

EVALUACIÓN DEL VOLUMEN DE FILTRADO GLOMERULAR EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA POR LAS ECUACIONES BASADAS EN LA CREATININA vs. AQUELLAS BASADAS EN LA CISTATINA C COMPARADAS CON EL RADIORRENOGRAMA CON $^{99m}\text{TcDTPA}$ EN LA ARGENTINA

Trimarchi H¹, Muryan A², Martino D³, Toscano A², Iriarte R¹, Campolo-Girard V¹, Forrester M¹, Pomeranz V¹, Fitzsimons C³, Lombi F¹, Young P⁴, Raña María¹, Alonso M²

1. Servicio de Nefrología. 2. Laboratorio Central. 3. Servicio de Medicina Nuclear. 4. Servicio de Clínica Médica. Hospital Británico de Buenos Aires, CABA, Argentina.

RESUMEN

Introducción. La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema mayor en la salud pública mundial, por lo que una precisa estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFG) es fundamental en este sentido. Los patrones oro para su cálculo son costosos, muy laboriosos e insumen mucho tiempo para su correcta realización. El clásico *clearance* de creatinina, que requiere la recolección de orina de 24 horas, ha demostrado ser inexacto. De esta manera han surgido ecuaciones matemáticas que, ajustadas a determinadas variables de cada paciente, tratan de reflejar de la manera más precisa posible la TFG y se basan principalmente en la creatinina sérica. A su vez, los niveles plasmáticos de creatinina, por sí solos, lejos están de reflejar la TFG. Por ello hemos comparado ecuaciones basadas en la creatinina sérica con nuevas ecuaciones basadas en la cistatina C en sujetos con ERC, utilizando como patrón de referencia el radiorrenograma con $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, y validar y proponer para cada estadio de ERC la mejor fórmula a emplear en la Argentina.

Métodos. Estudio prospectivo, transversal, observacional que entre octubre de 2009 y octubre de 2010 reclutó 300 pacientes ambulatorios. La ERC fue definida según normas K/DOQI y estratificada en los 5 estadios propuestos por las mismas normas, con el radiorrenograma con $^{99m}\text{TcDTPA}$ como referente. Se conformaron los siguientes grupos (G): Grupo 1 (G1, TFG \geq 90 ml/min) n=26; G2 (TFG 60-89 ml/min) n=52; G3 (TFG 30-59 ml/min) n=90; G4 (TFG 15-29 ml/min) n=37; G5 (TFG < 15 ml/min) n=60; G control (sujetos sin criterios de definición de ERC) n=35. Determinaciones basadas en la creatinina sérica: *clearance* de creatinina con orina de 24 hs corregido por ecuación de Walser, Cockcroft-Gault, MDRD-4 y CKD EPI. Ecuaciones basadas en la cistatina C: Larsson, Larsson modificada según superficie corporal por fórmula de DuBois, Grubb y Hoek. A todos los pacientes se les realizó una ecografía renal.

Resultados. Edad e índice de masa corporal fueron diferentes entre los grupos; proteinuria, hipertensión, diabetes mellitus y glomerulopatías primarias aumentaron significativamente a medida que la ERC era más severa. En el análisis global de los 300 casos, las fórmulas CKD EPI y Hoek reflejaron las correlaciones estadísticamente más significativas con respec-

to al $^{99m}\text{Tc-DTPA}$: $\rho=0,826$, $p < 0,001$ y $\rho=0,704$, $p < 0,001$, respectivamente. Análisis de regresión lineal univariado: CKD EPI vs $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, $r=0,826$, $r^2=0,682$ (IC95% 4,5-11,9); Hoek vs $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, $r=0,704$, $r^2=0,496$ (IC95%: 9,1-18,5); CKD EPI vs Hoek: $r=0,811$; $r^2=0,658$ (IC95%: 7,8-16,9). Constantes kappa de acuerdo con $^{99m}\text{Tc-DTPA}$: Hoek: 0,585, $p<0,001$; CKD EPI: 0,505, $p<0,001$. Sin embargo, se evidenciaron importantes diferencias de la medición de la TFG entre las ecuaciones respecto al $^{99m}\text{TcDTPA}$ cuando cada grupo fue estudiado por separado. Las correlaciones más significativas fueron: G control, *clearance* de creatinina $\rho=0,421$, $p=0,012$; G1, Cockcroft-Gault $\rho=0,588$, $p=0,003$; CKD EPI $\rho=0,460$, $p<0,05$; G2, CKD EPI $\rho=0,462$, $p<0,05$; G3, CKD EPI $\rho=0,508$, $p<0,001$; MDRD-4 $\rho=0,506$, $p<0,001$; Hoek $\rho=0,475$, $p<0,001$; G4, Hoek $\rho=0,618$, $p<0,001$; *clearance* de creatinina $\rho=0,507$, $p=0,04$; CKD EPI $\rho=0,463$, $p=0,02$; G5, CKD EPI $\rho=0,604$, $p<0,001$; Hoek $\rho=0,592$, $p<0,001$.

Conclusiones. A TFG menor de 60 ml/min (estadios 3 y 4), las ecuaciones de CKD EPI y Hoek fueron las que mejor se correlacionaron significativamente con $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ y mostraron el mayor grado de acuerdo. En el estadio 5, todas las fórmulas coincidieron significativamente. Sin embargo, en los controles y estadios iniciales de ERC, los métodos basados en la creatinina se correlacionaron mejor con el $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, siendo CKD EPI la que mostró el mayor grado de acuerdo.

Palabras clave: creatinina, cistatina C, tasa de filtrado glomerular, enfermedad renal crónica, radiorrenograma con $^{99m}\text{Tc-DTPA}$.

SUMMARY

Background. Chronic kidney disease (CKD) is a major public health problem and accurate estimation of the glomerular filtration rate (GFR) is essential in this respect. Gold standards for its estimation are expensive, time-consuming and labour-intensive. Even the widely employed 24-hour creatinine clearance has been shown to be inaccurate. Therefore, different equations mainly based on serum creatinine and adjusted to certain clinical variables, have been proposed as better approaches to

measure the estimated GFR. In turn, serum creatinine levels are on many occasions far from reflecting the real GFR. We have compared creatinine-based equations with new developed cystatin C-based formulae in patients with CKD, employing ^{99m}Tc -DTPA scintigraphy as the gold standard, and to validate and propose the best-to-employ equation for each stage of CKD in Argentina.

Methods. Prospective, cross-sectional, observational study that enrolled 300 subjects between October 2009 and October 2010. CKD was defined according to K/DOQI guidelines and stratified into five stages according to the aforementioned guidelines using ^{99m}Tc -DTPA as the gold standard. Group (G) 1 (GFR ≥ 90 ml/min) n=26; G2 (GFR 60-89 ml/min) n=52; G3 (GFR 30-59 ml/min) n=90; G4 (GFR 15-29 ml/min) n=37; G5 (GFR < 15 ml/min) n=60; Control Group n=35. CKD was defined if previous history of renal damage of any kind could be reported. Creatinine determinations: 24-hour creatinine clearance adjusted by Walsler formula, Cockcroft-Gault, MDRD-4 and CKD EPI. Cystatin C equations: Larsson, Larsson modified equation adjusted to surface area, Grubb and Hoek. Renal sonograms were performed.

