDMS	106,55	13,78	42 (57)	110,03	17,22	10 (71)	105,46	12,65	32 (53)
CKD-EPI	112,66	11,32	59 (80)	118,41	7,40	10 (71)	111,48	11,67	49 (82)
ClCr	113,18	16,50	44 (69)	114,24	18,51	9 (75)	112,91	16,22	35 (67)
G2: TFG 60-89*									
CG	80,13	5,48	13 (18)	77,84	4,70	2 (14)	80,54	5,70	11 (18)
MDRD-4	79,21	7,78	39 (53)	74,37	8,14	5 (36)	79,92	7,59	34 (56)
MDRD-4 IDMS	79,09	6,70	31 (42)	75,35	3,65	3 (21)	79,50	6,87	28 (47)
CKD-EPI	83,14	7,32	15 (20)	80,20	10,98	4 (29)	84,21	5,85	11 (18)
ClCr	78,53	8,23	18 (28)	73,33	2,78	2 (17)	79,18	8,50	16 (31)
G3a: TFG 45-59*									
MDRD-4	59,81	-	1 (1)	-	-	-	59,81	-	1 (2)
MDRD-4 IDMS	57,54	-	1 (1)	57,54	-	1 (7)	-	-	-
ClCr	49,61	3,10	2 (3)	47,42	-	1 (8)	51,80	-	1 (2)

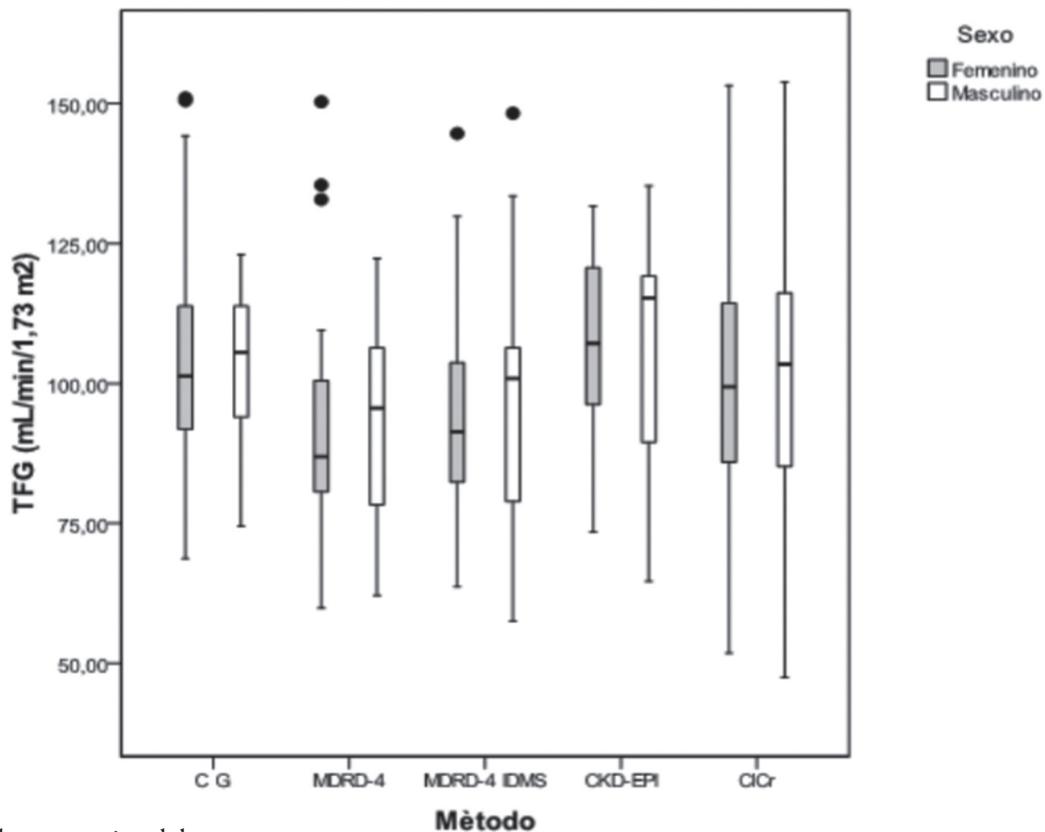
Nota: *mL/min/1,73m²

Fuente: datos propios del proyecto

De acuerdo al diagrama de la **figura 1** no se observa diferencia en la distribución de los valo-

res de TFG por sexo con los métodos utilizados.

