

**Artículo de Revisión**

## La 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 y (<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

La Tasa de Filtración Glomerular es utilizada para: Detección (Diagnóstico y prevalencia), Evaluación (Progresión de la enfermedad renal, complicaciones y riesgo cardiovascular), Manejo (Terapéutica, inicio de terapia substitutiva renal, medicaciones y procedimientos). Existen procedimientos invasivos de precisión para conocerla no utilizables en la medicina cotidiana. Las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular emplean algunos datos demográficos o antropométricos y además el dosaje de Creatinina o Cistatina en sangre. Estas sustancias deberían ser analizadas con técnicas calibradas y estandarizadas. Las ecuaciones más empleadas son Counahan-Barrat (pediatría), Grubb Bjork, Cockcroft Gault, las MDRD-4 y MDRDIDMS, Cuadrática de Rule y la promisoría CKD-EPI. Todas tienen sesgos particulares, en especial hipoestimación en los niveles altos de la tasa de filtración glomerular y sobreestimación en los niveles de más reducida función renal. Por el número importante de muestras utilizadas, por ser los dosajes estandarizados y calibrados, por ser desarrollada por expertos de varias universidades y por ser, la ecuación obtenida, variable según las características del paciente al tener una característica matemática de polinomio definido sectorialmente se estima que la CKD-EPI tiene menores sesgos que los mostrados por las anteriores. Las ecuaciones de estimación en muchas oportunidades deberán ser corroboradas por procedimientos indiscutibles de medición en casos asistenciales pero en cambio son de enorme utilidad en los estudios demográficos y epidemiológicos o de catastros de salud

**Palabras clave:** Ecuación de predicción, Tasa de Filtración Glomerular, Filtrado Glomerular, CKD-EPI

### ABSTRACT

Glomerular Filtration Rate is used for: Detection (Diagnosis and prevalence), Assessment (Progression of kidney disease, complications and cardiovascular risk), Management (Treatments, onset of renal substitutive therapy, medications and procedures). There are invasive procedures to meet accuracy but unusable in everyday medicine. The equations for estimating glomerular filtration rate using some demographic or anthropometric and also the dosage of blood creatinine or cystatin. These substances should be tested with calibrated and standardized techniques. The equations more used are Counahan-Barrat (pediatrics), Grubb Bjork, Cockcroft Gault, the MDRD-4 and MDRD-IDMS, Quadratic Rule and the promise of CKD-EPI. All of them have individuals biases, particularly underestimation in high levels of glomerular filtration rate and up estimation at more reduced levels of renal function. For the large number of samples used, since they had standardized and calibrated dosages, to be developed by experts at several universities and as the equation obtained varies according to the characteristics of the patient. Because it has a mathematical property "spline" is estimated that CKD-EPI has lower biases than shown by the above mentioned. The estimation equations many times must be corroborated by indisputable measurement procedures in patients but instead are very valuable for epidemiological studies or demographic and health registers..

**Keywords:** Prediction equation, Glomerular Filtration Rate, Glomerular filtrate, CKD-EPI .

### INTRODUCCIÓN

La La determinación de la tasa de filtración glomerular (TFG) es requerida para el seguimiento de pacientes con deterioro de la función renal, chequeos epidemiológicos, ajuste de dosis de drogas con ne-

frotoxicidad o de eliminación por riñón. Así, aminoglucósidos, glucopéptidos, carboplatino y otros antineoplásicos exigen disponer del conocimiento de la TFG en forma rápida y simple y mucha patología puede suceder por sobredosis de medicamentos en pacientes por desconocida reducción de la filtración glomerular. En la opinión del grupo de investigación denominado CKD-EPI la Tasa de Filtración Glomerular es utilizada para: Detección (Diagnóstico y prevalencia), Evaluación (Progresión de la enfermedad renal, complicaciones y riesgo cardiovascular), Manejo (Terapéutica, inicio de terapia substitutiva renal, medicaciones y procedimientos).

La sustancia ideal para determinar la Tasa de Filtración Glomerular debería ser: Libremente filtrada, no reabsorbida, no segregada, no metabolizada y no sintetizada en los túbulos renales y riñón. La heterogeneidad de las poblaciones, condiciones clínicas, estilos de vida, dietas, comorbilidades, edades, etc. impiden disponer de un procedimiento simple y de exactitud para conocer la Tasa de Filtración Glomerular.

El conocimiento preciso de la Tasa de Filtración Glomerular requiere de estudios invasivos con la inyección de sustancias que se excretan por filtración glomerular. Estas técnicas no pueden ser empleadas en forma generalizada dado el prolongado tiempo que necesitan, costos elevados y no ser enteramente libres de riesgos para el paciente. Se pueden emplear: Clearance de Inulina, estudio complejo e inusual en la práctica médica cotidiana, Iohexol no radiactivo, <sup>51</sup>Cromo-EtilenoDiaminoTetraAcetato EDTA, el <sup>125</sup>I-Iotalamato, el Acido <sup>99m</sup>Tecnecio-Dietilentriaminopentacético DTPA.

La Tasa de Filtración Glomerular o los valores de clearances son comunmente corregidos por superficie corporal (1,73 m<sup>2</sup>/superficie corporal, por ejemplo con la fórmula de los hermanos Dubois)<sup>(1)</sup>.

**Sup. Corp. = Peso<sup>0,425</sup> \* Altura<sup>0,725</sup> \* 0,007184**

Así por ejemplo si un individuo tiene una altura de 190 cm y pesa 120 Kg (sup corporal 2,47 m<sup>2</sup>) y si su clearance de creatinina medido fuese 140 ml/min "clearance absoluto", su clearance corregido "relativo" sería 95 ml/min. Hacer esta indexación, ajuste, provee un resultado comparativo, para hombres, mujeres, niños. Permite comparaciones sin importar el tamaño.

Permite definir los valores normales. Permite establecer los niveles de cada etapa de la insuficiencia renal, sin tener que disponer de una escala para cada peso o altura. Pero si se quisiese ajustar una droga o un contraste a la realidad de este paciente deberíamos usar el

clearance absoluto. En ese caso se debería deshacer, desajustar, la fórmula relativa<sup>(2,3)</sup>:

**TFG absoluta=TFG relativa\*superf.corporal/1,73**

En población con peso normal (IMC 18,5 – 25) hay poca diferencia entre TFG absoluta y relativa: 1 a 2 ml/min; pero ello cambia mucho en IMC > 30 o peor > 40 donde puede haber diferencia de aún 25 ml/min. Cuando el clearance de un paciente va a seguir controlándose en el tiempo y comparándose consigo mismo es importante emplear el absoluto para evitar sesgos en el tiempo en especial ante posibles cambios de peso. Ajustar a la forma relativa en obesos es una inaceptable hipoestimación de la TFG<sup>(4-8)</sup>.

