



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN**

DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL

“FILTRACIÓN GLOMERULAR ESTIMADA CON FÓRMULA CKD-EPI Y
MDRD VERSUS MEDICIÓN DIRECTA MEDIANTE ^{99}Tc -DTPA. ESTUDIO
DE VALIDACIÓN EN SUJETOS MEXICANOS CON FUNCIÓN RENAL
NORMAL”

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA

PRESENTA:

DR. JOSE ANTONIO NIÑO CRUZ

TUTOR Y TITULAR DEL CURSO: DR. RICARDO
CORREA ROTTER

MEXICO D.F. 2012





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN**

DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL

“FILTRACIÓN GLOMERULAR ESTIMADA CON FÓRMULA CKD-EPI Y
MDRD VERSUS MEDICIÓN DIRECTA MEDIANTE ⁹⁹Tc-DTPA. ESTUDIO
DE VALIDACIÓN EN SUJETOS MEXICANOS CON FUNCIÓN RENAL
NORMAL”

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA

PRESENTA:

DR. JOSE ANTONIO NIÑO CRUZ

TUTOR Y TITULAR DEL CURSO: DR. RICARDO
CORREA ROTTER

MEXICO D.F. 2012



AGRADECIMIENTOS

A Elisa por su amor incondicional, por su paciencia y por estar siempre conmigo en este largo camino.

A mis hijos Andrés y Mariana por la felicidad que han traído.

A mis padres por su ejemplo, cariño y apoyo incondicional.

A mis hermanos por todo lo vivido.

A todos mis maestros y amigos

INDICE

Resumen	6
Marco teórico	7
Planteamiento del problema	17
Pregunta de investigación.....	17
Justificación.....	18
Objetivos.....	19
Hipótesis.....	20
Material y método.....	21
Resultados.....	24
Discusión.....	29
Conclusión.....	30
Bibliografía.....	31

RESUMEN

FILTRACIÓN GLOMERULAR ESTIMADA CON FÓRMULA CKD-EPI Y MDRD VERSUS MEDICIÓN DIRECTA MEDIANTE ⁹⁹Tc-DTPA. ESTUDIO DE VALIDACIÓN EN SUJETOS MEXICANOS CON FUNCIÓN RENAL NORMAL.

Introducción: El espectro clínico del paciente con enfermedad renal crónica es muy variado y en sus etapas iniciales en su mayoría asintomático. La estimación de la función renal ha sido desde siempre un aspecto fundamental en su valoración y seguimiento. El método más confiable para su medición es mediante la depuración de inulina o radiotrazadores (Iodo-talamato, DTPA, EDTA o iohexol). Sin embargo, estos métodos son costosos e imprácticos para el uso clínico cotidiano. En la actualidad las guías clínicas KDOQI recomiendan la medición y seguimiento de los pacientes con métodos estimados con la fórmula de Cockcroft-Gault y MDRD, siendo esta última la más utilizada. En estudios posteriores se ha demostrado que estas fórmulas infra-estiman la función renal en pacientes sanos o con disfunción renal leve (TFG >60 ml/min). Una nueva fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ha demostrado una mejor correlación con la TFG medida en este grupo de pacientes. Esta utiliza valores de creatinina sérica recalibrados para mediciones estandarizadas con creatinina sérica en escala logarítmica, a diferencia de MDRD. Asimismo, la ecuación CKD-EPI emplea la edad en escala natural mientras que la ecuación del estudio MDRD emplea la edad en escala logarítmica. Uno de los aspectos pendientes es la validación de dicha fórmula en pacientes mexicanos siendo esto fundamental debido a su uso cada vez más extendido. **Objetivos:** Validar el uso de la fórmula CKD-EPI en individuos sanos mexicanos comparándolo con MDRD y tomando la filtración con ⁹⁹Tc-DTPA como estándar de oro. **Materiales y Métodos:** Estudio transversal, observacional y abierto para comparar la correlación y concordancia entre dos fórmulas para estimar la TFG (MDRD y CKD-EPI) versus la TFG medida por ⁹⁹Tc-DTPA. Se incluyeron 101 potenciales donadores renales y voluntarios sanos con creatinina sérica normal (0.6-1.2 mg/dL) que expresaron su consentimiento por escrito. Se excluyeron a mayores de 70 años y a sujetos no sanos. **Resultados:** Se incluyeron 101 pacientes, 58 hombres y 43 mujeres, con un promedio de edad de 36.1±11 años; CrS 0.79±0.30 mg/dL; BUN 15.1±5 mg/dL; albúmina sérica 4.0± 0.46 g/L. El promedio de TFG medida mediante ⁹⁹Tc-DTPA fue de 101.3 ±23 mL/min/1.73 m²; MDRD 117±35 mL/min/1.73m²; CKD-EPI 110±21 mL/min/1.73m². La correlación entre ⁹⁹Tc-DTPA y los diferentes métodos fue la siguiente: para la fórmula CKD-EPI r = 0.74, con una concordancia de 0.846; para la fórmula MDRD r = 0.61 y concordancia de 0.737 **Conclusiones:** En población adulta mexicana sana con función renal normal y sin comorbilidad, existe una aceptable correlación y concordancia entre las fórmulas de estimación de TFG: MDRD y CKD-EPI, siendo esta última superior en esta población. Sin embargo, llama la atención que las correlaciones son inferiores a las informadas en la población norteamericana, el diseño del estudio no permite conocer las razones de esta diferencia pero probablemente tenga que ver con características raciales, la juventud de la población y que en nuestro estudio solo incluimos sujetos con función renal cercana a la normalidad.