Figura 1. Diagrama de cajas y bigotes por método de estimación de TFG y por sexo



Fuente: datos propios del proyecto

El CCI entre los 5 métodos fue 0,5784 (IC 95 0,4395-0,7009), resultando el acuerdo entre los métodos de moderado a bueno³.

Se calculó el CCI y se realizó el análisis de Bland-Altman para CKD-EPI con el resto de los métodos. El CCI entre CKD-EPI y CG para todo el rango de TFG es moderado a bueno 0,6237 (IC95 0,4604-0,7458). El análisis de Bland-Altman entre los métodos muestra homogeneidad de las diferencias con una estimación por CKD-EPI superior a CG en 3,6 mL/min/1,73m².

Con el resto de los métodos el CCI fue menor, con mayor dispersión y/o el análisis de Bland-Altman mostró falta de homogeneidad en las diferencias y/o diferencias positivas mayores. El CCI de CG con CCl_r fue de 0,6090 (IC95 0,4269-0,7436) con diferencias homogéneas en el análisis de Bland-Altman y una diferencia positiva de CG respecto a CCl_r de 1,5

mL/min/1,73m².

DISCUSIÓN

En la muestra estudiada se observa mayor proporción de varones en G1 cuando se estima TFG por MDRD-4, MDRD-4 IDMS, CG y CCl_r y mayor proporción de mujeres al utilizarse CKD-EPI. Según el método de estimación los valores medios enteros de TFGe, en mL/min/1,73m², varían entre 91-107 para el total y 94-107 y 90-106 para el total de varones y mujeres respectivamente. En G1 las medias totales oscilan entre 105-113, 105-118 para varones y 105-113 para mujeres. En G2 varían entre 79-83 para el total, 73-80 para varones y 79-84 para mujeres. Para todo el rango de TFGe y en G1, MDRD-4 arroja los valores medios inferiores como está descrito para esta ecuación. Para todo el rango de TFGe, para G2 y para los varones en G1 los valores más altos son los obtenidos con

CKD-EPI. Según CKD-EPI, se observa mayor proporción de mujeres que de varones con TFGe ≥ 90 mL/min/1,73m² en la muestra estudiada, en forma inversa a lo hallado utilizando los otros estimadores y podría relacionarse a lo ya reportado por otros estudios respecto a la capacidad de la ecuación de estimar la TFG en mujeres

Los valores medios hallados por otros investigadores en Holanda, España y Suecia⁴⁻⁶, para el mismo grupo etario no serían comparables entre sí ni con el presente por diferencias metodológicas. Este estudio se realiza en forma colaborativa con investigadores de la Universidad Mayor Real y Pontificia de San Francisco Xavier de Chuquisaca, Sucre, Bolivia, de manera de ampliar el conocimiento sobre la ERC en el mismo rango de edades.

Respecto a la muestra estudiada se halló un acuerdo moderado a bueno entre CKD-EPI y CG y entre CICr y CG pero el acuerdo entre los métodos debe analizarse por estadios y por sexo para buscar la existencia de mejor concordancia de los estimadores diferenciando según estos grupos.

El tratamiento precoz puede reducir el riesgo cardiovascular y demorar la progresión por lo que es importante la detección de los pacientes en las etapas tempranas⁷. En 2002, la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) de la National Kidney Foundation propuso una clasificación en 5 estadios basada en el valor de la TFG y la presencia de marcadores de daño renal⁸ y con base en esta clasificación se ha analizado la prevalencia de ERC en la bibliografía.

Los métodos directos de medida de la TFG, como el clearance de inulina, son de difícil aplicación en la práctica clínica por su complejidad además de que algunos de ellos utilizan marcadores radiactivos. El CICr tiene restricciones como estimador de la TFG por limitaciones intrínsecas a la determinación de creatinina, a su secreción tubular y a errores asociados a la toma de muestra de orina de 24h. Se han propuesto varias ecuaciones de estimación basadas en la medida de la creatinina. Las de uso más frecuente son: la de Cockcroft-Gault⁹ y la MDRD-4¹⁰, diseñadas para uso con métodos de creatinina no trazables al de referencia, Isotopic Dilution Mass Spectrometry, IDMS, y las ecuaciones MDRD-4 IDMS¹¹ y CKD-EPI¹² de empleo con

creatinina trazable a IDMS. Si bien se acepta la elevada prevalencia poblacional de ERC en el mundo y sus implicancias para la Salud Pública, existen pocos estudios relacionados a los valores de TFG y su estadificación en jóvenes y en Argentina. Tampoco existen recomendaciones con base experimental relacionada a los estimadores a utilizar con fines clínicos o epidemiológicos para esta franja etaria en esta región.

