

Evaluación de la función renal para la detección y seguimiento de la enfermedad renal crónica. Documento multidisciplinario de consenso 2021. Especial atención sobre situaciones clínicas específicas

- Felipe Inserra^{1*}, María Lía Torres^{2*}, Alberto Alles³, Carlos Bonelli⁴, Romina Ceci⁵, Claudio Corradino⁶, Cecilia Echevoyen⁷, Adriana Fraga⁸, Tomas Gilabert⁹, Raúl Girardi¹⁰, Gustavo Greloni¹¹, Pablo Luján¹², Rosario Luxardo¹³, Graciela Pennacchiotti¹⁴, Alberto Villagra¹⁵

¹ Médico Especialista en Nefrología y Certificado en Hipertensión Arterial. Comité de Salud Renal de la Sociedad Argentina de Nefrología. Asesor de la Vicerrectoría Académica de la Universidad Maimónides, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Bioquímica. Especialista en Química Clínica con orientación en Nefrología y Medio Interno. Jefa de Laboratorio del Sanatorio de la Cañada de Córdoba. Docente y miembro de la Comisión Asesora de la carrera de posgrado de Química Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba (FCQ-UNC), Córdoba, Argentina.

³ Licenciado en Medicina y Cirugía. Especialista en Nefrología (Universidad Complutense de Madrid, España). Coordinador de los comités de Salud Renal de la Sociedad Argentina de Nefrología (SAN) y de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH).

⁴ Médico. Comité de Salud Renal de la Sociedad Argentina de Nefrología. Grupo de Trabajo de Nefrogeriatria de la Sociedad Argentina de Nefrología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁵ Bioquímica. Laboratorio de Referencia y Estandarización en Bioquímica Clínica. Fundación Bioquímica Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁶ Especialista en Nefrología y Geriatria Comité de Salud Renal de la Sociedad Argentina de Nefrología. Grupo de Trabajo de Nefrogeriatria de la Sociedad Argentina de Nefrología. Hospital C.G. Durand de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁷ Bioquímica. Sub Directora del Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC), Fundación Bioquímica Argentina (FBA). Jefa del servicio de Laboratorio del HIGA Dr. R. Rossi de La Plata, Argentina.

⁸ Médica. Nutricionista. Posgrado en Investigación Clínica Farmacológica. *Fogarty Fellow. Fogarty International Center*, NIH, EE.UU. Docente e investigadora, UBA-CONICET. Instituto de Investigaciones Médicas "Dr. Alfredo Lanari". Facultad de Medicina, UBA. Laboratorio de Nefrología Experimental. *Assistant Professor. Cátedra de Nefrología. Ospedale Civile Maggiore*. Universidad de Verona, Italia. Comité de Salud Renal de la Sociedad Argentina de Nefrología.

⁹ Médico. Comité de Salud Renal de la Sociedad Argentina de Nefrología (SAN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

¹⁰ Bioquímico. Director del Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) y del Laboratorio de Referencia y Estandarización en Bioquímica Clínica (LARESBIC) de la Fundación Bioquímica Argentina (FBA). Docente de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Miembro de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC).

¹¹ Médico especialista en Nefrología y Medio Interno, Universidad de Buenos Aires (UBA). Hospital Italiano de Buenos Aires. Comité de Salud Renal de la Sociedad Argentina de Nefrología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

¹² Licenciado en Bioquímica Clínica. Doctor en Ciencias de la Salud. Especialista en Química Clínica. Especialista en Gestión de Calidad en el Laboratorio. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina.

¹³ Médica Especialista en Nefrología y Medio Interno. Hospital Italiano de Buenos Aires. Comité de Salud Renal de la Sociedad Argentina de Nefrología (SAN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

¹⁴ Dra. en Bioquímica. Especialista en Bioquímica Clínica. Especialista en Gestión en Salud y Calidad en Bioquímica. Jefa Laboratorio Central Hospital Municipal de Agudos Dr. Lucero de Bahía Blanca. Profesora cátedra de Bioquímica Clínica I-UNS. Profesora Cátedra de Gestión de la Calidad en el Laboratorio de Análisis Clínicos. Universidad Nacional del Sur. Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina.

¹⁵ Bioquímico, Especialista en Química Clínica con orientación en Emergentología. Ex Jefe de Laboratorio de Terapia Intensiva y Urgencias del Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA. Ex Jefe de Unidad Laboratorio del Sanatorio Municipal "Dr. Julio Méndez". Profesor Asociado Universidad J. F. Kennedy. Docente con formación pedagógica en enseñanza universitaria orientación "Ciencias de la Salud". Ex Presidente de la Asociación Bioquímica Argentina. Ex Jefe de Unidad de Laboratorio del Sanatorio Municipal "Dr. Julio Méndez". Profesor Asociado Universidad J. F. Kennedy. Docente con formación pedagógica en enseñanza universitaria orientación "Ciencias de la Salud", otorgado por la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. Ex Presidente de la Asociación Bioquímica Argentina.

* Dr. Felipe Inserra y Dra. María Lía Torres: coordinadores del documento.

Contacto: Dr. Felipe Inserra. Universidad Maimónides. Hidalgo 775, CP1405 Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). Correo electrónico: felipe.inserra@gmail.com

Resumen

El filtrado glomerular (FG) se considera el mejor índice para evaluar la función renal en la práctica clínica. Recientemente, ha ganado popularidad la utilización de ecuaciones que estiman el FG, en distintas poblaciones, a partir de los niveles séricos de algunos biomarcadores. Sin embargo, no todas las fórmulas han sido validadas en los diversos escenarios clínicos probables. Las sociedades participantes: Sociedad Argentina de Nefrología, Asociación Bioquímica Argentina, Fundación Bioquímica Argentina y Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina, integradas por nefrólogos y bioquímicos, realizaron un consenso actualizado sobre la utilización del FG como herramienta de detección de la enfermedad renal crónica (ERC) en la Argentina. Se analizó la bibliografía existente y, teniendo en cuenta aspectos de nuestra realidad sanitaria, se establecieron sugerencias para su utilización. Se actualizaron las indicaciones del uso del FG medido. En sucesivos capítulos se puso foco en distintos estados del FG en diversas poblaciones y situaciones. En los estados de reducción del FG, se mencionaron tanto los fisiológicos propios del envejecimiento, como los determinados por situaciones patológicas, por ejemplo, el observado en la ERC avanzada o el determinado en aquellos pacientes que recibieron un trasplante renal. Se revisaron, por otro lado, las situaciones de incremento del FG, como las observadas en el embarazo o en la obesidad. Se refirieron, asimismo, las limitaciones de la estimación del FG, se reconoció su valor en situaciones de la práctica clínica habitual, o en contextos epidemiológicos definidos y se sugirieron las ecuaciones más adecuadas para su utilización en cada caso.

Palabras clave: Filtrado glomerular; Evaluación de la función renal; Filtrado glomerular medido; Filtrado glomerular en el embarazo; Filtrado glomerular en la obesidad; Filtrado glomerular en la senescencia

Evaluation of renal function for the detection and follow-up of chronic kidney disease. Multidisciplinary consensus document 2021. Special attention to specific clinical situations

Abstract

The glomerular filtration rate (GFR) is considered the best index to assess the renal function in clinical practice. Recently, the use of equations to estimate GFR in different populations, based on the serum levels of some biomarkers, has gained popularity. However, not all the equations have been validated in the various likely clinical scenarios. Thus, the participating societies, i.e. the Argentine Society of Nephrology, the Argentine Association of Biochemistry, the Argentine Foundation of Biochemistry, and the Unified Confederation of Biochemistry of Argentina, composed of nephrologists and biochemists, have established an updated consensus on the use of the GFR as a tool for the detection of chronic kidney disease (CKD) in Argentina. The consensus was established on the basis of the analysis of the existing literature and taking into account aspects of the health situation in Argentina. Suggestions for the use of the GFR were made, and the indications for its use were updated. The successive chapters of the consensus consider different values of the GFR in different populations and situations. The different situations considered and reviewed include cases of a decrease in the GFR, such as the physiological one related to aging and that related to pathological situations, as observed in advanced CKD or in patients who have received a kidney transplant, as well as cases of an increase in the GRF, such as that observed in pregnancy or obesity. The consensus also mentions the advantages and limitations of the estimation of the GFR in situations of usual clinical practice or in specific epidemiological contexts, and the most appropriate equations for its use in each case is suggested.

Keywords: Glomerular filtration rate; Evaluation of renal function; Measured glomerular filtration rate; Glomerular filtration rate in pregnancy; Glomerular filtration in obesity; Glomerular filtration rate in senescence

Avaliação da função renal para a detecção e seguimento da doença renal crônica. Documento multidisciplinar de consenso 2021. Especial atenção sobre situações clínicas específicas

Resumo

A filtração glomerular (FG) é considerada o melhor índice para avaliar a função renal na prática clínica. Recentemente, a utilização de equações que calculam a FG, em diferentes populações, ganhou popularidade a partir dos níveis séricos de alguns biomarcadores. Entretanto, nem todas as fórmulas têm sido validadas nos diversos cenários clínicos prováveis. As sociedades participantes: Sociedade Argentina de Nefrologia, Associação Bioquímica Argentina, Fundação Bioquímica Argentina e Confederación Unificada Bioquímica da República Argentina, integradas por nefrologistas e bioquímicos, realizaram um consenso atualizado sobre a utilização da FG, como ferramenta de detecção da doença renal crônica (DRC) na Argentina. Foi analisada a bibliografia existente e, considerando aspectos da nossa realidade sanitária, foram estabelecidas sugestões para sua utilização. Foram atualizadas as indicações do uso da FG medida. Em sucessivos capítulos se colocou o foco em diferentes estados da FG em populações e situações diversas. Nos estados de redução da FG, foram mencionados tanto os fisiológicos próprios do envelhecimento, quanto os determinados por situações patológicas, por exemplo, aquele observado na DRC avançada ou o determinado naqueles pacientes que receberam um transplante renal. Por outra parte, foram revistas as situações de aumento da FG como as observadas na gravidez ou na obesidade. Foram referidas, também, as limitações da estimativa da FG, foi reconhecido o seu valor em situações da prática clínica habitual, ou em contextos epidemiológicos definidos e se sugeriram equações mais adequadas para sua utilização em cada caso.

Palavras-chave: Filtração glomerular; Avaliação da função renal; Filtração glomerular medida; Filtração glomerular na gravidez; Filtração glomerular na obesidade; Filtração glomerular na senescência

Índice

Fundamentos para contar con un documento de consenso actualizado sobre la utilización del filtrado glomerular como herramienta de detección de la enfermedad renal crónica en la Argentina.....	45
Listado de abreviaturas y acrónimos	46
Introducción	47
1. El laboratorio en la evaluación del filtrado glomerular de la función renal	50
2. Actualización sobre las indicaciones del filtrado glomerular medido.....	52
Estados de reducción habitual del filtrado glomerular	58
3. Senescencia. Estimación del filtrado glomerular en el adulto mayor.....	58
Enfermedad renal	66
4. La evaluación del filtrado glomerular en la enfermedad renal crónica avanzada. Estadios ERC 4 y 5	66
5. Evaluación del filtrado glomerular en el trasplante renal	67
Estados de incremento habitual del filtrado glomerular	70
6. Embarazo. Evaluación del filtrado glomerular en el embarazo.....	70
7. Obesidad. Evaluación del filtrado glomerular en la obesidad	72
8. Consideraciones finales.....	74

Fundamentos para contar con un documento de consenso actualizado sobre la utilización del filtrado glomerular como herramienta de detección de la enfermedad renal crónica en la Argentina

¿Cuál es la razón de elaborar, en nuestro país, un documento propio para la evaluación de la función renal, considerando la abundante bibliografía existente?

Como se ha expresado reiteradamente desde hace varios años, la enfermedad renal crónica (ERC) se asocia con mayor morbimortalidad en todas las poblaciones estudiadas. La evaluación de la función renal (FR) constituye un pilar fundamental para su detección, para lo cual se han incorporado distintas estrategias e instrumentos en las últimas décadas.

El filtrado glomerular (FG) se considera el mejor índice general de FR, en la salud y la enfermedad y, aunque el verdadero FG no se puede conocer con certeza, puede evaluarse a partir de mediciones de aclaramiento plasmático de marcadores endógenos o exógenos (empleando o no la recolección de orina), tasa de filtrado glomerular medido (TFGm), o estimarse a partir de

niveles séricos de marcadores de filtración endógenos, tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe).

Por otro lado, el hecho de requerir de variables bioquímicas para medir o estimar el FG y de la existencia de diferentes metodologías para determinar la concentración de estos biomarcadores, lleva implícita la necesidad de estandarizar estas prácticas para que esa valoración del FG sea adecuada. Algunos autores han criticado la utilización de moléculas como la creatinina en sangre (Cr_p), o aun la cistatina C (Cis C) para estimar el FG; sin embargo, conocer su valor ha representado para médicos generalistas y de especialidades afines a la nefrología, la posibilidad de identificar a una población con muy elevado riesgo de padecer eventos cardiovasculares (ECV), que años atrás no se consideraba.

La detección de ERC por caída del FG o presencia de proteinuria persistente, por tratarse de alteraciones asintomáticas, se hace difícil en todo el mundo. Por ello, la búsqueda sistemática de alteraciones en estos parámetros en poblaciones de riesgo, es la principal estrategia para encontrar enfermedad renal en estadios tempranos, a fin de que pueda, de esta manera, ser identificada y tratada adecuadamente para frenar o enlentecer su progresión.

En nuestro país tenemos inconvenientes adicionales con la búsqueda de la ERC temprana mediante la TFGe, por:

- la persistencia en solicitar urea en lugar de Cr_p para los exámenes preocupacionales, prequirúrgicos o en los controles de salud periódicos,
- la falta de políticas nacionales con respecto a la obligatoriedad del informe de la TFGe cada vez que se solicita Cr_p ,
- la falta de uso de Cr_p estandarizada, en la mayoría de los laboratorios, lo que dificulta aplicar fórmulas más adecuadas para buscar estadios tempranos o iniciales de la pérdida de FR (CKD-EPI o MDRD-IDMS, ya que requieren de esta metodología para su cálculo).

En ese sentido es que nefrólogos y bioquímicos se han unido nuevamente para la elaboración de este documento dirigido a la práctica clínica habitual. En él, se discutirán las distintas herramientas propuestas para la evaluación de la FR, en los diferentes escenarios clínicos en que los pacientes adultos, con o sin enfermedad renal, pueden verse involucrados.

Luego de la introducción, donde se recorre la actividad anterior de este grupo de trabajo en la materia, se desarrollarán los aspectos que influyen en el producto final (informe) que el bioquímico entrega como resultado del proceso de elaboración de análisis clínicos vinculados a la valoración del FG. Seguidamente, se discutirá la evaluación de la FR a través del método más utilizado en la práctica clínica cuando se requiere medir el FG, el *clearance* de creatinina (CCr) con recolección de orina de 24 h y también se analizarán aspectos relevantes sobre el TFGm con marcadores exógenos. A partir de esos considerandos, se ingresará a los capítulos en donde se analizará la estimación del FG, en diferentes situaciones clínicas, lo cual implica ventajas prácticas y, en algunas ocasiones, limitaciones que deben reconocerse. Estos escenarios no siempre están vinculados con patologías, ya que las modificaciones del FG pueden producirse por fluctuaciones en más o en menos y, en ambas circunstancias, no constituir necesariamente un estado de enfermedad.

En los Anexos de cada tema desarrollado se hace referencia a puntos específicos de mayor interés para nefrólogos, internistas y bioquímicos especializados.

Listado de abreviaturas y acrónimos

- BIS 1: *Berlin Initiative Study 1*.
 BIS 2: *Berlin Initiative Study 2*
 CCr: *Clearance* o depuración de creatinina
 CCre: *Clearance* de creatinina estimado
 CG: *Cockcroft-Gault*
 CIn: *Clearance* o depuración de inulina
 CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
 CKiD: *Chronic Kidney Disease in Children*, Ecuación de Schwartz
 Cis C: Cistatina C
 Cr_p : Creatinina plasmática
 CV: Cardiovascular
 DM: Diabetes *mellitus*
 ECV: Eventos cardiovasculares
 ER: Enfermedad renal
 ERC: Enfermedad renal crónica.
 ERCT: Enfermedad renal crónica terminal
 ET: Error total
 FDA: *Food and Drug Administration*.
 FG: Filtrado glomerular.
 FGM: Filtrado glomerular medido
 Fórmula HUGE: Fórmula de estimación por hematocrito, urea y género.
 FPR: Flujo plasmático renal
 FR: Función renal
 IMC: Índice de masa corporal
 HFG: Hiperfiltración glomerular
 HPLC: Cromatografía líquida de alta *performance*
 HTA: Hipertensión arterial
 IDMS: Espectrometría de masa con dilución isotópica
 IRC: Insuficiencia renal crónica
 KDIGO: *Kidney disease. Improving global outcomes*
 MDRD-4: *Modification of diet in renal disease* de cuatro términos
 MDRD-IDMS: *Modification of diet in renal disease*, con creatinina estandarizada
 MM: Masa muscular
 OMS: Organización Mundial de la Salud
 ORG: Glomerulopatía relacionada con la obesidad
 PE: Preeclampsia
 SC: Área de superficie corporal
 TFG: Tasa de filtrado glomerular
 TFGe: Filtrado glomerular estimado
 TFGm: Filtrado glomerular medido
 $(U_{Cr}) \times V$: Excreción urinaria de creatinina: concentración de creatinina en orina por el volumen de orina
 24 hrUCr: Excreción de creatinina en 24 horas

Introducción

Un hecho importante que se quiere remarcar en este documento es que estudiar la funcionalidad de los riñones implica un concepto mucho más amplio que estudiar el FG. La sola medición de la capacidad de filtrar, por más precisa que sea, implica simplemente conocer una sola de las variadas funciones vitales que tienen los riñones. Así, por ejemplo, la función del túbulo e intersticio renal, principalmente reabsortiva y secretoria, es también esencial, y en la mayoría de las situaciones clínicas, mucho mejor predictor de la progresión de la enfermedad renal y de eventos posteriores, que la propia evolución del FG.

