



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR
ZUBIRAN**

**Desempeño de las Fórmulas para Estimación de Tasa de Filtrado
Glomerular en Individuos Hispanos con Función Renal Normal.
Análisis de subgrupos post-hoc**

**TESIS DE GRADO PARA ESPECIALIDAD EN
NEFROLOGIA**

José Manuel Arreola Guerra

Director de Tesis: Dr José Ricardo Correa Rotter

Tutor: Dr Rodolfo Rincón Pedrero

Cotutor: Dr José Antonio Niño Cruz

MEXICO DF

AGOSTO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Resumen

Introducción: La estimación de la TFG es el subrogado más importante de la función renal. A partir de su cálculo se clasifica a los pacientes en estadios de enfermedad renal crónica, lo que tiene repercusiones desde epidemiológicas y de salud pública hasta de mortalidad en los pacientes. En el año 2009 fue publicada la fórmula CKD-EPI la cual demostró un mejor desempeño que la fórmula MDRD principalmente en TFG por arriba de $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. Debido a la metodología para la adquisición de estas fórmulas es indispensable su validación en los diversos grupos étnicos. El desempeño de CKD EPI y MDRD en pacientes hispanos con función renal normal tiene pocos antecedentes y en México requiere su validación.

Objetivos: Valorar el desempeño de las fórmulas CKD-EPI y MDRD en individuos hispanos sanos en comparación a filtración con $^{99}\text{Tc-DTPA}$ como estándar de referencia. De manera secundaria se valoraran los diversos factores que puedan afectar su estimación en nuestra población.

Material y Métodos: Estudio transversal, observacional y abierto para comparar el desempeño entre dos fórmulas para estimar la TFG (MDRD y CKD-EPI) versus la TFG medida por $^{99}\text{Tc-DTPA}$. Se incluyeron potenciales donadores renales y voluntarios sanos con creatinina sérica normal ($0.6\text{-}1.5\text{ mg/dL}$) que expresaron su consentimiento por escrito. Se excluyeron a mayores de 75 años, menores de 18 años y a sujetos no sanos.

Resultados: Se incluyeron un total de 97 pacientes, 55 hombres y 42 mujeres, edad promedio de 35.8 años (± 12.4). La creatinina promedio fue de 0.76mg/dL (± 0.18). El desempeño de CKD-EPI fue significativamente superior a MDRD en todos los aspectos comparados (deltas, correlación y precisión). La diferencia entre deltas de CKD EPI y MDRD fue de 7.05 (IC 95% 3.84 a 10.3) ($p < 0.001$). Ambas fórmulas en promedio sobrestimaron la TFGm a diferencia de lo reportado en otras razas. De los aspectos valorados que influyeran en el desempeño, solo el IMC y TFG influyeron significativamente. Los pacientes con IMC por debajo de 25 kg/m^2 e independientemente los pacientes con TFGm por debajo de $105\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ presentaron un peor desempeño que su contraparte.

Conclusiones: En pacientes adultos mexicanos la fórmula CKD EPI predice mejor la TFGm que la fórmula MDRD. Ambas fórmulas sobrestiman la TFGm. El IMC y la TFG influyeron en el desempeño de la fórmula, lo que requiere su confirmación aumentando el número de sujetos estudiados.

Introducción

El riñón como órgano desempeña múltiples funciones. Por si solo es el responsable del equilibrio hídrico y electrolítico del organismo. Tiene un papel fundamental en la depuración de productos de desecho del metabolismo y es una parte esencial del equilibrio ácido-base. Además contribuye en la regulación de la presión arterial, metabolismo del calcio y fósforo, vitamina D y funciones eritropoyéticas. Estas características, que no son exhaustivas, se deben evaluar por separado, debido a su importancia. Sin embargo el deterioro de la función renal por lo regular afecta a todos estos aspectos y en conjunto sindromático se le conoce como enfermedad renal crónica (ERC).

Para la clasificación de esta entidad se ha utilizado la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) debido a que su cifra guarda relación con las diversas funciones del riñón. Por otra parte debido a que es una variable cuantitativa y continua, facilita su estudio y clasificación.

En 24 horas son filtrados aproximadamente 180 Litros de plasma, de los cuales se reabsorbe el 99%, llegando a la orina solo un 1% de lo filtrado. El cálculo de la TFG se realiza eligiendo una sustancia y midiéndola tanto en plasma como en orina. Las características de la sustancia son fundamentales para poder hacer una asunción de la TFG real. Dentro de estas características se encuentra:

- a) Porcentaje de la sustancia en el plasma que es filtrada hacia el espacio glomerular
- b) Porcentaje reabsorbido en la región tubular
- c) Porcentaje de secreción tubular de dicha sustancia

Tomando en cuenta estas características, si deseamos conocer la capacidad de filtrar una sustancia a través de toda la masa renal, esta sustancia ideal sería aquella que se filtrara el 100% y que no se reabsorba ni sea secretada a nivel tubular. De esta manera se tiene el filtrado neto (sin reabsorción ni secreción) para tomarlo como subrogado de la TFG.(1)

Los principales compuestos que se han estudiado son la creatinina y últimamente a la Cistatina C. Debido a los objetivos y alcances del presente estudio, solo hablaremos de la primera.

La creatinina es una sustancia del metabolismo de la fosfocreatina muscular. Su peso molecular son 113 daltons. Los niveles sanguíneos dependen principalmente de la masa muscular, la dieta proteica y los suplementos de creatina. Existen múltiples factores que afectan su medición las cuales se resumen en la tabla 1.

| Factores que afectan a los niveles de Creatinina | Efecto | Mecanismo |
|--|-------------|--|
| Edad | Reducción | Reducción de la masa muscular con la edad |
| Sexo femenino | Reducción | Menor masa muscular de las mujeres |
| Raza Afroamericanos | Aumento | Mayor masa muscular |
| Dieta Vegetariana | Disminución | Menor aporte de proteínas en la dieta |
| Dieta rica en carnes y suplementos de creatina | Aumento | Mayor aporte protéico y de creatina como precursor de creatinina |
| Hábitos Corporales | | |
| Muscular | Aumento | Mayor consumo protéico y masa muscular |
| Desnutrición y Amputaciones | Disminución | Menor consumo de proteínas y menor masa muscular |
| Medicamentos | | |
| Trimetoprima, cimetidina y fibratos | Aumento | Disminución de la secreción tubular |
| Cetoácidos y cefalosporinas | Aumento | Interferencia con el método de picrato alcalino |

Tabla 1: Factores que afectan los niveles de creatinina sérica(1)

La creatinina se aporta a la circulación sanguínea de una manera constante y no se une a proteínas. Es filtrada libremente y secretada a nivel tubular. Extrarrenalmente se encuentra en secreciones intestinales y es degradada por bacterias. Este último mecanismo se incrementa conforme la TFG disminuye.

A pesar de todos estos factores confusores, durante muchos años y aun en la actualidad se usa la creatinina como principal determinante de la función renal. Esto lleva a errores en la clasificación, manejo y ajuste de medicamentos. Como ejemplo en la figura 1, un mismo nivel de creatinina de 1.2mg/dL puede representar de 20 a 60 ml/min/1.73m² de TFG medida con inulina.

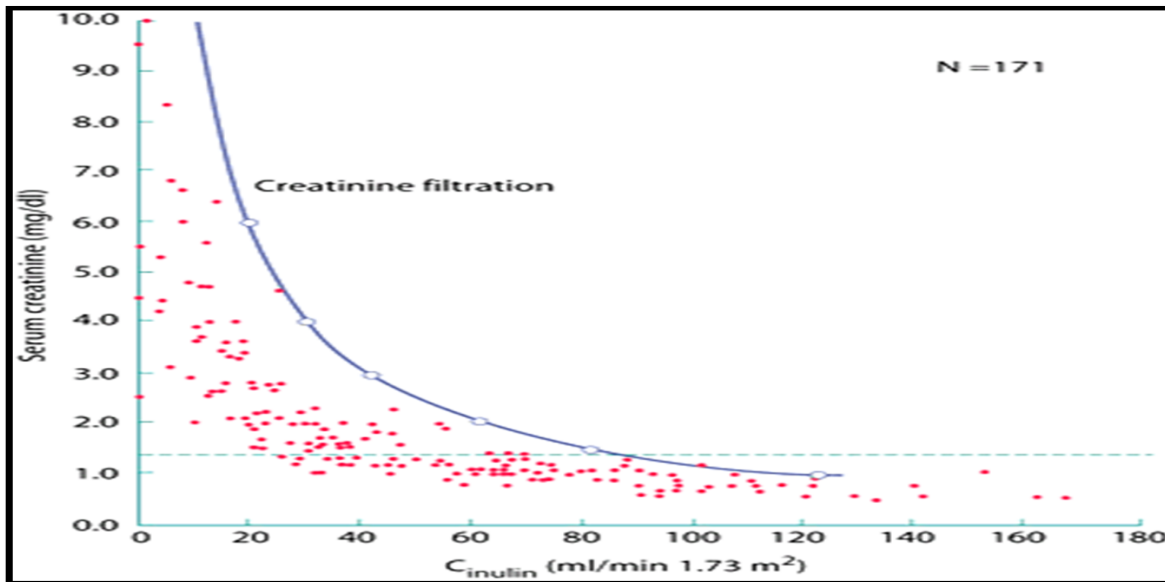


Figura 1: Comparación de la creatinina sérica con TFG medida con inulina

Las fórmulas de estimación tienen su principal antecedente en 1973 con Cockcroft y Gault quienes utilizaron 249 pacientes hospitalizados con 57 años de edad promedio y depuración de creatinina media de 73 ml/min. No se reportaron comorbilidades como Diabetes Mellitus y en su totalidad fueron de raza blanca. **(2)** Aunque se ha correlacionado con deterioro de la función renal, mortalidad cardiovascular y mortalidad en general, sistemáticamente se ha encontrado una sobrestimación en pacientes jóvenes y subestimación en ancianos, esta variación se ha encontrado en rangos que van del 10 al 40% respecto a la TFG medida (TGFm)**(3)**.

Tuvieron que pasar 26 años para que en 1999 en base al estudio “Modification of Diet in Renal Disease Study” (MDRD) se propusiera una nueva fórmula para estimación de TFG. La fórmula se obtuvo en base a 1628 pacientes, en su mayoría de raza blanca (88%) y excluyendo comorbilidades como Diabetes Mellitus (DM) y Trasplante Renal (TR). Se tomaron en cuenta las siguientes determinaciones: creatinina, nitrógeno ureico, albúmina, género, raza (afroamericano vs blanca) y edad. Se comparó con Iodotalamato. El resultado fue un mejor desempeño respecto la fórmula Cockcroft Gault.**(4)**(Figura 2)

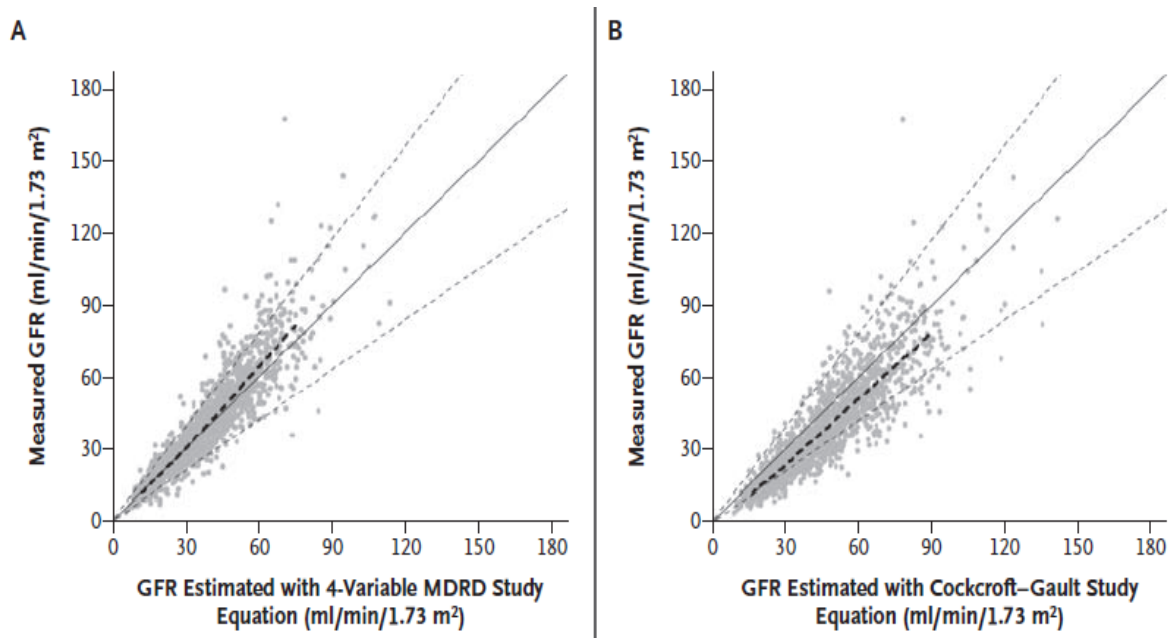


Figura 2: Relación entre TFG medida vs estimada por fórmula MDRD y Cockcroft Gault. La correlación (R^2) fue de 0.88 y 0.82 respectivamente. Las líneas grises discontinuas, representan la diferencia ± 30 respecto de la cifra medida.

