

Trabajo completo

Estimación de la tasa de filtrado glomerular: comparación de las ecuaciones CKD-EPI y MDRD-4 IDMS en estudiantes universitarios de Santa Fe

RECIBIDO: 08/08/2016

REVISIÓN: 09/09/2016

ACEPTADO: 19/09/2016

Brissón, C. • Pedro, Á. • Cuestas, V. • Prono Minella, P. • Bonifacino Belzarena, R. • Fernández, V. • Denner, S. • Marsili, S. • Brissón, M. E. • de Olazábal, H.

Departamento de Bioquímica Clínica y Cuantitativa. Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas. Universidad Nacional del Litoral. Ciudad Universitaria. S3000ZAA Santa Fe. Argentina.

Tel.: (0342) 457 5206 int. 185. Email: cbrisson@fbcb.unl.edu.ar

RESUMEN: La ecuación CKD-EPI fue desarrollada para mejorar la subestimación de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) por la ecuación MDRD-4 IDMS en valores > 60 mL/min/1,73m². Con el objetivo de evaluar el comportamiento de ambas ecuaciones y el efecto sobre la clasificación por estadio G en una muestra de estudiantes de Bioquímica de Santa Fe se obtuvieron los valores de TFGe en 95 estudiantes voluntarios. Los valores de TFGe por CKD-EPI fueron más altos que los obtenidos por MDRD-4 IDMS, en general y por sexo y por estadios G. Más de la cuarta parte de los estudiantes con TFG ligeramente disminuida según MDRD-4 IDMS se reclasificaron como TFG normal-alta según CKD-EPI, proporción más alta en mujeres. Los hallazgos aportan a la evaluación del comportamiento de CKD-EPI en un grupo etario sobre el que

existen pocos reportes y apoyan en la muestra las ventajas frente a MDRD-4 IDMS expuestas por sus autores.

PALABRAS CLAVES: tasa de filtrado glomerular – CKD-EPI – MDRD-4 IDMS – comparación de métodos

SUMMARY: *Glomerular filtration rate estimation: comparison between CKD-EPI and MDRD-4 IDMS equations in a sample of university students at Santa Fe.*

The CKD-EPI equation was developed to improve the underestimation of the estimated glomerular filtration rate (eGFR) by MDRD-4 IDMS equation values > 60 mL/min/1.73m². In order to evaluate the behavior of both equations and the effect on the classification by stage G in a sample of students of Biochemistry at Santa Fe

eGFR values were obtained in a sample of 95 student volunteers. The values of eGFR by CKD-EPI were higher than those obtained by MDRD-4 IDMS, overall and by sex and stadiums G. More than a quarter of the TFG students slightly decreased by MDRD-4 IDMS were reclassified as TFG high-normal according CKD-EPI, the highest proportion was found in women.

The findings contribute to the evaluation of CKD-EPI behavior in an age group for which there are few reports and support advantages over the MDRD-4 IDMS as exposed by their authors.

KEY WORDS: glomerular filtration rate - CKD-EPI – MDRD-4 IDMS – methods comparison

Introducción

La tasa de filtrado glomerular (TFG) es el mejor indicador de la función renal. La definición de Enfermedad Renal Crónica (ERC) se basa fundamentalmente en la información obtenida de la medición de este parámetro: hallazgo persistente durante más de tres meses de una TFG menor a 60 mL/min/1,73m² o valores superiores de TFG acompañados de presencia de marcadores de daño renal, con implicancias para la salud (1). Es complejo para estudios epidemiológicos o clínicos el uso de las técnicas de referencia de medida de TFG basadas en la depuración de sustancias exógenas como la inulina, *gold standard*, u otros validados frente al mismo ¹²⁵I-iothalamato, lohexol, ⁵¹Cr-EDTA, DTPA, un análogo del EDTA generalmente marcado con ^{99m}Tc (2). Para estimarla se han modelado ecuaciones que dan un valor de TFG estimada (TFGe). Teniendo en cuenta que los valores de TFGe se utilizan en el diagnóstico, evaluación, tratamiento de la ERC, en otras situaciones de decisión médica y en estudios epidemiológicos de prevalencia e incidencia, la exactitud en la medición de la TFGe por ecuaciones impacta fuertemente en Salud Pública. Se han desarrollado numerosas fórmulas, una de las más utilizadas y una de las recomendadas por las guías clínicas de la *Natio-*

nal Kidney Foundation (NKF) antes de 2012 es la *Modification of Diet in Renal Disease* en su versión de 4 parámetros, MDRD-4 (3). Esta ecuación fue diseñada a partir de una muestra de 1628 pacientes con insuficiencia renal, de edad media 50,6±12,7 años, 60% varones, 88% blancos con una media de creatinemia de 2,3 mg/dL y de TFG medida por aclaramiento de ¹²⁵I-iothalamato de 39,8 mL/min/1,73m² (4).