Por supuesto, la medición del FG a partir de la Cr_p , y, en los últimos años, su estimación mediante el uso de distintas fórmulas, como se desarrollará más adelante, es la mejor manera, hasta el momento, de valorar la funcionalidad renal en la práctica clínica.

Los conceptos vertidos en este documento sobre valoración de la FR, incluyendo su implicancia en la progresión y el pronóstico de la salud renal y cardiovascular, pueden cambiar sustancialmente en el futuro. Nuevos indicadores se evalúan continuamente con la expectativa de mejorar la precisión y salvar algunos de los inconvenientes que tiene el uso de una sustancia endógena como la Cr_p (1).

Hace ya 10 años que, a partir de una iniciativa conjunta entre bioquímicos y nefrólogos, dentro del marco orgánico otorgado por las sociedades científicas nacionales que nos albergan (Sociedad Argentina de Nefrología, Fundación Bioquímica Argentina, Asociación Bioquímica Argentina y Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina), se elaboró el documento denominado "Detección de enfermedad renal crónica. Documento multidisciplinario", que fue publicado en las revistas de sendas entidades (2) (3). Durante ese trabajo, también se acordó que ese documento se elaboraba en el contexto de la búsqueda temprana de la enfermedad renal crónica y que, para completar de manera adecuada la estrategia de búsqueda, era necesario evaluar al mismo tiempo la pérdida de proteínas por el riñón, para lo cual se tomó el compromiso de elaborar otro documento de consenso específico sobre ello, que se concretó tres años después (4).

El documento sobre evaluación de la FR hacía referencia a que la ERC había sido recientemente reconocida como un serio problema de salud pública y que se estimaba que alrededor de 2 millones de personas en el mundo requerían sustitución de la función renal (5) (6).

La problemática ha crecido notoriamente en esta década, y, en la actualidad, la cantidad de pacientes que requieren diálisis en el mundo supera los 3,4 millones (7), mientras que el número de pacientes renales trasplantados está llegando a los 70 000 por año. Si se observan los datos de nuestro país, se puede ver la misma tendencia, siguiendo la información del Registro Argentino que lleva

adelante el INCUCAI. En el año 2010 había unos 25 000 pacientes en diálisis y los últimos datos oficiales de fines de 2018 alcanzaban a 30 000, mientras que la cantidad de trasplantados superaba los 1450 pacientes por año (8). De todas maneras, estos datos solo abarcaban a pacientes en el estadio más avanzado de la enfermedad y que requerían sustitución de la función renal. Se ha hecho referencia a que el número real de pacientes que se encontraban en distintos estadios de la ERC, usualmente asintomáticos y no diagnosticados, era mucho mayor. De esta manera se han usado durante muchos años, cifras de otros países o aproximaciones para estimarlos, repitiendo que ese porcentaje podría ser de alrededor del 10% de la población adulta. Finalmente, en marzo de 2020 se hicieron públicos los resultados de la "Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud" y, como parte de ésta, se ha conocido la prevalencia de ERC medida en nuestro país. Los datos obtenidos con una metodología adecuada muestran que, en la población adulta, la misma alcanza al 12,7%. Este porcentaje incluyó a: a) un 3,3% de pacientes con una $TFGe \geq 60$ mL/min/1,73 m² y una relación albúmina/creatinina urinaria (como valoración de la pérdida proteica por orina) >30 mg/g, o sea, pacientes con ERC en estadios 1-2; b) un 9,5% de pacientes con ERC en estadios 3-5, o sea, con una $TFGe < 60$ mL/min/1,73 m² (9). Estos últimos pacientes son aquellos que se buscarán, y para encontrarlos y diagnosticarlos se debe usar la mejor herramienta disponible.

Los objetivos generales que se propusieron hace 10 años fueron esencialmente:

- instalar el tema de la búsqueda y diagnóstico a tiempo de la enfermedad renal, tanto en el ámbito médico (especialmente de la atención primaria) como también en el bioquímico (en los laboratorios de análisis clínicos públicos y privados);
- acordar que la mejor herramienta disponible en ese momento para valorar la función del riñón era la $TFGe$, mediante una fórmula a partir de la medición de la Cr_p ;
- decidir que la mejor fórmula para usar en nuestro país, en aquel momento, por cuestiones esencialmente técnicas, era la fórmula MDRD-4, o MDRD-IDMS;
- promover y favorecer la difusión de las fórmulas de estimación en los ámbitos profesionales y eventos científicos;
- finalmente, lograr mejoras en la manera de medir los niveles de Cr_p en los laboratorios, tendiendo a lograr que, en un futuro, la mayoría de los análisis clínicos se hicieran con métodos estandarizados.

Parte de estos objetivos planteados entonces fueron logrados, algunos de ellos a medias y, en otros, el resultado

fue pobre. El cumplimiento de los objetivos propuestos, desde el punto de vista bioquímico, tanto en laboratorios públicos como privados, puede evaluarse mediante la comparación de las encuestas de los participantes del Subprograma Química Clínica del Programa de Evaluación Externa de la Calidad de la Fundación Bioquímica Argentina, realizadas en los años 2012 y 2019.

A pesar de las mejoras metodológicas introducidas por la industria en la determinación de Cr_p , el método más utilizado continúa siendo el de Jaffé en su variante cinética no compensada. Poco se ha avanzado en la estandarización de Cr_p ya que el 60% de los laboratorios desconoce el grado de estandarización del método que utiliza. Sin embargo, se observó en los laboratorios participantes de este programa, una mejora en el desempeño analítico, evidenciada por un incremento en el número de laboratorios que logró un error total (ET) en el mensurando, menor que el ET aceptable.

Si bien el CCr continúa siendo una medida muy utilizada para evaluar la FR, se observa un aumento en el uso de las fórmulas de TFGe (50% *vs.* 30%, comparando la última encuesta con la primera); la más empleada fue la MDRD-4, recomendada en el consenso anterior. A pesar de que la recomendación a los laboratorios de informar la TFGe cuando se solicite Cr_p tiene una fuerza C, estos continúan con su reticencia a hacerlo.

Otra manera de evaluar los resultados obtenidos respecto de la estrategia y objetivos planteados, es analizar algunos datos de la "Encuesta sobre pautas de conducta de los nefrólogos en su práctica médica habitual en etapa de ERC avanzada o predialítica e ingreso a tratamiento sustitutivo renal", realizada por el Comité de Salud Renal de la SAN y de la SLANH en los años 2011 con los nefrólogos argentinos, y repetida en 2019 a nivel latinoamericano. Los datos relevantes sobre el uso de fórmulas por parte de los nefrólogos muestran que, antes de la elabo-

ración del documento inicial, el uso de las fórmulas era realizado de manera muy selecta en las grandes ciudades. La encuesta de 2011 reveló que el 55% de los nefrólogos usaba MDRD-4 (la recomendada por el documento de consenso) en pacientes en estadios 3 y 4, para evaluar la FR, mientras que cerca de un 40% seguía usando el CCr. En el estadio 5, más del 65% de los nefrólogos seguía usando Cr_p . La misma encuesta repetida en 2019, mostró que los hábitos prescriptivos de los nefrólogos habían variado positivamente, ya que el 65% usaba las fórmulas para los estadios 3 y 4, pero ya la mayoría de ellos refería usar la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) en lugar de la MDRD-4, mientras que en el estadio 5, el 55% seguía usando CCr (10).

Durante el transcurso de diez años han ido apareciendo en la clínica muchas propuestas de cambios para la evaluación de la FR. Se han desarrollado varias fórmulas nuevas que emplean Cr_p u otras moléculas endógenas (que se usan solas o asociadas, según la ecuación). También se han formulado ecuaciones específicas según la edad, la condición clínica, etc. Parte de todo esto, se desarrollará en este documento. Adicionalmente, se han hecho intentos de mejorar la exactitud de la medición del FG, con renovadas metodologías, que pueden ser de utilidad en la clínica, entre ellas, la depuración medida con iohexol en muestras de sangre desecada, que ha probado su exactitud y superioridad con respecto a cualquiera de las fórmulas usadas (11).

Sin embargo, este consenso ha acordado que, para nuestro país, continúa siendo la estimación del FG por fórmula, la herramienta más factible de ser utilizada para la mayoría de las situaciones clínicas. Esto es lo que se ha actualizado en el presente consenso, haciendo hincapié en las condiciones especiales más comunes de la práctica clínica. El Anexo 1 muestra los detalles de las principales fórmulas usadas.

Anexo 1. Ecuaciones clásicas usadas para estimar la TFG

Este contenido es de especial interés para nefrólogos, internistas y bioquímicos especializados.

Ecuación Cockcroft-Gault (CG)

La ecuación Cockcroft-Gault (CG) estima el *clearance* de creatinina (CCre)

$CCre = (140 - \text{edad en años}) * \text{peso en kg} / Cr_p * 72$ [*0,85 si es mujer]. Fue desarrollada a principios de la década de los 70, antes del uso de ensayos estandarizados de Cr_p , y no se ha reformulado para valores de creatinina trazables con materiales de referencia actuales. Además, toma en cuenta el concepto de que, a mayor peso, mayor masa muscular, cierto en aquellos tiempos, pero no hoy en día, cuando la obesidad ya se impuso en la población general. Se ha usado tradicionalmente, en particular, para el ajuste de las dosis de drogas y en pacientes internados. En la

actualidad, ha entrado en desuso por perder exactitud en poblaciones con Cr_p cercanas a la normalidad, y para algunas poblaciones como los adultos mayores, entre otras, en general se desaconseja su uso (12).

Ecuación MDRD

La ecuación MDRD estima la FG:

$$\text{MDRD-4} = 186 * \text{creatinina}^{(-1,154)} * \text{edad}^{(-0,203)} \\ [*0,742, \text{ si es mujer}]$$

$$\text{MDRD-IDMS} = 175 * \text{creatinina}^{(-1,154)} * \text{edad}^{(-0,203)} \\ [*0,742, \text{ si es mujer}]$$

La ecuación surgida del estudio *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*, que incorpora datos sobre edad,

Anexo 1. (Continuación)

sexo, etnia y Cr_p , ha sido, desde comienzos de este nuevo siglo, la más utilizada tanto en la práctica clínica como en estudios epidemiológicos. Su desarrollo original se efectuó con datos provenientes de pacientes con ERC y con determinaciones de Cr_p realizadas con el método de Jaffé cinético sin estandarización. Estos aspectos constituyen un factor a considerar, por la característica de la población utilizada en la elaboración y validación de la ecuación y por la amplia variabilidad entre laboratorios para la medición de la Cr_p , que impacta en la TFGe por MDRD-4 (13).

Esta ecuación se modificó y se adaptó a estimaciones de Cr_p estandarizada con la espectrometría de masas con dilución isotópica (IDMS) o la MDRD-IDMS, que es igual a MDRD-4 pero en lugar de 186 emplea 175 (14). No obstante la generalización en el uso, existen dudas respecto de su validez cuando es empleada en poblaciones distintas a la que le dio origen, porque se observa una infraestimación sistemática de la TFGe, fundamentalmente para valores normales y altos de FG (15).

La ecuación CKD-EPI

Para etnia blanca

$$\text{Femenino y } Cr_p \leq 0,7; \text{TFGe} = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Femenino y } Cr_p > 0,7; \text{TFGe} = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Masculino y } Cr_p \leq 0,9; \text{TFGe} = 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Masculino y } Cr_p > 0,9; \text{TFGe} = 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Para etnia negra:

$$\text{Femenino y } Cr_p \leq 0,7 \text{ mg/mL; TFGe} = 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Femenino y } Cr_p > 0,7 \text{ mg/mL; TFGe} = 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Masculino y } Cr_p \leq 0,9 \text{ mg/mL; TFGe} = 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Masculino y } Cr_p > 0,9 \text{ mg/mL; TFGe} = 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

El grupo de trabajo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) desarrolló una nueva ecuación para estimar el TFGe con el fin de minimizar los errores de la anterior. Fue confeccionada a partir de una población de 8254 individuos, provenientes de diez estudios diferentes, incluido el MDRD, de quienes se contaba con una medición directa del FG mediante aclaramiento de iotalamato. Incluyó individuos con FG de 2 a 198 mL/min/1,73 m² y edades entre 18 y 97 años. Esta nueva ecuación logró mejorar la precisión y el sesgo, respecto de lo observado con MDRD, en especial para valores de FG superiores a 60 mL/min/1,73 m². Por este motivo, sus autores sugieren que MDRD podría ser sustituida por CKD-EPI en la práctica clínica. Ambas ecuaciones han sido desarrolladas y validadas fuera de nuestro país (16).

En nuestro país se han realizado estudios que compararon, con gran número de pacientes, los valores de TFGe obtenidos con ambas ecuaciones. Se estratificaron los pacientes según los estadios de ERC y se obtuvieron resultados similares a los referidos por sus autores originales (17) (18).

Referencias bibliográficas

1. Levey AS, Tighiouart H, Simon AL, Inker LA. Comparing newer GFR estimating equations using creatinine and cystatin C to the CKD-EPI equations in adults. *Am J Kidney Dis* 2017 Oct; 70 (4): 587-9.
2. Alles A, Fraga A, García R, Gómez A, Greloni G, Inserra F, et al. Detección de enfermedad renal crónica. Documento multidisciplinario. *Rev Bioq Patol Clin* 2010; 74: 14-20.
3. Alles A, Fraga A, García R, Gómez A, Greloni G, Inserra F, et al. Detección de enfermedad renal crónica. Documento multidisciplinario. *Rev Nefrol Dial Traspl* 2010; 30: 110-7.
4. Inserra F, Angerosa M, Alegre JR, Alles A, Bianchi ME, Dorado E, et al. Documento de consenso. Implicancia de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Rev Nefrol Dial Traspl* 2013; 33: 233-48.
5. Renal Data System. Annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, Md: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005.
6. Lysaght M. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002 Jan; 13 Suppl 1: S37-40.
7. Stenvinkel P, Fouque D, Wanner C. Life/2020-the future of kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35 (Suppl. 2): ii1-ii3.
8. Marinovich S, Bisignano L, Hansen Krogh D, Celia E, Tagliafichi V, Rosa Diez G, et al. Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI Sociedad Argentina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. 2018.
9. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud ENNyS II (resultados renales), 2018-2019, marzo 2020.
10. Alles A. Encuesta sobre pautas de conducta de los nefrólogos en su práctica médica habitual en etapa pre-dialítica e ingreso a TSR. XXI Congreso Argentino de Nefrología, 2019.

11. Luis-Lima S, Gasparri F, Negrín-Mena N, Carrara F, Díaz-Martín L, Jiménez-Sosa A, *et al.* Iohexol plasma clearance simplified by dried blood spot testing. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 1597-603.
12. Cockcroft D, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephrol* 1976; 16 (1): 31-41.
13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtrate rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
14. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, *et al.* Expressing the MDRD Study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 69A.
15. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, *et al.* Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease Study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2749-57.
16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman H, *et al.* CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
17. Rosa-Diez G, Varela F, Crucelegui S, Algranati S, Greloni G. Comparación entre las ecuaciones CDK-EPI y MDRD para la estimación del filtrado glomerular en pacientes con enfermedad renal crónica. *Medicina (Buenos Aires)* 2011; 71: 323-30.
18. Aymard A, Vanden Ryn R, Aranda C, grupo ERC-ALAC. Comparación de fórmulas para la estimación del filtrado glomerular: correlación e implicancia clínica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2018; 52 (3): 283-91.

1. El laboratorio en la evaluación de la función renal

Tal como se ha mencionado anteriormente, el FG puede medirse a través de la depuración de un marcador exógeno, endógeno o estimarse mediante el uso de fórmulas.

La recomendación actual es utilizar ecuaciones que estiman el FG a partir de marcadores endógenos, como Cr_p (1) (2) (3). Sin embargo, se debe tener en cuenta que existen ocasiones especiales en las cuales las fórmulas no deberán usarse.

Las ecuaciones más recomendadas y utilizadas hasta el momento han resultado ser MDRD-4 (tanto en su versión clásica como la trazable con IDMS) y CKD-EPI (4) (5) (6). Cada ecuación se aplica en determinadas poblaciones y es responsabilidad del bioquímico definir qué fórmula usar con base en el método de Cr_p utilizado.

La Cr_p es el parámetro de laboratorio que se emplea para medir CCr, o para obtener el FG mediante ecuaciones; de allí deriva la importancia de su determinación.

La medición de Cr_p está sesgada por varios factores

que impactarán en la evaluación de la FR, por ello es fundamental que el laboratorio asegure la calidad de los resultados obtenidos (7) (8) (9) (10).

Los métodos para la determinación de Cr_p pueden clasificarse en dos grandes grupos: los de picrato alcalino o métodos de Jaffé (de punto final o cinéticos) y los enzimáticos (11).

El método de Jaffé de punto final es un método colorimétrico muy inespecífico, dado que, además de la Cr_p , reaccionan otros interferentes positivos (proteínas, glucosa, ácido ascórbico, cuerpos cetónicos, piruvato, guanidina, cefalosporinas) y negativos (hemoglobina, bilirrubina) alterando el valor real de la Cr_p .

El método de Jaffé cinético minimiza los interferentes positivos, aunque no los elimina. Los métodos de Jaffé cinéticos, con compensación, realizan una corrección constante para descontar los interferentes positivos, atribuibles fundamentalmente a las proteínas. Este factor de corrección presupone una interferencia constante, no real en algunas patologías o poblaciones como niños, ancianos, embarazadas y pacientes oncológicos, lo que constituye, en estos casos, un error por defecto en los resultados de la Cr_p .

Los métodos enzimáticos presentan mayor especificidad analítica y exactitud que los de Jaffé cinético; por otra parte, correlacionan mejor con IDMS, considerado el método de referencia de primer orden (12).