Results. Age and body mass index were different among groups; proteinuria, hypertension, diabetes and primary glomerulopathies significantly increased as kidney disease worsened. In the global assessment, CKD EPI and Hoek gave the highest significantly correlations with ^{99m}Tc -DTPA: $\rho=0.826$, $p<0.001$ and $\rho=0.704$, $p<0.001$. Lineal regression analyses: CKD EPI vs ^{99m}Tc -DTPA, $r=0.826$, $r^2=0.682$ (CI 95% 4.5-11.9); Hoek vs ^{99m}Tc -DTPA, $r=0.704$, $r^2=0.496$ (CI 95% 9.1-18.5); CKD EPI vs Hoek: $r=0.811$; $r^2=0.658$ (CI 95% 7.8-16.9). Hoek kappa constant: 0.585, $p<0.001$; CKD EPI kappa constant: 0.505, $p<0.001$. However, important differences appeared among the different methods when each group was studied separately. Most significant correlations with ^{99m}Tc -DTPA: Control G, creatinine clearance $\rho=0.421$, $p=0.012$; G1, Cockcroft-Gault $\rho=0.588$, $p=0.003$; CKD EPI $\rho=0.460$, $p<0.05$; G2, CKD EPI $\rho=0.462$, $p<0.05$; G3, CKD EPI $\rho=0.508$, $p<0.001$; MDRD-4 $\rho=0.506$, $p<0.001$; Hoek $\rho=0.475$, $p<0.001$; G4, Hoek $\rho=0.618$, $p<0.001$; creatinine clearance $\rho=0.507$, $p=0.04$; CKD EPI $\rho=0.463$, $p=0.02$; G5, CKD EPI $\rho=0.604$, $p<0.001$; Hoek $\rho=0.592$, $p<0.001$.

Conclusions. At GFR below 60 ml/min (stages 3 and 4), CKD EPI and Hoek equations appear to best correlate with ^{99m}Tc -DTPA and display the highest agreement index. In stage 5, all formulae significantly coincide. However, in controls and in early stages of CKD, creatinine-based methods or equations may correlate better with ^{99m}Tc -DTPA, being CKD EPI the one with the best degree of agreement.

Key words: creatinine, cystatin-C, glomerular filtration rate, chronic kidney disease, ^{99m}Tc -DTPA scintigraphy.

INTRODUCCIÓN

La evaluación de la función renal forma parte de la práctica médica de rutina y sirve para complementar el estado general de salud de un individuo, para interpretar signos y síntomas, para seleccionar el tipo y la dosis de un fármaco, para prepa-

rar a un sujeto ante la administración de agentes de contraste, y para detectar, evaluar y monitorear la enfermedad renal. Se considera a la tasa de filtrado glomerular (TFG) como el mejor índice general que refleja la función renal, tanto en la salud como en la enfermedad.¹

A su vez, la ERC es un importante y creciente problema de salud pública a nivel mundial. En este sentido, la correcta estimación de la TFG es esencial para la evaluación de los pacientes con ERC. Las actuales *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines*, de amplia difusión y aplicación, estratifican a la ERC en 5 estadios, también sobre la base de la TFG estimada en base a la depuración de creatinina.² En ellas, las reducciones de la TFG se definen como ERC leve sólo en la presencia de daño renal (estadios 1 y 2; TFG > 60 ml/min/1,73 m²). Las reducciones moderadas (estadio 3; TFG 59-30 ml/min/1,73 m²) y severas (estadio 4; TFG 29-15 ml/min/1,73 m²) de la TFG y la insuficiencia renal terminal (estadio 5; TFG < 15 ml/min/1,73 m²) son definidas como ERC, independientemente de daño renal. Para estimar fielmente la TFG, se requiere un marcador de filtrado ideal. Un marcador ideal de la TFG se define como una molécula endógena que, producida a una tasa constante, sea eliminada libremente por el riñón sólo por filtración glomerular, y que no sea secretada a nivel tubular ni reabsorbida por la circulación peritubular.³ El *gold standard* o patrón de oro para la estimación de la TFG es el *clearance* de sustancias exógenas como la inulina, el iohexol, ^{51}Cr -EDTA, ^{99m}Tc -DTPA o el [^{125}I]-iotalamato, técnicas laboriosas, invasivas y que requieren mucho tiempo para su realización.

Durante las últimas décadas, tanto a nivel clínico como de investigación, la creatinina sérica ha sido el marcador más empleado para estimar la TFG. La creatinina es completamente filtrada por la membrana glomerular, y no es reabsorbida ni metabolizada por el riñón, si bien es parcialmente secretada por el túbulo contorneado proximal. La secreción tubular aumenta el *clearance* de creatinina en un 10-20%, llegando a un 50% en casos de ERC avanzada.⁴ La creatinina es usualmente determinada por la reacción de Jaffé, basada en una compleja formación entre el picrato alcalino y la creatinina. De acuerdo con este método, otros cromógenos distintos de la creatinina están presentes en el suero normalmente, los que no están presentes en la orina. De esta forma, la concentración de creatinina es sobreestimada en el suero y el *clearance* determinado está subestimado en un 10-20%. Otros factores, como la edad, género, raza, superficie corporal, masa muscular y tipo de dieta (ingesta proteica), también afectan la concentración de creatinina. El *clearance* de creatinina ofrece una mejor estimación de la TFG que la creatinina sérica, pero requiere la recolección de orina, la cual no está exenta de errores durante la toma diaria de la muestra. Las actuales normas K/DOQI enfatizan la necesidad de evaluar la TFG usando ecuaciones que empleen la creatinina, más que la sola determinación de la misma.² Entre las fórmulas más empleadas basadas en la creatinina figuran la de Cockcroft-Gault, corregida según edad, peso y género, y que se enfoca en medir la depuración de creatinina.⁵ Otra fórmula usada ampliamente es la *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) y sus variantes, enfocadas más en estimar la TFG.⁵ Por último, la ecuación *Chronic Kidney Disease Epidemiology* (CKD EPI) publicada en el año 2009 parece ser más exacta que las anteriores para evaluar la TFG.¹ Todas es-

tas fórmulas tienen además su limitante por carecer de la validación de la TFG en la cual se aplicaron, y porque los métodos de determinación de creatinina no fueron estandarizados entre los centros intervinientes, dando origen a diferencias en las determinaciones de creatinina, datos demográficos o antropométricos.^{2,6} Por último, la precisión de estas ecuaciones permanece aún bajo debate.

Recientemente, la cistatina C ha sido propuesta como un nuevo marcador endógeno de la TFG. Este inhibidor de cisteína proteasas de bajo peso molecular (13.300 Da) es producido a una tasa constante por todas las células nucleadas del organismo.⁷ La función de la cistatina C parece ser la de proteger al tejido conectivo de la destrucción enzimática intracelular y la de ejercer funciones antibacterianas y antivirales.⁸ La cistatina C es filtrada libremente a través de la membrana glomerular y es reabsorbida y metabolizada pero no secretada en el túbulo proximal.⁸ Ya que sólo pequeñas cantidades de cistatina C son excretadas en la orina, su depuración urinaria no puede ser medida en condiciones normales. De esta forma, la concentración sérica de cistatina C depende casi exclusivamente de la TFG.⁷ La cistatina C aparentemente no depende de la masa muscular, género, edad o estado nutricional,^{7,9} si bien hay estudios recientes que ponen en duda estos hallazgos.^{10,11} Los niveles séricos de cistatina C no se venían afectados por la inflamación, la fiebre u otros agentes.⁹ Por otro lado, parece ser también un mejor indicador de la TFG en sujetos con cirrosis hepática, diabéticos y en ancianos.^{12,13} Por presentar estas cualidades, muchos han propuesto a la cistatina C como un marcador de TFG superior a la creatinina.⁷ Sin embargo, altas concentraciones de glucocorticoides elevan las concentraciones plasmáticas de cistatina C.¹⁴ Además, la cistatina C disminuye en el hipotiroidismo y aumenta en estados hipertiroides.¹⁵ En contraste con la creatinina, la determinación de cistatina C no tiene interferencia con otros cromógenos, a excepción del factor reumatoideo elevado *in vitro*.¹⁶

