



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

# **AVALUACIÓ DEL FILTRAT GLOMERULAR EN EL DONANT VIU RENAL**

**Tesi Doctoral  
Carme Facundo Molas**

**2017**



# **AVALUACIÓ DEL FILTRAT GLOMERULAR EN EL DONANT VIU RENAL**

**Doctoranda:**

**Carme Facundo Molas**

**Programa de Doctorat en Medicina**

**Departament de Medicina - Facultat de Medicina**

**Universitat Autònoma de Barcelona**

**2017**

**UAB**  
**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

***Autora: Carme Facundo Molas***

***Director Tesi: Lluís Guirado Perich***

***Tutor Tesi: Salvador Benito Vales***



## AGRAÏMENTS

La realització d'aquesta tesi no hauria possible sense la implicació personal en un àmbit de la medicina que veritablement m'apasiona. És per això que vull agrair especialment que ja fa uns anys confiés en mi en Lluís i m'encomanés la il·lusió de portar a terme un programa actiu i eficaç de trasplantament renal de donant viu però també, i sobretot, per haver-me deixat fer... decidir, inventar, empènyer... i anar millorant, com he intentat fer-ho sempre durant tots aquests anys. Gràcies Lluís.

Em sento afortunada de treballar amb molts companys d'aquells que sempre et fan el camí fàcil, com les nostres doctores del laboratori, la Charo i la Sílvia, que m'han ajudat des del primer dia que els vaig proposar l'estudi i m'han permès endinsar-me una mica en el món del laboratori, sempre disposades a ensenyar-me, a donar-me bibliografia, a corregir els meus errors. I sobretot, em sento agraïda amb la Sílvia, que m'ha ensenyat tant i m'ha regalat moltíssimes hores de la seva vida personal per tal que avui us pugui presentar aquests resultats. Gràcies !!!

Gràcies als companys de feina, que segur que han notat com la dedicació a la tesi em restava hores (i sobre tot humor) per a fer altres coses. Gràcies a en Lluís Caireta per ajudar-me amb la base de dades, gràcies Bea, per mil dubtes en que m'has ajudat, gràcies Isabel per posposar aquelles avaluacions sempre urgents dels nostres donants i gràcies a una llista inacabable de gent...

Gràcies, especialment, als nostres donants, per la seva valentia i sobre tot per confiar en nosaltres en un moment tan decissiu de la seva vida.

I gràcies Jan, Sergi i Kazem ... per ser al meu costat.



# INDEX

## ACRÒNIMS I SIGLES

<b>1. RESUM/SUMMARY</b> .....	13
<b>2. INTRODUCCIÓ</b> .....	17
<b>2.1 FILTRAT GLOMERULAR:</b> .....	17
<b>2.1.1.DETERMINANTS I COMPARACIÓ DELS MÈTODES DE REFERÈNCIA</b> .....	22
<b>2.1.2 VALORS NORMALS I VARIABILITAT DEL FILTRAT GLOMERULAR</b> .....	23
<b>2.1.3 RESERVA FUNCIONAL RENAL</b> .....	26
<b>2.2 MESURA DEL FILTRAT GLOMERULAR</b> .....	28
<b>2.2.1 MESURA DIRECTE DEL FILTRAT GLOMERULAR</b> .....	30
<b>2.2.3 MESURA INDIRECTA DEL FILTRAT GLOMERULAR</b> .....	30
<b>2.3 MÈTODES DE REFERÈNCIA</b> .....	31
<b>2.3.1 INULINA</b> .....	31
<b>2.3.2 ALTRES MARCADORS EXÒGENS:</b> .....	32
Cr-EDTA .....	33
Tc-DTPA .....	34
IOTALAMAT .....	35
IOHEXOL .....	37
<b>2.3.3 COMPARACIÓ ENTRE MÈTODES DE REFERÈNCIA</b> .....	39
<b>2.4 ESTIMACIÓ DEL FILTRAT GLOMERULAR</b> .....	39
<b>2.4.1 DEPURACIÓ RENAL – FILTRAT GLOMERULAR</b> .....	42
<b>2.4.2 MARCADORS ENDÒGENS DE FILTRAT GLOMERULAR</b> .....	43
<b>2.4.2.1 UREA PLASMÀTICA</b> .....	43
ACLARIMENT UREA .....	44
<b>2.4.2.2 CREATININA PLASMÀTICA</b> .....	45
CREATINA I METABOLISME CREATINA .....	46



<b>SÍNTESI DE CREATINA</b> .....	47
<b>DEGRADACIÓ DE CREATINA I FOSFOCREATINA</b> .....	49
<b>REGULACIÓ METABOLISME FOSFOCREATINA</b> .....	49
<b>MESURA DE LA CREATININA</b> .....	51
<b>MÈTODES PICRAT ALCALÍ (JAFFÉ)</b>	
<b>MÈTODES ENZIMÀTICS</b>	
<b>CROMATOGRÀFIA LÍQUIDA (HPLC)</b>	
<b>ESPECTOMETRIA DE MASSES</b>	
<b>MESURA DE CREATININA A LA PRÀCTICA CLÍNICA</b> .....	55
<b>ESTANDARDITZACIÓ CREATININA</b>	
<b>2.4.2.3 CISTATINA C</b> .....	61
<b>2.4.3 EQUACIONS D'ESTIMACIÓ DEL FG BASADES EN CREATININA</b> .....	66
<b>COCKCROFT-GAULT</b>	
<b>MDRD</b>	
<b>CKD-EPI</b>	
<b>BIS 1 i 2</b>	
<b>FAS</b>	
<b>LUND-MALMÖ</b>	
<b>2.4.4 EQUACIONS D'ESTIMACIÓ DEL FG BASADES EN CISTATINA C</b> .....	72
<b>CKD-EPI Cistatina</b>	
<b>CAPA</b>	
<b>2.4.5 EQUACIONS D'ESTIMACIÓ DEL FG COMBINADES: CREATININA I CISTATINA</b> .....	73
<b>CKD-EPI Creatinina-Cistatina</b>	
<b>(Lund-Malmö + CAPA)/2</b>	
<b>2.4.6 AVALUCIÓ EQUACIONS ESTIMACIÓ FG</b> .....	75
<b>BIAIX</b>	
<b>PRECISIÓ</b>	
<b>EXACTITUD</b>	
<b>2.4.7 FACTORS QUE AFECTEN LES ESTIMACIONS FG</b>	
<b>3. RAONAMENT</b> .....	83

<b>4. HIPÒTESIS</b> .....	89
<b>4.1 HIPÒTESI PRINCIPAL</b>	
<b>4.2 HIPÒTESIS SECUNDARIES</b>	
<b>5.OBJECTIUS</b> .....	93
<b>6. MÈTODE</b> .....	97
<b>7. RESULTATS</b> .....	105
<b>7.1 VALORACIÓ FUNCIO RENAL POBLACIÓ BASAL</b>	
<b>7.1.1 Característiques demogràfiques</b>	
<b>7.1.2 Equacions basades en Creatinina</b>	
<b>7.1.3 Equacions basades en Cistatina C</b>	
<b>7.1.4 Equacions combinades Creatinina-Cistatina C</b>	
<b>7.1.5 Depuració de creatinina en orina 24 hores</b>	
<b>7.2 VALORACIÓ FUNCIO RENAL POST-NEFRECTOMIA</b>	
<b>7.2.1 Característiques demogràfiques</b>	
<b>7.2.2 Percentatge recuperació funció renal</b>	
<b>7.2.3 Equacions basades en Creatinina</b>	
<b>8. DISCUSIÓ</b> .....	129
<b>9. CONCLUSIONS</b> .....	141
<b>10. BIBLIOGRAFIA</b> .....	147



## ACRÒNIMS I SIGLES

ADP	.....	Adenosina bifosfat
AGAT	.....	Arginina Glicina Aminotransferasa
ATP	.....	Adenosina Trifosfat
ARNm	.....	Àcid Ribonucleic missatger
BIS1	.....	Berlin Initiative Study based on Creatinine
BIS2	.....	Berlin Initiative Study based on Creatinine plus Cystatin C
BUN	.....	Blood Urea Nitrogen
CAPA	.....	Caucasian, Asian, pediatric, and adult Cystatin C equation
CK	.....	Creatina quinasa
CKD-EPI	.....	Chronic Kidney Disease epidemiology collaboration Equation
Cr	.....	Creatina
<sup>51</sup> Cr-EDTA	.....	chromium-51 labeled ethylenediamine tetraacetic acid
Da	.....	Daltons
FAS	.....	Full Age Spectrum
FG	.....	Filtrat Glomerular
GAMT	.....	Adenosil Metionina Aminoacetat
GC-IDMS	.....	Cromatografia de Gas-Espectometria de masses per dilució isotòpica
HPLC	.....	Cromatografia Líquida d'Alta Resolució
HTA	.....	Hipertensió Arterial
IECA	.....	Inhibidors enzim conversió angiotensina
IMC	.....	Índex de massa corporal
ISO	.....	International Organization for Standardization
JCTLM	.....	Joint committee for Traceability in Laboratory Medicine
JRC-IRMM	.....	Joint Research Centre Institute for Reference Materials and Measurements

KDOKI	.....	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LC-IDMS	.....	Cromatografia Líquida- Espectometria de masses per dilució isotòpica
MDRD	.....	Modification of Diet in Renal Disease
MDRD-IDMS	.....	Modification of Diet in Renal Disease - isotope-dilution mass spectrometry
MRC	.....	Malaltia Renal Crònica
MS	.....	Espectometria de masses
MSE	.....	Error quadràtic mig
mSv	.....	Mil·lèsimes de Sieverts
NKDEP	.....	National Kidney Disease Educational Program
NHAMES	.....	National Health and Nutrition Examination Survey
PCr	.....	Fosfocreatina
PENIA	.....	Particle-enhanced Immunonephlemetry
PETIA	.....	Particle-enhanced Turbidimetric Immunoassay
RMSE	.....	Arrel quadrada de l'error quadràtic mig
SD	.....	Desviació estàndard
SRM	.....	Standard Reference Material
Tc-DTPA	.....	Technetium diethylene-triamine-pentaacetate

**RESUM**

---



## RESUM

Fer una correcta avaluació de la funció renal del potencial donant renal viu té moltes implicacions a la pràctica clínica. Davant la impossibilitat de fer una mesura directe del filtrat glomerular (FG), els nefròlegs es basen en estimacions mitjançant equacions basades habitualment en creatinina o utilitzen mètodes de referència que fan més complexa l'avaluació del donant. Molts nefròlegs estan preocupats per les limitacions d'aquests mètodes. I encara més, un altre factor limitant és que les equacions d'estimació es desenvolupen i validen en poblacions concretes i que demogràficament o clínicament poden ser molt diferents de la nostra.

L'objectiu del treball ha estat conèixer el comportament i les limitacions de les equacions d'estimació a la nostra població, així com valorar la certesa de basar-nos en l'estimació del FG per a seleccionar els donants, analitzant el comportament de les equacions també en subpoblacions definides segons paràmetres demogràfics com edat, gènere o índex de massa corporal.

També s'ha valorat el comportament de la depuració de creatinina en orina de 24 hores com estimador del FG.

S'han avaluat prospectivament 219 potencials donants que disposen de mesura del FG per mètode de referència,  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ . 174 donants consecutius disposen també de mesura de Cistatina C. A l'any de la nefrectomia ha estat possible avaluar amb  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  110 donants.

S'ha analitzat el percentatge de recuperació de la funció renal després de la nefrectomia, en situació renal estable.

Les conclusions permeten afirmar que l'estimació del FG per CKD-EPI creatinina és molt exacte en l'avaluació del donant viu i pot substituir la mesura del FG, mentre que els errors associats a la col·lecció d'orina descarten la depuració de creatinina en orina de 24 hores com a mètode vàlid per avaluar el donant renal.

En relació a la determinació de Cistatina C, s'ha vist que no comporta una millora significativa en el comportament en les equacions d'estimació.

En relació a la funció renal post-nefrectomia, destaca una infraestimació del FG amb totes les equacions que pot fer classificar incorrectament en relació a la funció renal residual a aquest grup poblacional.



## SUMMARY

Kidney donor renal function evaluation has important implications in daily clinical practice. Despite this, an accurate measurement is truly challenging. A direct measure of the glomerular filtration rate (GFR) is not feasible, therefore most nephrologists base their decision on GFR estimations. These are usually based on creatinine levels, or reference methods which are inaccurate. Most nephrologists are concerned about the limitations of all these methods. Furthermore the estimation equations to calculate GFR have been developed in specific populations which can be demographically or clinically very different from ours.

The goal of this study has been to learn how the equations behave in our population and what limitations they may present. Also, to evaluate the security on the estimation of the GFR when selecting donors, by analyzing the accuracy of the equations in subpopulations using demographic parameters such as age, gender or body mass index.

The 24 hour creatinine clearance in urine as estimator of the GFR has also been evaluated.

219 potential living kidney donors have been included in this study. GFR has been measured as the clearance of an exogenous filtration marker ( $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ). 174 of them have Cystatin C as an endogenous marker to estimate GFR in addition to creatinine. One year after nephrectomy 110 donors have measured GFR based on the reference method.

We evaluated percentages of base line kidney function compensation 12 months after nephrectomy.

Conclusions allow to confirm that CKD-EPI GFR estimation accuracy is sufficient to avoid GFR measurement in living kidney donor evaluation. Errors related to most donors incorrect 24-hour urine collections make this method unreliable in this setting.

When adding Cystatin C to creatinine in estimation GFR equations no accuracy or behavior improvement has been achieved.

Related to kidney function follow up after nephrectomy, it is to mention that an important infraestimation of GFR occurs with the use of the majority of creatinine estimation equations, which leads to misclassified residual kidney function in this population.

## INTRODUCCIÓ

---



# INTRODUCCIÓ

## 2.1 FILTRAT GLOMERULAR

La donació renal entre vius és un repte important per a la medicina i la societat actuals. Molts aspectes d'aquest procediment preocupen les comunitats mèdiques i la societat en general.

La nefrectomia amb finalitat de donació és un acte mèdic poc habitual i una excepció del principi Hipocràtic "primum non nocere". Cal basar-se en altres principis de l'ètica mèdica per a justificar-la, com el fet que la donació renal de viu és un acte altruista, la finalitat del qual és augmentar la supervivència i millorar la qualitat de vida d'algú estimat que pateix una malaltia renal crònica terminal.

Un dels aspectes que genera més controvèrsia en el procediment de la donació de viu és la selecció del donant, per tal d'assegurar una correcta valoració i l'elecció d'aquells candidats amb menor risc de desenvolupar MRC després de la nefrectomia. Per això és condició necessària que els candidats elegits tinguin una funció renal òptima que pressuposi una evolució favorable i suficient en el futur, minimitzant els riscos de desenvolupar insuficiència renal.

D'altra banda, la MRC és un problema de salut de gran magnitud, i per això, també ho és el seu diagnòstic.

La incidència i prevalença de MRC s'ha quadruplicat en les últimes dues dècades<sup>1</sup>. Només a EEUU el nombre estimat de persones que es troben en estadis precoços de malaltia renal crònica és de 19 milions, que inclouen 8 milions de persones amb  $FG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  o  $FG > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  i microalbuminúria<sup>2</sup>. Les dades epidemiològiques confirmen que aproximadament 4 milions de persones pateixen MRC a Espanya, de les quals 46.000 estan en tractament renal substitutiu. Aquest nombre augmenta un 4 % cada any, afectant aproximadament el 10 % de la població i sovint en una situació d'infradiagnòstic. La prevalença de insuficiència renal augmenta progressivament amb l'envelliment de la població (el 22 % en majors de 64 anys, el 40 % en majors de 80 anys) i amb l'existència altres patologies com la diabetis de tipus 2, la hipertensió arterial i l'arteriosclerosi. Tanmateix, sembla evident que no tots els individus amb MRC evolucionaran cap a la diàlisi o cap a un trasplantament, ja que molts moriran per causes vasculars abans d'arribar a necessitar el tractament renal substitutiu

El filtrat glomerular s'ha considerat tradicionalment el millor índex per a mesurar la funció renal<sup>3</sup>. El límit de  $60 \text{ ml/min/m}^2$  per a definir la malaltia renal fou triat per què amb aquest

valor es considera que aproximadament el 50% de la funció renal s'ha perdut i a partir d'aquest moment es poden produir complicacions diverses associades a la malaltia renal<sup>4</sup>.

Per a qualsevol individu de la població, la determinació del valor de creatinina en sang i l'aplicació de fórmules d'estimació del FG basades en aquest marcador determinaran si la seva funció renal és normal o patològica.

Existeixen uns ***critèris diagnòstics*** ben definits per al diagnòstic de la MRC:

Malaltia renal crònica (MRC): disminució de la funció renal, expressada per un filtrat glomerular estimat (FGe)  $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  o per la presència de dany renal de forma persistent durant almenys 3 mesos.

Dany renal: alteracions histològiques a la biòpsia renal o presència de marcadors com albuminúria o proteïnúria, alteracions del sediment urinari o en proves d'imatge.

Insuficiència renal crònica (IRC): filtrat glomerular  $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  de forma persistent durant almenys 3 mesos.

En el cas del donant renal s'apliquen aquests mateixos criteris.

Per a afrontar aquest problema de salut pública és fonamental poder determinar correctament el valor de creatinina, ja que és el marcador habitualment utilitzat per a el càlcul del filtrat glomerular. És per a això que és fonamental ser conscients de la importància de la determinació de la creatinina en l'estimació del FG i, per tant, de tots els factors que la poden afectar, de la mateixa manera que el metge hauria de conèixer les limitacions tant de la creatinina com del FG per tal de fer un correcte diagnòstic de la població afectada de malaltia renal.

Hi ha acord en que la forma més efectiva per a mesurar correctament la funció renal és el filtrat glomerular.

Sobre el que no hi ha tan acord és com mesurar en la pràctica clínica habitual aquest FG, i això és especialment preocupant en el selecció del donant renal.

Al donant se li redueix la massa renal aproximadament en un 50% en el moment de la nefrectomia i és preocupant el fet que aquesta disminució de massa renal podés portar-lo en el futur a desenvolupar una insuficiència renal progressiva o patir una major prevalença

d'esdeveniments cardiovasculars relacionats amb una disminució major de l'esperada del FG després de la nefrectomia. No obstant, disposem a la literatura de sèries llargues de malalts uninefrics per trauma o cirurgia que no han desenvolupat una insuficiència renal progressiva després de llargs períodes de seguiment. De la mateixa manera, més recentment, també s'ha confirmat en sèries de donants renals que han estat seguits a llarg termini després de la nefrectomia que no desenvolupaven MRC en un percentatge superior al de la població general<sup>5,6</sup>. Tot plegat, aquests resultats confirmarien la seguretat de la donació renal tant a curt com a llarg termini en relació a la funció renal i avalarien la correcta selecció d'aquests donants amb els mètodes d'estimació o mesura del filtrat glomerular que hem utilitzat fins ara.

No obstant això, la seguretat del donant torna a ser un tema de debat. Els bons resultats del trasplantament renal de donant viu, junt amb l'experiència que disposem fins ara en relació a l'evolució clínica favorable d'aquests donants després de la nefrectomia i a un increment constant de les llistes d'espera de donant cadàver ha convertit el trasplantament renal de donant viu en la primera i millor opció de tractament renal substitutiu per a pràcticament tots els pacients afectes de MRC terminal, resultant difícil a vegades renunciar a aquesta opció quan disposem de donants que presenten alguna contraindicació relativa i que pot ser temps enrere s'haurien desestimat. Això podria portar-nos a ser més laxes amb els criteris de selecció del potencial donant viu i, de fet, en l'actualitat acceptem com a donants a candidats de major edat i amb comorbiditats com hipertensió, intolerància a la glucosa o nefrolitiasi. I, és clar, aquests donants també presenten un menor filtrat glomerular respecte del que tenien tradicionalment les sèries seguides prospectivament a la literatura i en les que ens hem basat en afirmar la correcta evolució de la funció renal a llarg termini després de la nefrectomia<sup>7</sup>.

Dades de la OCATT períodes 2000-2006/2007-2014		
	2000-2006	2007-2007
<b>n</b>	<b>61</b>	<b>366</b>
Edat mitjana homes (de)	47.0 (10.8)	50.2 (11)
Edat mitjana dones (de)	50.7 (10.5)	51.3 (10.6)

Per a aquests potencials donants amb contraindicacions relatives sovint el FG es troba en una normalitat propera als límits d'acceptació que ens hem marcat. És per això que un tema de debat en l'estudi del potencial donant és com avaluar el FG, especialment quan utilitzem donants amb funció renal en el límit inferior de la normalitat, i si estaria indicat o no fer la mesura del FG utilitzant un mètode "gold Stàndard", com el iotalamat, el iohexol, el <sup>51</sup>Cr-EDTA

o la inulina, enlloc de conformar-nos amb la seva estimació per fórmules a partir de marcadors endògens com la creatinina. Aquests procediments incrementen el cost dels estudis, endarrerixen el procediment d'avaluació i no estan a l'abast de tots els centres implicats en l'estudi del donant viu renal, portant tot plegat a la no utilització d'un nombre significatiu de potencials donants o endarrerint el moment de realització del trasplantament renal de donant viu, fet que sabem que suposa una de les seves principals avantatges respecte del trasplantament de donant cadàver.

En l'actualitat molt pocs centres fan una mesura del FG per alguns d'aquests mètodes alhora de seleccionar els seus donants i la majoria realitzen la col·lecció d'orina de 24 hores per a calcular la depuració de creatinina i utilitzen les equacions d'estimació del filtrat glomerular basades en creatinina, habitualment CKD-EPI i MDRD-IDMS.

Tradicionalment, un FG de 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup> era el límit inferior per a l'acceptació del donant. Aquest és un valor arbitrari però raonable. Actualment aquest valor es relativitza, especialment en el grup de donants més grans, i tot i saber que l'estimació del filtrat glomerular per alguns mètodes pot sobreestimar el veritable FG, no hi acord de com fer l'estimació o la mesura d'aquest FG, ni tan sols en el subgrup de donants amb altres comorbiditats<sup>8</sup>.

Les recomanacions en relació a l'avaluació del FG en les principals Guies de Bona Praxis són molt diverses:

**EUROPA: ERBP (2013)** European Renal best Practice Guidelines: European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association. ERBP Guideline in the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. Abramowicz D, Class F, Heeman U, Cochat P, Pascual J. *Nephrology Dialysis Transplantation* 28; S2:ii1-ii71. August 2013.

Les Guies Europees per a l'avaluació del donant renal consideren suficient l'estimació del FG, reservant la seva mesura per a aquells casos dubtosos<sup>9</sup> considerant, així, que una mesura del FG pot encarir i complicar excessivament els estudis sense aportar cap benefici, pel que no és estrictament necessària.

Recomanen, doncs, l'avaluació del FG de tots els potencials donants, indicant la seva mesura quan hi ha dubtes del seu valor estimat. I en tot cas, sempre fer una predicció del FG projectat al llarg de la vida del donant després de la nefrectomia.

**REGNE UNIT: BTS (2011) UNITED KINGDOM GUIDELINES FOR LIVING DONOR KIDNEY TRANSPLANTATION**

Les guies del Regne Unit per a l'avaluació de donants renals<sup>10</sup> insisteixen en la necessitat d'assegurar que després d'una nefrectomia i, independentment de l'edat a que aquesta es realitzi, el donant ha d'arribar als 80 anys amb un filtrat glomerular mínim acceptat que seria al voltant dels 37.5 ml/min/m<sup>2</sup>. Per això recomanen la mesura del FG per mètodes gold estàndard, com <sup>51</sup>Crom-EDTA, a tots els potencials donants.

L'acceptació d'un donant hauria de garantir a aquest arribar als 80 anys amb un FG mínim de 37.5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. No obstant, es reconeix que hi ha grans limitacions per a la recomanació d'un FG mínim en la població de més de 60 anys.

Aquestes guies insisteixen en que l'estimació del FG no ha estat validada per a la predicció de malaltia renal en el seguiment a llarg termini del donant renal:

Edat (anys)	FG mínim acceptat (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
Fins a 40	86
50	77
60	68
70	59
80	50

**INTERNACIONALS: KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes (2016)**

Recomanen el cribratge inicial de la funció renal calculant el FG per CKD-EPI basada en creatinina en un mínim de 2 ocasions i afegeixen el concepte de suggerir, segons el grau de fiabilitat i exactitud dels resultats obtinguts del laboratori, la seva confirmació per la mesura del FG (Tc-DTPA, <sup>51</sup>Cr-EDTA, inulina, iothalamat o iohexol) i en cas de no ser possible substituir-la per la depuració de creatinina en orina de 24 hores o l'estimació del FG afegint a l'equació el valor de la Cistatina C.

**ESPANYA: SEN ONT (2010) Sociedad Española de Nefrología y Organización Nacional de Trasplantes**

Tenint en compte que després de la donació el FG es recupera fins a un 70% del seu valor pre-donació i que a partir dels 40 anys el FG es perd amb una raó de 0.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> per any, el FG mínim acceptat per a donar és aquell que ha de permetre al donant arribar als 80 anys amb un FG mínim de 37.5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.



Edat (anys)	FG mínim acceptat (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
Fins a 40	86
Més de 50	77
Més de 60	68
Més de 70	59

### 2.1.1 FILTRAT GLOMERULAR: DETERMINANTS

#### FILTRACIÓ GLOMERULAR

El ronyó humà conté aproximadament 1 milió de glomèruls, cadascun dels quals té un diàmetre aproximat de 150-200 µm. Això configura una àrea total de filtració aproximada de 1m<sup>2</sup>. Així 180 litres al dia ( o 125 ml/min) de líquid tubular són produïts a partir del flux plasmàtic renal mitjançant el procés d'ultrafiltració. La filtració glomerular és produïda per una elevada pressió hidrostàtica en el capil·lar glomerular, i és facilitada per l'elevada permeabilitat de la paret del capil·lar glomerular, que és d'una a dues vegades superior que la permeabilitat de qualsevol altre capil·lar de l'organisme.

La barrera de filtració glomerular és depenent de la mida i també de la càrrega elèctrica. Substàncies amb pesos moleculars inferiors a 10.000 Daltons travessen la barrera amb la mateixa facilitat que l'aigua i els electròlits, de tal manera que es forma un filtrat idèntic a la porció no proteica del plasma.

El FG depèn del nombre de nefrones en funcionament i del FG de cadascuna d'elles.

Així, en individus sans, amb un nombre total normal de nefrones funcionant, el FG es regula modificant el filtrat de cada nefrona. En individus amb malaltia renal, els quals possiblement tenen una disminució del nombre de nefrones, aquest mecanisme és d'especial importància.

El FG de cada nefrona depèn de dos factors principals:

El primer és la **pressió neta d'ultrafiltració**, resultat de la diferència entre la pressió hidràulica transcapi·lar (diferència de la pressió hidràulica del capil·lar glomerular i la pressió al principi del túbul proximal) que afavoreix la filtració i la pressió oncòtica que s'oposa a la filtració i condiona un FG lliure de proteïnes.

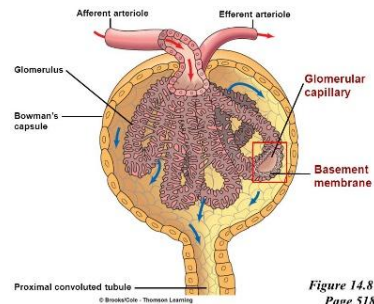
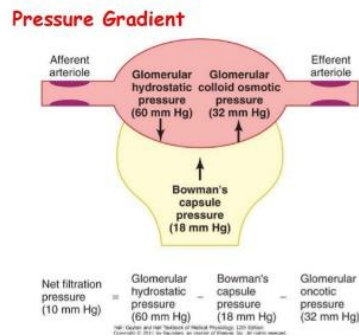


Figure 14.8 (1)  
Page 518

El segon factor fa referència a l' àrea i permeabilitat de la barrera d' ultrafiltració.

## 2.1.2 VALORS NORMALS I VARIABILITAT DEL FILTRAT GLOMERULAR

El FG no es pot mesurar directament, sinó que s'ha d'estimar a partir de l'aclariment urinari o plasmàtic d'alguna substància, a poder ser, d'un marcador ideal, i aquest és tradicionalment la inulina.

La definició de FG normal no és gens fàcil i hi ha poc acord a la literatura en aquest sentit. I en cas que es pugui definir una "normalitat", aquesta s'haurà de definir segons gènere, edat i mètode de mesura. En tot cas, sembla que hi ha uns valors acceptats de FG mig normal per a individus de fins a 70 anys, però en el cas d'individus més grans, no hi ha valors de normalitat ben definits. En canvi, s'accepta que un FG <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> mantingut durant més de 3 mesos és definitori de MRC independentment de l'edat. Això podria no ser cert per individus majors de 70 anys i pot ser que en aquest grup estiguem subestimant la veritable funció renal<sup>11</sup>.

Quan mesurem repetidament el FG en un mateix individu i sota les mateixes condicions, aquest és força constant<sup>12,13</sup>.

En canvi, les mesures de normalitat entre diferents individus sans (sense patologia renal) són molt variables, i les principals raons d'aquesta variabilitat són l' edat, el sexe i la superfície corporal. Però tot i els esforços per corregir el FG per a aquestes variables, el filtrat glomerular segueix presentant una variabilitat important interindividual. De fet, una recopilació d' aclariments d' inulina en adults joves normo hidratats i ajustats a una superfície corporal estàndard de 1.73 m<sup>2</sup> troba un valor mig en homes de 131 ml/min amb un coeficient de variació (desviació estàndard dividida per la mitjana) del 18 %, i en dones, de 120 ml/min amb

un coeficient de variació del 14 %<sup>14</sup>. Aquests factors de variabilitat interindividual contribuirien també a la variabilitat de FG en el ronyó malalt.

Amb totes aquestes limitacions, el FG mesurat considerat normal per homes joves de raça blanca és de 130 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> i per dones joves de 120 ml/min/1.73m<sup>2</sup><sup>14,15</sup>.

#### Edat, Sexe i Superfície corporal

La importància de l'àrea i la superfície corporal fou primer introduïda per a minimitzar la variabilitat en l' aclariment d' urea que s'observava en adults i nens sans. Sabent que el FG es relaciona amb la superfície de filtració, aquesta ha d'estar relacionada també amb la mida renal, que dependrà en gran part de la superfície corporal. Els valors de FG s' estandarditzen habitualment a 1.73m<sup>2</sup>, que és la superfície corporal mitjana d'homes i dones de 25 anys. Aquest ajust de la superfície corporal no és adequat per a nou nats, que tenen un FG un 50% inferior al que tindran a l' edat d'un any, de manera que es recomana que en els nou nats el FG s'ajusti a ml/min/Kg. A partir de 1-2 anys el FG ja es pot ajustar a ml/min/1.73 m<sup>2</sup> igual que en adults.

Tots els estudis demostren que el FG disminueix amb l'edat, essent aquesta caiguda aproximadament de 10 ml/min/1.73m<sup>2</sup> per cada dècada a partir dels 30 anys. Per tant, dels 30 als 80 anys, el FG en homes sans passarà de 130 a 80 ml/min/m<sup>2</sup>. Aquesta dada és concordant també amb el fet que el número de glomèruls en el ronyó humà sà disminueix amb l' edat, passant al voltant de la sisena i setena dècada de la vida al 50% dels que hi havia a la joventut.

#### Embaràs

Durant l' embaràs s' observa un increment significatiu del FG, que pot arribar a ser del 50 % al final del primer trimestre i aleshores romandre constant fins el final de l' embaràs. Aquests increments són secundaris a l' augment del flux plasmàtic renal i la fracció de filtració, essent conseqüència de la vasodilatació generalitzada que caracteritza l' embaràs. Cap al final de l' embaràs, aquesta hiperfiltració també està lligada a una disminució de la pressió oncòtica. El filtrat glomerular torna a la normalitat després de l'embaràs, habitualment a les 4-8 setmanes de la seva finalització. Aquesta hiperfiltració ocorre també en dones amb malaltia renal moderada preexistent. La vasodilatació fisiològica observada incrementa la perfusió de cada unitat glomerular.

### Ingesta de proteïnes

Fa més de 50 anys que es coneix que la ingesta proteica modula el filtrat glomerular en animals experimentals i que aquest efecte també ocorre en humans, si bé no està del tot clar quina és la seva magnitud, ja que es poden observar moltes causes de variació, com la duració d'una determinada ingesta proteica, ja sigui en la dieta habitual o com a suplementos de carn o aminoàcids, el tipus de proteïna que s'ingereix: animal o vegetal, aminoàcids essencials o no essencials, i el marcador que s'utilitza per a la estimació del FG, ja sigui inulina o creatinina<sup>16</sup>.

Un estudi clàssic mostra com l'aclariment d'inulina en voluntaris sans s'incrementa fins a un 22% amb una dieta rica en proteïnes durant 2 setmanes, i que aquests canvis s'acompanyen de canvis paral·lels en el flux plasmàtic renal, recolzant la teoria que el motiu del canvi del FG obeeix a raons hemodinàmiques. Si aquest període de modificació de la ingesta proteica elevada es perllonga, sembla que els efectes en el FG són encara més significatius. De la mateixa manera, individus amb desnutrició crònica tenen un aclariment d'inulina del 27% al 64% inferior al que tenen després de corregir la desnutrició, requerint només un més de correcció de la ingesta per a normalitzar-se l'aclariment. De totes maneres, cal tenir en compte que pacients desnodrits poden tenir ronyons més petits, pel que a l'efecte hemodinàmic de la desnutrició cal afegir la diferència estructural. Alguns estudis suggereixen una major resposta a la proteïna animal que a la vegetal tant en la dieta habitual com en la sobrecàrrega proteica.