La metodología usada para la determinación de creatinina es la mayor fuente de variabilidad en los resultados de la TFG estimada por ecuaciones basadas en el dosaje de este analito. Se ha trabajado mucho en la estandarización y armonización de los resultados y las recomendaciones de los expertos indican la conveniencia de trabajar con métodos trazables al de referencia *Isotopic Dilution-Mass Spectrometry, IDMS* (5).

En 2007, el CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, grupo dependiente del *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease* (NIDDK) publicó la reformulación de la ecuación MDRD-4 para ser usada con métodos de creatinina trazables a IDMS (6), MDRD-4 IDMS.

En 2009 (7), el CKD-EPI publicó una ecuación a la que se denomina CKD-EPI, que también utiliza métodos de dosaje de

creatinina trazables a IDMS. Según los autores la ecuación CKD-EPI tiene mayor exactitud que la MDRD-4 IDMS, especialmente para valores de TFG estimadas superiores a 60 mL/min/1,73 m² pero su precisión es también limitada. La imprecisión es atribuida a que, si bien las ecuaciones consideran el efecto de la edad, el sexo y la raza sobre la masa muscular y, de esta manera sobre el principal factor que determina la creatininemia, existen otras variables que

no pueden ser tenidas en cuenta. La ecuación mejora, respecto a MDRD-4 IDMS, la estimación de los valores altos de TFG por la modelación aplicada según los valores de creatininemia. El valor de TFG es una variable fundamental para el diagnóstico de ERC, para clasificar el riesgo de progresión y para tomar decisiones terapéuticas adecuadas al estado de la función renal. Los estadios (E) de ERC definidos en 2002 por la NKF (3) se muestran en el Cuadro 1.

Cuadro1. Clasificación de ERC – 2002

Estadio	Descripción	TFG (mL/min/1,73 m ²)
1	Marcadores de daño renal* con TFG normal	≥ 90
2	Marcadores de daño renal con TFG levemente disminuida	60-89
3	TFG moderadamente disminuida	30-59
4	Severa disminución de la función renal	15-29
5	Fallo renal	< 15 o diálisis

Nota: *Se entiende por daño renal: anormalidades patológicas o marcadores de daño, incluyendo anormalidades séricas, urinarias o estudios de imágenes.

Fuente: traducido por los autores de *National Kidney Foundation (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis* **39**:S1–26. *Stages of Chronic Kidney Disease; p. 12.*

La mejor exactitud de CKD-EPI, al tener mayor impacto en los valores cercanos a los 60 mL/min/1,73m², disminuye el número de los diagnósticos falsos de ERC en E3. La estimación de la prevalencia de ERC en USA, reevaluando el estudio NHANES, se redujo a 11,5% comparado con el 13,1% obtenido de la utilización de la MDRD-4 IDMS (8). Esta ecuación está recomendada por *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) desde 2012 (1) y, frente a las MDRD-4, también tiene la ventaja de aceptarse el informe de TFG obtenida por esta ecuación para valores superiores a 60 mL/min/1,73m², situación en la que anteriormente la mayoría de las guías clínicas reco-

mendaban no informar el valor numérico sino “mayor que 60 mL/min/1,73m²” permaneciendo en consecuencia indeterminado el valor estimado para los valores más altos de TFG (9). E1 y E2 se caracterizan por ausencia de signos y síntomas por lo que es importante determinar cuáles son las ecuaciones que mejor evalúan la función renal para diferenciarlos, ya que el riesgo de progresión, de complicaciones específicas relacionadas a la patología renal y cardiovascular asociados a cada estadio, es diferente, y aumentan en forma inversa a la disminución de la TFG.

Los valores de TFG se clasifican en categorías G según el Cuadro 2. Obsérvese

que la función renal disminuye a medida que aumenta el estadio G. Se considera ascenso de categoría G al pasaje a una categoría con TFG más alta.

Cuadro 2. Categorías G de TFG

Categoría	Función renal	TFG (mL/min/1,73m ²)
G1	Normal o alta	≥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

Fuente: traducido por los autores de *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. Table 5. *GFR categories in CKD*; p.27.

En la mayor parte de los reportes CKD-EPI corrige el sobrediagnóstico de ERC realizado con valores de TFG ≤ 60 mL/min/1,73m² obtenidos por MDRD-4 IDMS pero no ha sido probado en todos los grupos étnicos y pocos lo han informado en jóvenes (10,11). Varios estudios han hallado que la aplicación de CKD-EPI corrige en forma más marcada la infraestimación de la TFGe por MDRD-4 IDMS en mujeres, en los valores más altos y en los individuos de menor edad (12-15). Otros autores no hallaron resultados en el mismo sentido (16-18) pero igualmente debe tenerse en cuenta que no todas las ecuaciones son adecuadas a todas las poblaciones (19,20).