MARCO TEORICO

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) representa una patología con elevada prevalencia e incidencia a nivel mundial. Se estima que en los estados unidos habrá un incremento de pacientes en diálisis de 3504,000 en 2006 a más de 533 mil en el año 2020.¹ Este incremento exponencial obedece a factores como: mayor longevidad de la población y a la mayor prevalencia de enfermedades cardio-metabólicas como la diabetes e hipertensión arterial. Actualmente, solo en los Estados Unidos, 19 millones de personas se encuentran con algún grado de enfermedad renal, definida como una tasa de filtración glomerular (TFG) menor a $60 \text{ ml/minuto}/1.73 \text{ m}^2$ ó la presencia de daño renal estructural o funcional (hematuria, proteinuria) por más de tres meses.² Los principales factores de riesgo para el desarrollo de ERC son: edad mayor de 60 años, hipertensión arterial sistémica, diabetes, enfermedad cardiovascular e historia familiar de enfermedad renal. Las personas en riesgo de enfermedad renal deberán ser evaluadas mediante la determinación de albúmina en orina y estimar la TFG, habitualmente en ecuaciones basadas en determinación de creatinina sérica.^{3,4} Una vez que la enfermedad renal crónica es detectada, la identificación de la causa y el estadio de la misma deberá ser determinado. Esto es fundamental, ya que personas con TFG menores a 60 ml/minuto presentan mayor riesgo de progresión y se asocia a una mayor morbimortalidad cardiovascular.^{3,5}

Los valores normales de TFG están relacionados con la edad, sexo y superficie corporal, en términos generales se acepta como normal una TFG de $130 \text{ ml/min.}/1.73 \text{ m}^2$ en hombres y $120 \text{ por } 1.73 \text{ m}^2$ en mujeres.⁶ Los valores declinan con la edad aproximadamente 10 ml por década después de los 40 años.⁷ Las

recomendaciones para la prevención y el manejo de la ERC se basa en el grado de afección renal. La National Kidney Foundation ha clasificado la lesión renal en cinco estadios, dicha clasificación esta basada en la TFG. (tabla 1)³ Es por ello que es muy importante contar con un método confiable de estimar dicha TFG.

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad renal crónica según las guías K-DOQI 2002, de la National Kidney Foundation

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m ²)
----	Riesgo aumentado de ERC	≥ 60 con factores de riesgo*
1	Daño renal † con FG normal	≥ 90
2	Daño renal † con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	< 15 ó diálisis

FG, filtrado glomerular.

* Factores de riesgo de ERC: edad avanzada, historia familiar de ERC, hipertensión arterial, diabetes, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, infecciones urinarias, litiasis, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, razas afroamericana y otras minoritarias en Estados Unidos y bajo nivel educativo o social.

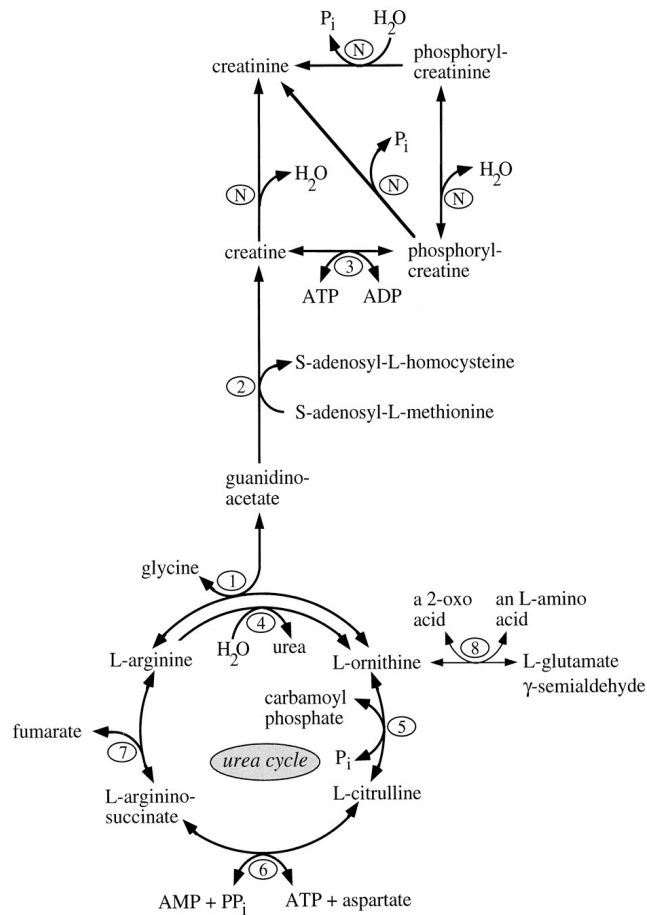
† Daño renal: alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente una proteinuria/albuminuria persistente (índice albúmina/creatinina > 30 mg/g aunque se han propuesto cortes sexo-específicos en > 17 mg/g en varones y 25 mg/g en mujeres); otros marcadores pueden ser las alteraciones en el sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen.

MÉTODOS PARA EVALUAR LA FUNCIÓN RENAL

Los pacientes que desarrollan ERC no presentan signos ni síntomas en las etapas iniciales de la enfermedad, por lo que una adecuada evaluación de la función renal

es indispensable para poder detectar la enfermedad precozmente. Una correcta evaluación de la función renal puede ayudar a prevenir la ERC, clasificarla, dar seguimiento, determinar la eficacia del tratamiento y en su caso, iniciar oportunamente la terapia de sustitución renal. El método universalmente aceptado para medir la función renal es la determinación de la TFG, los métodos recomendados son: TFG determinada por aclaramiento de inulina y radio-isótopos como Iodo-talamato, EDTA y DTPA entre otros. Sin embargo, estos métodos son costosos, poco prácticos y no son accesibles a todas las poblaciones. Por lo anterior, se han utilizado métodos alternativos como la medición de creatinina sérica, depuración de creatinina en orina de 24 h, cistatina C y diversas fórmulas basadas en creatinina y cistatina C para estimar la TFG.