Després d'una ingesta proteica, el filtrat glomerular, el flux plasmàtic renal i el flux de sang esplènic s'incrementen durant la primera hora, amb un pic entre 2-3 hores després de la ingesta, i es mantenen alts durant varies hores. En humans, aquest increment en l'aclariment d'inulina és aproximadament del 10 % i possiblement menor a l'increment observat en l'aclariment de creatinina. Els aminoàcids no essencials són més potents que els essencials causant l'increment de FG post-prandial, mentre que els aminoàcids de cadena ramificada semblen no tenir cap efecte en el FG.

En aquest sentit s'ha proposat que la hiperfiltració induïda per la ingesta de proteïnes podria ser un marcador de la "reserva funcional renal", que disminuiria teòricament molt més precoçment que el FG en cas de malaltia renal. De totes maneres, s'ha demostrat que els canvis en el FG en resposta als canvis en la ingesta habitual de proteïnes o àpats molt proteics ocorren tant en individus amb funció renal normal com en aquells amb malaltia renal i disminució basal del seu FG. El per què es produeix un increment en el flux sanguini renal i una hiperfiltració després d'una ingesta proteica no queda clar, i s'ha suggerit que alguns pèptids vasoactius hi juguen el seu paper, com la angiotensina II, la vasopressina i algunes

prostaglandines, que actuen modificant el flux plasmàtic renal i el FG. Podria ser que el glucagon i les prostaglandines fossin els efectors finals d'aquests canvis hemodinàmics<sup>17,18</sup>. De totes maneres, cal tenir en compte que en pacients que presenten una hiperfiltració renal basal, com en aquells que presenten fases incipients de nefropatia diabètica, la reserva funcional renal és menor a la dels individus sans o amb malaltia renal crònica d'altres causes<sup>19</sup>.

### 2.1.3 RESERVA FUNCIONAL RENAL

L'observació de que el filtrat glomerular es podia incrementar de forma aguda davant alguns estímuls, el més conegut la ingesta proteica, va fer pensar en una reserva funcional renal que hipotèticament es podia exhaurir a mesura que la funció renal es deteriorava. Així, es pensava que a mesura que la capacitat de filtració renal disminuïa per malaltia renal s'utilitzava la reserva funcional i així es podia mantenir el FG intacte fins a exhaurir aquesta reserva. A més, el fet de mesurar la reserva funcional renal sotmetent el ronyó a situacions d'estrès havia de permetre un diagnòstic precoç de disfunció renal. Però s'ha vist que aquesta reserva és

heterogènia i no es perd malgrat estadis avançats de malaltia renal<sup>20</sup>. I

també s'ha vist que aquesta reserva és menor en ronyons que ja es troben en situació màxima d'hiperfiltració, com és el cas de pacients diabètics mal controlats o pacients nefrectomitzats.

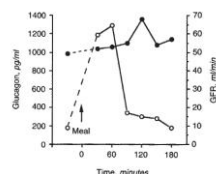


Fig. 1. Changes in plasma glucose (open circles) and glomerular filtration rate in children following a meal meal. Redrawn from Brouha et al 1987 [19].

Table 1. Possible mediators of the renal reserve (references in text)

Glucagon	+
Growth hormone	+
Insulin	-
Prostaglandins	+
Renin-angiotensin system	++
Kidney	+
Nerve excite	probably
Dopamine	hypothetical
"Glomerulopressin"	hypothetical

La quantitat de nefrones que componen els ronyons sans excedeixen àmpliament les necessitats fisiològiques en condicions normals. A partir dels 40 anys aquest número de nefrones comença a disminuir i

es pot reflectir en una disminució del filtrat glomerular que es fa manifest a partir dels 70 anys<sup>21</sup>.

La reserva funcional renal permet als ronyons arribar a una capacitat de filtració màxima durant circumstàncies fisiològiques d'estrès, ja sigui en presència d'una massa renal intacte o en situacions en que s'ha perdut massa renal. Quan aquesta reserva funcional no és suficient i es donen les circumstàncies d'estrès és quan la creatinina plasmàtica s'eleva i es pot reconèixer analíticament una disfunció renal.

Clínicament la **reserva funcional renal** es mesura com la diferència entre el filtrat glomerular màxim aconseguit amb un test d'estrès renal, com la sobrecàrrega proteica, i el filtrat glomerular basal<sup>22</sup>. L'explicació d'aquest mecanisme no és clar i es plantegen diverses hipòtesis entre les que destaquen:

1. La capacitat d'hiperfiltració de cada nefrona, incrementant-se la fracció de filtració (o la contribució al filtrat glomerular) de cada nefrona<sup>23</sup>
2. El reclutament de massa nefronal cortical que habitualment és no funcionant en situació de repòs (nefrones "adormides") però que pot ser funcionant davant d'un estrès<sup>24</sup>.
3. Hipòtesis funcionals, amb un increment en el fluxe plasmàtic renal, vasodilatació de l'arteriola aferent en situació d'estrès i disminució de les residències perifèriques<sup>25</sup>.

La mesura de la reserva funcional renal requereix un test d'estrès renal:

Hidratació oral prèvia i durant el test

Mesures per impedància de l'estat d'hidratació abans i després del test

Administració sobrecàrrega oral proteïna (habitualment carn cuïta, 1 gr/Kg de pes)

Extracció de 2 mostres de sang, als 30 i 90 min, per mesurar creatinina plasmàtica

Col·lecció d'orina als 60 i 120 min per determinar creatinina en orina

El grup de Ronco reprèn l'interès pel test de reserva funcional renal abans de decidir la idoneïtat d'una nefrectomia i administra aquest test a 10 donants (reserva funcional mediana de 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) i repeteix el test en aquests donants després de la nefrectomia i en els seus receptors, observant que la reserva funcional que tenien els donants queda repartida entre els dos ronyons, el que s'ha trasplantat (14.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) i el que ha quedat en el donant (7.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), i no obtenint-se l'esperada disminució de reserva funcional en els receptors respecte dels donants nefrectomitzats<sup>26</sup>.

### Variació diürna

La variació diürna del FG és un fet conegut, assolint-se valors 10% més elevats diürns comparats amb els del FG a mitja nit. En gran part aquest fet s'atribueix a la variació en la ingesta proteica durant el dia.

També és possible observar disminució transitòria del filtrat glomerular amb l'exercici i, en cas d'exercicis molt intensos, fins a un 40 % de davallada del FG es pot observar.

També és provable que el filtrat es relacioni amb l'estat d' hidratació, de forma que es pot veure augment del filtrat en cas d' hiperhidratació i disminució associada a restricció hídrica.

### Tractament antihipertensiu

El filtrat es manté constant en amplis marges de pressió arterial, però el tractament antihipertensiu es pot associar a disminucions del filtrat degudes, en part, a la disminució de la pressió arterial, però també a efectes específics d' alguns fàrmacs. Una disminució important del filtrat glomerular pot ser una complicació del tractament en pacients amb hipertensió severa i malaltia renal crònica, fet que es creu que està en relació a la pèrdua del mecanisme d' autoregulació per esclerosi vascular secundària a la lesió de la hipertensió en el sistema vascular renal.

Ja siguin individus amb FG normal o no, alguns antihipertensius disminueixen transitòriament el filtrat glomerular, com els  $\beta$ -Blocants, diürètics, agonistes centrals  $\alpha$ -2 i  $\alpha$ -blocants perifèrics. En canvi, els IECA, antagonistes del calci i vasodilatadors perifèrics generalment no produeixen disminució del FG, si bé és conegut l' efecte de disminució del filtrat en alguns pacients amb insuficiència renal que comencen IECAS. En el tractament ja estable, en cas de malaltia renal crònica, el tractament amb diürètics,  $\beta$ -Blocants i IECAS s'ha relacionat amb disminucions del filtrat de fins 5 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Els efectes d' aquests fàrmacs més els propis de la disminució de la pressió arterial podrien sumar-se en cas de malaltia renal crònica i hipertensió arterial severa en tractament amb múltiples fàrmacs.

## **2.2 MESURA DEL FILTRAT GLOMERULAR**

Ja s'ha comentat que el filtrat glomerular és la millor forma de valorar la funció renal global. Realitzem **estimacions** del filtrat glomerular, basades en equacions que utilitzen marcadors endògens com creatinina i/o cistatina C, que són els més habituals a la pràctica clínica.

De totes maneres, és important en algunes situacions clíniques poder **mesurar** el veritable FG i conèixer quines són les limitacions per a determinar el FG "real". Clàssicament es defineixen tres situacions en les que és necessari conèixer la funció renal exacte i que són la necessitat d'administrar i ajustar fàrmacs d'eliminació renal i estret marge terapèutic, l'avaluació del donant viu i el trasplantament anticipat de donant viu.

Es parla de mesura del FG quan s'utilitza un mètode considerat "gold Stàndard". Això vol dir un mètode exacte, amb capacitat de classificar correctament cada individu. Però a la pràctica

diària els “gold standards” no són perfectes i també poden classificar erròniament un petit número d’ individus. Cal considerar-los, doncs, estàndards imperfectes<sup>27</sup>.

#### Aclariment renal i marcadors ideals de filtrat glomerular

La fisiologia renal va estar molt influïda pel llibre que Homer Smith va publicar al 1951: “The kidney: structure and function in health and disease”.



Gran part d’ aquest llibre està dedicat a la mesura del FG. Abans d’ell, Poul Bheberg, al 1926, havia afirmat que el ronyó no sols tenia funció secretora sinó també capacitat de filtrar urea i creatinina. Al 1929 Möller defineix el terme aclariment de urea i creatinina, i proposa l’ aclariment de urea com a forma d’avaluar la funció renal. Fou Smith, però, qui de veritat difon i fa popular el concepte d’ aclariment renal per a avaluar el FG.

L’ aclariment renal d’ una substància (marcador) es defineix com el volum de plasma rentat completament d’ aquella substància per unitat de temps (mL/min). Aquest concepte és aplicable a qualsevol substància, endògena o exògena, però per a ser considerat un mètode de referència, cal que aquest marcador compleixi uns principis fisiològics:

1. La seva producció i la seva concentració plasmàtiques han de ser constants si el FG no canvia
2. Ha d’ estar lliure al plasma, no lligat a proteïnes, i completament filtrat al glomèrul
3. No ha de ser secretat ni reabsorbit als túbuls renals
4. Ha de ser inert
5. Només pot ser eliminat pel ronyó
6. Ha de ser fàcil de mesurar, tant en plasma com a orina

L’ aclariment renal així es calcularia:

$$FG = \frac{\text{Concentració urinària } X \times \text{Volum urinari}}{\text{Concentració plasmàtica } X}$$

Aleshores caldrà dividir el filtrat obtingut per l’ interval de temps en que s’ hagi fet la col·lecció d’ orina.

En sentit estricte, la concentració plasmàtica s’ hauria de mesurar en sang arterial i no venosa, però els errors que en deriven són molt limitats.



En l'actualitat es segueix treballant amb un marcador exogen considerat gaire bé ideal, la inulina. La inulina s'injecta endovenosa i aleshores es manté en perfusió contínua per aconseguir concentracions plasmàtiques estables. Per tal de mesurar el volum i concentració d'inulina a orina, Smith proposava col·leccions d'orina per sonda vesical cada 10-15 min i repetir fins a 3 mesures, fent la mitjana de les 3. El pacient s'hidratava correctament per a millorar els resultats de la mesura. Ara, en canvi, no es fa servir el sondatge vesical i els intervals de col·lecció són de 60 min, per tal de minimitzar l'impacte dels errors en la recollida d'orina.

Cap marcador endogen ideal es coneix fins a l'actualitat. Tant urea com creatinina, els més utilitzats, tenen grans limitacions, principalment per què la creatinina és secretada i la urea reabsorbida pels túbuls renals. Per tant, la mesura del filtrat glomerular sempre es basa en marcadors exògens.

### **2.2.1 MESURA DIRECTE DEL FILTRAT GLOMERULAR**

És la mesura de l'aclariment urinari. Per tant, cal fer col·leccions d'orina després de l'administració d'un marcador exogen, habitualment endovenós, ja sigui en bolus o en infusió contínua. Formes modificades permeten l'administració de bolus subcutani. En qualsevol cas el marcador assoleix, per tal de ser vàlid, nivells plasmàtics estables.

### **2.2.2 MESURA INDIRECTE DEL FILTRAT GLOMERULAR**

L'aclariment plasmàtic també pot utilitzar-se per a mesurar el filtrat glomerular, avaluant com desapareix el marcador del plasma i evitant la complexitat i font d'errors que suposen les recollides d'orina. Però també té la seva complexitat. Cal utilitzar àrees sota la corba o anàlisi de la caiguda de nivells en plasma en estudis mono o bicompartimentals. Si s'utilitza la disminució del nivell en un estudi monocompartimental es requereix un estudi llarg, de 3 a 5 hores, o bé varies determinacions de forma precoç després de la injecció del marcador. A més, cal que el marcador es distribueixi i s'equilibri ràpidament en el medi extracel·lular. És per això que, per exemple, la Inulina no és útil per aquesta tècnica, i cal fer la mesura directe del filtrat per col·lecció d'orina.

Les diferències entre les mesures directes i indirectes poden ser degudes a aclariment extra renal, de forma que l'aclariment plasmàtic, indirecte, pot sobreestimar l'aclariment urinari, directe. I això és especialment cert per a filtrats glomerulars baixos. A més, l'aclariment plasmàtic sobreestima el FG en pacients amb edemes de moderats a severos ja que el volum de

distribució és major, i això sol ja condiciona una disminució de la concentració plasmàtica del marcador.

Una altra forma de mesura indirecte de l'aclariment plasmàtic és la utilització d'imatges externes dinàmiques de ronyó i bufeta, per mètodes isotòpics, durant l'exploració, ja sigui utilitzant TC o RMN. Això, però, complica força la determinació.

## **2.3 MÈTODES DE REFERÈNCIA: MARCADORS EXÒGENS**

### **2.3.1 INULINA:**

Encara avui l'aclariment urinari d' inulina es considera el "Gold Stàndard" de la mesura del FG.

La inulina és un polímer de fructosa que es troba en algunes plantes que l'utilitzen com a proveïdor d'energia en lloc de midó. Té un pes molecular de 5200 Da. Algunes plantes són especialment riques en Inulina, com la xicoira, l'all o el porro. Però els humans no la podem metabolitzar. Es considera un producte segur i no té cap efecte sobre el FG. A més, travessa la membrana glomerular, pel que no és probable que estigui lligada a proteïnes, i es filtra lliurement i totalment en el glomèrul. També ha estat demostrat que no es reabsorbeix ni s' excreta en el túbul renal. Si bé tots aquests estudis havien estat realitzats en animals i recolzaven un comportament idoni des del punt de vista fisiològic de la inulina, Shannon<sup>28</sup>, al 1935, es va infondre ell mateix una perfusió de inulina. D' aquesta manera es confirma el comportament de la inulina en humans de forma igual que en els animals. Després de la seva administració endovenosa, la inulina és excretada completament pels ronyons a l'orina, si bé quantitats insignificants també s'han detectat a la bilis.

La inulina és el marcador més estudiat en relació al seu comportament fisiològic i és considerat el "Gold Stàndard", essent exacte i reproduïble, però hi ha **algunes limitacions** per a el seu ús a la pràctica clínica:

-Té un **pes molecular relativament alt** (5200 Da) i això li dóna viscositat i dificulta la seva dilució en medi aquós, per tant, que assoleixi el seu volum de distribució ràpidament.

-Només funciona amb mètodes que determinin el seu **aclariment urinari** amb una **perfusió contínua endovenosa**, fet que dóna una complexitat important a tot el procediment. Requereix una perfusió endovenosa al matí, en dejú, i posteriorment extraccions seriadades de

sang i anàlisi d' orina en un període de 3 hores, assegurant en aquest període una correcta hidratació oral o endovenosa. La recollida d'orina, per a ser exacte, es realitza per sondatge vesical. Una part de les variacions intra-test en el filtrat glomerular que s'obté en diferents moments de l' estudi poden derivar del buidat no complet de la bufeta urinària, i arriben a ser del 7.5%.

-Hi ha una dificultat lligada a les **determinacions de la seva concentració en plasma i orina**, ja que la seva mesura no es troba estandarditzada. Així podem trobar variacions en els resultats del FG de +/- 10 ml/min en un mateix pacient segons el mètode utilitzat per a la seva determinació. A més, molts mètodes de mesura (a excepció dels enzimàtics) estan subjectes a interferència amb la glucosa, pel que la dificultat de mesura és especialment important en els pacients amb alteracions del metabolisme de la glucosa. Entre els mètodes de mesura de la inulina trobem els mètodes àcids, els enzimàtics i els nou mètodes per cromatografia líquida d'alt rendiment.

-La inulina no és fàcil d' aconseguir al mercat i el seu preu és elevat.

### **2.3.2 ALTRES MARCADORS EXÒGENS:**

En la actualitat disposem de nombrosos marcadors de filtració, isotòpics o no, més senzills i accessibles que la inulina, i que han demostrat un elevada correlació amb l' aclariment ***d'inulina***.

Aquests marcadors de FG no es basen en la seva fisiologia sinó en el seu comportament quan es comparen amb la inulina, i la correcció metodològica en aquests estudis pot ser la primera font d' error. Sovint aquests marcadors es comparen només en relació a la seva correlació amb la inulina, i així podria ocórrer que un marcador sobreestimés el filtrat en pacients amb correcte funció renal i el subestimés en pacients amb insuficiència renal, mostrant en el global de l' estudi una correlació perfecte. És per això que cal conèixer el biaix (la diferència mitjana entre els 2 resultats) i la precisió (la desviació estàndard respecte al biaix) abans d' avaluar el comportament d'un marcador exogen comparat amb la inulina.

També cal tenir en compte que aquests marcadors habitualment s' administren en bolus i no en perfusió contínua, simplificant moltíssim el mètode. Però els aclariments plasmàtics habitualment sobreestimen l'aclariment urinari, fet que també s'ha de valorar en comparar els dos mètodes.

### **<sup>51</sup>Cr-EDTA (Ethylenediaminetetra-acetic acid)**

<sup>51</sup>Cr-EDTA és un marcador isotòpic de molt baix pes molecular (292 Da). El seu lligam a proteïnes és menor del 0.5% . Donat els seu pes molecular tan baix és lliurement filtrat al glomèrul i en els estudis fisiològics que s'han fet es confirma que no és secretat ni reabsorbit en el túbul. En relació a la seva excreció extra renal, sembla que es pot excretar en saliva i femta en un percentatge inferior al 1%. Després de la seva administració, hi ha un percentatge aproximat del 4.5 % que quedarà retintut a fetge i ronyons, delectant-se radioactivitat 72 hores després de la seva infusió. La diferència entre l'aclariment total de <sup>51</sup>Cr-EDTA i l'aclariment urinari correspon a l'aclariment extrarrenal, i s'estima en 4 ml/min per a qualsevol grau de FG.

La mesura de <sup>51</sup>Cr-EDTA per la seva activitat nuclear és molt precisa i senzilla, per què té una vida mitjana molt llarga, de 27 dies. La quantitat de Crom que s'injecta és relativament petita i per això la radioactivitat a que s'exposa el pacient també ho és. Es calcula la dosi de radiació rebuda durant l' exploració de 0.011 a 0.0077 mSv, que és, per exemple, inferior a la rebuda a una radiografia de tòrax (0.02 mSv).

#### Estudis clínics

Els primers estudis amb <sup>51</sup>Cr-EDTA, tot i amb una metodologia qüestionable, foren realitzats als anys 60. Al 1966 Stacy i Thorburn<sup>29</sup> foren els primers que injecten <sup>51</sup>Cr-EDTA a crancs per estudiar el seu FG, reportant una correlació comparada amb inulina del 0.95. Al 1967 es comencen a realitzar estudis en humans. Gairebé tots els estudis són europeus, ja que el ús de <sup>51</sup>Cr-EDTA no està aprovat per la FDA i no està disponible a EEUU. Garnett, un metge especialista en medicina nuclear presenta els primers resultats en humans en el Lancet al 1967<sup>30</sup>. Aquest autor injectava una dosi única de <sup>51</sup>Cr-EDTA i mesurava la seva concentració als 30 minuts. El problema fou que Garnett va comparar els seus resultats amb l'aclariment de creatinina i no amb el d'inulina. Posteriorment el mateix Garnett compara aclariment urinari de <sup>51</sup>Cr-EDTA i d' Inulina i troba una correlació del 0.995. Més endavant es realitzen altres estudis comparant amb l'aclariment d'inulina i es confirma en tots una bona correlació. Froissar , al 2005, demostra un biaix de +3 ml/min comparat amb inulina, per tant, una lleu sobrestimació, i una precisió de +/-4 ml/min (el 95% dels resultats amb Crom estaran +/- 8 ml/min al voltant dels resultat amb Inulina. El millor estudi publicat, però, és el de Medeiros<sup>31</sup>, al 2009, demostrant a més una exactitud del 93 %. Per a aconseguir aquests resultats en exactitud, les mostres tardanes s'obtenien 6-8 hores després de la infusió.

## Fortaleses i limitacions

El  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  fou la primera alternativa a la inulina per a mesurar el FG. A Europa hi ha molta experiència amb l'ús d'aquest marcador. El seu perfil fisiològic és adequat i té una bona correlació amb Inulina i altres marcadors. És fàcil de mesurar i el seu cost és raonable comparat amb altres marcadors.

La seva principal limitació és que hagi de ser realitzat a un departament de medicina nuclear i el fet que no hagi estat reconegut per la FDA, de manera que no s'utilitza a EEUU.

### ***Tc-DTPA (Diethylenetriaminepenta-acetic acid)***

Tc-DTPA és un marcador isotòpic com el crom i també té un pes molecular baix (393 Da). DTPA pot marcar-se també amb Indi, però actualment s'utilitza més el Tecnesi 99. El Tc-DTPA també s'utilitza en el renograma isotòpic per mesurar diferencialment la funció de cada ronyó, i es pot mesurar externament amb una gamma càmera (mètode Gates), però aquest mètode no ofereix una precisió suficient per a ser considerat mètode de referència i es considera fins i tot menys eficaç que l'aclariment de creatinina. La precisió del Tc-DTPA quan es mesura aclariment en orina o plasma és igual de precís que els altres mètodes isotòpics.

Les dosis administrades de Tc-DTPA són totalment segures. De totes maneres, si s'associa al nefrograma, la dosi de radioactivitat és de 40 a 200 vegades superiors del FG per  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ .

La vida mitjana del Tc-DTPA és relativament curta, 6,05 hores, pel que la seva determinació s'ha de fer relativament ràpida després de la seva injecció, suposant això un inconvenient respecte del  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ .

La limitació més gran és el seu potencial lligam a proteïnes. Alguns autors descriuen una unió a proteïnes del 2 al 13%, pel que el FG estaria infraestimat. De totes maneres, aquesta unió tan alta a proteïnes podria explicar-se per la manca de puresa de les primeres preparacions de que es disposava. Carlsen al 1980<sup>32</sup> va demostrar que el comportament del Tc-DTPA comparat amb el  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  era diferent segons les diferents preparacions comercials que s'utilitzaven.

Una altra limitació és la manca d'estudis fisiològics, si bé al 1972 es va realitzar un estudi en gossos (Klopper<sup>33</sup>) que descarta la secreció o reabsorció tubular del mateix.

## Estudis clínics

Hi ha força estudis que comparen Tc-DTPA amb altres marcadors. Es comencen a realitzar als anys 70. Klopper al 1972 és un dels pioners en aquests estudis. En els primers estudis es compara amb iotalamat, però són sèries curtes; el primer estudi comparant amb inulina és del 1984 (Rehling). En un estudi de 1989, amb una metodologia molt correcta, Lewis confirma un biaix excel·lent del Tc-DTPA respecte a la inulina, proper a 0, però la precisió no resulta tan satisfactòria, +/- 18 ml/min. Sembla que el comportament del mètode era molt correcte en pacients amb malaltia renal crònica, però en subjectes sans es sobrestima l' aclariment en 12 ml/min. Caldrien més estudis metodològicament correctes per a confirmar aquest marcador com a mètode de referència.

#### Fortaleses i limitacions

Presenta similars avantatges i limitacions respecte dels altres marcadors isotòpics i, és clar, la necessitat de disposar d'un Servei de Medicina Nuclear per a la seva realització. El preu és força assequible, i el fet de la seva vida mitjana curta dificulta una mica més la tècnica en relació a <sup>51</sup>Cr-EDTA. Un dels seus avantatges respecte d'altres marcadors és la possibilitat de combinar-lo amb el renograma i veure l' activitat diferencial de cada ronyó. Manquen encara estudis per a confirmar el seu comportament fisiològic. És possible, però, que en conjunt sigui una mica inferior a <sup>51</sup>Cr-EDTA per avaluar l' aclariment plasmàtic, especialment pel seu lligam a proteïnes plasmàtiques.

Una de les limitacions és que no s'ha fet cap esforç d'estandardització a EEUU.

#### ***Iotalamat***

És un derivat del àcid tri-iodebenzoic utilitzat com a contrast, especialment en la urografia endovenosa. El seu pes molecular és de 637 Da i es distribueix lliurement en el medi extracel·lular. Històricament, no és el primer agent de contrast utilitzat per a mesurar el FG, ja que altres derivats d'aquest àcid ja van ser provats als anys 50. No obstant, en general aquests derivats han mostrat una secreció tubular que desaconsella el seu ús com a marcador de filtrat. Per això, a partir dels anys 60 és centren els estudis en el iotalamat.

L'interès per iotalamat augmenta des de 1965, quan els estudis de Sigman assenyalen que el lligam a proteïnes és menor del 3%, fet que era una de les condicions d' un marcador de filtrat, ja fos exogen o endogen. Aquests resultats seran confirmats en tots els estudis posteriors, i Sigman proposa canviar el marcatge de Iode 131 a iode 125, que el fa molt més estable, aconseguint així una vida mitjana de 60 dies. Els estudis de fisiologia es realitzen

posteriorment. Quan s'injecta el marcador a peixos aglomerulars, només un 3% del marcador injectat apareix a l'orina. L'absència de secreció i reabsorció tubular és confirmada en models en gossos (Griep i Nelp, 1962). Però aquests resultats no es confirmen en un model murí d'Odling al 1985. Aquest autor observa en rates una secreció tubular (tot i fer servir inhibidors de la secreció tubular) i posteriorment, en 6 individus sans, observa que l'otalamat sobreestima l'aclariment d'inulina, però aquesta secreció resulta reversible quan es fan servir inhibidors (probenecid). En pacients anèfrics, l'excreció extrarrenal és de 4 a 8 ml/min, però s'inhibeix quan es satura el tiroides amb iode, fet que fa suposar que l'excreció extrarrenal es troba al tiroides. També s'ha descrit en animals una mínima excreció biliar. Comparant l'aclariment plasmàtic total amb l'aclariment renal en subjectes sans, sembla que aquest és de 6 ml/min (Back, 1988). En aquest sentit Dowling<sup>34</sup> troba un aclariment extra-renal de 10 ml/min, i que es manté constant per a qualsevol nivell de funció renal. Aquests aclariments no renals són significatius i cal tenir-los en compte, especialment en pacients amb malaltia renal crònica.

El iotalamat és un producte segur, però hi ha la possibilitat d'al·lèrgia a iode. La dosi de radiació utilitzada és molt baixa, molt inferior a la d'una radiografia de tòrax.

En ser el seu pes molecular tan baix, al igual que el <sup>51</sup>Cr-EDTA, pot realitzar-se en protocols senzills, amb infusió d'un bolus únic. De fet, és l'únic marcador que es pot administrar en infusió subcutània, mantenint concentracions estables en plasma de 60 a 90 min després de la infusió.

El iotalamat pot ser mesurat per mètodes "freds", no isotòpics. Per mètodes de fluorescència, que també es poden utilitzar per mesurar iohexol. Per aquesta tècnica els àtoms de iode s'ionitzen. Quan l'àtom de iode torna al seu estat basal emet una radiació que pot ser quantificada. Guesry<sup>35</sup> va trobar una correlació perfecta entre la mesura isotòpica i la mesura per radiació. També es pot determinar per electroforesi, si bé aquesta tècnica només s'utilitza a la Clínica Mayo. Altres mètodes de mesura de iotalamat és HPLC, essent aquest un mètode específic, sensible i reproduïble. Una tècnica nova de mesura basada en espectrometria de masses ha estat proposada per a la seva determinació. Té una correlació correcta amb els mètodes d'electroforesi (0'8) i un biaix excel·lent, si bé la precisió és menys destacable (13.7%). Això vol dir que el 95% de les mesures en un mateix subjecte poden variar +/- 28% segons la forma en que és mesurat

Estudis clínics:

Iotalamat fou utilitzat per primera vegada com a marcador del filtrat glomerular per Sigman al 1965. El marcava amb iode 131 i va mirar el comportament en 10 subjectes i posteriorment en

16, comparant amb inulina. Amb les limitacions de la mostra tan petita, va trobar una correlació propera a 1. També es van confirmar aquests resultats amb Iode 125. Des d'aleshores s'han fet molts estudis, i cal destacar que molts d'ells han utilitzat inulina com a mesura del filtrat. Així s'ha confirmat un bon comportament del marcador, especialment en referència al seu aclariment urinari, i especialment en subjectes amb malaltia renal crònica. En subjectes sans els resultats són més qüestionables i tendeixen a sobrestimar el filtrat en comparar amb inulina: +20/ml/min (Perrone 1990<sup>36</sup>). El biaix sembla acceptable, però la precisió és de 11 ml/min, i és especialment poc precís per a filtrats elevats.

#### Fortaleses i limitacions

Iotalamat pot ser mesurat per HPLC o mètodes radiològics o mètodes isotòpics. Però no existeix la certesa que totes les formes de mesura siguin equivalents. És el marcador més estudiat des d'un punt de vista fisiològic, juntament amb inulina, però hi ha raons per pensar que aquest marcador pot ser secretat pels túbuls, i també té un aclariment extrarrenal significatiu. Possiblement aquestes són les raons per la lleu sobrestimació del filtrat respecte la inulina, especialment amb nivells elevats de filtrat. Una altra limitació és la prevalença d'al·lèrgia a iode en la població.

Malgrat aquestes limitacions segueix essent un marcador molt utilitzat, de fàcil utilització i resultats similars a la inulina, i amb molt poca variació interindividual.

És el marcador més utilitzat a USA, i això condiona que hagi estat utilitzat per a la creació de les noves fórmules d'estimació basades en creatinina<sup>37</sup> (Levey 1999).

#### ***Iohexol***

El Iohexol és un contrast iodat no iònic que s'utilitza habitualment per a fer mielografies. Amb un pes molecular de 821 Da ha estat el darrer marcador proposat per a la mesura del FG. Els primers estudis en humans són del 1980, i es confirma que el Iohexol és segur i que es filtra lliurement pels ronyons i sembla tenir un major aclariment urinari comparat amb el <sup>51</sup>Cr-EDTA (Aakhus, 1980). Es distribueix àmpliament a l'espai extracel·lular, fins i tot en pacients amb malaltia renal crònica o obesitat. No afecta de cap manera al FG i el seu lligam a proteïnes és poc significatiu, 1.5 % (Mutzel 1980)<sup>38</sup>. Les seves propietats físiques el fan un bon marcador en protocols senzills. Alguns autors, però, refereixen un aclariment extra renal mínim, però no 0. Back, al 1988, troba una diferència entre aclariment total i aclariment urinari de 6.2 ml/min en individus sans, si bé altres autors troben un aclariment extra renal inferior a 2 ml/min en



pacients anúrics (Frennby 1994), fet que altres estudis posteriors en malalts renals confirmen (Nossen 1995). A diferència del iotalamat, no hi ha gaire estudis sobre el comportament tubular del iohexol.

El iohexol, com el iotalamat, pot també ser mesurat per diferents tècniques. El primer utilitzat fou HPLC, que és molt sensible, específic i reproduïble. Aquest comportament podria permetre fins i tot la seva determinació en mostres perifèriques amb una petita punció als dits. A més, les mostres obtingudes són estables fins i tot a temperatura ambient. El mètodes de mesura basats en radiologia estan menys validats i podrien tenir un pitjor comportament.

Actualment hi ha grans sèries que confirmen la seva seguretat, com la de Suècia, del Nilsson-Ehle i Grubb, amb 1500 determinacions. Aquesta seguretat possiblement està relacionada amb les baixes dosis de contrast que cal administrar i sempre que s' excloquin pacients al·lèrgics al iode.

Estudis clínics:

El primer estudi clínic que fa referència a iohexol com a marcador de referència va ser del 1983 (Olsson) Comparava, en 10 subjectes sans, l' aclariment urinari de iohexol comparat amb  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA, i va concloure que la mesura de l'aclariment era superior amb iohexol respecte del  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA (110 vs 96 ml/min). En aquest estudi es van utilitzar dosis elevades de iode, de 375 a 500 mg de I/Kg; posteriorment aquestes dosis s'han reduït dràsticament ja que s' ha confirmat el mateix comportament amb dosis molt petites. Hi ha dos estudis comparant aclariment urinari de iohexol amb inulina (Brown 1991, Perrone 1990) amb molt bon resultats.

Avantatges i limitacions:

El iohexol és el mètode més senzill per a mesurar el filtrat glomerular.

Pot utilitzar-se en qualsevol pacient excepte els al·lèrgics al iode. La mesura més precisa és la determinació per HLPC. El seu cost és baix, tant pel que fa al marcador com a la seva determinació per HLPC.

És important destacar que en el cas de iohexol hi ha un control de qualitat externa del laboratori, i les variacions inter laboratori de la seva determinació són inferiors al 5 %.