El objetivo de este estudio fue comparar el comportamiento de las ecuaciones CKD-EPI y MDRD-4 IDMS y el efecto sobre la clasificación por estadio G en una muestra de estudiantes de Bioquímica de Santa Fe, Argentina.

Materiales y Métodos

Estudio descriptivo y analítico, de corte transversal. En el período mayo 2014 – junio 2016 fueron estudiados 100 alumnos de la carrera de Bioquímica de la Universidad Nacional del Litoral (UNL), voluntarios, de edades comprendidas entre 18 y 37 años, ambulatorios, no embarazadas, ni amputados, ni afectados por enfermedades consuntivas o patologías agudas. Los mismos fueron convocados utilizando estrategias de difusión y capacitación. Para la estimación de la TFG se rechazaron los valores de 5 estudiantes de sexo femenino por estar fuera de los criterios de aplicación de las ecuaciones debido a su índice de masa corporal o por seguir dieta vegetariana. Los datos analizados corresponden a 18 varones (19%) y 77 mujeres (81%).

La TFG se estimó por fórmulas CKD-EPI y MDRD-4 IDMS. Se determinó la creatinina sérica por método de Jaffé cinético trazable a IDMS (automatizado, Cobas c111), error analítico total: 8,26%. Error deseable para creatininemia por Variación Biológica < 8,87%.

Ecuación CKD-EPI

$$\begin{aligned} \text{TFGe (mL/min/1,73 m}^2\text{)} &= \\ &= 141 \times \min(\text{Cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Cr}/\kappa, \\ &1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Edad}} \times 1,018 [\text{si es mujer}] \times \\ &1,159 [\text{si es negro}] \end{aligned}$$

Donde: Cr es la creatinina sérica en mg/dL, κ es 0,7 para mujeres y 0,9 para varones, α es -0,329 para mujeres y -0,411 para varones, min indica el mínimo entre Cr / κ o 1, y max indica el máximo entre Cr / κ o 1.

Ecuación MDRD-4 IDMS

$$\begin{aligned} \text{TFGe (mL/min/1,73 m}^2\text{)} &= 175 \times (\text{Cr})^{-1,154} \times \\ &(\text{Edad})^{-0,203} \times 0,742 [\text{si es mujer}] \times 1,212 [\text{si} \\ &\text{es afroamericano}] \end{aligned}$$

Para el análisis estadístico descriptivo se calcularon media, mediana, desviación estándar y rango intercuartil, según corresponda, de los valores de edad, creatinemia (Cr) y TFGe por MDRD-4 IDMS y por CKD-EPI, para el grupo total de casos y según el sexo. El tamaño de la muestra o la evaluación de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk, permitió asumir el cumplimiento de los supuestos, por lo que se analizó si las diferencias eran significativas a un

nivel de confianza del 95% mediante la t de Student o t de Student para muestras pareadas según corresponda. Se clasificó a los pacientes por categoría G, según las dos ecuaciones, y se calculó el coeficiente de concordancia kappa de Cohen. Se valoró el porcentaje de pacientes que eran reclasificados en otro estadio de G al utilizar CKD-EPI. Prespecto del obtenido con MDRD-4 IDMS. Se compararon los resultados de TFGe por MDRD-4 IDMS y por CKD-EPI mediante el análisis de Bland-Altman. Los datos se procesaron con el programa Microsoft Office Excel 2007 y Medcalc.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas de la Universidad Nacional del Litoral. Incluye Consentimiento Informado, Encuesta sobre datos de historia clínica del paciente y su familia y hábitos de vida.

Resultados

El Figura 1 muestra que la mediana de TFGe por MDRD-4 IDMS es menor que la de CKD-EPI y que la distribución de las TFGe por MDRD-4 IDMS es más simétrica que la de CKD-EPI.

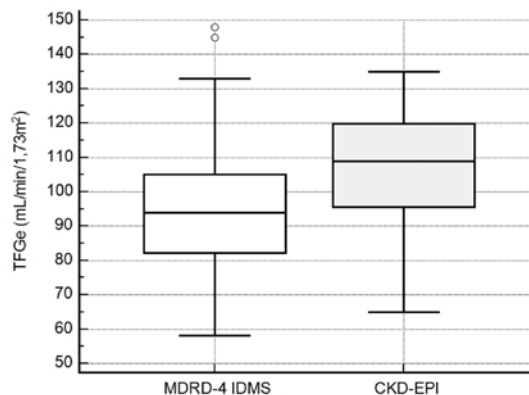


Figura 1. Distribución de las TFGes según MDRD-4 IDMS y CKD-EPI (n=95)

Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto

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 IDMS y CKD-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)	0,79 (0,70-0,89)	0,77 (0,70-0,84)	0,93 (0,88-0,93)
TFGe MDRD-4 IDMS (mL/min/1,73m ²)	94,0 (82,0-105,0)	93,0 (83,0-104,0)	97,5 (79,0-106,0)
TFGe CKD-EPI (mL/min/1,73m ²)	109,0 (96,0-120,0)	109,0 (97,0-121,0)	112,0 (90,0-119,0)
G1 MDRD-4 IDMS (mL/min/1,73m ²)	104,0 (96,0-110,0)	102,0 (96,0-110,0)	106,0 (98,0-110,0)
G1 CKD-EPI (mL/min/1,73m ²)	113,0 (100,0-122,0)	112,0 (99,0-122,0)	118,0 (108,0-120,0)
G2 MDRD-4 IDMS (mL/min/1,73m ²)	80,5 (76,0-83,0)	81,5 (76,0-83,5)	78,5 (76,0-81,0)
G2 CKD-EPI (mL/min/1,73m ²)	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 (rango intercuartil). G1, TFG normal-alta (≥ 90 mL/min/1,73m²); G2, disminución leve de TFG (60-89 mL/min/1,73m²). 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; $p=0,08$). La media de las creatininemias fue significativamente diferente al evaluarse por sexo (prueba t-student; $p<<0,05$). Las medias para la TFGe por MDRD-4 IDMS 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 sólo un estudiante, varón, al estimarse TFG con MDRD-4 IDMS 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. Porcentaje de estudiantes por estadio G de acuerdo a los valores de TFGe por MDRD-4 IDMS y por CKD-EPI. Totales y por sexo (n=95)

Estadio G	MDRD-4 IDMS n(%)			CKD-EPI n(%)		
	Total	Sexo		Total	Sexo	
		Mujeres	Varones		Mujeres	Varones
G1	56 (59)	45 (58)	11 (61)	81 (85)	67 (87)	14 (78)
G2	38 (40)	32 (42)	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 (≥ 90 mL/min/1,73m²); G2, disminución leve de TFG (60-89 mL/min/1,73m²); G3a, disminución ligera-moderada de TFG (45-59 mL/min/1,73m²). Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto

En la Tabla 3, se observa que 72,6 % de los estudiantes fueron clasificados en la misma categoría G por las dos fórmulas. De los 95 estudiantes, 26 cambiaron de categoría G cuando se aplicó la fórmula CKD-EPI en vez de la MDRD-4 IDMS.

Esta reclasificación representa al 27,4% del total. Si se analiza por sexo, la reclasificación en los varones es del 22,2% y del 28,6% en las mujeres. Se reclasificaron como G1 el 65,8% del total asignado a G2 por MDRD-4 IDMS, afectando al 50,0%

de los varones y al 68,8% de las mujeres. El único estudiante clasificado como G3a por MDRD-4 IDMS pasó al estadio G2 y 22 mujeres y 3 varones pasaron de G2 a G1. El índice kappa de concordancia general fue de 0,376 (IC_{95%} 0,216-0,535), para mujeres de 0,347 (IC_{95%} 0,172-0,522) y para varones 0,507 (IC_{95%} 0,148-0,866) que pueden considerarse de débiles a moderados. No se observaron descensos en la categoría asignada por MDRD-4 IDMS al utilizar CKD-EPI.

Tabla 3. Concordancias y cambios de categoría respecto a lo asignado por MDRD-4 IDMS al calcular TFGe por CKD-EPI (n=95)

Estadio G	Concordancia P (%)			Ascenso P (%)		
	Total	Sexo		Total	Sexo	
		Mujeres	Varones		Mujeres	Varones
General	69/95 (72,6)	55/77 (71,4)	14/18 (77,8)	26/95 (27,4)	22/77 (28,6)	4/18 (22,2)
G1	56/56 (100,0)	45/45 (100,0)	11/11 (100,0)	0/56 (0,0)	0/45 (0,0)	0/11 (0,0)
G2	13/38 (34,2)	10/32 (31,3)	3/6 (50)	25/38 (65,8)	22/32 (68,8)	3/6 (50)
G3a	0/1 (0,0)	0/0 (100,0)	0/1 (0,0)	1/1 (100,0)	0/0 (0,0)	1/1 (100,0)

Nota. P: proporción de estudiantes en la categoría asignada por MDRD-4 IDMS. G1, TFG normal-alta (≥ 90 mL/min/1,73m²); G2, disminución leve de TFG (60-89 mL/min/1,73m²); G3a, disminución ligera-moderada de TFG (45-59 mL/min/1,73m²).

Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto.

