



Consecuencias de la selección inadecuada de la ecuación de estimación de la tasa de filtración glomerular*

>>> La determinación del Clearance de Creatinina es usada de rutina como medida de la función renal, pero también es bien conocido, que aún implica el riesgo de significativos errores debidos a la incompleta colección de todo el volumen de 24 horas y en algunos estados o patologías de los pacientes es imposible dicha colección, es por esto que desde hace unos años se comenzó a reemplazar por la evaluación de la tasa de filtrado glomerular (TFG) por medio de distintas ecuaciones. En el siguiente trabajo vemos la importancia de una correcta elección de dichas ecuaciones, según la determinación de creatinina de cada laboratorio, para arribar a un diagnóstico correcto de ERC.

>>> AUTORES

Cecilia Brissón¹, Verónica Cuestas², Priscila Prono Minella², Ángela Pedro², Susana Denner³, Rosina Bonifacino Belzarena², Verónica Fernández³, Silvia Marsili⁴, María Eugenia Brissón⁵, Hernán de Olazabal⁶

¹ *Magister Scientiae.*

² Bioquímica.

³ *Magister.*

⁴ Médica.

⁵ *Master of Arts.*

⁶ Estudiante de Bioquímica, cientibecario.

* Departamento de Bioquímica Clínica y Cuantitativa “Dr. Plácido D. Blanzaco” - Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas - Universidad Nacional del Litoral - CPA S3000ZAA Ciudad Universitaria - Santa Fe - Argentina.



MONTEBIO

NUEVO LANZAMIENTO



Coagulómetro Q Labs ElectroMeter Plus



El portátil qLabs ElectroMeter Plus con tiras desechables es un sistema de prueba rápida para controlar la coagulación de la sangre. Permite acoplarse con la eStation qLabs para facilitar la carga de datos y la impresión de códigos de barras. La avanzada tecnología de biosensores de la plataforma qLabs permite realizar pruebas de sangre rápidas, para que los profesionales de la salud y pacientes puedan acceder en tiempo real a resultados de calidad de laboratorio en cuestión de minutos.

Pruebas disponibles para el qLabs ElectroMeter

Plus: PT / INR - APTT - Combo PT / APTT

Portátil y fácil de usar, la plataforma qLabs ofrece:

Tiras descartables de bajo costo

Equipo de mano ligero y compacto

Alta precisión con calidad de laboratorio: 5% CV

Correlación de 98% con Sysmex CA-500 para TP/INR

Sangre por punción dactilar: menos de 10 µl

Prueba rápida: 2-7 minutos

Comunicaciones inalámbricas para facilitar la carga de datos

Oficina y Depósito: Vera 575 (Capital Federal)
Tel/FAX: (+54 11) 4858-0636 (Rotativas)
info@montebio.com.ar | www.montebio.com.ar

>>> CORRESPONDENCIA

Prof. CECILIA BRISSÓN

Departamento de Bioquímica Clínica y Cuantitativa

“Dr. Plácido D. Blanzaco”

Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas

Universidad Nacional del Litoral

C.C 242 - CPA S3000ZAA CIUDAD UNIVERSITARIA - SANTA FE – Argentina

Teléfono +54-342-4575215/16 int. 185.

E-mail:

cbrisson@fbcb.unl.edu.ar/cmbrissons@gmail.com

>>> RESUMEN

El objetivo del trabajo consistió en evaluar, en una muestra de estudiantes, las consecuencias sobre la Tasa de Filtración Glomerular estimada (TFGe) por MDRD-4, MDRD-4 IDMS y CKD-EPI producidas por la selección inadecuada de las fórmulas según la trazabilidad de la creatinemia utilizada y valorar el efecto sobre la categorización por estadio G de TFG al utilizar valores numéricos de MDRD-4 y MDRD-4 IDMS ≥ 60 mL/min/1,73 m². Se realizó un estudio descriptivo, analítico, de corte transversal con 100 alumnos de bioquímica, que participaron voluntariamente. Se determinó la creatinemia por métodos Jaffé cinéticos, valores trazables y no trazables al *Isotopic Dilution Mass Spectroscopy* (IDMS). La TFGe se calculó por las fórmulas MDRD-4, MDRD-4 IDMS y CKD-EPI introduciendo en cada fórmula valores de creatinina trazables y no trazables a IDMS. Los estudiantes se clasificaron por categoría G según los resultados. El mal empleo de las ecuaciones respecto a la trazabilidad de la creatinemia según fueron diseñadas cambió sensiblemente los valores de TFGe ($p < 0,05$) y la proporción de jóvenes por estadio G respecto a lo hallado con el empleo adecuado (MDRD-4. G1: 67,4% vs. 53,7%; G2: 32,6% vs. 45,3%; G3a: 0,0% vs. 1,0%. MDRD-4 IDMS. G1: 37,9% vs. 59,0%; G2: 56,8% vs. 40,0%; G3a: 5,3% vs. 1,0%. CKD-EPI. G1: 70,5% vs. 85,3%; G2: 29,5% vs. 14,7%). El uso de valores numéricos para TFGe por

MDRD-4 y MDRD-4 IDMS ≥ 60 mL/min/1,73 m² infraestimó lo obtenido con CKD-EPI, que puede informarse numéricamente en ese rango. Ambas situaciones conllevan errores que afectan la categorización funcional renal de pacientes y la prevalencia en estudios epidemiológicos.

