

## ESTIMACIÓN DE LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR: COMPARACIÓN DE LAS ECUACIONES CKD-EPI Y MDRD-4 EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS DE SANTA FE. 2014-2016.

Hernán de Olazabal

Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas. UNL

**Área:** Ciencias Biológicas

**Sub-Área:** Bioquímica

**Grupo:** X

**Palabras clave:** Tasa de Filtrado Glomerular, MDRD-4, CKD-EPI

### INTRODUCCIÓN

Se estima que la Enfermedad Renal Crónica (ERC), definida como la disminución de la función renal expresada por una Tasa de Filtrado Glomerular (TFG)  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o por la presencia de daño renal, con TFG superiores a este valor, de forma persistente durante al menos 3 meses y con implicancias para la salud (KDIGO, 2013) afecta en el mundo al 9-15 % de la población (Coresh y col, 2007; 2006; Chadban y col, 2003; Brissón y col, 2016). La ERC puede diagnosticarse en sus fases tempranas y se reconoce su asociación, desde estadios iniciales, con un incremento en el riesgo cardiovascular y mortalidad prematura. Los valores de TFG se clasifican en categorías G según el Cuadro 1 (KDIGO, 2013). Se considera ascenso de categoría G al pasaje a una categoría con TFG más alta.

**Cuadro 1.** Categorías G de TFG

Categoría G	Función renal	TFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
G1	Normal o alta	$\geq 90$
G2	Levemente disminuida	60-89
G3a	Disminución leve a moderada	45-59
G3b	Disminución moderada a severa	30-44
G4	Disminución severa	15-29
G5	Fallo renal	$< 15$

Se considera a la TFG el mejor índice de la función renal, utilizándose para medirla fórmulas de estimación de la TFG. Dichas fórmulas utilizan valores de creatinina sérica e incluyen variables como edad, sexo, raza y superficie corporal y han extendido su uso clínico para el diagnóstico y estadificación de la ERC. La ecuación más utilizada tanto en la práctica clínica como en estudios epidemiológicos es la del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* de 4 variables (MDRD-4) (Levey y col., 2000). Se desarrolló a partir de datos provenientes de pacientes con ERC y con determinaciones de creatinina realizadas con el método de Jaffé cinético sin estandarización, convirtiendo en problema las características de la población utilizada y la amplia variabilidad entre laboratorios al cuantificar creatininemia, y por lo tanto en la TFG estimada (Stevens y col., 2007a; Stevens y col.; 2007b). Varios estudios han indicado que esta fórmula sobreestima el diagnóstico de ERC (Stevens y col., 2007c; Fitzmauriceargue y col., 2007). El grupo de trabajo *Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration* (CKD-EPI) elaboró una ecuación para estimar la TFG (Levey y col., 2009) utilizando métodos de creatinina trazables al método de referencia, *Isotope Dilution Mass Spectrometry* (IDMS) con el fin de minimizar los errores producto de la falta de estandarización.

Proyecto: "Enfermedad renal crónica en estudiantes de Bioquímica de la UNL: detección, prevalencia y biomarcadores emergentes de daño renal. 2013-2016." CAI+D 2011. 501 20110100130 LI.

Director del proyecto: MSc Cecilia Brissón

Director del becario: MSc Cecilia Brissón/Co-Director del becario: Bioq. Verónica Cuestas

CKD-EPI logró mejorar la precisión y exactitud frente a la medida directa de la TFG, respecto de lo observado con MDRD-4, en especial para valores de TFG > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sus autores sugieren que MDRD-4 debería ser sustituida por CKD-EPI y que debe probarse su desempeño en las diferentes poblaciones.

## OBJETIVOS

Comparar el comportamiento de las ecuaciones CKD-EPI y MDRD-4 y el efecto sobre la clasificación por estadio G en una muestra de estudiantes de Bioquímica de Santa Fe, Argentina.

## METODOLOGÍA

Estudio descriptivo y analítico, corte transversal. Entre mayo 2014-julio 2016 se estudiaron 100 alumnos voluntarios. Se rechazaron 5 valores de creatininemia para su uso en las ecuaciones, 3 correspondían a estudiantes con valores extremos de Índice de Masa Corporal y 2 vegetarianos. Muestra: 95 estudiantes, 77 mujeres (81%), 18 varones (19%); edad: 18-37 años. Creatininemia: método Jaffé cinético no trazable a IDMS (manual, Metrolab 1600 plus), error analítico total: 8,60% y método Jaffé cinético trazable a IDMS (automatizado, Cobas c111), error analítico total: 8,26%, para uso en MDRD-4 (**ecuación 1**) y CKD-EPI (**ecuación 2**) respectivamente. Error deseable para creatinina por Variación Biológica < 8,87%. Protocolo aprobado por el Comité Asesor de Ética y Seguridad de la Investigación de la Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas de la UNL. Estadística: MedCalc.

$$TFG = 186 \times Cr^{-1,154} \times edad^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,212 \text{ si negro}) \quad (1)$$

Referencias. Cr: creatininemia medida por método no trazable a IDMS (mg/dL)

$$TFG = 141 \times \min(Cr/k, 1)^{\alpha} \times \max(Cr/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{edad} \times 1,018 \text{ (si mujer)} \times 1,159 \text{ (si negro)} \quad (2)$$

Referencias. Cr: creatininemia medida por método trazable a IDMS (mg/dL); κ: 0.7 para mujeres y 0.9 para varones, α: -0.329 para mujeres y -0.411 para varones, min indica el mínimo entre Cr/k o 1, y max indica el máximo entre Cr/k o 1. Edad en años.