Es por ello que se evaluó la estimación de la TFG en métodos basados en la creatinina y se comparó con ecuaciones basadas en la cistatina C, empleando el radiorenograma con ^{99m}Tc-DTPA como patrón de oro para agrupar la cohorte de 300 pacientes estudiados, incluyendo aquellos con ERC y aquellos sin enfermedad renal según normas K/DOQI.¹ Por último, al ser un trabajo inédito en nuestro país, proponemos aplicar una fórmula determinada para estimar la TFG en cada estadio de ERC y de población sin enfermedad renal en la Argentina, esta última representada por el grupo control.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio prospectivo, transversal, observacional que se llevó a cabo en el Hospital Británico de Buenos Aires Argentina entre el 1 de octubre de 2009 y 30 de setiembre de 2010. Se enrolaron 300 pacientes adultos entre 18 y 80 años. Entre octubre y diciembre de 2010 se informatizaron los datos y se realizaron las ecuaciones. Entre marzo y abril de 2011 se realizó el estudio estadístico. Antes de la admisión del paciente al presente estudio, se firmó un consentimiento informado de acuerdo con las normas del ICH (*International Conference of Harmonization*) y GCP (*Good Clinical Practice*), donde se detalló la naturaleza y objetivo del estudio.

Aspectos éticos

El protocolo fue previamente evaluado y aprobado por el Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico de Buenos Aires. Los kits *Gentian Cystatin C* han sido donados por Gentian, Inc. Oslo, Noruega e ingresados al país el 1 de junio de 2009 por uno de los investigadores del presente estudio, con previa notificación al ANMAT (Recibo 0003-00399248), provenientes de Noruega vía Suecia. Finalmente, se obtuvieron los permisos locales del Ministerio de Salud y del ANMAT-INAME (Expediente 788/0509, 13 de mayo de 2009).

Población

Se incluyeron 300 pacientes ambulatorios caucásicos entre 18 y 80 años en condiciones clínicamente estables. Género: 174 (58%) hombres; 126 (42%) mujeres. Se definieron la ERC y los estadios según las normas K/DOQI:¹ *Criterio 1*: daño renal > 3 meses, establecido por daños estructurales o funcionales renales, con o sin disminución de la TFG, manifestados por anomalías histopatológicas, marcadores de daño renal, incluyendo aquellas manifiestas en sangre u orina o imagenológicas; o bien, *criterio 2*: TFG < 60 ml/min/1,73 m² por > 3 meses, con o sin daño renal. La *National Kidney Foundation*, mentora de las normas K/DOQI, divide a su vez a la ERC en 5 estadios, los cuales en nuestro trabajo se corresponden con los grupos (p. ej., Grupo 1 = estadio 1): Estadio 1: TFG ≥ 90 ml/min; Estadio 2: TFG 60-89 ml/min; Estadio 3: TFG 30-59 ml/min; Estadio 4: TFG 15-29 ml/min; Estadio 5: TFG < 15 ml/min. El grupo control fue conformado por individuos virtualmente sanos, clínicamente estables al momento del estudio y sin antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad tiroidea, monorrenismo, enfermedad oncológica, ni episodios previos o presentes de enfermedad renal, microhematuria o proteinuria y con ecografía normal. La hipertensión arterial se constató en al menos 2 registros, y los niveles de glucemia debían ser inferiores a 100 mg/dl para ser incluidos en este grupo.

Estudios realizados

Determinaciones en ayunas de 12 hs de creatinina y cistatina C séricas, *clearance* de creatinina de 24 hs, proteinuria de 24 hs, gammagrafía con ^{99m}TcDTPA y ecografía renal. Las muestras se procesaron en el Laboratorio del Hospital Británico por el mismo grupo de bioquímicos, en el mismo autoanalizador con los mismos lotes de reactivos, controles y calibradores.

La TFG fue estimada por los niveles de creatinina, el *clearance* de creatinina basado en la recolección de orina de 24 hs, y las ecuaciones de Cockcroft-Gault,¹⁷ MDRD-4,¹⁸ CKD EPI² y determinaciones séricas de cistatina C, fórmulas de Larsson,¹⁹ Larsson modificado según superficie corporal por fórmula de DuBois (ideada por nuestro grupo), Grubb²⁰ y Hoek;²¹ y gammagrafía dinámica con ^{99m}Tc-DTPA, como patrón de referencia.²²

La determinación de creatinina se hizo mediante el método de la enzima sarcosina oxidasa por química seca con calibración trazable a la espectrometría de masa de dilución isotópica utilizando un autoanalizador Vitros 5.1 FS (*Johnson & Johnson, New Jersey, USA*). Error total de la determinación de creatinina: 9,8% (error total recomendado: < 10% según NKDEP: *National Kidney Disease Education Program*- www.nkdep.nih.

gov/labprofessionals/reporting_eGFR.htm). *Bias* del método: 0,0056 (*Bias* del método recomendado: < 0,05). Valores normales: creatinina en hombres: 0,71-1,12 mg/dl; creatinina en mujeres: 0,57-1,02 mg/dl.

Clearance de creatinina: se determinó en su forma corregida (relativa) a la edad, altura y peso por superficie corporal según

DuBois.²³ La evaluación de la correcta recolección de orina de 24 horas por parte del paciente se constató con la fórmula de Walser²⁴ (véase más adelante).

La TFG también fue estimada por las ecuaciones de Cockcroft-Gault, MDRD-4 y CKD EPI.

Clearance de creatinina en recolección de orina de 24 hs:

$$TFG = \frac{\text{creatinina urinaria (mg/dl)}}{\text{creatinina sérica (mg/dl)}} \times \frac{\text{volumen diuresis día}}{1440} \times \frac{\text{superficie corporal según DuBois}}{1,73 \text{ m}^2}$$

$$\text{Cockcroft-Gault: } TFG = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica}} \times (0,85 \text{ si es mujer})$$

$$\text{MDRD-4: } TFG = 186 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si es mujer})$$

$$\text{CKD EPI: En hombres, si creatinina} < 0,9: TFG = 141 \times \left(\frac{\text{creatinina plasmática}}{0,9}\right)^{-0,411} \times 0,993^{\text{edad}}$$

$$\text{En hombres, si creatinina} > 0,9: TFG = 141 \times \left(\frac{\text{creatinina plasmática}}{0,9}\right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{edad}}$$

$$\text{En mujeres, si creatinina} < 0,7: TFG = 144 \times \left(\frac{\text{creatinina plasmática}}{0,7}\right)^{-0,329} \times 0,993^{\text{edad}}$$

$$\text{En mujeres, si creatinina} > 0,7: TFG = 144 \times \left(\frac{\text{creatinina plasmática}}{0,7}\right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{edad}}$$

Fórmula de Du Bois para superficie corporal (SC): $SC = 0,007184 \times (\text{peso kg})^{0,425} \times (\text{altura cm})^{0,725}$

Fórmula de Walser: En hombres, $28,2 - (0,172 \times \text{edad})$

En mujeres, $21,9 - (0,115 \times \text{edad})$

La cistatina C se determinó por un método inmunoturbidimétrico (*Gentian laboratory, Oslo, Noruega*), utilizando el equipo Vitros 5.1 FS (*Johnson & Johnson, New Jersey, USA*). Valores normales: 0,57-1,09 mg/l.