Creatinina sérica: La creatinina es un derivado del metabolismo de la creatina y la fosfocreatina (113 daltons), se encuentra casi exclusivamente en el tejido muscular y se filtra libremente a nivel glomerular. La creatina se produce en el hígado a partir de guanido-acetato por efecto de la enzima S-adenosil-homocisteína, de ahí pasa al músculo y posteriormente, mediante la creatinfosfoquinasa se convierte en fosfocreatina, la cual se convierte en creatinina por una acción no enzimática e irreversible. (Fig. 1).



La formación diaria de creatinina es constante, entre 1-2% de la creatina muscular es convertida en creatinina. Así la producción de creatinina es proporcional a la masa muscular y varía poco día con día.⁸ La creatinina libre pasa a la sangre en concentraciones constantes y de ahí pasa hacia la orina, 93% a través de filtración glomerular y un 7% producto de la secreción tubular. La excreción renal es relativamente constante y paralela a la producción endógena. Tanto los niveles plasmáticos como la depuración renal dependen directamente de la masa muscular y su producción varía con la edad, sexo o la presencia de enfermedades musculares. Durante mucho tiempo se utilizó la creatinina sérica como marcador rápido y sencillo de la función renal; sin embargo, existen un sin número de situaciones clínicas en las cuales hay variación de sus niveles independientes de la función renal (tabla 1). Aunado a las desventajas comentadas, la secreción tubular de creatinina no es constante y se incrementa a medida que disminuye la función

renal.⁹ Otro problema inherente a la creatinina es su eliminación extra-renal. Cuando la filtración glomerular disminuye, hay un incremento proporcional de la eliminación extra-renal, fundamentalmente intestinal, lo cual favorece la infra-estimación del deterioro renal.

Tabla 1. Factores que influyen en el nivel de creatinina plasmática

Factor	Efecto sobre CrS	Mecanismo
> Edad	↓	↓ Producción
Sexo femenino	↓	↓ Masa muscular
Raza negra	↑	↑ Masa muscular
Dieta vegetariana	↓	↓ Producción
Dieta Rica en carne	↑	↑ Producción
Atleta	↑	↑ Masa muscular
Desnutrido	↓	↓ Producción
Amputación	↓	↓ Masa muscular
Cimetidina	↑	↓ secreción tubular
Cefalosporinas	*	Interfiere con los métodos de medición
cetoacidosis	↑	Interfiere con los métodos de medición

A pesar de lo anterior, la creatinina sérica continua siendo el método más utilizado como medida indirecta de la función renal por su conveniencia y bajo costo. Desafortunadamente, la relación entre la concentración sérica de creatinina y la función renal no es lineal sino hiperbólica, lo que se traduce en una baja sensibilidad diagnóstica en la detección de ERC. Se requieren descensos de al menos el 50% de la TFG para que el nivel de creatinina se eleve por arriba del valor de referencia.¹⁰ Como podemos observar en la Fig. 2 existe una amplia variabilidad entre valores de creatinina sérica menores a 1.2 mg/dL y la tasa de filtración glomerular, los valores están comprendidos entre 40 y 160 ml/min.

En conclusión, debemos asumir que la creatinina sérica es un marcador de función renal poco confiable y no deberá utilizarse en forma aislada para evaluar la función renal.

Aclaramiento de creatinina en orina de 24 h: El aclaramiento de creatinina en orina de 24 h es otro método de uso común; este método, si bien es más exacto que la determinación aislada de creatinina sérica, no está exento de errores. La confiabilidad de esta prueba está limitada por la secreción tubular de creatinina, la variabilidad de esta secreción, errores técnicos en la colección y manejo de la muestra y los mecanismos de eliminación extra-renales. En estadios avanzados de ERC el incremento en la secreción tubular y extra-renal de creatinina sobreestiman la TFG.^{11,12} La precisión de cualquier método de aclaramiento depende en gran medida de su adecuada colección; sin duda alguna este punto representa la principal limitante de esta prueba. Los pacientes deberán ser instruidos para vaciar completamente la vejiga, anotar la hora, recoger la orina en las próximas 24 h y guardar la muestra en frío. Los problemas de vaciamiento vesical resultan en una colección incompleta. Se puede estimar si la orina ha sido colectada de manera adecuada a partir de la eliminación de creatinina; en condiciones normales la eliminación de creatinina debe ser entre 20 y 25 mg/kg de peso en hombres y de 15-20 mg en mujeres. Como resultado de la secreción tubular este método sobreestima entre un 10-20% la TFG cuando se compara con TFG determinada por inulina. Además, esta secreción tubular incrementa a medida que disminuye la función renal llegando a ser del 70% en individuos con TFG inferiores a 40 ml/min. Además de los errores mencionados existen otros relacionados con el manejo de la orina; el almacenamiento prolongado, la alta temperatura y un pH urinario bajo pueden incrementar la conversión de creatina urinaria en creatinina. En ciertas circunstancias, el nivel de creatinina medido puede incrementar hasta 20% por

arriba del valor real solamente debido a un mal manejo de la muestra. Es por ello que las muestras deben ser refrigeradas y procesadas sin retraso.¹³ El incremento en la degradación extra-renal es otro factor que puede alterar la exactitud del aclaramiento de creatinina. El aclaramiento extra-renal se incrementa en presencia de ERC avanzada, habitualmente cuando la creatinina sérica es superior a 6 mg/dL, esto debido a un aumento en la actividad de bacterias intestinales. En conclusión podemos decir que si bien este método es mejor que la determinación aislada de creatinina sérica, dista mucho de ser un método ideal.

Estimación de la tasa de filtración glomerular basada en creatinina (eGFR): Existen hoy día un Sin número de formulas que estiman la TFG, todas ellas validadas en diferentes poblaciones y con grados de aceptación variables, a continuación haremos referencia a las fórmulas que por su sencillez y eficacia, son ampliamente utilizadas en nuestro medio.

