

<b>Artículo Especial</b>
--------------------------

## Comparación gráfica de ecuaciones de estimación del filtrado glomerular.

<sup>1</sup>Jaime Pérez Loredo, <sup>1</sup>Carlos Lavorato, <sup>2</sup>Armando L Negri, <sup>1</sup>Miguel Der, <sup>1</sup>José Lercari, <sup>1</sup>Alfredo Casaliba\*

<sup>1</sup>Asociación Regional de Diálisis y Trasplantes Renales de Capital Federal y Provincia de Buenos Aires

<sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Metabólicas

### RESUMEN

Las ecuaciones más empleadas para la estimación de la Tasa de Filtración Glomerular son las de Cockcroft-Gault y las MDRD. - Recientemente fue publicada y mencionada como de mayor exactitud la ecuación CKD-EPI.- Se efectuó una comparación de gráficos obtenidos de estas ecuaciones variando los parámetros que participan en las mismas: Hombres y mujeres; 20,40, 60 y 80 años y rangos de Creatinina que incluyen tres niveles de filtrado glomerular: Tasas elevadas, 60 y 10 ml/min. - Se aceptó como referencia a la ecuación CKD-EPI y sólo se emplearon ejemplos de raza blanca.- En los gráficos resultantes se pudo observar: a) Un perfil doble en la curva graficada con la CKD-EPI, con inflexión en el nivel de Tasas elevadas y con variable morfología según sexo y edad. Es la principal virtud de esta ecuación al producir resultados lógicos a niveles elevados de filtrado glomerular. - b) Al utilizar la ecuación de Cockcroft-Gault se observó subestimación respecto a CKD-EPI a filtrados glomerulares superiores a 70, 40 y 15 ml/min en mujeres de 40, 60 y 80 años respectivamente. También subestimó en varones de 60 y 80 años a filtrados superiores a 60 y 20 ml/min respectivamente. La ecuación sobrestima en todos los filtrados inferiores a los recién mencionados (con una breve isoestimación intermedia). Por lo tanto no debería referirse que la ecuación de Cockcroft-Gault sobrestima a todos los valores de filtrado glomerular como usualmente se expresa. - c) MDRD-IDMS subestimó en mujeres de toda edad y prácticamente en todos los valores de filtrado glomerular. En varones de 20 y 40 años subestimó en todos los valores de filtrado glomerular. Finalmente se observa que a cualquier edad subestimó en filtrados de 60 ml/min. - d) A nivel de 10 ml/min de filtrado, inicio obligado de reemplazo renal, las curvas de Cockcroft-Gault y MDRD-4 sobrestiman el filtrado glomerular respecto a la CKD-EPI. - e) Las ecuaciones Cockcroft-Gault y CKD-EPI reducen las Tasas de Filtración Glomerular

en modo lineal al incrementarse la edad. Ello es correcto. Eso no sucede del mismo modo con las MDRD.

Los antecedentes del desarrollo de la ecuación CKD-EPI y la importante cohorte empleada por sus autores para definirla, permiten adherir al empleo de esta ecuación para estimar el filtrado glomerular a partir de la creatininemia.

Los gráficos aca presentados también adhieren a ello al mostrar las marcadas diferencias de CKD-EPI con las otras ecuaciones.

**Palabras clave:** mdrd, ckd-epi, cockcroft-gault, ecuaciones de estimación, tasa de filtración glomerular.

### ABSTRACT

The equations used to estimate the filtration rate Glomerular are the Cockcroft-Gault and MDRD. - Recently has been published the CKD-EPI referred as a safer equation.- This paper is a comparison of graphs of these equations obtained varying its parameters: Men and women, 20,40,60 and 80 and creatinine ranges that include three levels of glomerular filtration: high rates, 60 and 10 ml / min. - CKD-EPI equation was accepted as the reference and used only white ethnicity examples .- In resulting graphs could be observed: a) A double profile in the curve plotted with CKD-EPI, with inflection in the level of high filtration rates and with a variable morphology regarding sex and age. It is the main virtue of this equation to produce logical results to high levels of glomerular filtration. - b) Cockcroft-Gault equation showed underestimation to CKD-EPI at glomerular filtration rates above 70, 40 and 15 ml / min in women aged 40, 60 and 80 , respectively. Also underestimated 60 and 80 years males above 60 and 20 ml / min filtration rates respectively. The equation overestimates all filtration levels below just mentioned (with a brief isoestimation period). Therefore there shouldn't been refered as usually occurs that Cockcroft-Gault equation always overestimates at all GFR values.

-c) MDRD-IDMS underestimated in women of all ages and almost all glomerular filtration values. In men aged 20 and 40 years underestimated for all glomerular filtration values. Finally it is noted that at any age underestimated at 60 ml / min filtrates.- d) At level of 10 ml / min of filtration rate, required to start renal replacement, the curves of Cockcroft-Gault and MDRD-4 overestimate glomerular filtration respect to the CKD-EPI. - e) Cockcroft-Gault and CKD-EPI equations reduce glomerular filtration rates in linear mode regard increasing age. This is correct.

That does not happen the same way with the MDRD. The background to the development of CKD-EPI equation and the important cohort used by the authors to define it predisposes to employment this equation to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine. The graphs presented here also adhere to it showing marked CKD-EPI differences with the other equations.

**Keywords:** mdrd, ckd-epi, cockcroft-gault, gfr-estimating equations

## INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la Tasa de Filtración Glomerular, TFG, ó Filtrado Glomerular tiene importancia a nivel asistencial en el enfermo individual y a nivel colectivo con fines epidemiológicos (1-3). El clearance de Creatinina aproxima a la TFG cuando la función renal está en límites normales pero en insuficiencia renal la Creatinina además de filtrarse en los glomérulos también es excretada por los túbulos y en esa situación se sobrestima el filtrado. Una dificultad es la necesidad de emplear la orina de 24 horas con los errores propios de dicha colección. Varios defectos hacen que la Creatinina sea un mal marcador de la filtración glomerular. Luego son mencionados.

La medición de la TFG con procedimientos invasivos de asumida precisión no es posible de efectuar en modo generalizado por la prolongada ejecución y costos y además por no ser enteramente libre de riesgos para el paciente.

Estos procedimientos de precisión que han sido denominados “gold standard” también poseen sesgos propios en la exactitud. Tanto es así que alguno de éstos estudios repetido al poco tiempo de una primera determinación raramente muestra iguales resultados en ambos ensayos. Cuanto de “gold” tiene el “gold standard” (4). Ello ha sido mencionado por Argawal (5) y por Michels (6) y la causa puede ser una posible eliminación por mecanismos extrarenales de los marcadores “gold standard” inyectados.