Fórmulas

Larsson (A): $TFG = 99,43 \times (\text{cistatina C})^{-1,5837}$

Larsson modificada con superficie corporal según Du Bois: $TFG = (A) \times 0,007184 \times \text{peso (kg)}^{0,425} \times \text{altura (cm)}^{0,725}$

Grubb: $TFG = 84,69 \times (\text{cistatina C})^{-1,680} \times (0,948 \text{ si es mujer})$

Hoek: $TFG = -4,32 + 80,35 \times \frac{1}{\text{cistatina C}}$

La gammagrafía ^{99m}Tc-DTPA se llevó a cabo en los 300 pacientes como un método de rutina para estudiar la TFG y clasificar así a la ERC.²²

Estadísticas

Los resultados se expresan como la media \pm 2 desvíos estándar o típicos. Se analizaron las comparaciones intergrupo aplicando la prueba de Chi cuadrado (χ^2), ANOVA a una vía y la prueba de Mann-Whitney para la comparación por pares de grupos. Las correlaciones entre las variables se realizaron mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman. El acuerdo entre métodos se analizó por el cálculo del coeficiente kappa. Se hizo el análisis de regresión lineal entre ^{99m}Tc-DTPA (variable dependiente) y demás variables independientes, y entre CKD EPI (dependiente) vs Hoek. Se tomó como criterio de significancia $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Análisis global

Los sujetos incluidos en los diversos grupos se hicieron en base a la TFG medida por el radiorenograma con ^{99m}Tc-DTPA. El G control demostró tener una TFG inferior no significativa

a la del estadio 1 ($81,53 \pm 13,94$ vs $95,28 \pm 15,80$ ml/min) pero significativamente superior a la del estadio 2 ($70,05 \pm 11,30$ ml/min). En el análisis global del estudio, los pacientes no fueron estadísticamente diferentes respecto al número por grupo y al género. En cuanto a la edad, la misma varió significativamente entre los grupos, mostrándose un aumento progresivo del estadio 1 al estadio 4 y una disminución no significativa respecto al estadio 5. El G control presentó una edad media entre los G2 y G3, si bien no fue estadísticamente diferente (**Tabla 1**). El IMC mostró un ascenso progresivo significativo de los estadios 1 a 4, para descender significativamente en el estadio 5 a valores similares al estadio 3. El G control presentó el IMC más bajo (**Tabla 1**).

El Grupo control presentó una TFG radioisotópica menor respecto al estadio 1 ($81 \pm 13,94$ vs $95,26 \pm 15,80$ l/min; $p = \text{ns}$). Respecto al marcador de daño renal evaluado, la proteinuria de 24 hs, la misma fue diferente y en aumento a medida que la ERC empeoraba, siendo < 150 mg/día en el G control ($0,049 \pm 0,11$ g/día) (**Tabla 1**). La hipertensión ($\chi^2 = 80,3$; $p < 0,0001$), la diabetes mellitus ($\chi^2 = 26,08$; $p < 0,0001$) y las glomerulopatías primarias ($\chi^2 = 20,65$; $p = 0,024$) también aumentaron significativamente a medida que la ERC fue más severa (**Tabla 2**).

Las fórmulas CKD EPI y Hoek reflejaron las correlaciones estadísticamente más significativas con respecto al ^{99m}Tc -DTPA: $\rho=0,826$, $p<0,001$ y $\rho=0,704$, $p<0,001$, respectivamente. Asimismo, hubo una significativa correlación entre sí entre las ecuaciones basadas en la creatinina, así como también entre aquéllas basadas en la cistatina (Tabla 3). En el análisis de regresión lineal univariado, las ecuaciones que demostraron la más destacada pendiente respecto del *gold standard* fueron CKD EPI vs ^{99m}Tc -DTPA, $r=0,826$, $r^2=0,682$ (IC95%: 4,5-11,9); Hoek vs ^{99m}Tc -DTPA, $r=0,704$, $r^2=0,496$ (IC95%: 9,1-18,5); y entre sí, CKD EPI vs Hoek: $r=0,811$; $r^2=0,658$ (IC95%: 7,8-16,9) (Figuras A a C). Entre las constantes kappa de armonía más destacada figuraron ^{99m}Tc -DTPA: Hoek: 0,585, $p<0,001$ y ^{99m}Tc -DTPA: CKD EPI: 0,505, $p<0,001$ (Tabla 4).

Sin embargo, se evidenciaron importantes diferencias en la medición de la TFG entre las ecuaciones respecto al ^{99m}Tc -DTPA cuando cada grupo fue estudiado por separado (Tabla 5). Las correlaciones más significativas fueron: G control, *clearance* de creatinina $\rho=0,421$, $p=0,012$; G1, Crookft-Gault $\rho=0,588$, $p=0,003$; CKD EPI $\rho=0,460$, $p<0,05$; G2, CKD EPI $\rho=0,462$, $p<0,05$; G3, CKD EPI $\rho=0,508$, $p<0,001$; MDRD-4 $\rho=0,506$, $p<0,001$; Hoek $\rho=0,475$, $p<0,001$; G4, Hoek $\rho=0,618$, $p<0,001$; *clearance* de creatinina $\rho=0,507$, $p=0,04$; CKD EPI $\rho=0,463$, $p=0,02$; G5, CKD EPI $\rho=0,604$, $p<0,001$; Hoek $\rho=0,592$, $p<0,001$.

DISCUSIÓN

El presente trabajo es inédito en Argentina, ya que en forma prospectiva evaluó en una cohorte de 300 sujetos con y sin ERC, la TFG entre ecuaciones basadas en la creatinina y aquellas sustentadas en la cistatina C respecto al ^{99m}Tc -DTPA. Se demuestra que en cuanto al análisis global de la población estudiada, los sujetos fueron más añosos y con mayor IMC a medida que la ERC era más grave, si bien el estadio 4 fue en el que se encontraron las cifras más elevadas de ambas variables (Tabla 1). La hipertensión arterial, la diabetes mellitus y las glomerulopatías primarias aumentaron significativamente a medida que la ERC fue más severa, así como el grado de proteinuria (Tablas 1 y 2). Es interesante señalar que el G control mostró una TFG por ^{99m}Tc -DTPA inferior a la del estadio 1 de ERC (Tabla 1). Esto podría deberse al hecho de que el G control presentó una edad mayor que el estadio 1 ($48,63\pm 12,74$ vs $42,89\pm 13,39$ años; $p=ns$), y que las cifras de TFG son acordes fisiológicamente a este nivel etario ($81,53\pm 13,94$ ml/min; IC95%: 73,3-89,8). Es por ello quizá que en este grupo control el mejor método que evaluó la TFG fue el *clearance* de creatinina de 24 horas controlado por fórmula de Walser, el cual requiere de condiciones clínicas estables para su correcta reali-

zación, y en el que la excreción tubular de creatinina fue probablemente más baja, por tratarse de una población sin evidencias de ERC. La presencia de proteinuria en el estadio 1 podría también haber contribuido a cierto grado de hiperfiltración, aumentando la TFG respecto al grupo control (Tabla 1). En este enfoque global de los 300 casos, las fórmulas CKD EPI

Tabla 1. Datos generales de ciertas variables según estadio de ERC.