Un año después se encontró el mismo desempeño de la fórmula MDRD de 6 variables y 4 (raza, género, edad y creatinina). Lo que simplificó su cálculo aun más.(5)

Dicha fórmula fue validada en múltiples escenarios, encontrando una correlación adecuada con mortalidad y progresión de ERC. Debido a estas características fue propuesta por las guías NKF KDOQI 2002 para la estimación de TFG y estadificación de la ERC. En base a esto, en la encuesta de salud de los Estados Unidos (NHANES III), encontró una prevalencia de 13% con ERC(3).

Las debilidades de esta fórmula provienen de la población a partir de la cual fue creada. Dentro de las que destacan, la gran mayoría de raza blanca, sin Diabetes Mellitus y sin población trasplantada. Sin embargo el principal sesgo que se encontró es que la fórmula conforme aumentaba la TFG su desempeño disminuía, corriendo el riesgo de una sobrestimación de la prevalencia de ERC.(6)

Por ese motivo, el mismo grupo de investigadores en el estudio CKD-EPI ("Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration") tomaron a 8254 pacientes de 10 estudios de los cuales los datos de 5504 (66%) se utilizaron para la realización de la fórmula y el resto para su validación. El 71% de los pacientes eran considerados de alto riesgo de ERC. El 29% presentaba DM2 y con ERC un

73%. Por otra parte el 60% eran de raza blanca. La edad promedio fue de 47 años.(7)

Inicialmente fueron tomadas en cuenta las variables del estudio MDRD e incorporaron el peso, status pos trasplante renal y DM2. Posterior al análisis se encontraron únicamente como variables que impactaban el desempeño de la fórmula: Edad, género, raza (afroamericano vs blanco) y creatinina.(7)

| FORMULA CKD-EPI (ml/min/1.73m ²) Creatinina | | |
|--|------|---|
| Negros | | |
| Mujeres | ≤0.7 | TFG= 166 x (Cr _s /0.7) ^{-0.329} x (0.993) ^{Edad} |
| | >0.7 | TFG= 166 x (Cr _s /0.7) ^{-1.209} x (0.993) ^{Edad} |
| Hombres | ≤0.9 | TFG= 163 x (Cr _s /0.9) ^{-0.411} x (0.993) ^{Edad} |
| | >0.9 | TFG= 163 x (Cr _s /0.9) ^{-1.209} x (0.993) ^{Edad} |
| Blancos y Otros | | |
| Mujeres | ≤0.7 | TFG =144 x (Cr _s /0.7) ^{-0.329} x (0.993) ^{Edad} |
| | >0.7 | TFG =144 x (Cr _s /0.7) ^{-1.209} x (0.993) ^{Edad} |
| Hombres | ≤0.9 | TFG= 141 x (Cr _s /0.9) ^{-0.411} x (0.993) ^{Edad} |
| | >0.9 | TFG= 141 x (Cr _s /0.9) ^{-1.209} x (0.993) ^{Edad} |

Tabla 2 Fórmula para el cálculo de estimación de TFG del estudio CKD-EPI. En el que son tomadas las variables: Género, edad, creatinina y raza.(7)

Como conclusiones se encontró una fórmula con mejor desempeño en un grupo mucho más amplio de pacientes y su principal atributo fue en TFG por arriba de 60 ml/min/1.73m² en donde fue mucho mejor comparado con la ecuación del estudio MDRD. (Ver tabla 3)

De gran relevancia epidemiológica fue que en la misma base de datos de la encuesta NHANES III en la que la fórmula MDRD había encontrado 13% de prevalencia de ERC, con la fórmula CKD-EPI se encontró un 11%. Recientemente tras una vigilancia de 14 años en promedio posterior a dicha estimación se arrojaron los siguientes resultados: el 26% de los pacientes fueron reclasificados a un estadio KDOQI superior y el 2.2% a un estadio inferior, reduciendo la proporción de pacientes en estadio 3-5 de 45.6% a 28.8%. De los pacientes clasificados por MDRD entre 30 y 59 ml/min/1.73m² fueron reclasificados por

| Desempeño de la fórmula CKD EPI | | | |
|---|----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Variable y ecuación | Todos los pacientes | Pacientes con < 60ml/min | Pacientes con > 60ml/min |
| Diferencia Promedio (IC95%) ml/min por 1.73m² | | | |
| CKD-EPI | 2.5(2.1-2.9) | 2.1(1.7-2.4) | 3.5(2.5-4.5) |
| MDRD | 5.5(5.0-5.9) | 3.4(2.9-4.0) | 10.6(9.8-11.3) |
| Intervalo Intercuartilar de diferencias (IC 95%) | | | |
| CKD-EPI | 16.6(15.9-17.3) | 11.3(10.7-12.1) | 24.2(22.8-25.3) |
| MDRD | 18.3(17.4-19.3) | 12.9(12.0-13.6) | 25.7(24.4-27.1) |
| P₃₀(IC 95%) % | | | |
| CKD-EPI | 84.1(83.0-85.3) | 79.9(78.1-81.7) | 88.3 (86.9-89.7) |
| MDRD | 80.6 (79.5-82.0) | 77.2(75.5-79.0) | 84.7(83.0-86.3) |

Tabla 3 Desempeño de la fórmula CKD EPI y MDRD en validación interna

CKD-EPI a estadios entre 60 y 89 ml/min/1.73m² el 19.4%. Este grupo presentó un menor riesgo de muerte por cualquier causa (RR ajustado 0.53; IC 95%, 0.34-0.54) y mortalidad cardiovascular (RR ajustado 0.51; IC 95%, 0.27-0.96) comparado con aquellos no reclasificados. De los pacientes que por MDRD eran clasificados con TFG por arriba de 60 ml/min, el 0.5% fue reclasificado por CKD-EPI a menos de 60 ml/min. Este grupo presentó una mayor mortalidad por cualquier causa (RR ajustado 1.31: IC 95%, 1.01-1.69) y mortalidad cardiovascular (RR ajustado 1.42 IC,1.01-1.99) en comparación con los no reclasificados. En conclusión la predicción de riesgo mejoró significativamente con CKD EPI en comparación con MDRD tanto para mortalidad por cualquier causa: 0.21 (p<0.001) como para mortalidad cardiovascular: 0.22 (p< 0.001). De esta manera se concluyó que la diferencia en clasificación entre MDRD y CKD EPI obedece a un mejor escrutinio de los pacientes que realmente tienen ERC.(8)

Uno de los aspectos más importantes del desempeño de estas fórmulas es que el grupo de donde son extraídas es donde mejor validez demuestran. Por este motivo es absolutamente necesario su validación en cada grupo racial.

En este aspecto en el año 2010 en base a los diferentes grupos étnicos incluidos en el estudio CKD-EPI de los 8254 pacientes se propuso una fórmula de ajuste para dos grupos raciales más (negros, asiáticos, hispanos y blancos). Para la validación interna se tomaron 4014 pacientes de estudios europeos y 1022 pacientes de estudios en asiáticos (Japón y China). La fórmula con cuatro

variables demostró una mejoría en el desempeño en Asiáticos de China. Mientras que mostró una pobre validez en Asiáticos Japoneses y Sudafricanos. En hispanos no demostró mejoría significativa en su sesgo, concluyendo que la fórmula CKD-EPI de dos niveles (afroamericanos y blancos/otros) puede ser usada de manera confiable en Estados Unidos y Europa en la mayoría de grupos raciales.(9)

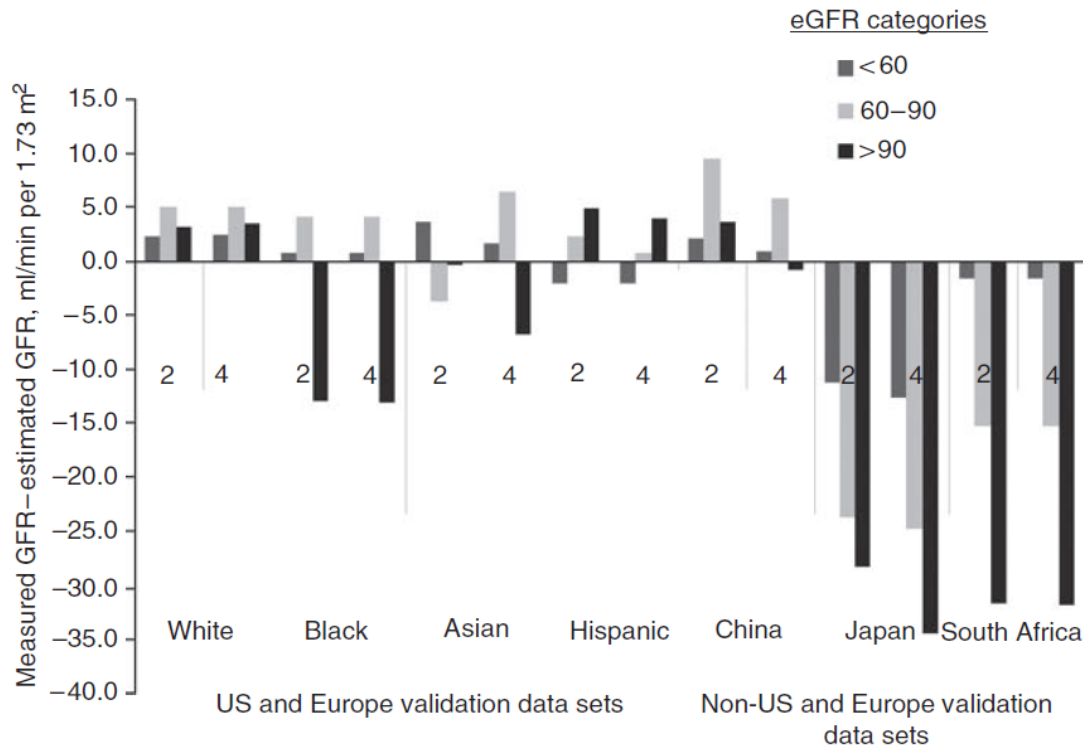


Figura 3 Desempeño de la fórmula de 4 niveles en diversas etnicidades. (9)

Es de llamar la atención para nuestro grupo étnico (hispano) ciertos aspectos de la selección de pacientes para la realización de esta fórmula. En primer lugar el nivel hispano fue tomado en conjunto con el nativo americano, con la justificación de que compartimos antropológicamente un mismo origen. Otro aspecto es el IMC promedio de los pacientes de este grupo, que fue de 31 kg/m^2 y el 54% tenían un $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$.

De esta manera podemos concluir que a pesar de que esta fórmula ha demostrado validez en población hispana nacida en los Estados Unidos, no podemos extrapolar la información vertida de estos artículos a nuestra población originaria y habitante de México.