## RESULTADOS

Las características de la muestra estudiada, los valores de la creatinina sérica, las TFGe por ambas ecuaciones, totales y por categoría G se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1:** Características demográficas, creatininemia y TFGe obtenidas por fórmulas MDRD-4 y CDK-EPI, total, por sexo y por estadio G (n=95)

Variables	Total	Sexo	
		Mujeres	Varones
Tamaño muestral n (%)	95 (100)	77 (81)	18 (19)
Edad (años)	24 (23-26)	24 (23-26)	26 (24-28)
Cr (mg/dL)	Trazable a IDMS	0,79 (0,70-0,89)	0,77 (0,70-0,84)
	No trazable a IDMS	0,86 (0,78-0,96)	0,83 (0,74-0,91)
TFGe MDRD-4	90,0 (80,0-104,0)	90,0 (80,0-102,0)	91,5 (80,0-106,0)
TFGe CKD-EPI	109,0 (96,0-120,0)	109,0 (97,0-121,0)	112,0 (90,0-119,0)
G1 MDRD-4	102,0 (92,0-107,0)	101,5 (93,0-107,0)	106,0 (92,0-113,0)
G1 CKD-EPI	113,0 (100,0-122,0)	112,0 (99,0-122,0)	118,0 (108,0-120,0)
G2 MDRD-4	79,0 (72,0-84,0)	79,0 (72,0-84,0)	78,0 (72,0-84,0)
G2 CKD-EPI	85,0 (81,0-88,0)	85,5 (81,0-88,0)	83,5 (73,0-87,5)

Nota: los valores de las variables, excepto el tamaño muestral, se expresan como mediana y entre paréntesis el rango intercuartil. Unidades TFG: mL/min/1,73m<sup>2</sup>. G1, TFG normal-alta (≥90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>); G2, disminución leve de TFG (60-89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto.

Se comprobó que el promedio de las edades de varones y mujeres no difiere significativamente (prueba t-student;  $p=0,08$ ). Las medias para la creatininemias trazable y no trazable a IDMS y de MDRD-4 y CKD-EPI fueron significativamente diferentes para todo el grupo y por sexo (prueba t-student para datos pareados;  $p<<0,05$ ). En G3a se clasificó un estudiante, varón, con MDRD-4 y ninguno con CKD-EPI. Ningún estudiante categorizó en los otros estadios por cualquiera de las fórmulas.

El número de estudiantes incluido en cada estadio de G (1, 2 y 3a) según las dos ecuaciones se resume en la Tabla 2.

**Tabla 2:** Número total y porcentaje de estudiantes por estadio G de acuerdo a los valores de TFGe por MDRD-4 y por CKD-EPI. Totales y por sexo. (n=95)

Estadio G	MDRD-4 n(%)			CKD-EPI n(%)		
	Total	Sexo		Total	Sexo	
		Mujeres	Varones		Mujeres	Varones
G1	51 (54)	40 (52)	11 (61)	81 (85)	67 (87)	14 (78)
G2	43 (45)	37 (48)	6 (33)	14 (15)	10 (13)	4 (22)
G3a	1 (1)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Nota: G1, TFG normal-alta ( $\geq 90$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>); G2, disminución leve de TFG (60-89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>); G3a, disminución ligera-moderada de TFG (45-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>)

Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto

El 67,4 % de los estudiantes fueron clasificados en la misma categoría G por las dos fórmulas. De los 95 estudiantes, 31 cambiaron de categoría G cuando se aplicó la fórmula CKD-EPI en vez de la MDRD-4. Esta reclasificación representa al 32,6 % del total. Por sexo, la reclasificación en los varones es 22,2% y 35,1 % en las mujeres. Se reclasificaron como G1 69,8 % del total asignado a G2 por MDRD-4, 50,0% de los varones y 73,0 % de las mujeres. El único estudiante clasificado como G3a por MDRD-4 pasó a G2 y 27 mujeres y 3 varones pasaron de G2 a G1. El índice kappa de concordancia general fue: 0,314 (IC<sub>95%</sub> 0,169-0,458), mujeres: 0,278 (IC<sub>95%</sub> 0,126-0,430) y varones: 0,507 (IC<sub>95%</sub> 0,148-0,866) que pueden considerarse de débiles a moderados. No se observaron descensos en la categoría asignada por MDRD-4 al utilizar CKD-EPI. En la Tabla 3 se consigna la media de las diferencias entre MDRD-4 y CKD-EPI que resultó negativa en general y para todas las categorías G, siendo mayores las estimaciones de la TFG por CKD-EPI que por MDRD-4. Por sexo se observa lo mismo, excepto en varones en G2, el IC95% abarca el 0, lo que debería corroborarse con mayor cantidad de varones. Las medias de las diferencias fueron mayores en las mujeres respecto a los varones en el total y en G2. La diferencia entre MDRD-4 y CKD-EPI en el paciente clasificado en G3a fue de -23 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