La estimación de la TFG a través de ecuaciones es de uso frecuente y muchas han sido publicadas. Las ecuaciones de Cockcroft-Gault (7), C-G, su modificación de Salazar-Corcorán en enfermos obesos (8), MDRDcc ó 4, MDRD IDMS (9-11), Cuadrática (12), Cistatina C (de mayor empleo en los países del Báltico) (13-18), Walser y col. (19), Counahan-Barrat (20), etc.

Todas han mostrado diferentes defectos y sesgos, inicialmente por ser, la mayoría, relacionadas a la Creatinina con su baja sensibilidad en estadio 2 y aún 3 (ceguera de la creatinina (21-22)) y su dependencia de la masa muscular, género, raza, hidratación, secreción tubular, calibración del método, amplitud de sus rangos normales, dieta, obesidad, diabetes, trasplantados, medicamentos, etc.

También respecto a la edad se mencionaron discrepancias al asumir, una “fisiológica” pérdida de TFG con el envejecimiento, como si fuera “fisiológico” aceptar por ejemplo las cataratas en la vejez (23).

A nuestros días ha sido publicada una nueva ecuación de predicción llamada CKD-EPI (24) que, al decir de autores y participantes en su desarrollo, tendría menores sesgos en especial en los valores altos de TFG y también mayor precisión que la MDRD-4 a otros niveles de TFG cuando analizaron la diferencia media, IQR, P30, error cuadrático medio, sensibilidad y especificidad y rango intercuartilo de las diferencias (24).

En esta presentación efectuamos una comparación de gráficos de ecuaciones matemáticas variando los parámetros (género, edad, creatininemia) que aplican en las ecuaciones. Las ecuaciones C-G, MDRD IDMS, MDRD-4 cc y CKD-EPI empleadas, son abajo editadas.

## MATERIAL Y METODOS

### Cockcroft-Gault

$$\frac{(140 - \text{edad}) * \text{Peso}}{(\text{Creatinina} * 72)} * 0,85 (\text{si mujer}) = \text{Clearance}$$

### MDRD-4 cc

$$eFG = 186 * Cr^{-1,154} * \text{edad}^{-2,03} * \text{sexo} * \text{raza}$$

(1 varón, 0,742 mujer) (negro 1,212, otras razas 1)

### MDRD IDMS

$$eFG = 175 * Cr^{-1,154} * \text{edad}^{-2,03} * \text{sexo} * \text{raza}$$

(1 varón, 0,742 mujer) (negroafricano 1,212, otras razas 1)

### CKD-EPI

$$eFG = 141 * \min\left(\frac{Cr}{k,1}\right)^a * \max\left(\frac{Cr}{k,1}\right)^{-1,209} * 0,993^{\text{edad}} * 1,018 (\text{si mujer}) * 1,159 (\text{si negro})$$

Se efectuaron diversos gráficos definidos por las ecuaciones matemáticas C-G, MDRD-4, CKD-EPI y algunos con la MDRD-IDMS comparando el trazado simultáneo de cada una de ellas.

Se separaron curvas de varones y mujeres. Se emplearon rangos de valores de concentración de Creatinina bajos, altos normales y patológicos que incluyesen Tasas de Filtración Glomerular de 10, 60 y 90 ml/min.

A determinada Tasa de Filtración Glomerular por CKD-EPI, con las ecuaciones Cockcroft-Gault, MDRD-4 ó MDRD-IDMS referimos que Sobrestima si la curva gráfica de ésta se encuentra por encima o hacia la derecha de la curva CKD-EPI. Subestima si se encuentra debajo o a la izquierda e Isoestima si se superponen. Ello significa que la curva en comparación con la CKD-EPI muestra a igual Creatinina una Tasa de Filtración Glomerular mas elevada (sobrestima), o a la inversa (subestima). Dicho de otro modo, a igual Tasa de Filtración Glomerular la Creatinina será mayor en la ecuación que se compara con la CKD-EPI cuando sobrestima y menor cuando subestima.

Cuando correspondió se estimaron edades entre 20 y 80 años.

Las concentraciones de creatinina fueron expresadas en mg/dl.

Valores de Creatinina aceptados normales (25- 27) Varon 0,67 – 1,19 mg/dl; Mujer 0,51 – 1,02 mg/dl. Para 18 a 90 años. Método enzimático trazable.(En algunos gráficos el valor mínimo de “X” utilizado fue de 0 ó 0,2 mg/dl).

Estadios: Estadio 2, entre 60 y 89 ml/min/1,73 m2, leve reducción del filtrado glomerular; Estadio 3, entre 30 y 59 ml/min/1,73 m2, moderada reducción del filtrado glomerular; Estadio 4, entre 15 y 29 ml/min/1,73m2, severa reducción del filtrado glomerular; Estadio 5 menor de 15 ml/min/1,73 m2, insuficiencia renal avanzada o grave y/o diálisis (28,29).

Las ecuaciones MDRD y CKD-EPI ya están corregidas por sus autores a 1,73 m2 / sup. corporal pero no la Cockcroft-Gault.

Cuando se requirieron cálculos numéricos se empleó un equipo CASIO CFX-9850 GB PLUS. Casio Computer Co Ltd. Tokio, Japón.

A iguales fines también se empleó el programa Microsoft Office Excel 2003.

La edición de ecuaciones se efectuó con el programa MS EQNEDT 32. Los gráficos se realizaron con los programas FA 123 versión 1, 1999 Casio Computer Co Ltd Tokio, Japón, software para computadora personal y con el software Agrapher Inc 2.08 1998-2003 USA.

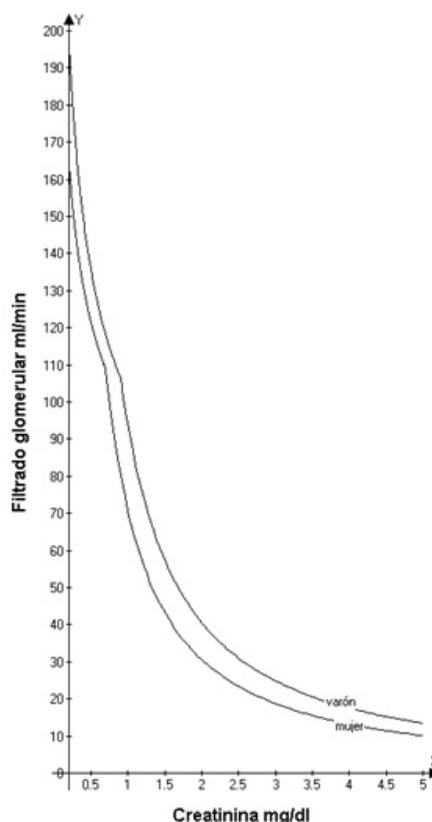
**RESULTADOS**

La figura 1 fue graficada con la ecuación CKD-EPI con valores de Creatinina de 0,2 a 5 mg/dl. para varón y mujer blancos de 40 años de edad. Si bién el rango mí-

nimo normal de creatininemia citado en esta presentación es de 0,57 mg/dl (25-27) se graficó desde 0,2 mg/dl para incluir situaciones de hiperfiltración. Sus curvas muestran una inflexión porque la ecuación CKD-EPI contiene funciones matemáticas de mínimo y máximo de valores numéricos al ser un polinomio definido sectorialmente, “spline”, del log de la Creatinina y con una transformación lineal de la edad. La inflexión de la curva CKD-EP a niveles bajos de creatininemia conduce a que su primer sector se incline hacia el eje “Y”. En individuos de 40 años ello sucede a un nivel de Tasa de Filtración Glomerular de 107 a 109 ml/min/1,73.