Se ha consensuado que el ET para la medida de Cr_p no debe producir una dispersión positiva o negativa mayor que el 10% en el error relativo de la estimación de la TFG (13) (14). Una forma práctica para alcanzar este criterio considerando una concentración de Cr_p de 1,5 mg/dL (TFG cercana a 60 mL/min/1,73 m²), es obtener un desempeño analítico en términos de ET en la medición de Cr_p , menor que 8%. Este requisito es compatible con el nivel de desempeño deseable, según el criterio de variabilidad biológica, (<https://biological-variation.eu/search?q=creatinine>), que se corresponde con un error sistemático <3,7%; un coeficiente de variación analítica <2,3% y un ET <7,5% (15) (16).

Es fundamental que el laboratorio demuestre este requerimiento de desempeño analítico mediante protocolos de validación o verificación, según corresponda.

Elementos de una medida de creatinina trazable

De acuerdo con el *Vocabulario de Términos Básicos y Generales en Metrología* (VIM-3ª edición 2012), se define como "trazabilidad metrológica", a la "propiedad de un resultado de medida por la cual el resultado puede relacionarse con una referencia mediante una cadena ininterrumpida y documentada de calibraciones, cada una de las cuales contribuye a la incertidumbre de la medida". La *International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC)* considera que los elementos necesarios para confirmar la trazabilidad metrológica son:

1. *Una cadena ininterrumpida de comparaciones*: su origen comienza en los patrones de medición nacional o internacional y los métodos de jerarquía analítica superior CG-CL/IDMS (cromatografía gaseosa o líquida-IDMS) y termina con el valor del resultado de una medición o con el valor de un patrón. La medida de Cr_p tiene perfectamente definida una cadena ininterrumpida de calibraciones y materiales de referencia de la más alta jerarquía analítica posible, que remite al Sistema Internacional de Unidades (SI).

Los fabricantes de insumos para diagnóstico *in vitro* (IDV) deben poder acceder a los calibradores y métodos de jerarquía superior para garantizar la trazabilidad metrológica de los valores asignados a los materiales de referencia certificados, distribuidos como calibradores comerciales.

2. *Incertidumbre de la medición*: debe ser calculada o estimada de acuerdo con métodos definidos y declarada de tal manera que la incertidumbre para la cadena completa se pueda calcular o estimar.

Los fabricantes de calibradores comerciales tienen que informar, junto con el valor asignado, el valor de la incertidumbre de medida expresada en cualquiera de sus formas como “incertidumbre expandida” (U), aclarando el factor de cobertura (k) utilizado, o como “incertidumbre combinada” (U_c) o como “intervalo de validez o incertidumbre de medida relativa”.

3. *Documentación*. Cada paso de la cadena debe ser realizado de acuerdo con procedimientos documentados y reconocidos generalmente. Los resultados deben ser registrados.

Los fabricantes de calibradores comerciales deben proveer esta información en los instructivos que acompañan el material suministrado o proveerla como documento al laboratorio ante la demanda de este. También debe estar documentada la conmutabilidad del calibrador y, de haberlo, las correcciones al valor asignado para los diferentes sistemas analíticos donde fue probada la conmutabilidad.

4. *Competencia*. Los laboratorios de referencia deben proporcionar evidencia de su competencia técnica mediante la acreditación de un organismo reconocido, de acuerdo con los criterios de la Norma Internacional ISO/IEC 17025:1999.

Los fabricantes deben asignar los valores al calibrador en laboratorios de referencia, o sus medidas deben tener trazabilidad metrológica en laboratorios de ensayo y calibración acreditados con la norma citada.

5. *Recalibraciones*. Para mantener la trazabilidad de las mediciones, la calibración de los patrones se debe realizar con una frecuencia que asegure que la incertidumbre declarada del valor del calibrador no se degrada en un tiempo determinado.

El fabricante de calibradores comerciales debe poder informar y documentar sobre la estabilidad o cambios en los valores asignados a los calibradores (por

recalibración del material) y/o la incertidumbre de la medida.

La responsabilidad de transferir la trazabilidad metrológica desde la más alta jerarquía analítica a las medidas de Cr_p en el laboratorio, es del fabricante de los calibradores comerciales y de los *kits* reactivos.

Es responsabilidad del bioquímico valerse de esta información y ajustarse a una calibración trazable con una correcta utilización de los calibradores y de los protocolos reactivos (17). También es responsabilidad del bioquímico mantener un sistema de control interno y de evaluación externa de la calidad, al igual que de buenas prácticas de laboratorio, y aplicar protocolos de validación y/o verificación para el aseguramiento de la calidad de los resultados emitidos.

Conclusiones

Se sugiere a los profesionales bioquímicos:

- Incorporar métodos para la Cr_p , con resultados trazables, en sus plataformas de trabajo.
- Optar, en lo posible, por el método enzimático de mayor especificidad o el de Jaffé cinético compensado, que disminuye el efecto de los interferentes.
- Desestimar el uso de métodos colorimétricos de Jaffé con o sin desproteinización.
- Mantener un contacto fluido con el fabricante o proveedor de reactivos para conocer los fundamentos del método, naturaleza y características de los calibradores.
- Incorporar en el informe el método de creatinina usado para la medida.
- Incorporar en los informes la TFGe (Código NBU: 666711), cada vez que se solicite una medición de Cr_p , excepto que el paciente se encuentre dentro de las situaciones en donde se desaconseja el uso de TFGe.
- Para los informes de la TFGe, utilizar calculadores de páginas *web* avaladas por sociedades científicas. Utilizar la fórmula CKD-EPI o MDRD-IDMS (si se usan métodos estandarizados de Cr_p) o MDRD-4 (si se usan métodos no estandarizados) (18).

Se sugiere a los profesionales médicos de atención primaria o especialistas:

- Desestimar el uso o la prescripción de urea como marcador de FR.
- Solicitar en la orden médica la TFGe junto con la Cr_p , como marcador de FR.
- Cuando se use una *app* para calcular TFGe, verificar que diga el método de medición de la Cr_p . Usar la fórmula MDRD-4, cuando no esté informado si la Cr_p con la que se cuenta es estandarizada.

Referencias bibliográficas

- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1): S1-S266.
- Alles A, Fraga A, García R, Gómez A, Greloni G, Inserra F, *et al.* Detección de enfermedad renal crónica. Documento multidisciplinario. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2010; 44 (3): 377-84.
- Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013 Jun 4; 158 (11): 825-30.
- 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 Mar; 130 (6): 461-70.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, *et al.* Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Clin Chem* 2007; 53: 766-72.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro III AF, Feldman HI, *et al.* for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009 May 5; 150 (9): 604-12.
- Clase C, Garg A, Kiberd B. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine calibration assay. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1338-49.
- Coresh J, Eknoyan G, Levey AS. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine assay calibration. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2811-2.
- Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, *et al.* Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate the glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 920-9.
- Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Delanghe J, De Bacquer D, *et al.* The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 77-83.
- Bargnoux AS, Kuster N, Cavalier E, Piéroni L, Souweine JS, Delanaye P, *et al.* Serum creatinine: advantages and pitfalls. *J Lab Precis Med* 2018; 3: 71.
- Panteghini M, IFCC Scientific Division. Enzymatic assays for creatinine: time for action. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46 (4): 567-72.
- Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, *et al.*; National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. 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.
- National Kidney Disease Education Program. Laboratory professionals: Creatinine Standardization Program. Disponible en: <http://www.nkdep.nih.gov/labprofessionals/index.htm> (Fecha de acceso: 15 de mayo de 2006).
- Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Kallner A. Consensus agreement [Conference on strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. Stockholm April 24-26, 1999]. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 585.
- Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, *et al.* Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med* 2015 May; 53 (6): 833-5.
- Panteghini M, Myers G, Miller GW, Greenberg N. The importance of metrological traceability on the validity of creatinine measurement as an index of renal function. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44 (10): 1287-92.
- 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: 1-150.

2. Actualización sobre las indicaciones del filtrado glomerular medido

La identificación y estadificación de pacientes en riesgo de enfermedad renal es parte integral de la nefrología clínica. Se logra, en gran parte, a través de la evaluación del FG, considerado el mejor marcador de FR en situación de salud y enfermedad (1).

Desde 1957, alrededor de 70 ecuaciones basadas en Cr_p y/o $Cis C$ han sido desarrolladas para estimar la TFG. No obstante, se sigue debatiendo si estas fórmulas pueden reflejar con exactitud el verdadero FG. En una exhaustiva revisión de Porrini *et al*, sobre las fórmulas que calculan la TFG, se analizaron más de 70 estudios que comparaban la TFGe con la TFGm e incluían más de 40 000 pacientes con ERC en todos los estadios (2). Los resultados mostraron que la TFGe difería de la TFGm en un 30% o más, estadificando incorrectamente a los pacientes en un 30-60% de los casos. Los errores de estimación fueron impredecibles y comparables para las ecuaciones basadas tanto en Cr_p como en $Cis C$ (2).

La TFGm, que emplea un marcador exógeno, es considerada el método óptimo para medir FR. Sin embargo, su complejidad y costos limitan la disponibilidad de esta técnica para su uso en la práctica habitual (3),

por lo que su utilización se circunscribe a circunstancias en las cuales se necesita una determinación precisa del FG. Éstas incluyen las evaluaciones de: un donante vivo de riñón, la progresión de la ERC de pacientes que recibirán medios de contraste, el ajuste de dosis de drogas nefrotóxicas, pacientes en protocolos clínicos o se usa como guía para decisiones terapéuticas basadas en la FR, como el inicio de diálisis en situaciones de duda (3) (4). En la selección de candidatos a donantes renales vivos, la aplicación de la TFGe puede subestimar el FG hasta en un 21,3% para FG de 90 mL/min/1,73 m² (3). El seguimiento de los pacientes trasplantados o de donantes posnecrectomía a través de TFGe puede también subestimar el FG (4) (5). Cuando se deben utilizar drogas nefrotóxicas o ajustar sus dosis y en situaciones en donde la determinación del CCr es afectada por factores que tienen relación con el tamaño de la masa muscular (MM) y la dieta, debería emplearse una TFGm y hacer lo mismo con drogas que interfieren en la secreción tubular de creatinina y el CCr extrarrenal en la insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada (6) (7).

Podrían agregarse situaciones con presencia de hiperfiltración glomerular (HFG), ya que es sabido que en estas circunstancias las fórmulas no estiman debidamente el FG. Los riñones tienen una reserva funcional, que puede presentarse en ciertas circunstancias y que se manifestará como HFG. Esto sucede en tres condiciones clínicas principales: a) aumento de la MM u obesidad; b) vasodilatación de la arteriola aferente glomerular, como en los estadios iniciales de la diabetes *mellitus* (DM); y c) cuando una parte de la masa de nefronas ha sido dañada. En este último caso, la HFG es un mecanismo compensatorio que se genera en las nefronas sanas denominadas “remanentes”, en un intento de suplir a las faltantes y de mantener el FG en valores normales o al menos más altos. Los valores de FG alcanzados por dicho mecanismo representan la reserva funcional renal remanente. La perpetuación del mismo acelerará el deterioro progresivo de la FR, de ahí la importancia de considerarlo y frenarlo con medidas terapéuticas. Son causa de HFG factores que modifiquen el medio interno normal y/o la hemodinamia intrarrenal, por ejemplo, la hiperglucemia en la DM o la hipertensión arterial (HTA), cuando la arteriola aferente está dilatada, o bien, cuando se induce un mayor trabajo de filtración, por ejemplo, ante una ingesta alta de proteínas. En estos casos, se producen cambios en la hemodinamia intraglomerular, con aumento de la presión de filtración y pérdida de proteínas por lesión de la barrera de filtración glomerular, que, a su vez, dañarán los túbulos, perpetuando la caída de la FR en el tiempo. Paradójicamente, la reducción de la HFG, que es un mecanismo de protección renal, producirá un “aparente efecto nocivo” representado por una caída, predominantemente transitoria, del FG con elevación de la Cr_p, llamado “freno de la HFG”. Estos factores

hemodinámicos, junto con el resto de los datos provenientes de la clínica de cada paciente, deben ser considerados a la hora de interpretar adecuadamente los resultados de laboratorio. Existe HFG en situaciones fisiológicas como el embarazo (cuando la madre inicia el mismo con una función renal normal, pero también, cuando lo inicia con una función disminuida, o cuando ha sido trasplantada). Se presenta, además, en los monorrenos (pacientes nefrectomizados o trasplantados), debido a la reserva funcional en los glomérulos remanentes. En estas situaciones, la FR debería ser la mitad de lo que corresponde a dos riñones, pero en la práctica, presentan valores más altos a expensas del mecanismo de HFG por los glomérulos remanentes del riñón único.

TFGm por marcadores endógenos, creatinina plasmática y depuración o *clearance* de creatinina

Considerando el uso frecuente de estos métodos en la práctica clínica corriente, es necesario conocer sus fundamentos para hacer una interpretación crítica de los datos, tanto de la Cr_p como del CCr medido. La Cr_p es el producto de degradación de sus precursores intracelulares, creatina y creatinfosfato. La mayor parte de la creatinina es derivada de un proceso no enzimático que ocurre en el músculo esquelético a un ritmo bastante constante, dependiendo de la MM de las personas (8).

La medición de la Cr_p es el método más usado de evaluación indirecta de la TFG, por su simplicidad y bajo costo; sin embargo, su sola determinación no alcanza, ya que quedarían sin diagnóstico entre el 25 y el 30% de los individuos que, aun teniendo una TFG alterada, no pueden ser identificados como tales, ya que su Cr_p muestra valores dentro del rango de normalidad. Su producción es bastante constante, aunque las variaciones en la MM impactan en ella (lo que se reflejará en los valores plasmáticos y urinarios). Son situaciones de MM disminuida: amputaciones, atrofas musculares, desnutrición y edad avanzada, donde la producción cae proporcionalmente al cambio de la MM. La MM aumenta en atletas o por ingesta de creatina como tal o como carne muscular, factores responsables de hasta un 30% de aumento de la Cr_p. En conclusión, la Cr_p es afectada no solamente por el nivel del FG, sino, además, por factores independientes de él que tienen el denominador común del tamaño de la MM; también puede variar por efecto de ciertas drogas. Estas son limitaciones importantes para el uso de la Cr_p como única medida en la valoración del FG.

El CCr endógeno sigue siendo, en la práctica clínica un método muy difundido y usado para la evaluación del FG. Sin embargo, no deja de tener limitaciones. Si bien la creatinina es totalmente filtrada a nivel del glomérulo, tiene un componente de secreción tubular de

la creatinina, que produce que el CCr sobreestime el FG real en alrededor del 20%, en condiciones de normalidad funcional. El componente secretor se incrementa a medida que cae la función renal, por lo que el porcentaje de sobreestimación aumenta a medida que esto ocurre. Sin embargo, el principal inconveniente para su uso en la práctica clínica es la dificultad que representa la recolección de la totalidad de la orina emitida durante un tiempo determinado, necesario para su medición (en general 24 horas). Para corroborar la correcta recolección de orina, se pueden emplear algunas fórmulas de estimación de excreción de creatinina en 24 h, basadas en que dicha excreción es constante en el individuo (en relación con su MM) (9) (10) (11) (12) (13).

TFGm mediante marcadores exógenos

Los marcadores exógenos, al ser filtrados libremente por los glomérulos y no tener ni secreción ni reabsorción a nivel de los túbulos, reflejan exclusivamente el componente de FG, lo que permite una evaluación muy

precisa del mismo. Basados en este hecho, se desarrollaron distintos métodos: radioisotópicos como el cromo-EDTA ($^{51}\text{Cr-EDTA}$) y el tecnecio-DTPA ($^{99}\text{Tc-DTPA}$) y otros no radioisotópicos (iotalamato, ioxitalamato e io-hexol). El estándar de oro sigue siendo la inulina, cuyo uso resulta muy costoso comparado con el resto y, mucho más, en relación con la determinación de Cr_p (14). El uso de marcadores no radioisotópicos medidos por técnicas como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) ha aumentado en la clínica en la última década, pero tiene el inconveniente de no poder ser utilizado en los pacientes alérgicos al yodo. El Anexo 2 muestra detalles específicos de este tema.

Conclusiones

Se sugiere la medición directa de la TFGm específicamente para protocolos de investigación clínica, uso de algunas drogas y en situaciones particulares en las que se requiera un control cuidadoso de la FR o de sus cambios a lo largo del tiempo.

Anexo 2. Mediciones y consideraciones especializadas de la evaluación de la función renal

Este contenido es de especial interés para nefrólogos, internistas y bioquímicos especializados.

Interpretación de la excreción de creatinina, el componente secretor tubular y su influencia en el CCr

Excreción de creatinina (Cr_U) x V

La creatinina es filtrada libremente por los glomérulos y no es reabsorbida ni metabolizada por las células tubulares. Su eliminación por orina, tiene, además, un componente secretor tubular que representa entre el 10% y el 20% de la creatinina total excretada por la orina en situaciones de FR normal. Comparándola con el estándar de oro, a un *clearance* de inulina (CIn) de 100 mL/min, le corresponde un CCr de ≈ 120 mL/min). El porcentaje secretado aumenta a medida que cae el FG (15) y, estas diferencias entre el CIn y el CCr, pueden superar el 50% cuando la pérdida de la FR es importante, como se ve en la Tabla I. La eliminación urinaria de creatinina por el volumen de orina (Cr_U) x V, ocurre a un ritmo bastante constante durante las 24 h y, por lo tanto, se utiliza como un patrón de referencia para los análisis realizados en muestras puntuales de orina y de orina cronometrada. La medición de la (Cr_U) x V tiene múltiples propósitos en el campo clínico y de investigación: 1) Medir el CCr como subrogante del filtrado glomerular (16); 2) Estimar tasas de excreción promedio de 24 horas de varios solutos, incluidos electrolitos y proteínas de muestras de orina en

spot, en relación con creatinina (17) (18) (19) (20); 3) estimar la MM (10) (15) (16) (17) (18) (19) (20); y 4) corroborar que la recolección de orina de 24 horas sea completa (21) (22) debido a la constancia de la MM y a que, en situación de equilibrio, la (Cr_U) x V es equivalente a la producción diaria de creatinina. Por lo tanto, en un mismo paciente seguido longitudinalmente, aunque haya variaciones diarias lógicas de diuresis, dependientes, en general, del volumen de agua ingerido o de cambios en su estado hemodinámico, la (Cr_U) x V será constante, ya que es el método más exacto para verificar una recolección de orina completa. Debe tenerse en cuenta que la (Cr_U) x V tiene valor informativo *per se*.