Entre les seves limitacions, la manca de coneixement del comportament fisiopatològic d' aquest marcador, especialment a nivell tubular, i el fet que pocs estudis l'han comparat amb inulina.

### 2.3.3 COMPARACIÓ ENTRE MÈTODES DE REFERÈNCIA

Les limitacions més importants alhora de comparar el comportament d' aquests diferents marcadors fan referència al fet que en general són mostres petites i sovint es comparen diferents mètodes, no sols diferents marcadors.

Tenint en compte aquestes limitacions, sembla que hi ha una bona concordança (biaix +/-SD) entre la mesura de l'aclariment plasmàtic de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  i Tc-DTPA (1.91 +/- 6.1 ml/min) i també entre aclariment plasmàtic de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  i iohexol (-0.16 +/-6.17 ml/min)

## 2.4 ESTIMACIÓ DEL FILTRAT GLOMERULAR

A la pràctica clínica no és factible **mesurar** el filtrat glomerular real de forma sistemàtica i per això habitualment realitzem la seva **estimació**.

Habitualment es realitza la determinació de creatinina plasmàtica com índex de FG, que és el marcador endogen més utilitzat, però el seu valor està afectat per factors diferents de la funció renal, especialment en relació a la massa muscular i la dieta.

En un intent de minimitzar errors, es realitza l'estimació del filtrat glomerular per equacions que busquen corregir els factors no renals que poden afectar els valors de creatinina.

En general el comportament d'aquestes fórmules es força correcte quan el FG és baix, però quan el FG s'acosta a la normalitat deixen de ser tan precises, de manera que sovint és difícil discriminar entre individus amb FG normal baix i aquells que tenen MRC, fins el punt que moltes equacions d'estimació no ofereixen valors numèrics de FG quan aquest és superior a 60ml/min/m<sup>2</sup>.

Hi ha situacions, però, en que és important conèixer el veritable filtrat glomerular, encara que aquest es trobi dins els límits de la normalitat, i aquestes serien, entre d'altres, l'administració de fàrmacs d'excreció renal amb estret marge terapèutic o l'acceptació o no d'un potencial donant renal<sup>39</sup>:

FINALITAT CLÍNICA	GFR
Diagnòstica	Detecció de Malaltia Renal Progressió de la Malaltia Renal Avaluació donant renal
Pronòstica	Risc de complicacions associades a la MRC Risc de mortalitat associat a la MRC
Tractament	Ajust de tractaments d'excreció renal i estret marge terapèutic

En aquests casos cal conèixer quina exactitud esperem de les fórmules d'estimació o si ens cal realitzar la mesura del FG.

Quan avaluem el comportament dels mètodes d'estimació, el primer que cal tenir en compte és que hi ha molts factors que influeixen en el resultat final, de manera que el valor del FG que obtindrem pot ser més o menys proper al valor "mesurat" del filtrat glomerular. I encara més, cal prendre consciència que aquest valor mesurat per mètodes considerats "gold Stàndard" també ha estat determinat amb unes limitacions que hem vist prèviament, pel que tot plegat sovint prenem decisions clíniques amb valors de filtrat glomerular que estan calculats de forma "inexacte".

#### **FILTRAT GLOMERULAR: ESTIMAT - MESURAT - REAL**

I és en aquest sentit que ens adonem de la importància de la determinació del marcador més utilitzat per a l'estimació del FG, la creatinina.

Les cases comercials, responsables de la producció de kits per a la mesura de la creatinina, també es plantegen la necessitat de treballar sabent que hi ha errors inherents als mètodes de mesura, però que cal limitar-los per tal de fer aquell mètode de mesura acceptable clínicament.

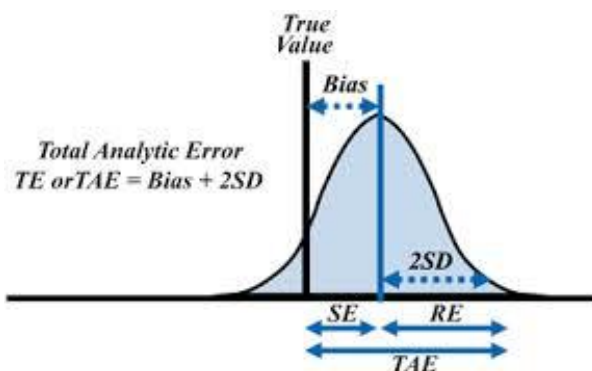
Per això es defineix el concepte d'**Error Mèdicament Permissible**, i es considera que el funcionament d'un mètode de mesura és acceptable quan els errors observats són menors que l'error considerat mèdicament permissible<sup>40</sup>. Una altra forma de definir-lo, l'Error Mèdicament Permissible és el màxim error que es pot tolerar en un mètode de mesura abans que la presa de decisions mèdiques es vegi afectada negativament.

No hi ha criteris universals, doncs, per a definir l'error mèdicament permès, ja que no depèn dels tests ni les variacions dels resultats, sinó de les conseqüències clíniques que se'n derivaran.

La literatura científica analitza els errors associats a aquests tests bioquímics en tres formats:

DESVIACIÓ ESTÀNDARD(SD) O COEFICIENT DE VARIACIÓ (CV), que es relaciona amb la precisió  
BIAX o error sistemàtic

ERROR TOTAL, que inclou error sistemàtic (biaix) i error de precisió (desviació Standard), i es relaciona amb la exactitud. Així, doncs, l'error total és la suma dels errors definits que afecten l'exactitud d'un mètode analític.



Així, quan practiquem un test bioquímic per a determinar el valor de la creatinina, el resultat d'aquest test tindrà una EXACTITUD que serà el resultat de la suma dels errors de biaix i de precisió.

La fórmula per a calcular l' error total o Exactitud és

$$ET = Bias + Z \cdot SD$$

Un cop definit l' error medicament permisible, definim així l'Error Total, que acceptaríem en la pitjor de les situacions. Cal assegurar sempre que els errors inherents a un mètode de mesura no impactin negativament en una decisió mèdica

## 2.4.1 DEPURACIÓ RENAL-FILTRAT GLOMERULAR

El filtrat glomerular es mesura tradicionalment com l'aclariment del plasma d'una substància concreta o marcador.

L'aclariment d'aquest marcador és la quantitat d'aquesta substància eliminada del plasma dividida per la mitjana de la seva concentració en plasma durant el temps que dura la mesura. S'expressa en mols o pes del marcador per volum per temps. Representa el volum de plasma que seria completament netejat del marcador per unitat de temps<sup>41</sup>.

En condicions òptimes, mesurant la concentració del marcador en plasma i orina es pot calcular acuradament el FG. A més, si assumim que no hi ha eliminació extra renal ni secreció o reabsorció tubulars, aleshores podem calcular-lo com

$$FG = \frac{[O] \times V_o}{[P] \times T}$$

On [O] concentració marcador en orina,  $V_o$  volum orina, [P] concentració mitjana en plasma, T temps que dura la col·lecció orina

Malauradament, tant la secreció tubular com la reabsorció tubular, entre d'altres, són causa que l'estimació del FG sigui sobre o infraestimada. Si les condicions fossin òptimes, la concentració del marcador en plasma només seria dependent del FG.

Quan la quantitat del marcador que conté o s'afegeix al plasma, ja sigui endogen o exogen, és constant i sempre que no hi hagi eliminació extra renal ni tampoc secreció ni reabsorció tubular, el FG és igual al invers de la concentració plasmàtica del marcador multiplicat per una constant. Aquesta constant és la quantitat excretada per filtració glomerular que, en condicions estables, ha de ser igual a la quantitat que es va afegint al plasma.

Per a això, cal que el marcador utilitzat tingui les condicions ideals, fet que no existeix a la pràctica clínica, però aquesta definició pot ser una referència per valorar avantatges i inconvenients dels tests utilitzats per a calcular el FG<sup>42</sup>.

### **Marcador ideal de filtrat glomerular**

La seva producció ha de ser constant en totes les situacions, de manera que els canvis en plasma siguin inversament proporcionals als canvis en el filtrat glomerular multiplicat per una constant.

Aquesta constant seria determinada per cada individu mesurant la raó d'excreció urinària del marcador. Per tant, una sola determinació en plasma seria suficient per a calcular acuradament el FG de cada pacient, sempre i quan la funció renal no canviés tan ràpidament que condicionés canvis en la concentració plasmàtica que impossibilitessin assolir un estat d'equilibri ("Steady State"). Les mateixes condicions caldrien per utilitzar un marcador exogen, a més de ser necessari que sigui segur, fàcil d'administrar i assumible econòmicament.

Ja sigui endogen o exogen, un marcador ideal es distribueix lliure i ràpidament en l'espai extracel·lular, sense lligar-se a proteïnes, i és filtrat lliurement al glomèrul. No es reabsorbeix ni es secreta al túbul, i no és degradable, de forma que la seva eliminació del plasma depèn exclusivament del FG. Ha de ser fàcil de mesurar en plasma i orina, i res ha d'interferir en la seva determinació. A més, ha de tenir un coeficient de variació baix intra i interindividual.

Aquest marcador ideal encara no ha estat trobat, i el més semblant a ell són els marcadors dels mètodes de mesura del FG anomenats Gold Standard.

Els marcadors que utilitzem en l'actualitat es salten molts d'aquests principis en major o menor mesura. De totes maneres, aquestes mancances són acceptables per què permeten un grau important d'informació del FG a un cost acceptable.

Sovint no ens hem de plantejar quin test és millor en general, sinó quin test és el més adequat per a cada situació clínica concreta<sup>41</sup>.

## **2.4.2 MARCADORS ENDÒGENS DE FILTRAT GLOMERULAR**

### **2.4.2.1 Urea plasmàtica**

La urea fou un dels primers marcadors endògens utilitzats per a calcular el FG. Té poques qualitats com a marcador ideal, i la seva concentració plasmàtica és tan variable que ha demostrat ser un marcador molt pobre del FG. Per començar, la seva producció depèn enormement de la ingesta proteica. Una quarta part de la urea generada es metabolitza al budell, però es recupera l'amoni que es converteix novament en urea, de forma que la gran majoria d'urea és secretada pels ronyons. Té un pes molecular de 60 Da i es filtra lliurement al ronyó, però també pot ser reabsorbida i, a més, la quantitat de reabsorció tubular és molt

variable. La reabsorció d'urea va molt lligada a la reabsorció d'aigua. En situacions de diüresi important i baix nivell d'hormona antidiürètica, els tubs col·lectors renals són gairebé impermeables a la urea, mentre que en casos de disminució del volum intravascular efectiu, disminució del flux tubular renal o augment d'hormona antidiürètica, la seva reabsorció és força significativa<sup>43</sup>.

La concentració d'urea o nitrogen ureic (BUN) en el plasma està determinada per molts factors no renals; així podem trobar increments de la seva concentració en la disminució de volum plasmàtic induïda per diürètics o la insuficiència cardíaca congestiva. També es veuen increments davant una ingesta proteica elevada, un sagnat intestinal o l'administració de tetraciclins. Per altra banda, veiem disminució de la seva concentració en individus que abusen de l'alcohol o que tenen hepatopaties cròniques<sup>43</sup>.

### **Aclariment d'urea**

Donada la reabsorció tubular d'urea, l'aclariment urinari d'urea habitualment infraestima el FG, i pot arribar a obtenir un valor del 50% del FG mesurat per altres tècniques. De la mateixa manera que per la urea plasmàtica, l'estat d'hidratació determina significativament el seu aclariment urinari i el fa molt variable. De totes maneres, aquesta infraestimació i el grau de variabilitat en funció de l'estat d'hidratació afecten menys als individus amb malaltia renal crònica.

La determinació de l'aclariment d'urea es realitza mesurant l'excreció urinària d'urea. L'exactitud de qualsevol tècnica basada en la mesura d'una excreció urinària comporta els problemes associats a una correcta col·lecció d'orina. La recollida d'orina de 24 hores suposa molts inconvenients als pacients i resulta complexa per a molts d'ells. Caldria instruir correctament als pacients en buidar la seva bufeta abans de començar la col·lecció i posteriorment recollir tota la orina durant exactament 24 hores. La determinació de creatinina excretada ens pot ajudar a detectar recollides d'orina incomplertes. Les recollides de menys temps milloren l'adherència dels pacients però fan referència només a una part del dia, sabent que el FG té unes variacions diürnes. Un altre factor important en aquestes recollides és el buidat no complet de la bufeta, problema que s'obviaria si es realitzés sondatge vesical, però aquest comporta incomoditats, riscos i inconvenients que el fan no acceptable.

### 2.4.2.2 Creatinina plasmàtica

La creatinina és un producte metabòlic de la creatina i la fosfocreatina que es troben gairebé exclusivament al múscul. Per això, la creatinina és proporcional a la massa muscular i això fa que tingui poques variacions dia a dia. No obstant, en períodes llargs de temps si es poden trobar diferències de massa muscular, al igual que en diferents edats i sexes.

Un altre factor limitant és la dieta, ja que la creatina que conté la carn que ingerim es converteix en creatinina i pot suposar fins un 30% de la creatinina excretada. La conversió de creatina a creatinina pot ocórrer durant la cocció i s'absorbeix ràpidament des del tracte gastrointestinal, comportant elevacions ràpides en la creatinina sèrica.

El pes molecular de la creatinina és petit, de 113 Da, es filtra lliurement al glomèrul i està poc lligada a proteïnes, però també és secretada pel túbul renal. Aquesta secreció pot ser bloquejada administrant fàrmacs concomitants, com Cimetidina, Trimetroprin, Pirimetamina i dapsona.

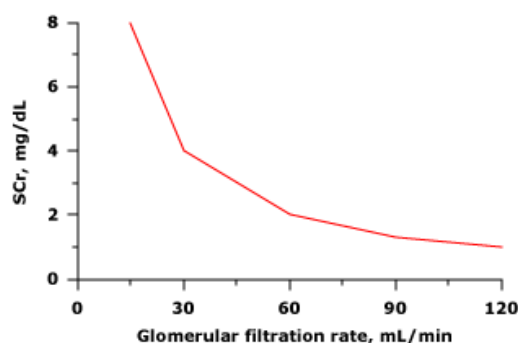
Cimetidina: Antagonista dels receptors H2 Histamina, inhibidor de la secreció tubular de cations

Trimetroprin: Antibiòtic bacteriostàtic que inhibeix la síntesi de folat i així la via de les purines. Inhibeix la secreció tubular.

Dapsona: Sulfona utilitzada en les dermatitis herpetiformes, acné i lepra. Inhibeix la formació de l'àcid paraminobenzoic inhibint la síntesi d'àcid fòlic efectiu.

Pirimetamina: Inhibidor síntesi àcid fòlic. Utilitzada en la infecció per malària i toxoplasma.

### Creatinina sérica i filtrat glomerular



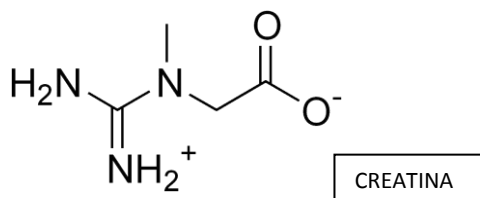
Idealized steady-state relationship between the serum creatinine concentration (SCr) and the GFR. A fall in GFR decreases creatinine filtration and produces a proportionate rise in the serum creatinine concentration.



Si la secreció de creatinina fos constant al túbul, les diferències en la concentració de creatinina plasmàtica i l'aclariment renal podrien reflectir diferències en el FG, però aquesta secreció de creatinina és molt variable per a un mateix individu al llarg del temps o per diferents individus. El que és encara més complexa d'interpretar és la variació en la secreció tubular que ocorre en diferents estadis de la malaltia renal, de manera que la secreció augmenta quan disminueix la funció renal, de forma que la disminució de funció renal que es veu en la malaltia renal podria ser molt més ràpida del que reflecteix la creatinina en sèrum o el seu aclariment.

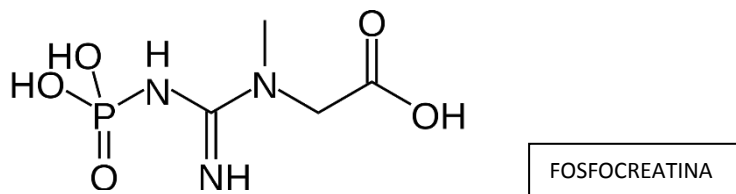
La degradació extra renal de creatinina també augmenta quan disminueix la funció renal i pot arribar a compensar la disminució en la excreció urinària de creatinina quan disminueix el filtrat glomerular, fet que es produeix a través de degradació de la creatinina per bacteries en el budell, de manera que la creatinina en plasma pot no reflectir la veritable davallada de la funció renal.

### Creatina i metabolisme de la creatina



El metabolisme de l'energia es basa en la síntesi i degradació d'ATP/ADP. La síntesi de fosfats amb alta energia (ATP) es produeix per la glicòlisi a les mitocòndries; el seu consum es produeix en tots els teixits que disposen de ATPases, i es basa en la conversió d'ATP en ADP<sup>44</sup>.

Però això només és exclusivament així en els teixits que no tenen Fosfocreatina (PCr) ni creatinquinasa (CK), com és el fetge.



La creatina es una molècula que intervé en l'intercanvi de fosfats d'alta energia en alguns teixits que disposen dels enzims necessaris per a la seva síntesi o degradació. Els teixits que disposen de CK solen tenir demandes d'energia molt elevades i fluctuants, com el múscul esquelètic i cardíac, els fotoreceptors de la retina, el sistema nerviós central i els espermatozoides. CK és capaç de transferir de manera reversible el fosfat del grup ATP a la Creatina, formant ADP i fosfocreatina. El sistema de la fosforització de la creatina és molt flexible i s'adapta a la fisiopatologia i necessitats específiques de cada teixit, essent fins i tot capaç de modificar-se segons les necessitats, com és el cas de la fosfocreatina en el múscul esquelètic en funció de l'entrenament o estimulació elèctrica. La creatina i la fosfocreatina, en relació amb l'ATP i l'ADP, són molècules molt més petites i amb menor càrrega negativa, pel que es poden acumular en concentracions molt superiors. Així, els teixits que tenen cèl·lules amb creatina quinasa poden tenir un flux molt més elevat de fosfats d'alta energia.

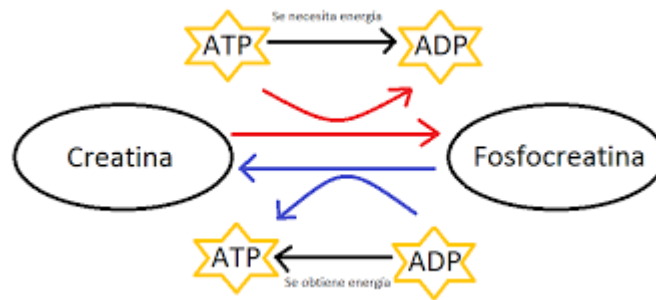
En el cas del múscul, la fosfocreatina és un acumulador d'energia que recarrega el ADP generant nou ATP. Els músculs contenen 3-4 vegades més fosfocreatina que ATP. La creatinina és el seu metabolit inactiu, un aminoàcid d'origen no proteic.

### **Síntesi de Creatina**

Els músculs no són capaços de sintetitzar la creatina i és per aquesta raó per la qual la prenen del torrent sanguini. La creatina constitueix la font immediata i directa per regenerar ATP, un constituent energètic de les cèl·lules musculars. Una altra de les funcions de la creatina és la de regular el pH mitjançant dissolucions tampó a les cèl·lules. La presència d'aquest magatzem de reserva manté els nivells de l'ATP/ADP (necessaris per desenvolupar energia muscular ràpidament) tan alts com per actuar en cas de demanda d'energia muscular anaeròbica urgent. Una gran part de la creatina generada per l'organisme és transportada a través de la sang cap als diferents teixits com poden ser cervell, fetge, testicles, ronyons i molt especialment a la massa muscular, que sol absorbir i emmagatzemar entre un 95% al 98% del total de la creatina en dos tipus de composts: la creatina lliure (es compon aproximadament d'un 40% del total de la creatina muscular) i la fosfocreatina (prop d'un 60%). Els teixits que més creatina absorbeixen són: les fibres musculars de contracció ràpida (fibres Tipus II), els espermatozous i les cèl·lules fotoreceptores de la retina. La quantitat de creatina al cos disminueix amb l'avenç de l'edat.

Hi ha 2 enzims responsables de la síntesi de creatina: L'Arginina glicina aminotransferasa (AGAT) i la S-adenosil L-metionina N-guaninoacetat (GAMT). Aquests enzims no s'han detectat en invertebrats però sí en la majoria de vertebrats. En alguns invertebrats, però, s'han detectat quantitats significatives de creatina, fosfocreatina i creatina quinasa en teixits específics com els espermatozoides. Es creu que aquesta creatina prové de la ingesta o bé de l'entorn, ja que cap dels enzims necessaris per a la síntesi de creatina s'ha detectat en aquests organismes. En els mamífers, el pàncrees conté elevada quantitat d'aquests enzims, els ronyons tenen elevada quantitat d'AGAT però poc GAMT i el fetge, en canvi, té elevades quantitats de GAMT però nivells molts baixos de creatina i creatinaquinasa, i relativament poc AGAT. És més, alguns animals de laboratori com les rates tenen absència completa de AGAT al seu fetge. Per tant, i segons aquestes troballes, la síntesi de creatina començaria amb la formació de guanidina acetat en els ronyons i a partir d' aquí passaria a la sang i arribaria al fetge, on es metilaria a creatina per la GAMT. Des del fetge, la creatina s'aboca a la sang i és captada pels teixits que utilitzen creatina. En el cas dels humans, sembla que la síntesi de creatina seria més important en el fetge mentre que el ronyó jugaria un paper molt secundari. A més, AGAT també s'ha detectat en concentracions elevades en melsa, cor, pulmons, cervell i testicles i, en el cas del múscul, l' activitat GAMT sembla que pot ser suficient per a la síntesi de tota la creatina que necessita aquest teixit.

Les concentracions als teixits de creatina i fosfocreatina són variables: molt elevades al múscul esquelètic, cor, espermatozoides i fotoreceptors de la retina; mitjanes al cervell, teixit adipós, budell, vesícules seminals, cèl·lules endotelials i macròfags i baixes al fetge, ronyons, melsa, pulmó, cèl·lules sanguínies i plasma. L'activitat de la creatina quinasa i la quantitat de creatina en cada teixit està molt relacionada amb la concentració d'ARNm pel transportador de creatina, amb dues excepcions: el ronyó té molta més activitat del transportador que el que s' esperaria per la poca activitat de fosfocreatina de que disposa; es creu que això és degut a la reabsorció tubular de creatina de la orina primària. D'altra banda, el fetge té força creatina però poca creatina quinasa, i això es relaciona amb la seva capacitat de síntesi de creatina que serà utilitzada en altres teixits.



### Degradació de creatina i fosfocreatina

La major part de la degradació de creatina a creatinina és un procés espontani, irreversible i no dependent de cap enzim.

Una fracció constant de la creatina (1.1%) i de la fosfocreatina (2.6%) són convertides diàriament a creatinina. Això vol dir que un home d' aproximadament 70 Kg té 120 g de creatina al cos (Creatina més fosfocreatina) i convertirà 2 g a creatinina diàriament. Aquest 2 g de creatina que es perden es recuperen a partir de la dieta o de la síntesi de nova creatina. En el cas de la dieta, per exemple, aquests 2 g es podrien recuperar amb la ingesta de 500 g de carn crua.

Un cop es genera creatinina, aquesta substància és no iònica i permeable a les membranes, de manera que difon ràpidament dels teixits a la sang i s'excreta pels ronyons a l'orina.

Més del 90% de la creatinina al cos es troba en el múscul, i la degradació a creatinina és pràcticament constant, pel que l'excreció de creatinina en orina és una mesura grollera de la massa muscular d'un individu.

### Regulació del metabolisme de la creatina

#### Regulació AGAT:

La reacció AGAT (formació de guanidina-acetat) és el pas limitant més important de la síntesi de creatina. De fet, la pròpia creatina fa un feedback negatiu sobre l'acció d'AGAT, possiblement per tal de conservar els aminoàcids essencials de la dieta arginina i metionina.

En el cas de dèficit d'àcid fòlic la síntesi de creatina es troba molt limitada i la concentració en sèrum disminueix. En aquest cas hi ha un augment en l'expressió de l'enzim AGAT, mentre que en el cas d'augmentar la concentració de creatina en sèrum (ja sigui per ingesta de suplementes de creatina o per increment en la seva síntesi) l'expressió d'AGAT disminueix. De totes maneres, la vida mitjana d'AGAT en animals d'experimentació és de 2-3 dies, pel que aquestes adaptacions no són immediates.

L'activitat d'AGAT també pot ser modulada per la dieta o per factors hormonals. Per exemple, la tiroïdectomia o la hipofisectomia són causa de disminució en l'activitat AGAT, disminució que pot recuperar-se si s'administra tiroxina o hormona de creixement.

En cas de dietes deficitàries (dejú perllongat, dietes sense proteïnes, dèficit de vitamina E, diabetis induïda per estreptozocina) o malaltia es produeix una disminució dels nivells d'AGAT.

L'activitat d'AGAT també es pot modificar per les hormones sexuals: els estrògens disminueixen la seva activitat mentre que els andrògens l'incrementen.

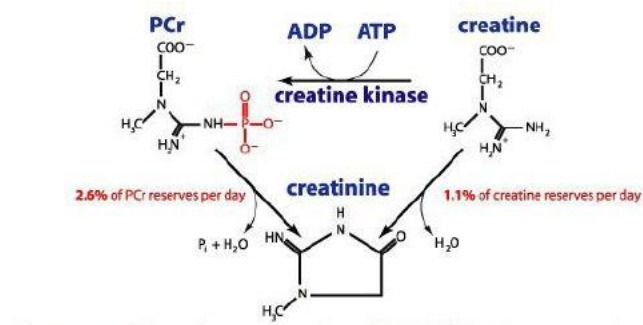
### Regulació del transport de Cr, PCr, ADP i ATP en les membranes biològiques

El metabolisme de la creatina està regulat per tots els passos dels seus metabòlits a les membranes. Primer l'arginina ha d'entrar a la mitocondria per a formar guanidina-acetat al pàncrees i als ronyons. Després aquesta passa a la sang i es dirigeix al fetge, on es forma la creatina. Aquesta és alliberada al torrent sanguini i captada pels teixits que tenen creatina-quinasa. Aleshores, un cop dins les cèl·lules, Creatina, fosfocreatina, ADP i ATP han de poder difondre o ser transportats des de la mitocondria als llocs on es necessita l'energia dels fosfats.

Per tal que la creatina sigui captada pel múscul, cervell, cor o ronyó s'utilitza un transportador de creatina Na-Cl dependent. Aquest transportador també està afectat per la dieta i les hormones, i actua de forma inversament proporcional a la quantitat de creatina en sèrum.

### Degradació de creatina i creatinina per microorganismes

Si bé en humans el pas de creatina a creatinina no és enzimàtic, hi ha fongs i bacteries que sí tenen activitat enzimàtica i són capaces de degradar creatina a creatinina i degradar també la creatinina. En el cas de la flora bacteriana del colon, aquesta degradació podria ser rellevant per a disminuir el pool de creatinina en pacients afectes de malaltia renal crònica i xifres elevades de creatinina en sang. Aquests microorganismes poden utilitzar la degradació de la creatinina com a font de nitrogen.



## Mesura de la creatinina

La creatinina és segurament el valor bioquímic que més variabilitat presenta entre laboratoris respecte dels límits superiors de la normalitat<sup>45</sup>. En cas d'utilitzar **mètodes** que no eliminen altres cromògens, el límit superior de la normalitat pel mètode de Jaffé és 1.6-1.9 mg/dl, mentre que el límit superior amb auto analitzadors o mètodes de imido hidrolases és habitualment entre 1.2-1.4 mg/dl. A més, alguns laboratoris assenyalen els rangs de normalitat per a homes i dones o per adults i nens.

A més de les diferències derivades de la mesura per diferents mètodes, també la diferència d'equips és causa de variabilitat en les concentracions de creatinina. Miller avalua aproximadament 5000 laboratoris que utilitzen 3 mètodes diferents amb picrat alcalí i 20 instruments diferents per a avaluar la concentració de creatinina plasmàtica<sup>46</sup>. La creatinina plasmàtica mitjana fou de entre 0.84 i 1.21 mg/dl en mostres estandarditzades i va trobar que el biaix estava més relacionat amb el **tipus d'instrument de mesura** que amb el propi mètode.

Hi ha components del plasma diferents de la creatinina que poden interferir en els resultats. Glucosa, fructosa, piruvat, acetoacetat, àcid úric, àcid ascòrbic i proteïnes del plasma poden produir la reacció colorimètrica del mètode de Jaffé i ser causa de valors falsament elevats de creatinina. Això no sol ocórrer en la determinació de creatinina en orina, ja que aquestes substàncies solen estar en concentracions molt baixes en orina en condicions normals. Habitualment aquests cromògens poden augmentar els valors de creatinina en fins un 20 %, però en condicions especials podrien comportar augments molt superiors, com és el cas de la cetoacidosi diabètica o el tractament amb cefalosporines<sup>47-50</sup>.

De totes maneres, però, la contribució d'aquests cromògens sembla ser molt inferior en els casos de malaltia renal crònica, pel que amb valors elevats de creatinina la contribució d'aquests cromògens sol ser menor del 5% i en tot cas no semblen relacionats amb la variabilitat de les mesures<sup>51</sup>.

S'han realitzat diverses modificacions al mètode clàssic de Jaffé per tal de minimitzar les **interferències d'altres cromògens**, com és la desproteïnitació amb absorció específica amb resines d'intercanvi, mesurar els altres cromògens Jaffé-positius abans i després de la destrucció bacteriana de la creatinina, i separacions mitjançant diàlisi<sup>52</sup>.

En el cas de la bilirrubina la relació és inversa, de forma que nivells elevats de bilirrubina poden disminuir els nivells de creatinina detectats<sup>53,54</sup>. Les noves tècniques per a la mesura de la creatinina obtenen valors una mica més baixos de creatinina que amb el mètode de Jaffé. En el

cas del mètode de imidohidrolasa, els nivells de creatinina poden alterar-se tant per nivells alts de glucosa com pel tractaments amb 5-fluocitosina.

En relació a com mesurem la creatinina, molts procediments s'han utilitzat:

Mètodes de picrat alcalí (Jaffé)

Mètodes enzimàtics

Cromatografia líquida d'alt rendiment (HPLC)

Espectrometria de masses de dilució isotòpica (IDMS)

Cromatografia de gas

Cromatografia líquida (5,6).

El mètode original de Folin-Wu es basava en la reacció de Jaffé, i ha estat utilitzat àmpliament amb diferents modificacions fins a l'actualitat<sup>19,43</sup>. El mètode de Hare aconseguia aïllar la creatinina mitjançant absorció en el reactiu de Lloyd. El mètode directe de picrat alcalí de Bonsnes i Tausky també ha estat utilitzat<sup>55</sup>; aquest mètode implica la reacció directa de picrat alcalí i la mesura per tècniques colorimètriques. La reacció modificada de Jaffé i els mètodes enzimàtics també han estat adaptats pel seu us en auto analitzadors i són els mètodes més habituals. Altres mètodes poden utilitzar orto-nitrobenzaldehid<sup>56</sup> i imidohidrolasa<sup>57</sup>.

### **Mètode de Picrat Alcalí**

El mètode basat en la **reacció de Jaffé** és utilitzat de forma rutinària per molts laboratoris<sup>58</sup>. Es basa en la reacció de la creatinina amb el Picrat en medi alcalí, formant un compost vermell-ataronjat a una longitud d'ona de 510-520 nm que es pot mesurar espectrofotomètricament.

Entre els seus avantatges es troba la seva senzillesa i el seu baix cost. No obstant, hi ha moltes substàncies que interfereixen els resultats, tan positiva com negativament, en especial proteïnes, i habitualment es produeix una sobreestimació en la mesura creatinina de 15-25%, pel que la manca d'especificitat és el seu principal inconvenient. Aquestes substàncies que interfereixen, endògenes o exògenes, fan que el mètode sigui poc exacte. Proteïnes, glucosa, àcid ascòrbic, piruvat, àcid úric i cefalosporines actuen com pseudocromògens i produeixen sobreestimació de la concentració de creatinina. Les interferències amb glucosa i acetoacetat són especialment significatives per què la població diabètica habitualment presenta patologia renal associada<sup>48,52,53,57</sup>. També hi ha interaccions negatives, com la bilirubina o la hemoglobina

present a mostres hemolitzades. La bilirubina en el medi alcalí s'oxida a biliverdina, formant un compost incolor que disminueix la reacció colorimètrica de la creatinina.

Aquestes interaccions generen errors de medició que són proporcionalment majors per concentracions baixes de creatinina (<177 µmol/L). Moltes modificacions s'han fet per corregir aquestes interferències i millorar l'especificitat del mètode<sup>59</sup>:

1. la mesura de la formació del producte i no del seu estat final d'equilibri. Aquests s'anomenen **mètodes cinètics** i es basen en que tant la creatinina com els altres cromògens produeixen en diferents temps la reacció de Jaffé, pel que les lectures en temps concrets de la reacció poden eliminar l'efecte d'alguns cromògens diferents de la creatinina.
2. També s'han utilitzat mètodes per minimitzar l'efecte de la bilirubina, com és l'adició a la mostra de bilirubina-oxidasa.
3. Introduir un factor de correcció negatiu (-18 a -26 µmol/L segons el fabricant) per a disminuir la interferència atribuïble a pseudocromògens. Aquests s'anomenen **mètodes compensats** i assumeixen una interferència constant. I aquesta interferència assumida podria ser excessiva especialment quan la concentració de creatinina és baixa i la interferència amb altres cromògens molt variable, com és el cas de nens, avis, embarassades o pacients desnodrits o oncològics.