En la Tabla 4 se consigna la media de las diferencias entre MDRD-4 IDMS y CKD-EPI que resultó negativa en general y para todas las categorías G. Al analizar por sexo las medias de las diferencias fueron mayores en el grupo de mujeres respecto al de varones y más marcadas en G1 que en G2. Al analizar la tabla se ve que la media de las diferencias en mujeres y varones es negativa y esta diferencia es significativa cuando

se consideran todos los estadios para el total. También es significativa al 95% de confianza cuando la diferencia se evalúa en G2. La diferencia negativa se observa con mayor significación en el estadio G2 que en G1 y, al analizar por sexo se observa más en mujeres que en varones, en quienes se mantiene siempre negativa solamente en G2, no así en G1 donde la diferencia comprende al 0 (cero).

La diferencia entre las TFGe por MDRD-4 IDMS y CKD-EPI en el paciente clasificado en G3a fue de -7 mL/min/1,73 m².

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

Estadio G	Diferencia media (IC _{95%})		
	Total	Sexo	
		Mujeres	Varones
General	-12,76 (-1,94 a -23,58)	-13,54 (-4,68 a -22,40)	-9,39 (6,09 a -24,87)
G1	-12,91 (0,89 a -26,71)	-13,91 (-2,58 a -25,24)	-8,82 (11,09 a -28,73)
G2	-12,68 (-9,39 a -15,97)	-13,03 (-10,07 a -15,99)	-10,83 (-8,22 a -13,44)

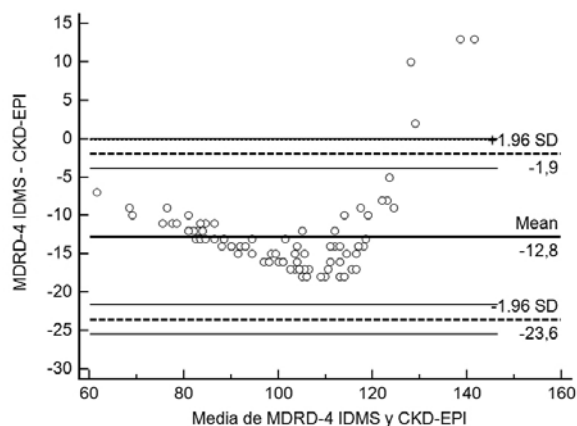
Nota: diferencias medias e IC95% en mL/min/1,73 m²; G1, TFG normal-alta (≥90 mL/min/1,73m²); G2, disminución leve de TFG (60-89 mL/min/1,73m²).

Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto.

En el Figura 2 se puede observar la concordancia para el TFGe según las ecuaciones MDRD-4 IDMS y CKD-EPI (gráfico de Bland-Altman) de toda la muestra.

En el Figura 2 se observa que para valores de la media por encima de los 130 mL/

min/1,73 m², las diferencias son siempre positivas y mayores al límite superior del intervalo de confianza del 95% de la media de las diferencias. Esto debería corroborarse con mayor número de casos.



Nota: la línea central continua representa la media de las diferencia entre los pares de valores de TFGe por MDRD-4 IDMS y CKD-EPI. Las líneas discontinuas representan los valores correspondientes a los límites superior e inferior del 95% de confianza para la media de las diferencias. A su vez, se representa para cada uno de estos límites su IC95%. Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto.

Figura 2. Gráfico de Bland-Altman para MDRD-4 IDMS y CKD-EPI, (n=95)

Discusión

Estos resultados pretenden aportar información a diversos reportes relevantes en el estudio de la ERC, por la coincidencia de los grupos etarios, el origen étnico o regional debido a las controversias existentes respecto a la elección de la fórmula más adecuada para estimar la TFG. Respecto a las medianas obtenidas por las fórmulas en la muestra estudiada son comparables a lo hallado por otros investigadores. Carter (10), en 2011, reportó en un estudio realizado en el Reino Unido de Gran Bretaña (UK), en el grupo etario de 18 a 29 años, TFGe por MDRD-4 IDMS de 98 (87 a 110) mL/min/1,73 m² y de 114 (102 a 124) mL/min/1,73 m² por CKD-EPI. En Holanda, Willems (21) obtuvo, en jóvenes de 21 a 30 años, valores por MDRD-4 IDMS de 94 (85–102) mL/min/1,73 m² y por CKD-EPI de 104 (93–111) mL/min/1,73 m². En Córdoba, Argentina, Luján (22) halló en una muestra de potenciales dadores de riñón con una media de edad de 41±12 años, valores de TFGe CKD-EPI de 112 (98-123) mL/min/1,73m² y TFGe MDRD-4 IDMS de 99 (86-118) mL/min/1,73m², donde también se observa la misma diferencia a favor de CKD-EPI y en el mismo sentido (CKD-EPI > MDRD-4 IDMS).