### La Creatinina y Clearance de Creatinina

La creatinina (pm 133 D) es derivada a partir de la Creatina producida en músculos, filtrada en glomérulo, segregada en túbulos proximales, la secreción depende del filtrado glomerular. Jaffé M describe su reacción en 1886. Modificaciones y diferentes métodos son empleados desde ese entonces, Jaffé SFBC, Jaffé modificado 917, no modificado 917, Jaffé Beckman CX3, Jaffé Beckman CX4, Jaffé RxL, Jaffé Intégra, Créatininasa. Al ser comparados frente a una referencia con cromatografía líquida de alta performance muestran relaciones lineares de r 0,99 a 1 pero con distintas pendientes (0,92 a 1,12) y con distintos valores de la ordenada al origen (-15,10 a +20,9). Con el método de Jaffé hay un reducido sesgo analítico, variable según los métodos pero indeseable. También existe una indeseable variación inter laboratorios, además del posible error analítico. Este puede mejorarse empleando el análisis enzimático.

Inicialmente el método de Jaffé desproteinizaba el suero para eliminar el efecto pseudo cromógeno ejercido por las proteínas pero los autoanalizadores actuales emplean suero y plasma no diluido facilitando entonces el denominado "error por proteínas" y elevando el resultado del valor de Creatinina en sangre. La distorsión no sucede al analizar Creatinina en orina, para efectuar el clearance, dado el reducido o ausente contenido proteico en ésta. El aumento de nivel en sangre sin incrementarse en orina reduce el clearance obtenido.

En la actualidad es necesario **estandarizar** calibrando la metodología de análisis de la Creatinina a valores de referencia por espectroscopía de masa por dilución isotópica (IDMS, CG, CL)<sup>(9)</sup>. Ello debe ser efectuado ante la existencia de diferentes métodos de determinación (Enzimática, enzimática ultravioleta, enzimá-

tica seca, Jaffé no compensada y Jaffé compensada) y también de distintos equipamientos (Cobas MIRA, Roche-Hitachi, Beckmann Jaffé 3 y 4, Dade Behring, Roche-Behring Intégra). En cuanto al método a usar han sido recomendados los métodos de dosaje enzimático (Panteghini, 2008).

Por la colaboración de NKDEP ((Programa Educativo Nacional de la Enfermedad Renal del Instituto Nacional de la Salud, NIH), CAP (Colegio de Patólogos Americano) y NIST (Instituto de Nacional de Estándares y Tecnologías) ya existe material de referencia, SRM (Material de referencia Estandar) , “NIST 967” (Creatinina de suero congelado y Creatinina cristalina, conmutable según las marcas -equivalencia matemática-) estandar de Creatinina humana sérica con trazabilidad, luego de calibración IDMS (CG y CL) y procedente del material de referencia primario NIST 914. No obstante a pesar de la estandarización en un seguimiento de verificaciones en 189 laboratorios europeos (EC4) se apreció un inaceptable coeficiente de variación entre laboratorios del 4 al 7% por diferencias de calibración.

En nuestro país la Fundación Bioquímica Argentina con su laboratorio de referencia (LARESBI) y programa de evaluación externa y la Federación Bioquímica de la Pvcia de Buenos Aires, como también la Sociedad Argentina de Nefrología bregan por la trazabilidad metrológica del procedimiento analítico<sup>(10,11)</sup>. Un nivel de creatinina sanguínea relaciona, en modo indeseable, con diferentes Tasas de Filtración Glomerular debido a la dependencia de la misma con la edad, raza, género, dieta, masa muscular y eventuales drogas que modifican la secreción tubular de la misma (Cimetidina, Trimetoprima). Otro factor de distorsión es la degradación de Creatinina en el intestino ante la existencia de insuficiencia renal<sup>(12,13)</sup>. El dosaje de Creatinina o bien su clearance han sido también efectuados con inhibición de la secreción tubular con Cimetidina, pero la inhibición de la excreción lograda, podría ser sólo parcial<sup>(12,13)</sup>.

La Creatinina tiene baja sensibilidad para detectar insuficiencia renal en los estadios 2 y aún 3; FG 50-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, de la clasificación de la National Kidney Foundation y ello fue denominado “**ceguera de la creatinina**”<sup>(14)</sup>.

Considerando todo lo mencionado hasta acá se podría referir que la Creatinina no es un adecuado marcador de filtración glomerular<sup>(13)</sup>.

El **clearance** de **Creatinina** es aproximado al filtrado glomerular cuando la función renal se halla en límites normales, pero en situación de insuficiencia renal

el aumento de la creatininemia ocasiona que la misma se elimine no sólo por filtración glomerular, sino también por secreción tubular y entonces el valor resultante hace sobreestimar el valor del filtrado glomerular. Ello en menor magnitud también sucede sin insuficiencia renal<sup>(15)</sup>.

La dieta de estos enfermos, es con frecuencia pobre en proteínas y ello influye en la concentración sanguínea de Creatinina. También es sabido que la concentración de Creatinina tiene variaciones, aún en el mismo día y que la misma es dependiente del grado de hidratación del organismo. Es sabido que en situaciones de insuficiencia renal, el clearance de Creatinina puede ser mayor que el filtrado glomerular y que apreciar éste en base al primero puede ser erróneo. Asimismo al realizar un clearance medido y efectuar la recolección de orina de 24 horas suelen perderse micciones y el volumen coleccionado es menor al real y se compromete el resultado. Por otra parte, el nivel de Creatinina se ve afectado por factores extrarenales como por ejemplo la masa muscular. Finalmente se debe tener presente al utilizar creatininemia, que su amplio rango de valores normales hace que una persona pueda tener un valor normal de creatininemia y tener su filtrado glomerular en solo 40 a 80 ml/min. Los defectos de la Creatinina, obligan a nuestros días al empleo de la misma asociada a funciones antropométricas y o demográficas como género, edad y etnia para compensar las diferencias de masa muscular. Pero además de la edad, género, peso/masa muscular, régimen y nutrición y raza, también algunos medicamentos inciden en el nivel de creatininemia. Es decir, son varios los factores que afectan su precisión. Los componentes constantes en las fórmulas que, intentan compensar algunos de estos factores, hacen obtener valores medios, al menos para cada edad, sexo y raza, pero ello pierde su utilidad frente al caso particular. Por ejemplo un amputado en el que la ecuación lo equipara a un igual sin amputación. Otros ejemplos pueden incluir paralíticos, inmovilizados, anoréxicos, fisiculturistas, etc (9, 16 -20).

### **Cistatina C y ecuaciones basadas en Cistatina C**

La Cistatina C es una proteína inhibidora de la cisteinoproteínasa, de bajo peso molecular, producida por casi todas las células del organismo y filtrada por el Glomérulo. No es secretada y es totalmente absorbida y destruída en las células epiteliales de los túbulos renales. Se propuso su uso para medir la suficiencia renal en 1979<sup>(21)</sup>. La medición de la Cistatina C puede realizarse usando el ensayo inmunonefelométrico in-

crementado con partículas, ej. Dade Beehring N latex, que quizá es el ensayo automático mas preciso pero diferentes otros métodos también son empleados. El valor normal en plasma para menores de 50 años es < 1,20 mg/Litro y < 1,55 para mayores de 50 años con "Latex Enhanced reagent. Dade Behring, Behring BN ProSpec analyzer" y convertida a "DakoCytomatión", que son métodos reconocidos (22- 28).