En un estudi per avaluar l'efecte del mètode de Jaffé compensat per estimar el filtrat glomerular, l'equació de l'estudi MDRD va sobreestimar el FG en pacients amb creatinina <155 µmol/L en gairebé un 50%<sup>60</sup>. Malgrat estandarditzar el mètode a IDMS segueixen produint-se errors en l'estimació del FG per a pacients individuals especialment en situacions de concentració de creatinina baixa.

### **Mètodes enzimàtics**

Els mètodes enzimàtics s'han desenvolupat com alternativa als mètodes de Picrat Alcalí però no s'han implementat de forma àmplia per què no han demostrat una millora en el rendiment en comparació a molts mètodes compensats de Jaffé.

Els més utilitzats utilitzen l'enzim creatininasa o creatinina amidohidrolasa, que transforma la creatinina en creatina i sarcosina i aquesta última, a través de la sarcosina peroxidasa, es converteix en formaldehid, glicina i peròxid d'hidrogen. El que es quantifica en els mètodes enzimàtics és la **generació de peròxid d'hidrogen**. Per aquests mètodes s'ha descrit una menor



interferència amb altres substàncies, pseudocromògens, respecte dels mètodes de Jaffé<sup>61-63</sup>. No obstant això, la interacció amb la bilirrubina es manté i fins i tot pot ser superior a la de mètode de Jaffé. Aquests mètodes presenten una menor imprecisió respecte dels mètodes cinètics i una major correlació amb el mètodes de referència.

### **Procediments HPLC (Cromatografia líquida d'alta resolució)**

La cromatografia líquida d'alta eficàcia (HPLC: *High performance liquid chromatography*) és un tipus de cromatografia en columna utilitzada sovint en bioquímica i química analítica. L'HPLC és una tècnica utilitzada per separar els components d'una mescla basant-se en diferents tipus d'interaccions químiques entre les substàncies analitzades i la columna cromatogràfica. La mostra a analitzar és introduïda en petites quantitats i els seus components es retarden diferencialment depenent de les interaccions químiques o físiques amb la fase estacionària a mesura que avancen per la columna. S'han descrit més de 50 d'aquests mètodes per a la mesura de la creatinina, i es van introduir suggerint una major sensibilitat i especificitat respecte als altres mètodes<sup>64</sup>. En aquests mètodes les mostres es desproteïnitzen, i això millora l'especificitat, ja que s'extreuen moltes substàncies endògenes i exògenes lligades a proteïnes sense alterar la quantificació de la creatinina. Aquests mètodes són més específics que els mètodes convencionals i eliminen en gran mesura les interferències. Això els fa, com a mínim, un mètode utilitzat per a comparar amb els mètodes habituals en la pràctica diària dels laboratoris<sup>65</sup>.

### **Procediments basats en MS (Espectrometria de masses)**

L'espectròmetre de masses és un instrument que permet analitzar amb gran precisió la composició de diferents elements químics i isòtops atòmics, separant els nuclis atòmics en funció de la seva relació massa-càrrega. GC-IDMS es considera el mètode d'elecció per a mesurar la concentració real de creatinina en sèrum per la seva gran especificitat i SD relativa < 0.3%<sup>66</sup>. També hi ha mètodes que combinen HPLC i IDMS, de forma que la tècnica es simplifica i s'agilitza. Un estudi cec entre laboratoris ha demostrat que IDMS amb cromatografia líquida (LC-IDMS) es comparable a GC-IDMS, amb un biaix < 0.2%<sup>67</sup>.

## MESURA DE CREATININA A LA PRÀCTICA CLÍNICA

La concentració de creatinina sèrica és possiblement la mesura indirecte més utilitzada com estimador del FG. Malauradament, però, és **poc sensible** i caigudes significatives del FG poden no ser reflectides pel seu valor. De fet, el FG ha de disminuir al voltant del 50 % abans que la creatinina sèrica comenci a augmentar.

La correcte interpretació dels valors de creatinina a la pràctica clínica sovint no és senzilla. Les variacions en la massa muscular són poc tingudes en compte, situació agreujada per la utilització de rangs de normalitat estàndards que apareixen al costat dels valors reportats pel laboratori. És per a això que les KDOQI recomanen que els resultats de creatinina dels laboratoris s'acompanyin sempre del FG estimat utilitzant alguna de les fórmules basades en creatinina (3).

La massa muscular no és fixe per a un mateix individu i pot decreïxer en períodes relativament curts de temps, per exemple, durant una intervenció quirúrgica, com el trasplantament renal. En aquests cas ens trobem una disminució de l'excreció de creatinina relacionada amb la disminució de massa muscular de múltiples causes, entre elles l'administració de corticoides, de forma que fem una sobreestimació de la funció renal en aquests casos.

Un altre font d'error és la valoració de la secreció tubular de creatinina, especialment en casos de FG baix. Algun estudi ha relacionat aquesta major secreció de creatinina en pacients amb síndrome nefròtica i nivells baixos d'albumina plasmàtica.

A més a més, la potencial interacció o interferència de components del plasma o medicaments fa recomanable que els clínics coneguin el mètode que s'està utilitzant per a mesurar la creatinina, fet que es pot intuir veient quins són els límits de normalitat superior que proporciona el laboratori al costat dels resultats de creatinina (interferència corregida o no amb altres cromògens). També cal que el clínic conegui la precisió del test aplicat, és a dir, el coeficient de variació (mitjana de resultats obtinguts dividit per la desviació estàndard).

Un altre punt a tenir en compte és l'estandardització.

Les guies KDOKI recomanen que els fabricants d'autoanalitzadors i els laboratoris clínics calibrin els tests de creatinina sèrica fent servir estàndards internacionals<sup>68</sup>.

El Programa Estandarditzat de Creatinina, que va ser creat per el National Kidney Disease Education Program de l'Institut Nacional de Salut d'EEUU, recomana utilitzar un mètode de calibració de la mesura de creatinina amb **traçabilitat** respecte dels mètodes IDMS, fet que

s'aplica des del 2008, de forma que molts fabricants d'instruments s'han adherit a aquesta **calibració**<sup>69</sup>.

En cas d'estudis de recerca, l'Institut Nacional d'Estàndards i Tecnologia disposa d'un material de referència per a calibrar les determinacions de creatinina per a els mètodes més habitualment utilitzats i assegurar la **commutabilitat** amb mostres de sèrum natives. La commutabilitat es defineix com l'equivalència de la relació matemàtica entre els resultats obtinguts per diferents processos de mesura per a un material de referència i per mostres representatives d'individus sans i malalts. Commutabilitat no és sinònim d'exactitud.

## **ESTANDARDITZACIÓ DE LA CREATININA**

El grup de treball de laboratoris del National Kidney Disease Education Programe (NKDEP), en col·laboració amb professionals internacionals, ha desenvolupat un pla d'estandardització de la creatinina per tal de millorar l'exactitud de les mesures de creatinina en tots els laboratoris arreu del món.

Les recomanacions de les diverses societats científiques i guies de pràctica clínica recomanen la utilització d'equacions d'estimació del FG per avaluar la funció renal. Aquestes equacions tenen en compte alhora factors que afecten la creatinina com el sexe, edat, alçada o raça. Per adults es recomana utilitzar l'equació MDRD, desenvolupada a l'estudi "Modification of Diet in Renal Disease", o MDRD-IDMS si es disposa d'un mètode amb traçabilitat respecte del mètode de referència de dilució isotòpica-espectrometria de masses. En els darrers anys el grup Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration ha desenvolupat la fórmula CKD-EPI que resulta ser tan o més vàlida que MDRD. D'altra banda, les recomanacions en nens són per la utilització de la fórmula de Schwarts, ja sigui clàssica o modificada<sup>70</sup>.

Aquestes equacions, però, tenen uns límits tant en relació a les poblacions en que s'han desenvolupat i validat com en relació als procediments de mesura de la creatinina que s'han utilitzat i que condicionen la veracitat i la incertesa dels resultats d'estimació del FG als diferents laboratoris clínics.

Cal un esforç internacional per tal d'unificar la mesura de la creatinina sèrica i millorar els resultats de les fórmules d'estimació del FG. Una de les eines fonamentals per a això és la traçabilitat, de forma que les mesures de creatinina siguin comparables independentment del mètode utilitzat i del laboratori on s'hagi mesurat. Els valors assignats pels fabricants als

calibradors i materials de control han de ser comparables a un procediment de mesura de referència i a un material de referència. La Organització Internacional per a l' Estandardització (ISO) ha desenvolupat uns estàndards escrits que detallen tots els passos a seguir en els laboratoris per tal d'aconseguir traçabilitat en les mesures de la creatinina<sup>69</sup>.

Els fabricants faciliten un material per a diagnòstic "in vitro". La limitació en el ús d' aquest mètode està relacionada amb els laboratoris, que utilitzen mètodes no homogenis. Això vol dir que els reactius i els instruments o calibradors són de diferents cases comercials. En aquests cas només és el propi laboratori el que pot assumir la responsabilitat de la traçabilitat de les seves mesures de creatinina<sup>71</sup>.

Una forma de recollir la importància global de l'estandardització i traçabilitat de les mesures dels laboratoris va ser la creació d'un Comitè de Traçabilitat: Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM). La funció d'aquest comitè és fer una revisió dels materials de referència i dels procediments de mesura de referència que són presos en consideració segons els criteris ISO. Així es pot elaborar una llista de materials de referència i procediments de referència que la indústria pot utilitzar per a demostrar que no s'ha trencat la cadena de traçabilitat en les seves determinacions.

### **Materials de Referència**

L' estàndard de material de referència (SRM) 914a és una solució de calibració que conté creatinina cristal·lina en un "buffer" aquós, preparat inicialment per comprovar mesures de referència, com GC-IDMS i LC-IDMS, no essent útil generalment pels analitzadors utilitzats rutinàriament als laboratoris.

El SRM 909b ofereix materials de referència certificats amb liofilitzat de creatinina sèrica humana amb valors assignats pel GC-IDMS. Tot i estar basats en sèrum humà, la matriu s'ha alterat convertint el sèrum en plasma i liofilitzant, pel que potencialment es pot alterar la concentració de creatinina, pel que no poden ser utilitzats de control per mostres natives de sèrum humà, ja que no es compliria la commutabilitat.

### **Materials de referència commutables**

La NKDEP ha col·laborat en la preparació d'un material de referència basat en creatinina sèrica humana que sigui commutable amb mostres natives utilitzades en els mètodes rutinaris de laboratori. El material és un pool de sèrums humans congelats preparats segons indiquen les guies. Es preparen dues concentracions, una de 71 i una de 354  $\mu\text{mol/L}$ , suplementant amb creatinina cristal·lina per obtenir un material amb concentracions creixents de creatinina. Aquest material en principi és commutable amb gran varietat de mètodes de laboratori rutinaris, els mètodes de referència GC-IDMS o LC-IDMS.

### **Procediments de mesura de referència**

El Comitè de Traçabilitat (JCTLM) ha autoritzat tres procediments de mesura GC-IDMS com a procediments de mesura de referència de la creatinina sèrica. Tots aquests mètodes tenen un pas previ que implica la separació de creatina que podria generar creatinina<sup>66</sup>. Per això aquests mètodes són laboriosos i el rendiment de les mostres és limitat. Pels fabricants, una alternativa per estandarditzar mesures i aconseguir traçabilitat en relació a un procediment de referència, especialment quan la commutabilitat dels procediments de mesura no és coneguda, és dividir les mostres amb un laboratori que faci procediments de mesura de referència. En aquest sentit els mètodes LC-IDMS són molt més ràpids i la preparació de les mostres és més senzilla, essent molt més portable la comparació de mostres.

Els errors de calibració en la determinació de la creatinina són especialment significatius quan els valors de creatinina són baixos, és a dir, quan són propers al límit superior de la normalitat de l'interval de referència. És per aquest motiu que el grup de treball del NKDEP recomana que no s'expressi en una xifra concreta sinó solament com  $> 60 \text{ ml/min/m}^2$ <sup>72</sup>.

### **Aclariment de creatinina en orina**

L'aclariment de creatinina evita alguns dels problemes de la utilització de la creatinina plasmàtica com a marcador de FG, però en genera d'altres. Per exemple, l'estat d'equilibri ("steady state") en la producció de creatinina que es requereix per avaluar canvis en la concentració de creatinina plasmàtica no afecta l'aclariment de creatinina i, a més, l'eliminació extra renal de creatinina plasmàtica influeix poc en la capacitat de l'aclariment de creatinina d'estimar el FG; en canvi, la limitació important d'aquest mètode és la secreció tubular de creatinina i la dificultat que suposa per a molts pacients la col·lecció d'orina de 24

hores. Amb aquestes limitacions alguns autors recomanen evitar l'aclariment de creatinina com a estimador del FG<sup>73,74</sup>.

La secreció tubular de creatinina fa que l'aclariment de creatinina sobreestimi el FG real, fet que es millora quan la concentració de creatinina en sang i orina són mesurades, ambdues, per mètodes de Jaffé; això té a veure amb que la creatinina en sang habitualment està interferida per altres cromògens i el seu valor està falsament elevat, mentre que aquests cromògens no es troben habitualment a orina. Així els valors obtinguts d'aclariment de creatinina són falsament inferiors i es corregiria la sobreestimació de la secreció tubular de creatinina. De totes maneres, aquests són dos errors independents, en sentit oposat, en la mateixa mesura, i la possibilitat que siguin de la mateixa magnitud en un pacient és qüestió d'atzar. La combinació d'aquests dos errors sol conduir a una variabilitat molt gran en la precisió de l'aclariment de creatinina.

Un altre error en l'aclariment de creatinina es pot produir si l'orina es guarda massa temps i s'alteren els nivells de creatinina en la mostra, especialment si es guarda a altes temperatures i en un pH baix, que indueix la conversió de creatina a creatinina en l'orina. Per això, l'emmagatzematge d'orina durant més de 24 hores pot ser causa d'un increment de la concentració de creatinina en orina de fins el 20%<sup>75</sup>. Per això és important conservar les mostres d'orina en fred i cursar-les ràpidament.

En relació a la secreció tubular de creatinina, el problema fonamental és que no és constant, pel que és molt difícil sinó impossible la seva correcció, i aquesta variació no sols es dona en diferents pacients sinó que també s'observa en un mateix pacient. A més, hi ha una tendència coneguda a incrementar a mesura que disminueix la funció renal, pel que la utilitat de l'aclariment de creatinina és encara més dubtós en pacients amb malaltia renal coneguda<sup>76</sup>.

De la mateixa manera que amb l'aclariment d'urea, totes les tècniques que impliquen recollida d'orina tenen una dificultat afegida, i la variabilitat en la qualitat d'aquesta recollida introdueix una altre important font d'errors. Si es redueix el temps de recollida d'orina es pot facilitar la recollida correcta però incrementen els errors derivats d'un incomplet buidatge vesical, fet que s'intenta minimitzar recomanant una correcta ingesta hídrica i augmentant la producció d'orina. De totes maneres, aquestes recollides més curtes tampoc permeten reflectir les variacions diürnes de l'aclariment de creatinina.

En principi, per a calcular l'aclariment d'orina és necessari conèixer l'excreció urinària de creatinina i la concentració mitjana de creatinina en sang durant el període que dura la recollida d'orina. A la pràctica, només es realitza una mesura de la concentració plasmàtica de creatinina, assumint que la concentració de creatinina és constant en plasma durant tot el període que dura la recollida d'orina; Però, com hem vist abans, la concentració de creatinina plasmàtica és variable en funció de l'activitat física i la ingesta, pel que aquesta és una altra font d'errors.

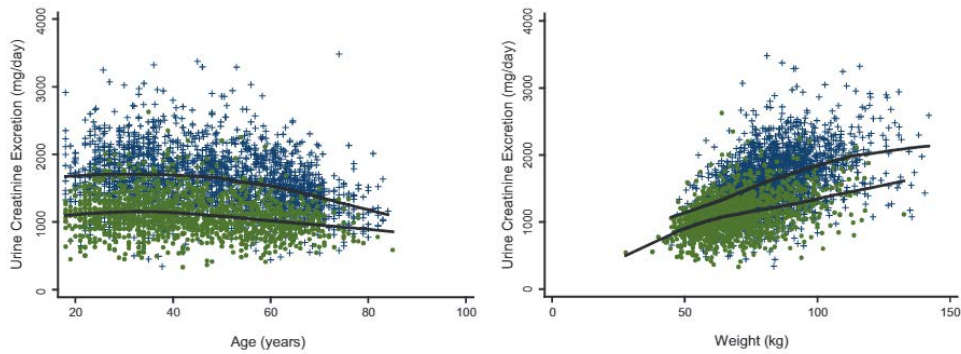
El quocient de variació interdiari de la concentració plasmàtica de creatinina és aproximadament del 8%<sup>77</sup>. Si són necessàries dues determinacions de la concentració plasmàtica de creatinina, el quocient de variació de l'aclariment de creatinina és superior al de la concentració de creatinina en plasma, i es calcula en un 11.3% (l'arrel quadrada de dues vegades el quadrat del 8%). Però hi ha autors que han descrit variacions en el coeficient de variació de l'aclariment de creatinina de fins el 27%<sup>78</sup>.

Donat que un dels problemes fonamentals en l'aclariment de creatinina és la secreció tubular, alguns autors recomanen administrar fàrmacs que la inhibeixin, concretament Cimetidina, un antagonista del receptor 2 de la histamina. Tot i així, en molts pacients no s'aconsegueix bloquejar de forma completa aquesta secreció, pel que l'aclariment de creatinina segueix sobreestimant aquests FG en major o menor mesura en aquests individus. De totes maneres, seria una forma senzilla i econòmica de millorar el comportament del mètode d'estimació de FG en alguns individus.

S'han fet molts treballs amb la finalitat de poder confirmar una col·lecció d'orina correcta, limitació fonamental d'aquest mètode. En general s'avalua l'excreció de creatinina en orina i es defineixen uns valors de referència determinats per equacions que tenen en compte com a factor determinant el sexe. Així, doncs, el rang d'excreció de creatinina en homes es considera normal entre 15 i 25 mg/kg per dia i en dones de 10 a 20 mg/Kg per dia<sup>79,80</sup>. Però ja és fàcil d'entreveure per aquests valors que els rangs definits com acceptables són molt variables i, per tant, la possibilitat de detectar una col·lecció incorrecte d'orina és una mesura molt grollera i poc sensible. A més, no tenen en compte edat, pes ni raça. D'altra banda, s'han desenvolupat fórmules d'estimació de l'excreció de creatinina que tenen en compte tots aquests factors a més de l'alçada i resultats de laboratori que haurien de permetre avaluar

l'estat nutricional d'un pacient (com urea, colesterol, glucosa, fòsfor, albúmina,...) i així la seva massa muscular i la producció esperada diària de creatinina<sup>81,82</sup>.

Gràfic: distribució per sexes de l'excreció de creatinina en funció de l'edat (esq) i pes(dreta)<sup>81</sup>.



Per tot això, la orina de 24 hores té força limitacions:

CORRECTE COL.LECCIÓ
CONSERVACIÓ EN FRED
Conversió creatina en creatinina
CREATININA EN SANG
Sobrestimació per Cromògens que interaccionen
Jaffé
Variabilitat de creatinina en el període de
col.lecció

#### 2.4.2.3 CISTATINA C

Moltes proteïnes plasmàtiques de baix pes molecular han estat proposades i avaluades com a possibles marcadors endògens de FG.

Entre elles, la  $\beta$ 2-microglobulina, la  $\alpha$ 1-microglobulina i la proteïna transportadora del retinol<sup>83-86</sup>.

Però moltes d'aquestes proteïnes no compleixen els requisits d'un marcador endogen de FG, ja que la seva producció no és constant, presenten un significatiu aclariment extra renal i estan



afectades per desordres immunològics i neoplàsics, entre altres. La Cistatina C, en canvi, no presenta aquestes limitacions.

La Cistatina C fou identificada per primera vegada al 1961 en líquid cefalorraquidi. És una cadena de 120 aminoàcids amb dos ponts disulfur. Generada per un gen de manteniment, al cromosoma 20, amb funció inhibidora de les catepsines, que degraden la matriu cel·lular i el col·lagen.

La primera iniciativa d'utilitzar la Cistatina C per avaluar el FG data de 1985, quan es va demostrar una correlació inversa entre la seva concentració en plasma i el FG. Posteriorment es confirma una bona correlació amb l'aclariment de Cr-EDTA. Des d'aleshores molts investigadors troben la Cistatina C un bon marcador de FG <sup>87-90</sup>.

La Cistatina C té 13 kDa i forma part de la família de les cistatines humanes, inhibidors cistein-proteinasa, que són 12 proteïnes.

<b>Família 1</b>	<b>Família 2</b>	<b>Família 3</b>
<i>Cistatines intracelulars</i>	<i>Cistatines extracelulars y/o transcelulars</i>	<i>Cistatines intravasculares</i>
Cistatina A	Cistatina C	Quininógeno de baja masa molar
Cistatina B	Cistatina D	Quininógeno de alta masa molar
	Cistatina E	
	Cistatina F	
	Cistatina G	
	Cistatina S	
	Cistatina SA	
	Cistatina SN	

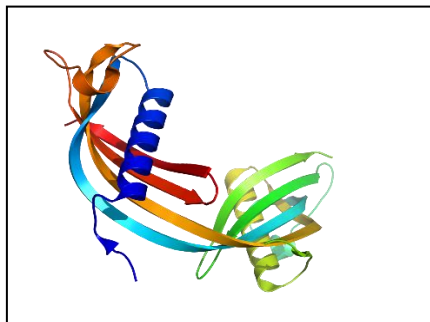
**Tabla 1.** Superfamilia de las cistatines humanas (según Filler G y cols.).

La Cistatina C es diferencia de la resta de cistatines per ser sintetitzada exclusivament en cèl·lules nucleades a una raó constant<sup>91</sup>. La seva càrrega elèctrica neta és positiva en els líquids de l'organisme.

Molts estudis han trobat que la seva síntesi no és interferida per processos inflamatoris, per la massa muscular ni pel sexe, si bé hi ha estudis que refereixen afectació de la concentració de Cistatina C en cas de medicació immunosupressora.

Les concentracions de cistatina C són elevades durant els primers dies de la vida i ràpidament disminueixen durant els primers 4 mesos, possiblement en relació a la maduració de la capacitat de filtració glomerular. A partir de l'any, els valors de cistatina C són estables i comparables als de l'adult. A partir de la cinquena dècada de la vida s'observa un increment de la seva concentració que reflexa la disminució del FG associat a l'edat, fet que contrasta

amb l' estabilitat de creatinina, que possiblement està en relació a disminució de massa muscular i no reflexa la disminució del FG que es produeix a partir d'aquest moment. En ser de tan baix pes molecular i de càrrega positiva al pH fisiològic es filtra lliurement al glomèrul i no es secreta al túbul, però al túbul proximal és reabsorbida i catalitzada gairebé completament, pel que la seva concentració urinària és molt baixa. Per això no és possible el càlcul de l'aclariment urinari de cistatina, tot i que alguns autors han assenyalat la possibilitat d' utilitzar la cistatina com a marcador de disfunció tubular <sup>92</sup>.



Estructura de la Cistatina C  
120 aminoàcids. 7.3 Kda  
2 ponts disulfur

El gen que codifica la preproteïna de la que derivarà la cistatina es troba en gairebé tots els tipus cel·lulars i això assegura una producció constant. A més, és una proteïna indispensable per a la viabilitat cel·lular. En els estudis de cohorts realitzats no s'ha identificat cap factor relacionat amb la concentració de cistatina diferent del filtrat glomerular.

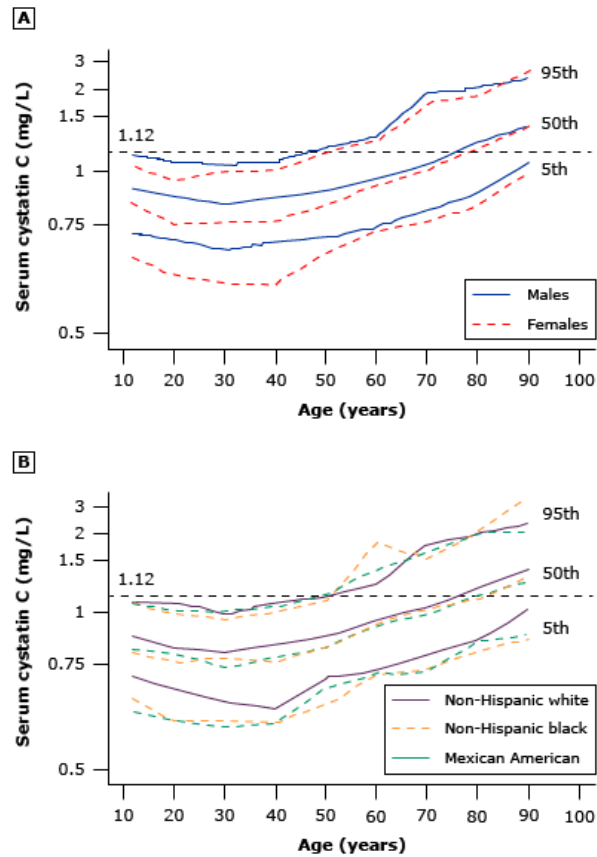
La cistatina C és el inhibidor fisiològic més important de les proteases de la cisteïna endògena. Les cisteïna proteases juguen un paper important en el metabolisme intracel·lular de pèptids i proteïnes, en la proteòlisi de les prehormones i en el catabolisme del col·lagen. També sembla que té un paper en la modulació de l'activitat de les proteases alliberades per cèl·lules danyades o en procés de necrosi, essent un element de regulació dels fenòmens de proteòlisi local. El fet d'existir diferents cistatines sembla relacionat amb el fet que cadascuna té un espectre inhibitori molt especialitzat.

Les primeres mesures de Cistatina es van realitzar per immunodifusió radial, procediment que era lent i poc precís. Les determinacions posteriors amb mètodes immunoquímics fan la seva determinació més ràpida i precisa. Les tècniques d'immunoassaig combinades amb partícules de làtex semblen força precises i molt més ràpides. Immunoassaig turbidimètric (PETIA) i nefelomètric (PENIA) són les dues versions d'immunoassaig amb làtex <sup>93</sup>.

Sembla que un dels avantatges de la cistatina respecte de la creatinina, a part de no modificar-se amb l'edat ni la massa muscular, és el fet de ser molt més sensible en la detecció de petites

variacions del FG encara no traduïdes a increments de creatinina, de manera que és més sensible i específica per a la detecció de petits canvis del FG <sup>94</sup> i podria ser un marcador precoç de fracàs renal agut.

**Variacions de Cistatina C segons edat segons gènere i raça.**



Altres estudis demostren una major capacitat de la cistatina per a detectar disfunció renal subclínica en comparació a la creatinina, de manera que, en un estudi, s’observa com la cistatina augmenta quan el FG cau a 88ml/min/1,73m<sup>2</sup> mentre que la creatinina no ho fa fins que el FG cau a 75 ml/min/1.73m<sup>2</sup> <sup>95</sup>. No obstant això, molts estudis no han estat capaços de demostrar diferències significatives en quan a exactitud entre creatinina i cistatina C <sup>96,97</sup>. Però més recentment diversos meta anàlisis tornen a suggerir superioritat de la cistatina C

comparada amb la creatinina i postulen que la no superioritat en els estudis previs està relacionada amb els mètodes utilitzats en l'assaig<sup>93</sup>.

### **Cistatina C en grups poblacionals determinats**

La cistatina C sembla ser un marcador més sensible de lesió glomerular que la creatinina en fases incipients de disfunció renal, com la diabetis, la malaltia renovascular, la preeclàmpsia i els processos infecciosos i neoplàsics, independentment de l'edat, el sexe i la massa muscular.

Especial interès té en aquells individus amb poca massa muscular o aquells a on la massa muscular presenta moltes fluctuacions, com en nens i avis.

S'han descrit elevacions de Cistatina C en alguns tumors, com el càncer colorrectal, el melanoma metastàtic i el mieloma múltiple<sup>98</sup>.

El grup de trasplantats renals podria ser un grup d' especial interès per aquest marcador especialment en relació a les diferències de massa muscular.

### **Factors que afecten la producció de Cistatina C**

Una de les fortaleses de la cistatina C és que la seva producció sigui constant i s'han identificat molt poques situacions en que es produeixi una variació de la seva producció. Per exemple **patologia hepàtica** o **tiroïdal**. En cas d' hipertiroidisme la concentració de cistatina augmenta mentre que en el hipotiroidisme la concentració disminueix. Les dosis elevades de **corticoides** també augmenten la seva concentració, i aquest efecte sembla ser dosi-depenent. Alguns autors també han atribuït canvis en la concentració de cistatina a les elevacions de **PCR** o al **tabaquisme**.

### **Mètodes de mesura**

Des de 1994 es desenvolupen mètodes automatitzats de mesura, basats en aglutinació en fase líquida. Els principis de mesura s'anomenen PETIA (*particle-enhanced turbidimetric immunoassay*) i PENIA (*particle-enhanced nephelometric immunoassay*).

La majoria de laboratoris tenen analitzadors que poden adaptar el mètode PETIA, però per al mètode PENIA cal un nefelòmetre del que no sempre disposen els laboratoris.

Malgrat diferents mètodes immunoquímics disponibles, turbidimètrics i nefelomètrics, és fonamental, com en el cas de la creatinina, disposar de materials de referència consensuats internacionalment .

### **Variabilitat biològica**

En el cas de la cistatina s'observa una variabilitat intraindividual del 13.3% mentre que per la creatinina la variabilitat és del 4.9%. En el cas de variabilitat interindividual passa el contrari, la variabilitat és del 8.1% per la cistatina però del 18% per a la creatinina.

### **Estabilitat**

La concentració de cistatina en sèrum es manté estable 48 hores a temperatura ambient, una setmana entre 4 i -20º i fins un més a -80º.

### **Estandardització**

De la mateixa manera que amb la creatinina, s'ha buscat una manera d'estandardització de Cistatina per tal d'incrementar la traçabilitat dels resultats, mètode del que es disposa des del 2010<sup>99</sup>.

## **2.4.3 EQUACIONS BASADES EN CREATININA SÈRICA**

Els errors derivats de la col·lecció d'orina de 24 hores resten exactitud a la depuració de creatinina, fet que, junt amb la complexitat que la col·lecció d'orina suposa, fa que s'hagin fet molts esforços per aconseguir una aproximació millor al FG amb la determinació exclusiva de creatinina en sèrum. I alhora s'ha buscat una correcció matemàtica del valor de creatinina que el faci més representatiu del FG <sup>73,100,101</sup> corregint els factors no renals que el poden afectar.

En condicions ideals, el FG mesurat per un marcador com la creatinina hauria de ser igual a la inversa del valor del marcador (creatinina) multiplicat per una raó constant d'excreció de creatinina.

**TABLE 25-1 Formulas for Estimating Glomerular Filtration Rate Using Serum Creatinine Level and Other Clinical Parameters**

FORMULA	UNITS	REFERENCE
$(100/Cr) - 12$ , if male $(80/Cr) - 7$ , if female	mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Jelliffe <sup>3</sup> and Jelliffe <sup>30</sup>
$Wt \times (29.3 - 0.203 \times Age) / (Cr \times 14.4)$ , if male $Wt \times (25.3 - 0.175 \times Age) / (Cr \times 14.4)$ , if female	mL/min	Kampmann et al. <sup>32</sup> , Mawer et al. <sup>34</sup>
$[98 - \{16 \times (Age - 20) / 20\}] / Cr$ , multiply by 0.90 if female	mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Jelliffe <sup>31</sup>
$\{140 - Age\} \times Wt / (72 \times Cr)$ , multiply by 0.85 if female	mL/min	Cockcroft and Gault <sup>28</sup>
$\{145 - Age\} / Cr - 3$ , multiply by 0.85 if female	mL/min/70 kg	Hall et al. <sup>29</sup>
$127 - (0.173 \times Age) / Cr$ , if male $127 - (0.175 \times Age) / Cr$ , if female	mL/min	Bjornsson et al. <sup>27</sup>
$[7.58 / (Cr \times 0.0884)] - (0.103 \times Age) + (0.096 \times Wt) - 6.66$ , if male $[6.05 / (Cr \times 0.0884)] - (0.080 \times Age) + (0.080 \times Wt) - 4.81$ , if female	(height <sup>2</sup> )/3	Walser, Drew, and Goldan <sup>35</sup>
$170 \times Cr^{-0.999} \times Age^{-0.176} \times 0.762$ (if female) $\times 1.180$ (if black) $\times SUN^{-0.176} \times Alb^{0.108}$	mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Levey et al. <sup>33</sup> (MDRD study)
$175 \times Cr^{-1.154} \times Age^{-0.203} \times 0.742$ (if female) $\times 1.212$ (if black) $141 \times \min(Cr/k, 1) \times \max(Cr/k, 1)^{-2.20} \times 0.993^{k/60} \times 1.018$ (if female) $\times 1.23$ (if black), where $k$ is 0.7 for females and 0.9 for males, $\pi$ is -0.329 for females and -0.411 for males, $\min$ indicates the minimum of $Cr/k$ or 1, and $\max$ indicates the maximum of $Cr/k$ or 1.	mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Levey et al. <sup>37</sup> (CKD-EPI study)

<sup>28</sup>This revised MDRD equation uses the creatinine value obtained using the isotope dilution mass spectrometry-traceable creatinine assay.<sup>28</sup>  
<sup>33</sup>AB, Serum albumin level (g/dL); Cr, serum creatinine level (mg/dL); CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; GFR, glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; SUN, serum urea nitrogen level (mg/dL); Wt, body weight (kg).