En lo referente a la categorización, en Corea, el estudio KNHANES V-1 (14) halla en 2010 que las frecuencias obtenidas con MDRD-4 IDMS en los estadios 1; 2 y 3 eran de 47,56; 49,23 y 3,07%, respectivamente y con CKD-EPI de 68,48; 28,89 y 2,49%. En España, Esteve Poblador (18), en una muestra con una media de 73,5 ±8,3 años, halló prevalencias en las categorías 1 y 2 (sin diferenciarlas); 3; 4 y 5 muy similares (MDRD-4 IDMS: 67; 25; 6 y 3%, y CKD-EPI: 68; 24; 6 y 3%). En el estudio KEEP (*Kid-*

ney Early Evaluation Program) (23) se hallaron prevalencias por estadios G1 a G3 en el grupo etario de 18 a 30 años de 86,0; 13,0 y 0,5% empleando CKD-EPI sugiriendo que razones etarias, étnicas e incluso dietarias (24), podrían explicar las diferencias en los valores, más próximos a los de Santa Fe cuando se comparan grupos de edades similares. No se hallaron datos que incluyan este rango de edades en la mayoría de los estudios. Shafi (13), reevaluando los resultados de NHANES III (USA) reporta en 2012 que en el total de la población, el 26,9% de los participantes fueron reclasificados a un estadio de G superior y un 2,2% lo hicieron hacia uno inferior al evaluarla con CKD-EPI frente a MDRD-4 IDMS, mientras que un 70,8% no cambió de categoría. En el grupo etario de 17 a 44 años, la reclasificación fue del 30,3%. En el total de mujeres fue mayor que en el total de hombres: 26,0% vs. 22,1% sin especificación por edad ni categoría. Matsushita (15), en un metaanálisis de 2012, analizó datos de 1.130.472 adultos (mayores de 18 años) de 25 cohortes de población general, 7 de alto riesgo de enfermedad vascular y 13 de ERC residentes en 40 países/regiones. En cohortes de población general, obtuvo que el 25,0% de los participantes se reclasificaron según CKD-EPI: 24,4% a una categoría superior y 0,6% a una inferior, siendo la mayor parte de las reclasificaciones en los participantes con TFGe por MDRD-4 IDMS entre 45 y 89 mL/min/1,73 m². En España, Montañes-Bermúdez (16) halló una reclasificación de G2 a G1 de 24% en menores de 70 años. Los resultados hallados en este estudio de la UNL se encuentran dentro del rango citado respecto al aumento de categoría G, 27,4%, y más elevado en mujeres que en varo-

nes, 28,6% vs. 22,2%. El índice kappa débil a moderado se refleja en la reclasificación obtenida, mostrando una concordancia algo más alta para varones. No se hallaron descensos de categoría en la muestra estudiada. Shafi y Matsushita destacan que las diferencias en las TFGe son más marcadas en blancos, en las mujeres y a medida que disminuye la edad, situación que se refleja en el análisis de Bland-Altman en lo referente al sexo. Las influencias de la etnia y de la edad no fueron evaluadas en la muestra por ser todos los estudiantes blancos y el rango de edades estrecho. En el análisis de Bland-Altman del estudio de Carter, UK, la media de las diferencias entre las TFGe por CKD-EPI y por MDRD-4 IDMS fue de 5,0 mL/min/1,73 m² (-9,8 a 22,2) para el total mientras que entre los individuos de 18 a 29 años fue de 13,0 mL/min/1,73 m² (-0,7 a 28,5), estos últimos similares a los hallados en la muestra estudiada en la UNL aunque puede observarse que las diferencias no fueron todas a favor de CKD-EPI, lo que podría deberse a la cantidad de varones en la muestra. En España, Montañés-Bermúdez (16), halla que la media de diferencias, si bien mayor para CKD-EPI, fue menor en mujeres que en varones en G1 y Esteve Poblador (18) que CKD-EPI arrojó valores inferiores a MDRD-4 IDMS excepto en las mujeres en G3. En Argentina, en 2011, Rosa-Diez (17) en el Hospital Italiano de Bs. As. estudió 9319 pacientes con una creatinemia de $1,60 \pm 1,03$ mg/dL y edad de 58 ± 20 años, encontrando una diferencia media general entre CKD-EPI y MDRD-4 IDMS de 0,61 mL/min/1,73 m². En las mujeres fue de 2,68 mL/min/1,73 m² y en varones de -3,56 mL/min/1,73 m², siendo para el grupo total mayores los valores de TFG obtenidos por MDRD-4 IDMS que por CKD-