Otro aspecto importante ha sido la validación de esta fórmula en grupos de alto riesgo como lo son obesidad, DM 2 y trasplante. En un esfuerzo por incorporar a la fórmula dichas variables no se encontró mejoría en el desempeño. En especial cuando se ajustó por peso existió una leve mejoría en el desempeño de la fórmula con IMC por debajo de 20 (-3.2 vs 0.1) sin embargo los autores la desestimaron atribuyéndolo a que el origen de esa mejoría era que los estudios de validación tenían mayor cantidad de pacientes con IMC bajo, concluyendo que no recomendaban su uso. Es también un dato interesante que el sesgo en dicho grupo es hacia la sobrestimación. (10)

Todas estas fórmulas de estimación son dependientes de creatinina y son susceptibles a los mismos sesgos que tiene su determinación, uno de los cuales es el método de medición. En la actualidad el método más ampliamente difundido es el picrato alcalino, el cual tiene como principal debilidad su reacción cruzada con cetoácidos, glucosa y algunos antibióticos. La variabilidad que se ha reportado por esta causa es de hasta el 25%. Este método fue el que se utilizó en el estudio MDRD. En 2006 se hizo un esfuerzo para la estandarización del método de detección de creatinina, con el fin de disminuir su variabilidad. Se convocó en los Estados Unidos a la aplicación de ciertas normas que incluía a laboratorios productores de las pruebas y los mismos laboratorios clínicos. Entre los puntos más importantes fueron que el método fuera estandarizado con “espectrometría de masas con dilución isotópica”, teniendo un límite de error de <5%. Otro punto es que la variabilidad no fuera mayor de 10% en la estimación de la TFG por MDRD. (11) El estudio CKD EPI utilizó método enzimático el cual ya fue con creatinina estandarizada.(7)

Por último es importante mencionar el método de medición de TFG. Tanto en el estudio MDRD como en CKD EPI fue utilizado ¹²⁵Iodotalamato. Posteriormente en estudios de validación externa de CKD EPI se utilizaron otros radiotrazadores como iohexol y Tc⁹⁹DTPA. La variabilidad de la prueba se ha encontrado entre 6.3 a 7.5% en general para estos métodos. Específicamente Tc⁹⁹DTPA recientemente se publicó su desempeño en individuos mexicanos en comparación con inulina. Se demostró una delta promedio de +3ml/min y una $r^2=0.94$ ($p < 0.001$)(12) Es de llamar la atención las consideraciones que hizo el grupo de Andrew S. Levey respecto a su estándar de referencia (iodotalamato). Del estudio MDRD y CKD EPI existía un grupo de pacientes que tenían dos y tres mediciones de TFG. El coeficiente de variación promedio fue de 11.9%. El 8% de una segunda medición se encontraba más allá del 30% de la medición previa y finalmente cuando se promediaban las mediciones, el grupo que tenía tres determinaciones se encontró un mejor desempeño de las fórmulas de estimación. Con este último punto los autores concluyen que gran parte de los pacientes con TFG estimada fuera del

30% de la medida (p30) puede ser por errores del iodo-talamato como estándar de oro.(13)

Debido a que la estimación de la TFG es una práctica frecuente en el escrutinio poblacional y en la actividad asistencial, es conveniente contar con herramientas que permitan estimar la función renal y que se caractericen por la accesibilidad, confiabilidad y bajo costo. Todo esfuerzo por conocer el comportamiento de las ecuaciones de estimación en diferentes poblaciones tiene relevancia. En este estudio se pretende comparar las ecuaciones de estimación más importantes con un método aceptado de medición de TFG

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ERC en la actualidad representa un problema de salud pública. En los Estados Unidos de América (EUA) en el reporte anual del USRDS (United States Renal Data System) en base a la encuesta NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) se reportó una prevalencia del 11% de ERC y 6.9% con menos de 60 ml/min.⁽¹⁴⁾ El grupo clasificado como hispanos es el que mayor prevalencia proporcional tiene, siendo considerados como grupo de alto riesgo para ERC. En México no existen cifras confiables sobre prevalencia, sin embargo en un estudio de escrutinio de ERC (KEEP México) en población con factores de riesgo para desarrollar la enfermedad, se encontró una prevalencia total en el estado de Jalisco del 33% mientras que en el Distrito Federal fue del 22%.⁽¹⁵⁾

En México en base a la última Encuesta Nacional de Salud, tenemos el primer lugar de obesidad infantil en el mundo y el segundo lugar en adultos. La prevalencia de DM2 y HAS en nuestra población ha ido aumentando considerablemente en los últimos años con estados de la República que reportan prevalencias de hasta 50% y 20% respectivamente. Los que en conjunto o por separado representan los principales factores de riesgo de ERC.

El escrutinio y clasificación de estos pacientes, por recomendación internacional (NFK KDOQI y KDIGO) se realiza mediante la estimación de la TFG por medio de fórmulas (MDRD o CKD-EPI), debido a que la medición con otros métodos como inulina y radiotrazadores es costosa y poco aplicable a la población.

El desempeño de las fórmulas va en relación al grupo de extracción, siendo necesaria la validación de dichas fórmulas en nuestra población. En especial, los pacientes con función renal normal son en los que más sesgos han mostrado estas. El conocer su desempeño y analizar los probables factores que influyan su medición permitirá usar dicha herramienta de una manera confiable en nuestro grupo étnico.

JUSTIFICACIÓN

La clasificación de los pacientes con ERC por medio de fórmulas de estimación, es una práctica clínica que se ha extendido con rapidez, dada su practicidad y su aparente confiabilidad. Son múltiples los sesgos en los que se puede incurrir al hacer generalizada esta práctica. Inicialmente, debido a que son fórmulas dependientes de creatinina, la confiabilidad de la medición es indispensable. En México no existe consenso conocido o datos sobre la estandarización de la creatinina. Lo que en definitiva es un paso inicial y básico.

Un segundo punto es que nuestra población es fenotípicamente distinta a la población de los Estados Unidos. El mismo grupo de investigadores del estudio CKD EPI, conscientes de este problema, realizó un estudio de validación en múltiples etnicidades. El resultado, fue muy alentador debido a que en los Estados Unidos no existió diferencia relevante entre grupos étnicos, recomendando el uso extensivo de la fórmula, con los ya conocidos ajustes por raza: negro / blanco y otros. Sin embargo, como ya fue comentado, en ese estudio el grupo hispano, fue en su gran mayoría con obesidad (50% con IMC >30 kg/m²) e incluido con el grupo de indios nativos americanos.⁽⁹⁾

Es una preocupación de nuestro grupo de trabajo, el realizar un estudio de validación en individuos nacidos y que viven en México. Desafortunadamente la población es muy heterogénea, aspectos como el ingreso económico y la etnicidad son muy diversos, siendo por ejemplo, no comparables las personas nacidas en el norte del país a la población, en buen porcentaje indígena de estados como Chiapas o Oaxaca. Por lo tanto este estudio solo representa un primer paso para la correcta validación de esta fórmula en México.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿ Cual es el desempeño (correlación, delta y exactitud) de la fórmulas CKD-EPI y MDRD en comparación con TFG medida con Tc⁹⁹-DTPA en hispanos con función renal normal ?

HIPÓTESIS

La fórmula de estimación CKD EPI demostrará una mejor correlación, delta y exactitud respecto MDRD en población adulta hispana con función renal normal.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio trasnversal, observacional y abierto para la comparación del desempeño de dos fórmulas de estimación de TFG: CKD EPI y MDRD. La medición de la TFG se realizará con Tc⁹⁹DTPA que fungirá como estándar de oro. Se incluirán pacientes hispanos, adultos (entre 18 y 75 años), sin comorbilidades conocidas por historial clínico. Se excluirán aquellos pacientes con creatinina medida de > 1.5mg/dL como historial o en el estudio. Así como aquellos que se conozcan con alergia a medios iodados y embarazadas. Los criterios de eliminación son: retiro de consentimiento informado, incapacidad para proporcionar una muestra de orina cada 30 minutos, datos incompletos (atropométricos o de laboratorio) o que presente una creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dL en la muestra de escrutinio, a pesar de haber realizado la prueba con Tc⁹⁹DTPA. Se realizó el sometimiento del protocolo en el comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en México Distrito Federal, el cual fue aprobado.

Mediciones de Laboratorio

A los pacientes se les solicita ingerir 1 L de agua previo a la realización del estudio, para asegurar su adecuada hidratación. Se toma peso y talla. Es canalizado y se toman muestras iniciales de creatinina. El paciente permanece acostado y mientras la infusión del Tc⁹⁹DTPA inicia. Se toman 45 minutos para el equilibrio del medio y se inicia el estudio previa diuresis. Enseguida es tomado el volumen urinario, una alícuota de este y una muestra sanguínea cada 30 minutos en tres ocasiones. Con especial cuidado en los tiempos de toma de muestras. No se realizó algún estudio para demostrar el vaciamiento de la vejiga.

La creatinina es procesada por método de picrato alcalino (Jaffé) el cual es estandarizado según las recomendaciones ya comentadas previamente.

Las fórmulas de comparación son la MDRD de cuatro variables: $175 \times \text{CrS}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203} \times 1.212$ (Si es Afroamericano) $\times 0.742$ (Si es mujer). La fórmula CKD-EPI ya plasmada en la Tabla 2.

La depuración de ⁹⁹TcDTPA se calculó con fórmula $(U \times V) \div P$, donde U= cuantas de Tc⁹⁹ DTPA en orina, P= Cuantas Tc⁹⁹ DTPA en plasma y V= volumen urinario. Las muestras serán obtenidas de los tres momentos referidos (75,105 y 135 min), son promediados y finalmente ajustados a 1.73m² de superficie corporal.

Estadística

Se utilizará estadística descriptiva según el nivel de medición de las variables. Los resultados se mostrarán como frecuencias y porcentajes para las variables categóricas.

Desempeño de las fórmulas de estimación

En base a los parámetros más utilizados para la validación del desempeño de las fórmulas de estimación de TFG se utilizaron los siguientes:

- a) **Delta mediana**= TFG medida – TFG estimada
- b) **Delta (%)**= (TFG medida – TFG estimada)÷ TFG medida
- c) **Precisión p(30)**= Porcentaje de las TFG estimada alrededor del 30% de la TFG medida.
- d) **Correlación de Pearson (r^2)**

Los resultados serán comparados ya sea por comparación de medianas con T de student y T pareada (alfa 0.05 a dos colas) considerando significativo un nivel de $p < 0.05$. Se obtendrán intervalos intercuantilares e intervalos de confianza del 95%.

OBJETIVOS

El objetivo primario será la comparación de la correlación, delta y exactitud de las fórmulas de estimación CKD EPI y MDRD comparados con $Tc^{99}DTPA$ como estándar de referencia.

Como objetivo secundario será conocer el desempeño de las ecuaciones de estimación de TFG CKD-EPI y MDRD en diversos subgrupos estratificados por género, edad, IMC y TFG medida.

RESULTADOS

Del mes de abril del 2010 a junio del 2011 fueron reclutados 120 pacientes de los cuales solo 97 presentaron todos los criterios para el análisis final. La principal razón de eliminación fueron datos incompletos como laboratorios o el mismo resultado de la TFG medida con Tc⁹⁹DTPA. En 5 pacientes la razón de exclusión fue creatinina sérica por arriba de 1.5 mg/dL. Las principales características de los pacientes incluidos son expuestos en la Tabla 4.

| CARACTERISTICAS GENERALES | | FRECUENCIAS ABSOLUTAS (%) |
|---------------------------|--|---------------------------|
| Edad | | 35.8 (DE±12.4) |
| Menores de 20 años | | 6 (6.1%) |
| 21 a 30 | | 37 (38.1%) |
| 31 a 40 | | 22 (22.6%) |
| 41 a 50 | | 17 (17.5%) |
| 51 a 60 | | 13(13.4%) |
| Mayores de 60 años | | 2 (2%) |
| Origen | | |
| Hispanos | | 97(100%) |
| Mexicanos | | 92(94.8%) |
| República Dominicana | | 2 (2%) |
| Bolivia | | 2 (2%) |
| Peru | | 1 (1%) |
| Sexo | | |
| Mujeres | | 40 (41.2%) |
| Hombres | | 57 (58.8%) |

Tabla 4:Características generales de la población estudiada.