	Grupo	Media	Intervalo de confianza del 95%		Desvío típico	Amplitud intercuartil
			Límite inferior	Límite superior		
BMI	control	23,95	22,690	25,217	3,68	2,63
	1	25,74	23,982	27,503	4,36	7,56
	2	25,95	24,764	27,133	4,26	5,47
	3	26,95	26,007	27,888	4,49	6,45
	4	29,29	27,170	31,418	6,37	6,51
Edad	control	48,63	44,25	53,006	12,74	16,00
	1	42,89	37,48	48,294	13,39	17,00
	2	45,23	41,41	49,051	13,72	18,75
	3	54,44	51,28	57,610	15,12	24,00
	4	63,22	58,47	67,963	14,24	14,50
Proteinuria	control	0,049	0,012	0,087	0,11	0,00
	1	0,37	0,135	0,598	0,57	0,41
	2	0,31	0,183	0,426	0,43	0,40
	3	1,39	0,708	2,075	3,26	1,14
	4	1,87	0,808	1,560	0,99	0,71
^{99m}Tc DTPA	control	81,53	73,308	89,753	13,94	29,57
	1	95,26	88,605	101,944	15,80	15,77
	2	70,05	66,903	73,194	11,30	14,33
	3	45,59	43,624	47,556	9,39	14,27
	4	22,60	20,653	24,547	5,75	6,91
Creatinina plasmática	control	0,791	0,749	0,833	0,122	0,130
	1	0,879	0,792	0,967	0,216	0,290
	2	1,02	0,932	1,102	0,306	0,360
	3	1,42	1,285	1,560	0,656	0,690
	4	2,42	1,859	2,872	0,769	1,045
Cistatina C	control	0,748	0,717	0,780	0,092	0,120
	1	0,824	0,724	0,925	0,249	0,172
	2	0,935	0,846	1,024	0,320	0,364
	3	1,32	1,199	1,437	0,569	0,645
	4	1,98	1,532	2,035	0,755	0,850
	5	4,03	3,666	4,397	1,414	2,268

ERC: enfermedad renal crónica.

Tabla 2. Causas más frecuentes de ERC.

Etiología de ERC	Grupo						Total	χ^2	p
	Control	1	2	3	4	5			
Hipertensión	0	10	28	56	33	47	175	80,30	0,0001
Diabetes	0	5	5	12	14	17	53	26,77	0,0001
Glomerulonefritis	0	9	18	30	10	18	85	20,65	0,024
Poliquistosis	0	2	3	11	2	9	27	8,54	0,13

ERC: enfermedad renal crónica.

Tabla 3. Correlaciones globales de las distintas variables respecto al ^{99m}TcDTPA y entre sí.

		^{99m} Tc-DTPA	Clearance de creatinina	Creatinina	Cistatina C	Larsson	Grubb	Hoek	Larsson por superficie corporal	MDRD-4	Crookoft-Gault
^{99m} Tc-DTPA	Correlación de Pearson	1	0,059	-0,637	-0,695	0,621	0,603	0,704	0,631	0,816	0,722
	P	.	0,312	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Clearance de creatinina corregido	Correlación de Pearson	0,059	1	-0,061	-0,161	0,139	0,136	0,150	0,124	0,088	0,078
	P	0,312	.	0,291	0,005	0,016	0,018	0,009	0,032	0,129	0,175
Creatinina	Correlación de Pearson	-0,637	-0,061	1	0,858	-0,487	-0,464	-0,607	-0,495	-0,729	-0,648
	P	0,000	0,291	.	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Cistatina C	Correlación de Pearson	-0,695	-0,161	0,858	1	-0,612	-0,588	-0,741	-0,623	-0,783	-0,698
	P	0,000	0,005	0,000	.	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Larsson	Correlación de Pearson	0,621	0,139	-0,487	-0,612	1	0,997	0,951	0,979	0,703	0,606
	P	0,000	0,016	0,000	0,000	.	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Grubb	Correlación de Pearson	0,603	0,136	-0,464	-0,588	0,997	1	0,944	0,979	0,684	0,589
	P	0,000	0,018	0,000	0,000	0,000	.	0,000	0,000	0,000	0,000
Hoek	Correlación de Pearson	0,704	0,150	-0,607	-0,741	0,951	0,944	1	0,939	0,806	0,694
	P	0,000	0,009	0,000	0,000	0,000	0,000	.	0,000	0,000	0,000
Larsson por superficie corporal	Correlación de Pearson	0,631	0,124	-0,495	-0,623	0,979	0,979	0,939	1	0,717	0,678
	P	0,000	0,032	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	.	0,000	0,000
MDRD-4	Correlación de Pearson	0,816	0,088	-0,729	-0,783	0,703	0,684	0,806	0,717	1	0,867
	P	0,000	0,129	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	.	0,000
Crookoft-Gault	Correlación de Pearson	0,722	0,078	-0,648	-0,698	0,606	0,589	0,694	0,678	0,867	1
	P	0,000	0,175	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	.
CKD EPI	Correlación de Pearson	0,826	0,084	-0,718	-0,778	0,716	0,695	0,811	0,729	0,992	0,876
	P	0,000	0,146	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Negrita: correlaciones significativas con ^{99m}TcDTPA. **Negrita itálica:** correlaciones entre ecuaciones de creatinina. **Itálica:** correlaciones entre ecuaciones de cistatina C.

Tabla 4. Medidas de acuerdo más destacadas y significativas ubicadas en forma decreciente (Kappa > 0.3)

Comparación	Coefficiente kappa	P
Hoek -- ^{99m} Tc-DTPA	0,585	0,0001
Clearance creatinina-- ^{99m} Tc-DTPA	0,508	0,0001
CKD EPI -- ^{99m} Tc-DTPA	0,505	0,0001
Larsson -- ^{99m} Tc-DTPA	0,429	0,0001
MDRD-4 --- ^{99m} Tc-DTPA	0,399	0,0001
Hoek--- ^{99m} Tc-CKD EPI	0,393	0,0001
Grubb--- ^{99m} Tc-DTPA	0,322	0,0001
Crookoft-Gault--- ^{99m} Tc-DTPA	0,321	0,0001

y Hoek reflejaron las correlaciones estadísticamente más significativas y las regresiones más altas con respecto al ^{99m}TcDTPA (**Tabla 3, Figuras A, B y C**) y las constantes kappa de armonía significativamente más elevadas (**Tabla 4**). Finalmente, las diferentes ecuaciones derivadas de la creatinina mostraron una alta y significativa correlación entre sí, al igual que aquellas derivadas de la cistatina C entre sí (**Tabla 3**).

Por otro lado, se demuestra que a medida que la TFG se altera progresivamente hacia cifras inferiores a los 60 ml/min, tanto los niveles de creatinina como los de cistatina C, así como sus ecuaciones derivadas, convergen a la par de una mayor correlación, llegando en el estadio 5 o terminal, a poseer una correlación significativa

completa, resultando por lo tanto válida cualquier ecuación a emplearse (**Tabla 4**). En los estadios 3 y 4, las ecuaciones de CKD EPI y Hoek fueron las que mejor se correlacionaron con ^{99m}Tc-DTPA, método radioisotópico que mide exclusivamente la TFG y no la excreción completa de una molécula por vía tubular adicional.