Existen variaciones en la excreción: independientes del FG y dependientes del mismo. Las variaciones independientes del FG son: 1) de recolección: si la producción es constante, la excreción lo será, (al igual que la Cr_p) en situación de FG normal. Por eso, se emplea la (Cr_U) x V como control de recolección completa de diuresis. Si la (Cr_U) x V de un mismo paciente cae a la mitad de un día para otro, significa que se perdió la mitad de la recolección; 2) de MM: las mismas diferencias de MM que afectan a la Cr_p , afectan en igual sentido la excreción de creatinina. Las diferencias halladas en la excreción "normal" de creatinina, relativas a edad y sexo, son atribuibles a las diferencias en la MM.

Las variaciones dependientes del FG son las que suceden a niveles muy bajos de FG (~ 10 mL/min/1,73 m²); en esos casos la excreción de creatinina cae por disminución de la secreción tubular de la misma.

Anexo 2. (Continuación)

Clearance de creatinina

Cuando se usa esta valoración de la FR se debe tener en cuenta: a) el aumento progresivo del componente secretor tubular a medida que el FG cae, y b) la influencia de la secreción tubular en la Cr_p. Si la creatinina fuera excretada solo por filtración, el aumento de la Cr_p sería anterior a lo que ocurre en la realidad. La secreción, entonces, retarda la elevación de los valores plasmáticos. Ese es su fundamento fisiológico (Tabla 1).

Ejemplos:

1) A un CCr de 94 mL/min/1,73 m² le puede corresponder un FG real de 60 mL/min/1,73 m², con un componente secretor de creatinina de alrededor de 60%. Esto permite tener una Cr_p normal.

2) A un CCr de 40 mL/min/1,73 m², puede corresponderle un FG real de 20 mL/min/1,73 m² con un componente secretor del 90%.

Es importante conocer el componente secretor, particularmente cuando se necesita una alta precisión en los datos. En condiciones clínicas su relevancia es menor.

Para que un CCr medido sea fidedigno, la condición esencial es realizar una correcta recolección de orina. Como suele ser difícil en varias situaciones, se han propuesto algunas estrategias para corroborar si lo medido coincide con lo descrito en la literatura, en particular, en los casos en los que no se disponga de datos previos de un mismo paciente. Dado que la excreción depende del tamaño de la MM, un método para control de una buena recolección es prorratearla por kg de peso, recurriendo a los datos estándar de eliminación de creatinina que ofrece la literatura o bien, estimar la excreción según las fórmulas sugeridas (9) (10) (11) (12) (13).

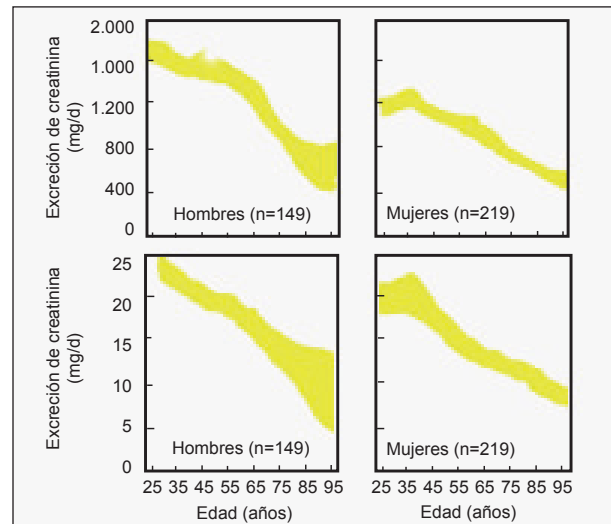
En una reciente revisión (23), se compararon varias ecuaciones de estimación de la excreción de creatinina en 24 h (24 hrUCr) con los datos medidos e, indirectamente, entre sí, y se concluyó: 1) En la población general del estudio, la media de 24 hrUCr fue de 1,25 ± 0,5 g/día (rango

0,29-2,83 g/día) o 15,3 ± 5,0 mg/kg de peso/día (rango 3-32 mg/kg de peso/día), lo cual muestra la variabilidad dependiente de la MM con valores no diferentes de los consignados en la Figura 1 (25), 2) Se confirma la utilidad general de las fórmulas de estimación de 24 hrUCr, pero también se encuentran diferencias significativas entre ellas: las mejores, pero no ideales, son las fórmulas CKD-EPI y Rule.

CKD-EPI: $879,89 + 12,51 \times \text{peso (kg)}^{-6,19} \times \text{edad} + (34,51 \text{ raza negra}) - (379,42, \text{ si es mujer})$ (13).

Rule: $\{\exp[7,26 - 0,26 \text{ (si es mujer)} - (0,011 \times (\text{edad} - 55), \text{ si la edad es } >55 \text{ años})]\} \times \text{SC}/1,73 \text{ m}^2$ (24).

Todas estas fórmulas fueron desarrolladas con el único objetivo de corroborar si lo medido acuerda con lo esperado y de lograr certeza acerca de una buena recolección de la orina.



Adaptado de Kasiske et al. (25)

Figura 1. Excreción de creatinina.

Tabla I. Efecto de la reducción de la tasa de filtrado glomerular sobre la secreción tubular de creatinina

FG real Rango de CIn	CIn	CCr	CCr - CIn Secreción absoluta	(CCr-CIn)/CIn x 100 % de CCr secre- tado	CCr / CIn C. fraccional
> de 80	113	134	21	16	1,18
40-80	60	94	34	57	1,56
40	22	42	20	92	1,90

FG: filtrado glomerular

CIn (clearance de inulina) y CCr (clearance de creatinina) se expresan en mL/min/1,73 m². Adaptado de Shemesh et al. (15).

Anexo 2. (Continuación)

Diferentes técnicas para medir el FG por marcadores exógenos

La medición del FG “se basa en el concepto de aclaramiento plasmático de una sustancia en su paso por el riñón. Este aclaramiento se define como el volumen de plasma que queda totalmente libre de dicha sustancia a su paso por el riñón por unidad de tiempo (mL/min)”. La mejor estimación del FG requeriría que la sustancia utilizada se filtre libremente, no se reabsorba ni secrete a nivel del túbulo renal y no presente eliminación extrarrenal.

Entre las características generales de las técnicas de medición con marcadores exógenos, se pueden establecer pautas comunes como la necesidad de una buena hidratación para el paciente. El marcador exógeno puede ser suministrado por vía endovenosa (bolo), goteo o por inyección intradérmica. Todos los trabajos definen un período de tiempo de equilibrio, posterior a la administración del marcador exógeno, que varía entre 15 y 25 minutos, según protocolos y marcadores empleados. Las muestras de sangre se extraen en diferentes tiempos: una inicial, al alcanzar el equilibrio, con tiempos intermedios hasta el final del protocolo que se efectúa, que pueden ser 60, 120, 180, 240 y 300 minutos.

Técnicas con marcadores exógenos no radiomarcados

La técnica que usa medición con inulina sigue siendo el estándar de oro, sin embargo, ha entrado en desuso por su alto costo y complejidad. En la actualidad, se ha adoptado el *clearance* de iohexol y de iotalamato como estándares de referencia para medir FG por sus menores costos y mayor practicidad. A pesar de ello, el costo directo de estas técnicas sigue siendo mucho mayor, como así

también, su complejidad, cuando se lo compara con la determinación de Cr_p , aunque, se debe tener en cuenta que se trata de métodos de referencia. Ambas depuraciones han sido comparadas con inulina y se obtuvieron excelentes correlaciones, a la vez que mostraron muy buena exactitud. El iohexol e iotalamato son estables a temperatura ambiente en comparación con las sustancias empleadas en métodos radioisotópicos. Varios trabajos mostraron una variabilidad interlaboratorio cercana al 5%. Los marcadores no radiomarcados pueden ser utilizados en depuraciones plasmáticas o urinarias, aunque sus tiempos de evaluación son más prolongados (25) (26) (27) (28) (29) También son factibles de ser implementados en laboratorios clínicos que se encuentran en instituciones de mediana complejidad. Una limitación de estas técnicas es que no pueden aplicarse a individuos alérgicos al yodo.

Técnicas con marcadores exógenos radiomarcados

Con la utilización de isótopos radiactivos o de contrastes radiológicos se consiguen resultados similares, de forma más sencilla, y los métodos con ^{51}Cr y ^{99m}Tc , son los utilizados en la mayoría de los estudios y ensayos clínicos como patrón de medida de la FR. Sin embargo, estos métodos son más complicados y costosos, comparados con la medición del CCr.

Estas técnicas han entrado en desuso por haber sido superadas por la practicidad y la menor complejidad de las no radiomarcadas. Entre los puntos importantes a considerar, está la radioactividad residual en la jeringa utilizada, cuya lectura debería ser inferior a 0,1%. En la recolección de la muestra de orina, es importante el vaciamiento completo de la vejiga con la recolección completa del volumen de orina.

Referencias bibliográficas

- Smith HW. Structure and function in health and disease. New York: Oxford Univ. Press; 1951.
- Porrini E, Ruggenenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jiménez A, de Vries A, *et al.* Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15 (3): 177-90.
- Lujan PR, Chiurciu C, Douthat W, de Arteaga J, de la Fuente J, Capra R, *et al.* CKD-EPI instead of MDRD for candidates to kidney donation. *Transplantation* 2012; 94 (6): 637-41.
- Steiner RW. “You can’t get there from here”: critical obstacles to current estimates of the ESRD risks of young living kidney donors. *Am J Transplant* 2019; 19 (1): 32-6.
- van Londen M, Wijninga AB, de Vries J, Sanders J, de Jong M, Pol R, *et al.* Estimated glomerular filtration rate for longitudinal follow-up of living kidney donors. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33 (6): 1054-64.
- Huidobro JP, Tagle R, Guzmán AM. Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. *Rev Med Chile* 2018; 146: 344-50.
- Pérez Loredó J, Lavorato CA, Negri AL. Tasa de filtración glomerular medida y estimada. Numerosos métodos de medición (Parte I). *Nephrol Dial Transpl* 2017; 35 (3): 12.
- Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38 (10): 1933-53.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- Walser M. Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 73S-78S.

11. Goldwasser P, Aboul-Magd A, Maru M. Race and creatinine excretion in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 16-22.
12. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 141: 929-37.
13. Ix J, Wassel C, Stevens L, Beck G, Froissart M, Rodby G, *et al.* Equations to estimate creatinine excretion rate: the CKD epidemiology collaboration. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (1): 184-91.
14. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder C, Grubb A, Mejare I, *et al.* Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2014; 64 (3): 411-24.
15. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28 (5): 830-8.
16. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38 (10): 1933-53.
17. NKF. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2): 1-266.
18. Group KDIGO. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
19. Kazerooni T, Hamze-Nejadi S. Calcium to creatinine ratio in a spot sample of urine for early prediction of pre-eclampsia. *Int J Gynaec Obstet* 2003; 80 (3): 279-83.
20. Duran M, Dorland L, Meuleman EE, Allers P, Berger R. Inherited defects of purine and pyrimidine metabolism: laboratory methods for diagnosis. *J Inher Metab Dis* 1997; 20 (2): 227-36.
21. Knuijman JT, Hautvast JG, van der Heyden L, Geboers J, Joossens J, Tornqvist H, *et al.* A multi-centre study on completeness of urine collection in 11 European centres. I. Some problems with the use of creatinine and 4-aminobenzoic acid as markers of the completeness of collection. *Hum Nutr Clin Nutr* 1986; 40 (3): 229-37.
22. Edwards OM, Bayliss RI, Millen S. Urinary creatinine excretion as an index of the completeness of 24-hour urine collections. *Lancet* 1969; 2 (7631): 1165-6.
23. Jędrusik P, Symonides B, Gaciong Z. Performance of 24-hour urinary creatinine excretion-estimating equations in relation to measured 24-hour urinary creatinine excretion in hospitalized hypertensive patients. *Sci Rep* 2019; 9: 3593.
24. Rule A, Bailey K, Schwartz G, Khosla S, Lieske J, Melton L. For estimating creatinine clearance measuring, muscle mass gives better results than those based on demographics. *Kidney Int* 2009; 75: 1071-8.
25. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: Brenner BM, ed. *The kidney*. 6th ed. WB Saunders; 2000: 1129-70.
26. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E, *et al.* Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin Kidney J* 2016; 9 (5): 682-99.
27. Schwartz G, Wang H, Erway B, Nordin G, Seegmiller J, Lieske J, *et al.* Multicenter laboratory comparison of iohexol measurement. *J Appl Lab Med* 2018; 2 (5): 711-24.
28. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (11): 2305-13.
29. Luján P, Chiurciu C, Capra R, de Arteaga J, de la Fuente J, Douthat W. Medición y estimación del filtrado glomerular postdonación renal. *Nefrología (Engl Ed)* 2021 Mar-Apr; 41 (2): 191-9.

Estados de reducción habitual del filtrado glomerular

3. Senescencia. Estimación del filtrado glomerular en el adulto mayor

En forma convencional, en todo el mundo, se denomina “adulto mayor” a los mayores de 65 años. Sin embargo, debido a la extensión de la expectativa de vida observada en las últimas décadas, sin precedentes en la historia de la humanidad, este grupo etario, por su amplitud y por nítidas y diversas diferencias entre los subgrupos, sobre todo en mortalidad y riesgo cardiovascular, debió ser dividido en “adultos mayores jóvenes” (*young olds*) de 65 a 74 años, “adultos mayores” (*older olds*) de 75 a 84 años, y “adultos muy mayores” (*oldest olds*) a partir de los 85 años.

El envejecimiento es un proceso de declinación, progresivo y universal de todos los seres vivos que conduce a la reducción de funciones en órganos y sistemas, y que está condicionado por múltiples factores genéticos y ambientales. Por esta razón, se presenta en forma diferente y asincrónica en cada individuo, de modo tal que la disminución de la capacidad funcional de órganos y tejidos es distinta para cada órgano, para cada tejido y para cada función. La variabilidad y la velocidad con la que ocurre dependen de la carga genética, de algunos factores de riesgo específicos (como el tabaquismo) y de las comorbilidades asociadas.

El envejecimiento renal, entonces, es parte del ciclo vital normal y llevará inexorablemente a una serie de cambios estructurales y funcionales, de los cuales la caída del FG es uno de los puntos destacados, e implicará, entre otras cosas, la pérdida progresiva de la reserva funcional renal, aún en ausencia de enfermedad evidente. En el Anexo 3, se muestran los cambios estructurales asociados al envejecimiento.

La hipofiltración renal senil

Los cambios funcionales en el riñón senil se asocian a cambios morfológicos que, si bien son característicos del envejecimiento renal, no son patognomónicos o específicos.

Aunque la evidencia respalda la existencia de una relación lineal y directa entre envejecimiento y disminución del FG, la misma varía con el sexo, la etnia, ciertas características físicas, la carga genética y los hábitos del individuo. Se estima como habitual que, a partir de los 40 años, ocurra una disminución promedio de 0,75 mL/min/año, en ausencia de comorbilidades como DM e HTA (1).

La disminución del FG es una característica común que comparten el envejecimiento normal y la ERC. No obstante, cuando coexisten, es difícil medir lo que cada

una aporta al grado de depreciación. Una de las mejores aproximaciones para estimar cuál sería el CCr mínimo esperable en personas entre 25 y 100 años, a partir de un valor normal de Cr_p , atribuible al envejecimiento, fue propuesta en 1987 por Keller *et al.*, para quienes es el CCr estimado = $130 - \text{edad}$ (en años) (2). Actualmente es considerada una de las fórmulas más útiles para determinar la reducción esperada del FG, secundaria al envejecimiento en personas adultas mayores sanas.

La reducción en el FG del adulto mayor, con independencia de su causa, necesita ser investigada y evaluada de manera sistemática, y con la mayor precisión posible (1) (2) (3). Sin embargo, los adultos mayores son individuos muy expuestos a fluctuaciones del FG, lo que complica este propósito, dado que todas las ecuaciones para su estimación han sido elaboradas para aplicarlas únicamente en pacientes estables, incluso la primera, publicada en 1957 por Poul Effersøe (4).

Es particularmente difícil valorar el FG en el anciano frágil, pluripatológico, con MM muy reducida, y poli-medicado, muchas veces con fármacos que lo afectan y modifican.

Tal como se desprende de la propia definición de ERC en las guías KDIGO 2012: “Enfermedad Renal Crónica se define como anormalidad de la estructura o función renal, presentes por más de 3 meses, con implicancias para la salud”. La hipofiltración renal senil también puede tener implicancias en la salud debido al mayor riesgo de toxicidad por drogas, complicaciones endocrinas y metabólicas y mayor riesgo cardiovascular y de muerte, por lo que es muy importante detectarla.

Si bien el FG disminuye gradualmente con la edad, incluso en personas sin enfermedad renal, esa disminución varía entre los individuos. La razón no se conoce aún, pero podría atribuirse a una compensación por HFG de las nefronas remanentes, aunque puede ser un efecto transitorio (5) (6). Y a pesar de que la disminución del FG forma parte del envejecimiento normal, es considerada un sólido predictor independiente de resultados adversos, como la muerte y las enfermedades cardiovasculares. Algunos trabajos han mostrado que comienza un significativo aumento de la mortalidad cardiovascular en los adultos mayores sin proteinuria recién cuando la TFGe es inferior a 45 mL/min/1,73 m² (7) (8) (9) (10) (11).

Modos de determinar el FG en el adulto mayor

Las guías KDOQI en el 2002 refieren que “...el CCr, comparado con las ecuaciones de predicción, no mejora la estimación de la TFG...”. Este planteo, hecho ya hace 20 años, visto en el contexto de los adultos mayores es par-

ticularmente interesante y trae alivio, por lo dificultosa que es, para esta población, una buena recolección de orina de 24 horas (por el envejecimiento normal en diferentes órganos y sistemas, como en el área urológica, cognitiva y de movilidad).