De totes maneres, els canvis en la producció de creatinina, la secreció tubular i l' eliminació extra renal són causa d' errors que no es corregeixen utilitzant el invers de la creatinina.

Una de les principals limitacions quan utilitzem creatinina, o la seva inversa, com a mesura del FG és la variació que s'observa tant intra com interindividual. Les variacions en la producció de la creatinina relacionades amb la diferent massa muscular en funció de l'edat i el sexe s'han incorporat a les fórmules en un intent de corregir part d'aquestes variacions.

Les principals equacions són:

### COCKCROFT-GAULT

Cockcroft-Gault és una equació molt utilitzada, desenvolupada al 1973, que disminueix la variabilitat de la creatinina com a estimador de funció renal en una població d'homes i dones de diferents edats. La fórmula fou desenvolupada utilitzant la mitjana de dos aclariments d' orina de 24 hores en 249 homes adults, suggerint una correcció arbitrària de 0,85 per a dones. És una fórmula d'estimació d'aclariment de creatinina, no de filtrat glomerular. Comporta una sobre estimació del FG degut a la secreció tubular de creatinina<sup>102</sup>. Validada posteriorment en sèries amples<sup>95</sup>.

Però Cockcroft-Gault es desenvolupa amb valors de creatinina no estandarditzats, pel que no és aplicable amb els valors actuals de creatinina, que són estandarditzats i no s'ha fet cap modificació de l'equació per tal que sigui vàlida amb els nous valors estandarditzats de creatinina.

A més, la fórmula no té en compte variacions en la producció de creatinina en individus de la mateixa edat i sexe o fins i tot en el mateix individu en diferents moments. Sistemàticament aquesta fórmula sobreestima el FG en individus obesos o edematosos. Tampoc té en compte l'eliminació extra renal, la secreció tubular o els error d'exactitud en la seva mesura per part dels laboratoris. Però la senzillesa en la seva aplicació fa que encara es segueixi utilitzant; a més, no és menys exacte que l'aclariment en orina de 24 hores i en canvi, evita molta complexitat en la mesura del FG.

$$eCrCl = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Weight (kg)}}{72 \times \text{Creatinine}_{\text{serum}} \text{ (mg/dL)}} \times 0.85 \text{ if female}$$

## MDRD

Un dels estudis que ha mesurat amb més precisió l'estimació del FG en una població àmplia ha estat el de Modification in Diet of in Renal Disease (MDRD). Es va mesurar el FG isotòpicament per tal d'obtenir una fórmula precisa d'estimació del FG basada en creatinina i es va desenvolupar tot l'estudi utilitzant variables clíniques aplicables a les fórmules<sup>103</sup>. La fórmula es va desenvolupar el 1999 en subgrups de pacients d'aquesta població i posteriorment es va provar en la població completa. Aquesta fórmula, anomenada l'equació de l'estudi MDRD o fórmula de Levey utilitza valors analítics (creatinina, urea i albúmina) i característiques demogràfiques dels pacients (edat, sexe i raça). Així la fórmula va ser capaç de predir el 93% de la variabilitat de la mesura isotòpica en la seva validació<sup>37</sup>. Posteriorment es va desenvolupar una versió simplificada i també molt precisa, eliminant en la fórmula els valors d'urea i albúmina.

MDRD es va desenvolupar mesurant el FG comparat amb iotalamat en 1628 adults i posteriorment validada en 1775 adults. Les variables que té en compte per a corregir la creatinina són EDAT, SEXE i RAÇA<sup>37,104</sup>.

MDRD no té en compte el pes per què normalitza a una superfície de 1.73 m<sup>2</sup>.

La població inicial on es desenvolupa la fórmula és població de raça blanca, amb malaltia renal crònica de causa no diabètica (FG mig 40 ml/min per 1.73m2) i edat mitja 51 ± 12.7 anys.

Però el mateix Levey recomana molta cura quan la fórmula s'aplica a una població diferent a la inicialment utilitzada per a el desenvolupament de la fórmula, com pot ser població sense malaltia renal, diabètics tipus I, població gran o receptors de trasplantament renal. I això és per què la validesa de les fórmules no es pot pressuposar quan s'avalua una població diferent a la que ha portat al desenvolupament de la fórmula. En aquest cas, per exemple, la població de l'estudi MDRD tenia molt pocs diabètics tipus I, i això va comportar que la fórmula fos molt imprecisa quan s'aplicava a aquesta població.

En el cas de població no afecta de malaltia renal crònica, molts estudis han descrit una infraestimació del FG en aquest grup.

$$\text{GFR} = 186 \times (\text{SCr})^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.210 \text{ if African American})$$

L'equació fou reformulada al 2005 per a millorar resultats disposant d'una creatinina estandarditzada:

$$\text{GFR} = 175 \times (\text{Standardized SCr})^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.210 \text{ if African American})$$

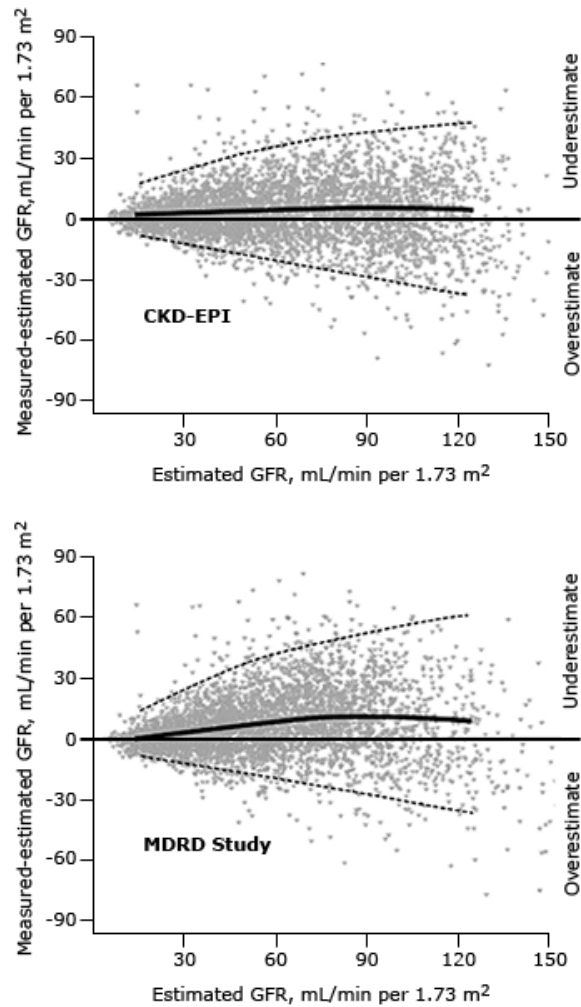
$$\text{MDRD: FG estimat} = 186 \times (\text{creatinina (mgr/dL)/88,4})^{\text{elevat a } -1.154} \times (\text{edat})^{\text{elevat a } -0.203} \times (0.742 \text{ si dona}) \times (1.210 \text{ si raça negra})$$

### **CKD-EPI**

Davant el pobre comportament de l'equació MDRD en pacients amb FG normal-alt, l'estudi Epidemiològic de Malaltia Renal Crònica (Chronic Kidney Disease Epidemiology) ha buscat una equació que millorés el comportament en el subgrup poblacional que presenta filtrat glomerular normal o mínimament disminuït.

$$\text{CKD-EPI FG estimat} = 141 \times \min(\text{creatinina [mg/dl]}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{creatinina [mg/dl]}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Edat}} \times 1.018 \text{ [si dona]} \times 1.159 \text{ [si raça negra]}$$





Els estudis de validació realitzats per CKD-EPI mostren que l'equació és igual d'acurada que MDRD per filtrats glomerulars baixos mentre que és més acurada en FG superiors a 60 ml/min/m<sup>2</sup>.

Tot i que CKD-EPI, publicada al 2009, és més acurada i té menys biaix que MDRD, la seva precisió no és massa superior<sup>105</sup>. El 50 % de la població d'estudi té una diferència mínima del FG estimat respecte del mesurat de 16 ml/min/1.73m<sup>2</sup> si s'utilitza CKD-EPI i de 18 ml/min/m<sup>2</sup> per MDRD. De la mateixa manera, el percentatge de pacients que tenen un FG estimat que difereixi més d'un 30% respecte del FG mesurat (exactitud) és similar per ambdues equacions, 12% per CKD-EPI i 15 % per MDRD.

Quan es van utilitzar ambdues equacions (CKD-EPI i MDRD) per estimar el FG en 16.000 participants de l'estudi NHAMES, CKD-EPI demostra ser millor que MDRD en el subgrup de participants amb filtrat mesurat superior a 30 mL/min per 1.73m<sup>2</sup>, de forma que la prevalença calculada de malaltia renal crònica en població general disminueix del 13 al 11.5 %, fet que ha estat confirmat posteriorment en d'altres estudis<sup>42,106,107</sup> entre els que destaca una meta-

anàlisi amb més d'un milió de participants, en que subclassifica un percentatge important de participants en grups amb major FG quan s'utilitza CKD-EPI respecte de MDRD i prediu molt millor la mortalitat de qualsevol causa, la mortalitat cardiovascular i el desenvolupament de malaltia renal crònica terminal<sup>108</sup>.

### **BIS1/2**

Schaeffner, en el Berlin Initiative Study, desenvolupa el 2012 dues equacions orientades a una millor estimació del FG en població de més de 70 anys<sup>109</sup>. BIS1 equació aconseguix minimitzar la sobreestimació del FG en aquest grup poblacional respecte de MDRD i CKD-EPI. Aquests resultats encara són millors si s'utilitza l'equació BIS2, que té en compte no sols creatinina sinó també la Cistatina C<sup>109,110</sup>.

### **FAS**

Aquesta equació, del 2016, intenta unificar diverses equacions de FG adequades a diferents edats per tal que es pugui utilitzar una única equació per a qualsevol edat i evitant els salts en els resultats de FG per a individus en edat límit entre l'adolescència i l'edat adulta o entre l'edat adulta i la vellesa i que condicionen valors de filtrat molt dispars segons la fórmula que s'utilitza. En concret, pretén aconseguir una continuïtat entre la fórmula de Schwartz en nens i adolescents, CKD-EPI en adults i BIS1 o CKD-EPI en adults a partir de 70 anys, evitant els salts de FG estimat que ocorren en canviar la fórmula aplicada. Per aconseguir aquest objectiu, el que fa és normalitzar la creatinina esperada per a cada edat i sexe segons els valors de creatinina medians a la població sana. L'equació s'ha desenvolupat en una cohort de 6870 individus d'Europa i EEUU de totes les edats aconseguint una fórmula amb menys biaix i millor precisió respecte de Schwartz, CKD-EPI i BIS 1<sup>111</sup>.

### **LUND-MALMÖ revisada**

L'equació de Lund-Malmö es desenvolupa al 2007 a Suècia<sup>112</sup> i es valida també en població Sueca. Aconseguix en aquesta població i utilitzant iohexol per a mesurar el FG, millorar biaix i precisió respecte de MDRD i CKD-EPI, i és de destacar que aconseguix fer-ho per a qualsevol FG, a diferència de MDRD que sobreestima el FG quan aquest és menor de 30ml/min/m<sup>2</sup> o

CKD-EPI, que ho fa quan el FG és menor de 90ml/min/m<sup>2</sup>. De totes maneres quan el FG és major de 90ml/min/m<sup>2</sup> aquesta equació no millora els resultats de CKD-EPI. El que és més de destacar és que Lund-Malmö és aplicable a un ampli rang d'edat, de manera que millora significativament la precisió de MDRD i CKD-EPI tant per adults joves com per individus d'edat avançada, i també mostra una major precisió en relació al índex de massa corporal (MDRD i CKD-EPI sobreestimen significativament el filtrat en individus amb BMI menor de 20) si bé aquesta equació també sobreestima el FG d'aquests individus<sup>113</sup>. Una de les explicacions d'aquest comportament en individus de edat avançada és que MDRD no té en compte les disminucions de massa muscular que es produeixen amb l'envelliment i, d'altra banda, CKD-EPI es va desenvolupar en una població amb un percentatge d'individus majors de 80 anys molt reduït, inferior al 1%. En el cas de Lund-Malmö, i per a millorar encara els resultats en població amb índex de massa corporal menor de 20, s'ha proposat una correcció que té en compte el percentatge de massa magra. S'anomena LM-eLBM (Lund-Malmö corregit per la massa magra estimada, que s'obté tenint en compte pes i alçada).

Amb tot, hi ha subgrups poblacionals on la creatinina és definitivament un mal marcador de FG. Seria el cas el dels individus que fan dietes vegetarianes, obesos, amb massa muscular allunyada de la mitjana poblacional, amputats, embarassades.... Per això es fa un esforç per a trobar nous marcadors endògens.

#### **2.4.4 EQUACIONS BASADES EN CISTATINA C**

La Cistatina C es suggereix com a marcador alternatiu a la creatinina per a estimar el FG des de 1979. Els primers autoanalitzadors automatitzats són del 1994. Les equacions d'estimació del FG basades en Cistatina en general són més senzilles que les basades en creatinina en el que fa referència a les variables antropomètriques que es tenen en compte i que afecten el valor del marcador. S'han definit múltiples equacions, en general en relació als calibradors que es fan servir per a la seva determinació més que no pas en funció de les característiques de la població a que s'apliquen. El Joint Research Center Institute per materials de referència i

mesures (JRC-IRMM) defineix un grup de treball per a la producció d'un Calibrador Internacional de Cistatina. Aquest grup ha dissenyat un Calibrador Internacional per tal de produir un material de referència que es troba a l'actualitat a disposició de tots els grups de treball per tal de minimitzar la variabilitat interassaig en les determinacions de Cistatina. Així aquest grup ha treballat amb 7 assaigs clínics per a definir equacions d'estimació del filtrat glomerular basades en cistatina en una població en la que el FG mesurat és conegut i facilitar la traçabilitat dels resultats. Aquesta equació, doncs, seria assaig independent, i s'ha desenvolupat en població caucàsica, asiàtica, pediàtrica i adulta (CAPA). S'inclouen 4960 individus en els que es va mesurar el FG mitjançant aclariment plasmàtic d'inulina o iohexol.

Pel desenvolupament d'aquesta equació només es té en compte l'edat, ja que la inclusió del gènere (en adults) no comporta cap diferència ni en el biaix ni en l'exactitud (P30).

Els resultats s'han comparat i són similars a CKD-EPI Cistatina, equació inicialment utilitzada per Cistatina, si bé a diferència de CAPA, CKD-EPI Cistatina sí és més exacte en població pediàtrica en nois (P30 86%) respecte de les noies (P30 74%) mentre que CAPA té similar exactitud en ambdós grups (P30 81 vs 79% respectivament). Per a població adulta, CKD-EPI Cistatina i CAPA tenen similar exactitud en ambdós gèneres<sup>114</sup>.

L'equació final CAPA:

$$eGFR = 130 \times \text{Cistatina C}^{-1.069} \times \text{edat}^{-0.117} - 7$$

## 2.4.5 EQUACIONS COMBINADES

El fet que Cistatina no depengui de la massa muscular faria pensar que les equacions basades en Cistatina serien més exactes que les basades en creatinina. Però la realitat és que les equacions basades en Cistatina no són més exactes que les basades en creatinina, fet que fa pensar que també hi ha molts determinants diferents dels renals que afecten els seus valors,

tants possiblement com els que afecten la creatinina. Quan es combina en una equació creatinina i Cistatina C sí s'aconsegueix una estimació més precisa i exacte, possiblement perquè els determinants no renals dels marcadors són independents i de menor grau en una equació combinada. És per això que el que es recomana a la pràctica clínica no és substituir les equacions de creatinina per altres amb Cistatina sinó combinar els dos marcadors quan busquem una major precisió i exactitud<sup>108,115</sup>.

#### **2.4.6 AVALUACIÓ DE LES EQUACIONS D'ESTIMACIÓ DEL FGR**

Les equacions d'estimació del filtrat glomerular tenen en compte dades demogràfiques i clíniques per corregir les variacions del marcador endogen utilitzat no relacionades amb el FG. Tant la determinació del filtrat com el marcador de filtració utilitzat es transformen a escala logarítmica, ja que és aquesta escala logarítmica la que millor detecta l'efecte multiplicador entre el FG i l'invers del marcador de filtració. Aquesta relació multiplicadora vol dir que un canvi en la raó d'increment o disminució del marcador implica canvis proporcionals en el nivell del FG. Estadísticament, aquesta transformació fa lineal la relació entre marcador i filtrat, i estabilitza la variabilitat de la recta de regressió. Després es realitza la transformació reversa (exponenciació), de manera que els valors de filtrat tindran les seves unitats habituals en  $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{m}^2)^{-1}$ .

Una equació exacte no ha de tenir biaix i ha de ser precisa.

Quan es desenvolupa una equació d'estimació és important detectar que no hi hagi biaix en alguns subgrups, ja que aquest biaix voldria dir que aquesta equació no té en compte algun factor important que afecta els valors del marcador.

En el desenvolupament d'una equació el primer és la validació interna, però per a que aquesta equació pugui ser generalitzada cal veure el comportament de l'equació en diferents poblacions de les que inicialment han servit per a el seu desenvolupament.

Una equació vàlida és la que presenta poc biaix tant en general com analitzant subgrups, i que alhora presenta una elevada precisió. Segons les mancances d'una equació en relació al seu biaix o imprecisió ens podem orientar sobre l'origen dels errors.

## MESURES PER AVALUAR EL COMPORTAMENT DE LES FÓRMULES

Les fórmules o equacions de FG ens permeten, a partir de la mesura d'un marcador endogen, habitualment creatinina o cistatina, fer una estimació del FG. Per avaluar la seva eficàcia es comparen amb els resultats del FG mesurat per un mètode de referència (Gold estàndard).

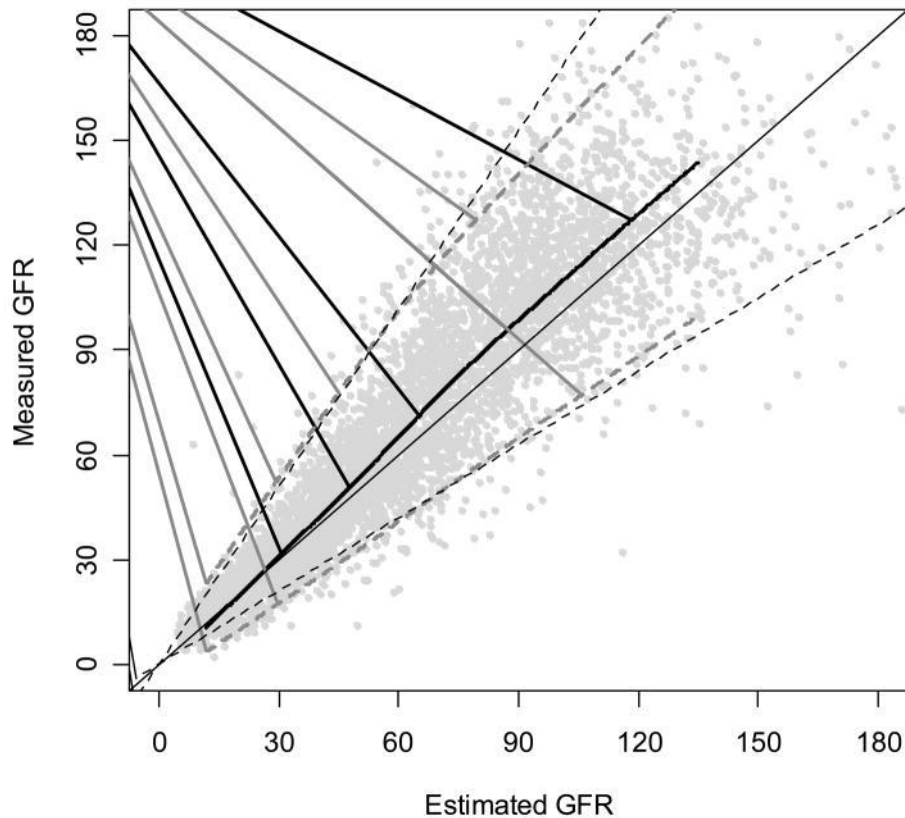
Hi ha tres mesures habituals que permeten fer aquesta comparació: biaix, precisió i exactitud.

### BIAIX

El biaix descriu la mitjana de les diferències entre els resultats del FG mesurat i el estimat per la fórmula que volem avaluar, si bé de vegades es substitueix la mitjana per la mediana (FG mesurat – FG estimat). Cal especificar l'ordre per a poder interpretar valors negatius o positius, i tenir en compte que els valors positius i negatius s'anul·len, de forma que el biaix reflexa l'error sistemàtic entre poblacions. Les unitats del biaix són les del valor que mesurem, en aquest cas, ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Però el biaix també es pot calcular com una diferència relativa. Això és important, ja que, per exemple, un biaix de 5 ml/min amb un FG de 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (biaix relatiu del 25%) no té la mateixa rellevància clínica que el mateix biaix de 5 ml/min amb un FG de 100 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (biaix relatiu del 5%). Per això el biaix relatiu reflexa millor les implicacions clíniques de la diferència i sovint el millor és expressar el biaix aritmètic i el relatiu per tal de poder comparar les fórmules amb diferents rangs de funció renal.

En el cas de les equacions MDRD, desenvolupades amb una mostra de 5504 individus, es pot observar com el biaix és petit per FG baixos, mentre que és gran per a FG elevats. El biaix per a filtrats menors de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> és de 0'8 ml/min/1.73m<sup>2</sup> mentre que amb filtrats superiors a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> és de 8'3 ml/min/1.73m<sup>2</sup><sup>116</sup>.



## PRECISIÓ

La precisió descriu la variabilitat de les diferències en relació a la diferència mitjana. Així, estimacions que tenen molt poc biaix poden ser molt imprecises si les pròpies mesures són imprecises o si hi ha algun element que no es té en compte i afecta algun subgrup, tot i que no afecti el global del biaix.

La precisió es pot definir per la desviació estàndard, la variància o el rang Inter quartil de les diferències entre valors mesurats i estimats. En el cas de desviació estàndard o rang interquartílic, les unitats són igualment en ml/min per  $1,73m^2$ , mentre que per la variància les unitats són al quadrat.

La precisió també es pot referir de forma relativa, de forma que es poden analitzar diferències en relació a diferents nivells de filtrat glomerular.

En el cas de MDRD, s'observa com la precisió disminueix a mesura que s'incrementa el FG.

## EXACTITUD

L'exactitud incorpora els dos conceptes anteriors, de manera que una estimació acurada ha de tenir un biaix petit i una precisió elevada.

El seu càlcul inclou la diferència aritmètica o el percentatge absolut, l'error mig al quadrat (MSE) o la seva arrel quadrada (RMSE) o el percentatge d'estimacions que es troben dintre un K% de valors mesurats ( $P_k$ ).

MSE, l'error mig quadrat, és la mitjana de les diferències al quadrat entre les mesures i les estimacions del FG. Equival a la suma de les variàncies de les diferències més el quadrat de la seva diferència mitjana, és a dir, la suma de la mesura de precisió més el quadrat de la mesura de biaix. Si fem l'arrel, RMSE, l'avantatge és que treballem amb la mateixa escala de les diferències i no amb el seu quadrat. Així, MSE i RMSE habitualment reflecteixen un canvi relatiu en l'escala de FG. Per exemple, un RMSE de 0.2 vol dir que de mitjana dels valors estimats de FG es troben dintre del 20% dels valors mesurats. Si el biaix fos zero, RMSE seria equivalent a la desviació estàndard dels errors, però quan el biaix no és zero, aquest valor serà superior a la desviació estàndard, ja que inclou la també el biaix.

Una altra forma de mesurar que s'ajusta a la regressió lineal és la proporció del total de la variància que explica el model. Habitualment es diu R-quadrat ( $R^2$ ), i és la correlació al quadrat entre el valors observats (mesurats) i els obtinguts (estimats).

Si ens fixem en els quartils, el  $P_k$  és una mesura robusta respecte del MSE o el RMSE en relació als "outliers" que, en canvi, podrien alterar molt el MSE i el RMSE. Però cal tenir en compte que  $P_k$  és una mesura relativa, i l'exactitud basada en  $P_k$  variarà en funció dels diferents rangs de FG. Així, no és el mateix un error del 30% amb un FG de 100 ml/min per  $1.73 \text{ m}^2$  (30 ml/min per  $1.73 \text{ m}^2$ ) que en el cas d'un FG de 20 ml/min/ $1.73 \text{ m}^2$  (6 ml/min per  $1.73 \text{ m}^2$ ). Per tant,  $P_k$  no és una mesura consistent al llarg de tot el rang de funció renal.

$P_{30}$  ha estat tradicionalment utilitzat per avaluar equacions d'estimació de funció renal. En cas de voler ser més exacte, ens podem fixar un  $P_{20}$  o un  $P_{10}$ . En tot cas, farem referència al percentatge de valors que es troben en un rang de més/menys 30%, 20% o 10% del valor del FG mesurat. En el cas de MDRD, el  $P_{30}$  és del 83 %, això vol dir que un 83 % de les determinacions es troben en un interval de més/menys un 30% del filtrat mesurat. Si aquest filtrat és de 60, el 83 % dels valors es trobaran entre 42 i 78 ml/min/ $\text{m}^2$ .



Per tant, l'exactitud fa referència al comportament global d'una fórmula, i té en compte tant el biaix com la precisió.

#### 2.4.7 FACTORS QUE AFECTEN LES ESTIMACIONS DE FG

Molts factors són causa de que les estimacions de FG no siguin exactes. Aquests factors poden actuar produint biaix, imprecisió o ambdós alhora.

##### ERRORS DE MESURA DEL FG

Filtrat glomerular **mesurat** no és igual a filtrat glomerular **real**!

La mesura del FG és difícil. Això fa que el FG mesurat no sigui idèntic al FG real. Aquests errors es relacionen amb els marcadors de FG, els mètodes d'aclariment que s'utilitzen i fins i tot dels diferents centres on es realitzen, encara que utilitzin el mateix marcador i mètode. Cal tenir en compte, doncs, que quan avaluem equacions d'estimació del FG ens caldria conèixer el FG real, però només disposem de la seva mesura, i aquesta pot ser una primera causa d'errors<sup>27</sup>.

##### VARIACIONS EN LA DETERMINACIÓ DELS MARCADORS DE FILTRAT ENDÒGENS

La variabilitat en la determinació de la creatinina, fins i tot entre laboratoris que fan servir els mateixos instruments i tests, està molt ben descrita<sup>46</sup>. De la mateixa manera també s'han descrit variacions en la mesura de cistatina<sup>117</sup>. Els errors en la determinació de creatinina tenen un gran impacte en l'exactitud de les estimacions de FG, especialment en rangs alts de FG<sup>118-121</sup>. L'extensió i la direcció d'aquest efecte dependrà del biaix del mètode utilitzat respecte del mètode utilitzat al laboratori on s'ha desenvolupat l'equació.

Hi ha una variació fisiològica en els biomarcadors de FG que utilitzem habitualment, la creatinina i la cistatina C. En el cas de la creatinina sabem com influeix la composició corporal, en especial en relació en la quantitat de massa muscular que té un individu, i això pot implicar grans desviacions en el cas d'individus anorèxics, obesos, amb variacions de pes,... però a més sabem que també varia en funció de la secreció tubular i que aquesta secreció tubular (i per tant, sobrestimació del FG) no és constant i pot variar en un mateix individu al llarg del temps.

A més, aquesta secreció tubular també és modificable, com és el cas de l'administració d'alguns fàrmacs com Trimetoprim o Cimetidina. Altres variacions fisiològiques dels nivells de creatinina depenen de la dieta, en especial en relació a la ingesta de proteïnes, i també d'un potencial aclariment extrarrenal de creatinina lligat a bacteries intestinals, que podria ser significatiu en estadis avançats de malaltia renal. Encara més, la producció de creatinina a partir de creatina pot disminuir en casos de patologia hepàtica significativa i incrementar en situacions de rabdomiòlisi<sup>122</sup>. Tot plegat, cal definir els valors "normals" de creatinina segons uns intervals de confiança<sup>123</sup>.

#### ERRORS DE MODEL

Són els errors derivats dels quocients (factors que corregeixen les variacions de degudes al FG) que corregeixen les fórmules quan aquestes fórmules s'apliquen a un individu o població concreta, i reflecteixen diferències sistemàtiques entre poblacions (biaix), entre individus, o fins i tot en el mateix individu en diferents moments (imprecisió).

S'ha descrit un biaix en l'estimació del FG per l'equació de MDRD quan el FG es troba en rangs entre 60-90 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>, entre individus afectes de malaltia renal crònica comparat amb els que no en tenen<sup>124</sup>.

Aquest biaix entre poblacions pot ser variable i causat per diferents raons:

- Les diferències en la mesura del FG poden ser majors a majors nivells de FG quan s'avaluen en una escala natural
- Diferents mètodes o calibratges per a calcular la mesura del FG entre diferents estudis
- Fenomen de regressió a la mitjana
- Diferències en la presència de factors no relacionats amb el FG que afecten la creatinina, per exemple, que la ingesta proteica i la massa muscular sol ser superior en gent sana respecte de pacients amb malaltia renal crònica.

-Variacions poblacionals en la proporció de la distribució del FG, com per exemple poblacions amb malaltia renal crònica tenen una ampla distribució de FG entre 60 i 6 ml/min/1.73m<sup>2</sup> mentre que poblacions sanes tenen una distribució de FG entre 60-180 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Per tant, una major proporció de la variació de la creatinina en poblacions amb malaltia renal crònica serà atribuïble a canvis en el FG i no a altres determinants (factors no renals).

-Efecte de la selecció de participants en un estudi o població clínica, a on habitualment es decideix incloure o no els individus segons el seu FG.

**RAONAMENT**

---



## RAONAMENT

L'avaluació del donant viu suposa un gran repte a la pràctica clínica diària.

Assegurar que després de la nefrectomia el donant renal mantingui un FG suficient per arribar a la vellesa sense conseqüències derivades de patir una malaltia renal crònica obliga a ser molt curosos en la selecció. Per aquest motiu en iniciar el programa de donació de viu a Fundació Puigvert es plantejà sovint el dilema de si acceptar o no un donant completament sà però amb un FG en el límit baix de la normalitat.

L'any 2000, davant la dificultat d'accés al trasplantament renal de donant cadàver, el increment progressiu en la llista d'espera i la menor qualitat dels òrgans que se'n podien obtenir, es va decidir potenciar la donació renal de viu com a primera opció de trasplantament per als receptors del nostre hospital.

Es va protocol·litzar l'estudi de potencial donant viu segons el que descriu la literatura i seguint les recomanacions de les guies internacionals i nacionals de bona praxis en l'avaluació del donant renal viu.

En relació als criteris de valoració de funció renal, al potencial donant se li realitzaven dues determinacions de creatinina en orina de 24 hores i un renograma isotòpic amb Tc-DTPA, aquest últim per tal de descartar diferències funcionals entre els dos ronyons i, en tot cas, procedir a la nefrectomia del que tenia menor funcionalisme. Paral·lelament, disposàvem de creatinina en sang i calculàvem l'aclariment per Cockcroft-Gault i el filtrat estimat per MDRD-IDMS. En cas que l'aclariment de creatinina en orina de 24 hores no fos l'esperat i es trobés per sota de  $80 \text{ ml/min/m}^2$  sense causa que ho expliqués, es mesurava isotòpicament el filtrat glomerular ( $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ) al servei de Medicina Nuclear de l'Hospital de Sant Pau.

La primera dificultat que ens trobàrem fou decidir quina és la forma correcta per a valorar la funció renal, ja que els valors obtinguts eren molt diferents segons si es feia una depuració de creatinina en orina de 24 hores o si s'utilitzaven equacions d'estimació del FG com MDRD-IDMS. Descartar un donant sense cap patologia però un FG en el límit baix sovint ens resultava difícil, en especial en conèixer la veritable voluntat de donar del candidat i les conseqüències que això tindria en el receptor. De vegades eren donants joves amb una considerable massa muscular i que a priori no preocupaven en relació a la seva funció renal futura, però que no complien el nivell de filtrat de  $80 \text{ ml/min/1.73m}^2$  acceptat a la literatura. També suposaven un

repte els donants grans, que per definició han perdut ja fisiològicament una part del seu filtrat glomerular i s'allunyaven dels 80 ml/min/1.73m<sup>2</sup> recomanats. D'altra banda, en aquells moments era habitual (i encara ho és en molts grups en l'actualitat) considerar la depuració de creatinina en orina de 24 hores gaire bé com un "gold Standard" en la selecció del donant. L'experiència ens va fer adonar aviat que la depuració de creatinina en orina de 24 hores tenia moltes limitacions i la disparitat de resultats amb els altres mètodes d'estimar el filtrat ens feia sentir incòmodes.

En comentar aquests dubtes amb altres unitats que avaluaven potencials donants renals al nostre país, em vaig adonar de la disparitat de criteris que tots seguíem. En algunes unitats es feia un renograma isotòpic amb Tc-DTPA que definia funcionalisme diferencial, de forma paral·lela a les equacions de filtrat i a l'aclariment d'orina de 24 hores, però que de cap manera reflectia el valor del FG. De fet, nosaltres també realitzaven renogrames de forma protocol·litzada en les avaluacions inicials del nostre programa, però la mida renal per tomografia o ecografia dels ronyons es correlacionava molt bé amb els estudis funcionals, de forma que aquest no aportava cap informació addicional. El renograma amb Tc-DTPA també permet fer la valoració del FG total a part del funcionalisme renal diferencial, però en aquest cas es necessita una dosi de radiació molt elevada pel candidat a l'estudi en comparació a les dosis de radiació administrades per fer un filtrat amb <sup>51</sup>Cr-EDTA. Per tots aquests motius, el nostre hospital va abandonar la realització de renograma de forma sistemàtica i actualment es reserva per aquells casos en que altres proves d'imatge suggereixen una diferència funcional significativa si bé no descarten completament el procediment de donació.