Palabras clave: enfermedad renal crónica * tasa de filtración glomerular estimada * creatinina * trazabilidad * MDRD-4 * MDRD-4 IDMS * CKD-EPI * estadios G * función renal * prevalencia

>>> INTRODUCCIÓN

La tasa de filtrado glomerular (TFG) mide la función renal de filtración glomerular. Su medida por métodos de referencia no es práctica en la clínica y se recomienda su estimación mediante ecuaciones dentro de los límites de su aplicación. La determinación de la TFG es utilizada para el diagnóstico de la enfermedad renal crónica (ERC) que se define por la presencia, por más de 3 meses y con implicancias para la salud, de: a) TFG < 60 mL/min/1,73 m² o b) TFG ≥ 60 mL/min/1,73 m² asociada a marcadores de daño renal (1). Los marcadores de daño renal relacionados al laboratorio son: albuminuria, anomalías en el sedimento urinario (hematuria aislada microscópica con morfología anormal de los hematíes, cilindros eritrocitarios, cilindros leucocitarios, cuerpos ovoides grasos o cilindros grasos, cilindros granulados, células tubulares renales) y desórdenes electrolíticos y otras anomalías provocadas por daño tubular renal (acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica, pérdida renal de K y de Mg, cistinuria, proteinuria). También la TFG se utiliza, entre otras variables, en la evaluación del riesgo de progresión de ERC clasificándola en categorías G de TFG. La disminución de la TFG contribuye al aumento del riesgo.

La ecuación a utilizar debe seleccionarse de acuerdo con la trazabilidad de los valores de

creatinina utilizados al método de referencia, *Isotopic Dilution Mass Spectroscopy* (IDMS) (2). La fórmula MDRD-4 (3) debe emplearse cuando se dispone de resultados de creatinina no trazables a IDMS y las ecuaciones MDRD-4 IDMS (4) y CKDEPI (5), cuando el analito proporciona valores trazables. CKD-EPI es la recomendada desde 2013 por la *National Kidney Foundation* por su mejor ajuste a la TFG medida por métodos de referencia (1). Esta ecuación tiene además, la ventaja de que los valores obtenidos (6) pueden ser informados numéricamente cuando son ≥ 60 mL/min/1,73 m². Para MDRD-4 y MDRD-4 IDMS el *National Kidney Disease Education Program* (NKDEP) en KDIGO 2012 (1) y Stevens (7) recomiendan informar como ≥ 60 mL/min/1,73 m² cuando se da esta situación debido a la infraestimación de la TFG asociada a estas fórmulas. En todos los casos, la posibilidad de estimar la TFG con estas ecuaciones depende de que se cumplan los criterios preanalíticos

establecidos respecto a edad, sexo, raza, masa corporal, embarazo, estabilidad de la función renal, dietas que afecten la generación de creatinina, enfermedades consuntivas, amputaciones, hospitalización, donantes de riñón, drogas nefrotóxicas(1).

La trazabilidad de la creatininemia al método de referencia, IDMS, debe verificarse en el inserto del equipo o con el fabricante. Los valores de creatininemia trazables a IDMS son, en general, más bajos que los no trazables y las fórmulas han sido modeladas bajo estas condiciones, por lo que el uso no es indistinto (4) (8-10). La TFG calculada con una selección incorrecta de la fórmula en lo que respecta a la trazabilidad del resultado de creatinina empleado, puede tener consecuencias en el manejo clínico de los pacientes. Una de ellas es clasificar al paciente en una categoría G superior o inferior a la correcta, lo que

Calbiotech 25(OH) Vitamina D ELISA



Enzimoinmunoensayo **sensible, robusto, adaptable** a sistemas automatizados y manuales

No requiere preparación externa de la muestra ni utiliza solventes orgánicos.

Ventajas del Ensayo

- Amplio Rango Dinámico: 0.25ng/mL a 150ng/mL
- Linealidad: 90% - 111%
- Reactividad cruzada del 100% respecto a D2 y D3



LABORATORIOS BACON S.A.I.C

Tel. +54(11) 4709-0171 / fax +54(11) 4709-2636

www.bacon.com.ar | ventas@bacon.com.ar

lleva asociado menor o mayor riesgo respectivamente.

Según Diez de los Ríos Carrasco (11), en la encuesta realizada durante el periodo 2010-2011 por la Comisión de Función Renal de la Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular, del 88% de los laboratorios españoles que utilizaban ecuaciones de estimación de la TFG, el 61% empleaba la MDRD-4 y el 32% la MDRD-4 IDMS. Esto no coincidía con la proporción de utilización en el país de métodos con trazabilidad del resultado a IDMS obtenidos de datos del Programa de Garantía de la Calidad para Laboratorios Clínicos del año 2010. Según Gràcia-García (9) de los 125 laboratorios sobre los que se tenía información de métodos y equipos utilizados para la determinación de creatinina, el 46,8% no usaba la ecuación apropiada, el 28,4% utilizaba la correcta y en el 24,7% de los casos no pudo determinarse. Para ese autor, la razón de esta disociación pudo deberse a que los laboratorios no habrían realizado el cambio de MDRD-4 a MDRD-4 IDMS al implementar nuevos métodos estandarizados y refiriendo que, en las encuestas realizadas por el *College of American Pathologists* (CAP), se había detectado una realidad semejante en los Estados Unidos, si bien no estaba cuantificada. También destacó que el 50,4% de los laboratorios informaba el valor de la TFG obtenido por las ecuaciones, a pesar de las recomendaciones de informar “>60 mL/min/1,73 m²” en los valores superiores a este límite si se utilizan las MDRD-4.