La determinación de Cistatina C no requiere efectuar análisis en la orina y no se afecta su valor en presencia de insuficiencia hepática. En cambio su resultado se ve modificado por el tratamiento con esteroides, en especial en dosis altas y por las alteraciones de la función tiroidea lo que puede deberse a un incremento en la síntesis de la misma. Fue también mencionado su incremento cuando se eleva la Proteína C Reactiva y en fumadores (29- 35).

La reducción de la masa muscular por el envejecimiento ocasiona reducción de la generación de Creatinina y ello afecta la eficacia el uso de ésta para estimar el filtrado glomerular mientras que en cambio, la Cistatina C no vé afectada su producción y al envejecer, con la normal declinación de la depuración renal, sus niveles se incrementan y podría ser entonces que su empleo tenga mayor indicación en el anciano.

Como la concentración de Cistatina C en plasma o suero es independiente de la composición corporal es posible su utilización en niños (36-54)

Diversos autores citan a la Cistatina como un marcador de filtración glomerular al menos tan bueno como la creatinina (55,56), aunque sin certeza de evidencia de que sea mejor que la Creatinina en ecuaciones de estimación con edad y sexo con las que se atenúan las diferencias dependientes de la masa muscular (49,51,57).

En una cohorte de 51 pacientes se mostró con técnica de curva ROC una mejor performance de diagnóstico que la Creatinina frente a un procedimiento "gold estándar" de medición de Tasa de Filtración Glomerular (58).

La Cistatina es sensible para detectar los estadios iniciales de la insuficiencia renal. La masa muscular del paciente no incidiría mucho en sus valores y ello sería de importancia en el anciano cuya masa muscular progresivamente se reduce, como también en el niño en el que sucede lo opuesto. Igual ocurre en pacientes de reducida movilidad o con malnutrición (36-45,49-51,59-62).

Ha sido propuesto que si se estima que la masa muscular de una persona desvía considerablemente de la de sus similares en sexo y edad, para estimar su Tasa de Filtración Glomerular se debería emplear Cistatina

C exclusivamente (59,63). Asimismo, como algo equivalente ocurre con los jóvenes y niños, en los que se debe emplear la ecuación de Counahan-Barrat, por la similitud de resultados con ella, podría emplearse la Cistatina C (64,65).

Sin embargo Coresh de la Universidad Johns Hopkins y otros describen una dependencia a la edad y también al sexo y raza las que serían consecuencia de diferentes tasas de generación de la Cistatina C o de una eliminación no renal (31,57,66-70). Rule mostró, empleando una ecuación de estimación con Cistatina C, un distinto comportamiento entre pacientes con riñón trasplantado y potenciales donantes renales. Sea con Creatinina o con Cistatina C no se deben generalizar conclusiones sobre exactitud de procedimientos a poblaciones en las que no se halla probado la precisión de este tipo de análisis, como por ejemplo a personas sin enfermedad renal crónica (57).

Ello ya había sido apreciado con Creatinina y la ecuación MDRD que es útil en pacientes con Enfermedad Renal Crónica, pero no es segura en los potenciales donantes de riñón, diabéticos jóvenes tipo I y pacientes con reducida masa renal (71-73). Por otra parte inexplicablemente con el empleo de Cistatina C fue apreciada una variabilidad en la estimada Tasa de Filtración Glomerular ante iguales valores de aquella (74) y puede deberse a diferencias en las poblaciones estudiadas, a diferencias en la metodología del dosaje. Es decir que pese a la menor influencia de la antropometría sobre la Cistatina C y sobre las ecuaciones de predicción, debería tenerse precaución en su uso o conclusiones en pacientes de grupos étnicos no todavía estudiados (57). El empleo de la Cistatina C como estimación de la tasa de filtración glomerular requiere una estandarización unificada del análisis y un mayor conocimiento del metabolismo de la proteína, pensando que además de la filtración y catabolismo a nivel del túbulo renal, podrían existir otros mecanismos metabólicos de la misma. El uso de una ecuación que fue definida para Cistatina C con un determinado método y un determinado calibrador no puede ser usada si se emplea otro método o calibrador. Ello puede conducir a grandes errores en la resultante TFG. La solución podría pasar por disponer de calibradores internacionales para los diferentes métodos de análisis y que los métodos de análisis fuesen confiables por su seguridad. Si eso sucediese la cantidad de ecuaciones de predicción existentes sería mucho menor a la existente.

Para el caso de la Creatinina ya existe un procedimiento de calibración aceptado antes referido y ya también existen algunos calibradores y preparaciones de refe-

rencia para las metodologías con Cistatina C<sup>(9,75,76)</sup>. Han sido efectuados estudios asociando Creatinina y Cistatina C y con o sin ajustes por edad, sexo y raza y en algunos de estos estudios, participan las investigaciones del grupo CKD-EPI, como por ejemplo los del grupo Paris, el African American Study of Kidney Disease (AASK) y el Collaborative Study Group<sup>(17,77-80)</sup>. La combinación de Cistatina C, Creatinina asociadas y con agregados sexo y raza podría proveer una estimación del filtrado glomerular más exacta que su empleo por separado pero todavía mas estudios son necesarios<sup>(81)</sup>.

El modelo de Lund de asociación de Cistatina C y Creatinina tiene mejor performance para determinar la Tasa de Filtración Glomerular en la mayoría de las personas pero no es óptimo en determinadas condiciones: Si existe muy baja masa muscular, es imprecisa la asociación de ecuaciones asociando ambas y es mejor el uso de sólo Cistatina C.

En cambio en tratamientos con altas dosis de glucocorticoides es menos confiable la Cistatina C que la ecuación de predicción con Creatinina y antropometría. En la Universidad de Lund donde se utiliza la Cistatina C desde 1994 efectúan el análisis de Creatinina y el de Cistatina C.

Disponen del género y la edad. Efectúan la estimada Tasa de Filtración Glomerular Relativa, ml/min/1,73 m2 con una ecuación de predicción basada en Cistatina sola y también por una ecuación de predicción con Creatinina sola y datos antropométricos.

Si ambas son parecidas dentro de límites especificados usan la media aritmética de ambas. Ello da similares resultados que al usar un más complejo modo combinando ambos estimados<sup>(82,83)</sup>.

Si el estimado con Cistatina C no asemeja al de Creatinina consideran la clínica (masa muscular, tratamiento con corticoides). Si es por masa corporal, usan la Cistatina C. Si es la existencia de corticoides, usan la Creatinina. Si no hay una razón válida usan un procedimiento "gold standard".

Luego lo siguen con Creatinina salvo que se sume en el tiempo una reducción de la masa muscular del paciente, en cuyo caso repiten todo el proceso recién descrito<sup>(19,20,49)</sup>.