El apoyo explícito al uso de ecuaciones de estimación obliga a prestar particular cuidado, si se tienen en cuenta las características de este grupo etario y la escasa evidencia científica y de validación de las diferentes ecuaciones de estimación del FG en el adulto mayor. Definir cuál es la adecuada no es una tarea fácil, debido especialmente a la pérdida en la MM que ellos sufren y al consecuente efecto en la producción de creatinina.

Todas las fórmulas más comúnmente recomendadas y utilizadas, no incluyeron para su desarrollo y validación un número significativo de pacientes ancianos y no contemplaron la altísima heterogeneidad poblacional típica de los individuos longevos. Además, como se mencionó anteriormente, se ha sumado en los últimos años, un nuevo y diferente grupo etario, los “muy mayores” (≥ 85 años), de los cuales, la información es muy escasa (12).

En los adultos mayores, se sugiere utilizar fórmulas para estimación del FG, pero: ¿cuál es la mejor?

En este punto, existen dos aspectos que conviene considerar:

1. Los biomarcadores para FR con los que se cuenta hasta la fecha, y, en especial, la Cr_p , son, en general, buenas herramientas estadísticas, pero sensibles y confundidoras (poco específicas, porque se afectan por muchos interferentes e inconvenientes metodológicos). La existencia de innumerables ecuaciones de estimación del FG y la incesante aparición de nuevas son una prueba inequívoca de esto y, además, la sarcopenia fisiológica senil suma otro factor de variabilidad.
2. Las fórmulas son útiles y constituyen un buen instrumento estadístico en estudios epidemiológicos, multicéntricos, o programas de detección y estratificación de la ERC. Así, resultan importantes para cuantificar la carga de discapacidad atribuible a la ERC (mayor en sociedades vulnerables y de bajos recursos socioeconómicos), dado que reflejan con una precisión aceptable el FG en cada población en estudio. Sin embargo, cuando se trata de estimar el FG en los pacientes de manera individual, es mejor poner el foco en un “seguimiento longitudinal”, que muestre los cambios temporales y evolutivos del parámetro, que ocurren en el paciente.

Es muy importante detectar en el FG las fluctuaciones frecuentes, silentes y subdiagnosticadas. Siguiendo esta estrategia, se podrá establecer cuál es la “trayectoria” y la velocidad de variación del FG a través del

tiempo de un paciente, dato vital para establecer su pronóstico y decidir conductas.

Desde este punto de vista, la pregunta sobre cuál fórmula se debe utilizar, pierde relevancia, ya que no se encontrarán grandes diferencias entre las TFGe con ecuaciones distintas. Priorizando a través del tiempo el uso de una misma ecuación y del mismo método de medición del analito (Cr_p o Cis C), se podrá descubrir que existe una mayoría de individuos llamados “no progresadores”, que presentan una TFGe baja, pero estable en el tiempo, que pueden permanecer por años o décadas con su valor en un lento descenso, aunque la proteinuria es un importante factor de predicción de progresión (13). Existen situaciones especiales en esta población, en las que se deberá recurrir a la TFGm.

El uso de las fórmulas clásicas de estimación

Existe evidencia que demuestra la utilidad de la intervención médica en los estadios iniciales de la ERC. Entonces cabe la pregunta: ¿cómo puede realizarse una detección precoz de ERC en esta población, cuando la ecuación disponible es derivada del estudio MDRD, que excluía a mayores de 70 años, y cuya *performance* era mala en los estadios 1 y 2? En 2009 se publicó la ecuación CKD-EPI, que demostró un mejor desempeño (exactitud) en los estadios iniciales, y en adultos mayores de 70 años. La fórmula de CG ha dejado de usarse en general, pero particularmente, en adultos mayores, dado que se distorsiona inaceptablemente el resultado del FG a edades avanzadas. Una revisión detallada de los motivos de la decisión que la fundamentan fue realizada recientemente por miembros del Consejo de Nefrogeriatria de la Asociación Nefrológica de Buenos Aires en 2020, en “El uso de las Ecuaciones de Estimación de Filtrado Glomerular en el Anciano. Consideraciones históricas” (Claudio Corradino, Carlos Bonelli, Alicia Fernández, Lucrecia Castro, José Carlos Fernández).

A pesar de las limitaciones expuestas, una serie de estudios han demostrado que el uso de las ecuaciones MDRD y en particular de la CKD-EPI, tienen buena *performance* en pacientes ancianos (14). La ecuación CKD-EPI, que en su diseño incluyó más adultos mayores e individuos sin ERC para su elaboración y validación (ver Anexo 1), mostró globalmente mejor resultado con Cr_p bajas. El uso de esta fórmula permitió salir de la incómoda situación de tener que clasificar automáticamente como ERC en estadio 3A a un paciente con una TFGe de 59 mL/min/1,73 m², y no informar nada, si el resultado de la TFGe era de 61 mL/min/1,73 m² (15).

Puede también emplearse Cis C para estimar la TFG, en reemplazo de la Cr_p , o en combinación con ella, especialmente en este grupo etario. Los detalles sobre la técnica con Cis C y sus dificultades son referi-

dos en el Anexo 4. Como Cis C no depende de la MM como la Cr_p , se ha planteado la posibilidad de usar ecuaciones de estimación mixta, que tendrían una exactitud mayor para confirmar ERC en estadio 3A en pacientes con baja MM (particularmente útiles en el anciano).

Controversias

El debate sobre la potencial magnitud del beneficio de la búsqueda de etapas iniciales de ERC con caídas leves o moderadas del FG, tiene mayor relevancia en este grupo etario, particularmente en aquellos en los que no se observa pérdida concomitante de proteínas en orina. La mortalidad por ERC ha aumentado, comparada con otras enfermedades y en Latinoamérica más que en otras regiones del mundo. Además, se estima que en las próximas décadas ocurrirá un aumento del número de pacientes que requerirán tratamiento sustitutivo renal (16) (17).

Si bien es necesaria más evidencia, hay al menos 10 intervenciones disponibles, que han demostrado ser de utilidad para cambiar el curso de la ERC y bajar el riesgo cardiovascular (CV): cambio del estilo de vida, cese de tabaquismo, inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, optimización del control de la presión arterial, uso de estatinas, optimización del control glucémico, uso de inhibidores de la proteína 2 de transporte sodio-glucosa, además de la acción sobre la causa subyacente, evitación de nefrotóxicos y ajuste de la medicación al FG (de prescripción). Resta determinar cuál es el alcance de estas estrategias en el adulto mayor como población de riesgo, que presenta particulares ritmos de progresión, complicaciones y expectativa de vida y que son muy distintas de las aplicables

al adulto joven. En este sentido, y con el propósito de discriminar la población de adultos mayores con “riñón de la senescencia” de los que “padecen ERC”, y que presentan una TFGe o TFGm del mismo valor numérico, es que se pueden aplicar otras fórmulas que se detallan en el Anexo 5.

Otro hecho relevante es que, seguramente, estas intervenciones y seguimiento, serán de la incumbencia del médico de atención primaria y del laboratorio de análisis clínicos, habida cuenta de la escasez de especialistas en Nefrología, que es una realidad en todo el mundo, pero particularmente en Latinoamérica. El nefrólogo será, para la mayoría de estos casos, una instancia de consulta para situaciones puntuales. Adicionalmente, quedarán por definir los roles en esta estructura asistencial, su factibilidad, su eficiencia y su costo-efectividad.

La realidad demuestra que el mayor peso de la búsqueda de la ERC continúa recayendo en la TFGe a partir de la Cr_p , usando la fórmula MDRD-4 (18) (19) (20) (21).

Conclusiones

- La fórmula de estimación MDRD-4 puede usarse para el diagnóstico y la evolución de la FR del adulto mayor cuando no se cuenta con Cr_p estandarizada.
- Si se cuenta con Cr_p estandarizada, la ecuación CKD-EPI presenta mejor desempeño.
- Se sugiere no utilizar la fórmula de CG en el adulto mayor.
- De las nuevas fórmulas de estimación, la BIS 1 (*Berlin Initiative Study*) podría ser la más adecuada para este grupo etario (22) (Anexo 6).

Anexo 3. Cambios histológicos en el riñón envejecido

Este contenido es de especial interés para nefrólogos, internistas y bioquímicos especializados

Cambios histológicos en el riñón envejecido	
Glomérulos	Glomérulo con esclerosis global Espesamiento de la membrana basal Aumento de la matriz mesangial
Túbulo intersticio	Fibrosis del túbulo intersticial
Vasculatura renal	Arteriosclerosis Fibroplasia intimal Hialinosis arteriolar glomerular

El riñón envejecido podría presentar estos cambios morfológicos: ninguno de ellos es patognomónico ni específico (23) (24) (25) (26).

Anexo 4. Cistatina C y ecuaciones basadas en cistatina C para estimar la TFG

Este contenido es de especial interés para nefrólogos, internistas gerontólogos y bioquímicos especializados.

Fórmulas

CKD-EPI Cis C: $133 \times \text{mín}(\text{Cis}_p/0,8, 1)^{-0,499} \times \text{máx}(\text{Cis}_p/0,8, 1)^{-1,328} \times 0,996^{\text{edad}} [\times 0,932, \text{ si es mujer}]$
Cis_p es Cis C, mín indica el mínimo de Cr_p/κ o 1 y máx indica el máximo de Cis_p/κ o 1.

CKD-EPI Cr_p-Cis C: $135 \times \text{mín}(\text{Cr}_p/\kappa, 1)^{\alpha} \times \text{máx}(\text{Cr}_p/\kappa, 1)^{-0,601} \times \text{mín}(\text{Cis}_p/0,8, 1)^{-0,375} \times \text{máx}(\text{Cis}_p/0,8, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{edad}} [\times 0,969, \text{ si es mujer}] [\times 1,08, \text{ si es de raza negra}]$

κ es 0,7 si es mujer y 0,9, si es hombre, α es -0,248 si es mujer y -0,207 si es hombre, mín indica el mínimo de Cr_p/κ o 1 y máx indica el máximo de Cr_p/κ o 1 (27) (28).

Las limitaciones del uso de los valores séricos de Cr_p y de las ecuaciones derivadas de ella para estimar la TFG en la práctica clínica impulsaron la búsqueda de otros biomarcadores endógenos que no resultaran afectados por edad avanzada, enfermedades crónicas, alteraciones en la MM, desnutrición o exceso de agua libre. De esta forma, en algunas situaciones clínicas, el diagnóstico de una pérdida de la FR, podría realizarse con más exactitud, utilizando otro biomarcador endógeno como la Cis C (29).

La Cis C es una proteína endógena de 13 kilodaltons que se produce en células nucleadas del organismo en forma relativamente constante. Sus niveles en plasma pueden modificarse en enfermedades tiroideas o en algunos

estados inflamatorios. Es filtrada por el glomérulo, y a nivel tubular, se reabsorbe y se cataboliza completamente. Esto impide que la Cis C pueda ser usada para determinaciones que relacionan simultáneamente sus concentraciones séricas con las urinarias (*clearance* o extracción). En este sentido y en función de sus ventajas teóricas sobre la Crp, el uso de ecuaciones de estimación de la TGF basadas en los niveles plasmáticos de Cis C es el mejor para la práctica clínica (30).

Dos razones adicionales llevaron a considerar el empleo de Cis C: 1) no requiere tener en cuenta la raza como coeficiente dentro de la ecuación y 2) los estudios con gran número de pacientes mostraron que las ecuaciones de estimación de la TFG con Cis C (tanto *CKD-EPI Cis C*, como *CKD-EPI Cr_p-Cis C*), fueron los mejores predictores de riesgo CV y mortalidad, comparadas con las ecuaciones que usan solo la Cr_p.

En forma similar a lo sucedido anteriormente con la Cr_p (cuya estandarización llevó a que la magnitud fuera menor que la medida con métodos no trazables, y, consecuentemente, cambiaran los valores de referencia), los cambios de calibración para la determinación de Cis C de los *kits* utilizados durante los últimos años, han contribuido a que se registren valores más altos en su concentración sérica y mostraron también la necesidad de modificar las ecuaciones derivadas de ella.

Finalmente, la falta de ventajas robustas junto con su alto costo y baja disponibilidad hicieron que su uso quedara relegado a situaciones particulares y a estudios de investigación (31).

Anexo 5. Fórmulas de evaluación pronóstica para adultos mayores: algunos criterios y estrategias que podrían emplearse para diagnosticar la ERC en personas mayores

Este contenido es de especial interés para nefrólogos, internistas gerontólogos y bioquímicos especializados.

Algunos expertos han argumentado que la TFG reducida en el adulto mayor debería considerarse un ejemplo de senescencia "fisiológica" del órgano; sin embargo, la alta prevalencia del fenómeno no lo hace necesariamente normal o fisiológico (32).

Para el abordaje del adulto mayor con TFG reducida, podrían ser de utilidad dos ecuaciones: la fórmula HUGÉ y la ecuación KFRE (*Kidney Failure Risk Equation*).

La fórmula HUGÉ sirve como método de *screening*, que deberá ser confirmado en la clínica, para diferenciar una ERC de la hipofiltración renal senil. Desarrollada hace algunos años, incluye como parámetros el hematocrito, la urea y el género. Esta fórmula puede ayudar a marcar si la disminución del FG < 60 mL/min/1,73 m² en mayores de 70 años se debe a los procesos fisiológicos de envejecimiento renal o a la presencia de una ERC estableci-

da por comorbilidades de la población añosa. El estudio original se basó en un modelo predictivo, transversal, no aleatorizado y multicéntrico para elaborar la ecuación. Incluyó una población de 487 pacientes con diagnósticos ya confirmados de ERC y no ERC para un análisis de concordancia entre las ecuaciones MDRD y HUGÉ y se los comparó con una base de datos de 125 373 pacientes (Hospital Universitario de Salamanca "Infanta Cristina", hospital universitario y Hospital Don Benito de Extremadura, España).

Fórmula HUGÉ

Fórmula HUGÉ (L)= $2,303458 - (0,264418 \times \text{Hto}) + (0,1181 \times \text{urea}) [+ 1,383960, \text{ si es varón}]$

Un resultado de la fórmula, HUGÉ <0 significa NO ERC (la disminución del FG se asocia a envejecimiento renal) y HUGÉ >0 significa presencia de ERC.

Anexo 5. Continuación

Esta herramienta mostró que puede ayudar a clasificar al individuo mayor de 70 años con FG <60 mL/min/1,73 m², como ERC, basándose en alteraciones de parámetros como son la urea y el Hto en relación con el género, pero fundamentalmente, en el hecho de que en el riñón senil normal, la excreción fraccional de urea está aumentada y la producción de eritropoyetina está conservada, a diferencia del riñón con ERC clásica, donde habitualmente están ambas funciones comprometidas. Finalmente, si se le adjunta un análisis de orina (valor alto de HUGE, baja TFGe y examen de orina alterado) se aporta mayor sensibilidad (95,8%) para el *screening* de ERC en esta población anciana (33) (34).

Ecuación KFRE (*Kidney Failure Risk Equation*)

Es una buena herramienta para determinar el riesgo a 2 y a 5 años de desarrollar IRC en estadio 5, utilizando como datos la edad, el género, la TFGe, y la relación albúmina/creatinina urinaria. Permite revelar los pacientes con más riesgo y así utilizar más eficientemente los escasos recursos de cuidado nefrológico especializado. Si bien se desarrolló

en Canadá, la fórmula ha sido validada en aproximadamente 700 000 individuos de más de 30 países de todo el mundo, lo que la convierte en la forma más precisa y eficaz de conocer el riesgo del paciente de llegar al estadio 5. Esto favorece el buen manejo de las derivaciones a Nefrología, la elección de la modalidad de tratamiento, del momento de confeccionar un acceso vascular y de la evaluación para trasplante renal. Se están llevando a cabo ensayos prospectivos para evaluar la utilidad de este instrumento (35) (36).

Finalmente, un grupo de investigación denominado *Can-Solve CKD Researchers* está desarrollando herramientas interactivas, fácilmente disponibles en la *web*, que ayudarían a los médicos de atención primaria en Canadá, a usar la ecuación KFRE para hacer abordajes más personalizados de los adultos mayores con FG disminuido. Así, los individuos con “bajo riesgo” evitan la ansiedad innecesaria de ser catalogados como portadores de una enfermedad crónica, el temor a una IRC y la necesidad de diálisis. Los individuos con “alto riesgo” obtienen el beneficio de una más rápida derivación al especialista y, posiblemente, lograr frenar la progresión, basados en evidencia médica confiable. Más información se encuentra disponible en el sitio www.kidneyfailure.com

Anexo 6. Las nuevas ecuaciones

Este contenido es de especial interés para nefrólogos, internistas y bioquímicos especializados.

Ecuaciones BIS (*Berlin Initiative Study*)

BIS1: $3736 \times Cr_p^{-0,87} \times edad^{-0,95}$ (x 0,82 si es mujer)
 BIS2: $767 \times Cis\ C^{-0,61} \times Cr_p^{-0,40} \times edad$ (x 0,87 si es mujer)

El estudio de Iniciativa de Berlín (*Berlin Initiative Study*) fue realizado en una cohorte de ancianos (≥ 70 años) de una compañía de seguros (n=610) de la cual se extrajeron datos relevantes. En el mismo se describieron dos ecuaciones: la BIS1 con base en Cr_p y la BIS2 con base en Cr_p y Cis C. Los autores concluyeron que la ecuación BIS2 es la que debería usarse para estimar el FG en personas de 70 años o más con FR normal o leve a moderadamente reducida. Si la Cis C no estuviera disponible, la ecuación BIS1 podría ser una alternativa aceptable (22).

Si bien aún no hay evidencia fuerte que demuestre su superioridad sobre la CKD-EPI, la ecuación BIS se desarrolló con una población específica de adultos mayores, lo que podría proporcionar una mayor exactitud respecto de CKD-EPI.