En los meses de octubre y noviembre de 2012, el Grupo Multidisciplinario conformado por la Sociedad Argentina de Nefrología, la Asociación Bioquímica Argentina y la Fundación Bioquímica Argentina, realizaron una encuesta en la República Argentina (12) que fue respondida por 773 laboratorios. La mayoría, 81%, utilizaba el método de Jaffé y un 13% métodos enzimáticos. Respecto a la forma de estimar la TFG, de los que respondieron la pregunta, un 59% seleccionó MDRD-4 y un 14% MDRD-4 IDMS. El informe destacó que algunos laboratorios

dijeron utilizar ambas sin aclarar las condiciones. El 53% informaba el valor obtenido independientemente de ser mayor o menor que 60 mL/min/1,73 m² a pesar de que solamente 5 laboratorios indicaron utilizar CKD-EPI.

El *European CKD Burden Consortium* (13), en un relevamiento de artículos originales que reportaban la prevalencia de ERC en europeos adultos publicados entre enero de 2003 y noviembre de 2014, encontró que la mayoría (67%) utilizaba métodos de Jaffé y el resto enzimáticos, y que un 29% de los resultados eran trazables a IDMS. En los estudios, 46% usó MDRD-4, 19% Cockcroft-Gault (otra fórmula que utiliza creatinemia no trazable), 29% MDRD-4 IDMS y 52% CKD-EPI. Observando el porcentaje que usó estas dos últimas fórmulas se aprecia que supera la proporción de los que informaron utilizar métodos que aseguran trazabilidad del resultado a IDMS. Esto muestra que el problema en la selección de la ecuación para estimar la TFG según la trazabilidad de la creatinemia no está restringido a los laboratorios clínicos.

En síntesis, se observan dos problemas importantes respecto a la selección de la fórmula de estimación de la TFG. Por un lado, la falta de observación de la trazabilidad a IDMS de la creatinemia según el método empleado al seleccionar la ecuación con la que se estimará la TFG. Por otro lado, no siempre se respetan las recomendaciones de no informar con valores numéricos las TFGs por MDRD-4 y MDRD-4 IDMS cuando el cálculo arroja un valor ≥ 60 mL/min/1,73 m². En la práctica ¿puede esto afectar de alguna forma a los pacientes o a las estadísticas en estudios poblacionales?

Con el objetivo de fundamentar una respuesta a ese interrogante se propuso a) evaluar, en una muestra de estudiantes de bioquímica, las consecuencias sobre la TFG estimada por MDRD-4, MDRD-4 IDMS y CKD-EPI producidas por la selección

inadecuada de la fórmula según la trazabilidad a IDMS del valor de creatinemia utilizada y b) valorar el efecto sobre la categorización por estadio G de TFG si se utilizan los valores numéricos de las ecuaciones MDRD-4 y MDRD-4 IDMS para resultados ≥ 60 mL/min/1,73 m².

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo y analítico, de corte transversal. En el período comprendido entre mayo de 2014 y junio de 2016 se estudiaron 100 alumnos de la carrera de Bioquímica, voluntarios, de edades comprendidas entre 18 y 37 años, ambulatorios, no embarazadas, ni amputados, ni afectados por enfermedades consuntivas o patologías agudas. Para la estimación de la TFG se rechazaron los valores de 5 estudiantes de sexo femenino, por criterios preanalíticos de aplicación de

las ecuaciones debido a su índice de masa corporal o por seguir dieta vegetariana. Los datos analizados correspondieron a 18 varones (19%) y 77 mujeres (81%). Se determinó la creatinina a cada muestra de suero por dos métodos de Jaffé cinético. Uno proporcionó valores no trazables a IDMS y fue realizado en forma manual, con lectura en espectrofotómetro Metrolab 1600 plus (UV-Vis Metrolab S.A., Bernal, Argentina) con un error analítico total de 8,60%. El otro método proporcionó valores trazables a IDMS y se realizó en un autoanalizador Cobas c111 (Roche Diagnostics Ltd. Rotkreuz, Suiza) con un error analítico total de 8,26%. El error deseable para creatinemia por Variación Biológica es $< 8,87\%$ (10)(14). La TFG se estimó por las fórmulas MDRD-4, MDRD-4 IDMS y CKD-EPI introduciendo en cada fórmula valores de creatinemias trazables y no trazables a IDMS. Se clasificó a los estudiantes por categoría G de acuerdo con la Tabla I.