**Figura 1**

**CKD-EPI, mujer y hombre. Creatininas 0,2 - 5 mg/dl, 40 años**



**Figura 2**

(Gráfico varones). Participan en la ecuación CKD-EPI, además de la Creatinina, la edad, género y raza. Respecto a aquella, se aprecia que a niveles inferiores a 1 mg/dl existe una diferencia de hasta 40 a 45 ml/min en el filtrado glomerular entre las curvas de 20 y 80 y menor con las de 40 y de 60 años de edad. Asimismo la edad importa en la morfología de la curva y también define el nivel al cual ocurre la inflexión en las curvas CKD-EPI.

Figura 2

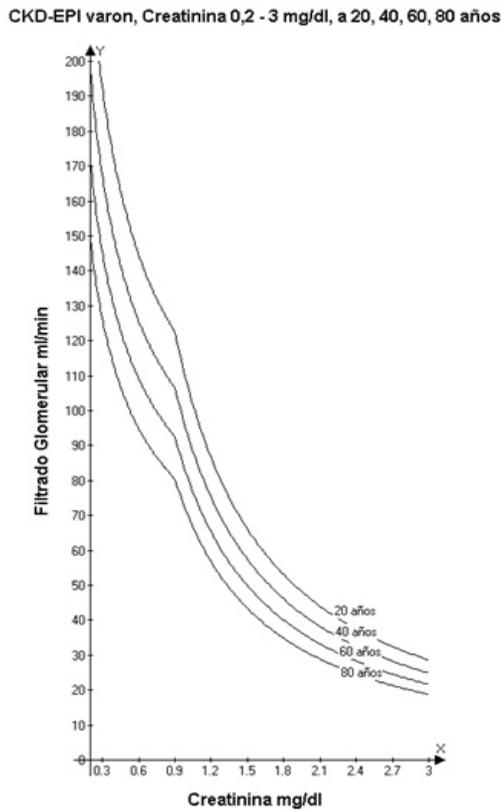


Figura 3

Con similares comentarios a los de la figura anterior aca se muestra la graficación de la ecuación CKD-EPI para mujeres blancas en función de la edad y a niveles de creatininemia de 0,2 a 3 mg/dl/1,73 m<sup>2</sup>

Figura 3

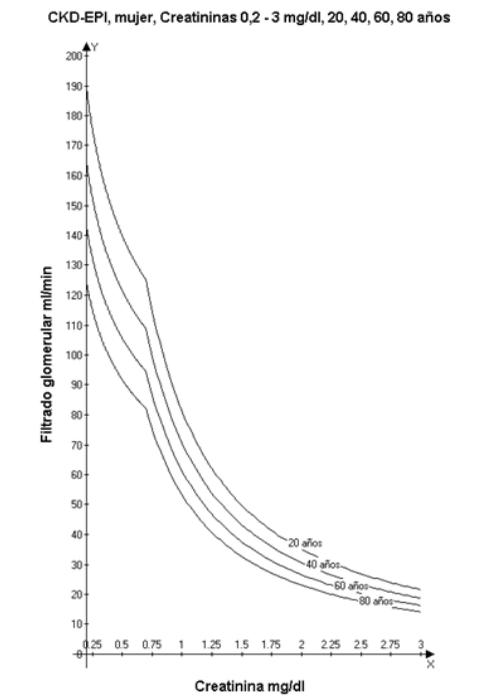
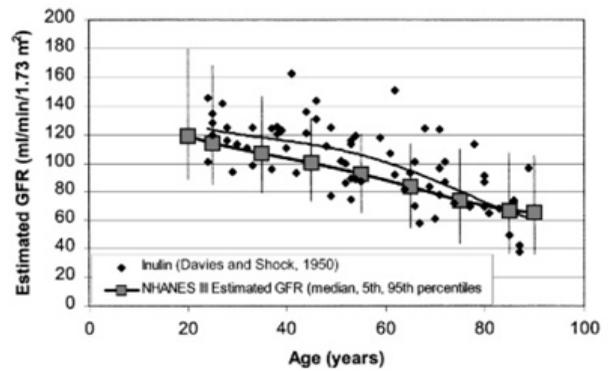


Figura 4

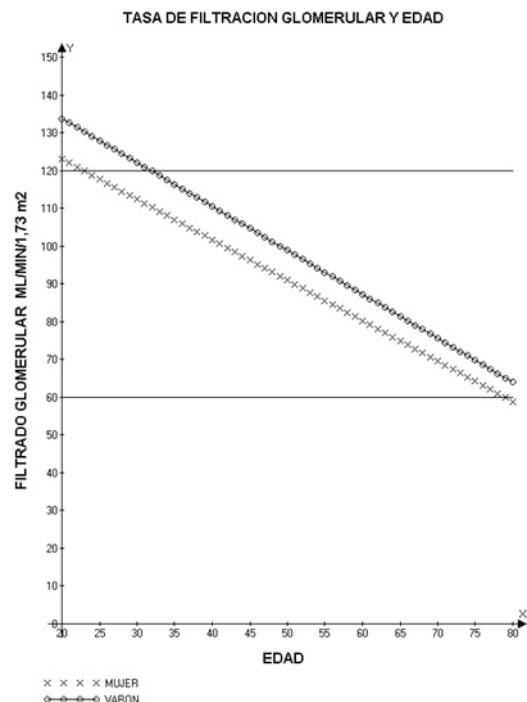
Casi todas las ecuaciones publicadas con anterioridad a la CKD-EPI, también contemplan la edad. Ya en las décadas 50 y 60 la relación del filtrado glomerular con género y edad fue considerada por Davis DF y Shock NW; Wesson LG; Watkins DM y Smith HW. (30–34) cuyos estudios dieron lugar mas recientemente a una fórmula de regresión hecha para los estudios NHANES III y Guías KDOQI con los clearances de Inulina que aquellos autores habían efectuado.

Figura 4



Los autores informaron una Desv.Stand / Media, del 20% (Publicado en guías KDOQI, NHANES III) La ecuación de regresión recién referida la hemos utilizado en la gráfica de la figura 4-bis. La misma muestra la relación para varones y mujeres entre el filtrado glomerular y la edad.