1. La fórmula de Cockcroft-Gault, es sin duda alguna una de las fórmulas más utilizadas para estimar la TFG. Esta fórmula se basa en la determinación de creatinina sérica y es ajustada para la edad, peso, talla y género.¹⁴ Fue creada a partir del aclaramiento de creatinina en orina de 24 h en 226 pacientes de raza blanca (canadienses), la mayoría varones (209) con función renal normal o estadios 2-3 de la actual clasificación K-DOQI (aclaramiento de creatinina promedio de 72.7 ml/min.) Este método tiene una adecuada correlación con la TFG real aunque con una constante sobreestimación de la función renal, sobre todo, en pacientes con estadios más avanzados de enfermedad renal y obesos.¹⁵

2. La ecuación del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) tiene amplia aceptación tanto en el terreno clínico como en la evaluación de la prevalencia de la Enfermedad Renal Crónica (ERC). La ecuación del estudio

MDRD fue desarrollada mediante el estudio MDRD e incluyó 1628 adultos de ambos sexos, con predominio de raza blanca y enfermedad renal estadios 3 y 4 (TFG 39.8 ml/min/1.73 m²). La ecuación es el resultado de un análisis de regresión múltiple en la que intervienen 6 variables: Edad, sexo, raza, BUN, creatinina y albúmina sérica. Finalmente se validó en una población de 558 sujetos con el mismo grado de enfermedad renal.¹⁶ Adicionalmente se crearon fórmulas más simples derivadas del mismo estudio para estimar la función renal en pacientes no diabéticos, principalmente de raza blanca.¹⁷ Estudios transversales recientes han validado la fórmula en diabéticos y raza afroamericana.^{18,19} Una limitante de esta fórmula es la infraestimación de la TFG en población con función renal normal, hecho entendible por el tipo de población en el que fue creada y validada la fórmula.

3. Una tercera ecuación basada en creatinina sérica es la creada a partir del estudio CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).²⁰ Este grupo de trabajo desarrolló y validó esta nueva ecuación de estimación de TFG y la comparó con la ecuación del estudio MDRD. Asimismo utilizó valores de creatinina sérica recalibrados para mediciones estandarizadas mediante el uso del método enzimático de Roche (Roche-Hitachi P-Module instrument with Roche Creatininase Plus assay, Hoffman-La Roche, Basel, Switzerland). Además de la creatinina sérica, se utilizaron variables predictoras como edad, raza y género (como en la ecuación del estudio MDRD), así como variables adicionales tales como diabetes, trasplante de órgano previo y peso, aunque estas últimas no mejoraron sustancialmente el desempeño de la fórmula comparado con el modelo más simple. Otras diferencias significativas entre ambas ecuaciones es el empleo de creatinina sérica logarítmica en la ecuación EPI-CKD, con ajuste para el género y punto de corte en 0.7 mg/dL para la mujer y 0.9 mg/dL para el hombre, donde por debajo de estos valores de creatinina sérica se incrementa de forma significativa la

estimación de la TFG. Asimismo, la ecuación CKD-EPI emplea la edad en escala natural mientras que la ecuación del estudio MDRD emplea la edad en escala logarítmica. Aunque la TFG es inversamente proporcional a la edad en ambas fórmulas, la variable edad en escala natural en la ecuación CKD-EPI lleva al cálculo de la TFG estimada más baja para el mismo nivel de creatinina sérica que la variable edad en la escala logarítmica para la ecuación del estudio MDRD. La ecuación CKD-EPI fue tan precisa como la ecuación MDRD en el cálculo de la TFG estimada en valores mas bajos de la misma (valores propios de ERC) pero más eficaz en el cálculo de la TFG estimada en valores más altos y/o normales de esta. La ecuación CKD-EPI llevó a una prevalencia más baja de enfermedad renal crónica en población norteamericana, comparada con la ecuación del estudio MDRD (11.5% [IC, 10.6% a 12.4%] vs 13.1% [IC, 12.1% a 14.0%]), primariamente debido a la menor prevalencia estimada de ERC estadio 3, observándose especialmente dentro de este estadio mayor diferencia en la TFG estimada entre ambas fórmulas. Sin embargo, el desarrollo de la ecuación CKD-EPI incluyó poca población anciana y de razas “no blancas”, por lo cual el empleo de esta ecuación para el cálculo de la TFG estimada en la población antes citada puede no ser igual de eficaz con respecto a la población con la cual se desarrolló (adultos no ancianos, predominantemente de raza blanca). La precisión mejorada de la ecuación CKD-EPI supera algunas de las limitaciones de la ecuación del estudio MDRD y tiene implicaciones importantes para la práctica clínica y la salud pública. Debido a lo anterior, muy pronto la ecuación CKD-EPI podría reemplazar a la ecuación del estudio MDRD en el uso clínico cotidiano para el cálculo de la TFG estimada.

Índice de filtrado glomerular medido mediante Tc99m-DTPA: Con la finalidad de superar los inconvenientes de la inulina o del Ccr, se ha propuesto medir el IFG

empleando compuestos alternativos, ya sean no radioactivos, como el iohexol, o radioactivos como el Cr51 EDTA, Yodo,¹²³ iodotalamato, o el ácido dietilentriamino (DTPA) marcado con tecnecio (Tc⁹⁹), agentes que se eliminan exclusivamente por filtración glomerular. El IFG medido con estos agentes tiene buena correlación con la inulina²¹. Específicamente el Tc99m-DTPA es considerado un estándar de oro y además, es un método seguro debido a que la dosis es muy baja (60 veces menor a la dosis considerada segura en cuanto a exposición a radiación de terceros y mas de 1000 veces menor a la dosis tóxica para el sujeto en quien se administra el radiofármaco). **(NORMA Oficial Mexicana NOM-013-NUCL-2009, Requerimientos de seguridad radiológica para egresar a pacientes a quienes se les ha administrado material radiactivo)**. Además, el material utilizado será manejado como desecho radioactivo aún cuando no es necesario, ya que se encuentra muy por debajo de la dosis considerada radioactiva por la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias (Desecho Radiactivo es cualquier material del que no se tenga previsto uso alguno, y que contenga o esté contaminado con radionúclidos a concentraciones o niveles de radiactividad, mayores a los señalados por la propia CNSNS). La degradación del radiofármaco utilizado es de aprox. 100 % en 24 hrs, lo cual le confiere aún mayor seguridad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Es la TFG estimada por la ecuación CKD-EPI más precisa que la TFG estimada por la ecuación del estudio MDRD en población Mexicana sin evidencia de ERC?