Sin embargo, en la población sana y en los estadios iniciales de ERC, sólo las ecuaciones basadas en la creatinina se correlacionaron significativamente con el ^{99m}Tc-DTPA. En la población sana (G Control), sólo con el método clásico del *clearance* de creatinina de 24 horas endógeno relativo a edad, peso y controlado por la fórmula de Walser se pudo obtener cierta correlación con el ^{99m}Tc-DTPA (**Tabla 5**).

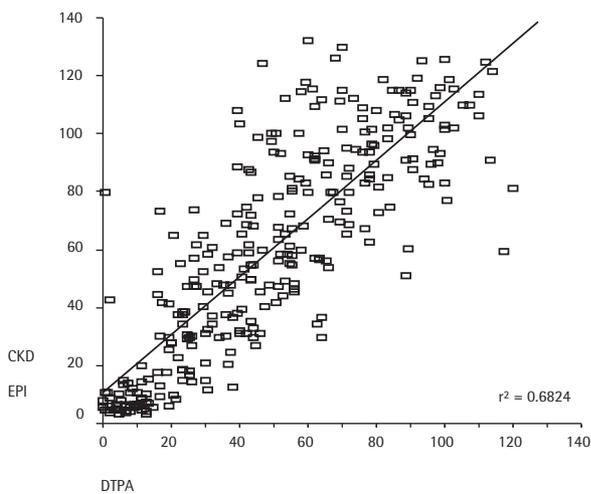
En cuanto a las ecuaciones diseñadas a partir de la creatinina que intentan reflejar una real excreción de creatinina y TFG, las clásicamente empleadas son la de Crookoft-Gault desde 1976 y la MDRD-4 desde 1999, con amplia aceptación en la clínica diaria.^{17,18} Los motivos son varios, entre los cuales figuran las variables de las cuales depende la creatinina, cuya obtención es de fácil acceso. No obstante, las mismas cuentan con varias limitaciones, tanto por las características de las variables consideradas como por el estadio de ERC en el cual se use, razón por la cual se siguen desarrollando nuevos modelos matemáticos.

Recientemente publicada, la fórmula CKD-EPI se basa en estimar la TFG a partir de los estudios NHANES III

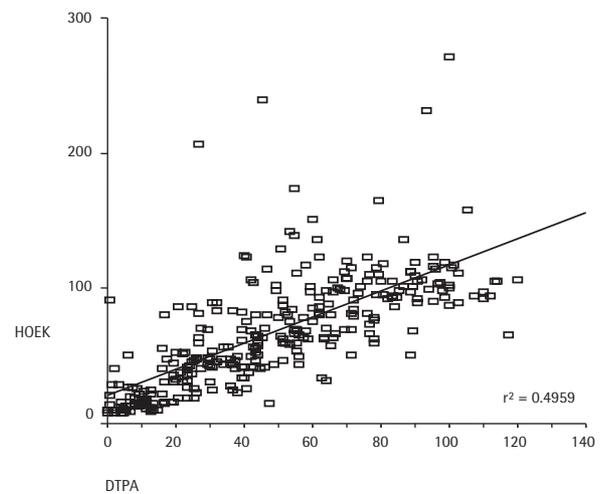
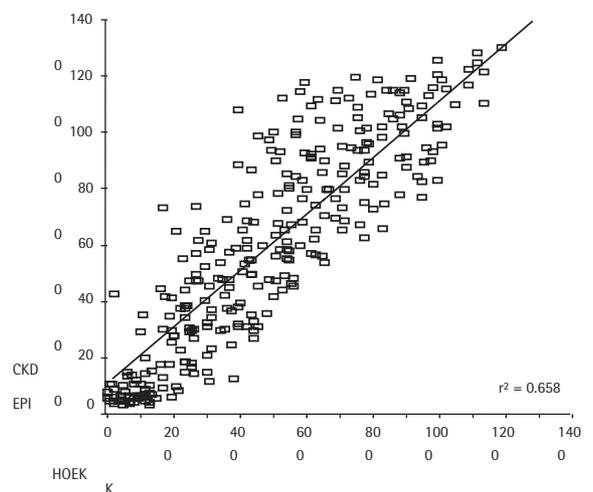
Tabla 5. Correlaciones significativas o con fuerte tendencia a la significancia según Grupo.

Método	Grupo control	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
	^{99m} Tc-DTPA					
Cl creat corr	0,421* 0,012**				0,507 0,04**	0,594 0,0001**
Crookoft-Gault		0,588* 0,003**	0,660 0,06	0,466 0,0001**	0,370 0,1	0,496 0,0001**
MDRD-4		0,346* 0,09	0,414 0,09	0,506 0,0001**	0,409 0,09	0,567 0,0001**
CKD EPI		0,460* 0,08	0,462 0,05	0,508 0,0001**	0,463 0,02**	0,604 0,0001**
Larsson				0,314 0,003**	0,390 0,08	0,511 0,0001**
Larsson modificado					0,401 0,08	0,454 0,0001**
Grubb					0,488 0,04**	0,500 0,0001**
Hoek				0,475 0,0001**	0,618 0,0001**	0,532 0,0001**

*: correlación de Pearson. **: *p* significativas. **Cl creat corr**: clearance de creatinina corregido.

**Figura A.**

(National Health and Nutrition Examination Survey) dosando la creatinina por el método cinético de Jaffé y empleando una base de datos agrupada de 10 estudios.² ¿Por qué una nueva ecuación surge en el año 2009? El desarrollo de esta fórmula es la respuesta a las críticas del sistema de estadificación de la ERC, que se basa en valores derivados de la ecuación MDRD-4. Los autores, por extrapolación a 16 estudios más, validaron esta ecuación a la que hasta entonces era considerada la más exacta, la MDRD-4.² La necesidad de una nueva fórmula se basó en la falta de precisión de estimar la TFG con cifras > 60 ml/min. En ambas ecuaciones, se incluyen la edad, la raza y el género, las cuales están asociadas con la masa muscular, el determinante principal de la generación de creatinina.²⁵ La imprecisión de las estimaciones de la TFG sugiere que otras variables determinan parte de las variaciones de la creatinina, independientemente de la TFG.² En el presente trabajo demostramos que en el estadio 2 de ERC, la CKD EPI fue la ecuación que más se ajustó a la real TFG según ^{99m}Tc-DTPA, siendo superior incluso a las derivadas de la cista-

**Figura B.****Figura C.**

tina C. Nuestros hallazgos coinciden con los de Stevens y cols., quienes en 2010 compararon la precisión de la fórmula CKD EPI en sujetos con TFG > 60 ml/min en respecto de la MDRD-4. En particular, observaron en el estadio 2 de ERC que la tendencia a sobreestimar la TFG disminuyó de 11,9 ml/min con la ecuación MDRD-4 a 4,2 ml/min con la CKD EPI. Este hallazgo es importante porque podría estimar mejor la TFG y así diagnosticar más fielmente la ERC en sujetos con bajo riesgo. Se estima que los estadios 1 y 2 diagnosticados de ERC comprenden 20.000.000 de individuos en EE.UU., y que una cifra similar la conformarían individuos que ignoran esta situación clínica de ERC.²⁶