También Stevens del grupo MDRD desarrolló una ecuación para transformar Cistatina C en Tasa de Filtración Glomerular<sup>(81)</sup>:

$$TFG=76,7 * Cistatina C^{-1,19}$$

### Algunas ecuaciones existentes para estimar la Tasa de Filtración Glomerular a partir de la Cistatina C:

<i>Filler Lepage</i>	$\log TFG = 1,962 + (1,123 * \log(\frac{1}{CistatinaC}))$
<i>Grubb Nyman</i>	$TFG = 84,69 * CistatinaC (mg / L)^{-1,650} * 1,384 \text{ niño} * 0,948 \text{ mujer}$
<i>Hoek Keperman</i>	$TFG = -4,32 + 80,35 * \frac{1}{CistatinaC}$
<i>Jonsson Flodin</i>	$TFG = 77,901 * (Cistatina C mg / L)^{-1,4389}$
<i>Grubb Bjork</i>	$TFG = 89,12 * Cistatina C^{-1,713}$
<i>Grubb Bjork</i>	$TFG = 99,12 * CistatinaC^{-1,713} * 0,823 \text{ si mujer}$
<i>Larsson</i>	$TFG = 77,24 * CistatinaC^{-1,2623}$

Al desarrollar una ecuación de estimación comparándola con algun método de exactitud, como alguno de los antes mencionados, se debería agregar como sesgo, al propio de la ecuación el causado al efectuar el procedimiento invasivo "gold standard" que se adoptò como referencia. Si una ecuación de estimación logra que el 80-85% de los estimados se encuentre dentro del +/- 30% del Filtrado Glomerular Medido con el método "gold standard" utilizado, a ello se debería incorporar el sesgo por imprecisión del estudio de referencia. Un procedimiento de referencia "gold standard" repetido en la misma persona al poco tiempo muestra que menos del 100% de los estudios lograrán igualdad respecto al primer estudio y entonces ello implica que la segunda determinación se halle en el +/- 30% de la primera. Por eso si las ecuaciones de estimación, que solo emplean Creatinina o Cistatina C individualmente obtienen que el 85% de los valores se halle dentro del +/- 30% del FG medido con el método de precisión a eso habría que agregarle el sesgo inherente a la medición con ese método<sup>(57,81,82,84-87)</sup>. El empleo asociando Cistatina C y Creatinina en ecuaciones de predicción puede lograr que 90-91% de los pacientes se halle dentro del +/- 30% del FG medido (a diferencia del 80-85% empleándolas individualmente). Ello es mejor dado que esta diferencia tal vez absorba el sesgo del análisis de la referencia utilizada, al reiterar que la imprecisión del método "gold standard" no es 0%<sup>(81,82)</sup>. También existen publicaciones que refieren a una ecuación para estimar el filtrado glomerular llamada de Lund-Malmö basada en Creatinina y que fue referida como muy eficaz en niños y adultos<sup>(19,20)</sup>

El uso de la Cistatina C también fue explorado aunque no adoptado en Estados Unidos pero la escuela

sueca, pionera en la utilización de la Cistatina C, refiere que para la mayoría de las personas la más confiable estimación de la Tasa de Filtración Glomerular es la que resulta del uso de Cistatina C promediada con la ecuación de predicción de la Tasa de Filtración Glomerular basada en Creatinina <sup>(57,81,88, 89)</sup>.

Un hecho curioso, independiente del motivo de esta presentación, es la relación estrecha con mortalidad y enfermedad cardiovascular en personas ancianas observada con Cistatina C y no con Creatinina y ello no puede ser explicado por la tasa de filtrado glomerular dado que era equivalente en ambas <sup>(90-94)</sup>.

Con progresiva frecuencia son empleadas ecuaciones de predicción basadas en la creatininemia asociada a datos antropométricos o demográficos como sexo, edad y raza que compensan la influencia de la masa muscular. Hubo diversas publicadas en el pasado, de reducida aceptación salvo las pediátricas y la clásica Cockcroft-Gault, pero la mayoría fue conocida en los últimos tiempos <sup>(9,16-20,49,52-54,57,64,65,81,95-98)</sup>. Parte de la razón de la cantidad es debido al uso de diferentes calibradores, al uso de métodos no asegurados para la determinación de la Creatinina o Cistatina C, al uso de distintos y diferentes pacientes o etnias al desarrollar la ecuación y al uso de diferentes modelos matemáticos. Estos factores son trascendentes al momento de la elección de la ecuación a emplear en determinada población o el equipo o reactivos y calibradores <sup>(89)</sup>.

### Ecuaciones basadas en el nivel de Creatininemia

Dentro de las ecuaciones basadas en el nivel de Creatininemia pero con variables Antropométricas y Demográficas las tres más significantes son: 1) la Ecuación de Cockcroft y Gault de 1973; 2) la Ecuación de Walser, Drew y Guldan de 1993 y 3) la Ecuación del estudio MDRD de 1996.

#### 1- Ecuación de Cockcroft y Gault

La ecuación de Cockcroft y Gault de 1973 (Montreal, Canadá) es, sin duda alguna, la más usada en el mundo, aunque la misma más bien determina el clearance de creatinina, que el filtrado glomerular. Fue efectuada con 249 personas con clearance de Creatinina de 30 a 130 ml/min y no fue ajustada por superficie. Pero debe hacerse la salvedad que la ecuación determina con bastante precisión el clearance de Creatinina sólo en pacientes sin significativa insuficiencia renal. Se reduce arbitrariamente en 15% en mujeres.

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

La ecuación de Cockcroft y Gault estima el clearance de creatinina y no el filtrado glomerular y la relación de creatininemia versus clearance de creatinina no es lineal. Por eso con frecuencia, para apreciar la reducción de la función depurativa en razón de la creatininemia a lo largo del tiempo, se emplea el uso de la inversa de la creatininemia logrando de este modo una exhibición lineal de lo que es exponencial aumentando la utilidad. Como contempla el peso corporal con frecuencia es elegida para monitorizar la función renal en tratamientos con medicaciones en las que aquella debe ser considerada. La ecuación está comprometida en enfermedades musculares, personas malnutridas, enfermedad hepática, obesos, pacientes críticamente enfermos, inestable función renal.

#### 2- Ecuación MDRD-4

Levey, Bosch, Lewis, Greene, Rogers y Roth presentan en 1999 una fórmula obtenida para el estudio MDRD (modificación de la dieta en la enfermedad renal). Por su origen se denominó ecuación **MDRD-4** ó **MDR-DCC** por tener 4 variables y por la Creatinina de la que proceden estar hecha con análisis con calibración convencional <sup>(17)</sup>.