AUTOINMUNIDAD

Neuropatías

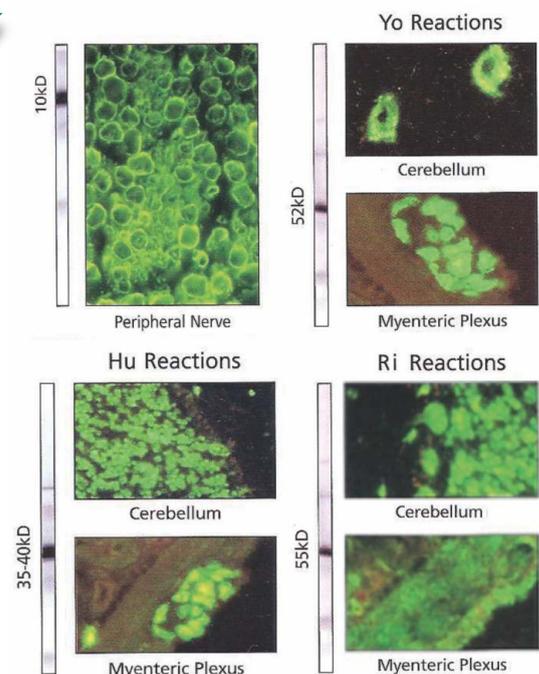
Anticocleares

Antígenos Extraíbles

Improntas

inmunofluorescencia

Automatización



Para el análisis estadístico descriptivo se calcularon la media y la desviación estándar de los valores de creatinemia (Cr) y TFGe por MDRD-4, MDRD-4 IDMS y CKD-EPI calculadas con el valor de creatinina obtenido con el método para el que fueron diseñadas las fórmulas, de acuerdo a la trazabilidad a IDMS (Tabla II) y con el alternativo, para el grupo total de los casos y según el sexo.

>> Tabla I. Valores de TFG (mL/min/1,73 m²) según categorías G.

Categoría	Función renal	TFG (mL/min/1,73 m ²)
G1	Normal o alta	≥90
G2	Levemente disminuida	60-89
G3a	Disminución leve a moderada	45-59
G3b	Disminución moderada a severa	30-44
G4	Disminución severa	15-29
G5	Fallo renal	<15

Fuente: traducido por los autores de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013; 3(1): 1-150. Table 5. GFR categories in CKD; p.27.

La evaluación mediante la prueba de Shapiro-Wilk o el tamaño de la muestra, permitió asumir el cumplimiento de los supuestos de normalidad. Se utilizó la t de Student o t de Student para muestras pareadas según correspondiera para analizar si las diferencias fueron significativas a un nivel de confianza del 95%. Se clasificó a los estudiantes por categoría G, según las tres ecuaciones calculadas con ambos métodos de determinación de creatinemia. Se valoró el porcentaje de alumnos que fueron

reclasificados en otro estadio G al utilizar para el cálculo de la TFGe valores de creatininas para las cuales no fueron diseñadas las fórmulas, según su trazabilidad a IDMS. Se calculó el índice kappa para estimar la concordancia de asignación a estadio G por cada ecuación calculada con ambos métodos de dosaje de creatinina. Los datos se procesaron con el programa Microsoft Office Excel 2007 y Medcalc.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas de la Universidad Nacional del Litoral. Incluyó Consentimiento Informado, Encuesta sobre datos de historia clínica del estudiante, su familia y sus hábitos de vida.

>>> RESULTADOS

Las características de la muestra estudiada y los valores de la creatinina sérica se muestran en la Tabla III.

La media de las creatininemias fue significativamente diferente al evaluarse según la trazabilidad a IDMS, tanto en el total como por sexo (prueba t-Student para datos pareados; $p < 0,05$). Dentro de cada metodología, las medias también fueron significativamente mayores en los varones que en las mujeres (prueba t-Student; $p < 0,05$).

En la Tabla IV se consignan las medianas y el rango intercuartil de la TFGe por cada fórmula calculada con valores de creatininas obtenidos por método para el que fueron modeladas, de acuerdo a

>> Tabla II. TFGe por ecuaciones MDRD-4, MDRD-4 IDMS y CKD-EPI: valores de creatinemia a utilizar según su trazabilidad a IDMS. Notas. Cr: creatinemia (mg/dL); κ : 0,7 para mujeres y 0,9 para varones, α : -0,329 para mujeres y -0,411 para varones, min indica el mínimo entre Cr/κ o 1, y max indica el máximo entre Cr/κ o 1. Edad en años.

Valores de creatinemia no trazables a IDMS
$TFGe_{MDRD-4} = 186 \times Cr^{-1,154} \times edad^{-0,202} \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,212 \text{ si es negro})$ (3)
Valores de creatinemia trazables a IDMS
$TFGe_{MDRD-4 IDMS} = 175 \times Cr^{-1,154} \times edad^{-0,202} \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,212 \text{ si es negro})$ (4)
$TFG_{eCKD-EPI} = 141 \times \min (Cr/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max (Cr/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{edad} \times 1,018 \text{ (si es mujer)} \times 1,159 \text{ (si es negro)}$ (5)

Nuestro UNIVERSO

TDR-X60
mindray



evidence
INVESTIGATOR
RANDEX



VirClia
vircell
MICROBIOLOGISTS



Alegria
ORGENEC

bioars

Idylla
BIOCARTIS



Theia-i
Magnis

SARA
DIA. PRO



Omlipo
GOLSITE



Estomba 961 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires Argentina -Tel:+5411 4555 4601
Mail: pl@bioars.com.ar - Web: www.bioars.com.ar



la trazabilidad a IDMS, y por el alternativo simbolizado con * en cada ecuación. En todos los casos la media de las diferencias fue significativamente diferente para un nivel de confianza del 95% (test de Student para muestras pareadas; $p < 0,05$).