La edad promedio fue de 35.8 años y la gran mayoría de los participantes se encontró entre 20 y 50 años (78.2%). Los pacientes eran en su mayoría médicos, trabajadores del INNSZ y potenciales donadores renales.

La creatinina promedio fue de 0.76 y un 45.3% de los pacientes se encontró con sobrepeso u obesidad. El resto de variables y sus intervalos se encuentra plasmado en la tabla 5.

| CARACTERISTICAS GENERALES | |
|--|--------------------|
| Valores de Laboratorio / Media (min-max) | |
| Creatinina | 0.76 (0.42-1.38) |
| Albúmina | 4.09 (2.9-5.2) |
| Antropometría / Media (min-max) | |
| Talla (cm) | 165.1(143-187) |
| Peso (Kg) | 71.4(45.5-102.8) |
| IMC (kg/m ²) | 26.15 (19.2-39.8) |
| IMC / n (%) | |
| <20 kg/m ² | 6(6.1%) |
| 21-25 kg/m ² | 47(48.4%) |
| 26-30 kg/m ² | 34 (35%) |
| >31 Kg/m ² | 10(10.3%) |

Tabla 5: Valores de laboratorio y antropométricos

La media de la TFG medida por Tc⁹⁹DTPA fue de 102.7 ml/min/1.73m². El 75.1% de los pacientes tenían una TFG por arriba de 90 ml/min. La distribución de la TFG se desglosa en la Tabla 6.

| Rango de TFG medida ml/min/1.73m² | n (%) |
|---|--------------|
| < 70 ml/min | 6 (6.1%) |
| 71-80 | 4 (4.1%) |
| 81-90 | 14 (14.4%) |
| 91-100 | 19 (19.6%) |
| 101-110 | 29 (29.8%) |
| 111-120 | 13 (13.4%) |
| >121 | 12 (12.3%) |

Tabla 6: Distribución de la población estudiada por TFG medida.

Desempeño de las fórmulas

El promedio de la TFG estimada por CKD-EPI fue de 112.6 ml/min/1.73m² mientras que para MDRD fue de 119.4ml/min/1.73m². En todos los rubros presentó un mejor desempeño CKD EPI en comparación con MDRD. La Delta promedio fue para CKD EPI fue de -9.1ml/min IC 95% (-5.96 a -12.4) y para MDRD -16ml/min IC 95% (-10.91 a -21.09). Al comparar las deltas de ambas fórmulas la diferencia fue de 7.05 IC 95% (3.84 a 10.3) con significancia estadística (p<0.001). Asimismo la correlación para CKD EPI fue de 0.65 y para MDRD de 0.52. El resto de las variables de desempeño se encuentran en la tabla 7.

| VARIABLE DE DESEMPEÑO | CKD-EPI | MDRD |
|----------------------------------|------------------------|-----------------------|
| DELTA PROMEDIO (IC 95%) | -9.1 (-5.96 a -12.4) | -16 (-10.91 a -21.09) |
| DELTA % (IC 95%) | -10.7 (- 6.9 a -14.46) | -17.2 (12.13 a-22.27) |
| CORRELACION r² | 0.65 | 0.52 |
| MEDIANA (IIC) | 114.8 (102 a 124) | 112 (102 a 138) |
| Exactitud (P 30%) | 83.5% | 70% |

Tabla 7: Desempeño de la fórmulas de estimación. **Delta=** TFGmed – TFGest. **Delta%=** (TFGmed-TFGest)÷TFGmed. **IIC:** Intervalo Intercuartilar. **P(30)=** Porcentaje de TFG med con menos del 30% de Delta%.

Figura 4(A)