EPI en G1. En mujeres menores de 65 años halló una diferencia media \pm ds entre MDRD-4 IDMS y CKD-EPI de $-11,05 \pm 7,31$ mL/min/1,73 m² en G1 y $-10,06 \pm 2,77$ mL/min/1,73 m² en G2 mientras que en varones en el mismo rango etario la diferencia por estadio fue de $13,45 \pm 23,00$ mL/min/1,73 m² y de $-7,91 \pm 2,78$ mL/min/1,73 m². Las diferencias por sexo observadas en estos estudios no se reproducen en la muestra de Santa Fe, en donde CKD-EPI es superior a MDRD-4 IDMS en las medias y mayor en mujeres que en varones si bien respecto a Rosa-Diez hay coincidencias en G2. En 2016, otro estudio del Hospital Italiano de Bs. As. (25), sobre pacientes con trasplante renal, Mombelli halla que CKD-EPI arroja valores superiores respecto a MDRD-4 IDMS, excepto en mujeres en G4 y que las diferencias son mayores en las mujeres. Las medias de las diferencias \pm ds en G1 y G2 fueron, en mL/min/1,73 m², para mujeres: $-14,53 \pm 2,67$ y $-9,49 \pm 1,9$ y para varones: $-13,4 \pm 4,09$ y $-7,36 \pm 1,89$ respectivamente. Puede observarse que las medias de las diferencias por sexo en G1 y G2 se aproximan a la del grupo de alumnos estudiados. Para la muestra del Hospital Italiano las diferencias en varones son siempre negativas en G1 y G2, lo que en Santa Fe se da solamente en G2 que indicaría un relativo mejor ajuste entre fórmulas en G1 que debería ser corroborado en una muestra con mayor número de varones. Otros autores coinciden en que CKD-EPI arroja valores mayores de TFGe que MDRD-4 IDMS y que la diferencia es mayor para edades menores y en mujeres (26,27). La media de las diferencias general obtenida en el grupo, tan elevada respecto a los citados, se explica porque todos los estudiantes de la muestra, excepto un caso, se

hallaban en G1 y G2 mientras que en el resto de los estudios a los que se hace referencia se incluían pacientes en G3-G5 donde las diferencias son menores lo que sugiere que las comparaciones deben enfocarse al análisis en las dos primeras categorías.

Este trabajo tiene como limitación que la comparación entre las ecuaciones no incluye una comparación frente a un método de referencia de medida de TFG y el bajo número de varones estudiados. La muestra no es aleatoria y las conclusiones deben analizarse bajo esta condición pero se evaluó que la información que aporta es igualmente valiosa por no existir razones esenciales que diferencien a los individuos accesibles de los que conforman el total de la población de estudiantes.

Conclusiones

En este estudio los valores de TFG por CKD-EPI fueron más altos en general que los obtenidos por MDRD-4 IDMS. Por sexo, CKD-EPI arroja valores más altos en las mujeres en cualquier estadio mientras que en varones, aún cuando la media de las diferencias también es superior, ambas ecuaciones ajustan mejor entre sí en G1. Más de la cuarta parte de los estudiantes universitarios de 18 a 37 años de la muestra que presentaban TFG ligeramente disminuida según MDRD-4 IDMS se reclasificaron como TFG normal a alta según CKD-EPI, siendo el porcentaje de reclasificación más marcado en las mujeres. Teniendo en cuenta que, en los pacientes con ERC, las categorías G varían en forma inversa al riesgo de complicaciones específicas de la enfermedad renal, riesgo de progresión y riesgo cardiovascular, CKD-EPI reclasifica a los jóvenes en G2 por MDRD-4 IDMS a una situación de menor riesgo. Los

hallazgos son un aporte a la evaluación del comportamiento de CKD-EPI en un grupo etario sobre el que existen pocos reportes y apoyan en la muestra las ventajas frente a la infraestimación de MDRD-4 IDMS expuestas por sus autores. Son también un aporte al diagnóstico y clasificación de la enfermedad renal crónica y a estudios epidemiológicos ya que la selección de la ecuación que mejor estime la TFG en la población impacta directamente en las decisiones clínicas a tomar y en los valores de prevalencia e incidencia de la enfermedad.

Proyecto financiado por el Programa CAI+D de la Universidad Nacional del Litoral. República Argentina: "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.

Citas bibliográficas

1. 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.
2. Stevens, L.; Levey, A., 2009. Measured GFR as a Confirmatory Test for Estimated GFR. *Am. Soc. Nephrol.* **20**: 2305 – 2313.
3. National Kidney Foundation, 2002. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* **39**(2Suppl 1): S1 – S246.
4. 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 (Abstract A0828).
5. Myers, G.; Miller, W.; Coresh, J. et al., 2006. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the laboratory

working group of the national kidney disease education program. *Clin. Chem.* **52**: 5 – 18.

6. Levey, A.; Coresh, J.; Greene, T.; Marsh, J.; Stevens, L.; Kusek, J.; Van Lente, F., 2007. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin. Chem.* **53**, 4: 766 - 772.

7. Levey, A.; Stevens, L.; Schmid, C.; Zhang, Y.; Castro, A.; Feldman, H.; Coresh, J., 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine.* **150**, 9: 604 - 612.

8. Coresh, J.; Selvin, E.; Stevens, L.; Manzi, J.; Kusek, J.; Eggers, P. et al., 2007. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* **298**, 17: 2038 – 2047.