Ecuaciones FAS (*Full Age Spectrum*) y LMRCR (*Lund-Malmö Revised Creatinine*)

Aunque este consenso no incluye niños, se mencionará que la ecuación CKD-EPI no es precisa para el otro extre-

mo de la vida, los niños, ya que sobreestima significativamente el FG en ellos. De esta forma, se desarrollaron ecuaciones separadas para niños (ecuación de Schwartz, CKiD: *The Chronic Kidney Disease in Children Study*), adultos jóvenes (CKD-EPI) y adultos mayores (BIS1), pero estas ecuaciones carecen de continuidad entre sí.

En 2016, Pottel *et al* desarrollaron una ecuación para estimar la TFG, que se puede utilizar en todo el espectro de edades (FAS). Se basa en el concepto de la Cr_p “normalizada” (SCr/Q), donde Q es la mediana de la creatinemia de poblaciones sanas y SCr es Cr_p , para tener en cuenta la edad y el sexo. De esta forma, se obtienen matemáticamente coeficientes para utilizar en la ecuación (denominados “Q”) que permiten una continuidad a lo largo de todas las edades, sin los “saltos” observados sobre todo en la transición pediátrico/adulto (muy significativa) y adulto/anciano (37).

La ecuación FAS ha sido validada en un gran número de individuos blancos (n=6870, sanos y enfermos renales), 735 niños, 4371 adultos, y 1764 adultos mayores. Fue comparada también con la TFGm. La ecuación FAS Cr_p mostró una mejor validez y continuidad en todo el espectro de edades, a la vez que menor sesgo y más exactitud que las ecuaciones de TFGe basadas en Cr_p recomendadas actualmente (MDRD y CKD-EPI).

La ecuación FAS se basa en tres supuestos fundamentales:

Anexo 6. (Continuación)

- 1) El FG promedio para poblaciones sanas (niños, adolescentes y adultos jóvenes) es igual a 107,3 mL/min/1,73 m², después de que la función renal madura (alrededor de los 2 años de edad) y hasta la edad de 40 años. Esta suposición también está respaldada por los resultados de un metaanálisis reciente en donantes de riñón vivo (38).
- 2) La disminución con la edad del FG comienza alrededor de los 40 años.
- 3) El FG y la Cr_p normalizada por la población (SCr/Q) están inversamente relacionados.

Estos tres supuestos han llevado a la construcción de la ecuación FAS_{crea}:

$$FAS_{crea} = \frac{107,3 \times [0,988^{(edad-40)} \text{ cuando la edad es } > 40]}{(Cr_p/Q)}$$

Existe, además, una ecuación FAS basada en Cis C (FAScysC) y una ecuación combinada de FAS basada en Cr_p y Cis C (FAScombi). Por supuesto, presentan limitaciones propias de todas las ecuaciones basadas en Cr_p: su validación se limita únicamente a los caucásicos y es necesario validar en poblaciones diferentes. Los autores señalaron que la Cis C "normalizada" es de 0,82 mg/dL hasta la edad de 70 años y de 0,95 mg/dL en mayores de 70 (39) (40) (41). Por lo tanto, esta ecuación puede servir para estimar el FG desde el nacimiento hasta la muerte. De confirmarse esto último, tendría ventajas sobre el uso de una ecuación pediátrica, otra para adultos y una tercera ecuación geriátrica.

La ecuación revisada de Lund-Malmö (LMRCR)

Esta ecuación fue publicada en 2011 por Bjork *et al.* y también se ha presentado como representativa para ser usada en todas las edades. Fue desarrollada a partir de una cohorte sueca de 850 individuos con edad entre 18 y 95

años (mediana de 60 años). Los autores sugirieron que, al compararla con las ecuaciones CKD-EPI y MDRD, fue superior para la población sueca, debido a una exactitud marcadamente mayor en TFGm <30 mL/min/1,73 m² (42).

En un estudio de 2012, en el cual se compararon las ecuaciones LMRCR y FAS Cr_p, se concluyó que éstas serían una mejor alternativa que la CKD-EPI para la estimación de FG, puesto que estaban basadas en Cr_p en adultos mayores europeos, aunque las tres ecuaciones sobreestimaron la TFGm y tuvieron baja precisión, más pronunciada entre los hombres y en pacientes con IMC <20 kg/m² (43).

La supuesta superioridad de estas ecuaciones y de otra recientemente publicada, la EKFC (*European Kidney Function Consortium*), respecto de la CKD-EPI es controvertida y deberá validarse en otras poblaciones (swissnephro.org/blog/2021/1/15/estimating-gfr-the-european-kidney-function-consortium-ekfc-equation).

Los expertos concluyen que el uso de múltiples marcadores de filtración (como la combinación de Cr_p y Cis C, con otros metabolitos y proteínas de muy bajo peso molecular) pueden mejorar mucho la precisión de las estimaciones de la TFG y reducir la necesidad de especificar la etnia. Las ecuaciones futuras incluirán, seguramente, un panel de marcadores de filtración en poblaciones con un espectro de edad y diversidad étnica que valide su uso en todas (41).

Ecuación CKD-EPI Crp-Cis C sin considerar la etnia

Recientemente, por considerar la etnia en las ecuaciones de eGFR una construcción social y no biológica, el grupo colaborativo de estudios epidemiológicos en ERC (CKD-EPI) diseñó otras nuevas, que consideran Crp-Cis C sin inclusión de la etnia, que resultaron más precisas que las ecuaciones de Crp o Cis C solas y con diferencias menores entre grupos étnicos (grupos poblacionales que incluían a personas de etnia negra con otros que no las consideraban) (44).

Referencias bibliográficas

1. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016 Jan; 23 (1): 19-28.
2. Keller F. Kidney function and age. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2 (5): 382.
3. Musso CG, Jauregui JR, Macías-Núñez JF, Covic A. *Clinical Nephrogeriatrics. An evidence-based guide*. 1st ed: Springer; 2019.
4. Effersøe P. Relationship between endogenous 24-hour creatinine clearance and serum creatinine concentration in patients with chronic renal disease. *Acta Med Scand* 1957 Feb 2; 156 (6): 429-34.
5. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 278-85.
6. Cohen E, Nardi Y, Krause I, Goldberg E, Milo G, Garty M, *et al.* A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age. *J Nephrol* 2014; 27: 635-41.
7. Stengel B, Metzger M, Froissart M, Rainfray M, Berr C, Tzourio C, *et al.* Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly--the Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (10): 3286-95.
8. Matsushita K, van der Velde M, Astor B, Woodward M, Levey A, de Jong A, *et al.* Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population co-

- horts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375 (9731): 2073-81.
9. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Van der Velde M, Woodward M, Levey A, *et al.* Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79 (12): 1331-40.
 10. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor B, Woodward M, Levey A, *et al.* Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 80 (1): 93-104.
 11. Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor B, Woodward M, Levey A, *et al.* Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79 (12): 1341-52.
 12. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
 13. Onuigbo M, Agbasi N. The CKD Express App ©: An innovative state-of-the-art revolutionary CKD health management system. *Kidney Int Rep* 2020; 5: S1-392.
 14. Flamant M, Haymann JP, Vidal-Petiot E, Letavernier E, Clerici C, Boffa JJ, *et al.* GFR estimation using the Cockcroft-Gault, MDRD study, and CKD-EPI equations in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2012; 60 (5): 847-9.
 15. Winearls CG. A conversation with the Emeritus about older kidneys. *QJM*. 2009; 102 (2): 143-4.
 16. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, *et al.* Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review *Lancet* 2015 May 16; 385 (9981): 1975-82.
 17. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020 Feb 29; 395 (10225): 709-33.
 18. KDIGO 2012: Kidney Disease: Improving Global Outcomes National Kidney Foundation. *Kidney Int* 2013; 3 (1): 1-163.
 19. Saran R, Robinson B, Abbott KC. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2019; 73 (3): s1-s772.
 20. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker L, Katz R, Polkinghorne J, *et al.* Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *New Engl J Med* 2013; 369 (10): 932-43.
 21. Lees J, Welsh C, Celis-Morales C, Mackay D, Lewsey J, Gray S, *et al.* Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease. *Nat Med* 2019; 25 (11): 1753-60.
 22. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, *et al.* Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012; 157 (7): 471-81.
 23. Karam Z, Tuazon J. Anatomic and physiologic changes of the aging kidney. *Clin Geriatr Med* 2013; 29 (3): 555-64.
 24. Kanasaki K, Kitada M, Koya D. Pathophysiology of the aging kidney and therapeutic interventions. *Hypertens Res* 2012; 35 (12): 1121-8.
 25. Yang H, Fogo AB. Cell senescence in the aging kidney. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (9): 1436-9.
 26. Bitzer M, Wiggins J. Aging biology in the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016 Jan; 23 (1): 12-8.
 27. Inker L, Schmid C, Tighiouart H, Eckfeldt J, Feldman H, Greene T, *et al.* Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367: 20-9.
 28. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen B, Melsom F, *et al.* Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 497-507.
 29. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830-8.
 30. Newman D, Thakkar H, Edwards R, Wilkie M, White T, Grubb A, *et al.* Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47: 312 -8.
 31. Benoit SW, Kathman T, Patel Y, Stegman M, Cobb C, Hoehn J, *et al.* GFR Estimation after cystatin C reference material change. *Kidney Int Rep* 2021; 6: 429-36.
 32. Taal MW. Chronic kidney disease in older people – diagnosis, a etiology and consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24: 475-9.
 33. Álvarez-Gregori JA, Robles NR, Mena C, Ardanuy R, Macias-Núñez JF. The value of a formula including haematocrit, blood urea and gender (HUGE) as a screening test for chronic renal insufficiency. *J Nutrition Health Aging* 2011; 15: 480-4.
 34. Musso CG, Maytin S, Conti P, Terrasa S, Primerano A, Reynaga A, *et al.* HUGE equation accuracy for screening chronic kidney disease: a prospective study. *J Aging Res Clin Pract* 2017; 6: 158-62.
 35. Tangri N, Stevens L, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark G, *et al.* A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011 Apr 20; 305 (15): 1553-9.
 36. Tangri N, Grams M, Levey A, Coresh, Appel L, Astor B, *et al.* Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: A meta-analysis. *JAMA* 2016; 315 (2):1-11.
 37. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen B, *et al.* An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31 (5): 798-806.
 38. Pottel H, Hoste L, Yayo E, Delanaye P. Glomerular filtration rate in healthy living potential kidney donors: a me-

- ta-analysis supporting the construction of the full age spectrum equation. *Nephron* 2017; 135 (2): 105-19.
39. Pottel H, Björk J, Bökenkamp A, Sjöström P, Nyman U, Delanaye P, *et al.* Estimating glomerular filtration rate at the transition from pediatric to adult care. *Kidney Int* 2019; 95 (5): 1234-43.
 40. Pottel H, Björk J, Courbebaisse M, Couzi L, Ebert N, Eriksen B, *et al.* Development and validation of a modified full age spectrum creatinine-based equation to estimate glomerular filtration rate. A cross-sectional analysis of pooled data. *Ann Intern Med* 2021 Feb; 174 (2): 183-91
 41. Levey AS, Tighiouart H, Inker LA. Improving glomerular filtration rate estimation—Across the age and diversity spectrum. *Ann Internl Med* 2021 Feb; 174 (2): 265-7.
 42. Björk J, Grubb A, Sterner G, Nyman U. Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmö Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest* 2011 May; 71 (3): 232-9.
 43. Björk J, Jones I, Nyman U, Sjöström P. Validation of the Lund-Malmö, Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations to estimate glomerular filtration rate in a large Swedish Clinical Population. *Scand J Urol Nephrol* 2012; 46: 212-22.
 44. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, *et al.* Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med* 2021 Nov 4; 385 (19): 1737-49.

Enfermedad renal

4. Evaluación del filtrado glomerular en la enfermedad renal crónica avanzada. Estadios 4 y 5

En los estadios avanzados de la ERC, incluyendo la decisión de inicio de tratamiento sustitutivo renal, y a pesar de las numerosas inconsistencias de resultados y debilidades descriptas para la medición de la TFG, se sigue usando con fines asistenciales la estimación de la TFG a partir de los niveles de Cr_p , mediante el uso de las fórmulas MDRD o CKD-EPI. Esta última puede usarse solo cuando la Cr_p está estandarizada y trazable con IDMS (técnica de espectrometría de masas con dilución isotópica). Es importante recordar que la mayoría de los laboratorios de nuestro país no usan Cr_p estandarizada. En situaciones de decisión de inicio de reemplazo de la FR, algunos siguen opinando que es mejor usar la TFGm por CCr. Esta afirmación no cuenta con un estudio consistente que la respalde. Por el contrario, cuando la caída de la función renal es severa, el componente de secreción tubular de creatinina se incrementa, impidiendo el aumento de la Cr_p , por lo que el CCr, en estas situaciones, sobreestima el FG real hasta un 50 o 60% (Anexo 2).

Otro analito endógeno utilizable para medir la depuración renal es la urea. Esta tiene el inconveniente de que se reabsorbe parcialmente a nivel tubular y subestima la función renal en alrededor del 15 al 20%. Sin embargo, el uso asociado de ambas depuraciones permitiría corregir parcialmente la subestimación generada por la secreción tubular de creatinina. Basadas en estos conceptos y varios trabajos que mostraron beneficios, algunas guías sugirieron su uso, particularmente en niños y pacientes desnutridos. El cálculo es simplemente la sumatoria de los aclaramientos de urea y creatinina dividida por dos y ajustada a la superficie corporal. Si bien lo sugerido por las guías no tuvo una adherencia elevada, en los últimos años, el *clearance* combinado de urea y creatinina ha cobrado un nuevo impulso. La fórmula se sugiere para medir la función renal residual en los pacientes que están en tratamiento sustitutivo, particularmente aquellos que están en diálisis peritoneal. Esta forma de medir la función renal residual es superior al solo hecho de valorar la diuresis residual en esta población (1) (2).

Más allá de las circunstancias descriptas y salvando cuestiones que generen dudas o situaciones específicas, que han sido señaladas en documentos previos y en el presente, se debe tener en cuenta que, en general, lo aconsejado es que la evaluación del FG se haga mediante la TFGe por fórmula, y que para la decisión del ingre-

so a tratamiento sustitutivo se acompañe con la evaluación de la condición clínica y los síntomas.

Como se describe en el apartado de FG en la senescencia, para la población de alrededor de 70 años o mayor, es preferible el uso de TFGe mediante la fórmula CKD-EPI, en lugar de MDRD. En pacientes con una albuminuria (relación albúmina/creatinina en orina aislada) normal, el uso de CKD-EPI hace que 1 de cada 12 pacientes que estaban en estadio 3A con MDRD, dejen de estar mal clasificados como ERC (3).

Para la mayoría de las situaciones clínicas de los pacientes con estadios avanzados, 4 y 5 (no en diálisis), de declinación funcional, el uso de una fórmula u otra es indistinto, aunque para un más adecuado seguimiento de la función renal se recomienda que no se intercambien visita a visita.

El uso de fórmulas a partir de la Cis C, de tener disponibilidad, puede ser ventajoso en algunas situaciones clínicas como: pacientes internados inestables, pacientes ancianos con MM reducida o difícil de valorar, o bien, con cambios rápidos en la FR, cuando se sospecha la presencia de sustancias que interfieren con la medición de creatinina, como cuerpos cetónicos y bilirrubina para el método de Jaffé, o catecolaminas y proteínas monoclonales para la medición enzimática. El hábito de fumar interfiere con la medición de Cis C (4) (5) (6).

La dosificación y los ajustes de dosis de los medicamentos en los pacientes con ERC han sido clásicamente regidos por la medición del CCr. En la actualidad, entidades como la *Food and Drug Administration (FDA)* en los EE.UU. proponen para la mayor parte de los medicamentos que requieran ajuste de dosis acorde, que sean regidos por TFGe mediante fórmulas (7).

A pesar de que es lo que la mayoría de las guías sugieren actualmente, son escasas las evidencias acerca del real valor predictivo que tiene la estimación por fórmula del FG sobre de la declinación de la FR en el tiempo, hasta la ERC avanzada, cuando se la compara con la TFGm mediante el aclaramiento de una sustancia exógena. La velocidad de declinación de la FR, estimada por fórmulas (cualquiera de ellas) estaría sobreestimada en los pacientes jóvenes y progresivamente subestimada, a medida que pasan los años, lo que es particularmente relevante en los mayores de 75 años (8).

Se han desarrollado nuevas fórmulas con el afán de allanar varias de las dificultades que presentan las clásicas, sin embargo su real utilidad en la clínica es todavía debatida. En el Anexo 6 se presentan algunas consideraciones sobre las mismas.

El periodo óptimo de frecuencia de consultas de seguimiento de la FR para una población con ERC por

cualquier causa es más corto a medida que progresa la enfermedad (Tabla I). Particularmente en los pacientes en estadios 4 y 5 (no en diálisis) se sugiere que no se superen los 2 meses.

Tabla I. Frecuencia de consultas sugeridas según estadio de la ERC.

Estadio de ERC	Frecuencia de consultas
3 A	6 meses
3 B	3 a 4 meses
4	2 meses
5	1 a 2 meses

Estos son los intervalos entre consultas que sugieren la mayoría de las guías. La magnitud de la proteinuria puede modificar esta sugerencia. A medida que avanzan los estadios de la ERC, se acelera el riesgo relativo de presentar eventos cardiovasculares o muerte (9).

Conclusiones

Las fórmulas sugeridas en esta población son: MDRD-4 para Cr_p no estandarizada y MDRD-IDMS o CKD-EPI, cuando la Cr_p utilizada es estandarizada.

- Se sugiere utilizar siempre la misma fórmula en el mismo paciente.
- No está demostrado que el uso de la depuración de creatinina aporte beneficios adicionales (Anexo 2) e incluso la sobrestimación de la función renal podría fomentar el ingreso tardío de los pacientes a tratamiento sustitutivo (*).