Figura 4 bis



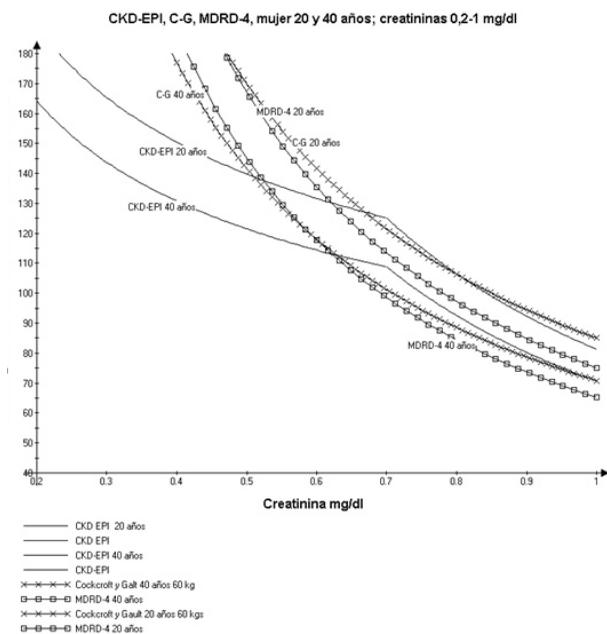
**Figura 5**

Curvas de CKD-EPI, Cockcroft-Gault y MDRD-4 a bajas y normales creatininas, mujeres de 20 y 40 años. Con la ecuación Cockcroft-Gault se observa, respecto a la CKD-EPI, sobrestimación del filtrado glomerular, por debajo de 105 ml/min en la curva de 20 años y subestimación en la curva de 40 años pero con una clara tendencia a la sobrestimación a nivel inferior a 75 ml/min

Subestimación entre 105 y 125 ml/min a los 20 años y entre 75 y 110 ml/min a los 40 años.

A estos niveles de Creatinina y edad, la ecuación MDRD-4 Subestima a las 2 edades. Con creatininas inferiores a 0,60 mg/dl C-G y MDRD-4 conducen a valores de marcada sobrestimación dado que estas curvas no tienen la inflexión de las CKD-EPI como claramente se aprecia en el gráfico. Tan bajos niveles de creatininemia son inusuales en la práctica cotidiana salvo en casos de marcada hiperfiltración.

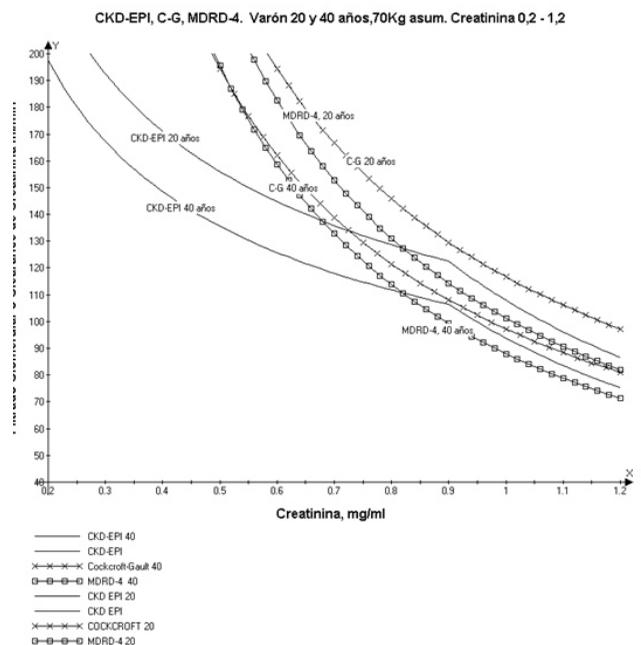
**Figura 5**



**Figura 6**

En varones de 20 y 40 años a bajas y normales creatininas Cockcroft\_Gault Sobrestima el filtrado glomerular respecto a CKD-EPI y en cambio MDRD-4 lo Subestima. Con creatininas inferiores a 0,6 mg/dl Cockcroft-Gault y MDRD-4 conducen a valores de marcada sobrestimación, por lo expresado en figura 5.

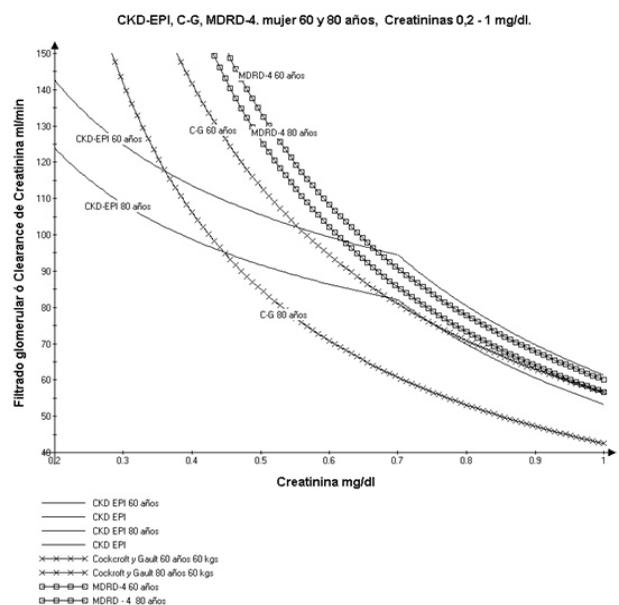
**Figura 6**



**Figura 7**

Comparación de curvas a bajas y normales creatininas en mujeres de 60 y 80 años. A estas edades y niveles de Creatinina las curvas de Cockcroft-Gault, subestiman el filtrado respecto a las CKD-EPI. En este rango de Creatinina MDRD-4 Subestima a los 60 años y Sobrestima a los 80 años

**Figura 7**

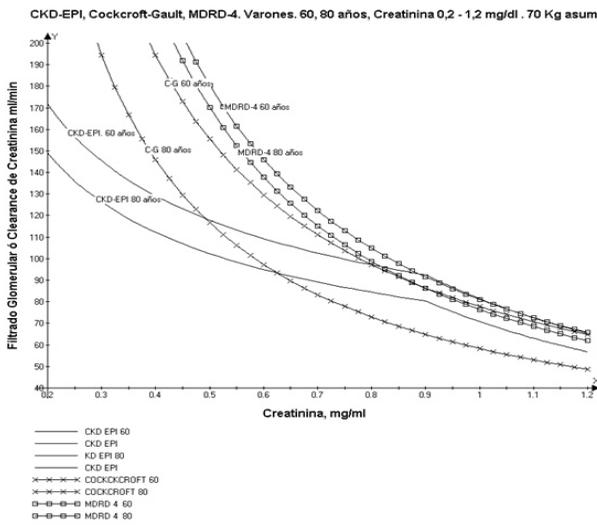


**Figura 8**

Comparación de curvas a bajas y normales creatininas en varones de 60 y 80 años, Las curvas de Cockcroft-Gault, subestiman el filtrado glomerular respecto a las CKD-EPI.