Fue efectuada por regresión escalonada en 1628 pacientes con filtrados glomerulares de 5 a 90 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>, media 40 ml/min y fue ajustada por superficie. Edad media 50,6 años, 60% varones, 88% blancos, 6% diabéticos. Los análisis con clearance de Creatinina con picrato alcalino y con Clearance de Iothalamato dieron su origen. Frente al Filtrado Glomerular medido brindó un R<sup>2</sup>=0,88, en cambio la Cockcroft y Gault daba 0,83. Derivó de estables enfermos renales con TFG < 90 ml/min, mayormente no diabéticos y mayormente caucásicos. No establecida seguridad en niños, ancianos, hospitalizados y otras etnias.

$$eFG = 186 * Cr^{-1,154} * \text{edad}^{-2,03} * \text{sexo} * \text{raza} (1 \text{ varón}, 0,742 \text{ mujer}) (\text{negro } 1,212, \text{ otras razas } 1)$$

Creatinina determinada por Jaffe-Like method Beckman. Se sabe a nuestros días sobre su mayor imprecisión, con un sesgo importante de subestimación en elevados índices de filtrado glomerular considerando insuficientes renales a quienes no lo son. El mayor problema reconocido es la poca sensibilidad a Tasas de Filtración Glomerular superiores a 60 ml/min. y con ello también fue objetada en diabéticos <sup>(99)</sup>. También fue considerada imprecisa en individuos con regímenes especiales como vegetarianos estrictos o personas con suplementos alimenticios de Creatina,

individuos con índice de masa corporal inferior o superior a 19 o 35 Kg/m<sup>2</sup> respectivamente, fisiculturistas o mal nutridos, enfermos con hepatopatía grave o edema generalizado y ascitis y también en el embarazo o la niñez.

Poggio y Rule detectan la hipoestimación de la TFG en donantes de riñón, Veroort y Chudleigh hipoestimación en diabéticos sin insuficiencia renal. Todo ello similar en la Cockcroft y Gault. Hechos similares detecta Ibrahim. En reducidas TFG Rigalleau halla buena correlación entre MDRD y Cockcroft y la tasa medida. Una de estas situaciones se ve expresada en el hecho que Japón debió reacomodar la ecuación reduciéndole un 25% con sus pacientes debido a su tamaño corporal<sup>(99)</sup>. Se mencionó ser aplicable a personas entre 18 y 70 años. Asimismo se refirió que hipoestima el filtrado glomerular también en mujeres y que es prudente utilizarla con reserva en pacientes hospitalizados por el agregado de comorbilidades y medicación, pero en cambio es de utilidad efectuarla en controles sucesivos para identificar modificaciones agudas que pueden significar injuria renal, hecho frecuente en el internado y puntal de la estratificación RIFLE de injuria renal aguda.

Sus autores, en el año 2005 publicaron una segunda ecuación MDRD a aplicarse cuando el análisis de creatinina se efectúa con método estandarizado por Dilución Isotópica y Espectrometría de masa, IDMS. Ecuación **MDRD<sub>IDMS</sub>**. También está ajustada por superficie corporal (9).

$$eFG = 175 * Cr^{-1,154} * edad^{-2,03} * sexo(1 \text{ varón; } 0,742 \text{ mujer}) * raza(\text{negroafricana } 1,212, \text{ otras } 1)$$

Creatinina determinada por Jaffe-Like method Beckman y luego re-expresada por Creatinina enzimática IDMS trazable. Las ecuaciones MDRD incluyen al negro de origen africano como item por tener una más alta Tasa de Filtración Glomerular que otras razas a iguales creatininemias. Es por mayor masa muscular y mayor generación de creatinina. Igual explicación obligó a separar varones de mujeres

Las ecuaciones MDRD con solo edad, sexo y raza, según Pottel H y Martens F de Bélgica solo reflejan las fluctuaciones de la Creatinina y las estima oportunas solo para asistir al diagnóstico y no para estimar el filtrado glomerular. Refieren que los tres factores integrantes antes citados nunca compensarán la falta de sensibilidad de la Creatinina, pero que ello podría mejorar si se incorporara algún factor expresivo de la masa muscular.

### 3- Ecuación Cuadrática de la Clínica MAYO

La Clínica Mayo, desarrolló dos ecuaciones, en parte por las imperfecciones de la del MDRD, en especial debido al deterioro de ésta en pacientes trasplantados y en donantes de riñón. Una denominada “Mayo Clinic MC” y la otra “MCRR Rule Refined”. La ecuación “Mayo Clinic” es la siguiente y también se la llama cuadrática<sup>(100)</sup>.

$$TFG = e^{\left[ 1,911 + \frac{5,249}{Creatinina} - \frac{2,114}{Creatinina^2} - 0,00686 * edad - 0,205 \text{ si mujer} \right]}$$

$$TFG = e^{\left[ 1,911 + \frac{5,249}{Creatinina} - \frac{2,114}{Creatinina^2} - 0,00686 * edad - 0,205 \text{ si mujer} \right]}$$

Rigalleau en diabéticos menciona que la Cockcroft y Gault sobreestima los altos filtrados glomerulares en diabéticos, refiriendo poca precisión particularmente en obesos. Referente a la MDRD dice que subestima los altos filtrados generando insuficiencia renal prematuramente y que aunque en menor cuantía sobreestima los bajos filtrados y que finalmente la ecuación “Mayo clinic” no hipoestima la normal TFG<sup>(101)</sup>.

### 4- Ecuación del CKD-EPI

El grupo de investigación CKD-EPI efectuó un estudio de revisión de la ecuación MDRD-4 que fue respaldado por el NIDDK- Instituto Nacional de Diabetes, Enfermedades digestivas y Enfermedad renal de los Estados Unidos. La decisión de este grupo fue desarrollar una nueva ecuación a partir de la MDRD-4 que mejorase la imprecisión e hipoestimación, sesgo, en los valores altos de Tasa de Filtración Glomerular que ésta mostró<sup>(99)</sup>. El grupo de investigación CKD-EPI para la estimación y validación de ecuaciones de estimación del filtrado glomerular está integrado por investigadores del Tuft-New England Medical Center, la Cleveland Clinic, Universidad de Utah, Universidad Johns Hopkins, Universidad de Pensilvania, NIDDK (Instituto Nacional par Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales) y participan también Universidad Rush, Universidad de Miami, Universidad Vanderbilt, Hospital Georges Pompidou. Analizaron y compararon resultados de las bases de datos de 10 estudios: MDRD, AASK – estudio de la enfermedad renal e hipertensión en raza africana americana-, DCCT – diabetes control complicaciones-, DRDS – estudio de enf renal en diabéticos-, CSG - grupo colaborativo de estudio con captopril en diabetes-, CRIC – de insuficiencia renal crónica-, CCF CKD y CCF donors – clínica Cleveland y donantes-

Mayo CKD y Mayo donors – clínica Mayo y donantes en la clínica Mayo. En los mismos, sus autores habían empleado alguno de los métodos “gold standard” de marcadores exógenos para medir la Tasa de Filtración Glomerular y también la Creatinina y/o también la Cistatina C sérica. El otro requisito era que sus análisis de Creatinina pudieran ser validados (calibración) sobre muestras congeladas <sup>(17,72,78,97,99,100,102-106)</sup>. Así reunieron una base de datos de 8254 pacientes.