En revisar la literatura, molts grups ja s'havien plantejat aquests interrogants. A més, la preocupació per a realitzar una correcta avaluació de la funció renal era fonamental no sols en l'avaluació del donant sinó també en la classificació i epidemiologia de la malaltia renal crònica en la població general. I encara més, com s'ha mostrat prèviament, les equacions de FG presenten moltes limitacions i estan validades en grups específics d'individus i, per això, es comporten de forma diferent en diversos grups poblacionals, de manera que una equació d'estimació del filtrat glomerular pot funcionar de forma molt diferent segons el tipus de població al que s'aplica, no sols en relació a la seva funció renal sinó també en relació a característiques demogràfiques intrínseques de cada grup poblacional.

Per això, i conscients de les limitacions de l'aclariment de creatinina en orina de 24 hores, era fonamental conèixer el comportament de les equacions d'estimació del FG en el nostre medi i en la nostra població i valorar quines eren les equacions més correctes per a estimar el FG, si

és que n'hi havia, que fossin vàlides per a una població sana, al nostre medi, amb els nostres laboratoris i mètodes de mesura, que era el potencial donant renal.

La realització de la mesura del FG mesurat complica de forma significativa tot el procediment d'avaluació dels potencials donants, però si el FG estimat no era prou fiable quan no arribava als valors de 80 ml/min/m<sup>2</sup> pot ser tampoc ho era en altres potencials donants que complien aquesta xifra.

La preocupació per a fer una correcta selecció ens va fer recomanar la realització del FG mesurat com a part del protocol d'estudi sempre que fos possible. D'altra banda, si la indicació o no de la nefrectomia es basava en preveure la funció renal residual després de la donació, era indispensable relacionar el FG basal amb el FG post-nefrectomia, i aquest també havia de ser fiable, per tant, mesurat o calculat amb fórmules que es comportessin de forma acceptable (poc biaix ,elevada precisió i força exactitud) en el nostre medi. A més, la detecció d'aquells pacients nefrectomitzats que no arribaven al FG esperat i quedaven amb un FG inferior al desitjable potencialment podrien beneficiar-se d'un seguiment nefrològic més estret. Per tot això es recomanà als donants la realització d'una mesura del seu FG després de la nefrectomia, en un moment en que presentessin estabilitat de funció renal. Aquesta mesura del FG es realitzà també amb <sup>51</sup>Cr-EDTA un any després de la nefrectomia.





**HIPÒTESIS**

---



## **HIPÒTESIS**

### **HIPÒTESI PRINCIPAL**

L'estimació del FG pot substituir la mesura del FG de forma suficientment acurada en l'avaluació del donant viu renal en la nostra població.

### **HIPÒTESIS SECUNDÀRIES**

1. La depuració de creatinina en orina de 24 hores podria obviar-se en l'avaluació del donant viu i en cap cas hauria de substituir l'estimació o la mesura del FG.
2. CKD-EPI Creatinina, com a fórmula d'estimació del FG, és més acurada que MDRD-IDMS en la nostra població de donants.
3. La inclusió de Cistatina C en equacions d'estimació, ja sigui com a marcador únic (fórmules exclusivament basades en Cistatina C) o associada a Creatinina (equacions combinades), no aporta en aquests moments en la nostra població de donants una millora en l'exactitud de l'estimació del FG respecte de les equacions basades en creatinina aïllada.



**OBJECTIUS**

---



## OBJECTIUS

1. Valorar l'exactitud de les equacions d'estimació del FG a la nostra població de donants i comparar-les amb la mesura del FG.
2. Avaluar el comportament de la depuració d'orina de 24 hores i determinar quin paper ha de jugar en l'avaluació de la funció renal del potencial donant renal.
3. Determinar si la mesura del FG, respecte de l'estimació, canvia la decisió d'acceptar o no un donant en relació a la seva funció renal.
4. Valorar el comportament de les diferents equacions d'estimació per a confirmar si CKD-EPI és també en els nostres donants vius la fórmula més exacte. Explorar el comportament d'altres fórmules descrites a la literatura que podrien teòricament oferir una encara millor exactitud en alguns grups poblacionals, com FAS o Lund-Malmö revised.
5. Explorar el comportament de Cistatina C en les equacions d'estimació del FG i determinar la millora que aporta en l'exactitud de les estimacions respecte de creatinina.
6. Valorar el comportament de les equacions respecte de les variables demogràfiques avaluades: gènere, edat i IMC per a determinar si hi ha diferències a tenir en compte en algun grup poblacional específic en el que pot ser la mesura del FG seria obligada .
7. Avaluar el percentatge de recuperació del FG després de la nefrectomia.
8. Avaluar el comportament de les equacions d'estimació basades en creatinina després de la nefrectomia.





## MÈTODE

---



## **MÈTODE**

Des de l' any 2001 en el nostre hospital s'enregistren de forma prospectiva tots els potencials donants que disposen d'avaluació del FG, ja sigui estimat o mesurat (n=621).

Des del gener 2011 i fins el desembre 2016, la mesura del FG es recomana en el nostre protocol d'avaluació de tot potencial donant renal.

La mesura del FG es realitza per estudi isotòpic amb  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  al servei de Medicina Nuclear de l' Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

### **Dades Poblacionals**

Estudi prospectiu proposat i realitzat a tots els potencial donants avaluats al nostre servei des de gener 2011 fins novembre 2016 que accepten participar-hi.

Els criteris d'exclusió inclouen la determinació de creatinina en laboratoris externs així com la mesura del FG per mètodes diferents de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  o realitzada en altres centres, així com la no acceptació del donant de participar en el present estudi.

La població basal seleccionada és de 219 individus que tenen entre 26 i 75 anys i que han estat remesos a la Unitat de Trasplantament Renal de Fundació Puigvert per a ser avaluats com a potencials donants renals.

Tots ells disposen de mesura del FG per  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  realitzada a l'Hospital de Sant Pau.

En un subgrup consecutiu de 174 d'aquests individus es determina un segon marcador endogen, la Cistatina C.

Tots els potencials donants inclosos en el present estudi són a priori sans i sense malaltia renal coneguda.

En el seguiment dels donants, 12 mesos (+/3 mesos) després de la nefrectomia, es proposa una segona mesura del FG per  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ . En aquest cas s'inclouen 110 donants.

### **Variables Incloses**

Es dissenya una base de dades que inclou les variables demogràfiques i clíniques de tots els potencials donants avaluats al nostre servei que podrien estar relacionades a priori amb la funció renal:

EDAT (anys)

PES (Kg)

ALÇADA (cm)

GÈNERE

RAÇA

HIPERTENSIÓ ARTERIAL (segons criteris ADA) (mmHg)

### **Variables generades**

A partir de les variables incloses es generen altres variables que permeten caracteritzar millor la població a nivell demogràfic i antropomètric i calcular els resultats del FG estimat segons les equacions d'estimació.

### **DETERMINACIÓ DE CREATININA**

La creatinina ha estat determinada quantitativament pel mètode cinètic compensat de Jaffé en l'analitzador COBAS INTEGRA(Roche), amb un mètode amb traçabilitat a IDMS.

Generalitats:

La creatinina sèrica és un producte de degradació format per la deshidratació espontània de la creatina de l'organisme. La major part de creatina de l'organisme es troba al teixit muscular en forma de fosfat de creatina. El 1-2% d'aquesta creatina es transforma en creatinina a una velocitat constant cada 24 hores.

Test:

La creatinina sèrica reacciona amb una solució alcalina de picrat formant un complexa de color groc vermellós. La intensitat d'aquest colorant és directament proporcional a la concentració de creatinina a la mostra, i es determina mesurant per espectrometria l'absorbància a 512 nm. Les mostres de sèrum i plasma contenen altres proteïnes que reaccionen inespecíficament amb el picrat formant colorant, pel que els resultats es compensen automàticament mitjançant -18 µmol/l (-0.2 mg/dl).

Reactius: Tampó alcalí que conté hidròxid de potassi en un flascó i àcid pícric en l'altre.

La determinació de creatinina es realitza el mateix dia que l'estudi isotòpic.

### **DETERMINACIÓ DE CISTATINA C**

La Cistatina C s'ha mesurat seguint un mètode immunoturbidimètric (PETIA: particle-enhanced turbidimetric immunoassay) en un analitzador Cobas 6000 (Roche Diagnostics, SL) estandarditzat en front al material de referència ERM-DA471/IFCC.

### **ESTIMACIÓ FILTRAT GLOMERULAR**

L'estimació del FG s'ha realitzat aplicant les equacions basades en creatinina i/o Cistatina C que en l'actualitat es consideren més vàlides a la literatura respecte de la seva mesura, en concret s'han avaluat:

#### **EQUACIONS D'ESTIMACIÓ BASADES EN CREATININA**

Cockcroft & Gault estandarditzat a 1.73 m<sup>2</sup>  
MDRD-IDMS  
CKD-EPI creatinina  
Lund Malmö revised  
FAS

#### **EQUACIONS D'ESTIMACIÓ BASADES EN CISTATINA**

CKD-EPI cistatina  
CAPA

#### **EQUACIONS D'ESTIMACIÓ COMBINADES BASADES EN CREATININA I CISTATINA**

CKD-EPI creatinina + cistatina  
(Lund-Malmö + CAPA)/2

## **DEPURACIÓ DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORES**

La col·lecció d'orina de 24 hores es realitza en l'estudi predonació en dues ocasions.

És freqüent que una d'aquestes col·leccions d'orina es realitzi amb el pacient ingressat al Servei de Nefrologia. En cas de disposar de dues col·leccions d'orina a priori vàlides, segons els estàndards de nostre laboratori, es fa la mitjana dels dos resultats.

Abans d'iniciar la col·lecció d'orina de 24 hores el pacient és informat de les raons de la mateixa, així com de la necessitat d'una correcta ingesta hídrica durant la col·lecció, el manteniment de l'orina en fred, i especialment en relació al requeriment de col·leccionar totes les miccions. S'entrega al pacient per escrit la informació relativa a com fer una correcta col·lecció d'orina.

Quan el pacient entrega la mostra i abans del seu processament es pregunta al donant si el procediment s'ha fet correctament.

El resultat de la depuració de creatinina en orina de 24 hores es considera vàlid per a ser processat quan el pacient confirma una correcta col·lecció. Posteriorment i, seguint els criteris habituals a la literatura, es realitza un segon cribatge en que s'avaluen les mostres processades i es valora si la creatinina en orina es troba dintre el rang de normalitat determinats pel nostre laboratori. En cas contrari, els resultats no s'inclouen dintre l'estudi ni són tinguts en compte per a l'avaluació del potencial donant.

## **MESURA FILTRAT GLOMERULAR <sup>51</sup>Cr-EDTA**

El potencial donant ve en dejú a l'hospital i se li realitza una extracció per a determinació de creatinina plasmàtica. Posteriorment acut al servei de Medicina Nuclear de l'Hospital de Sant Pau, on personal entrenat realitza la infusió del radio traçador i dues extraccions posteriors a les 2 i 4 hores d'aquesta administració, segons el següent protocol:

### PROCEDIMENT

Preparació de 2 alíquotes contenint la mateixa activitat (3,7 MBq exactes de <sup>51</sup>Cr-EDTA), una per a l'estàndard i l'altra per administrar-la al pacient.

Extracció de 10ml de sang a les 2h i 4h d'haver administrat el radiotraçador.

L'extracció s'ha de fer en una vena diferent a la utilitzada per a l'administració.

Centrifugar la sang

Preparar l'estàndard en el matràs aforat contenint 1000ml d'aigua.

Obtenir mostres de 2ml exactes (amb la pipeta de precisió) de l'estàndard i del plasma.

Contar les mostres al contador extern

#### PROCESSAT DE LES DADES

Es calculen les dades segons un model monocompartimental a partir del contacte de les mostres de l'estàndard i del plasma obtingut a les 2h i a les 4h post-administració del radio traçador.

#### CARACTERÍSTIQUES I DOSIMETRIA DEL RADIOTRAÇADOR

Característiques del radio traçador:

Període de semidesintegració: 27,7 dies

Radiació: Gamma

Energia mitjana: 320 keV

Dosimetria del radio traçador:

<u>Òrgan</u>	<u>Dosi (<math>\mu\text{Gy}/37 \text{ kBq}</math>)</u>
Ronyons	1,4
Fetge	0,6
Gònades	0,13
Resta del cos	0,1
Dosi equivalent efectiva	0,011 mSv/M

Els resultats del FG mesurat s'han expressat estandarditzades a superfície corporal.



## ANÀLISI ESTADÍSTICA

L'anàlisi estadística s'ha realitzat mitjançant el programari estadístic IBM SPSS Statistics V21.0.

Per a la descripció de les variables qualitatives s'han utilitzat taules de freqüència. La descripció de les variables quantitatives s'ha realitzat mitjançant mesures de tendència central (mitjana, mediana), dispersió (desviació estàndard i "rang") i posició (quartils).

Les proves de contrast d'hipòtesi utilitzades han estat les de comparació de mitjanes t de Student per a dades aparellades o Wilcoxon signed-rank segons conveniència o bé t de Student per a mostres independents.

Les variables qualitatives s'han avaluat a través de taules de contingència i les diferències s'han determinat a través dels tests chi-quadrat i McNemar segons conveniència. La significància estadística s'ha definit com a valor P inferior a 0.05. Tots els P valors són de dues cues.

El comportament de les equacions de filtrat glomerular s'ha avaluat calculant biaix, precisió i exactitud de cada equació en l'estudi basal dels 219 potencials donants i posteriorment 12 mesos després de la nefrectomia, seguint les recomanacions de les guies KDOKI. El **biaix** s'ha calculat com la mediana de les diferències absolutes del FG mesurat i estimat (FGm-FGe). De manera que, un valor negatiu reflexa que l'equació d'estimació sobreestima el FG mesurat i viceversa.

La **precisió** es defineix com el rang interquartílic (IQR) de les diferències.

Els intervals de confiança del 95 % del rang interquartílic s'han calculat amb el mètode de Bootstrapping, que implica determinar el percentil 2.5 i el percentil 97.5 de la distribució del IQR en 2000 mostres.

L'**exactitud** s'ha determinat calculant el percentatge d'estimacions del FG que es troben fora del 30% (1-P30), 20% (1-P20) i 10% (1-P10) del valor mesurat .

S'han realitzat subanàlisis considerant les variables demogràfiques de la població: edat, gènere i índex de massa corporal, aplicant tests de correlació de variables (Pearson), regressió logística i corbes ROC.

## RESULTATS

---



## RESULTATS

Des de maig 2011 fins novembre 2016 s'inclouen a l'estudi 219 potencials donants que accepten participar-hi.

Un subgrup d'aquests potencials donants (n=174) disposen també de la determinació de Cistatina C.

TOTAL POTENCIALS DONANTS AVALUTATS	CREATININA PLASMÀTICA i EQUACIONS ESTIMACIÓ FG	DEPURACIÓ ORINA 24 H	FG MESURAT <sup>51</sup> Cr-EDTA	CISTATINA C
219	219	219	219	174

D' aquests 219 potencials donants enregistrats s' ha procedit a 154 nefrectomies.

L'avaluació de la funció renal post-nefrectomia s'ha realitzat 12 mesos (+/- 3 mesos) després de la donació. Disposem de mesura del FG per <sup>51</sup>Cr-EDTA 110 donants.

No tots els potencials donants que disposen de FG mesurat basal tenen un FG mesurat post-donació, de la mateixa manera que no tots els donants que disposen de mesura del FG per <sup>51</sup>Cr-EDTA post-nefrectomia tenien mesura del FG en situació basal.

La sub població que disposa de FG per <sup>51</sup>Cr-EDTA abans i després de la nefrectomia és de 75 donants.

FG <sup>51</sup> Cr-EDTA PRE-NEFRECTOMIA	FG <sup>51</sup> Cr-EDTA POST-NEFRECTOMIA	FG <sup>51</sup> Cr-EDTA PRE i POST-NEFRECTOMIA
219	110	75

## VALORACIÓ FUNCIO RENAL BASAL

### 219 Potencials Donants

- FG MESURAT ( <sup>51</sup>CromEDTA)
- FG ESTIMAT (equacions basades en creatinina/Cistatina C/Combinades)
- ACLARIMENT RENAL: Depuració de creatinina en orina de 24 hores.

#### 7.1.1 Característiques demogràfiques

219 potencials donants que disposen de FG per <sup>51</sup>Cr-EDTA

Subgrup de 174 donants consecutius que també disposen de determinació de Cistatina C.

Comparació de les dues poblacions per tal de confirmar que no hi ha diferències en el subgrup que disposa de Cistatina C respecte del global de 219 potencials donants segons les variables analitzades: edat, gènere, HTA i IMC.

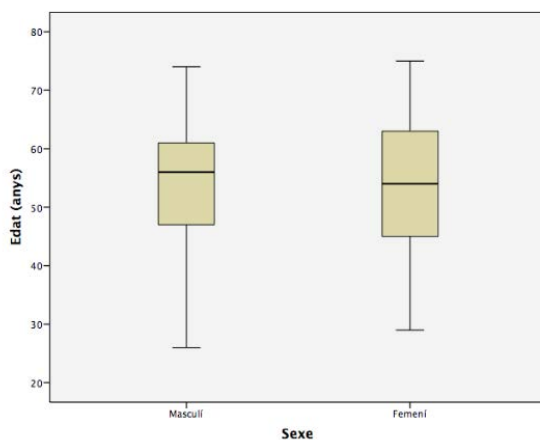
#### POBLACIÓ BASAL: DESCRIPTIVA VARIABLES ANTROPOMÈTRIQVES:

219 individus remesos a la Unitat de Trasplantament Renal des de maig 2011 fins novembre 2016 per a ser avaluats com a potencials donants. Previ a la seva inclusió se'ls fa un primer interrogatori per a descartar contraindicacions absolutes a la donació.

**Gènere:** En el grup avaluat de candidats a donació renal la proporció de dones és del 64.4 % respecte del 35.6 % d'homes.

		Freqüència	Percentatge
	Home	78	35.6
	Dona	141	64.4

**Edat:** Tenen una edat mitjana de 53.7 anys +/-11.8 sd i no hi ha diferències d'edat significatives del grup de dones respecte del grup d'homes (p=0.9).



S'ha estratificat la població en funció de l'edat seguint dos criteris:

a./ Valorant la N total de la mostra, s'ha dividit en dos grups amb similar número de individus, resultant l'edat de tall de 55 anys:

	Freqüència	Percentatge
Fins a 55 anys	112	51.1
Més de 55 anys	107	48.9
Total	219	100

b./ Segons els criteris clínics que reflecteix la literatura, s'ha estratificat en tres grups d'edat, de tal manera que un 41% tenen fins a 50 anys, un 40 % entre 50 i 65 anys i un 19 % són majors de 65 anys.

	Freqüència	Percentatge
Fins 50 anys	90	41.1
51 a 65 anys	88	40.2
més de 65 anys	41	18.7
Total	219	100

**IMC:** La mitjana de l'índex de massa corporal és de 26.5 kg/m<sup>2</sup>. Un 20 % dels potencials donants tenen un IMC major de 30 kg/m<sup>2</sup>(N=43), un 35 % un IMC menor de 25 kg/m<sup>2</sup>(N=77) i un 43 % entre 25 i 30 kg/m<sup>2</sup>(N=94) .

### Edat i IMC

	N	Mínim	Màxim	Mitjana	Desviació estàndard
Edat	219	26	75	53.73	11.116
IMC	219	18	36	26.51	3.793
N vàlid	219				

### IMC

	Freqüència	Percentatge
Fins 24.9 Kg/m <sup>2</sup>	77	35.2
de 25 a 30 Kg/m <sup>2</sup>	94	42.9
més de 30 Kg/m <sup>2</sup>	43	19.6
Total	214	100

**HTA:** S'han considerat hipertensos els individus diagnosticats d'hipertensió prèviament a la nostra avaluació, estessin en tractament farmacològic o sense, i també aquells candidats en que s'ha fet el diagnòstic d'hipertensió durant l'avaluació com a donants.

TABLA 1. Clasificaciones de la HTA de la OMS y JNC VI

	PAS	PAD
Clasificación de la HTA (OMS)		
Óptima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Normal-Alta	130-139	85-89
Grado 1, ligera	140-159	90-99
Subgrupo «límite»	140-149	90-94
Grado 2, moderada	160-179	100-109
Grado 3, severa	≥ 180	≥ 110
HTA sistòlica anclada	≥ 140	< 90
Subgrupo «límite»	140-149	< 90
Clasificación de la HTA (JNC VI)		
Óptima	< 120	y < 80
Normal	< 130	y < 85
Normal alta	30-139	o 85-89
HTA o estadio 1	140-159	o 90-99
HTA o estadio 2	160-179	o 100-109
HTA o estadio 3	≥ 180	o N ≥ 110

S'ha fet el diagnòstic de HTA seguint els criteris clàssics de la OMS.

La prevalença d'hipertensió és del 19.2%.

No existeixen diferències estadísticament significatives en la prevalença d' HTA entre homes (23.1%) i dones (17.0%), p=0.18.

## HTA

		Freqüència	Percentatge
HTA	no	177	80.8
	si	42	19.2
	Total	219	100.0

**Raça:** El 97% és població caucàsica i un 3% hispanoamericana.

### Comparació de la subpoblació d'estudi que disposa de Cistatina C (N=174) respecte de la població total potencials donants (N=219)

Un subgrup de 174 potencials donants disposa de determinació de Cistatina C (N=174).

En aquesta subpoblació l'estimació del FG s'ha realitzat per equacions basades en creatinina, equacions basades en cistatina C i equacions que combinen ambdós marcadors endògens.

Aquesta subpoblació no presenta diferències respecte de la població global de potencials donants en les característiques demogràfiques i clíniques avaluades:

#### En relació a gènere:

No existeixen diferències estadísticament significatives en el percentatge d'homes i dones que disposen de determinació de Cistatina C respecte del percentatge d'homes i dones en el global de casos (Chi-quadrat test,  $p=0.22$ ).

#### En relació a HTA

No existeixen diferències estadísticament significatives en el percentatge de potencials donants hipertensos en el subgrup que disposa de Cistatina C respecte del percentatge de hipertensos en el total de potencials donants (Chi-quadrat test,  $p=0.8$ ).

#### En relació a edat

No existeixen diferències estadísticament significatives respecte l'edat en el subgrup que disposa de Cistatina C respecte del total de potencials donants (Chi-quadrat test,  $p=0.6$ ).

#### En relació a IMC

No existeixen diferències estadísticament significatives respecte IMC en el subgrup que disposa de Cistatina C respecte del total de potencials donants (Chi-quadrat test,  $p=0.27$ ).



## ESTIMACIÓ DEL FG:

**Equacions basades en Creatinina (N0219)**

**Equacions basades en Cistatina C (N=174)**

**Depuració de Creatinina en orina de 24 hores (N=219)**

El comportament s'ha avaluat segons els tres determinants clàssics:

**Biaix:** La mediana de les diferències del FG mesurat menys el FG estimat (mL/min/ 1.73 m<sup>2</sup>), en valor absolut, i amb el seu IC 95%. Per tant, un valor negatiu implica que el FG estimat sobreestima el FG mesurat i viceversa.

**Precisió** (mesura de la dispersió) determinada segons el rang interquartílic (mL/min/ 1.73 m<sup>2</sup>) amb IC95% calculat segons bootstrapping amb 2000 mostres.

**Exactitud** (%): definida aquesta en funció del percentatge de determinacions en que el valor estimat del FG s'allunyi més del 30 %, 20% o 10% respecte del valor mesurat (1-P30, 1-P20, 1-P10). El seu interval de confiança s'ha calculat mitjançant el mètode de bootstrapping amb 2000 mostres.

### 7.1.2 Equacions basades en Creatinina

**COCKCROFT-GAULT estandarditzat**  
**MDRD-IDMS**  
**CKD-EPI creatinina**  
**LUND-MALMÖ revised**  
**FAS**

### 7.1.3 Equacions basades en Cistatina

**CKD-EPI CISTATINA**  
**CAPA**

### 7.1.4 Equacions Combinades

**CKD-EPI CREATININA/CISTATINA**  
**(LUND-MALMÖ + CAPA)/2**

### 7.1.5 Depuració de creatinina

**DEPURACIÓ DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORES**

## Resultats globals

<b>Biax (mL/min/ 1.73 m<sup>2</sup>)</b>	<i>n</i>	<i>Mediana</i>	<i>i.c 95 %</i>
Cockcroft & Gault	219	-1.71	-5.22 a 1.87
Cockcroft & Gault estandaritzat a 1.73 m <sup>2</sup>	219	-0.11	-2.39 a 1.84
MDRD	219	8.24	5.79 a 9.74
CKD-EPI creatinina	219	1.76	-0.71 a 3.83
Lund Malmö revised	219	10.06	8.23 a 13.61
FAS	219	-8.31	-10.65 a -6.97
CKD-EPI cistatina	174	-4.31	-6.50 a 2.20
CAPA	174	-3.92	-7.30 a 0.05
CKD-EPI creatinina + cistatina	174	-1.96	-4.35 a -0.13
(Lund Malmö + CAPA) /2	174	3.57	0.79 a 7
Depuració de creatinina	162	-15.00	-20.00 a -1.00
Depuració de creatinina estandaritzat a 1.73 m <sup>2</sup>	162	-11.85	-15.48 a -9.43
<b>Precissió (mL/min/ 1.73 m<sup>2</sup>)</b>	<i>n</i>	<i>IQR</i>	<i>i.c 95 %</i>
Cockcroft & Gault	219	27.71	22.46 a 32.39
Cockcroft & Gault estandaritzat a 1.73 m <sup>2</sup>	219	20.57	17.27 a 23.98
MDRD	219	19.71	16.54 a 23.59
CKD-EPI creatinina	219	19.49	15.43 a 24.01
Lund Malmö revised	219	19.99	15.59 a 22.60
FAS	219	21.73	16.69 a 25.77
CKD-EPI cistatina	174	25.94	19.60 a 28.94
CAPA	174	28.71	21.11 a 34.13
CKD-EPI creatinina + cistatina	174	20.15	16.63 a 23.57
(Lund Malmö + CAPA) /2	174	21.31	17.72 a 25.82
Depuració de creatinina	162	26.00	22 a 31
Depuració de creatinina estandaritzat a 1.73 m <sup>2</sup>	162	31.94	26.35 a 37.63
<b>Exactitud (%)</b>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>IC 95%</i>
<b>1-P30</b>			
Cockcroft & Gault	219	18.7	13.2 a 24.2
Cockcroft & Gault estandaritzat a 1.73 m <sup>2</sup>	219	7.8	4.6 a 11.4
MDRD	219	8.2	4.6 a 11.9
CKD-EPI creatinina	219	3.2	0.9 a 5.9
Lund Malmö revised	219	8.7	5 a 12.3
FAS	219	15.1	10.5 a 20.1

Exactitud (%)	N	%	IC 95%
<b>1-P30</b>			
CKD-EPI cistatina	174	11.5	6.9 a 16.1
CAPA	174	16.7	11.5 a 22.4
CKD-EPI creatinina + cistatina	174	4	1.1 a 6.9
(Lund Malmö + CAPA) /2	174	4	1.1 a 7.5
Depuració de creatinina	162	28.4	21.6 a 35.2
Depuració de creatinina estandaritzat a 1.73 m2	162	27.2	21.0 a 34.0
<b>1-P20</b>			
Cockcroft & Gault	219	37	30.6 a 43.4
Cockcroft & Gault estandaritzat a 1.73 m2	219	26.9	21.5 a 32.9
MDRD	219	24.2	18.3 a 29.7
CKD-EPI creatinina	219	18.3	13.2 a 23.7
Lund Malmö revised	219	25.6	19.6 a 31.5
FAS	219	31.1	25.1 a 37
CKD-EPI cistatina	174	27.6	21.3 a 34.5
CAPA	174	33.9	27 a 40.8
CKD-EPI creatinina + cistatina	174	17.8	12.1 a 24.1
(Lund Malmö + CAPA) /2	174	21.8	16.1 a 28.2
Depuració de creatinina	162	45.7	38.3 a 53.7
Depuració de creatinina estandaritzat a 1.73 m2	162	44.4	36.4 a 52.5
<b>1-P10</b>			
Cockcroft & Gault	219	61.6	54.8 a 67.6
Cockcroft & Gault estandaritzat a 1.73 m2	219	52.1	45.2 a 58.4
MDRD	219	60.3	53.9 a 66.7
CKD-EPI creatinina	219	50.7	44.3 a 57.5
Lund Malmö revised	219	59.4	52.5 a 65.3
FAS	219	63	56.6 a 69.4
CKD-EPI cistatina	174	60.3	52.9 a 67.2
CAPA	174	64.4	56.9 a 71.3
CKD-EPI creatinina + cistatina	174	52.9	45.4 a 60.3
(Lund Malmö + CAPA) /2	174	54.6	47.1 a 62.1
Depuració de creatinina	162	71.6	64.8 a 79.0
Depuració de creatinina estandaritzat a 1.73 m2	162	75.3	69.1 a 82.1

També s'ha avaluat el comportament de les equacions d'estimació i la depuració de creatinina en orina de 24 hores segons les següents variables demogràfiques:

Gènere:

	DONES			HOMES		
BIAIX (mL/min/ 1.73 m <sup>2</sup> )	n	Mediana	IC 95%	n	Mediana	IC 95%
Cockcroft-Gault	141	0.85	-2.53 a 3.64	78	-8.17	-12.27 a -2.71
Cockcroft-Gault st	141	-3.64	-6.79 a -0.99	78	5.07	2.45 a 9.34
MDRD	141	5.31	1.99 a 7.86	78	12.93	9.5 a 15.82
CKD-EPI creatinina	141	-1.36	-3.75 a 0.82	78	6.00	3.78 a 9.06
Lund Malmö revised	141	7.40	4.93 a 9.30	78	15.83	14.01 a 19.75
FAS	141	-10.71	-15.18 a -8.32	78	-3.35	-6.95 a 1.21
CKD-EPI cistatina	108	-6.26	-9.96 a 3.17	66	-1.05	-4.67 a 5.72
CAPA	108	-8.32	-11.56 a -4.5	66	3.64	0.3 A 12.78
CKD-EPI creatinina + cistatina	108	-5.09	-8.79 a -1.75	66	2.89	-1.50 a 7
(Lund Malmö + CAPA) /2	108	-1.10	-4.03 a 2.57	66	11.81	8.21 a 14.64
Depuració de creatinina	101	-19	-24 a -14	61	-8	-13 a -4
Depuració de creatinina st	101	-20.94	-26.07 a -15.45	61	2.17	-4.48 a 8.39
PRECISSIÓ (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	n	IQR	IC95%	n	IQR	IC95%
Cockcroft-Gault	141	26.81	20.48 a 32.91	78	29.4	22.46 a 35.34
Cockcroft-Gault st	141	20.19	15.86 a 24.73	78	15.04	11.51 a 23.22
MDRD	141	17.24	13.51 a 22.42	78	21.96	14.61 a 29.11
CKD-EPI Creatinina	141	18.10	14.37 a 22.61	78	18.70	12.61 a 24.93
Lund-Malmö revised	141	16.93	13.73 a 20.83	78	17.75	12.96 a 25.06
FAS	141	17.91	14.49 a 20.04	78	23.46	15.90 a 30.32
CKD-EPI Cistatina	108	22.5	15.8 a 28.06	66	24.6	18.9 a 31.9
CAPA	108	23.8	17.8 a 31.7	66	27.12	20.22 a 34.02
CKD-EPI Creatinina-Cistatina	108	18.69	13.62 a 24.29	66	20.12	13.62 a 24.99
(Lund Malmö + CAPA) /2	108	19.81	14.80 a 23.91	66	18.90	12.85 a 24.09
Depuració de creatinina	101	22.5	18 a 31	61	27	19.5 a 36.99
Depuració de creatinina st	101	28.11	19.89 a 33.69	61	30.38	21.38 a 35.20
EXACTITUD %	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
<b>1 - P30</b>						
Cockcroft-Gault	141	19.9	13.5 a 27	78	16.7	9 a 24.4
Cockcroft-Gault st a 1.73 m <sup>2</sup>	141	10.6	10.7 a 15.6	78	2.6	0.0 a 6.4
MDRD	141	9.9	5 a 14.9	78	5.1	1.3 a 10.3
CKD-EPI Creatinina	141	3.5	0.7 a 7.1	78	2.6	0.0 a 6.4
Lund-Malmö revised	141	5	1.4 a 8.5	78	15.4	7.7 a 23.1
FAS	141	17	11.3 a 23.4	78	11.5	5.1 a 17.9
CKD-EPI Cistatina	108	13.9	7.4 a 20.4	66	7.6	1.5 a 15.2
CAPA	108	22.2	14.8 a 29.6	66	7.6	1.5 a 15.2
CKD-EPI Creatinina-Cistatina	108	4.6	0.9 a 9.3	66	3	0.0 a 7.6
(Lund Malmö + CAPA) /2	108	4.6	0.9 a 9.3	66	3	0.0 a 7.6
Depuració de creatinina	101	31.7	22.8 a 40.6	61	23	13.1 a 24.4
Depuració de creatinina st	101	37.6	28.7 a 46.5	61	9.8	3.3 a 18
<b>1-P20</b>						
Cockcroft-Gault	141	36.2	28.4 a 44	78	38.5	28.2 a 48.7
Cockcroft -Gault st a 1.73 m <sup>2</sup>	141	29.1	21.3 a 36.9	78	23.1	14.1 a 32.1
MDRD	141	18.4	12.8 a 24.8	78	34.6	24.4 a 46.2
CKD-EPI creatinina	141	17.7	12.1 a 24.1	78	19.2	11.5 a 28.2
Lund Malmö revised	141	18.4	12.1 a 24.8	78	38.5	28.2 a 50
FAS	141	35.5	27.7 a 43.3	78	23.1	14.1 a 32.1
CKD-EPI cistatina	108	29.6	21.3 a 38.9	66	24.2	13.6 a 34.8
CAPA	108	37	27.8 a 46.3	66	28.8	18.2 a 39.4
CKD-EPI creatinina + cistatina	108	21.3	13.9 a 29.6	66	12.1	4.5 a 21.2
(Lund Malmö + CAPA) /2	108	19.4	12 a 26.9	66	25.8	15.2 a 36.4
Depuració de creatinina	101	51.5	41.6 a 61.4	61	36.1	24.6 a 49.2
Depuració de creatinina st	101	53.5	43.6 A 63.4	61	29.5	18 a 41
<b>1-P10</b>						
Cockcroft-Gault	141	60.3	51.8 a 68.8	78	64.1	52.6 a 74.4
Cockcroft-Gault st a 1.73 m <sup>2</sup>	141	53.2	44.7 a 61	78	50	38.5 a 61.6