Respecto al estadio 1 de ERC, las 3 fórmulas basadas en la creatinina se correlacionaron significativamente con el ^{99m}Tc-DTPA, mostrando la CKD EPI una tendencia significativa, pero por debajo de la fórmula de Cockcroft-Gault (Tabla 5). Esto quizá se deba a que por ser en nuestro trabajo la población del estadio 1 más joven y de menor IMC (Tabla 1), y al diseño mismo de las ecuaciones, la fórmula de CKD-EPI pueda subestimar la TFG, como lo sugiere Stevens.²⁶ Más aún, esto explicaría la razón por la cual en una población control sólo la medición corregida de la excreción de creatinina controlada por la fórmula de Walser se ajustaría más a la TFG que cualquiera de las ecuaciones, las que están diseñadas para población con ERC, independientemente de su nivel de TFG. Es por ello que la NKDEP advierte que por las características de imprecisión y el *bias* propios del método de determinación de la creatinina sérica, éstas terminan ejerciendo un gran impacto en la TFG estimada a medida que los niveles de creatinina son < 1 mg/dl. De esta forma, se sobreestiman las TFG estimadas y se subinforman casos de ERC. En este sentido, la recomendación actual de la NKDEP es que para valores de TFG estimadas > 60 ml/min, éstas se informen como ">60 ml/min" y no el número obtenido de la fórmula. (*National Kidney Disease Education Program*- www.nkdep.nih.gov/labprofessionals/reporting_eGFR.htm). Para estadios 3, 4 y 5, la CKD EPI continuó siendo la fórmula que mejor se correlacionó con la TFG medida por ^{99m}Tc-DTPA, en concordancia con Stevens.²⁶ Más aún, dicho grupo se aventura en proponer a la CKD EPI como la fórmula a emplear en todos los estadios de ERC, basándose en los hallazgos globales y por grupos, al igual que nosotros. En estos estadios, la NKDEP sostiene que al ser los niveles de creatinina más elevados, la imprecisión y el *bias* del método son menores, por lo que la TFG estimada es mucho más confiable.

Según nuestra información, este es el primer estudio prospectivo que evalúa a la cistatina C y a ciertas ecuaciones basadas en ella respecto del radiorenograma con ^{99m}Tc-DTPA. Desde 1985, la cistatina C ha sido propuesta como un marcador endógeno promisorio de la TFG. La cistatina C podría llegar a identificar el gradiente de declinación en la función renal entre pacientes en estadios iniciales de ERC, como son el estadio 1 y 2 de la clasificación K/DOQI, también llamado enfermedad renal preclínica (*pre-clinical kidney disease*), con TFG >60 ml/min, ya que según algunas publicaciones presentan concentraciones anormales de cistatina C ($\geq 1,0$ mg/l).²⁷ Asimismo, algunos estudios transversales han demostrado que la cistatina C posee

mayor sensibilidad que la creatinina en detectar enfermedad renal leve.²⁸ La concentración de cistatina C aumenta en casos de TFG entre 70 a 90 ml/min, conocida como la franja ciega de la creatinina (*creatinine-blind range*). En nuestro estudio, se dio parcialmente este fenómeno: Grupo 1: cistatina C, $0,824 \pm 0,249$ mg/l (IC95%: 0,724-0,925); Grupo 2: cistatina C, $0,935 \pm 0,320$ mg/l (IC95%: 0,846-1,024) (Tabla 1). Sin embargo, creemos en concordancia con otros autores, que al igual que lo que sucede con la creatinina, los valores solos de la cistatina C que se encuentran entre los límites de referencia o cercanos a ellos, sin una ecuación correspondiente, carecen de sensibilidad para detectar aquéllas situaciones que representan a los casos falsos negativos, aumentando considerablemente la falta de detección de ERC.²⁹⁻³¹ Mientras algunos notaron diferencias significativas y superiores en las ecuaciones basadas en la cistatina C para determinar la TFG en la ERC, otros no encontraron diferencias.²⁹⁻³¹ Por último, recientemente se desarrollaron ecuaciones que utilizan simultáneamente la creatinina y la cistatina C, pero los resultados son escasos y contradictorios,³²⁻³⁶ por lo que no las hemos incluido en este trabajo.

Eriksen y cols. señalan, al igual que nosotros, que las ecuaciones basadas en la cistatina C no fueron superiores a las basadas en la creatinina para estimar la TFG en la población general sobre un total de 1621 sujetos, empleando como referencia el *clearance* de iohexol,³⁷ pero no se empleó el *clearance* de creatinina de 24 hs, el cual dio la mejor correlación en el nuestro (Tabla 5). Para una adecuada interpretación de este clásico método, empleamos la fórmula de Walser que permite certificar la correcta recolección de la orina. Cabe destacar, por otro lado, que las normas K/DOQI sugieren la aplicación de ecuaciones para evaluar la TFG en la ERC, y no en la población sana.¹ En el trabajo de Eriksen, de las ecuaciones empleadas, las mejores correlaciones que se obtuvieron con las derivadas de la creatinina fueron MDRD-4 ($\rho=0,56$, IC95%: 0,52-0,60) y CKD EPI ($\rho=0,55$, IC95%: 0,52-0,59), y las ecuaciones basadas en la cistatina C fueron en parte las que se usaron en el presente manuscrito: Grubb, Hoek, Larsson.³⁷

Aunque la cistatina C parece tener mayor sensibilidad que la creatinina en detectar una TFG disminuida en la ERC, se necesitan de más estudios para una correcta interpretación de la misma, y de ecuaciones con practicidad y adecuación a los distintos estadios de la ERC, sobre todo en los estadios 1 y 2 de ERC, al igual de lo que sucedió y sucede con la creatinina, con la cual se siguen desarrollando modelos matemáticos cada vez más precisos. Si bien hay los datos disponibles que consideran a la cistatina C como un fiel marcador de TFG en sujetos con deterioro leve de la función renal, comparando a la cistatina C con la creatinina, con Cockcroft Gault y MDRD-4 (38), éstos son escasos, contradictorios e incluyen a menudo pocos pacientes (9,29, 39,40). ¿Por qué es importante focalizarse en determinar la TFG en este rango poblacional con ERC? Por la gran cantidad de casos de ERC falsos negativos que se registran con la creatinina sérica y con sus fórmulas derivadas. Esta es la población con mayor grado de recuperación potencial si se actúa oportunamente, y cuya cifra

real se desconoce, ya sea por una inadecuada pesquisa clínica, o bien por la falta de fieles ecuaciones que evalúen la TFG en estadios iniciales de ERC.^{5,38} En nuestro estudio, las ecuaciones derivadas de la cistatina C no demostraron ser superiores a aquéllas basadas en la creatinina, y entre las basadas en esta última, sólo Crockoft-Gault en estadio 1 y CKD EPI en estadio 2 tuvieron correlaciones significativas con el ^{99m}TcDTPA (**Tabla 5**). En el análisis global de la población (**Tabla 3**) y, a partir del estadio 3 (**Tabla 5**), la fórmula de Hoek fue la que arrojó la mayor correlación y precisión respecto al ^{99m}Tc-DTPA y a la fórmula CKD-EPI (**Figura C**).