Las curvas MDRD-4: Sobrestima a los 80 años e Isoestima a los 60 años

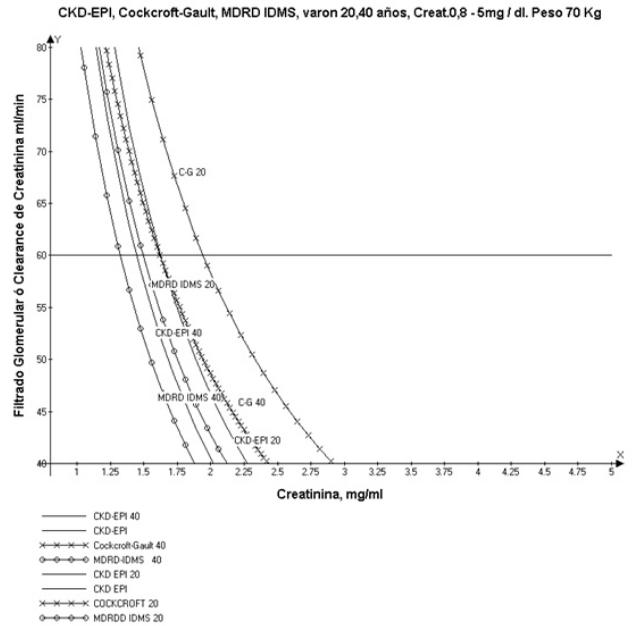
**Figura 8**



**Figura 10**

Cuando CKD-EPI estima el filtrado glomerular en 60 ml/min en Varones de 20 y 40 años, MDRD-IDMS Subestima y Cockcrfot Gault Sobrestima, a ambas edades.

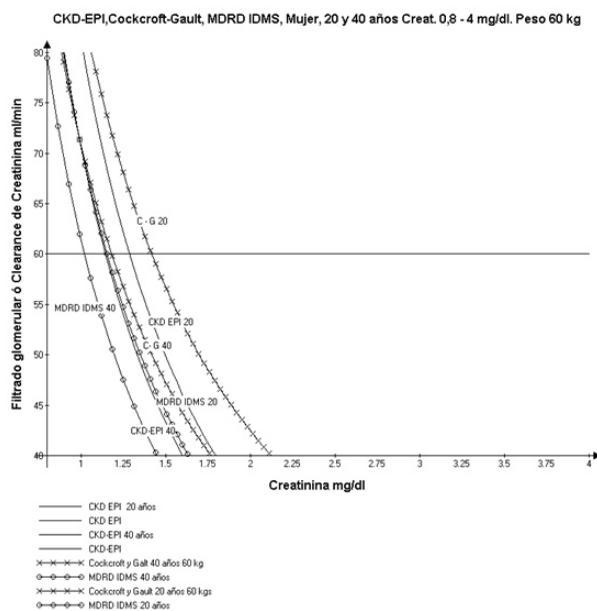
**Figura 10**



**Figura 9**

Cuando CKD-EPI estima el filtrado glomerular en 60 ml/min, en Mujeres 20 y 40 años, MDRD-IDMS lo Subestima y Cockcrfot-Gault lo Sobrestima a ambas edades.

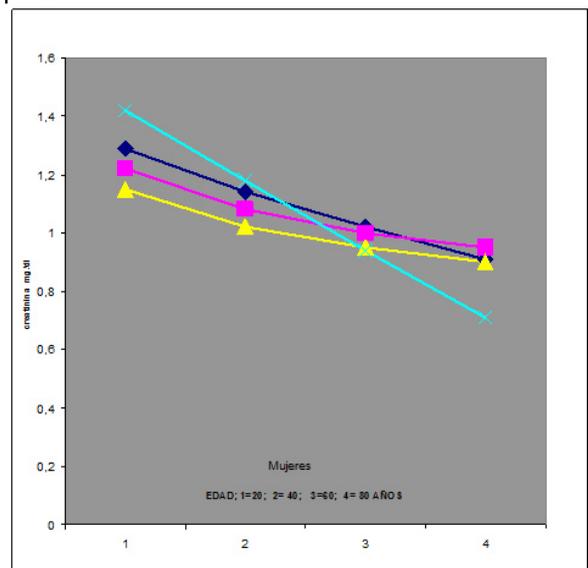
**Figura 9**



**Figura 11, Figura 12**

Niveles de Creatinina que estiman 60 ml/min de filtrado glomerular en función de las ecuaciones y edades. Mujeres (figura 11) y varones (figura 12), pesos asumidos 60 kg y 70 kg respectivamente, a los 20, 40, 60 y 80 años.

**Figura 11**

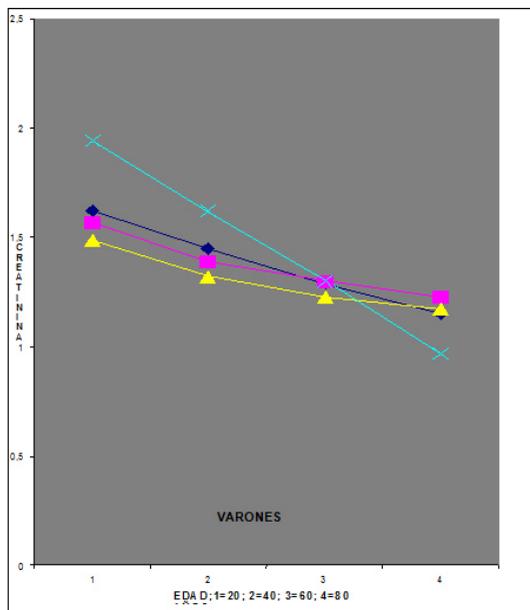


Mujer					
Creatinina necesaria para FILTRADO GLOMERULAR = 60 ml/min					
EDAD	20	40	60	80	
CKD-EPI	1,29	1,14	1,02	0,91	Rombo azul
MDRD-4	1,22	1,08	1	0,95	Cuadrado rosa
MDRD-IDMS	1,15	1,02	0,95	0,9	Triángulo amarillo
Cockcroft Gault	1,42	1,18	0,94	0,71	Equis verde

Respecto a CKD-EPI, Cockcroft-Gault sobrestima hasta los 50 años en la mujer y los 60 en el varón. A mayores edades Cockcroft-Gault subestima en ambos sexos.

Las ecuaciones MDRD, en especial la IDMS a este nivel de filtrado glomerular (60 ml/min) subestiman hasta los 60 años. A los 80 años la valoración es casi similar en la CKD-EPI y las MDRD.