9. Stevens, L.; Schmid, C.; Greene, T.; Zhang, Y.; Beck, G.; Froissart, M. et al., 2010. Comparative Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations for Estimating GFR Levels Above 60 mL/min/1.73 m². *Am. J. Kidney Dis.* **56**, 3: 486 – 495.

10. Carter, J.; Stevens, P.; Irving, J.; Lamb, E., 2011. Estimating glomerular filtration rate: comparison of the CKD-EPI and MDRD equations in a large UK cohort with particular emphasis on the effect of age. *Q. J. Med.* **104**: 839 – 847.

11. Anesi, A.; Casati, M.; Farina, M.; Tornesello, A.; Baroni, D.; Pittalis, S., 2012. Passaggio dalla formula MDRD alla CKD-EPI: impatto sulla riclassificazione in stadi della malattia renale cronica. *Italian Journal of Laboratory Medicine.* **8**, 1: 45 - 53 (abstract).

12. White, S.; Polkinghorne, K.; Atkins, R.; Chadban, S. Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *American Journal of Kidney Diseases.* **55**, 4: 660 – 670.

13. Shafi, T.; Matsushita, K.; Selvin, E.; Sang, Y.; Astor, B.; Inker, L. et al., 2012. Comparing the association of GFR estimated by the CKD-EPI and MDRD study equations and mortality: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *BMC Nephrol.* **13**: 42.

14. Jeong, T.; Lee, W.; Chun, S.; Lee, S.; Ryu, J.; Min, W. et al., 2010. Comparison of the MDRD Study and CKD-EPI Equations for the Estimation of the Glomerular Filtration Rate in the Korean General Population: The Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1). *Kidney Blood Press.* **37**: 443 - 450.

15. Matsushita, K. et al. for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, 2012. Comparison of Risk Prediction Using the CKD-EPI Equation and the MDRD Study Equation for Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA.* **307**, 18: 1941 - 1951.

16. Montañés Bermúdez, R.; Bover Sanjuán, J.; Oliver Samper, A.; Ballarín Castán, J.; Gràcia García, S. 2010. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrología.* **30**, 2: 185 - 94.

17. Rosa-Diez, G.; Varela, F.; Crucelegui, S.; Algranati, S.; Greloni, G., 2011. Comparación entre las ecuaciones CKD-EPI y MDRD para la estimación del filtrado glomerular en pacientes con enfermedad renal crónica *MEDICINA (Buenos Aires).* **71**: 323 - 330.

18. Esteve Poblador, S.; Gorritz Pintado, S.; Ortuno-Alonso, M., 2012. Comparación de dos ecuaciones para estimar el filtrado glomerular. *Rev. Clin. Esp.* **212**, 2: 75 - 80.

19. Delanaye, P.; Mariat, C., 2013. The applicability of eGFR equations to different populations. *Nature Reviews Nephrology.* **9**: 513 - 522

20. Levey, A.; Inker, L.; Coresh, J., 2014. GFR Estimation: From Physiology to Public Health. *Am. J. Kidney Dis.* **63**, 5: 820 – 834

21. Willems et al., 2013. Performance of Cockcroft-Gault, MDRD, and CKD-EPI in estimating

- prevalence of renal function and predicting survival in the oldest old. *BMC Geriatrics*. **13**:113 doi: 10.1186/1471-2318-13-113
- 22.** Lujan, P.; Chiurciu, C.; Douthat, W. et al., 2012. Instead of MDRD for Candidates to Kidney Donation. *Transplantation*. **94**: 637 - 641.
- 23.** Stevens, L.; Li, S.; Kurella Tamura, M. et al., 2011. 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. **57**, 3(suppl 2): S9 - S16
- 24.** De Nicola, L.; Zoccali, C., 2016. Chronic kidney disease prevalence in the general population: heterogeneity and concerns. *Nephrol. Dial. Transplant*. **31**: 331 – 335
- 25.** Mombelli, C.; Giordani, M.; Imperiali, N.; Groppa, S.; Ocampo, L.; Elizalde, R.; Schreck, C.; Rosa-Diez, G., 2016. Comparison Between CKD-EPI Creatinine and MDRD Equations to Estimate Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant Patients. *Transplantation Proceedings*. **48**: 625 - 630.
- 26.** Delanaye, P.; Cavalier, E.; Mariat, C. et al., 2010. MDRD or CKD-EPI study equations for estimating prevalence of stage 3 CKD in epidemiological studies: which difference? Is this difference relevant? *BMC Nephrol*. **11**: 8. doi: 10.1186/1471-2369-11-8
- 27.** O'Callaghan, C.; Shine, B.; Lasserson, D. 2011. Chronic kidney disease: a large-scale population-based study of the effects of introducing the CKD-EPI formula for eGFR. *BMJ Open* doi:10.1136/bmjopen-2011-000308