JUSTIFICACIÓN

El cálculo de la TFG es parte de la práctica clínica cotidiana. Ayuda al médico tratante a realizar diagnósticos en caso de documentar deterioro de la función renal, tomar decisiones, modificar dosis y periodicidad de fármacos y monitorizar la evolución de pacientes con deterioro agudo y/o crónico y sostenido de la función renal. Asimismo, el conocimiento de la TFG tiene implicaciones epidemiológicas y de salud pública dada la alta prevalencia de la ERC y los costos que esta conlleva.

Por otro lado, el cálculo de la TFG medido no es práctico en el terreno clínico ni epidemiológico y solo está reservado para individuos en particular donde es necesario conocer con certeza la TFG. Por tanto el cálculo de la TFG estimada es una herramienta de extrema importancia para el uso cotidiano en un gran número de pacientes. Conocer la precisión y exactitud del método que empleemos para estimarla, en población adulta mexicana, especialmente sin evidencia de ERC resulta de gran importancia. La nueva ecuación CKD-EPI, la cual puede ser más precisa que la ecuación del estudio MDRD, para estimar TFG en individuos con deterioro mínimo y/o sin deterioro en la TFG se desarrolló basada en una gran cohorte de adultos norteamericanos de raza blanca y por tanto, no está estandarizada en población mexicana.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Generales

1. Identificar las características epidemiológicas, clínicas y de la estimación de la tasa de filtrado glomerular como índice de función renal, en pacientes mexicanos sanos, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el período comprendido entre Enero-Dic de 2010

Específicos

1. Determinar si el empleo de la ecuación CKD-EPI para la estimación de TFG (eTFG) es útil y aceptablemente confiable en individuos mexicanos sin evidencia de ERC.
2. Determinar si la eTFG por la fórmula de CKD-EPI es superior a la fórmula MDRD en sujetos mexicanos sin evidencia de ERC.

HIPÓTESIS

HIPOTÉISIS DE INVESTIGACIÓN, *tipo correlacional*

1. La TFG estimada por la ecuación CKD-EPI tiene una mejor correlación y concordancia que la estimada por la fórmula MDRD con la TFG medida por DTPA-Tc99 en población mexicana sin evidencia de ERC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio Transversal, observacional y abierto para comparar la correlación y concordancia entre cistatina C y dos fórmulas para estimar la TFG (MDRD y CKD-EPI) contra la TFG medida por ⁹⁹Tc-DTPA. Se determinarán de las siguientes variables clínicas y de laboratorio:

- 1) Edad
- 2) Género
- 3) Raza
- 4) Peso
- 5) talla
- 6) Creatinina sérica y colección de orina de 24 h
- 7) Albúmina y nitrógeno en sangre
- 8) TFG mediante ⁹⁹Tc-DTPA

Tamaño de muestra :

La correlación en estudios previos entre las diferentes fórmulas utilizadas y la filtración glomerular es cercana a 0.95, sin embargo, nosotros decidimos tomar una correlación más conservadora para incrementar el tamaño de muestra y la fijamos en 0.8, esta correlación aunada a un nivel de confianza del 95% y un poder del 90% nos da un tamaño de muestra de 92 sujetos que elevaremos a 100.

Criterios de inclusión :

- 1) Se incluirán a potenciales donadores y voluntarios sanos
- 2) Pacientes con Creatinina sérica normal (0.6-1.2 mg/dL)
- 3) Pacientes con depuración de creatinina > 60 ml/min. x 1.73 m²
- 4) Pacientes que expresen su consentimiento por escrito.

Criterios de exclusión

- 1.- TFG menor a 60 ml/min./ 1.73 m² s.c.
2. Mayores de 70 años
3. Pacientes con insuficiencia cardiaca

4. Pacientes con insuficiencia hepática
5. Edema de cualquier causa
6. Mujeres embarazadas
7. Enfermedad Acido péptica
8. Hipersensibilidad a ⁹⁹Tc-DTPA
9. Sospecha de vaciamiento vesical incompleto

Criterios de eliminación:

- 1) Retiro de consentimiento informado
- 2) Información incompleta

Descripción de la técnica:

Medición de TFG

Preparación:

1.- El día del estudio el paciente acudirá en ayuno y deberá ingerir aproximadamente 1500 ml de agua 2 horas previas a la cita (10-20 ml/kg), esto con la finalidad de garantizar una diuresis adecuada (2-3 ml/min.) y no retrasar el estudio.

2.- Se interrogará al paciente para investigar: embarazo o lactancia, insuficiencia cardiaca congestiva o edema refractario que contraindiquen la ingesta de grandes cantidades de líquido.

Procedimiento:

1.- Se canalizarán ambos brazos del paciente, en el brazo izquierdo se administrará el radio-fármaco y en el derecho se colocará una mariposa para la obtención de muestras sanguíneas.