La Figura 1 muestra la variación de las TFGe para los tres pares de fórmulas calculadas con las creatininas realizadas con la trazabilidad a IDMS para la que fueron modeladas las ecuaciones frente a las calculadas con la trazabilidad alternativa, respectivamente.

Se observa en 1-A (MDRD-4) que la tendencia general es a aumentar el valor de TFGe cuando se utilizan para el cálculo valores de creatininas

obtenidos por un método que les confiere trazabilidad a IDMS. En 1-B (MDRD-4 IDMS) y 1-C (CKD-EPI) se aprecia que el cálculo con creatininas obtenidas por un método que no proporciona trazabilidad del valor a IDMS muestra una tendencia a valores inferiores de TFGe en la mayoría de los casos.

El cambio en la proporción de clasificación por estadio G de TFG según la trazabilidad de la creatinina utilizada se muestra en la Figura 2.

Los índices *kappa* de concordancia para CKD-EPI, MDRD-4 IDMS y MDRD-4 respecto a su correspondiente son respectivamente 0,407, 0,424 y 0,571. En todos los casos, los índices *kappa* por sexo fueron menores para mujeres que para varones, evidenciando siempre ausencia de concordancia.

>> Tabla III. Tamaño muestral, media y desviación estándar de la creatininemia según trazabilidad en el total y por sexo de la muestra analizada (n=95). Nota. Cr: creatininemia. Los valores de Cr se expresan como media y entre paréntesis la desviación estándar. Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto.

Variables		Total	Sexo	
			Mujeres	Varones
Tamaño muestral n (%)		95 (100)	77 (81)	18 (19)
Cr (mg/dL)	Trazable a IDMS	0,81 (0,15)	0,77 (0,11)	0,98 (0,20)
	No trazable a IDMS	0,88 (0,16)	0,84 (0,13)	1,05 (0,17)

>> Tabla IV. Media, desviación estándar de las TFGe (en mL/min/1,73 m²) y valor de p para las pruebas estadísticas correspondientes obtenidas con las fórmulas MDRD-4, MDRD-4 IDMS y CKD-EPI, frente a su alternativa calculada utilizando valores de creatininemia con la trazabilidad no correspondiente para la alimentación de la fórmula (n=95). Nota. a) p corresponde a la t de Student para muestras pareadas de lo obtenido alimentando correcta e incorrectamente cada fórmula; b) fórmula calculada con valores de creatinina trazables a IDMS; c) fórmula calculada con valores de creatinina no trazables a IDMS. Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto.

Ecuación de estimación de la TFG	TFGe					
	Total Media (DE) expresados en mL/min/1,73 m ²	p ^a	Varones Media (DE) expresados en mL/min/1,73 m ²	p	Mujeres Media (DE) expresados en mL/min/1,73 m ²	p
MDRD-4	91,29(17,39)	p<0,0001	92,83(18,36)	p=0,0082	90,93(17,26)	p<0,0001
MDRD-4* ^b	100,24(17,90)		102,89(23,51)		99,62(16,46)	
MDRD-4 IDMS	94,32(16,76)	p<0,0001	96,78(21,80)	p=0,0105	93,74(15,47)	p<0,0001
MDRD-4 IDMS* ^c	85,78(15,91)		87,94(15,98)		85,27(15,95)	
CKD-EPI	107,07(15,29)	p<0,0001	106,17(18,47)	p=0,0110	107,28(14,58)	p<0,0001
CKD-EPI* ^c	98,70(16,60)		99,39(17,11)		98,54(16,59)	

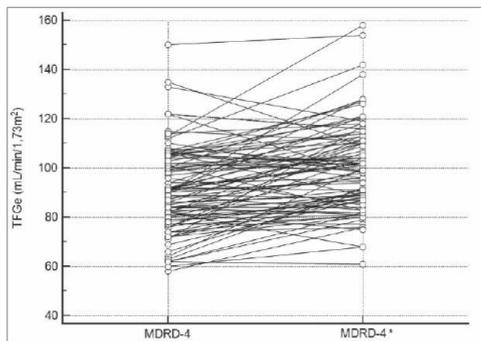
Las proporciones por estadio G, teniendo en cuenta las recomendaciones para el informe de las TFG estimadas para cada fórmula correctamente calculada se observan en la Figura 3. G1+G2 incluye todos los valores iguales o superiores a 60 mL/min/1,73 m² obtenidos por las ecuaciones MDRD-

4 y MDRD-4 IDMS.

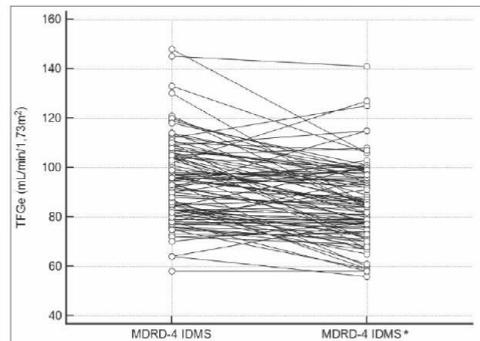
>>> DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Como ya ha sido referido por otros autores, en esta muestra la media de las creatininemias obtenida

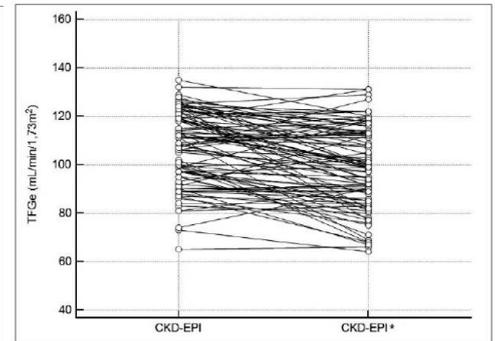
>>> Figura 1. Variación de las TFGe según MDRD-4 (1-A), MDRD-4 IDMS (1-B) y CKD-EPI (1-C) calculadas con valores de creatininemias con la trazabilidad a IDMS para la que fueron modeladas y con la trazabilidad alternativa (n=95). Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto.