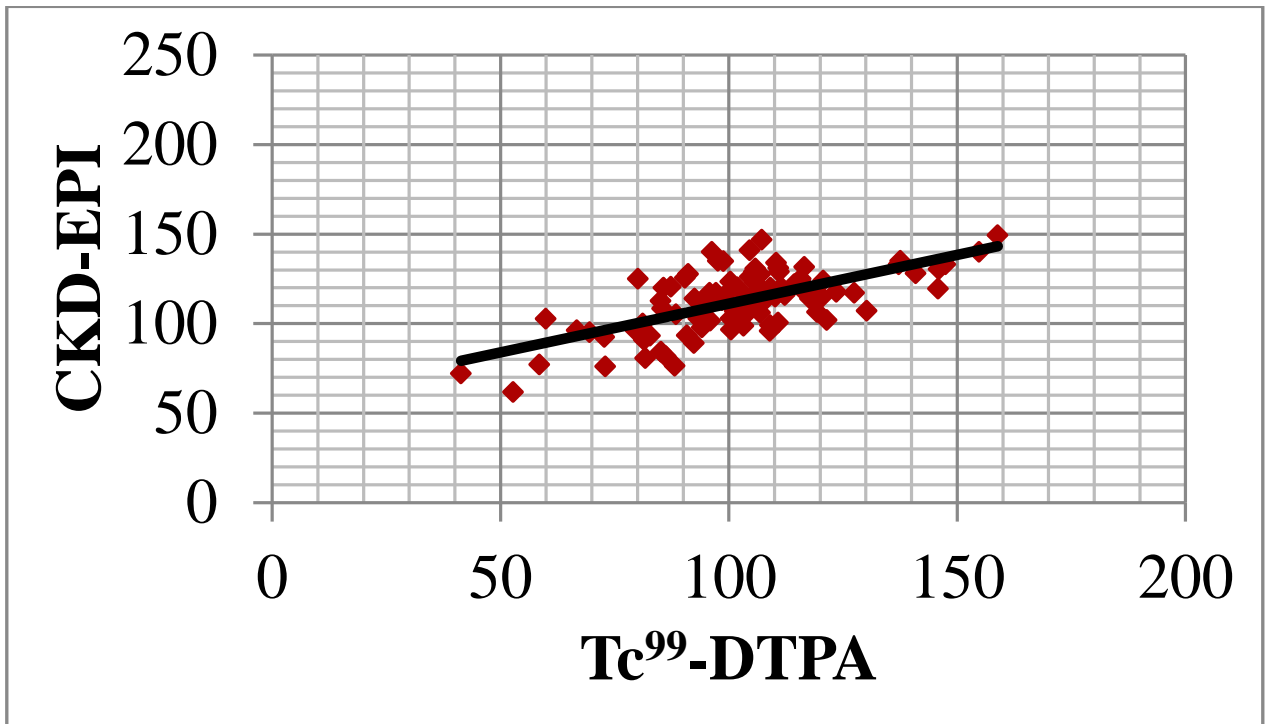


Figura 4B

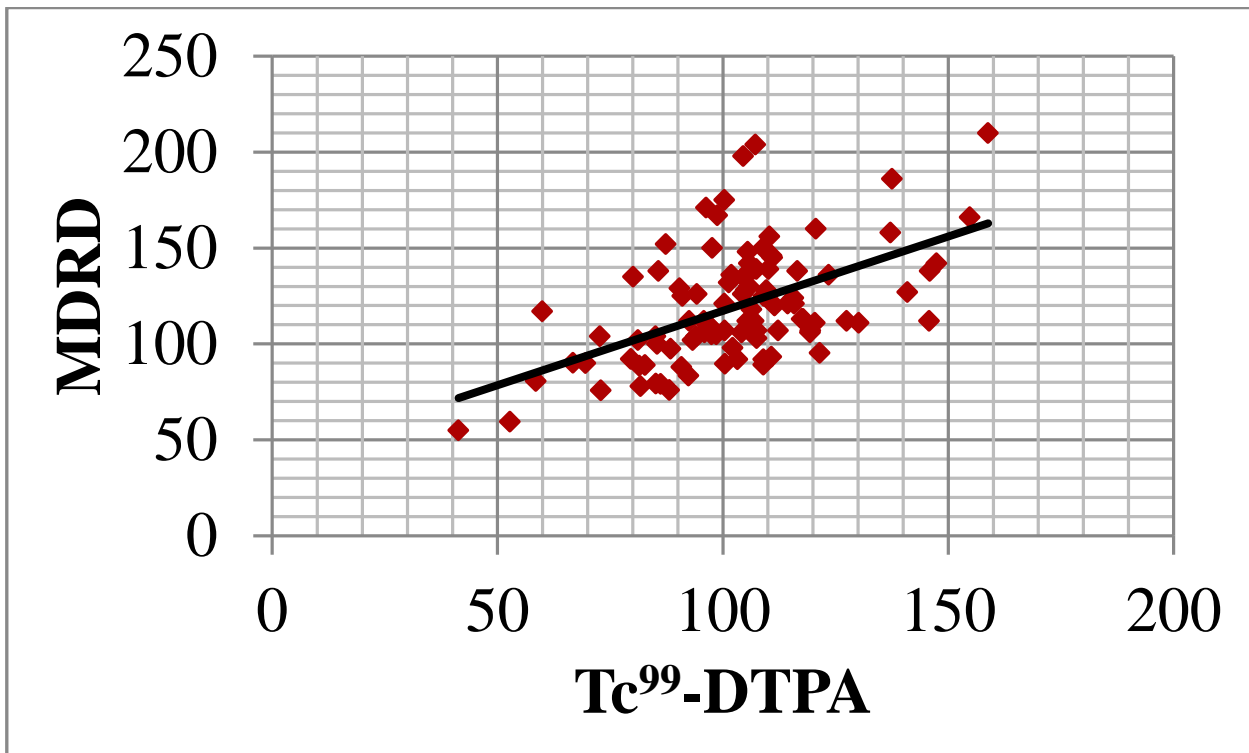


Figura 4: Correlación TFG medida vs TFG estimada. 4(A) CKD-EPI y 4(B) MDRD

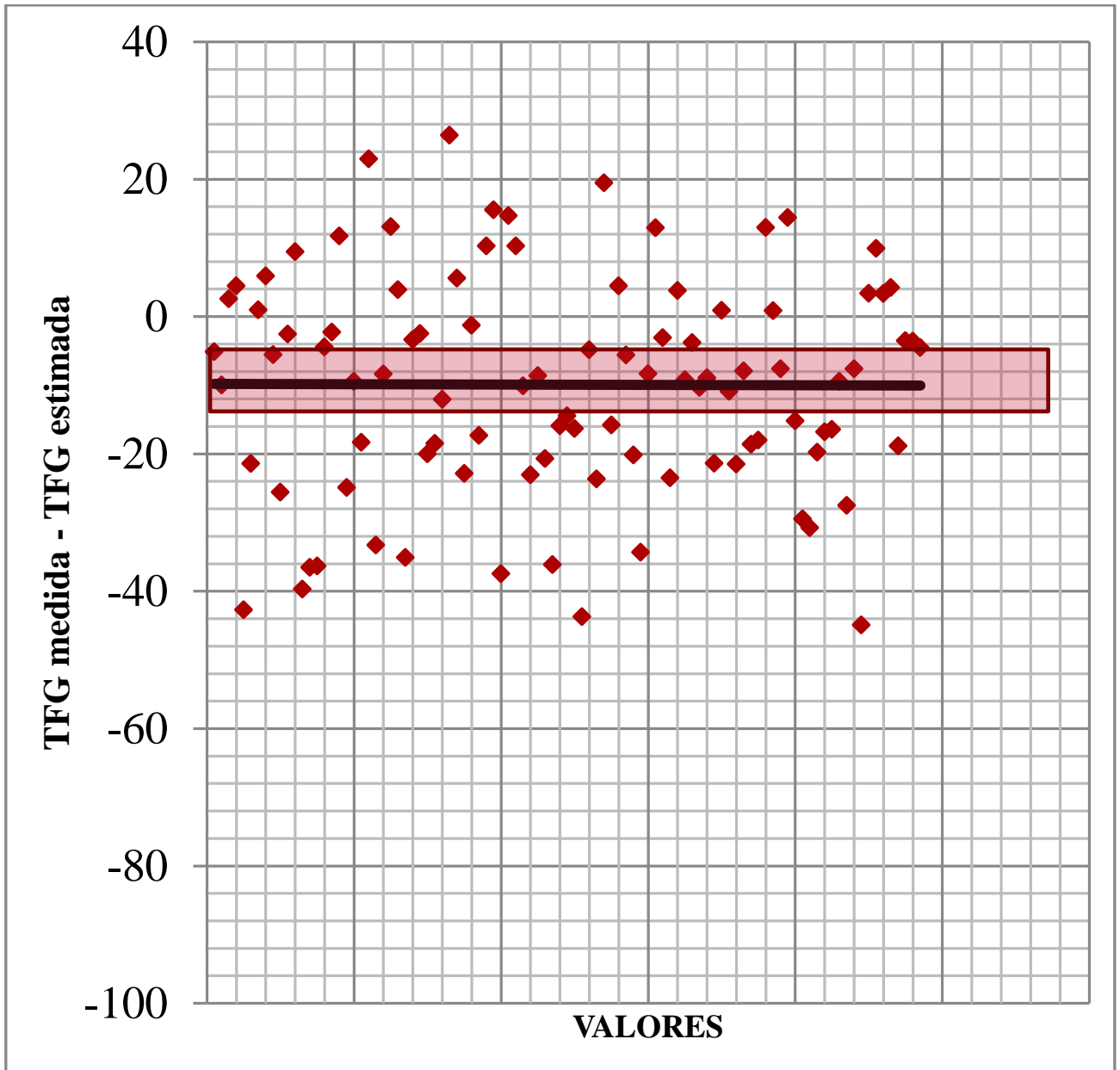


Figura 5 Delta promedio e IC 95% de CKD-EPI. El valor se obtiene de la diferencia de TFG medida menos la estimada. El promedio para **CKD EPI** fue de -9.1ml/min con un IC 95% entre -5.96 y -12.4, el cual se representa como la zona sombreada.

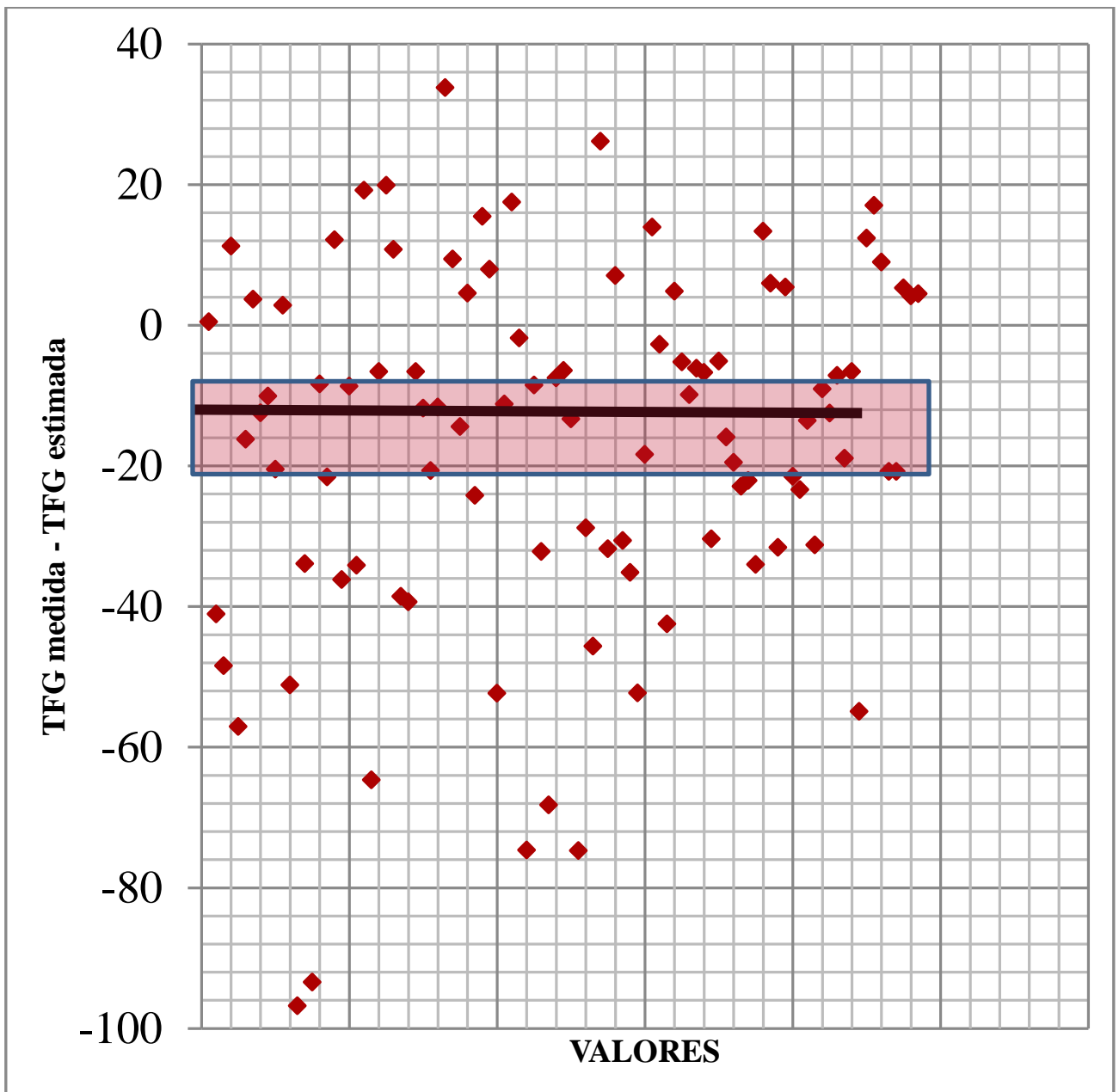


Figura 6 Delta promedio e IC 95%. Para MDRD. Media -16 (IC 95% -10.91 a -21.09).

La exactitud representada como p(30) fue también superior para CKD EPI respecto a MDRD. (Ver figura 7)

Figura A

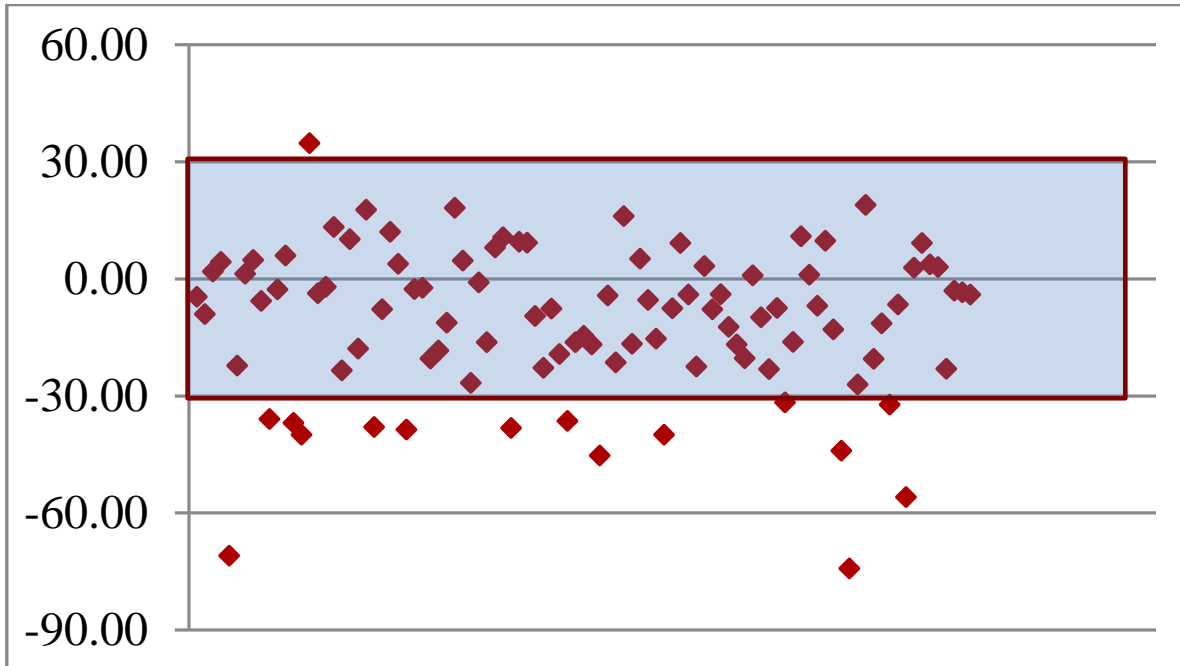


Figura B

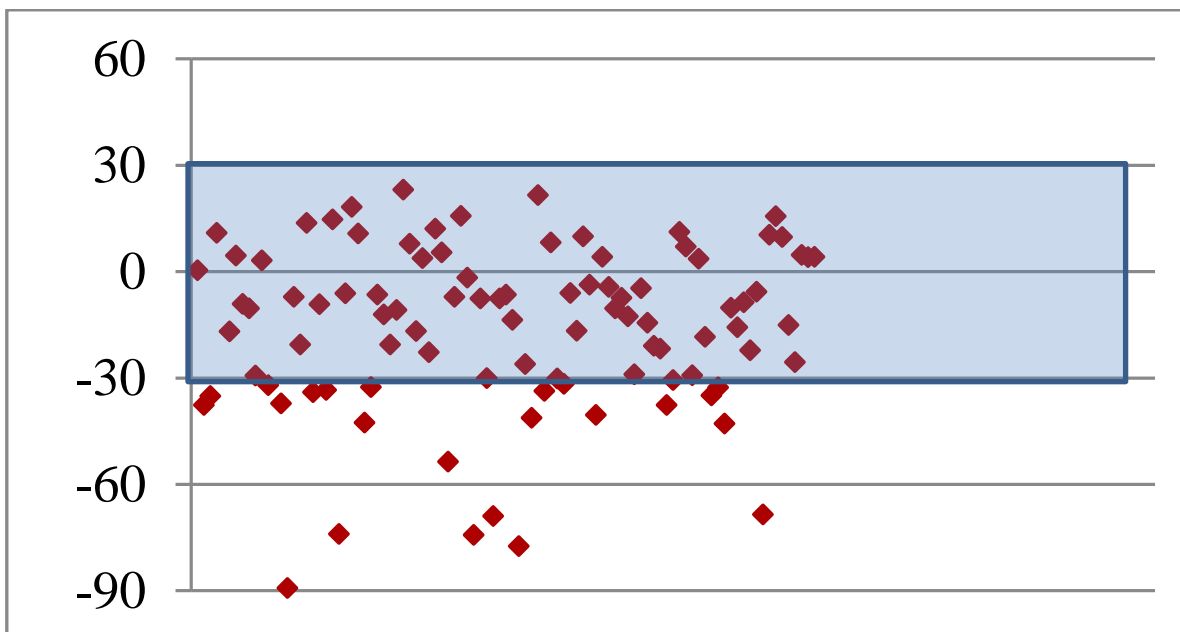


Figura 7 Exactitud p(30) de CKD EPI (A) y MDRD (B). La exactitud de CKD EPI fue de 83.5% mientras que para MDRD fue del 70.1% (Área sombreada) ($p < 0.001$) **p(30)**= Porcentaje de las mediciones a menos del 30% de la TFG medida

Análisis de Subgrupos

Al estratificar en el análisis por grupos de edad el desempeño de CKD-EPI continuo siendo superior al de MDRD con excepción del intervalo 31 a 40 años en el que MDRD demostró una delta(%) menor (NS). En cuanto el comportamiento de CKD EPI, este fue mejor en el grupo 41 a 60 años con una delta promedio de los dos rangos de -8.0ml/min(NS). Los grupos extremos (< 20 años o > de 60 años) se estratificaron a pesar de su número de sujetos para no contaminar los grupos adjuntos debido a que las deltas fueron muy amplias.

| Rango de Edad (n) | Delta Media CKD-EPI | (%) | Delta Media MDRD | (%) |
|-------------------|------------------------|-------|---------------------|-------|
| < 20 años(6) | -16.6 | -23.7 | -35 | -33.8 |
| 21- 30 (37) | -10.47 | -8.68 | -16.19 | -16.4 |
| 31-40 (22) | -9.18 | -9.7 | -12.1 | -9.5 |
| 41-50 (17) | -7.8 | -7.2 | -19.5 | -20.9 |
| 51-60 (13) | -8.2 | -14.1 | -12.07 | -16.7 |
| >60 (2) | -19.1 | -29.4 | -26.6 | -40.3 |

Tabla 8 Delta Media y Delta (%) de CKD EPI y MDRD por grupos de edad

En cuanto el género, también presentó un mejor desempeño la fórmula CKD-EPI que MDRD. Las diferencias entre género para CKD EPI no son relevantes, sin embargo para MDRD fue mejor su desempeño en hombres (delta -13.9) que en mujeres (-21.8) (Ver tabla 9)

| Género | Delta Media CKD-EPI | (%) | Delta Media MDRD | (%) |
|--------|------------------------|-------|---------------------|-------|
| Mujer | -10.1 | -10.6 | -20.6 | -21.8 |
| Hombre | -9.7 | -10.7 | -13.9 | -14.0 |

Tabla 9 Delta Media y Delta (%) de CKD EPI y MDRD por género.