Figura 12



Varón					
Creatinina necesaria para FILTRADO GLOMERULAR = 60 ml/min					
EDAD	20	40	60	80	
CKD-EPI	1,62	1,45	1,29	1,15	Rombo, azul
MDRD-4	1,57	1,39	1,3	1,23	Cuadrado, rosa
MDRD-IDMS	1,49	1,32	1,23	1,17	Triángulo, amarillo
Cockcroft GaultG	1,94	1,62	1,3	0,97	Equis verde

Figura 13

En varones de edades 40 y 60 años, con creatininas de 5 a 15 mg/dl se aprecia el paralelismo que adquieren las curvas a niveles de reducidas Tasas de Filtración Glomerular. Asimismo se observa que las curvas MDRD-4 a las respectivas edades sobrestiman el filtrado glomerular respecto a CKD-EPI.

Hecho similar pero aún mas notable se vé con las curvas Cockcroft- Gault

Figura 13

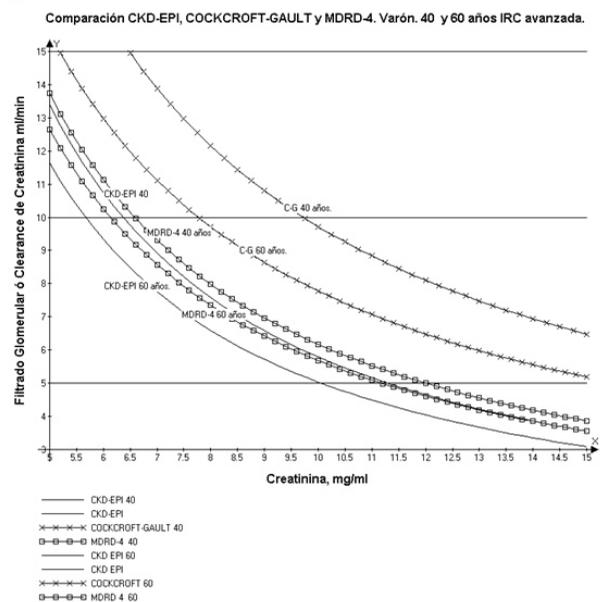
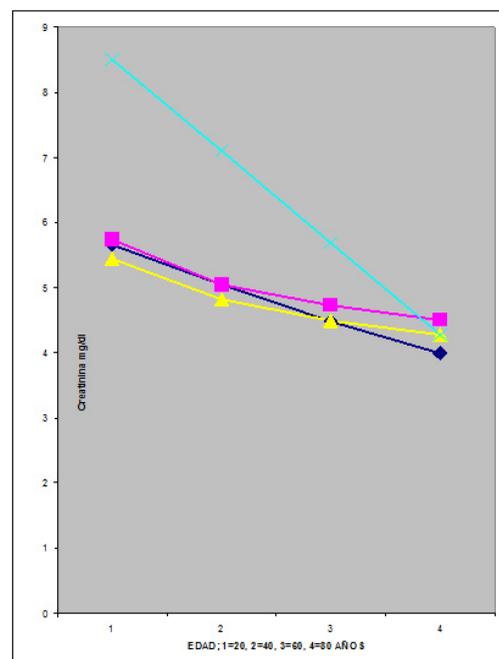


Figura 14, figura 15

Niveles de Creatinina que estiman 10 ml/min de filtrado glomerular en función de las ecuaciones y edades. Mujeres (figura 14) y varones (figura 15), pesos asumidos 60 kg y 70 kg, respectivamente a los 20, 40, 60 y 80 años.

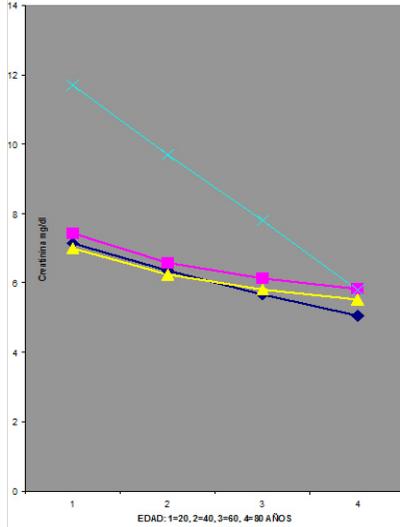
Respecto a CKD-EPI, Cockcroft-Gault sobrestima el filtrado glomerular a todas las edades. La ecuación MDRD-IDMS subestima hasta los 60 años. A los 80 años la valoración es casi similar en la CKD-EPI y las MDRD.

Figura 14



Mujer Creatinina necesaria para FILTRADO GLOMERULAR = 10 ml/min					
EDAD	20	40	60	80	
CKD-EPI	5,66	5,04	4,48	3,99	Rombo azul
MDRD-4	5,74	5,04	4,73	4,5	Cuadrado rosado
MDRD-IDMS	5,44	4,82	4,49	4,27	Triángulo amarillo
Cockcroft GaultG	8,5	7,1	5,69	4,27	Equis verde

Figura 15



Varón Creatinina para FILTRADO GLOMERULAR 10ml/min					
EDAD	20	40	60	80	
CKD-EPI	7,15	6,36	5,66	5,05	Rombo azul
MDRD-4	7,43	6,58	6,13	5,82	Cuadrado rosa
MDRD-IDMS	7	6,24	5,81	5,53	Triángulo amarillo
Cockcroft GaultG	11,7	9,7	7,8	5,8	Equis verde

Tabla 1

MUJER, 60 KG		
COCKCROFT-GAULT	Filtrado glomerular	Filtrado glomerular ml/min
EDAD años		
20	hipoestima	Por encima de 105
40	hipoestima	Por encima de 70
60	hipoestima	Por encima de 40
80	hipoestima	Por encima de 15
MDRD-4	Filtrado glomerular	Filtrado glomerular ml/min
EDAD años		
20	hipoestima	Por encima de 20
40	hipoestima	Por encima de 14
60	hipoestima	Por encima de 42
80		SOBRESTIMA A TODO VALOR DE FILTRADO
MDRD-IDMS	Filtrado glomerular	Filtrado glomerular ml/min
EDAD años		
20	hipoestima	HIPOESTIMA A TODO VALOR DE FILTRADO
40	hipoestima	HIPOESTIMA A TODO VALOR DE FILTRADO
60	hipoestima	HIPOESTIMA A TODO VALOR DE FILTRADO
80	hipoestima	Por encima de 60 (improbable filtrado a esta edad)