Luego usaron las bases de datos de otros 16 estudios para validación externa con 3896 participantes: Baylor, CCF <sup>(2)</sup>, CRIC, CRISP, DNA <sup>(2)</sup>, Groningen <sup>(2)</sup>, Lund <sup>(2)</sup>, Inter diabetes, Nephrotest <sup>(2)</sup>, RASS, Steno Diabetes Center. Sobre los datos reclutados, transformaron la TFG y Creatinina a valores de logaritmo natural. Ello para reflejar la relación multiplicadora entre TFG y Creatinina, satisfacer una varianza estable en la regresión lineal. La no linealidad condujo al uso de metodología “spline”, polinomio definido sectorialmente. Emplearon análisis de sensibilidad para todos los niveles para seleccionar entre diversas ecuaciones que desarrollaron confrontando la Tasa de Filtración Glomerular obtenida con estimación a partir de la Creatinina con la medida con el procedimiento “gold standard”. Con los valores estimados con cada ecuación en estudio y los medidos definieron los sesgos como la diferencia media, la precisión por el rango intercuartilo para las diferencias y la seguridad por error cuadrático medio (RMSE). Relacionando el clearance medido y el porcentaje de estimados dentro del 30% de los medidos ( $P_{30}$ ). Remuestraron con técnica “bootstraps” los clearances para las diferencias medias y el rango intercuartilo “IQR” de las diferencias. Analizaron por la técnica de curvas ROC a distintos niveles de filtrado glomerular y compararon sensibilidad, especificidad y concordancia entre estimados y medidos con el test Mc-Nemar para así seleccionar la mejor ecuación de las utilizadas. Para la estandarización, calibración, emplearon el método kinético de Jaffe enzimático. Compararon los resultados de TFG con el MDRD-4 y con la definida nueva ecuación determinada que fue llamada CKD-EPI. En la validación externa hubo incorporación de otras variables para diabetes, trasplante, peso pero estos no mejoraron en modo substancial la performance de la ecuación. Consideraron alturas, IMC y superficie corporal. Incluyó negros, hispanicos y asiáticos. Donantes de riñón y trasplantados. Diabéticos. Comparando la estimada TFG con la diferencia entre estimada y medida la CKD-EPI respecto a la MDRD-4 se mostró mejoría en la diferencia media (sesgo), en el IQR, en el  $P_{30}$ ,

y en el error cuadrático medio. Mostró igual seguridad que la MDRD en filtrados menores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y substancial mas seguridad en los filtrados superiores a 60 ml/min. La tecnología ROC no mostró diferencia perjudicial con la MDRD-4 y las áreas bajo las curvas ROC tampoco. La sensibilidad y especificidad de las TFG menores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mostraron ser similares y la concordancia entre estimados y medidos fue mejor para la CKD-EPI. Globalmente la CKD-EPI respecto a la MDRD mostró mejoría primariamente debido a la reducción en el sesgo. Se redujo al reclasificarse el número de falsos positivos insuficientes renales con consecuente reducción de la estimada prevalencia de insuficiencia renal, al aplicar CKD-EPI en el estudio NHANES. Asimismo aumentó la cantidad de pacientes en el estadio 1. La CKD-EPI es más segura que la MDRD-4 a todos los niveles de función renal y con menores sesgos que las otras a altos valores del estimado filtrado glomerular. La media diferencia entre TFG estimada y medida fue 2,5 vs 5,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> del MDRD-4. También se refiere mayor precisión con un rango intercuartilo de las diferencias de 16,6 vs 18,3 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> y mayor seguridad en porcentaje de TFG estimada dentro del 30% del valor medido de 84,1% vs 80,6 del MDRD. En resumen, los índices de confianza 95% para diferencia mediana, diferencias de rango intercuartilo, P30 % y error cuadrático medio mejoraron con esta nueva ecuación respecto a la MDRD-4 a filtrados estimados menores a 60 ml/min, 1,73 m<sup>2</sup> pero especialmente a filtrados estimados mayores de 60 ml/min. La ecuación CKD-EPI es más segura que la MDRD, con reducción del sesgo aunque sin lograr una máxima óptima precisión, Según agregan sus autores no logra resolver las limitaciones de emplear a la Creatinina como un marcador endógeno de la Tasa de Filtración Glomerular. En los pacientes con excesiva o reducida masa muscular, como con toda otra ecuación a base de Creatinina, se debe ser cauto en su utilización. Considerar también la posibilidad del error inherente al análisis de la Creatinina.

La edad media fue 47 SD 15 años con pacientes menores de 40 años hasta mayores de 80. La Tasa de Filtrado Glomerular corregida por superficie a 1,73 m<sup>2</sup> y la Creatinina medias fueron 68 SD 40 ml/min, 2-190 ml/min y 1,65 SD 1,20 mg/dl respectivamente. Al igual que la ecuación de predicción del MDRD La ecuación CKD-EPI incluye Creatinina, género, raza y edad. La primera toma el log de Creatinina y el log de edad en cambio la segunda contiene funciones matemáticas de mínimo y máximo de valores numéricos y

usa una diferente función matemática, que es el polinomio definido sectorialmente del log para Creatinina y una transformación lineal para la edad.

Su fórmula expresada en una única ecuación es la siguiente:

$$eFG = 141 * \min\left(\frac{Cr}{k,1}\right)^2 * \max\left(\frac{Cr}{k,1}\right)^{-1,209} * 0,993^{edad} * 1,018(\text{si mujer}) * 1,159(\text{si negro})$$

Los autores aún sospechan que la nueva ecuación tendrá cierto sesgo en los más altos niveles de filtrado glomerular. Emplearon también para su realización clearances de Creatinina y dosajes de Cistatina C en modo conjunto<sup>(96)</sup>. Ecuación del CKD-EPI reemplazaría a la MDRD-4 CC y MDR-4 IDMS.

### Addendum (PUBMED):

Desde la publicación de la CKD-EPI fueron publicados 33 trabajos que la mencionan. Los siguientes tienen relación con el aspecto acá tratado. Pottel analiza la introducción en la CKD-EPI de la creatinina poblacionalmente normalizada la que podría simplificarse a una normalización constante y consistente en usar la media de la creatininemia para una población específica. Ello simplificaría las ecuaciones al poder retirarse de la ecuación sexo y raza.

Horio, Imai Modificaron para Japón la CKD-EPI en modo parecido como antes habían hecho con la MDRD para ajustarlo a su menor tamaño corporal.

Toffaletti Refiere que la Tasa de Filtración Glomerular es una medición fútil dadas sus continuas fluctuaciones y que la Creatinina muestra mucho mayor estabilidad por lo que sería un más perfecto parámetro que el usar la TFG y siempre que aquella fuera corregida apropiadamente con edad, género y raza. Refiere que a tal efecto desarrolló una ecuación.

Matsushita La ecuación CKD-EPI estima la TFG más precisamente que la MDRD y que también mejor predice el riesgo cardiovascular al reclasificar a los enfermos en los estadios de insuficiencia renal corrigiendo con ella el error que causaba en este aspecto la MDRD.

Wargo Refiere que para dosificar antibióticos la CKD-EPI no mostró ventaja sobre la Cockcroft Gault y que lo apreció estudiando las concentraciones en sangre de aquellos.