(*) Nota: vale la pena recalcar que, en nuestro país, de manera no fundamentada, algunos profesionales hacen, y algunos financiadores exigen, mediciones repetidas de depuración de creatinina como requisito de ingreso a tratamiento sustitutivo en los pacientes con ERC avanzada.

Referencias bibliográficas

1. Almond A, Siddiqui S, Robertson S, Norrie J, Isles C. Comparison of combined urea and creatinine clearance and prediction equations as measures of residual renal function when GFR is low. *QJM* 2008; 101: 619-24.
2. Li T, Wilcox CS, Lipkowitz MS, Gordon-Cappitelli J, Dragoi S. Rationale and strategies for preserving residual kidney function in dialysis patients. *Am J Nephrol* 2019; 50: 411-21.
3. Hirst JA, Montes MDV, Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Ogburn E, Sharma V, *et al.* Impact of a single eGFR and eGFR-estimating equation on chronic kidney disease reclassification: a cohort study in primary care. *Br J Gen Pract* 2018; 68 (673): e524-30.

4. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, *et al.* Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367 (7): 20-9.
5. Frazee E RA, Lieske JC, Kashani KB, Barreto JN, Virk A, Kuper PJ, *et al.* Cystatin C-guided vancomycin dosing in critically ill patients: a quality improvement project. *Am J Kidney Dis* 2017; 69 (5): 658-66.
6. Seegmiller JC, Eckfeldt H, Lieske JC. Challenges in measuring glomerular filtration rate: a clinical laboratory perspective. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25: 84-92.
7. Hudson JQ, Nolin TD. Pragmatic use of kidney function estimates for drug dosing: the tide is turning. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25 (1): 14-20.
8. Van Rijn MHC, Metzger M, Flamant M, Houillier P, Haymann J-P, van den Brand JAJG, *et al.* Performance of creatinine-based equations for estimating glomerular filtration rate changes over time. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35 (5): 819-27.
9. Hirano K, Kobayashi D, Kohtani N, Uemura Y, Ohashi Y, Komatsu Y, *et al.* Optimal follow-up intervals for different stages of chronic kidney disease: a prospective observational study. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23 (5): 613-20.

5. Evaluación del filtrado glomerular en el trasplante renal

La evaluación de la FR que estima el FG se ha transformado en una herramienta común en el seguimiento de los pacientes después de recibir un trasplante de riñón. De igual forma a lo evidenciado previamente en pacientes con riñones propios, las ecuaciones generadas a partir de la Cr_p , son herramientas útiles para el seguimiento de pacientes trasplantados y permiten a los nefrólogos advertir y valorar los cambios en su FR. Sin embargo, hasta hace poco más de 10 años las limitaciones en las poblaciones estudiadas, la falta de estandarización de la Cr_p en numerosos laboratorios y la heterogeneidad de los estudios realizados, impedían efectuar alguna recomendación a favor de utilizar alguna de esas fórmulas en pacientes trasplantados (1).

En nuestro medio, luego de validar las mediciones en una población de pacientes hospitalarios ambulatorios, con resultados similares a los proporcionados por Levey *et al.* (2) (3) (4), se midió con igual metodología la FR de pacientes con injerto renal, con CCr de 24 h, y se comparó con la TFGe por las fórmulas MDRD y CKD-EPI (5). Los resultados, confirmaron que la CKD-EPI es la fórmula más adecuada para la evaluación de la FR de los pacientes con trasplante. Una validación con resultados similares fue efectuada en población asiática al comparar diferentes ecuaciones con la TFGm por ^{99}Tc -DTPA (6). Sin embargo, un estudio francés falló en demostrar esta ventaja de la CKD-EPI sobre la ecuación MDRD (7) y se obtuvo una conclusión similar en otra

publicación escandinava reciente, donde varias fórmulas fueron comparadas con la TFGm por ^{51}Cr EDTA. Adicionalmente, en ese mismo trabajo, una fórmula que incluyó la Cis C, resultó más exacta para la estimación de la TFG en pacientes trasplantados (8).

Una publicación reciente sobre un cotejo de fórmulas para estimar el FG en comparación con el ^{51}Cr EDTA, concluyó que cualquiera de ellas podría utilizarse en estos pacientes, incluso la de CG (9). Es importante considerar que, en esta investigación, los autores no analizaron fórmulas que incluyesen la Cis C. En alguna forma, concuerdan así con la consideración efectuada en la guías KDIGO, respecto del uso de fórmulas para estimar el FG, donde se concluía que resultaba poco probable que las ecuaciones mejoraran la capacidad de la Cr_p para estimar los cambios agudos en la función renal ya que el único componente de la fórmula que cambia significativamente es el valor de Cr_p (10). En relación con el uso de Cis C, las guías consideraban escasa la evidencia arrojada por los estudios de validación efectuados hasta ese momento en pacientes con trasplante renal para las estimaciones que la utilizaron. Respecto de este biomarcador, varios años después Yang, analizando otro grupo étnicamente similar y utilizando como referencia ^{99}Tc DTPA, confirmó su mejor *performance* respecto de las ecuaciones basadas en Cr_p , aún en el grupo de pacientes con FG más bajo (11). Sin embargo, nuevamente Masson, utilizando una ecuación derivada de Cis C y comparándola con TFGm con CIn, no pudo demostrar que los pacientes mal clasificados como portadores de ERC en estadio 3A por ecuaciones derivadas de Cr_p , resultaran reclasificados en un escalón superior por la nueva ecuación con Cis C¹².

Se observa, entonces, que la evaluación del FG en los pacientes en situación de trasplante renal, con utilización de la Cr_p o ecuaciones derivadas de ella, puede variar considerablemente en relación con la de la población general y también, en comparación con pacientes con diferentes grados de ERC. La condición de “monorrenos funcionales”, las diferencias del estado nutricional de estos pacientes, las limitaciones de la Cr_p como biomarcador en la evaluación del FG y las drogas que reciben, son algunos de los factores que determinan estas diferencias.

En función de ello, se ha sugerido la utilización de otros biomarcadores. La Cis C es el más comúnmente empleado. Lamentablemente, su precio y su baja disponibilidad en nuestro medio, al menos por ahora, dificulta que en esta guía pueda ser sugerida para su uso rutinario.

De esta forma, podría señalarse que las ecuaciones derivadas de Cr_p (MDRD o CKD-EPI) son aptas para la estimación del FG de los pacientes con trasplante renal y los médicos tratantes pueden optar por alguna de ellas, en caso de que en sus laboratorios utilicen métodos trazables con IDMS o no. Ambas se han reve-

lado como superiores, en la mayoría de los estudios, a las históricamente utilizadas en estos pacientes (CG y Nankivel) (13) (14).

En relación con el uso de Cis C, sus limitaciones, inconvenientes y falta de ventajas han sido ya mencionados en otros puntos. El Anexo 7 reúne la información de los estudios donde se valoró el FG en los pacientes trasplantados.

Conclusiones

- Las ecuaciones derivadas de Cr_p (MDRD-4 o CKD-EPI) son aptas para la estimación del FG de los pacientes con trasplante renal. Los médicos tratantes pueden optar por alguna de ellas ya sea que en sus laboratorios utilicen Cr_p trazable con IDMS o no.
- Las ecuaciones que incluyen la Cis C en su formulación, aunque promisorias en función de la comparación con los marcadores exógenos del FG, podrán utilizarse en la medida de su disponibilidad.

Referencias bibliográficas

1. White CA, Huang D, Akbari A, Garland J, Knoll GA. Performance of creatinine-based estimates of GFR in kidney transplant recipients: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008; 51 (6): 1005-15.
2. 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.
3. 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.
4. Rosa-Diez GJ, Varela F, Crucelegui S, Algranati SL, Greloni G. [Comparison between CKD-EPI and MDRD-equations to estimate glomerular filtration rate in chronic kidney disease patients]. *Medicina (B. Aires)* 2011; 71 (4): 323-30.
5. Mombelli CA, Giordani MC, Imperiali NC, Groppa SR, Ocampo L, Elizalde RI, *et al.* Comparison between CKD-EPI creatinine and MDRD equations to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2016; 48 (2): 625-30.
6. Townamchai N, Praditpornsilpa K, Chawatanarat T, Avihingsanon Y, Tiranathanagul K, Katavetin P, *et al.* The validation of estimated glomerular filtration rate (eGFR) equation for renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 2013; 79 (3): 206-13.
7. Masson I, Flamant M, Maillard N, Rule AD, Vrtovsniak F, Peraldi MN, *et al.* MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney

Anexo 7. Estudios de evaluación de FR en pacientes trasplantados

Este contenido es de especial interés para nefrólogos, internistas y bioquímicos especializados.

Tabla I. Estudios de evaluación de FR en pacientes trasplantados

Autor	Año	Población	Evaluación de FG	Fórmulas	N	Resultado
Mombelli <i>et al.</i>	2016	Argentina	Creatinina estandarizada* por IDMS*/ <i>clearance</i> de creatinina de 24h	MDRD vs. CKD-EPIcr	436	CKD-EPI redujo el número de pacientes con FG<60 mL/min/1,73 m ² y los asigna a mejores estadios de ERC.
Townamchai <i>et al.</i>	2013	Tailandia	Creatinina estandarizada por IDMS y ⁹⁹ Tc-DTPA	Nankivell, MDRD, CKD-EPIcr	97	CKD-EPI tuvo mejor <i>performance</i> (exactitud, precisión, sesgo, diferencia de medias)
Masson <i>et al.</i>	2013	Francia	<i>Clearance</i> de inulina y ⁵¹ Cr-EDTA	MDRD vs. CKD-EPIcr	825	No hubo diferencias entre ambas fórmulas
Salvador <i>et al.</i>	2017	Noruega	Creatinina estandarizada por IDMS, cistatina C por inmunoensayo turbidimétrico, <i>clearance</i> por ⁵¹ Cr-EDTA, <i>clearance</i> por iohexol.	MDRD, Nankiwell, CKD-EPIcr, CG, CKD-EPIcysC, CAPAcysC, CKD-EPI <i>creatinine</i> + cyst C	594	MDRD fue más exacta en fórmulas que utilizan creatinina. Las fórmulas con combinación creatinina + cistatina C fueron las más exactas, precisas y con menor sesgo
Kamaruzaman <i>et al.</i>	2019	Malasia	<i>Clearance</i> de ⁵¹ Cr-EDTA	CG, MDRD, CKD-EPI, Nankivell	37	Equivalencia entre las fórmulas que incluyen creatinina sérica
Yang <i>et al.</i>	2017	Korea	Cistatina C por inmunoensayo turbidimétrico, ⁹⁹ Tc-DTPA	MDRD, CKD-EPI cr, CKD-EPIcysC, CKD-EPI <i>creatinine</i> + cyst C	70	Las fórmulas que utilizan CysC mostraron mejor <i>performance</i> , incluso en aquellos pacientes con FG<45 mL/min/1,73 m ²
Masson <i>et al.</i>	2015	Francia	Creatinina, cistatina C, <i>Clearance</i> de inulina	CKD-EPI cr, CKD-EPI cysC, CKD-EPI cr + cyst C	145	Las fórmulas que utilizan CysC no mostraron una mejor <i>performance</i> , en pacientes con FG entre 45-60 mL/min/1,73 m ²

- transplant recipients. *Transplantation* 2013; 95 (10): 1211-7.
- Salvador CL, Hartmann A, Åsberg A, Bergan S, Rowe AD, Mørkrød L. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplant recipients: comparing a novel equation with commonly used equations in this population. *Transplant Direct* 2017; 3 (12): e332.
 - Kamaruzaman L, Mohd R, Zaki FM, Hod R, Aziz AA. Estimating glomerular filtration rate in adult kidney transplant recipients in the Asian population. *Saudi J Kidney Dis Transpl* May-Jun 2019; 30 (3): 587-96.
 - Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 3: S1-155.
 - Yang Y, Kim KY, Hwang I, Yim T, Do W, Kim MJ, *et al.* Cystatin C-based equation for predicting the glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2017; 49 (5): 1018-22.
 - Masson I, Maillard N, Cavalier E, Alamartine E, Mariat C, Delanaye P. KDIGO Guidelines and kidney transplantation: is the cystatin-C based recommendation relevant? *Am J Transplant* 2015; 15 (8): 2211-4.
 - Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16 (1): 31-41.
 - Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD, Chapman JR. Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation* 1995; 59 (12): 1683-9.

Estados de incremento habitual del filtrado glomerular

6. Embarazo. Evaluación del filtrado glomerular en el embarazo

Durante la gestación, la longitud del riñón aumenta de 1,0 a 1,5 cm, debido al incremento del volumen vascular e intersticial. Además, a nivel del sistema colector, ocurre una dilatación fisiológica por el aumento en la síntesis y secreción de prostaglandinas, progesterona y relaxina, responsable de la hidronefrosis fisiológica, estasis urinaria ureteral y del reflujo vesicoureteral, que puede persistir hasta las semanas 12 a 16 del puerperio (1). Los principales cambios fisiológicos son el aumento del FG, entre 40 y 60% y del flujo plasmático renal (FPR) (2).

Filtrado glomerular en el embarazo normal

La hiperfiltración propia del embarazo normal obliga a definir los valores normales o de referencia de la TFG y de la Cr_p para esta población. Una publicación de 2009, que seleccionó estudios entre los años 1975 y 2008, mostró los valores para TFG y Cr_p durante el embarazo normal (3) que muestra la Tabla II.

La mayoría de las publicaciones sugieren que las fórmulas convencionales para estimar el FG carecen de utilidad (4) (5) (6). La guía de Reino Unido de 2019 (*Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease*) para valorar el FG en el embarazo, recomienda la Cr_p y declara que no es aconsejable el uso de fórmulas (7).

En un estudio retrospectivo, que evaluó publicaciones entre 2006 y 2015 (n=243 534), desde 10 semanas previas a la gestación hasta 18 semanas posparto, se definió la media de Cr_p en: 0,68 mg/dL (60 μ mol/L) antes del embarazo, 0,53 mg/dL (47 μ mol/L) entre 16 y 32 semanas; y 0,72 mg/dL (64 μ mol/L) en las primeras semanas posparto (8). La caída de Cr_p en un promedio de 0,40 mg/dL no refleja solo el aumento de la TFG inducida por el embarazo, sino que también ocurre debido a hemodilución por la expansión del volumen plasmático (9).

En un trabajo en el que se midió CIn en 12 mujeres embarazadas caucásicas y se comparó con CCr, MDRD, CG, 100/ Cr_p y la fórmula del estudio "Diabetes and Complications Control Trial" (DCCT), durante el segundo y tercer trimestre y en el posparto, hallaron que la mayoría de las ecuaciones subestimó el FG y que el CCr de 24 h era poco práctico. En otros estudios, en los que se evaluaron MDRD o CKD-EPI con CIn o CCr, las TFGs subestimaron hasta un 20% el FG (4) (6) (10).

En el embarazo, una Cr_p superior a 0,80 mg/dL se considera anormalmente elevada (11). Respecto de otros marcadores como Cis C, en embarazo normal, un estudio observó que aumentaba en el segundo trimestre, a pesar de una mayor TFG, lo que sugiere que factores gestacionales adicionales pueden modificar el manejo renal de la Cis C, hecho que dificultaría su uso (12).

Filtrado glomerular en el embarazo: HTA, preeclampsia y ERC previa

Entre las complicaciones del embarazo con mayor impacto clínico materno infantil, está la HTA. Aproximadamente el 10% de las embarazadas presentan una PA>140/90 mm Hg y es más frecuente en las jóvenes primíparas y en mujeres mayores multíparas (2). La preeclampsia (PE) es una importante causa de morbi-mortalidad fetal, debido al bajo peso al nacer o prematuridad, y las complicaciones maternas pueden variar desde el fracaso renal agudo al síndrome de HELLP, falla hepática, edema cerebral, convulsiones o muerte (9). Cuando se evaluó la TFG con CIn, CCr y TFG por MDRD en PE, y en embarazadas con ERC preexistente contra un grupo control, MDRD subestimó el FG en alrededor de 40 mL/min respecto del CIn en embarazadas sanas (10). Entre mujeres con PE o ERC previa, MDRD y CG también subestimaron el FG (6) (10). Algunas publicaciones sugirieron medir CCr en ERC preexistente (10). Aunque la prevalencia de ERC en mujeres en edad fértil parece relativamente baja (0,1 a 4,0 %), las complicaciones del embarazo en este contexto son muchas y graves (13). En un estudio realizado

Tabla II. Valores de referencia para el índice de filtración glomerular y creatinina en sangre en el embarazo.

Índice de filtración glomerular				
Unidad	Mujer no embarazada	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
mL/min	106-132	131-166	135-170	117-182
Creatinina en sangre				
Unidad	Mujer no embarazada	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
mg/dL	0,50-0,90	0,40-0,70	0,40-0,80	0,40-0,90

con un grupo de embarazadas con PE, concluyeron que Cis C podría servir como un marcador de la etapa de transición entre cambios renales adaptativos y PE (14), aunque es importante recordar las limitaciones en su uso, mencionadas precedentemente.

Es interesante analizar dos aspectos relacionados en la interacción entre la ERC y el embarazo:

a) El efecto del embarazo en la enfermedad renal (ER)

El embarazo puede activar algunas enfermedades renales (lupus u otras colagenopatías) y la FR puede disminuir como consecuencia del embarazo. La magnitud de la caída y su persistencia suelen estar determinadas por la gravedad de la enfermedad renal subyacente (1) (15) (17). Puede ser erróneo evaluar el estadio de la ER debido a los cambios fisiológicos que acompañan al estado grávido; es por eso que, cuando se sigue la evolución del FG, se debe tener en cuenta el cambio hemodinámico que genera el embarazo. En estas pacientes, la HFG del embarazo puede estar distorsionada e inclusive ausente por pérdida de FR residual. La HTA tratada inadecuadamente y la proteinuria, también contribuyen al riesgo de pérdida de FR (13). Cuando la proteinuria excede 1,0 g/día y la TFG es menor que 40 mL/min, suele aparecer una caída acelerada de la TFG posparto. En términos de complicaciones materno-fetales a corto, mediano y largo plazo y de aceleración de la ER, algunos autores clasifican en: ER leve ($Cr_p < 1,30$ mg/dL); moderada (Cr_p 1,30 a 1,90 mg/dL); y grave ($Cr_p > 1,90$ mg/dL) (18).

b) El efecto de la ER en el embarazo

El grado de deterioro de la FR, además de la HTA y proteinuria, pueden ser determinantes de la mala salud materna y del mayor riesgo de complicaciones durante la gestación y perinatales. En una revisión sistemática y un metaanálisis que incluyó 23 estudios (n=506 340 pacientes), observaron mayores probabilidades de PE, parto prematuro, neonatos pequeños para edad gestacional, cesárea, abortos y muerte neonatal, en mujeres con ERC en comparación con mujeres sanas. También observaron que los eventos adversos eran mayores cuanto mayor era el grado de ER (17).