En cuanto su comparación en diversos estratos de filtración glomerular, es de llamar la atención el comportamiento de las fórmulas en los pacientes con TFG medida por debajo de 90 ml/min. La delta promedio fue de -18 ml/min tanto para CKD EPI como para MDRD, con una pobre exactitud (p30 de 71% y 50% respectivamente). El comportamiento de la fórmula CKD EPI conforme aumenta la TFG medida es hacia la reducción de la delta y finalmente en el último rubro (>120 ml/min) la delta se hace positiva. La exactitud (p30) también fue mejorando conforme la TFG aumentaba, siendo del 100% a partir de 111 ml/min. En cuanto MDRD su comportamiento también fue hacia la mejoría del desempeño conforme aumentaba la TFG y de igual forma la exactitud (p30) se encontró en sus mejores valores en los últimos dos subgrupos. (Ver tabla 10 y figura 7)

| TFG medida (n) | Sesgo media CKD-EPI | (%) | P(30) | Sesgo Media MDRD | (%) | P(30) |
|----------------|------------------------|-------|-------|---------------------|-------|-------|
| < 90 (25) | -18.03 | -23.6 | 71 | -18.05 | -22.9 | 50 |
| 91- 100 (19) | -17.6 | -17.1 | 79 | -23.9 | -24.2 | 74 |
| 101-110(28) | -10.6 | -7.5 | 93 | -21.7 | -20.4 | 65 |
| 111-120(13) | -3.4 | -3.1 | 100 | -5.6 | -4.9 | 85 |
| >120 (12) | 13.2 | 9.5 | 100 | -1.8 | -0.69 | 83 |

Tabla 10: Delta media y Delta (%) por rangos de TFG

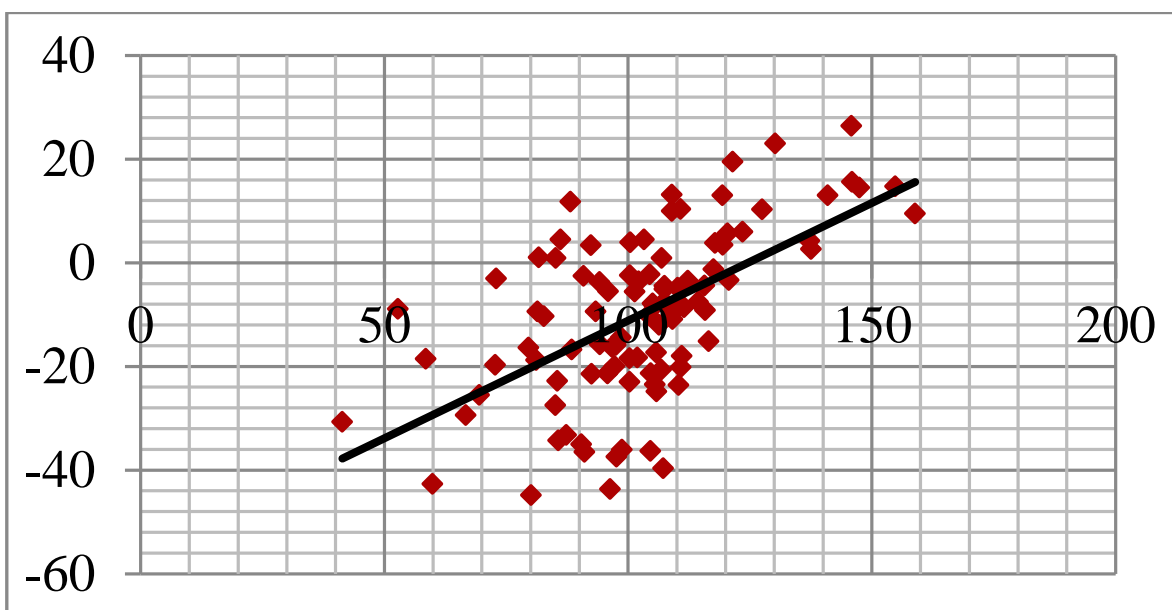


Figura 7: Correlación entre Delta (TFGm – TFGe) y TFG medida para CKD-EPI. Obsérvese el comportamiento de corrección de la delta conforme aumenta la TFGm.

Al dividir los grupos en un punto de TFG medida de 105ml/ min la delta promedio de CKD EPI fue de -14.5ml/min (IC 95% -8.9 a -20.3) con significancia estadística ($p < 0.001$).

| TFG medida TC ⁹⁹ DTPA | R ² | Delta (IC95%) | Delta(%) | P(30) |
|-------------------------------------|----------------|--------------------------|----------|-------|
| <105 | 0.63 | -16.8 (-20.8 a -12.7) | -17.9 | 84.2% |
| ≥105 | 0.43 | -2.2 (-6.4 a 2.0) | -2.7 | 97% |

Tabla 11: Desempeño de CKD EPI TFG menor y mayor de 105ml/min/1.73m²

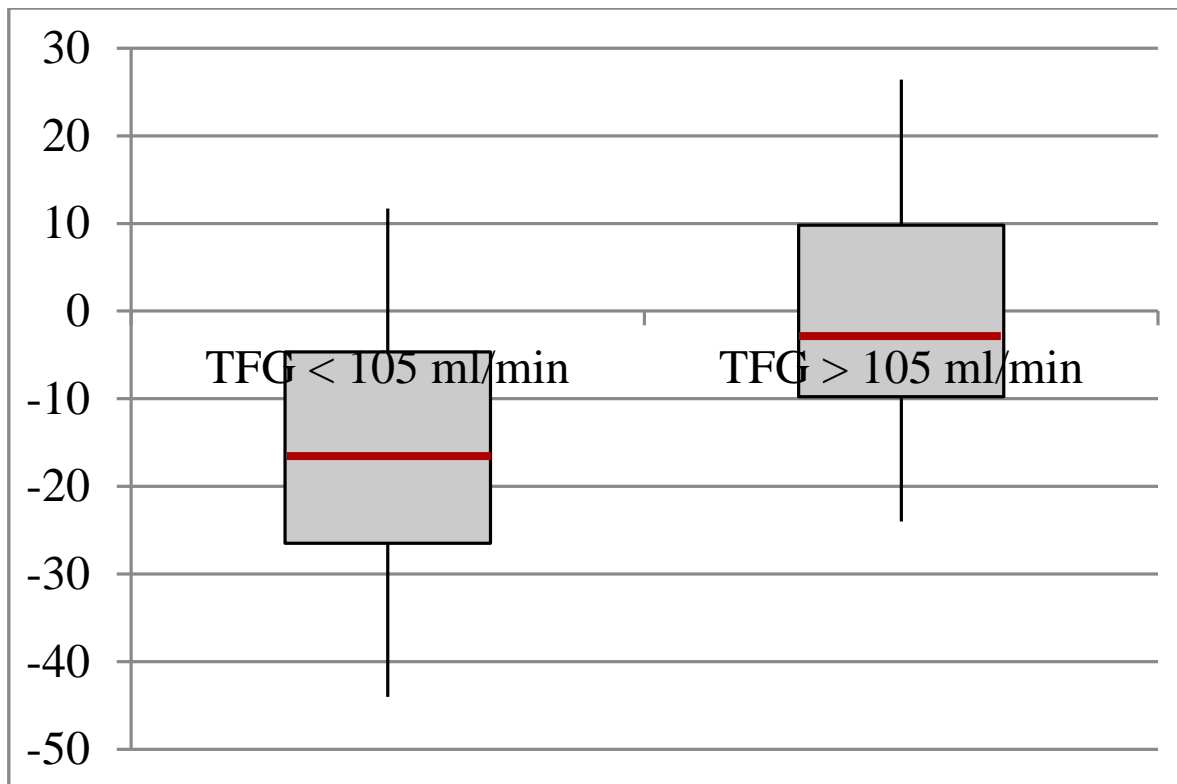


Figura 8: Gráfica de cuadros y bigotes. Mediana e IIC de la delta para CKD-EPI, dividido en TFGm mayor y menor de 105ml/min.

Otro rubro analizado fue el comportamiento de las fórmulas entre distintos grupos de IMC. Para CKD EPI se encontró una tendencia a la mejoría del desempeño conforme aumentaba el IMC y en especial en el grupo de hombres.

| IMC (kg/m ²) (n) | R ² CKDEPI | Delta Media CKD EPI (IC95%) | Delta (%) | R ² MDRD | Delta Media MDRD | Delta (%) |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-----------|------------------------|---------------------|-----------|
| <20 (6) | 0.46 | -22.4 (-1.23 a -43.5) | -22.7 | 0.66 | -44.9 | -43.0 |
| 21-25 (47) | 0.64 | -11.5 (-7.03 a -15.9) | -11.9 | 0.48 | -15.2 | -17.1 |
| 26-30 (34) | 0.72 | -6.8 (1.05 a -12.5) | -8.2 | 0.59 | -16.1 | -15.4 |
| >31(10) | 0.82 | -5.2 (2.52 a -12.9) | -6.1 | 0.72 | -8.5 | -8.9 |

Tabla 12: Desempeño de CKD- EPI y MDRD en distintos grupos de IMC. R²= Correlación.