1-A: Variación de las TFGe según MDRD-4 y MDRD-4*.



1-B: Variación de las TFGe según MDRD-4 IDMS y MDRD-4 IDMS*.



1-C: Variación de las TFGe según CKD-EPI y CKD-EPI*.

**Medix
Biochemica**

**Test rápido, sin dieta previa y de un solo paso,
para detección de Sangre Oculta en Materia Fecal**

**Prueba inmunocromatográfica Actim® Fecal Blood Test
para detectar sangre oculta en materia fecal. Método
rápido, de fácil uso e higiénico. Específico para
hemoglobina humana, no requiere dieta previa. El kit
incluye todo el material requerido para el ensayo.**

**actim®
FECALBLOOD**



Actim® Fecal Blood

Allende 3274 (C1417BMV)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (54 11) 4639 3488
Fax: (54 11) 4639 6771
etcventa@etcint.com.ar
www.etcint.com.ar

etc
internacional

por el método con trazabilidad de los resultados frente al no trazable arroja valores menores para los trazables. Cuando se utiliza en forma equivocada la fórmula de estimación, en lo que respecta a la trazabilidad de la creatinemia a IDMS, se afecta el valor de la TFG informada. La baja concordancia obtenida a través de los índices *kappa* muestra que la asignación a las categorías es diferente si se utiliza la creatinina correcta para la fórmula o la alternativa.

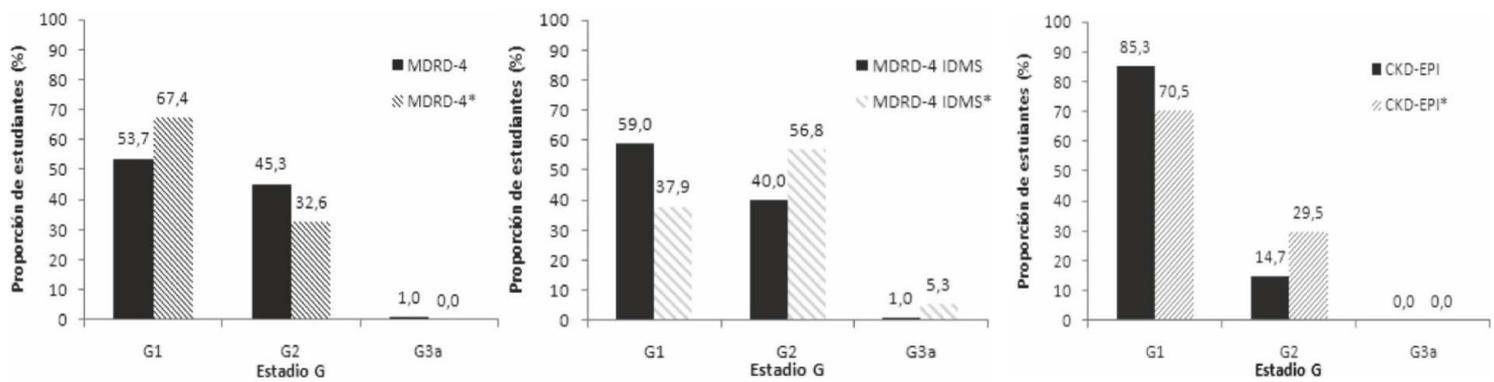
Para MDRD-4, al utilizar erróneamente creatinemias trazables, la media de las diferencias de los valores de TFG indica que son superiores a los hallados utilizando los valores correctos, obtenidos con el método que proporciona resultados no trazables. Esta diferencia es significativa y conduce a sobreestimar el valor de la TFG por esta ecuación. No debe considerarse que así se compensaría la infraestimación característica de la fórmula en ≥ 60 mL/min/1,73 m². En valores inferiores a 60 mL/min/1,73 m² se puede esperar matemáticamente que se informen valores de TFG mayores a los que posee el paciente. En este trabajo al único estudiante con esta característica debido al error pasó de G3a, caracterizado por una disminución ligera-moderada de TFG, a G2, con una disminución leve de la TFG. Si se tiene en cuenta que uno de los criterios de definición

de ERC es TFG <60 mL/min/1,73 m² durante más de 3 meses, este estudiante podría perder su posibilidad de un diagnóstico precoz por un error de laboratorio.