La determinación de cistatina C es más costosa que la de creatinina, y en la ausencia hasta el momento de ventajas significativas, es lógico que su uso es limitado por el momento en la práctica clínica diaria. Su papel en la Nefrología aún no se ha establecido más allá de la determinación de la TFG, habiendo mucho por recorrer aún en la investigación clínica. Algunos estudios han demostrado que la cistatina C parece superior a la creatinina como identificador de ERC con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares en estadios con TFG < 60 l/min determinada por CKD EPI.⁴¹

Uno de los puntos que resultan cruciales para poder tomar conclusiones válidas en los estudios renales es aquél que se refiere a la necesidad de contar con una calibración uniforme y a un ensayo técnico homogéneo en cuanto a los dosajes de creatinina y, en este caso, de cistatina C.^{42,43} El hecho de ser un estudio unicéntrico, en utilizarse el método de química seca (sarcosina trazable a IDMS) de mayor especificidad y sensibilidad para la determinación correcta de creatinina que el método de Jaffé⁴² y en el cual un único grupo de bioquímicos empleando el mismo equipamiento y reactivos realizó el 100% de las determinaciones, le otorga al trabajo una ventaja no frecuente y de crucial importancia. Lo mismo sucedió con los radiorenogramas, los cuales fueron realizados por los mismos operadores en el mismo establecimiento, lo que favorece a la homogeneización del ensayo. Por otro lado, este es un estudio de aplicación en el campo clínico, en el que se emplearon las ecuaciones emanadas de la extrapolación de resultados de trabajos previos, como la CKD-EPI, validando ésta y demás ecuaciones, y en este caso en particular en la Argentina.

En relación a las limitaciones de este trabajo, la cohorte no se estudió estadísticamente entre géneros ni entre edades semejantes, y los IMC variaron significativamente entre los estadios (**Tabla 1**), lo que ciertamente podría haber influenciado en los resultados. Asimismo, se empleó el

^{99m}Tc-D TPA como patrón de oro de la estimación de la TFG y, si bien es considerado como un fiel evaluador de la misma, no es de uso rutinario para tal fin, debido a su costo, al tiempo consumido (alrededor de 120 minutos) y al empleo de una venoclisis para la administración del radiotrazador.²² Es por ello que de haberse empleado otro patrón de oro (*clearance* de inulina, iohexol, ⁵¹Cr-EDTA o [¹²⁵I]-iotalamato), los resultados bien podrían haber sido otros. También hay que tener en cuenta el número de pacientes incluidos y la etnia para tomar determinaciones de amplio alcance.

En conclusión, podríamos sostener en base a nuestros hallazgos que para la población general y sin factores de riesgo para ERC, el *clearance* de creatinina de 24 hs ajustado a edad, género y peso y controlado por la fórmula de Walser es por el momento el método más adecuado para estimar la TFG. Las fórmulas actuales basadas en la creatinina y cistatina C no han sido aún validadas para la población general. Para sujetos con ERC y TFG > 60 l/min, no debemos olvidar las recomendaciones de la NKDEP. No obstante, con la ecuación CKD EPI se puede aproximar con mayor precisión a estimar la TFG empleando la creatinina, una molécula cuya determinación es de bajo costo y amplia disponibilidad, si bien las otras fórmulas basadas en ésta también son opciones válidas, aunque menos precisas. Se debe tener en cuenta que con la ecuación CKD EPI menos pacientes tendrían ERC si se comparan con la MDRD-4 o Crockoft-Gault.^{26,44} El papel de las ecuaciones basadas en la cistatina C en este grupo con TFG > 60 ml/min aún está en pleno desarrollo. En cuanto a la población con ERC y TFG < 60 ml/min, las ecuaciones basadas en la creatinina y en la cistatina C son adecuadas para medir la TFG. Entre las basadas en la cistatina C, la fórmula de Hoek parecería ser la que mejor la refleja, y con un alto nivel de acuerdo y de regresión con la ecuación CKD EPI (**Tabla 4**, **Figura C**). Las potenciales ventajas biológicas que presenta la cistatina C en relación a la creatinina deberían plasmarse en fórmulas matemáticas que demuestren una mejor aplicación clínica en cuanto a la estimación de la TFG. Es por ello que se necesita estimular, desarrollar y validar ecuaciones basadas en la cistatina C adecuadas a cada estadio, estandarizar sus ensayos y disminuir su costo. Esto, al igual que lo que ha venido sucediendo con la creatinina, requerirá de tiempo.

Conflictos de interés

Ningún autor declara conflictos de interés en relación al presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-147.
2. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612.
3. Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, Giordani R. Cystatin C, β 2-microglobulin, and retinol binding proteins as indicators of glomerular filtration rate: comparison with plasma creatinine. *J Pharm Biom Anal* 2001; 24: 835-842.
4. Levey AS, Berg RL, Gassmann JJ, Hall PM, Walker WG. Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. *Kidney Int* 1989; 36 [Suppl 27]: S73-S80.

5. 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.
6. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft–Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 459–466.
7. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin-C as a marker of GFR – history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005; 38: 1–8.
8. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin-C as an endogenous marker of the renal function – a review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 389–395.
9. Coll E, Botey A, Alvarez L et al. Serum cystatin C as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 29–34.
10. Stevens LA, Schmid CH, Greene T. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin-C levels. *Kidney Int* 2009; 75: 652–660.
11. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65: 1416–1421.
12. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221–226.
13. 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 Pharm* 2004; 24: 49–54.
14. 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: 2055–2059.
15. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003; 63: 1944–1947.
16. Lamb E, Stowe H. Rheumatoid factor can interfere with cystatin C measurement. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 195–196.
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
18. 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: 461–470.
19. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 25–30.
20. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Strenner G. Simple cystatin C-based prediction equations for GFR compared with the MDRD prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan–Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005; 51: 1420–1431.
21. Hoek FJ, Kemperman AW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2024–2031.
22. Durand E, Prigent A. The basics of renal imaging and function studies. *Q J Nucl Med* 2002; 46: 249–267.
23. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight are known. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863–871.
24. Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 23–31.
25. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933–1953.
26. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, Hamm LL, Lewis JB, Mauer M, Navis GJ, Steffes MW, Eggers PW, Coresh J, Levey AS. Comparative performance of the CKD epidemiology collaboration (CKD EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 ml/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 486–495.
27. Shlipak MG, Praught ML, Sarnak MJ. Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 270–275.
28. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children – a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007; 40: 383–391.
29. 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: 2024–2031.
30. Grubb A, Björk J, Lindström V, Sterner G, Bondesson P, Nyman U. A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft–Gault formula. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65: 153–162.
31. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, et al. 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: 1420–1431.
32. Rigalleau V, Beauvieux MC, Lasseur C, Chauveau P, Raffaitin C, Perlemoine C, et al. The combination of cystatin C and serum creatinine improves the monitoring of kidney function in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Clin Chem* 2007; 53: 1988–1989.
33. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. *Kidney Int* 2007; 72: 1535–1542.
34. 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: 154–160.
35. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 395–406.
36. Urbaniak J, Weyde W, Smolska D, Zagocka E, Klak R, Kuształ M, et al. S-cystatin C formulae or combination of S-cystatin C and S-creatinine formulae do not improve prediction of GFR. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2425–2426.
37. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen TG, Njolstad I, Solbu MD, Toft I. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population. *Kidney Int* 2010; 78: 1305–1311.

38. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1855-1862.
39. Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, Giordani R. Cystatin C, β 2 microglobulin, and retinol binding proteins as indicators of glomerular filtration rate: comparison with plasma creatinine. *J Pharm Biom Anal* 2001; 24: 835-842
40. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G et al. 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: 1921-1926
41. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, Ix J, Fried LF, De Boer I, Palmas W, Siscovick D, Levey A, Shlipak MG. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 147-155.
42. Myers GL, Miller G, Coresh J, Flemming J, Greenberg N, Greene T, Hostetter T, Levey AS, Panteghini M, Welch M, Eckfeldt for the National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. *Clin Chem* 2006; 52: 5-18.
43. 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.
44. Winearls CG, Lamb EJ. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 127-128.