Embarazo y trasplante renal

Se estima que el 2 al 5% de las mujeres trasplantadas se embarazan. Cuando la función del aloinjerto antes del embarazo está alterada, el embarazo puede acelerar su pérdida. Cuando la Cr_p supera 1,50 mg/dL, hay mayor probabilidad de disfunción del injerto posparto, que puede acelerarse por PE sobreimpuesta. Las complicaciones del embarazo ocurren con más frecuencia en receptoras de trasplante renal en comparación con la población general, HTA (54% vs. 5%), PE (27% vs. 3,8%) y diabetes gestacional (8% frente a 3,9%). Los resultados adversos incluyen bajo peso al nacer, mayor riesgo de parto por cesárea y admisiones a cuidados intensivos (19) (20) (21).

Conclusiones

- Para la valoración del FG en embarazo sin enfermedad renal se sugiere el uso de Cr_p , y se desaconseja el uso de TFGe. También carece de utilidad el CCr.
- En embarazadas con ER previa se sugiere la estandarización de riesgo mediante Cr_p y, en algunos casos, CCr.
- En PE se sugiere utilizar Cr_p y ácido úrico. Se desaconseja el uso de TFGe.
- En embarazadas trasplantadas se sugiere usar Cr_p o CCr. Se desaconseja el uso de TFGe.

Referencias bibliográficas

1. Moreno Santillan A, Díaz de León-Ponce M, Briones-Vega C, Martínez-Adame L, Gómez B, Briones-Garduño J. Acute renal failure in obstetrics. Literature review. *Rev Mex Anest* 2018; 41: 287-93.
2. Otero González A. Embarazo y riñón. *Nefrología al día*. 2020.
3. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol* 2009; 114 (6): 1326-31.
4. Alper AB, Yi Y, Rahman M, Webber L, Magee L, Dadelszen P, et al. Performance of estimated glomerular filtration rate prediction equations in preeclamptic patients. *Am J Perinatol* 2011; 28 (6): 425-30.
5. Marques LPJ, Rocco R, Victor MH, Novaes B, Batista A, Rosa Santos A. Clinical use of estimating glomerular filtration rate equations during pregnancy. *Health (N Y)* 2011; 3 (01): 5.
6. Smith MC, Moran P, Ward MK, Davinson JM. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG* 2008; 115 (1): 109-12.
7. Wiles K, Chappell L, Clark K, Matt Hall L, Lightstone L, Mohamed G, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol* 2019 Oct 31; 20 (1): 401.
8. Harel Z, McArthur E, Hladunewich M, Dirk J, Wald R, Garg A, et al. Serum creatinine levels before, during, and after pregnancy. *JAMA* 2019; 321 (2): 205-7.
9. Maynard SE, Thadhani R. Pregnancy and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (1): 14-22.
10. Ahmed SB, Bentley-Lewis R, Hollenberg NK, Graves S, Seely E. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2009; 28 (3): 243-55.
11. Fischer MJ. Chronic kidney disease and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14 (2): 132-45.
12. Bramham K, Mankuola D, Hussein W, Cafful D, Shehata H. Serum cystatin is not a marker of glomerular filtration rate in pregnancy. *Obstet Med* 2009; 2 (3): 121-2.
13. Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu ZH, ZaKharova E, Levin A. What we do and do not know about women and kidney diseases. Questions unanswered and answers unquestioned: reflection on World Kidney Day and International Woman's Day. *Physiol Int* 2018; 105 (1): 1-18.

14. Niraula A, Lamsal M, Baral N, Majhi S, Khan S, Basnet P, *et al.* Cystatin-C as a marker for renal impairment in preeclampsia. *J Biomark* 2017; 2017: 7406959.
15. Hui D, Hladunewich MA. Chronic kidney disease and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019; 133 (6): 1182-94.
16. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti F, Maxia S, Lepori N, *et al.* Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 (8): 2011-22.
17. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 (11): 1964-78.
18. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammara L, Ambroso G, Del Giudice A, *et al.* Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (6): 753-62.
19. Gill JS, Zalunardo N, Rose C, Tonelli M. The pregnancy rate and live birth rate in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (7): 1541-9.
20. Kim HW, Seok HJ, Kim TH, Han D, Yang W, Park SK. The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. *Transplantation* 2008; 85 (10): 1412-9.
21. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P, *et al.* Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 (2): 290-8.

7. Obesidad. Evaluación del filtrado glomerular en la obesidad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad “como una acumulación anormal excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud”. Su prevalencia se incrementa año tras año, convirtiéndose en un grave problema para la salud pública.

En la Argentina, según la última “Encuesta de Factores de Riesgo” (ENFR) del Ministerio de Salud de la Nación de 2019, la prevalencia de obesidad era del 25,4%, mientras que la de sobrepeso llegaba al 36,2% (1).

El problema de la obesidad no solo afecta a los adultos, sino también a los niños; según datos de la OMS, la Argentina tiene la segunda tasa más alta de sobrepeso en menores de 5 años de América Latina y el Caribe, con un 9,9%, como consecuencia de la ingesta desmedida de alimentos procesados industrialmente y bebidas azucaradas. Los resultados de la “Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) realizada en 2018, reflejan que el exceso de peso es el problema más grave de malnutrición en la Argentina, con una prevalencia de 13,6% en menores de 5 años y de 41,1% en el grupo de 5 a 17 años.

La obesidad es uno de los componentes principales del síndrome metabólico, que se asocia a largo plazo con HTA, hiperglucemia y resistencia a la insulina y, por lo tan-

to, es un importante factor de riesgo de generación de ER, con un impacto directo en el desarrollo de ERC y su forma más avanzada, la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) (2) (3) (4).

El tejido adiposo es un órgano endócrino involucrado en la síntesis y secreción de diferentes sustancias que regulan numerosos procesos fisiológicos, lo que asociado a cambios hemodinámicos genera la acumulación y producción de moléculas que impactan sobre la FR (Anexo 8).

Es evidente que conocer la FR en pacientes obesos es importante, puesto que, en ausencia de otras enfermedades, tiene una primera etapa con aumento de la TFG o HFG, fenómeno no inocuo, ya que suele ser un riesgo condicionante de la futura lesión renal. Por supuesto, conocer la TFG también es útil para saber el estadio de ERC, y hacer un mejor ajuste de la dosis de los fármacos eliminados por los riñones en estos pacientes (5).

La medida de FR más utilizada es la TFG_e mediante fórmulas. En los pacientes con sobrepeso/obesidad existe una desproporción entre peso real y peso teórico y habitualmente presentan sarcopenia por lo que, tanto la medición del CCr, como todas las fórmulas basadas en esta Cr_p, están sesgadas.

Evaluación del filtrado glomerular en los obesos

El CCr es una herramienta válida para la evaluación del FG, y tal como se ha explicado previamente, el punto crítico es la adecuada recolección de orina de 24 horas.

Si bien lo habitual es corregir o adecuar el CCr por área de superficie corporal (SC) especialmente con el fin de clasificar el estadio de la ERC, todavía existen controversias sobre cómo hacerlo en sujetos obesos. De hecho, las ecuaciones de evaluación de la TFG que usan SC, no han sido validadas en individuos obesos (6) (7). Un problema que se ha descrito en esta población es que se subestima la TFG cuando se corrige por superficie corporal, lo cual impide detectar los posibles estados de HFG. De igual manera sucede con la FR normal o disminuida, con la consiguiente modificación de la estadificación de la ERC y la dosificación de fármacos en estos pacientes.

Ecuaciones de estimación de TFG en los obesos

La mayor parte de las ecuaciones publicadas actualmente para estimar la TFG no han sido validadas para pacientes obesos y diversos estudios analizaron la variabilidad que presentan comparadas con la TFG_m. En general, las fórmulas que incluyen peso, altura o SC subestiman el FG en estos pacientes, lo que se hace aún más importante cuanto mayor es el índice de masa corporal (IMC).

1. CKD-EPI, estimada a partir de Cr_p estandarizada, es la recomendada actualmente por la *National Kidney Foundation* (7) (8) para la estimación de la TFG.

Anexo 8. Principales conceptos de obesidad en relación con la función renal

Este contenido es de especial interés para nefrólogos, internistas y bioquímicos especializados.

Se considera a la obesidad un factor de riesgo en el desarrollo de insulinorresistencia. El incremento del tejido adiposo está relacionado con un aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias, que junto a los ácidos grasos y la producción de especies reactivas del oxígeno, parecen ser los responsables del desarrollo de la insulinorresistencia, que impacta nocivamente en varios tejidos.

Se han descrito cambios hemodinámicos en la FG, así como alteraciones anatómicas en sujetos con obesidad, de los que la primera manifestación clínica de lesión renal es el aumento significativo de albúmina en la orina.

De las formas en que la obesidad puede afectar los riñones, la más conocida es la glomerulopatía relacionada con la obesidad (ORG), que se caracteriza por glomérulo-megalia y que puede ir acompañada o no de lesiones de glomérulo, esclerosis focal y segmentaria. La HFG es otra característica que acompaña a la obesidad y ha sido identificada como uno de los mecanismos patogénicos más importantes en la ORG.

Del análisis de diferentes estudios, se desprende una relación lineal entre la TFG y los marcadores de obesidad como el IMC, la circunferencia de cintura y la relación cintura-cadera. La HFG necesaria para alcanzar la alta demanda metabólica secundaria al aumento del peso corporal se produce a través de la vasodilatación de la arteriola aferente de los glomérulos como respuesta al aumento de la reabsorción tubular de sodio en el túbulo contorneado proximal. Esta vasodilatación aumenta la presión hidrostática intraglomerular, produce la HFG, la hipertrofia glomerular, la aceleración de las lesiones glomerulares y la ER. Por lo tanto, la obesidad afecta de forma independiente la capacidad de filtración de los riñones y, con el tiempo, conduce al desarrollo de ER (18).

Es interesante plantear por qué algunos sujetos obesos desarrollan ERC, mientras que otros no, con igual o mayor grado de obesidad. Al respecto, el estado metabólico que acompaña a la obesidad parece ser la respuesta. En el contexto del síndrome metabólico, es decir, la combinación de obesidad, HTA, dislipidemia y prediabetes, entre otras alteraciones, es donde la obesidad se constituye en un factor de riesgo de ER (19).

- La indexación por SC es particularmente engañosa en pacientes como los obesos, edematizados y anoréxicos por lo que algunos autores consideran que no es adecuada en el seguimiento longitudinal de la TFG de estos pacientes (9).
- Varias publicaciones han determinado que la ecuación MDRD sobreestima la TFG en obesos (10) (11).
- La fórmula de CG sobreestima el FG y está totalmente desaconsejada para esta población (12).
- La ecuación de Salazar-Corcorán, publicada en 1988, la única establecida a partir de una población de obesos, estima el CCr y ha sido elaborada utilizando el método de picrato alcalino de la creatinina, sin ser validada para métodos trazables o estandarizados (5).
- La fórmula FAS fue diseñada para medir la TFG en pacientes en seguimiento por Nefrología en transición de adolescente a adulto, (ver Anexo 6). Es una novedosa ecuación, pero no ha sido validada en pacientes obesos y/o con sobrepeso (13).

El uso en esta población de mediciones con base en Cis C o ecuaciones que la incluyen es un tema muy controversial, dado que el tejido adiposo es generador de Cis C. Actualmente, se ha sugerido el uso de ecuaciones que incluyen ambas, Cr_p y Cis C, para la valoración del FG en pacientes sometidos a cirugía bariátrica (14) (15). Teniendo en cuenta la escasa información y las limitaciones ya referidas para Cis C, se considera no indicado su uso.

Medición del filtrado glomerular a través de marcadores exógenos

Se ha demostrado que, a mayor IMC, las ecuaciones de estimación del FG, tienen mayor sesgo y menor precisión. Es por ello que la valoración de la TFG a través de marcadores exógenos (iohexol, iotalamato) se considera como el método de referencia en pacientes con sobrepeso u obesidad, y sería de elección en obesos mórbidos, especialmente para el ajuste de dosis de fármacos al peso corporal y la función renal.

Conclusiones

- Se sugiere utilizar la valoración de la TFG mediante fórmulas de estimación. En caso de contar con Cr_p estandarizada, se recomienda utilizar la fórmula CKD-EPI, expresando los resultados en mL/min, sin corrección por SC (*).
- Para algunas situaciones particulares, como la obesidad mórbida, se sugiere el uso de CCr, sin corrección por SC.
- Si el caso lo amerita, se sugiere medir la TFG con marcadores exógenos.

(*) Los valores obtenidos mediante la ecuación de CKD-EPI están ajustados a una SC estándar ($1,73 \text{ m}^2$). Según algunas publicaciones, en pacientes con desviaciones importantes de su IMC, los valores TFG (medidos o estimados) no se deberían normalizar a $1,73 \text{ m}^2$. Por el contrario, se sugiere multiplicar el resultado del laboratorio expresado en mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$ por el cociente de la SC real del paciente dividido por $1,73 \text{ m}^2$ ($\text{TFG} \times \text{SC}/1,73 \text{ m}^2$) (16) (17).

Referencias bibliográficas

1. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC). Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR). Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles. Buenos Aires, Argentina, octubre de 2019.
2. Nehus E. Obesity and chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr* 2018; 30 (2): 241-6.
3. Stenvinkel P, Zoccali C, Ikizler TA. Obesity in CKD-- what should nephrologists know? *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1727-36.
4. Eknayan G. Obesity, diabetes, and chronic kidney disease. *Curr Diab Rep* 2007; 7 (6): 449-53.
5. Salazar DE, Corcoran GB. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med* 1988; 84: 1053-60.
6. National Kidney Foundation (NKF). Frequently asked questions about GFR estimates. National Kidney Foundation NY, EE.UU., 2014.
7. Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Sens F, Nguyen-Tu MS, Juillard L, Dubourg L, *et al.* Accuracy of GFR estimation in obese patients *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 720-7.
8. Levey AS, Lesley A, Stevens MS, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009 May 5; 150: 604-12.
9. Delanaye P, Krzesinski JM. Indexing of renal function parameters by body surface area: intelligence or folly? *Nephron Clin Pract* 2011; 119: c289-92.
10. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, *et al.* Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 486-95.
11. Pérez Loredo J, Lavorato CA, Negri AL. Tasa de filtración glomerular medida y estimada (parte II) ajuste a superficie corporal. *Rev Nefrol Dial Traspl* 2016; 36: 34-47.
12. Gault MH, Longrich LL, Harnett JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine [editorial]. *Nephron* 1992; 62: 249-56.
13. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen O, *et al.* An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 798-806.
14. Von Scholten B, Persson F, Svane M, Hansen T, Mabsbad S, Rossing P. Effect of large weight reductions on measured and estimated kidney function. *BMC Nephrol* 2017; 18: 52.
15. Li K, Zou J, Ye Z, Di J, Han X, Zhang H, *et al.* Effects of bariatric surgery on renal function in obese patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016 Oct 4; 11 (10): e0163907.
16. López-Martínez M, Luis-Lima S, Morales E, Navarro-Díaz M, Negrín-Mena N, Folgueras T, *et al.* The estimation of GFR and the adjustment for BSA in overweight and obesity: a dreadful combination of two errors. *Int J Obes (Lond)* 2020; 44: 1129-40.
17. Chang AR, Zafar W, Grams ME. Kidney function in obesity – challenges in indexing and estimation. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25: 31-40.
18. Xu T, Sheng Z, Yao L. Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment. *Front Med* 2017; 11: 340-8.
19. Kambham N, Markowitz GS, Valeri M, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-509.

8. Consideraciones finales

Luego de una cuidadosa y crítica revisión de la información disponible, el presente documento pretende contribuir al tema de la evaluación de la función renal y su implicancia en la salud. Para su confección se ha tomado como guía la realidad y las posibilidades de la Argentina, priorizando el hecho de hacerlo para la vida real de nuestra práctica clínica. Para ello se sumaron miradas complementarias de los expertos designados por: la Sociedad Argentina de Nefrología, la Asociación Bioquímica Argentina, la Fundación Bioquímica Argentina y la Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina. Asimismo, se tuvo muy en cuenta que este documento debería ser no solo para los especialistas, sino esencialmente para los bioquímicos y médicos que están en el primer nivel de atención. Las características distintivas del consenso son:

- a) Detalle de las herramientas que disponemos para evaluar la funcionalidad de los riñones: ventajas, inconvenientes y limitaciones de cada una de ellas.
- b) Énfasis en la preferencia actual del uso de fórmulas de estimación, pero teniendo en cuenta cuáles son sus limitaciones y cuándo se sugiere medir, y no estimar, la función renal.
- c) Descripción de cómo usar los cálculos en situaciones clínicas particulares y frecuentes de la práctica diaria. Las principales condiciones a las que se hizo referencia son: los adultos mayores, los pacientes con ERC avanzada (estadios 4 y 5 no diálisis), las mujeres embarazadas, los pacientes trasplantados y los obesos.
- d) Inclusión de anexos en la mayoría de los puntos con información relevante para los especialistas.
- e) Al final de cada punto se resumen los principales conceptos y nuestras sugerencias.

Luego de un extenso trabajo con múltiples reuniones, deseamos que este documento pueda ser un aporte a la práctica de médicos y bioquímicos y también, un elemento de consulta para los especialistas.