White refiere que en Australia la mejor clasificación de los grados de insuficiencia renal que logra la CKD-EPI respecto a la MDRD mejoró los valores de los riesgos vasculares.

Kukla refirió que en trasplantados, Cockcroft y Gault,

Mayo Clinic ecuación, MDRD y CKD EPI, frente a Iodotalamato todas sobreestimaron la TFG.

Tan Todas las ecuaciones de estimación de la TFG mostraron erróneos resultados frente al Iotalamato en las personas con riñón único por donación, en especial los de mayor antigüedad.

Weiner Para estimar riesgo cardiovascular en enfermedad renal crónica no vieron diferencia en razón de la ecuación usada.

Eastwood La TFG estimada con CKD EPI en africanos es sobreestimada, quizá por la delgadez de los habitantes de ese continente. De usar la CKD EPI no debería aplicarse el factor de raza negra que se usa en Estados Unidos.

Montañez Bermudez La CKD EPI reclasificó un importante número de pacientes que por la MDRD IDMS habían sido rotulados como insuficientes renales, en especial mujeres.

Orskov En enfermos poliquísticos la CKD EPI fue más eficaz que MDRD frente al 51CrEDTA.

Stevens La incorporación en el desarrollo de la ecuación CKD EPI de diabetes, trasplante y peso no modificó la performance de la ecuación.

Soares Encuentran más precisión en el uso de Cistatina C que con CKD EPI. Levey Refiere que para la CKD EPI el número de personas arias y de minorías étnicas fue algo limitado.

El empleo de este tipo de ecuaciones no significa una substitución del consejo profesional y no deben ser aplicadas como única herramienta para un diagnóstico médico. Los autores han

realizado esfuerzos para hacer que estos programas sean lo más seguro posibles. Sin embargo la seguridad y la completa información sobre el tema no puede ser aseverada. El método debe ser usado solamente como una guía y el profesional de la salud brindará con su juicio clínico cada específico diagnóstico y correspondiente tratamiento acordes a cada situación. Los resultados de aplicar las ecuaciones deberían ser confirmados por el profesional actuante.

Los autores agradecen la ayuda brindada por el Lic Marcelo Becerra, Dra Alicia Hermida y Sra. Nélida Pecoraro.

### Bibliografía

- 1 DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Medicine. 1916; 17:863-71
- 2 Peters AM, Henderson BL, Lui D. Indexed glomerular filtration rate as a function of age and body size. Clin Sci (Lond) 2000; 98: 439-44.

- 3 Shuter B, Aslani A. Body surface area: Du Bois and Du Bois revisited. *Eur J Appl Physiol* 2000; 82: 250–54
- 4 Schmieder RE, Beil AH, Weihprecht H, Messerli FH. How should renal hemodynamic data be indexed in obesity? *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1709–13
- 5 Anastasio P, Spitali L, Frangiosa A et al. Glomerular filtration rate in severely overweight normotensive humans. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1144–48
- 6 Chagnac A, Weinstein T, Korzets A et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol* 2000; 278: F817–22
- 7 Usatchov N, Zhouckova AV, Schlyakhatov EV. Renal function and haemodynamics in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol* 1999; 2: 73–74
- 8 Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Combined renal effects of overweight and hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 610–15
- 9 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.
- 10 Delanghe JR GFR-where are we now?.ifcc.org
- 11 Documento de Sociedad Argentina de Nefrología
- 12 Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.* 1990;38:167-84.
- 13 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
- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:A0828.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem* 1997;43:1016–22.
- 24 Sunde K, Nilsen T, Flodin M. Performance characteristics of a cystatin C immunoassay with avian antibodies. *Ups J Med Sci* 2007;112:21–37.
- 25 Flodin M, Jonsson AS, Hansson LO, Danielsson LA Larsson A. Evaluation of Gentian cystatin C reagent on Abbott Ci8200 and calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min/1.73 m<sup>2</sup> from the cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:560–67.
- 26 Flodin M, Larsson A. Performance evaluation of a particle-enhanced turbidimetric cystatin C assay on the Abbott ci8200 analyzer. *Clin Biochem* 2009;42:873–76.
- 27 Hansson LO, Grubb A, Lidén A, Flodin M, Berggren AC Delanghe J, Stove V, Luthe H, Rhode KH, Beck C. Performance evaluation of a turbidimetric cystatin C assay on different high-throughput platforms. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69: 340-43
- 28 Ristiniemi NM, Qin QP, Postnikov A, Grubb A, Pettersson K. Dry-reagent double monoclonal point-of-care assay for cystatin C. *Clin Chem* 2010 en prensa (cit Grubb A: www.egfr.se).
- 29 Bjarnadóttir M, Grubb A, Ólafsson I. Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:617–23.
- 30 Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000;300:83–95.
- 31 Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001;47:2055–59.
- 32 Pöge U, Gerhardt T, Bökenkamp A, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Time course of low molecular weight proteins in the early kidney transplantation period, influence of corticosteroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2858–63.
- 33 Abbink F, Laarma C, Braam K, van Wijk JA, Kors WA, Boumann AA. Beta-trace protein is not superior to cystatin C for the estimation of GFR in patients receiving corticosteroids. *Clin Biochem* 2008;41:299–05
- 34 Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003; 63:1944-47.
- 35 Karawajczyk M, Ramklint M, Larsson A. Reduced cystatin C-estimated GFR and increased creatinine-estimated GFR in comparison with iothexol-estimated GFR in a hyperthyroid patient: A case report. *J Med Case Reports* 2008; 2:66.
- 36 Norlund L, Fex G, Lanke J, von Schenck H, Nilsson JE, Leksell H, Grubb A. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum  $\beta$ 2-microglobulin-cystatin C-ratio. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57: 463–70
- 37 Norlund L, Grubb A, Fex G, Leksell H, Nilsson JE, Schenck H, Hultberg B. The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:175–78.
- 38 Ishihara K, Saito K, Itoh Y. Sources of variation and reference intervals for serum cystatin C in a healthy Japanese adult population. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1232–36.
- 39 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.
- 40 Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, Siest G. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:850–57.
- 41 O’Riordan SE, Webb MC, Stowe HJ, Simpson DE, Kandarpa M, Coakley AJ, Newman DJ, Saunders JA, Lamb EJ. Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients. *Ann Clin Biochem* 2003;40:648–55.
- 42 Hojs R, Bevc S, Antolinc B, Gorenjak M, Puklavec L. Serum