- 2.- La mariposa colocada en el lado derecho deberá ser permeabilizada con 3 ml de solución salina con heparina (100 ml de solución más 2000 UI de heparina).
- 3.- La dosis total del radio-fármaco se dividirá en un bolo inicial seguido de una infusión continua, la infusión será controlada mediante una bomba de infusión automatizada (bolo inicial 200 μ Ci dosis de mantenimiento 300 μ Ci).
- 4.- Con la finalidad de alcanzar equilibrio en los niveles plasmáticos del radio-fármaco, los pacientes tendrán un periodo inicial de 45 minutos tras el cual deberán vaciar la vejiga completamente (o en caso en los que se requiera sonda de Foley, la bolsa de recolección).
- 5.- A partir de este momento se tomarán muestras sanguíneas de 5 ml en el brazo derecho, con un intervalo de 30 minutos. Las muestras deberán ser mezcladas, centrifugadas y tomarse en tubos secos.
- 6.- De igual forma la orina se coleccionará cada 30 minutos a partir de este periodo.
- 7.- En pacientes sin sonda de Foley, dado que es impredecible saber si el paciente será capaz de orinar en la hora exacta programada, la muestra sanguínea se tomará inmediatamente después de que sea obtenida la muestra urinaria.
- 8.- Previo a la toma de las muestras sanguíneas se deberá “purgar” la mariposa obteniendo de 3-5 ml de sangre y posterior a la toma se deberá permeabilizar la línea con 3 ml de solución heparinizada.
- 9.- Durante los periodos de colección las muestras de orina deberá ser cuidadosamente medidas y mezcladas.
- 10.- En la mayoría de los casos 3 periodos de 30 minutos serán suficientes para determinar la TFG.

Cálculos:

1.- Una alícuota de 1 mililitro de plasma y orina de cada uno de los tres periodos deberán ser sometidos a conteo en una cámara de rayos gamma.

2.- Todas las cuantas deberán ser corregidas para la actividad de base.

3.- TFG deberá ser calculada mediante la siguiente fórmula: **TFG = UV/P** en la cual:

TFG = Tasa de filtrado glomerular ml/minuto

U = Concentración urinaria de radioactividad en cuantas netas/ml/min.

V = Flujo urinario en ml/min.

P = Concentración plasmática de radioactividad en cuentas netas/ml

4.- Se obtendrá el promedio de la TFG en los tres periodos colectados y será ajustado a la superficie corporal (1.73 m^2) mediante el método habitual.

5.- El resultado final corresponderá al filtrado glomerular.

RIESGOS Y BENEFICIOS DEL ESTUDIO

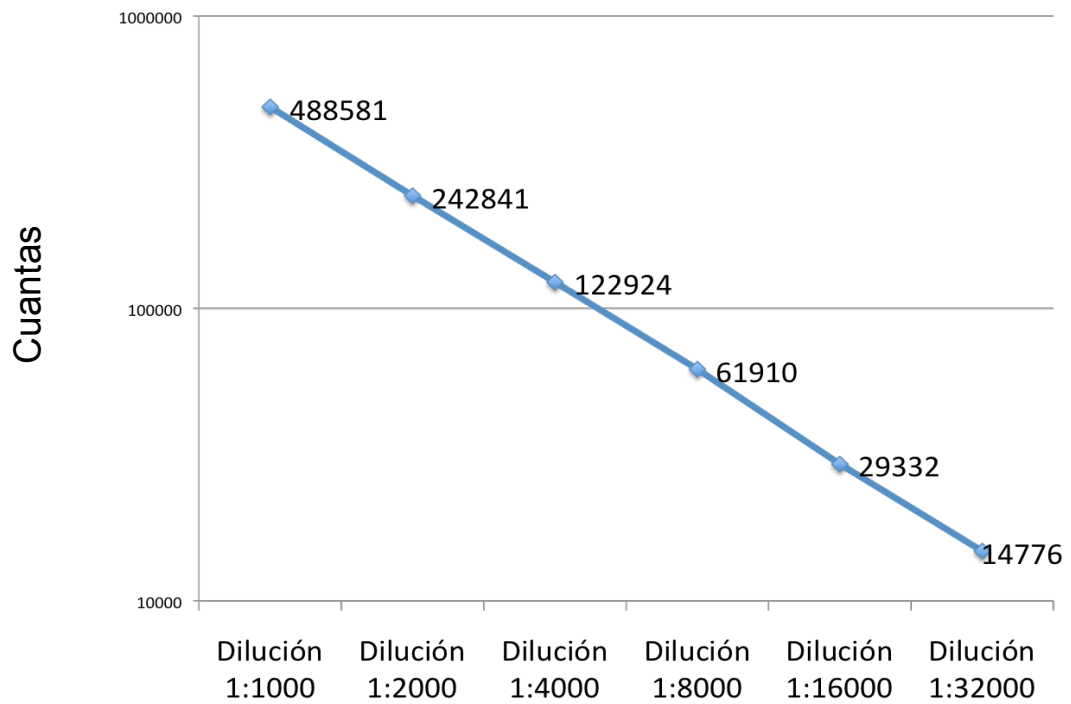
La principal molestia del estudio será la toma de muestras sanguíneas, en total se tomarán 5 muestras sanguíneas, la primera de 5 ml servirá para la determinación de creatinina, cistatina C, albúmina y nitrógeno ureico. Las 4 restantes serán para la realización de TFG determinado por $^{99}\text{Tc-DTPA}$ y cada una de éstas será de 3 ml. Los beneficios del estudio serán tanto para el paciente participante (conocerá su TFG mediante un método 100% confiable) como para la población en general, ya que nos permitirá conocer cual método de los mencionados en el estudio es más útil en nuestra población. El uso de $^{99}\text{Tc-DTPA}$ a la dosis utilizada en el presente proyecto no tiene ningún riesgo.