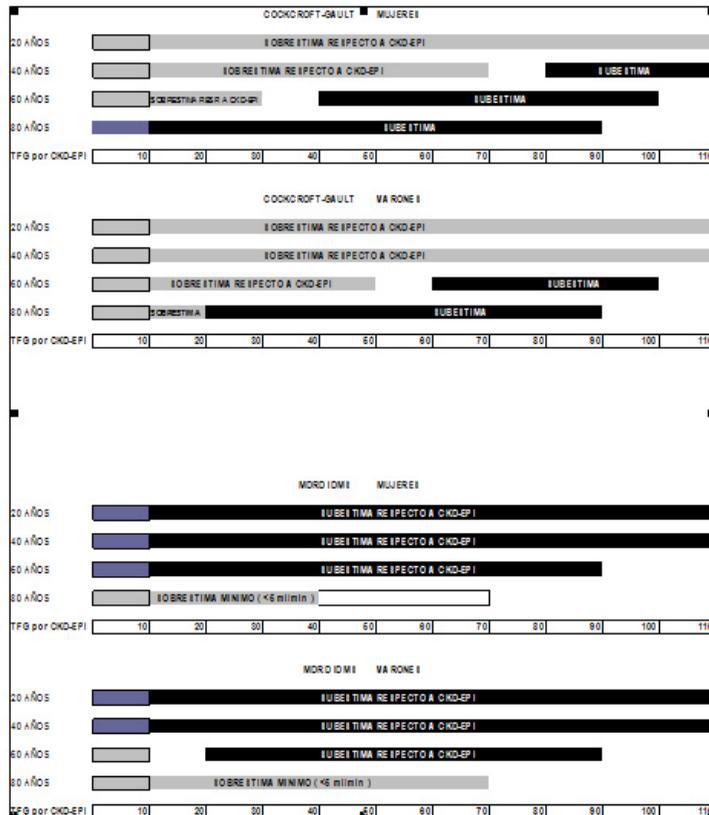
A valores de filtrado inferiores a los mencionados ocurre Sobrestimación (con breve isoestimación) del filtrado glomerular.

Tabla 2

VARON, 70 KG		
COCKCROFT-GAULT	Filtrado glomerular	Filtrado glomerular ml/min
EDAD años		
20		SOBRESTIMA A TODO NIVEL
40		SOBRESTIMA A TODO NIVEL
60	hipoestima	Por encima de 60
80	hipoestima	Por encima de 23
MDRD-4	Filtrado glomerular	Filtrado glomerular ml/min
EDAD años		
20	hipoestima	Por encima de 28
40	hipoestima	Por encima de 25
60	hipoestima	Por encima de 73
80		SOBRESTIMA A TODO VALOR DE FILTRADO
MDRD-IDMS	Filtrado glomerular	Filtrado glomerular ml/min
EDAD años		
20	hipoestima	HIPOESTIMA A TODO VALOR DE FILTRADO
40	hipoestima	HIPOESTIMA A TODO VALOR DE FILTRADO
60	hipoestima	Por encima de 21 (o sea hipoestima a TFG 60)
80	hipoestima	Por encima de 70 (improbable filtrado a esta edad)

A valores de filtrado inferiores a los mencionados ocurre Sobrestimación (con breve isoestimación) del filtrado glomerular.

Tabla 3



## DISCUSION

Las curvas obtenidas, por ser solo gráficos de las ecuaciones, no se ven afectadas por los sesgos que ocurren "in vivo". Acá se observan resultados matemáticos de cada ecuación frente a aplicados rangos de Creatinina, edades, género y peso (éste último únicamente en la Cockcroft y Gault).

CKD-EPI es probablemente la mas precisa ecuación de predicción para estimar la Tasa de Filtración Glomerular. Tiene antecedentes en las ecuaciones MDRD, las que fueron mejoradas con la corrección de sesgos. Fue desarrollada por diez prestigiosas instituciones universitarias con el respaldo del Instituto Nacional de Diabetes, Enfermedades digestivas y Enfermedad Renal de los Estados Unidos. Se desarrolló con la revisión y re-análisis de creatinina con método estandarizado, de muestras congeladas, de mas de 8000 individuos que habían sido también estudiados con métodos de precisión para medir la Tasa de Filtración Glomerular. Es la mayor cohorte que haya sido publicada para obtener una ecuación de estimación la que además ha sido luego validada en otros 3800 individuos. Su aplicación es de mayor complejidad que sus predecesoras.

La ecuación de estimación CKD-EPI es un polinomio de resolución sectorial del log de la Creatinina y transformación lineal de la edad con variaciones de máximos y mínimos, contemplando además raza y género. Esta corregida para 1,73 m<sup>2</sup> (Figuras 1,2 y 3).

Para esta presentación con la ecuación CKD-EPI, se tomaron rangos de creatininemia que incluyeran las Tasas de Filtración Glomerular 10, 60 y 90 ó mas ml/min, para comparar sus curvas con las de las ecuaciones MDRD y Cockcroft-Gault. Se empleo un rango amplio de edades y solo se graficó con parámetros de etnia blanca para varones y mujeres.

Cockcroft-Gault de 1976 es la ecuación de predicción más empleada en el mundo por la posibilidad de ser memorizada y sin que requiera utilizar calculador, aunque se refiere que determina el clearance de Creatinina mas que el filtrado glomerular. Es una sencilla ecuación lineal y la cohorte con la que se desarrolló fue de 249 pacientes. La precisión de la ecuación ha sido cuestionada, pero también respaldada (35-40).

Se propuso multiplicar su resultado por 0,84 para que aproxime más al valor de la Tasa de Filtración Glomerular. Como contempla el peso corporal (hecho que no ocurre en las MDRD ni en la CKD-EPI) suele ser elegida para ajustar medicaciones de eliminación renal en individuos, en razón de su peso, Creatinina y género.

Es frecuente mencionar que la ecuación de Cockcroft-

Gault sobrestima el filtrado glomerular, pero ello no ocurre en todas las situaciones. Al analizar los gráficos, hemos apreciado subestimación o isoestimación del filtrado glomerular respecto a CKD-EPI en las siguientes situaciones: Mujeres, 60 kg. de 40, 60 y 80 años a tasas de filtración glomerular superiores a 70, 40 y 15 ml/min respectivamente (Figuras 5,7,9). En varones de 70 kg. de 60 y 80 años a tasas de filtración superiores a 60 y 23 ml/min respectivamente (Figura 8).

Desde un punto de vista epidemiológico se responsabilizó a la MDRD-IDMS (Creatinina estandarizada, validada) que por Subestimación del filtrado glomerular se incluyeron en el estadio 3 KDOQI sin estarlo, a una importante cantidad de habitantes que oscilaria en no menos de un 3% y ello significó un error significativo en estudios de epidemiología<sup>(41-43)</sup>. Esa subestimación es evidente tanto en mujeres como en varones de 20, 40, 60 y parcialmente 80 años (Figuras 9 -12)

A nivel 10 ml/min/1,73 de filtrado glomerular o de ingreso a terapias de reemplazo renal Cockcroft-Gault, MDRD-4 y MDRD-IDMS (esta última solo a edades avanzadas) sobrestiman el filtrado respecto a CKD-EPI (Figuras 13-15).