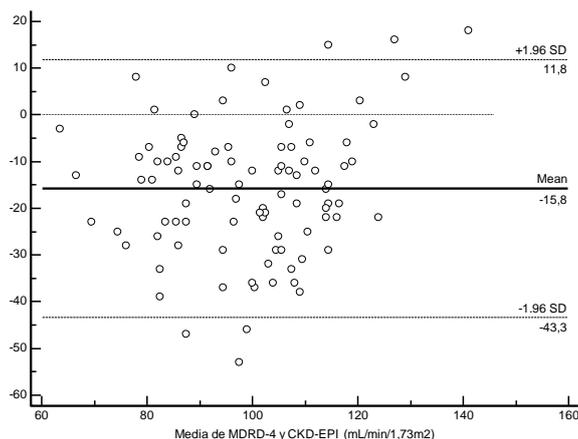
**Tabla 3:** Medias de las diferencias entre los pares de valores obtenidos mediante las ecuaciones MDRD-4 y CKD-EPI, general, por estadio G y por sexo (n=95).

Estadio G	Diferencia media entre MDRD-4 y CKD-EPI (IC <sub>95%</sub> )		
	Total	Sexo	
		Mujeres	Varones
General	-15,8 (-18,64 a -12,92)	-16,4 (-19,69 a -13,01)	-13,3 (-18,69 a -7,98)
G1	-12,4 (-16,19 a -8,64)	-12,2 (-16,79 a -7,61)	-13,2 (-19,82 a -6,54)
G2	-19,6 (-23,93 a -15,28)	-20,8 (-25,49 a -16,19)	-12,0 (-26,00 a 2,00)

Nota: diferencias medias e IC<sub>95%</sub> en mL/min/1,73m<sup>2</sup>; G1, TFG normal-alta ( $\geq 90$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>); G2, disminución leve de TFG (60-89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto.

En el Gráfico 1 se puede observar la concordancia para el TFGe según las ecuaciones MDRD-4 y CKD-EPI (gráfico de Bland-Altman) de toda la muestra.



**Gráfico 1.** Gráfico de Bland-Altman para MDRD-4 y CKD-EPI, n(95)

Nota: la línea central continua representa la media de las diferencias entre los pares de valores de TFGe por MDRD-4 y CKD-EPI. Las líneas discontinuas representan los valores correspondientes a los límites superior e inferior del 95% de confianza para las diferencias.

Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto.

## CONCLUSIONES

En este estudio los valores de TFGe por CKD-EPI fueron más altos que los obtenidos por MDRD-4. Las mayores diferencias medias se hallaron en las mujeres en G2. Casi un tercio de los estudiantes que presentaban TFG ligeramente disminuida según MDRD-4 reclasificaron como TFG normal a alta según CKD-EPI, siendo el porcentaje de reclasificación más marcado en las mujeres. En pacientes con ERC, el riesgo de progresión y cardiovascular varía en forma inversa a la categoría G. CKD-EPI reclasifica a los jóvenes en G2 por MDRD-4 a una situación de menor riesgo. Los hallazgos aportan a la evaluación del comportamiento de CKD-EPI en un grupo etario del que existen pocos reportes y apoyan la recomendación de no informar valores numéricos de TFGe >60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> por MDRD-4 por la infraestimación asociada.

## BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

- Brissón, C. y col.**, 2016. Persistencia mayor a tres meses de tasa de filtrado glomerular disminuida y de marcadores de daño renal en una muestra de estudiantes de bioquímica de la UNL 2014-2015. Nefrología, Diálisis y Trasplante, en prensa.
- Chadban, S. y col.**, 2003. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. J Am Soc Nephrol, 14(suppl 2), S131-S138.
- Coresh, J. y col.**, 2007. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA, 298(17), 2038-2047.
- Fitzmauriceargue, P. Gilesand D.**, 2007 "Formula estimation of glomerular filtration rate: have we gone wrong?." BMJ, 334: 1199.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group**, 2013. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl.; 3(1): 1-150.
- Levey, A. y col.**, 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Int Med, 150(9), 604-612.
- Levey, A.; Greene, T.; Kusek, J.; Beck, G.; MDRD Study Group**, 2000. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. J. Am. Soc. Nephrol. 11: 155A
- Stevens, L. y col.**, 2007a. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. J Am Soc Nephrol, 18(10), 2749-2757.
- Stevens, L. y col.**, 2007b. Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. Am J Kidney Dis, 50(1), 21-35.
- Stevens, L. y col.**, 2007c. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. J Am Soc Nephrol, 18.10: 2749-2757.