RESULTADOS

En total se estudiaron 105 sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y que por escrito aceptaron participar en el estudio. Fueron excluidos 4 por incapacidad para terminar el estudio de filtración glomerular, así que finalmente fueron analizados 101 sujetos. Previo al inicio del estudio se realizó la validación del equipo de medición de rayos gamma, para esto se realizó una dilución progresiva del 50% de una muestra de material radioactivo y se realizaron mediciones a diferentes diluciones, en la grafica 1 podemos observar una medición lineal lo cual indica que nuestro equipo de medición es exacto.

De los 101 sujetos estudiados la mayoría fueron del sexo masculino 58%; la población estudiada fue joven con un promedio de edad de 36 ± 11 años; el promedio de creatinina sérica fue de 0.79 ± 0.3 ; el nitrógeno ureico en sangre de 15.1 ± 6 ; la albúmina sérica de 4.0 ± 0.46 ; La tasa de filtración glomerular medida por $^{99}\text{Tc-DTPA}$ fue de 101 ± 23 , mientras que la tasa estimada de filtración glomerular mediante la fórmula CKD-EPI y MDRD fue de 110 ± 20 y 117 ± 35 respectivamente. (tabla 1). El coeficiente de correlación de Pearson para CKD-EPI y MDRD vs el estándar de oro fueron: 0.74 y 0.61 respectivamente y la concordancia mediante alfa de cronbach fue de 0.846 para CKD-EPI y de 0.737 para MDRD (gráfica 2 y 3).

Cuantas de $^{99}\text{Tc-DTPA}$ a diferentes diluciones del $^{99}\text{Tc-DTPA}$

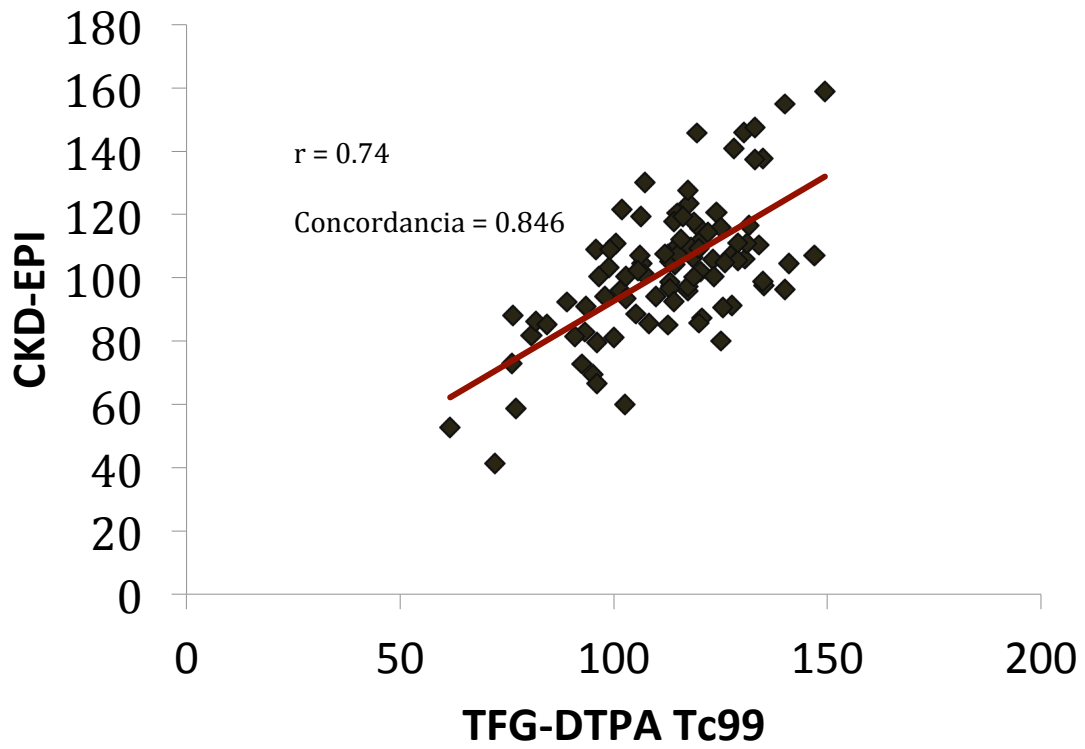


La gráfica 1 muestra como a un 50% de dilución hay un descenso de prácticamente el mismo 50% en la medición de cuantas de radioactividad.

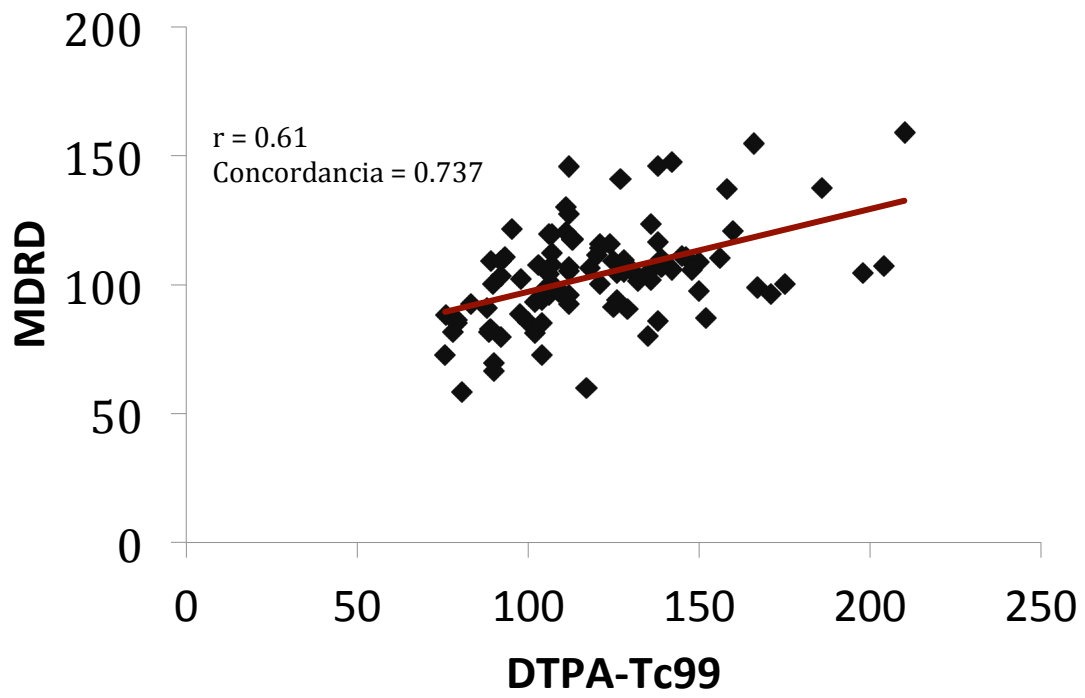
Características de la población estudiada