Alternativamente, el uso de creatinemias no trazables para el cálculo de la TFG con MDRD-4 IDMS y CKD-EPI produce medias de TFG menores que el empleo de la creatinina estandarizada. El mayor efecto se observa, en la muestra, sobre la MDRD-4 IDMS porque se suman la infraestimación conocida de la fórmula para valores ≥ 60 mL/min/1,73 m² y la disminución introducida por la creatinemia más elevada que se obtiene con los métodos sin trazabilidad a IDMS. Obsérvese que el empleo de MDRD-4 IDMS por encima o igual a 60 mL/min/1,73 m² usando creatinemias no trazables lleva a clasificar a un 56,8% de los estudiantes con TFG ligeramente disminuida. Usando correctamente la fórmula CKD-EPI, un 14,7% de ellos se encuentra en este estadio. Recuérdese que CKD-EPI es la ecuación recomendada y puede informarse con el valor hallado en este rango de TFG. El efecto del error generado por utilizar métodos que proporcionan resultados no trazables para calcular CKD-EPI también se da en el sentido de disminuir los valores de la TFG y en la muestra disminuye un 15% la proporción de estudiantes en G1 respecto al calculado

>> Figura 2. Distribución de las proporciones porcentuales según estadio G de TFG utilizando MDRD-4, MDRD-4 IDMS y CKD-EPI calculadas con creatinemias con la trazabilidad a IDMS para la que fueron modeladas y con la trazabilidad alternativa (n=95).

Nota: MDRD-4*: calculada con valores de creatinina trazables a IDMS; MDRD-4 IDMS* y CKD-EPI*: calculadas con valores de creatinina no trazables a IDMS; G1, TFG normal-alta (≥ 90 mL/min/1,73 m²); G2, disminución leve de TFG (60-89 mL/min/1,73 m²); G3a, disminución ligera-moderada de TFG (45-59 mL/min/1,73 m²). Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto.





Alere™ i

Resultados moleculares en
menos de 15 minutos.

Alere™ i Influenza A & B

Alere™ i RSV

Alere™ i Strep A*

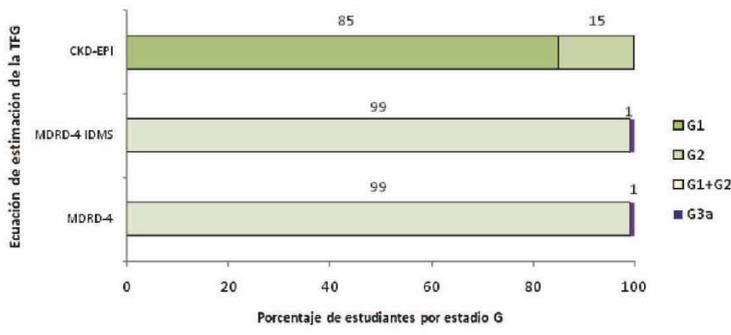
ALERE ES AHORA ABBOTT

Para más información visite www.alere.com o
contactese con su Representante.

correctamente.

>> Figura 3. Distribución de las proporciones porcentuales según estadios G de TFG utilizando MDRD-4, MDRD-4 IDMS y CKD-EPI (n=95).

Nota: G1, TFG normal-alta (≥ 90 mL/min/1,73 m²); G2, disminución leve de TFG (60-89 mL/min/1,73 m²); G3a, disminución ligera-moderada de TFG (45-59 mL/min/1,73 m²); G1+G2, TFGe por MDRD-4 y MDRD-4 IDMS ≥ 60 mL/min/1,73 m². Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto.



Utilizando correctamente las ecuaciones de acuerdo con la trazabilidad de la creatinina y empleando valores numéricos para todo el rango de TFGe, como ya ha sido informado para los estudiantes de esta muestra (10)(14), un 85% presenta TFGe normal a alta (G1) cuando se determina con CKD-EPI mientras que la proporción baja a 54% al estimarse con MDRD-4 y a 59% cuando se lo hace con MDRD-4 IDMS. En consecuencia, por la utilización de MDRD-4 y MDRD-4 IDMS con valores numéricos para TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m², una proporción de 31% y 26% respectivamente pasarían a clasificarse dentro de lo considerado TFG levemente disminuida (G2) cuando tienen función renal normal a alta (G1) si se la evalúa con la ecuación recomendada CKD-EPI. Analizando lo mismo, pero empleando los resultados según las recomendaciones para el informe de la TFGe, mediante MDRD-4 y MDRD-4 IDMS 99% de los estudiantes poseen una TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m², estadios G1 + G2 de TFG, y 1% están en G3a. Utilizando CKD-EPI: 85,3% de los estudiantes se hallan en G1 y 14,7% en G2. El riesgo de clasificar mal a un paciente con las MDRD-4 se produce al informar el valor numérico si es ≥ 60 mL/min/1,73 m². Si se informa de acuerdo a lo recomendado y queda reflejado en lo

hallado en la muestra, el 99% de los estudiantes cae en este rango con las MDRD-4 frente al 100% con la CKDEPI lo que no es una diferencia importante. Pero, si se desea dividir en G1 y G2, no se pueden utilizar las MDRD-4 sino que se debe recurrir a otro método. Esto destaca la importancia de informar los valores de TFGe según las recomendaciones vigentes para cada ecuación utilizada. En caso de acompañarse de marcadores de daño renal presentes en forma persistente más de 3 meses, el pronóstico asociado cambia porque no tiene la misma evaluación de riesgo un paciente en estadio G2 que en G1.

Este trabajo tiene la limitación de que las TFG no fueron determinadas simultáneamente por un método de referencia. Se refirieron las proporciones y categorización a la obtenida por CKD-EPI por ser la recomendada por las guías en vigencia. La muestra no fue aleatoria y esto debe tenerse en cuenta, pero se considera que las conclusiones obtenidas son de la misma manera valiosas, dado que no se hallaron motivos relevantes que diferenciaran a los individuos analizados de los que constituyen la población de estudiantes.