La ecuación MDRD-4 marcó un avance en el diagnóstico de ERC pero infraestima de manera sistemática la TFG, especialmente para valores superiores a 60 mL/min/1,73 m², lo que limita su aplicación. La MDRD-4 IDMS, versión de la anterior a utilizar con métodos de creatinina trazable al IDMS, mejora la estimación pero se mantiene la limitación para su uso en los estadios G1 y G2 y se recomienda para estas ecuaciones no informar valores numéricos para TFG superiores a 60 o 90 mL/min/1,73m² según la guía clínica que se utilice^{1, 13-14}.

CONCLUSIONES

Las ecuaciones para estimar la TFG se han desarrollado en base a modelos y no hay una única ecuación útil para todas las poblaciones, especialmente para aquellas donde la TFG es normal o ligeramente disminuida. En base a lo observado para esta muestra de jóvenes aparentemente sanos, se observa que la utilización de los diferentes métodos de estimación de la TFG lleva a diferentes resultados en la estadificación de G y refuerza la importancia en la definición del estimador más apropiado para evaluar la función renal para las categorías G1 y G2.

KDIGO 2012 recomienda sólo informar los valores hallados de TFG > 60 mL/min/1,72 m² si se utiliza CKD-EPI. Esto tiene limitaciones prácticas en función de que muchos laboratorios no utilizan métodos trazables al IDMS. Por otra parte, la ecuación de CG debe calcularse sólo con valores de creatinina obtenidos por métodos no trazables. El acuerdo moderado a bueno hallado entre la ecuación recomendada y CG constituye un avance exploratorio dentro de este rango poco estudiado de G en este grupo etario.

Si bien estos hallazgos son preliminares y deben ser confirmados en una muestra mayor, con mayor cantidad de varones, aportan a la descripción de los estadios superiores de TFG en

jóvenes y a visualizar las diferencias de comportamiento de los estimadores utilizados.

Los resultados de este análisis se integrarán posteriormente al de marcadores de daño renal para categorizar a la población seleccionada según el valor de la TFG y la presencia de daño renal, evaluada durante un período mayor a tres meses.

Agradecimientos: Los autores agradecen la colaboración del Laboratorio de Investigaciones y Servicios en Bioestadística (LISEB) del Departamento de Matemática de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, de la Universidad del Litoral.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado, el cual es parte de un proyecto subsidiado por el Programa CAI+D de la Universidad Nacional del Litoral (Santa Fe, Argentina).

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
- (2) Salvador González B, Rodríguez Latre LM, Güell Miró R, Álvarez Funes V, Sanz Ródenas H, Tovillas Morán FJ. Estimación del filtrado glomerular según MDRD-4 IDMS y CKD-EPI en individuos de edad igual o superior a 60 años en atención primaria. *Nefrología.* 2013;33(4):552-63.
- (3) Mandeville PB. El Coeficiente de Correlación Intraclass (ICC). *Ciencia UANL.* 2005;8(3):414-6.
- (4) Wetzels JF, Kiemeny LA, Swinkels DW, Willems HL, Den Heijer M. Age and gender specific reference values of estimated GFR in Caucasians: The Nijmegen Biomedical Study. *Kidney Int.* 2007;72(5):632-7.
- (5) Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, on behalf of the EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología.* 2010;30(1):78-86.
- (6) Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International Comparison of the Relationship of Chronic Kidney Disease Prevalence and ESRD Risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(8):

2275-84.

(7) Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):137-47.

(8) National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-246.

(9) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.

(10) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130(6):461-70.

(11) Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):247-54.

(12) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.

(13) Gràcia García S, Montañés Bermúdez R, Bover Sanjuán J, Cases Amenós A, Deulofeu Piquet R., De Francisco Hernández ALM, et al. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos [documento de consenso]. *Química Clín.* 2006;25(5):423-30.

(14) Alles A, Fraga A, García R, Gómez A, Greloni G, Inserra F, et al. Detección precoz de Enfermedad Renal Crónica. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2010;44(3):377-84.

Recibido en su forma original: 5 de octubre de 2015

En su forma corregida: 20 de noviembre de 2015

Aceptación final: 1 de diciembre de 2015

Dra. Cecilia Brissón

Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe

E-mail: cbrisson@fbc.unl.edu.ar