Tabla 1. Población de estudio n= 101 sujetos	
Género masculino: n (%)	61 (58)
Edad (años) DE	36 ± 11
Cr sérica (mg/dL) DE	0.79± 0.30
BUN (mg/dL) DE	15.1 ± 6
Albúmina (g/dL) DE	4.0± 0.46
TFGm ⁹⁹ Tc-DTPA (mL/min/1.73 m ²) DE	101 ± 23
TFGe CKD-EPI (mL/min/1.73 m ²) DE	110± 20
TFGe MDRD (mL/min/1.73 m ²) DE	117 ± 35

Gráfica 2. Coeficiente de correlación y concordancia entre CKD-EPI y ⁹⁹Tc-DTPA



Gráfica 3. Coeficiente de correlación y concordancia entre ⁹⁹Tc-DTPA y MDRD



DISCUSIÓN

Este es el primer estudio hecho en población mexicana para validar una fórmula (CKD-EPI) creada para estimar la filtración glomerular en población norteamericana. Esta fórmula tiene la particularidad que utiliza la medición de creatinina sérica estandarizada. En el presente estudio, se incluyeron 101 pacientes mexicanos sanos en donde la función renal fue determinada mediante la determinación de filtración glomerular con DTPA-Tc99 método aceptado como estándar de oro. Se compararon 2 fórmulas: la antigua fórmula derivada del estudio MDRD y una nueva fórmula llamada CKD-EPI. En nuestra población encontramos una mayor correlación y concordancia entre ^{99}Tc -DTPA y esta nueva fórmula que la encontrada con la fórmula MDRD; sin embargo, la correlación aunque buena, fue inferior a lo reportado en población norteamericana¹⁶, las razones de esta menor correlación pueden ser diversas pero sin duda tienen que ver con características raciales, la juventud de nuestra población y debido a que nuestro estudio fue hecho únicamente en población sana, con creatinina sérica estandarizada dentro de límites normales en donde la filtración glomerular tiene una dispersión mayor. Es de llamar la atención que aunque el coeficiente de correlación es menor al reportado en otros estudios la concordancia (método más exacto para comparar dos mediciones de función renal) es muy buena, casi cercana a 0.85. Estos resultados apoyan lo encontrado en por otros autores y debe ser preferida en sujetos con función renal normal en donde la fórmula MDRD ha demostrado no ser adecuada^{16,22}.

CONCLUSIONES

En población adulta mexicana sana con función renal normal y sin comorbilidad, existe una aceptable correlación y concordancia entre las fórmulas de estimación de la tasa de filtración glomerular MDRD y CKD-EPI, siendo esta última superior en población con función renal cercana a la normalidad. La fórmula CKD-EPI deberá ser utilizada en sujetos con función renal normal ya que tanto en el presente estudio como en otros de características similares, se ha encontrado superioridad cuando se compara con la fórmula derivada del estudio MDRD ^{16,22}.

BIBLIOGRAFIA

1. System USRD. Excerps from the 2008 U.S. Renal Data System Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. <http://www.usrds.org/adr.htm>, 2008.
2. 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 2001.
3. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
4. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-100.
5. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050-65.
6. Smith H. Comparative physiology of the kidney. In: Smith H, ed. The kidney: structure and function in health and disease. New York: Oxford University Press, 520-74. 1951.
7. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950;29:496-507.

- 8.** Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983;37:478-94.
- 9.** Levey AS, Berg RL, Gassman JJ, Hall PM, Walker WG. Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *Kidney Int Suppl* 1989;27:S73-80.
- 10.** Norden G, Bjorck S, Granerus G, Nyberg G. Estimation of renal function in diabetic nephropathy. Comparison of five methods. *Nephron* 1987;47:36-42.
- 11.** DeSanto NG, Coppola S, Anastasio P, Coscarella G, Capasso G, Bellini L, Santangelo R, Massimo L, Siciliano A. Predicted creatinine clearance to assess glomerular filtration rate in chronic renal disease in humans. *Am J Nephrol* 1991;11:181-5.
- 12.** Carrie BJ, Golbetz HV, Michaels AS, Myers BD. Creatinine: an inadequate filtration marker in glomerular diseases. *Am J Med* 1980;69:177-82.
- 13.** Fuller NJ, Elia M. Factors influencing the production of creatinine: implications for the determination and interpretation of urinary creatinine and creatine in man. *Clin Chim Acta* 1988;175:199-210.
- 14.** Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- 15.** Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Chauveau P, Combe C, Gin H. Cockcroft-Gault formula is biased by body weight in diabetic patients with renal impairment. *Metabolism* 2006;55:108-12.
- 16.** 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;130:461-70.

- 17.** Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck G, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract) *J Am Soc Nephrol* 2000;11:155A.
- 18.** Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:459-66.
- 19.** Kuan Y, Hossain M, Surman J, El Nahas AM, Haylor J. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2394-401.
- 20.** Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
- 21.** Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate. *Kidney Int Suppl* 1997;63:S151-4.
- 22.** Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012 May 9; 307(18):1941-51.