- cystatin C as an endogenous marker of renal function in the elderly. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004;24:49–54.
- 43 Uzun H, Ozmen Keles M, Ataman R, Aydin S, Kalender B, Uslu E, Simsek G, Halac M, Kaya S. Serum cystatin C level as a potentially good marker for impaired kidney function. *Clin Biochem* 2005;38:792–98.
- 44 Törner A, Odar-Cederlöf I, Kallner A, Akner G. Renal function in community-dwelling frail elderly. Comparison between measured and predicted glomerular filtration rate in the elderly and proposal for a new cystatin C-based prediction equation. *Aging Clin Exp Res* 2008;20:216–25.
- 45 Fehrman-Ekholm I, Seeberger A, Björk J, Sterner G. Serum cystatin C: A useful marker of kidney function in very old people. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:606–11.
- 46 Vinge E, Lindergård B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:1–6.
- 47 Seronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP. SFBC Biology of renal function and renal failure working group. Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1664–86.
- 48 Chew JSC, Saleem M, Florkowski CM, George PM. Cystatin C – a paradigm of evidence based laboratory medicine. *Clin Biochem Rev* 2008;29:47–62.
- 49 Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, Christensson A. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the Modification of Diet in Renal Disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005;51:1420–31.
- 50 Bökenkamp A, Domanetski M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C - a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998;101:875–81.
- 51 Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003;18:981–85.
- 52 Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2024–31.
- 53 Jonsson AS, Flodin M, Hansson LO, Larsson A. Estimated glomerular filtration rate (eGFR CystC) from serum cystatin C shows strong agreement with iohexol clearance in patients with low GFR. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:801–09.
- 54 Bakoush O, Grubb A, Rippe B. Inaccuracy of GFR predictions by plasma cystatin C in patients without kidney dysfunction and in advanced kidney disease. *Clin Nephrol* 2008;69:331–38.
- 55 Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and Beta $\square$ 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985;218:499–03.
- 56 Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:97–01.
- 57 Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int.* 2006;69:399–05.
- 58 Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994; 40:1921–6.
- 59 Thomassen SA, Johannesen IL, Erlandsen EJ, Abrahamsen J Randers E. Serum cystatin C as a marker of the renal function in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002;40:524–8.
- 60 Jenkins MA, Brown DJ, Ierino FL, Ratnaike SI. Cystatin C for estimation of glomerular filtration rate in patients with spinal cord injury. *Ann Clin Biochem* 2003;40:364–8.
- 61 Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol* 1998;12:125–9.
- 62 Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, Keely E, Matzinger M, Akbari A, Althaus H, Jung K.  $\beta$ -trace protein, cystatin C,  $\beta$ 2-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002;48:729–36.
- 63 Delanaye P, Cavalier E, Radermecker RP, Paquot N, Depas G, Chapelle JP, Scheen AJ, Krzesinski JM. Cystatin C or creatinine for detection of stage 3 chronic kidney disease in anorexia nervosa. *Nephron Clin Pract* 2008; 110:c158-c 63.
- 64 Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259–63.
- 65 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.
- 66 Sjostrom P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005;65:111–24.
- 67 Grubb AO. Cystatin C-properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem.* 2000;35:63–99.
- 68 Knight E, Verhave J, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004;65:1416–21.
- 69 Manetti L, Pardini E, Genovesi M, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:346–49.
- 70 Wasen E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivela S, Irjala K. Serum cystatin C in the aged: relationships with health status. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:36–43.
- 71 Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354:2473–83.
- 72 Stevens LA, Manzi J, Levey AS, et al. Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:21–35.
- 73 Greene T. Effect of Source Population on the Relationship of GFR Estimates with “True GFR”. *Am Soc Nephrol.* 2006;17:142A.
- 74 Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Neph Hyper.* 2006;15:610–16.
- 75 Flodin M, Hansson L, Larsson A. Variations in assay protocol for the Dako cystatin C method may change patient results by 50% without changing the results for controls. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44:1481–85.
- 76 Blirup-Jensen S, Grubb A, Lindström V, Schmidt C, Althaus H. Standardization of cystatin C: Development of primary and secondary reference preparations. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68(Suppl. 241):67–70.
- 77 Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK Trial. *JAMA.* 2002;288:2421–31.
- 78 Lewis EJ, Kunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. Collaborative Stu-

- dy Group. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 1993;329:1456–62.
- 79 Klahr S, Levey A, Beck G, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330:877–84
- 80 Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the MDRD and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:763–73.
- 81 Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, Rossert J, Van Lente F, Bruce RD, Zhang Y, Greene T, Levey AS. Estimating GFR using Serum Cystatin C Alone and in Combination with Serum Creatinine: A Pooled Analysis of 3418 Individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008 March; 51(3): 395–06.
- 82 Nyman U, Grubb A, Sterner G, Björk J. Different equations to combine creatinine and cystatin C to predict GFR. Arithmetic mean of existing equations performs as well as complex equations. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:619–27
- 83 Grubb A. Replacing invasive with non-invasive methods for estimating renal function. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(Suppl.):S58.
- 84 Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Séronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S, Chatelut E. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1299–06.
- 85 Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, Xu JS, Huang SM, Wang LN, Huang W, Wang M, Xu GB, Wang HY. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. *Kidney Int* 2007;72:1535–42.
- 86 Tidman M, Sjöström P, Jones I. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:154–60.
- 87 Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629–37.
- 88 Grubb A, Department of Clinical Chemistry, University Hospital, Lund, Sweden. [www.egfr.se](http://www.egfr.se)
- 89 Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2010; 70: 65–70.
- 90 Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005;352:2049–60.
- 91 Shlipak M, Katz R, Sarnak M, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2006;145:237–46.
- 92 Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med.* 2005;142:497–05.
- 93 Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3728–3735.
- 94 Stevens LA, Levey AS. Chronic kidney disease in the elderly -- How to assess risk? [Editorial]. *N Engl J Med.* 2005;352:2122–24.
- 95 Cockcroft DW, Gault MHT Prediction of creatinine clearance as an index of renal function. *Nephron.* 1976. 16: 31-41
- 96 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. CKD-EPI. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–12.
- 97 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. *Ann Intern Med.* 2004; 141:929-37
- 98 Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Modification of the modification of diet in renal disease (MDRD) study equation for Japan. *Am J Kidney Dis* 2007;50:927–37.
- 99 Stevens LA, Coresh J, Feldman H, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2749-57
- 100 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
- 101 Rigalleau V, Lasseur C, Perlempoine C, Barthe N, Chauveau P, Combe C, Gin H. The Mayo clinic quadratic equation improves the prediction of glomerular filtration rate in diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (3): 813 - 18
- 102 Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem.* 2007 Apr;53(4):766-72.
- 103 Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D et al. African American Study of Hypertension and Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38:744-53.
- 104 Ibrahim H, Mondress M, Tello A, Fan Y, Koopmeiners NJ, Thomas W. An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the modification of diet in renal diseases formulas in predicting GFR in individuals with Type I diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1051-60.
- 105 Nelson RG, Bennet PH, Berck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non insulin dependent diabetes mellitus. Diabetic Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1636-42.
- 106 Feldman HI, Appel LJ, Chertow GM, Cifelli D, Cizman B, Daugirdas J, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Designs and Methods. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: S148-53

Recibido en su forma original: 10 de junio de 2010

En su forma corregida: 12 de julio de 2010

Aceptación Final: 27 de julio de 2010

Dr. Jaime Perez Loredó

Asociación Regional de Diálisis y Trasplantes Renales

Gascon 88

(C1181ABB) Ciudad Autónoma de Bs. As. As. – Argentina

[Secretaria@renal.org.ar](mailto:Secretaria@renal.org.ar)