Las ecuaciones de estimación de la TFG son una alternativa recomendada frente a la dificultad de realizar la medición mediante sustancias exógenas y a los problemas en la recolección de orina de 24 h para el *clearance* de creatinina. Fueron obtenidas a partir de modelos matemáticos en los que se usaron determinados métodos para la medición de la creatinina. Como cualquier fórmula, pueden ser aplicadas solo cuando están dadas las condiciones, o sea, antes de estimar la TFG se debe seleccionar la ecuación en función del reactivo de creatinina utilizado y siempre que sea posible aplicarla por los criterios preanalíticos que restringen su uso. En la experiencia realizada, la incorrecta aplicación de las ecuaciones según la trazabilidad de las creatininemias utilizadas modificó sensiblemente los valores de TFGe y la proporción de los jóvenes según el estadio G, por un lado. Por el otro, se encontró que los valores

de TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m² calculados con MDRD-4 y MDRD-4 IDMS equivalen a la suma de los estadios G1 y G2 obtenidos con CKD-EPI, que es la única ecuación basada sólo en creatinemia aceptada para informar numéricamente.

Se comprueba en la muestra la validez de las recomendaciones sobre no usar las dos primeras ecuaciones con valores ≥ 60 mL/min/1,73 m² porque arrojan valores de TFGe inferiores y cambian la clasificación G en los jóvenes respecto a lo obtenido con CKD-EPI, hacia categorías asociadas a función renal más pobre. Las ecuaciones a utilizar dependen de la metodología disponible en el laboratorio para determinar la creatinina y la manera de informar la TFGe depende de la ecuación. Las dos situaciones analizadas en que se utilizan mal las ecuaciones de estimación de la TFG llevan a errores que afectan la categorización de la funcionalidad renal de los individuos y pueden afectar a su salud si se trata de pacientes y a los indicadores de prevalencia en caso de estudios epidemiológicos.

Proyecto financiado por el Programa CAI+D de la Universidad Nacional del Litoral. República Argentina: "Enfermedad renal crónica en estudiantes de Bioquímica de la UNL: detección, prevalencia y biomarcadores emergentes de daño renal. 2013-2016". CAI+D 2011. 50120110100130 LI.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
2. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006; 52 (1): 5-18.
3. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Rogers N, Roth D. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine.[abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155A. Abstract no. A0828.
4. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53 (4): 766-72.
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd., Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
6. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. 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 (3): 486-95.
7. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey A. Assessing kidney function - Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-83.
8. Dasgupta A, Sepulveda JL, editors. *Accurate Results in the Clinical Laboratory: A Guide to Error Detection and Correction*. USA: Elsevier Inc. c2013. Chapter 8, Challenges in routine clinical chemistry testing: Analysis of small molecules; p. 93-130.
9. Gràcia-García S, Montañés-Bermúdez R, Morales-García LJ, Díez-de los Ríos MJ, Jiménez García JA, MacíasBlanco C, et al. Estado actual de la implementación de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular en los laboratorios españoles. *Nefrología (Madrid)* 2012; 32 (4): 508-16.
10. de Olazabal H, Brissón C, Cuestas V. Estimación de la tasa de filtrado glomerular: comparación de las ecuaciones CKD-EPI y MDRD-4 en estudiantes universitarios de Santa Fe. 2014-2016. Poster presentado en: XX Encuentro de Jóvenes Investigadores de la Universidad Nacional del Litoral; 18-19 de octubre de 2016; Santa Fe, Argentina.
11. Díez De Los Ríos Carrasco MJ, Montañés Bermúdez R, Gràcia García S. Estandarización de los procedimientos de medida de creatinina: estado actual. *Rev Lab Clín* 2012; 5 (2): 87-101.
12. Fundación Bioquímica Argentina. Encuesta a los Bioquímicos. Evaluación de la función renal: uso de fórmulas y determinaciones analíticas involucradas. [Internet]. Argentina. [cited 2016 Feb 22]. Disponible en: <http://www.fba.org.ar/panel-gestion/InformeResultado/InformefinalencuestaFR.pdf>.
13. Brück K, Jager KJ, Dounousi E, Kainz A, Nitsch D, Ärnlöv J, et al. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: a systematic literature review. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 (suppl 4): iv6-iv16.
14. Brissón C, Pedro Á, Cuestas V, Prono Minella P, Bonifacio Belzarena R, Fernández V, et al. Estimación de la tasa de filtrado glomerular: comparación de las ecuaciones CKD-EPI y MDRD-4 IDMS en estudiantes universitarios de Santa Fe. *FABICIB* 2016; 20: 68-80.

DIAGNOS MED S.R.L. 



www.diasource-diagnostics.com

17 (OH) PROGESTERONA NUEVA!

Adaptable para sistemas abiertos Elisa

Controles incluidos

Opcional: Extracción de muestra para neonatos

CALPROTECTINA ELISA

Opcional: Set de recolectores de muestra

CROMOGRANINA ELISA Y RIA

RSR

Diagnostics for Autoimmunity

www.rsrltd.com

3 Screen Islet Cell (ELISA)

IA2 (ELISA Y RIA)

VGKC Ab (RIA)

VGCC Ab (RIA)