En las figuras 11,12, 14 y 15, se aprecia que las curvas MDRD 4 y IDMS muestran dos pendientes y en cambio la Cockcroft-Gault y CKD-EPI son rectas. Ello se debe al tratamiento lineal del peso en la Cockcroft-Gault y a que en la CKD-EPI el peso es el exponente de una base constante para cada grupo (género, raza). Por el contrario en las MDRD el peso es la base de un exponente constante, para cada grupo.

## CONCLUSIONES

Las curvas de la ecuación Cockcroft\_Gault respecto a las CKD-EPI muestran subestimación del filtrado glomerular en mujeres de edad mayor y ancianas o también a los niveles mas reducidos de creatininemia. En varones la subestimación se observó en muy ancianos. En las demás situaciones esta ecuación sobrestima el filtrado glomerular. Las curvas de la ecuación MDRD-4 respecto a las CKD-EPI tienen comportamientos muy diferentes en razón de las edades y género. Las curvas de la ecuación MDRD-IDMS subestiman el filtrado glomerular practicamente a todas las tasas de filtración glomerular y en ambos géneros.

En resumen, estos hechos teóricos y los antecedentes del desarrollo de la ecuación permiten adherir al empleo de la Ecuación CKD-EPI para estimar la Tasa de Filtración Glomerular a partir de la creatininemia.

Los gráficos acá presentados adhieren a ello al mostrar marcadas diferencias de CKD-EPI con las otras ecuaciones.

## Bibliografía

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007; 298 (17):2038-47.
2. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU et al. chronic kidney disease as a global public health-problem approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007; 72 (3):247-59.
3. Otero A, Gayoso P, Garcia F, de Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: Results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl* 2005; 99:S16-S19.
4. Kwong YT, Stevens LA, Selvin E, Zhang YL, Greene T, Van Lente F, Levey AS, Coresh J. Imprecision of urinary iothalamate clearance as a gold-standard measure of GFR decreases the diagnostic accuracy of kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jul;56(1):39-49.
5. Agarwal R. Estimating GFR from serum creatinine concentration: Pitfalls of GFR-estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:610.
6. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jun;5(6):1003-9.
7. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
8. Salazar DE, Corcoran GB. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *The American Journal of Medicine*. Volume 84, Issue 6, Pages 1053-1060 (June 1988).
9. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992; 38:1933-53.
10. 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.
11. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F. Chronic kidney disease epidemiology collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
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 (12):929-37.
13. Löfberg H, Grubb A. Quantitation of  $\gamma$ -trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest* 1979;39:619-26.
14. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and Beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985;218:499-03.
15. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47:312-18.
16. Björk J, Bäck SE, Sterner G, Carlson J, Lindström V, Bakoush O, Grubb A. Prediction of relative GFR in adults: new improved equations based on Swedish Caucasians and standardized plasma-creatinine assays. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:678-95.
17. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001;37:79-83.
18. Nyman U, Björk J, Lindström V, Grubb A. The Lund-Malmö creatinine-based glomerular filtration rate prediction equation for adults also performs well in children. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:568-76.
19. Wälsler M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1998 Jul;32(1):23-31.
20. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976;51:875-8.
21. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992; 38:1933-53.
22. Priem F, Althaus H, Birnbaum M, Sinha P, Conradt HS, Jung K.  $\beta$ -trace protein in serum: a new marker of glomerular filtration rate in the creatinine-blind range. *Clin Chem* 1999;45:567-68.
23. Visual acuity. *Britannica Encyclopedia* eb.com..britannica.co.uk.
24. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9):604-12.
25. Mazzachi BC, Peake MJ, Ehrhardt V. Reference range and method comparison studies for enzymatic and Jaffe creatinine assays in plasma and serum and early morning urine. *Clin Lab* 2000;46:53-55.
26. Rustad P, Felding P, Franzson I, Kairisto V, Lahti A, Mårtensson A, et al. The Nordic Reference Interval Project 2000: recommended reference intervals for 25 common biochemical properties. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:271-284.
27. Mårtensson A, Rustad P, Lund H, Ossowicki H. Creatininium reference intervals for corrected methods. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:439-442.
28. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification *Am J Kidney Dis* 2002;39(1):S46-75.
29. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Part 5. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. Guideline 4 Estimation of GFR. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl. 1): S76-92.
30. Smith HW. Diseases of the kidney and urinary tract. In: *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*. New York: Oxford Univ Pr; 1951:836-87.
31. Davis DF, Shock NW; Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 29:496-507, 1950.
32. Wesson LG: Glomerular and tubular factors in the renal excretion of sodium chloride. *Medicine* 36:281-396, 1957.
33. Watkins DM y Shock NW; Age-wise standard value for CrIn, CPAH, and TmPAH in adult males. *J Clin Invest* 1955; 34: 969.
34. Smith HW. Comparative physiology of the kidney. in *The Kidney Structure and Function in Health and Disease* 1951; edited by Smith HW New York, Oxford University Press 520-574.
35. Coresh J, Stevens LA: Kidney function estimating equations: where do we stand? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15: 276- 284, 2006.
36. Vervoort G, Willems HL, Wetzels JFM: Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1909-1913, 2002.
37. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG: Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1791-1798, 2005.
38. Verhave JC, Fesier P, Ribstein J, Du Cailar G, Mimran A: Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis* 46: 233-241, 2005.
39. Zuo L, Ma YC, Zhou YH, Wang M, Xu GB, Wang HY: Application of GFR-estimating equations in Chinese patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 45: 463-472, 2005.
40. Barroso S, Martínez JM, Martín MV, Rayo I, Caravaca F: Exactitud de las estimaciones indirectas del filtrado glomerular en la insuficiencia renal avanzada. *Nefrología* 26: 344-350, 2006.
41. Pierre Delanaye, Etienne Cavalier, Christophe Mariat, Nicolas Maillard and Jean-Marie Krzesinski. MDRD or CKD-EPI study equations for estimating prevalence of stage 3 CKD in epidemiological studies: which difference? Is this difference relevant? *BMC Nephrology* 2010, 11:8.
42. Delanaye P, Cavalier E, Maillard N, Krzesinski JM, Mariat C: Creatinine calibration in NHANES: is a revised MDRD study formula needed? *Am J Kidney Dis* 2008 , 51:709-710.
43. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P: Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005 , 16:763-773.

Recibido en forma original: 16 de octubre de 2010

En su forma corregida: 30 de noviembre de 2010

Aceptación Final: 12 de diciembre de 2010

Dr. Jaime Pérez Loredo

Asociación Regional de Diálisis y Trasplantes Renales de Capital Federal y Provincia de Buenos Aires.

Gascón 88 - C1181ABB - Ciudad Autónoma de Bs. As. - Argentina.

e-mail – jperez@intramed.net.ar