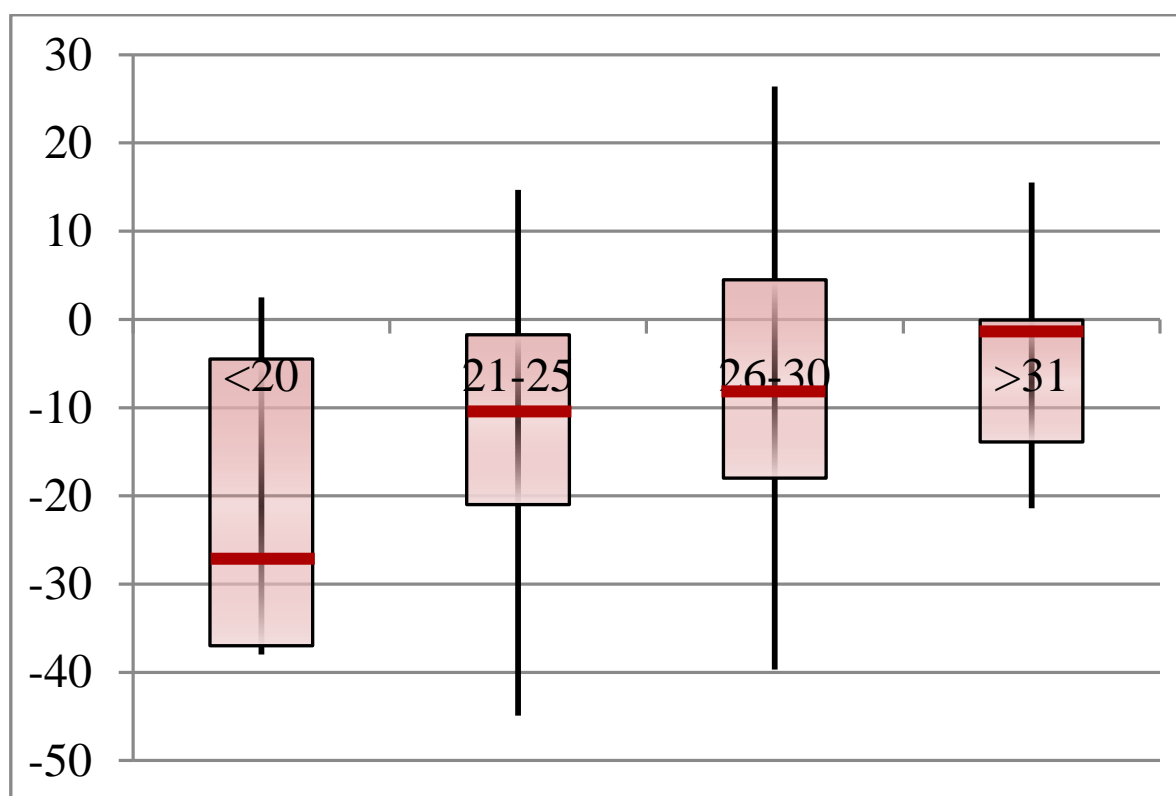


Figura 9: Gráfica de cajas y bigotes de la delta de CKD EPI en cuatro estratos de IMC

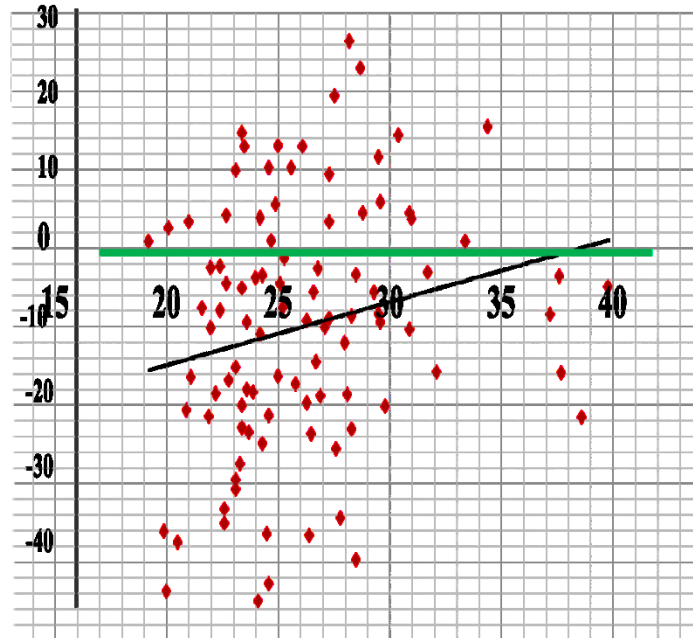


Figura 10: Correlación entre Delta de CKD EPI e IMC en todas las mediciones. Obsérvese la reducción de la delta conforme aumenta el IMC

Al dividir los grupos en mayores y menores de 25 kg/m^2 de IMC la diferencia de los promedios fue de -8 ml/min IC 95% (-14.19 a -1.81) que fue estadísticamente significativo. ($p < 0.01$). (Ver figura 11)

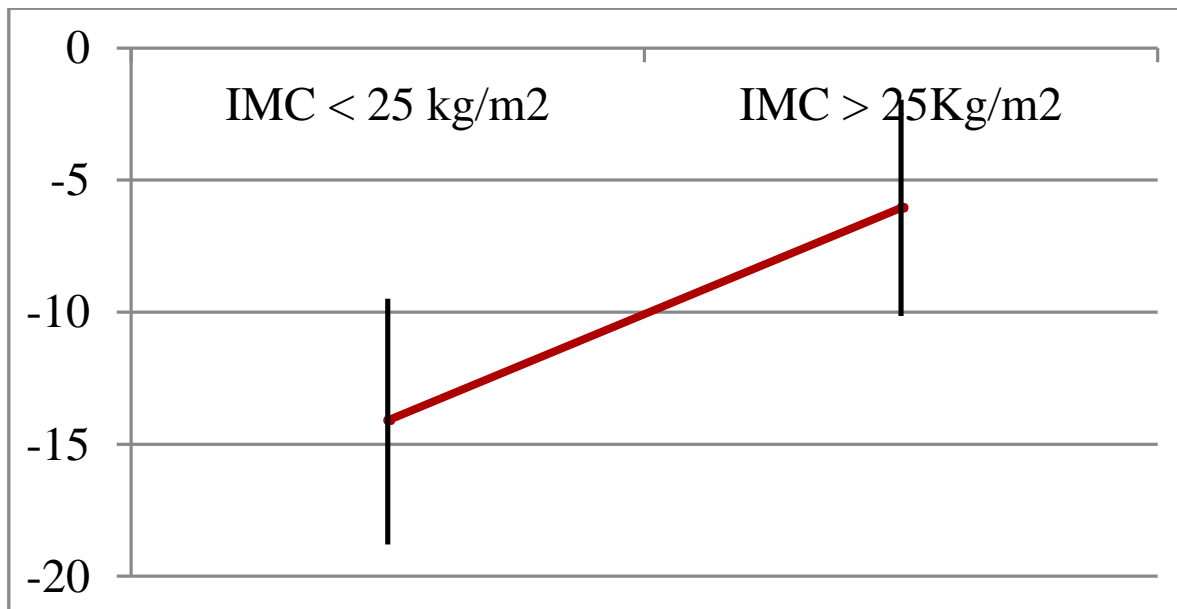


Figura 11: Sesgo promedio e IC 95% de menos y más de 25 Kg/m^2 . Para CKD-EPI. El grupo de $< 25 \text{ kg/m}^2$ $-14.1(-9.49$ a $-18.8)$ y el de $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ $-6.05(-1.95$ a $-10.15)$.

Este comportamiento hacia el mejor desempeño respecto al IMC al comparar entre hombres y mujeres se encontró que solamente los primeros presentan esta relación la cual, se observó más pronunciada que en el total de la población estudiada. La diferencia que se observó entre los promedios mayor y menor de 25 kg/m^2 fue de -10.74 (IC 95% -2.5 a -18.9) lo cual fue significativo ($p=0.008$)

| DESEMPEÑO DE CKD-EPI EN HOMBRES POR IMC (n) | R ² | Delta (IC 95%) | Delta(%) | P(30) |
|--|----------------|--------------------------|----------|-------|
| <23 (19) | 0.55 | -16.8 (-9.3 a -24.3) | -16.8 | 73% |
| 24-27 (24) | 0.63 | -7.4 (-0.5 a -14.3) | -9.19 | 87.5% |
| >28 (14) | 0.81 | -4.04 (2.45 a -10.55) | - 5.2 | 93% |

Tabla 13 Desempeño de CKD EPI en hombres en cuatro estratos de IMC

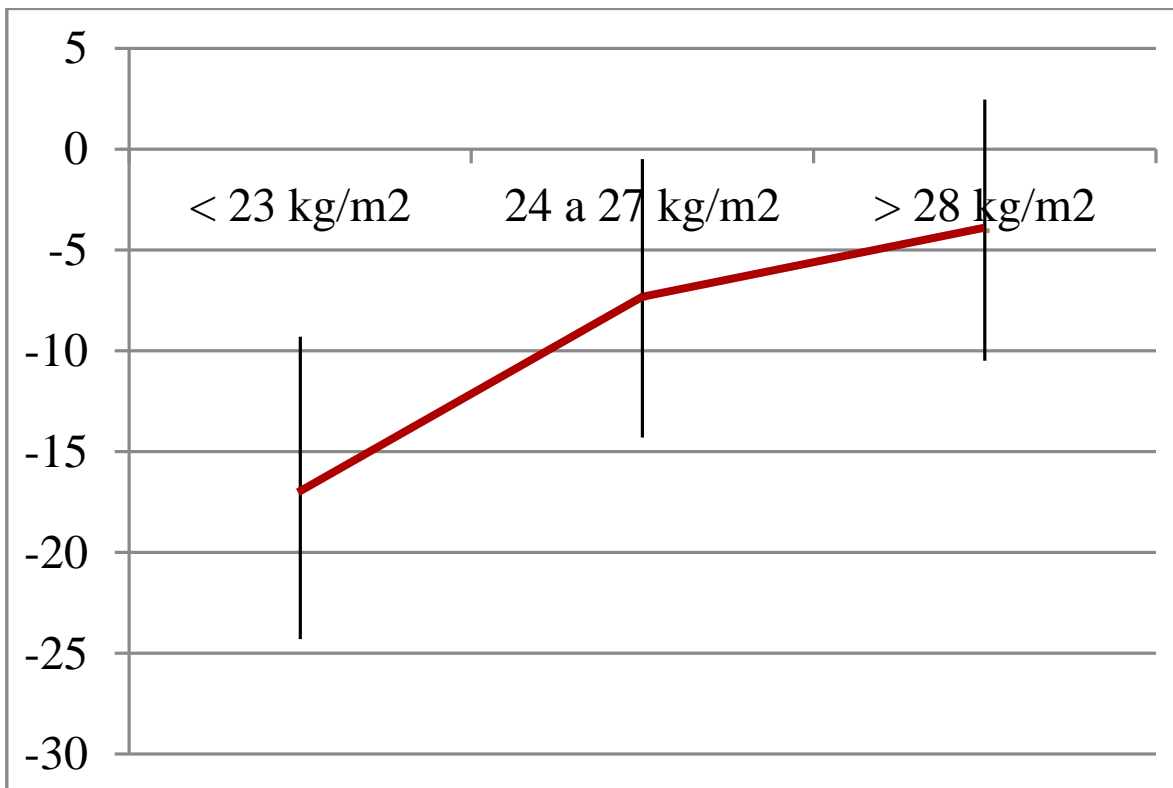


Figura 12 : Delta (eje de las X) de CKD EPI en hombres respecto a IMC (eje de las Y).

Como se comentó el IMC no influyó en el desempeño de CKD EPI en las mujeres (Ver tabla 13) y al comparar el grupo mayor y menor de 25 kg/m^2 de IMC presentó una $p=0.4$. (IC95% 5.9 a -14.7)

| DESEMPEÑO DE CKD-EPI EN MUJERES POR IMC | R^2 | Delta (IC95%) | Delta(%) | P(30) |
|---|-------|-------------------------|----------|-------|
| <25(19) | 0.76 | -12.2 (-4.8 a -19.6) | -12.8 | 84.2% |
| >25 (21) | 0.61 | -8.05 (-1.9 a -14.8) | -8.3 | 95% |

Tabla 13: Desempeño de CKD EPI en mujeres, dividido en tres estratos de IMC

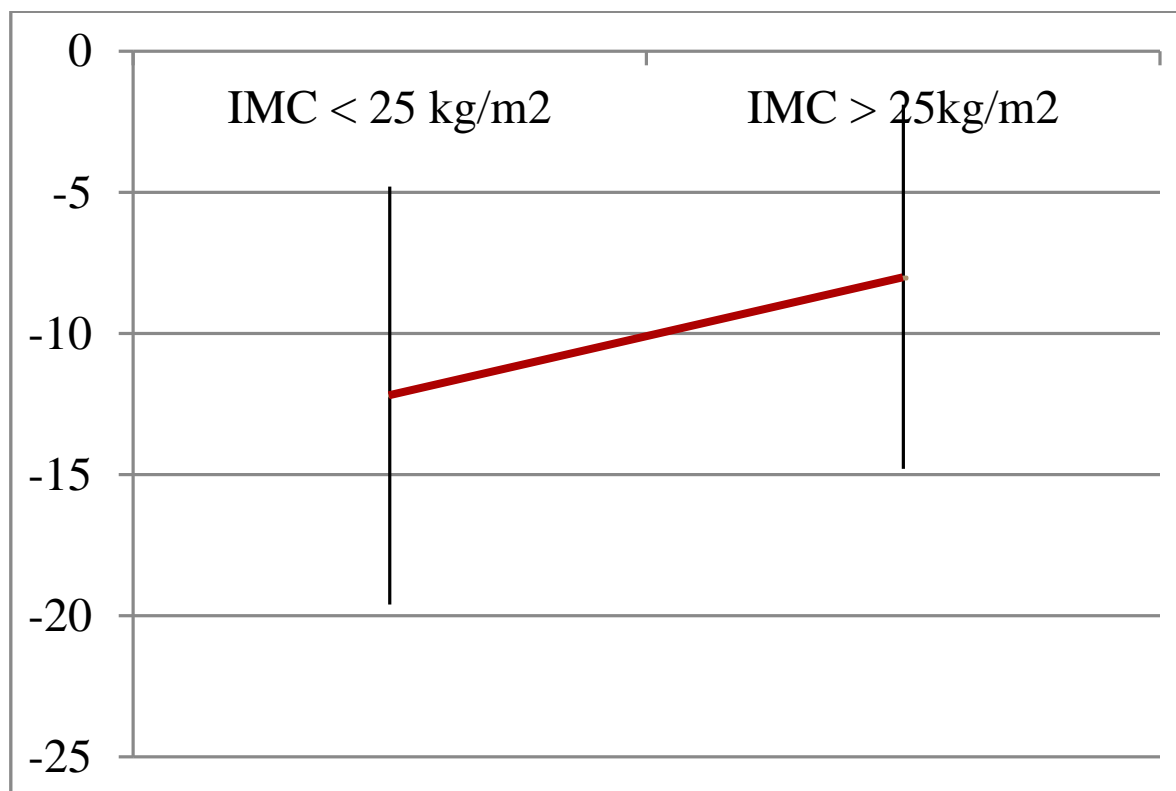


Figura 13: Delta de CKD EPI(eje de las X) en mujeres. Promedio e IC 95% <25kg/m² y >25kg/m² (eje de las Y)

Discusión

El presente estudio es el primero que intenta validar el desempeño de las fórmulas de estimación de TFG en población hispana en su lugar de origen. El único antecedente que se tenía fue el ya mencionado ensayo realizado en los Estados Unidos para diferentes grupos étnicos radicados en dicho país. En dicho estudio agruparon a los pacientes indios americanos e hispanos. Reunieron a 353 pacientes y dentro de las características iniciales se encontró un 80% con sobrepeso u obesidad. La conclusión de dicho estudio con respecto a la validez de CKD EPI fue que en población hispana residente en los Estados Unidos no requería de alguna fórmula de ajuste por su etnicidad y que el nivel de CKD EPI “blancos y otros” es el que debía ser utilizado confiablemente.⁽⁹⁾ Sin embargo aunque la etnicidad pueda ser hispana, el hecho que se resida en los Estados Unidos y el grado de obesidad de la muestra puede no ser extrapolable a nuestro país. Es por esa razón que era necesario un esfuerzo de reclutamiento de pacientes en el mismo país de origen para la validación de las fórmulas de estimación.

En nuestro grupo de estudio el desempeño de CKD-EPI fue estadísticamente mejor en todos los rubros de validación respecto a MDRD, en concordancia con la literatura mundial, hecho que era esperable debido a la mayor heterogeneidad de la población donde se creo y validó la fórmula. (Ver tabla 7)

Al contrastar nuestros resultados con los reportados por el estudio original de CKD EPI, llama la atención la diferencia en el desempeño de la fórmula. El estudio de validación interna solo reportó los grupos mayor y menor de 60 ml/min. La delta promedio en los que tenían más de 60 ml/min fue de 3.5 (IC 95% de 2.6 a 4.5) lo cual fue significativamente mejor que MDRD que presentó una delta de 10.6 (9.8 a 11.3). Una diferencia puntual de 7.2 ml/min (No se reportan los IC de esta diferencia).⁽⁷⁾ En el estudio de validación externa, si se reportaron estratos de 90 a 119 y más de 120 ml/min. En esos dos rubros, el desempeño de la fórmula continuó siendo muy destacado. En el grupo de 90 a 119 la delta de CKD EPI fue de 1.9 (IC 95% 0.2 a 4) mientras que para MDRD fue de 10 (IC 95% 6.9 a 11.3). En el estrato de >120ml/min se encontró para CKD EPI -2.9 (-5.1 a -0.1) y para MDRD -8.0 (-9.8 a -2.7).⁽¹⁶⁾ Estos datos al compararlos con nuestros resultados hacen ver el desempeño de la fórmula CKD-EPI en nuestra población similar al desempeño de MDRD en los Estados Unidos, y claramente distante del desempeño de CKD-EPI en esa población.(Ver tabla 10)

Sin embargo recientemente fue publicado un estudio de validación de una fórmula basada en Cistatina C por el mismo grupo de investigadores.⁽¹⁷⁾ Es de llamar la atención que en su grupo de TFG por arriba de 90ml/min se encontró una delta promedio de 11.1(IC 95% 8.0 a 12.5), una precisión definida como IIC 25 (21.6 a 28.1) con exactitud (p30) de 92%. Estos datos son muy similares a los que obtuvimos en nuestro grupo de estudio, por lo que creemos que el desempeño de CKD EPI en nuestra población es aceptable.(Ver tabla 7)

Es llamativo el comportamiento de ambas fórmulas a sobrestimar la TFG en pacientes con TFGm por arriba de 60 ml/min, contrario a lo que sucede en los Estados Unidos y

Europa. Dicho fenómeno también había sido descrito en poblaciones orientales y en Sudáfrica en donde la delta (TFGm – TFGe) se reportó en -35 ml/min en promedio, en el grupo de TFG medida por arriba de 90ml/min.(9) A este respecto en nuestro grupo cuando se analizó por diversos estratos de TFG medida, la delta de CKD EPI se iba acortando hasta finalmente en el último grupo de > 120 ml/min fue el único que subestimó la TFG con un promedio de 13.5 ml/min. (Ver tabla10 y Figura 7).

Al analizar el desempeño de CKD EPI en diversos grupos, no se encontró una diferencia significativa en variables como género y edad. En cambio en estratos de TFGm si presentó un comportamiento peculiar. En contra de lo reportado en la literatura, conforme se comparaba CKD-EPI con TFGm más altas, su desempeño mejoró. Al dividir la población en TFGm mayor y menor de 105ml/min la diferencia de las deltas fue de -14.6 (IC95% -20.3 a -8.9)($p<0.001$). Tanto la delta como el p(30) tuvieron su mejor desempeño en este grupo de pacientes con más de 105ml/min de TFGm (delta: -2.2 y p(30) 97%).

Otro aspecto en el que si existió un comportamiento particular fue al dividir a los pacientes en estratos de IMC. Al tomar el total de la población el desempeño de la fórmula CKD EPI fue mejorando conforme el IMC aumentaba, lo cual al dividir entre mayor y menor de 25 kg/m² la diferencia fue significativa. Al analizar este comportamiento ante las otras variables, solo se encontró significativamente en el género masculino mientras que en las mujeres no fue así. La diferencia en el grupo de hombres con mayor y menor IMC de 25 kg/m² fue de -10.7 (ver tabla 13 y figura 12).

Este hallazgo confirma que la población hispana en la que se realizó y validó la fórmula CKD EPI, tiene un sesgo importante, llamado sobrepeso y obesidad. El desempeño de la fórmula en el grupo de >25 de IMC en nuestra población fue muy bueno en todas las variables, sin embargo por debajo de 25 kg/m² este desempeño fue significativamente menor. Esto es esperable debido a lo ya comentado sobre la dependencia de las fórmulas de estimación a las características del grupo de extracción.

Cabe mencionar que para las dos variables que impactaron significativamente en el desempeño de la fórmula (TFG e IMC), no existió diferencia interrelacionada. En otras palabras, los grupos de TFG menor y mayor de 105ml/min/1.73m² presentaban el mismo promedio de IMC. A su vez, los grupos con mayor y menor IMC de 25kg/m² no presentaron diferencias en su promedio de TFG medida.

El presente estudio tiene serias limitaciones, la primera de ellas y la más importante es el número de pacientes. Los intervalos de confianza de las diferencias no son lejanos e incluso en algunos rubros se tocan. Esto da cierta incertidumbre y la razón es en definitiva por falta de poder estadístico debido al número de sujetos. No podemos saber si el uso de la fórmula impactará de algún modo la detección de ERC, debido a que no es un estudio diseñado para ello y solo trató de incluir pacientes sanos. Debido a la tendencia a sobrestimar la TFG que se observó consistentemente en CKD-EPI y MDRD, es indispensable la validación en grupos inferiores de TFG para evitar el sub diagnóstico de ERC.

Es muy importante ante los hallazgos del presente estudio que el diseño de un futuro ensayo para validación, incluya el suficiente número de sujetos por sexo, estratos de IMC y por supuesto niveles de TFG.

Conclusiones

La fórmula de estimación de TFG por CKD EPI presentó un desempeño superior a la fórmula MDRD en sujetos hispanos sanos con función renal normal. Este desempeño va acorde a lo reportado en la literatura aunque menor al publicado originalmente. Las dos fórmulas de estimación sobre estiman la TFGm a diferencia de los afroamericanos y blancos, pero acorde con el comportamiento en Japón y Sudáfrica.

El desempeño de la fórmula fue significativamente mejor en pacientes con TFGm mayor de $105\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ así como en pacientes con IMC por arriba de $25\text{kg}/\text{m}^2$.

Es indispensable la realización de un estudio con un mayor número de sujetos que incluya además de las variables normalmente equilibradas, estratos de IMC debido a que en nuestra población parece contribuir en el desempeño de las fórmulas de estimación.

Bibliografía

1. Johanson RJ, Feehally J., Jurgen F., "Comprehensive Clinical Nephrology"^{3rd} Edition 2007 p27-32
2. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinina. *Nephron* 1976; 16:31-41
3. Madero Magdalena, Sarnak Mark J."Creatinine-based formulae for estimation glomerular filtration rate: isit time to change to chronic kidney disease epidemiology collaboration equation?. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 20011, 20:622-630
4. 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.
5. Levey AS, Geene T, Kusek JW et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:A0828
6. Zpu L, Ma YC, Zhou YH y col. Estimation of predictive equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *AJKD* 2005; 45:463
7. Levey AS, Lesley A, Stevens MS, Schmid CH y col. "A new equation to estimate glomerular filtration rate" *Ann Intern Med.* 2009; 150:604-612
8. Shafi T et al "Comparing the association of GFR estimated by CKD EPI and MDRD equations and mortality: the third national health and nutrition examination survey (NHANES III)" *BMC Nephrol.* 2012 Jun 15;13(1):42
9. Lesley A. Stevens et al. "Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities". *Kidney Int* (2011) 79; 555-562
10. Lesley A. Stevens et al. "Development and validation of GFR-estimating equations using diabetes, transplant and weinht". *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25:449-457
11. Myers GL et al. "Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program" *Clinical Chemistry* (2006) 52:1; 5-18
12. Hernandez OJ, Torres Rosales A., Rodriguez Castellanos. "Comparison of four methods for mesuring glomerular filtration rate by inulin clearance in healty individuals and patients with renal failure". *Nefrologia* 2010;30(3):324-30
13. Yuen-Ting D et al. "Imprecision of Urinary Iothalamate Clearance as a Gold-Standard Measure of GFR Decreases the Diagnostic Accuracy of Kidney Funtion Estimating Esquations" *AJKD*,(2010) 56(1) 39-49
14. USRDS reporte anual 2011 www.usrds.org
15. Obrador GT et al. Prevalence of chronic Kidney Disease in Kidney Early Evaluation Program (KEEP) end comparision whith KEEP US. *Kidney International* (2010) 77 Sup 116 (S2-S8)
16. Stevens L A. et al "Comparative Performance of the CKD Epidemiologu Collaboration (CKD EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations for Estimating GFR Levels Above 60 ml/min/1.73m²" *AJKD*(2010) 56 (3) 486-495

17. Lesley A. et al. "Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *N Engl J Med* (2012);367:20-9