EXACTITUD %	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
<b>1-P10</b>						
MDRD	141	51.8	43.3 a 59.6	78	75.6	65.4 a 84.6
CKD-EPI creatinina	141	51.8	43.3 a 59.6	78	48.7	37.2 a 60.3
Lund Malmö revised	141	49.6	41.1 a 58.2	78	76.9	67.9 a 85.9
FAS	141	67.4	59.6 a 74.5	78	55.1	43.6 a 65.4
CKD-EPI cistatina	108	61.1	51.9 a 70.4	66	59.1	47 a 71.2
CAPA	108	64.8	56.5 a 74.1	66	63.6	51.5 a 74.2
CKD-EPI creatinina + cistatina	108	55.6	46.3 a 64.8	66	48.5	36.4 a 60.6
(Lund Malmö + CAPA) /2	108	50.9	41.7 a 61.7	66	60.6	48.5 a 72.7
Depuració de creatinina	101	74.3	65.3 a 83.2	61	67.2	55.7 a 78.7
Depuració de creatinina st	101	79.2	70.3 a 87.1	61	68.9	57.4 A 80.3

Edat:

Resultats basals segons edat ≤ de 55 anys o >55 anys:

		≤ 55 anys			> 55 anys	
<b>BIAIX (mL/min/ 1.73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>n</b>	<b>Mediana</b>	<b>IC 95%</b>	<b>n</b>	<b>Mediana</b>	<b>IC 95%</b>
Cockcroft-Gault	112	-3.77	-11.17 a 0.59	107	0.85	-4.58 a 4.4
Cockcroft-Gault st	112	-2.58	-6.59 a 0.43	107	2.29	-1.53 a 5.97
MDRD	112	10.66	7.96 a 12.99	107	3.32	0.32 a 5.47
CKD-EPI creatinina	112	1.60	-1.41 a 4.55	107	1.76	-1.36 a 5.56
Lund Malmö revised	112	10.28	7.48 a 14.75	107	9.95	7.43 a 14.10
FAS	112	-4.76	-7.3 a -2.78	107	-14.31	-17.71 a 9.22
CKD-EPI cistatina	85	-6.45	-10.87 a -3.16	89	-2.6	-5.34 a 1.26
CAPA	85	-7.88	-12.43 a -1.19	89	-0.73	-5.12 a 1.96
CKD-EPI creatinina + cistatina	85	-3.17	-9.22 a -0.44	89	-1.13	-4.11 a 4.77
(Lund Malmö + CAPA) /2	85	2.28	-2.13 a 7.75	89	4.88	1.59 a 10.17
Depuració de creatinina	88	-13.5	-21 a -6	74	-16.5	-22 a -11
Depuració de creatinina st	88	-12.15	-16.9 a -5.86	74	-11.85	-19.5 a -8.12
<b>PRECISSIÓ (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>n</b>	<b>IQR</b>	<b>IC95%</b>	<b>n</b>	<b>IQR</b>	<b>IC95%</b>
Cockcroft-Gault	112	30.32	23.25 a 36.9	107	25.78	18.9 a 33.10
Cockcroft-Gault st a 1.73 m <sup>2</sup>	112	20.89	15.48 a 28.29	107	18.33	13.19 a 24.16
MDRD	112	21.09	14.91 a 25.76	107	18.91	14.45 a 24.24
CKD-EPI Creatinina	112	20.08	14.43 a 26.55	107	17.51	15.13 a 24.49
Lund-Malmö revised	112	21.29	15.18 a 26.17	107	16.73	14.16 a 23.34
FAS	112	22.63	15.98 a 26.95	107	18.93	15.30 a 25.05
CKD-EPI Cistatina	85	24.94	16.24 a 30.07	89	24.07	15.57 a 29.13
CAPA	85	26.93	20.62 a 37.95	89	25.37	17.55 a 33.48
CKD-EPI Creatinina-Cistatina	85	21.93	15.41 a 25.12	89	19.15	15.08 a 24.20
(Lund Malmö + CAPA) /2	85	23.79	18.56 a 29.29	89	20.29	14.73 a 25.00
Depuració de creatinina	88	29	24 a 35.5	74	20.75	16. a 30
Depuració de creatinina st	88	35.29	24.41 a 48.92	74	30.54	21.26 a 35.8
<b>EXACTITUD %</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
<b>1 - P30</b>						
Cockcroft-Gault	112	21.4	13.4 a 29.5	107	15.9	9.3 a 23.4
Cockcroft-Gault st a 1.73 m <sup>2</sup>	112	8.9	4.5 a 14.3	107	6.5	1.9 a 12.1
MDRD	112	9.8	4.5 a 16	107	6.5	2.8 a 11.2
CKD-EPI Creatinina	112	4.5	0.9 a 2.9	107	1.9	0 a 4.7
Lund-Malmö revised	112	8	3.6 a 13.4	107	9.3	4.7 a 15
FAS	112	5.4	1.8 a 9.8	107	25.2	17.8 a 33.6
CKD-EPI Cistatina	85	9.4	3.5 a 15.3	89	13.5	6.7 a 20.2
CAPA	85	20	11.8 a 28.8	89	13.5	6.7 20.2
CKD-EPI Creatinina-Cistatina	85	2.4	0 a 5.9	89	5.6	1.1 a 11.2
(Lund Malmö + CAPA) /2	85	3.5	0 a 8.2	89	4.5	1.1 a 9
Depuració de creatinina	88	26.1	17 a 35.2	74	31.1	20.3 a 41.9
Depuració de creatinina st	88	27.3	18.2 a 36.4	74	27	17.6 a 37.8
<b>1 - P20</b>						

		≤ 55 anys			> 55 anys	
EXACTITUD %	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
<b>1 – P20</b>						
Cockcroft-Gault	112	41.1	31.3 a 50	107	32.7	24.3 a 42.1
Cockcroft-Gault st a 1.73 m <sup>2</sup>	112	26.8	18.8 a 35.7	107	27.1	18.7 a 35.5
MDRD	112	25.9	17.9 a 33.9	107	22.4	15 a 30.8
CKD-EPI Creatinina	112	14.3	8 a 21.4	107	22.4	15 a 29.9
Lund-Malmö revised	112	28.6	20.5 a 37.5	107	22.4	15 a 30.8
FAS	112	20.5	13.4 a 27.7	107	42.1	32.7 a 51.4
CKD-EPI Cistatina	85	24.7	15.3 a 34.1	89	30.3	21.3 a 40.4
CAPA	85	31.8	22.4 a 42.3	89	36	27 a 46.1
CKD-EPI Creatinina-Cistatina	85	15.3	8.2 a 23.5	89	20.2	12.4 a 29.2
(Lund Malmö + CAPA) /2	85	20	11.8 a 28.2	89	23.6	14.6 a 32.6
Depuració de creatinina	88	45.5	35.2 a 55.7	74	45.9	35.1 a 58.1
Depuració de creatinina st	88	44.3	34.1 a 54.5	74	44.6	32.4 a 56.8
<b>1 – P10</b>						
Cockcroft-Gault	112	63.4	53.6 a 72.3	107	59.8	50.5 a 69.2
Cockcroft-Gault st a 1.73 m <sup>2</sup>	112	54.5	44.6 a 63.4	107	49.5	40.2 a 59.8
MDRD	112	59.8	50 a 68.8	107	60.7	51.4 a 70.1
CKD-EPI creatinina	112	50	40.2 a 58.9	107	51.4	42.1 a 60.7
Lund Malmö revised	112	58	48.2 a 67	107	60.7	51.4 a 70.1
FAS	112	56.3	46.4 a 65.2	107	70.1	60.7 a 78.5
CKD-EPI cistatina	85	61.2	50.6 a 71.8	89	59.6	49.4 a 69.7
CAPA	85	68.2	57.6 a 77.6	89	60.7	50.6 a 70.8
CKD-EPI creatinina + cistatina	85	55.3	44.7 a 65.9	89	50.6	40.4 a 60.7
(Lund Malmö + CAPA) /2	85	52.9	42.4 a 63.5	89	56.2	45 a 66.3
Depuració de creatinina	88	68.2	58 a 77.3	74	75.7	66.2 a 85.1
Depuració de creatinina st	88	73.9	64.8 a 83	74	77	67.6 a 86.5

### Resultats basals en tres grups d'edat ≤50 anys, de 50 a 65 anys i ≥ 65 anys

	≤ 50 anys			>50 a 65 anys			> 65 anys		
BIAIX (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	N	Mediana	IC 95%	N	Mediana	IC95%	N	Mediana	IC95%
Cockcroft-Gault	90	-5.03	-12.85 a 1.61	88	-2.75	-7.36 a 2.65	41	4.4	-1.64 a 9.36
Cockcroft-Gault st	90	-3.95	-7.25 a -0.31	88	1.34	-1.8 a 4.18	41	4.34	-2.15 a 9.24
MDRD	90	11.93	8.05 a 16.84	88	7.32	1.55 a 9.49	41	1.81	-2.79 a 5.04
CKD-EPI creatinina	90	2.76	1.41 a 5.53	88	0.43	2.41 a 3.7	41	3.26	2.51 a 6.87
Lund-Malmö rev	90	11.19	7.4 a 17.25	88	9.24	6.65 a 12.42	41	12.6	6.4 a 15.43
FAS	90	-3.32	-6.97 a 2.02	88	-10.40	-15.65 a -7.56	41	-16.82	-20.79 a -12.8
CKD-EPI Cistatina	67	-8.1	-11.99 a -2.33	72	-6.15	-10.39 a -4.12	35	7.12	-1.29 a 11.1
CAPA	67	-8.36	-13.82 a -1.2	72	-5.35	-9.05 a -0.87	35	7.55	1.07 a 13.25
CKD-EPI Creat-Cistat	67	-3.12	-9.21 a 0.29	72	-4.11	-7.83 a -1.5	35	5.16	-1.10 a 9.65
(Lund-Malmö+CAPA)/2	67	3.43	-2.08 a 8.87	72	2.36	-2.63 a 5.87	35	11.33	3.37 a 16.37
Depuració creatinina	70	-10.5	-20 a -4.5	63	-17	-22 a -11	29	-20	-26 a -11
Depuració creatinina st.	70	-10.48	-15.25 a -3.46	63	-11.92	-20.94 a -8.17	29	-15.44	-24.44 a -4.7
PRECISIÓ (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	N	IQR	IC95%	N	IQR	IC95%	N	IQR	IC95%
Cockcroft-Gault	90	31.83	24.09 a 38.16	88	22.26	17.8 a 31.19	41	23.80	14.34a39.54
Cockcroft-Gault st	90	19.21	14.37 a 30.18	88	20.41	13.88 a24.23	41	17.99	12.49a29.4
MDRD	90	20.05	15.10 a 28.02	88	17.61	13.96 a24.23	41	15.77	10.69a24.92
CKD-EPI creatinina	90	23.70	16.01 a 30.13	88	17.20	13.14 a24.04	41	16.58	11.81a 6.99
Lund-Malmö rev	90	22.73	17.4 a 30.36	88	16.13	12.86 a22.27	41	16.02	10.86a 25.32
FAS	90	22.93	15.94 a 28.72	88	18.31	14.23a24.59	41	17.49	11.51 a24.97
CKD-EPI Cistatina	67	3.47	15.8 a 30.67	72	19.52	12.23a29.72	35	20.35	13.32a 28.84
CAPA	67	24.4	19.21 a 39.27	72	26.7	15.97a36.98	33	20.90	14.04 a 29.02
CKD-EPI Creat-Cistat	67	21.63	14.51 a 26.18	72	18.66	11.63a26.09	35	17.06	10.63a25.05
(Lund-Malmö+CAPA)/2	67	23.52	17.58 a 30.90	72	17.41	13.53a27.99	35	18.10	9.76 a 24.20
Depuració creatinina	70	29	23.75 a 35.25	63	29	17 a 37	29	19	13.5a31
Depuració creatinina st	70	30.99	23.54 a 46.81	63	33.30	22.76 a45.27	29	28.01	16.98a34.62
EXACTITUD (%)	N	%	IC95%	N	%	IC95%	N	%	IC95%
<b>1-P30</b>									
Cockcroft-Gault	90	23.3	14.4 a 32.2	88	15.9	9.1 a 23.9	41	14.6	4.9 a 26.8
Cockcroft-Gault st	90	10	4.4 a 16.7	88	8	3.4 a 13.6	41	2.4	0.0 a 7.3
MDRD	90	11.1	4.4 a 17.8	88	5.7	1.1 a 11.4	41	7.3	0.0 a 17.1
CKD-EPI creatinina	90	5.6	1.1 a 11.1	88	2.3	0 a 5.7	41		
Lund-Malmö rev	90	10	4.4 a 16.7	88	8	3.4 a 14.8	41	7.3	0.0 a 17.1
FAS	90	5.6	1.1 a 11.1	88	19.3	11.4 a 28.4	41	26.8	12.2a 41.5
CKD-EPI Cistatina	67	10.4	3 a 17.9	72	12.5	5.6 a 20.8	35	11.4	2.9 a 22.9
CAPA	67	19.4	10.4 a 29.9	72	16.7	8.3 a 26.4	35	11.4	2.9 a 22.9
CKD-EPI Creat-Cistat	67	1.5	0.0 a 4.5	72	8.3	2.8 a 15.3	35		
(Lund-Malmö+CAPA)/2	67	3	0.0 a 7.5	72	5.6	1.4 a 11.1	35	2.9	0.0 a 8.6
Depuració creatinina	70	22.9	12.9a23.9	63	33.3	2.2 a 46	29	31	13.8 a 48.3
Depuració creatinina st.	70	24.3	14.3 a 34.3	63	27	15.9 a 38.1	29	34.5	17.2 a 51.7

EXACTITUD (%)	≤ 50 anys			>50 a 65 anys			> 65 anys		
	N	%	IC95%	N	%	IC95%	N	%	IC95%
<b>1-P20</b>									
Cockcroft-Gault	90	42.2	32.2 a 52.2	88	33	23.9 a 43.2	41	34.1	19.5 a 48.8
Cockcroft-Gault st	90	27.8	18.9 a 37.8	88	23.9	14.8 a 34.1	41	31.7	17.1 a 46.3
MDRD	90	26.7	17.8 a 36.7	88	21.6	13.6 a 30.7	41	24.4	12.2 a 39
CKD-EPI creatinina	90	17.8	10 a 25.6	88	18.2	10.2 a 26.1	41	19.5	7.3 a 31.7
Lund-Malmö rev	90	31.1	22.2 a 40	88	21.6	13.6 a 30.7	41	22	9.8 a 34.1
FAS	90	22.2	13.3 a 31.1	88	33	22.7 a 43.2	41	46.3	31.7 a 61
CKD-EPI Cistatina	67	25.4	14.9 a 37.3	72	25	15.3 a 34.7	35	37.1	22.9 a 54.3
CAPA	67	32.8	20.9 a 44.8	72	34.7	23.6 a 45.8	35	34.3	20 a 51.4
CKD-EPI Creat-Cistat	67	16.4	7.5 a 25.4	72	19.4	11.1 a 29.2	35	17.1	5.7 a 31.4
(Lund-Malmö+CAPA)/2	67	19.4	10.4 a 28.4	72	25	15.3 a 36.1	35	20	8.6 a 34.3
Depuració creatinina	70	44.3	32.9 a 55.7	63	44.4	33.3 a 57.1	29	51.7	34.5 a 69
Depuració creatinina st.	70	40	28.6 a 51.4	63	49.2	36.5 a 61.9	29	44.8	27.6 a 62.1
<b>1-P10</b>									
Cockcroft-Gault	90	63.3	53.3 a 73.3	88	61.4	51.1 a 71.6	41	58.5	43.9 a 73.2
Cockcroft-Gault st	90	53.3	43.3 a 63.3	88	51.1	40.9 a 62.5	41	51.2	36.6 a 65.9
MDRD	90	61.1	51.1 a 71.1	88	63.6	54.5 a 72.7	41	51.2	36.6 a 65.9
CKD-EPI creatinina	90	54.4	44.4 a 64.4	88	47.7	37.5 a 58	41	48.8	34.1 a 63.4
Lund-Malmö rev	90	60	50 a 68.9	88	55.7	44.3 a 65.9	41	65.9	51.2 a 80.5
FAS	90	55.16	45.6 a 65.6	88	67	56.8 a 77.3	41	70.7	56.1 a 82.9
CKD-EPI Cistatina	67	59.7	49.3 a 71.6	72	63.9	52.8 a 75	35	54.3	37.1 a 71.4
CAPA	67	67.2	55.2 a 77.6	72	65.3	54.2 a 75	35	57.1	40 a 71.4
CKD-EPI Creat-Cistat	67	55.2	43.3 a 67.2	72	52.8	41.7 a 63.9	35	48.6	31.4 a 65.7
(Lund-Malmö+CAPA)/2	67	56.7	44.8 a 68.7	72	44.4	33.3 a 56.9	35	71.4	57.1 a 85.7
Depuració creatinina	70	62.9	51.4 a 74.3	63	76.2	65.1 a 87.3	29	82.8	69 a 96.5
Depuració creatinina st.	70	72.9	61.4 a 82.9	63	79.4	68.3 a 88.9	29	72.4	55.2 a 89.6

IMC:

BIAIX (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	IMC <25 kg/m <sup>2</sup>			IMC 25-30 kg/m <sup>2</sup>			IMC >30 kg/m <sup>2</sup>		
	N	Mediana	IC 95%	N	Mediana	IC95%	N	Mediana	IC95%
Cockcroft-Gault	80	5.66	3.57 a 8.96	96	-3.96	-9.95a0.39	43	-24.34	-28.69a-14.57
Cockcroft-Gault st	80	2.76	0.07 a 5.39	96	1.06	-2.9 a 5.23	43	-13.21	-16.57a-5.68
MDRD	80	4.95	0.93 a 8.03	96	11.71	9.56a14.57	43	6.94	0.32 a 9.72
CKD-EPI creatinina	80	-1.87	-5.66 a 1.70	96	5.39	2.68 a8.97	43	-0.96	-6.56a3.93
Lund-Malmö rev	80	6.95	4.92 a 9.89	96	14.82	11.77 a17.97	43	9.87	4.19a14.92
FAS	80	-10.93	-15.73 a -8.21	96	-4.49	-7.32a-1.72	43	-9.18	-15.44a-5.22
CKD-EPI Cistatina	59	-6.22	-11.77a-3.17	81	-2.59	-6.50a 0.94	34	-3.23	-8.26a6.89
CAPA	59	-5.79	-13.82a-1.98	81	-3.09	-8.35 a 1.5	34	1.24	-7.78a9.22
CKD-EPI Creatinina-Cistat	59	-5.63	-9.21 a-1.75	81	-0.15	-3.42a7.17	34	-1.12	-8.49a3.93
(Lund-Malmö+CAPA)/2	59	-0.95	-5.33 a 3.63	81	8.11	2.27 a12.56	34	5.2	-1.04a10.17
Depuració creatinina	59	-19	-22 a -10	72	-15	-23.5 a -7	31	-12	-18 a -8
Depuració creatinina stand.	59	-18.72	-28.37a-14.39	72	-10.07	-17.45a-3.16	31	-2.69	-11.34 a6.65
<b>PRECISSIÓ (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	<b>N</b>	<b>IQR</b>	<b>IC95%</b>	<b>N</b>	<b>IQR</b>	<b>IC95%</b>	<b>N</b>	<b>IQR</b>	<b>IC95%</b>
Cockcroft-Gault	80	17.28	11.18a23.70	96	26.06	20.06a33.03	43	24.9	16.34 a37
Cockcroft-Gault st	80	15.44	11.35a24.67	96	19.86	17.05a26.75	43	20.75	15.04a27.64
MDRD	80	16.96	1.75a23.92	96	22.26	16.3a28.66	43	17.04	11.28a29.99
CKD-EPI creatinina	80	15.34	12.29 a 19.02	96	21.78	16.14a27.35	43	19.54	13.12a 27.26
Lund-Malmö rev	80	15.82	11.94a20.06	96	14.54	15.84a28.37	43	18.84	12.23 a24.04
FAS	80	19.22	13.23a24.74	96	23.02	18.14a29.86	43	18.79	11.61a31.61
CKD-EPI Cistatina	59	21.72	14.66a33.04	81	25.52	19.22 a 29.5	34	24.19	15.47a33.54
CAPA	59	29.35	19.13a39.27	81	30.09	18.62a36.45	34	25.39	16.12a37.67
CKD-EPI Creatinina-Cistatina	59	18.33	11.85a22.26	81	22.19	18 a 27.39	34	19.18	10.9a27.97
(Lund-Malmö+CAPA)/2	59	20.43	13.39a25.31	81	24.17	18 a 29.22	34	16.90	11.43a29.75
Depuració creatinina	59	26	18a31	72	33	25.5 a 41	31	19	11 a 27
Depuració creatinina stand.	59	31.02	21.75a40.91	72	35.12	25.97 a46.26	31	22.7	15.85 a 32.88
<b>EXACTITUD (%)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>IC95%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>IC95%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>IC95%</b>
<b>1-P30</b>									
Cockcroft-Gault	80	8.8	3.8a15	96	15.6	9.4a22.9	43	44.2	30.2a58.1
Cockcroft-Gault st	80	2.5	0.0 a 6.3	96	9.4	4.2a15.6	43	14	4.7a25.6
MDRD	80	5	1.3 a 10	96	13.5	7.3a 21.8	43	2.3	0.0 a 7
CKD-EPI creatinina	80	3.8	0.0 a 8.8	96	3.1	0.0 a 7.3	43	2.3	0.0 a 7
Lund-Malmö rev	80	1.3	0.0 a 3.8	96	15.6	9.4 a 22.9	43	7	0.0 a 16.3
FAS	80	16.3	8.8 a 25	96	10.4	5.2 a 16.7	43	23.3	11.6a37.2
CKD-EPI Cistatina	59	16.9	8.5a27.1	81	7.4	2.5a13.6	34	11.8	2.9 a 23.5
CAPA	59	22	11.9a32.2	81	13.6	6.2 a 21	34	14.7	2.9 a 29.4
CKD-EPI Creatinina-Cistatina	59	3.4	0.0 a 8.5	81	2.5	0.0 a 6.2	34	8.8	0.0 a 20.6
(Lund-Malmö+CAPA)/2	59	5.1	0.0 a 11.9	81	3.7	0.0 a 8.6	34	2.9	0.0 a 8.8
Depuració creatinina	59	27.1	15.3a39	72	33.3	22.2a44.4	31	19.4	6.5a35.5

	IMC <25 kg/m <sup>2</sup>			IMC 25-30 kg/m <sup>2</sup>			IMC >30 kg/m <sup>2</sup>		
Depuració creatinina stand.	59	37.3	25.4a49.2	72	25	15.3a36.1	31	12.9	3.2a25.8
<b>1-P20</b>									
Cockcroft-Gault	80	25	16.3a35	96	34.4	25a43.8	43	65.1	51.2a79.1
Cockcroft-Gault st	80	16.3	8.8a25	96	29.2	19.2a38.5	43	41.9	27.9 a 55.8
MDRD	80	15	7.5a23.8	96	31.3	21.9a40.6	43	25.6	14 a 39.5
CKD-EPI creatinina	80	16.3	8.8a25	96	21.9	13.5a31.3	43	14	4.7 a 25.6
Lund-Malmö rev	80	17.5	10 a 26.3	96	33.3	24 a 42.7	43	23.3	11.6 a 37.2
FAS	80	31.3	21.3 a 41.3	96	29.2	20.8a38.5	43	34.9	20.9 a 48.8
CKD-EPI Cistatina	59	33.9	22 a 45.8	81	22.2	13.6 a 32.1	34	29.4	14.7a47.1
CAPA	59	42.4	28.8 a 54.2	81	28.4	19.8a38.3	34	32.4	17.6 a 50
CKD-EPI Creatinina-Cistatina	59	18.6	10.2 a 28.8	81	16	8.6a23.5	34	20.6	8.8 a 35.3
(Lund-Malmö+CAPA)/2	59	22	11.9 a 32.2	81	19.8	11.1a28.4	34	26.5	11.8 a 41.2
Depuració creatinina	59	50.8	37.3a64.4	72	45.8	34.7a56.9	31	35.5	19.4 a 51.6
Depuració creatinina stand.	59	50.8	39a62.7	72	48.6	37.5a59.7	31	22.6	6.5 a 38.7
<b>1-P10</b>									
Cockcroft-Gault	80	50	40 a 61.3	96	64.6	54.2 a74	43	76.7	65.1a88.4
Cockcroft-Gault st	80	76.3	36.3 a 57.5	96	54.2	44.8 a 63.5	43	58.1	44.2a72.1
MDRD	80	50	38.8 a 61.3	96	67.7	58.3a77.1	43	62.8	48.8a76.7
CKD-EPI creatinina	80	42.5	32.5 a 53.8	96	54.2	44.8a64.6	43	58.1	41.9a72.1
Lund-Malmö rev	80	48.8	37.5 a 60	96	69.8	60.4a79.1	43	55.8	39.5a69.8
FAS	80	68.8	58.8 a 78.8	96	55.2	45.8a65.6	43	69.8	55.8a83.7
CKD-EPI Cistatina	59	59.3	45.8 a 71.2	81	61.7	50.6a72.8	34	58.8	41.2a73.5
CAPA	59	66.1	54.2 a 78	81	65.4	55.6a75.3	34	58.8	41.2a73.5
CKD-EPI Creatinina-Cistatina	59	49.2	35.6 a 61	81	54.3	44.4a64.2	34	55.9	38.2a73.5
(Lund-Malmö+CAPA)/2	59	49.2	35.6 a 62.7	81	58	46.9a67.9	34	55.9	41.2a73.5
Depuració creatinina	59	71.2	59.3 a 83.1	72	73.6	62.5 a 83.3	31	67.7	51.6 a 83.9
Depuració creatinina stand.	59	76.3	66.1 a 86.4	72	75	65.3a84.7	31	74.2	58.1a87.1

## Depuració de creatinina en orina 24 hores com a estimador Filtrat Glomerular

### DEPURACIÓ DE CREATININA EN ORINA 24 h

### DEPURACIÓ DE CREATININA EN ORINA 24 h estandarditzada

La col·lecció d' orina de 24 hores ha estat sol·licitada i realitzada per tots els potencials donants en dues ocasions, essent considerada per l'estudi la mitjana dels dos resultats acceptats com a vàlids.

Per tal de minimitzar errors derivats de la col·lecció d'orina s'ha preguntat als donants si havien fet correctament la col·lecció d'orina i s'ha analitzat també el valor de creatinina en orina. De les col·leccions desestimades en el present estudi, la meitat ho han estat per reconèixer el potencial donant en el moment d'entrega de la mostra errors en la col·lecció d'orina (48%) i l'altre meitat per què els valors de creatinina en orina es trobaven fora del rang de referència del nostre laboratori per a una mostra d'orina de 24 hores, el qual implícitament també confirma una col·lecció d'orina incorrecte.

S'han inclòs a l'anàlisi d' estimació del FG les mostres de un 74% del potencials donants (N=162) i s'han desestimat un 26% de les col·leccions d'orina (N=57).



	TOTAL	VÀLIDES	NO VÀLIDES
Col·leccions orina 24 hores (N)	219	162	57
Percentatge (%)	100	74	26

S'analitzen gènere i l'edat com a factors de risc per a una col·lecció d'orina incorrecte.

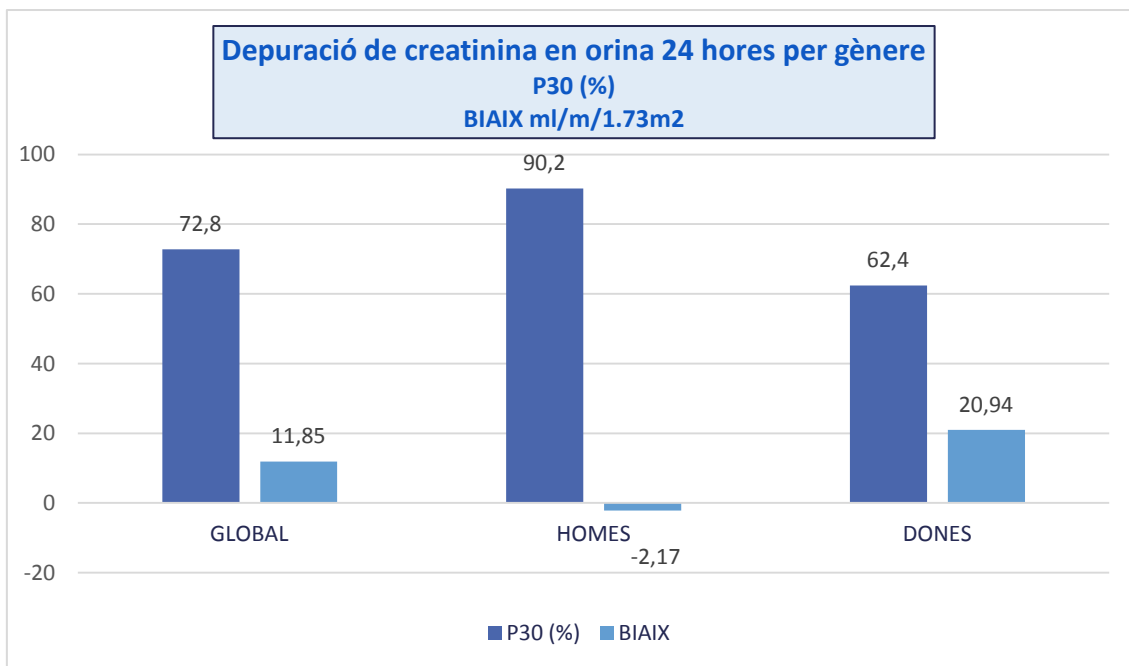
En relació al **gènere**, el 22 % d' homes no han realitzat correctament la col·lecció d'orina mentre que en el cas de les dones aquest percentatge és del 28 %, no presentant, però, diferències significatives (Chi-quadrat test,  $p=0.33$ ).

La mitjana d'**edat** dels potencials donants que no han realitzat correctament la col·lecció d'orina és de 55 anys respecte de 53 anys en els que s'ha considerat vàlida, no presentant tampoc diferències significatives (Chi-quadrat test,  $p= 0.99$ ).

#### Resultats:

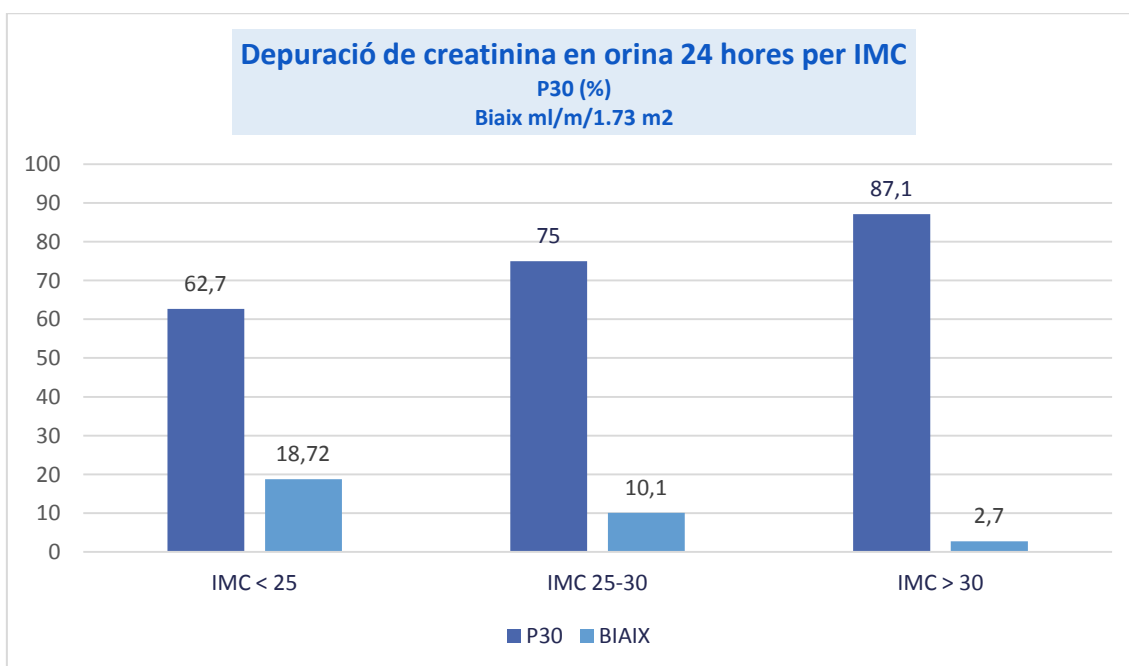
La depuració de creatinina en orina de 24 hores com estimador del FG en el global de la població basal ofereix una exactitud del 72.8%, amb un biaix de  $-11.85 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  i una precisió de  $31.94 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ .

Quan fem una subanàlisi, en relació al **gènere** veiem que és especialment en dones on la depuració de creatinina en orina de 24 hores comporta un major biaix que, malgrat estandarditzar, sobreestima en  $20.9 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  el FG i té una capacitat d'estimar el FG correctament, en +/- 30 % del FG mesurat, de només el 62.4%. En canvi, en homes infraestima el FG en  $2.2 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  i té una millor exactitud (P30) que és del 90.2%. En canvi, no es veu una diferència en biaix ni exactitud en relació a l'**edat**.



Exactitud (P30): Percentatge d'estimacions del FG +/30% del seu valor mesurat. Biaix: FGestimad – FG mesurat.

En analitzar segons **IMC**, es veu com la depuració de creatinina millora com estimador a mesura que augmenta el IMC, de manera que per IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup> té un biaix de -18.7 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> i un P30 del 75.7%, per IMC 25-30 el biaix és de -10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> i el P30 del 75% i per IMC >30 el biaix és -2.7 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> i el P30 del 87%.



Exactitud (P30): Percentatge d'estimacions del FG +/30% del seu valor mesurat. Biaix: FGestimad – FG mesurat.

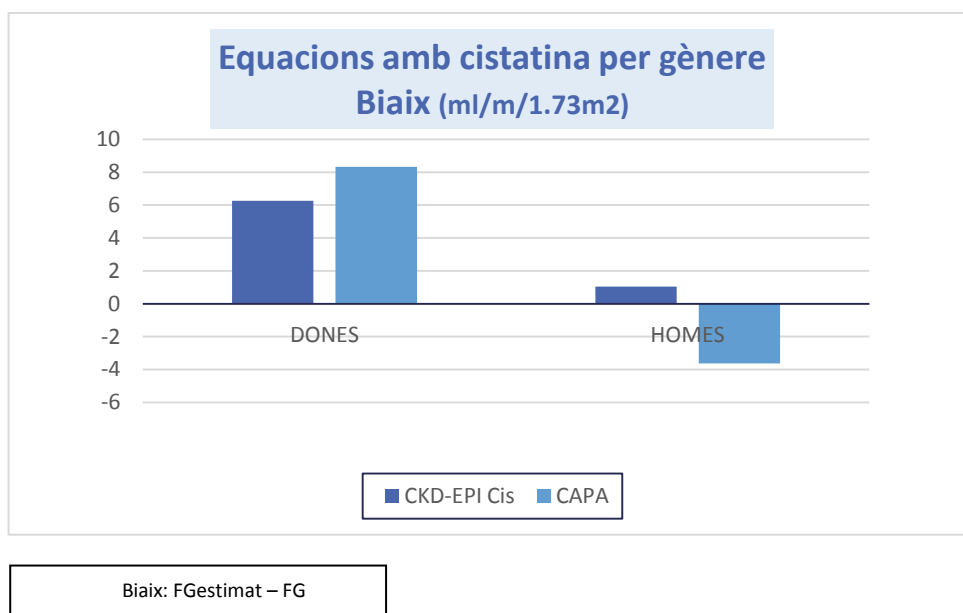
## Equacions basades en Cistatina C en població basal

Comportament de les equacions d'estimació de FG basades en CistatinaC

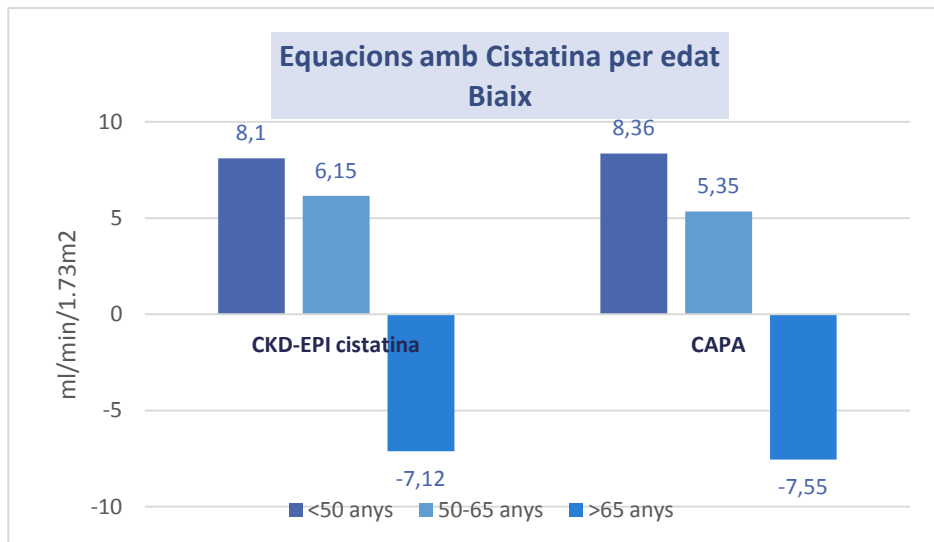
**CKD-EPI cistatina  
CAPA**

Ambdues equacions sobreestimen el FG mesurat en la població general de donants, CKD-EPI Cistatina en 4.31 i CAPA en 3.92 ml/m/1.73m<sup>2</sup>. En quan a la capacitat per a aconseguir definir un FG estimat al voltant del 30% del mesurat, l'exactitud és del 96 % per ambdues.

En analitzar segons el gènere, veiem que la sobreestimació és major en dones (-6.26 i -8.32 respectivament per CKD-EPI Cistatina i CAPA, mentre que en homes és -1.05 i 3.64 respectivament ml/m/1.73m<sup>2</sup>).



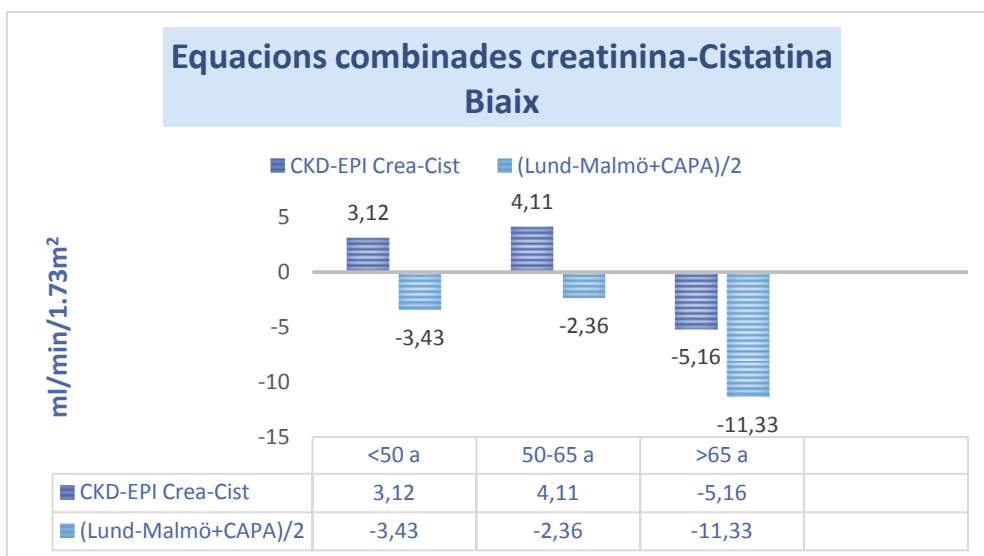
En subclassificar els donants en grups d'edat, veiem que CKD-EPI Cistatina i CAPA sobreestimen el FG excepte en el grup de major edat, on ambdues infraestimen el FG mesurat (7.12 i 7.55 ml/m/1.73m<sup>2</sup> respectivament). Dit d'una altra manera, la sobreestimació que fan les equacions basades en cistatina és major quan més jove és l'individu i desapareix en el grup de major edat.



Biaix: FGestimad – FG mesurat.

Equacions combinades amb Creatinina i Cistatina

**CKD-EPI creatinina-cistatina  
(LUND-MALMÖ + CAPA)/2**

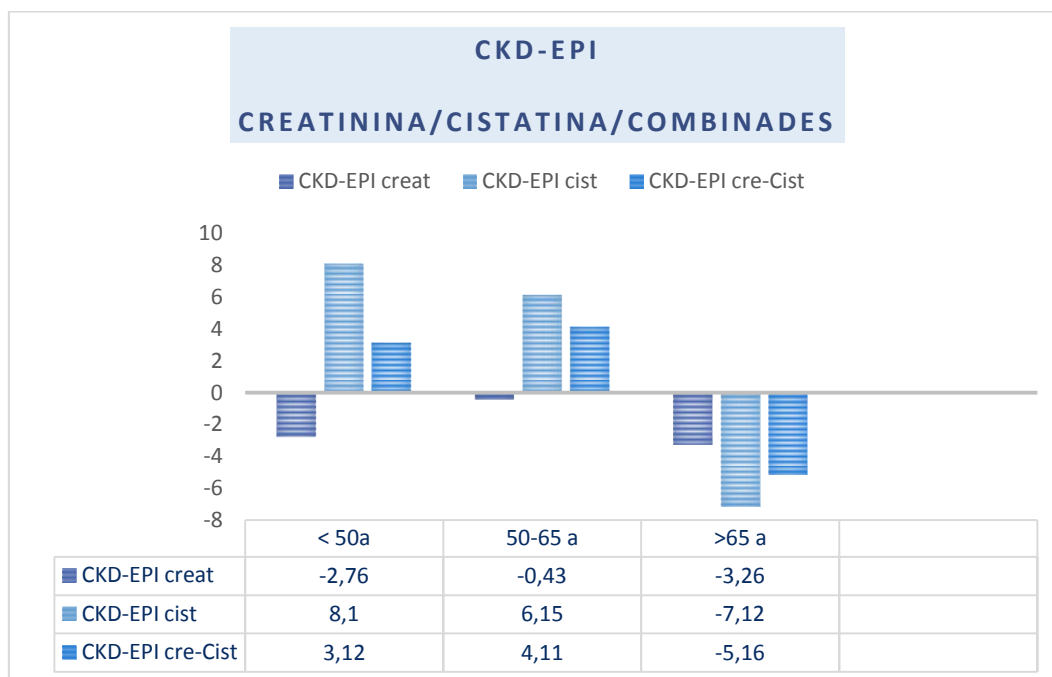


Biaix: FGestimad – FG mesurat.

En combinar creatinina i cistatina, disminueix de forma significativa la sobrestimació que fa cistatina sola, amb una tendència a obtenir un menor FG estimat a mesura que augmenta l'edat. I en el cas de (Lund-Malmö+CAPA)/2 el FG estimat sempre és menor del FG mesurat

## Comparativa: equacions amb Creatinina, Cistatina C i combinades

Excepte en el grup de majors de 65 anys, les equacions amb creatinina infraestimen el FG mentre que les equacions basades en Cistatina C el sobreestimen. En utilitzar les equacions combinades aquesta sobreestimació disminueix i el biaix es minimitza:



Biaix: FGestimad – FG mesurat.

### Comportament de CKD-EPI segons característiques demogràfiques de la població basal

CKD-EPI creatinina, tot i ser l'equació que aporta millor exactitud, amb menys biaix i millor precisió, no classifica correctament al 100% de donants.

Busquem un **Model de Regressió Logística**, uni i multivariat, per tal de definir si alguna característica poblacional pot predir una major probabilitat que el FG estimat es trobi fora del P30, per tal de saber quan tenim més possibilitat d'errar en estimar el FG d'un potencial donant concret.

Analitzem el pes de cada una de les següents variables: EDAT, IMC, HTA, GÈNERE I FUNCIO RENAL, entesa aquesta segons el FG estimat sigui major o menor a la mediana del FG estimat.

VARIABLES	UNIVARIANT (OR,IC,p)	MULTIVARIANT (OR,IC,p)
HTA	OR = 1.44 IC = 0.17 a 12.28 p= 0.74	
GÈNERE	OR 0.7 IC = 0.14 a 3.78 P = 0.69	
FILTRAT GLOMERULAR	OR = 2.55 IC = 0.48 a 13.42 P = 0.27	OR = 7.63 IC = 1.17 a 46.62 p = 0.033
EDAT	OR = 0.93 IC = 0.86 a 0.99 P = 0.04	OR = 0.89 IC = .82 a 0.97 p = 0.007
IMC	OR = 0.95 IC = 0.78 a 1.17 P = 0.64	

Semblaria, doncs, que una major edat i un menor FG mesurat són factors de risc per fer una estimació incorrecte del FG.

## 7.2 VALORACIÓ FUNCIO RENAL POST-DONACIÓ

### 7.2.1 Característiques demogràfiques

Analitzem la població de donants que disposa de mesura de FG per  $_{51}\text{Cr-EDTA}$  abans i després de la nefrectomia (n=75).

L'edat mitjana dels donants és de 51.4 anys +/- 11.8 i el IMC és de 27,6 kg/m<sup>2</sup> +/- 3.5. El 57% són dones i el 43% homes.

Estadística descriptiva

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Edat	75	27	74	51.40	11.831
IMC	75	19.6	36.4	27.569	3.5201
Valid N (listwise)	75				

### 7.2.2 Percentatge Recuperació FG

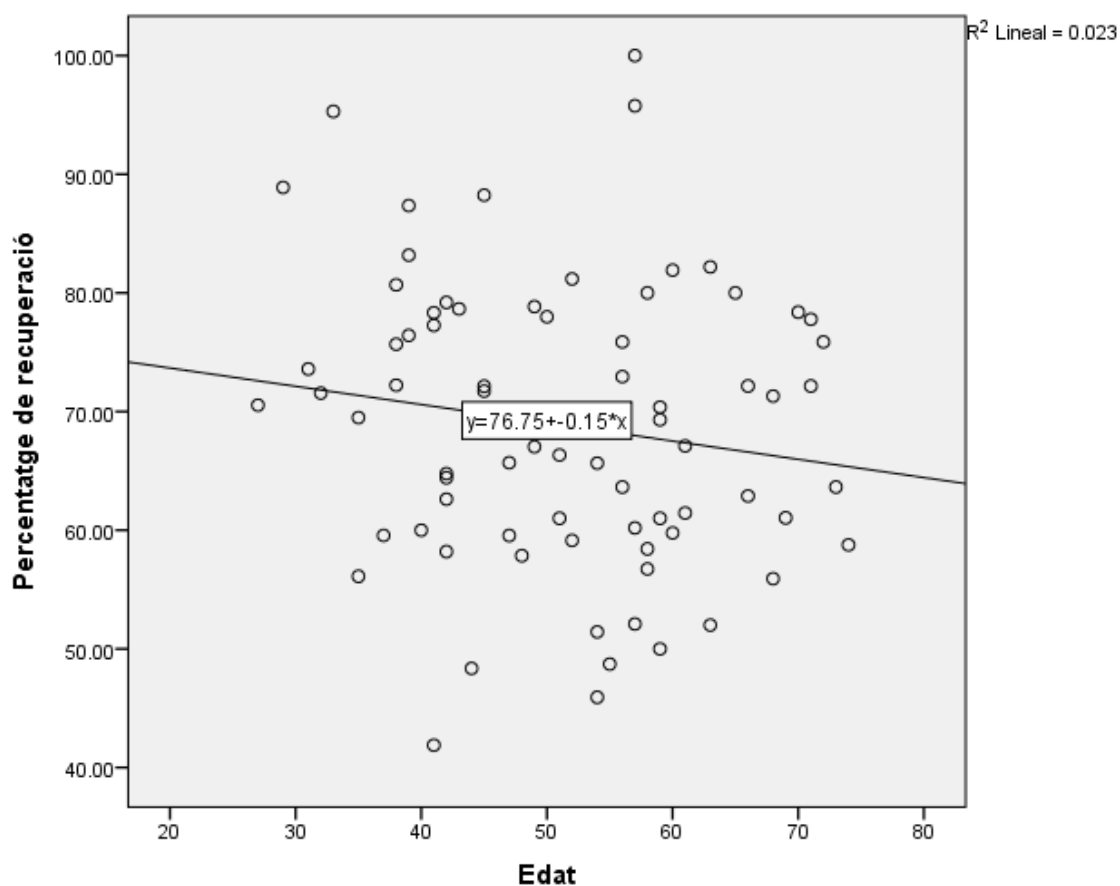
La mitjana de recuperació del FG a l'any de la nefrectomia mesurat per  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  és del 68.8 % (+/- 12 %). El percentatge de recuperació de FG analitzat en homes i dones no presenta diferències significatives, 68.96 vs 68.75% respectivament (p=0.9).

**Gènere**

	Sexe	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Percentatge de recuperació	1	31	68.9611	12.94383	2.32478
	2	44	68.7516	11.58969	1.74721

1=Home 2= Dona

En dividir la població de pacients donants segons edat  $\leq$  a 55 anys i  $>$ 55 anys tampoc s'han trobat diferències significatives en el percentatge de recuperació de la funció renal, essent del 68.89% pels més joves i del 68.77% pels de major edat, p=0.9.



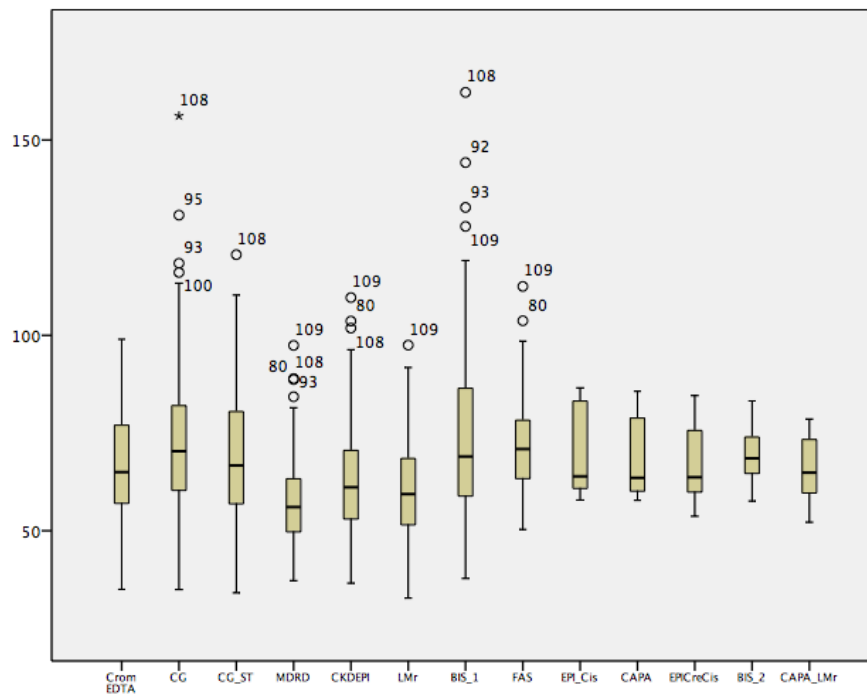
## Estimació del FG post-nefrectomia

110 pacients avaluats als 12 mesos (+/- 3 mesos) de la nefrectomia.

<b>Bias (mL/min/ 1.73 m<sup>2</sup>)</b>	<i>n</i>	<i>Mediana</i>	<i>i.c 95 %</i>
Cockcroft & Gault	110	-3.05	-8.1 a -1.1
Cockcroft & Gault estandaritzat a 1.73 m <sup>2</sup>	110	-1.04	-3.96 a -0.98
MDRD	110	8.5	5.8 a 10.49
CKD-EPI creatinina	110	3.99	-2.5 a 5.7
Lund Malmö revised	110	5.93	2.67 a 8.64
FAS	110	-6.22	-8.11 a -3.5
<b>Precissió (mL/min/ 1.73 m<sup>2</sup>)</b>			
Cockcroft & Gault	110	22.28	17.31 a 27.45
Cockcroft & Gault estandaritzat a 1.73 m <sup>2</sup>	110	22.46	16.01 a 25.02
MDRD	110	16.96	13.1 a 21.3
CKD-EPI creatinina	110	17.9	12.7 a 23.5
Lund Malmö revised	110	16.47	12.21 a 20.43
FAS	110	17.18	14.11 a 21.75
<b>Exactitud (%)</b>			
	<b>1-P30</b>		
Cockcroft & Gault	110	23.6	16.4 a 31.8
Cockcroft & Gault estandaritzat a 1.73 m <sup>2</sup>	110	17.3	10.9 a 24.5
MDRD	110	15.5	9.1 a 22.7
CKD-EPI creatinina	110	12.7	7.3 a 19.1
FAS	110	20.9	13.6 a 29.1
	<b>1-P20</b>		
Cockcroft & Gault	110	42.7	33.6 a 52.7
Cockcroft & Gault estandaritzat a 1.73 m <sup>2</sup>	110	38.2	29.1 a 47.3
MDRD	110	40.9	31.8 a 50.9
CKD-EPI creatinina	110	34.5	26.4 a 43.6
Lund Malmö revised	110	39.1	30 a 49.1
FAS	110	31.8	23.6 a 40.9
	<b>1-P10</b>		
Cockcroft & Gault	110	64.5	55.5 a 72.7
Cockcroft & Gault estandaritzat a 1.73 m <sup>2</sup>	110	62.7	53.6 a 71.8
MDRD	110	68.2	59.1 a 77.2
CKD-EPI creatinina	110	62.7	53.6 a 71.8
Lund Malmö revised	110	64.5	55.5 a 73.6
FAS	110	67.3	59.1 a 75.5



L'equació que millor estima el FG post-nefrectomia és CKD-EPI creatinina. Malgrat ésser així, la seva exactitud només és del 86.3 % i el biaix mostra una infraestimació de 3.99 ml/m/1.73m<sup>2</sup>.



Distribució FG estimat segons FG mesurat per les equacions avaluades en la població global post-donació

---

## DISCUSIÓ



## DISCUSIÓ

El FG és la forma més acceptada de valorar la funció renal. Deixant de banda raons epidemiològiques per tal de classificar la població en individus afectes o no de malaltia renal crònica i prendre les mesures adequades en funció dels resultats, hi ha tres situacions en que de manera individual ens interessa conèixer amb exactitud la funció renal d'un individu. Aquestes són:

- L'administració de fàrmacs d'estret marge terapèutic, potencialment tòxics, i d'eliminació renal.
- La determinació de la funció renal en pacients en que es sospita una malaltia renal crònica (Posteriorment el seguiment es pot fer per valors de creatinina aïllada). També la indicació de trasplantament anticipat hauria d'anar acompanyada del coneixement exacte del FG.
- L'avaluació del potencial donant renal viu

Si ens centrem en el punt que ens interessa, l'avaluació d'un potencial donant renal és un repte per a tots els especialistes que hi són implicats, ja que tant la seva acceptació com la seva exclusió del programa de donació comporta conseqüències amb un gran impacte tant en el potencial donant com en el potencial receptor.

Un punt fonamental per a l'acceptació d'un potencial donant és la seva funció renal, en el sentit que aquesta ha de ser suficient per assegurar en el futur, i tenint en compte la supervivència esperada, el no desenvolupament de malaltia renal crònica i, per tant, tampoc la necessitat de tractament renal substitutiu ni morbiditat associada a estadis avançats de malaltia renal.

Alhora que oferim al donant una avaluació molt acurada, aquesta hauria de ser compatible amb un programa de trasplantament renal de donant viu actiu, que permeti una valoració eficaç en un període acceptable de temps, ja que un dels avantatges primordials del trasplantament renal de donant viu és el trasplantament anticipat, a més del fet de crear falses expectatives en el receptor quan un estudi s'allarga en el temps i finalment el donant és

desestimat. A més, la duració excessiva d'un estudi també pot disminuir les possibilitats de buscar i estudiar altres potencials donants que podrien ser òptims.

No tots els centres de trasplantament renal que realitzen avaluació del donant viu tenen al seu abast la possibilitat de mesurar el FG de forma ràpida i eficaç, i no tots els centres que utilitzen l'estimació substituïnt a la mesura del FG ho fan amb les mateixes equacions.

Fins que ens hem enfrontat al repte del donant renal, molts nefròlegs estàvem còmodes amb l'estimació del FG per equacions o fins i tot per aclariments de creatinina en orina de 24 hores. Pocs especialistes tenim experiència en la mesura del FG i sovint es desconeixem les limitacions dels mètodes d'estimació.

L'oportunitat d'enfrontar-se a la nefrectomia del donant ens ha obligat a obrir els ulls i ser conscients de les limitacions dels mètodes que utilitzem de forma rutinària a la pràctica clínica, i és aquesta consciència la que ens ha de permetre aprendre i aprofundir en el coneixement de les formes d'estimació de la funció renal i en les seves limitacions.

## Població basal

L'equació d'estimació que presenta un millor comportament en la població basal de potencials donants, determinat aquest en funció de l'exactitud (P30), és **CKD-EPI Creatinina**, de forma que el 96.8% dels individus presentaran un valor de FG +/- un 30 % del valor del FG real (mesurat per <sup>51</sup>Cr-EDTA). Per a aquesta fórmula, i com és de suposar, el biaix és mínim, amb una infraestimació de 1.76 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, i també és força precisa, amb un IQR de 19.49 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Destaca el comportament favorable de **Cockcroft-Gault** estandarditzat a 1.73 m<sup>2</sup>, tot i ésser aquesta una equació desenvolupada per a valors de creatinina sense traçabilitat, amb un biaix de només -0.11 ml/min/m<sup>2</sup>, si bé la seva precisió és menor que CKD-EPI creatinina, amb un IQR de 20.57 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, resultant l'exactitud clarament inferior a CKD-EPI creatinina, de manera que el percentatge de pacients classificats correctament (+/- 30 % del valor de FG mesurat) disminueix al 92.2 %.

**MDRD**, l'equació clàssicament utilitzada per a l'estimació de FG fins que es va introduir CKD-EPI, presenta un comportament similar a Cockcroft Gault estandarditzada, amb una exactitud calculada com el P30 del 91.8 %, i una infraestimació de 8.24 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (biaix).

Avaluant altres equacions que s'han publicat darrerament a la literatura científica com són **Lund-Malmö revised** i **FAS**, observem que aquestes no han aconseguit millorar els resultats de

CKD-EPI o fins i tot són clarament inferiors a MDRD en la nostra població, i en especial FAS presenta una exactitud (84.9%) molt inferior a CKD-EPI i MDRD.

Quan comparem l'exactitud (P30) de CKD-EPI Creatinina amb el de la resta d'equacions basades en creatinina, comprovem que hi ha diferències significatives. Així el P30 de CKD-EPI (96.8%) és millor significativament respecte del P30 de MDRD (91.8%),  $p=0.007$ , Cockcroft-Gault estandarditzada (92.2%)  $p=0.031$  i Lund-Malmö revised (91.3%),  $p=0.008$ . En canvi, quan comparem CKD-EPI amb CKD-EPI creatinina-cistatina no trobem diferències significatives en l'exactitud, de manera que afegir Cistatina a l'equació CKD-EPI no comporta una millora de l'exactitud,  $p=0.72$ . I tampoc trobem una millora en l'exactitud quan comparem equacions basades només en creatinina, CKD-EPI, amb equacions només basades en Cistatina C, com CAPA,  $p=0.75$ .

### **Comportament de les equacions en funció de les variables demogràfiques:**

#### Gènere:

Si analitzem aquestes diferències respecte del gènere:

En el cas del gènere masculí, CKD-EPI no presenta diferències respecte de MDRD en l'exactitud (97.4% vs 94.9%,  $p=0.6$ ) però sí que CKD-EPI és significativament més exacte que MDRD en dones (96.5% vs 90.1%,  $p=0.012$ ). I per Cockcroft-Gault el mateix. CKD-EPI creatinina (97,4%) és similar a Cockcroft-Gault st. en homes (97.4%), però en el cas de les dones, sí que CKD-EPI és significativament millor que Cockcroft-Gault (96.5 % vs 89.4%,  $p=0.021$ ).

Per tant, **podem afirmar que CKD-EPI comporta una millora significativa en les estimacions del FG respecte de MDRD-IDMS i Cockcroft-Gault en el cas de les dones**, mentre que la millora seria no significativa en el cas dels homes.

Si comparem l'equació CKD-EPI basada en creatinina respecte de CKD-EPI combinada amb creatinina i cistatina, es veu que **la inclusió de cistatina C en l'equació no aporta diferències en el comportament de l'equació ni en homes ni en dones**.

CKD-EPI és l'equació que mostra un millor comportament, tant en homes, amb una infraestimació mitjana de  $6 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , com en dones, amb una sobreestimació mitjana de  $1.36 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , amb P30 per dones de 96.5% i en homes de 97.4%.

MDRD infraestima més el FG en homes,  $12.93 \text{ ml/min/1.73m}^2$  de mitjana, mentre que en dones la infraestimació és de  $5.3 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , però en relació a l'exactitud i malgrat aquest

major biaix pels homes, és més exacte en aquest subgrup, amb un P30 de 95 % (homes) i 90 % (dones).

Lund-Malmö revised presenta un comportament molt correcte en dones, amb un P30 del 95%, però disminueix molt la seva exactitud en els homes, amb un P30 del 84.6%.

La depuració de creatinina en orina de 24 hores té un especial mal comportament en dones, amb una sobreestimació de 21 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> i una exactitud (P30) de només el 63.4%, mentre que en homes la capacitat de classificar correctament un individu (P30) millora al 90.2%

**Totes les equacions de FG són clarament superiors a la depuració de creatinina en orina de 24 hores**, que només determina correctament (P30) el 72.8% d'estimacions del FG.

### Edat

Quan dividim la població d'estudi en dos grups segons si l'edat és major o menor a 55 anys, observem que **CKD-EPI és més exacte en el grup de donants de més edat** (P30 98.1%) que en el grup de joves (P30 95.5%), amb un biaix similar en els dos grups poblacionals però una major variabilitat en el grup de joves (20.1 vs 17.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), fet que també s'observa quan es divideix la població en tres grups d'edat, de tal manera que la variabilitat disminueix a mesura que incrementem l'edat.

**MDRD també estima pitjor el FG en el grup de joves**, amb una infraestimació mitjana de 10.7 vs 3.32 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en el grup de major edat, i un P30 de 91.2% joves comparat al 93.5 % en el més grans. Si dividim la població en 3 grups d'edat, també observem que la major infraestimació (11.93 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ) s'observa en els pacients de menys de 50 anys en comparació als majors 65 anys (1.81 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

La sobreestimació que es detecta en equacions basades en cistatina C sola disminueix quan a l'equació s'incorpora també Creatinina, i això tant en joves (de -6.45 a -3.17 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) com en el grup de més edat (de -2.6 a -1.13 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), si bé l'exactitud de les equacions combinades no és millor en el grup de més edat (P30 94.4% en el grup de més edat respecte de 97.6% en els joves).

És de destacar que l'equació **FAS té un comportament molt pobre en el grup de major edat**, amb una exactitud en aquesta subpoblació de només el 74.8% (P30) comparat amb 95.2% (P30) en el grup de potencials donants joves. Aquest fet també es confirma si es divideix la població d'estudi en tres grups d'edat, observant com el biaix augmenta en cada grup d'edat

(sobreestimació 3.30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en els menors de 50 anys, 10.4 ml/min/1.73m<sup>2</sup> entre 50 i 65 anys, i de fins 16.8 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en majors de 65 anys), de la mateix manera que disminueix l'exactitud (P30): 94.4 %, 80.7% i 74.2 % respectivament.

### IMC

**CKD-EPI** presenta una elevada exactitud en els tres grups de IMC referits: P30 de 96.2% per individus amb IMC <25 kg/m<sup>2</sup>, P30 96.9% per IMC entre 25 i 30 kg/m<sup>2</sup> i P30 97.7% per IMC>30 kg/m<sup>2</sup>. En relació al biaix, destaca una mínima sobrestimació de 1.87 ml/min/1.73m<sup>2</sup> pels individus amb menor massa corporal (IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>) i de 0.96 ml/min/1.73m<sup>2</sup> pels de major massa corporal (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), mentre que infraestima en 5.39 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en el grup amb IMC normal (IMC 25-30 kg/m<sup>2</sup>). Destaca també una elevada precisió en els individus amb menor massa corporal.

**Cockcroft-Gault** estandarditzat a 1.73 m<sup>2</sup> presenta una lleu infraestimació de 2.76 ml/min/1.73m<sup>2</sup> per individus amb IMC menor de 25 kg/m<sup>2</sup> i també en els individus amb IMC entre 25 i 30 kg/m<sup>2</sup>, 1.06 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, mentre que sobreestima de forma important el FG pels individus amb major massa corporal (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), 13.2 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. La precisió també és millor a menor massa corporal: 15.44 ml/min/1.73m<sup>2</sup> per el grup de IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, 19.86 ml/min/1.73m<sup>2</sup> quan el IMC està entre 25 i 30 kg/m<sup>2</sup> i 20.75 ml/min/1.73m<sup>2</sup> per IMC >30 kg/m<sup>2</sup>. Amb tot, la seva exactitud (P30) és del 97.5% en el grup de IMC menor de 25 kg/m<sup>2</sup> i 90.6% quan IMC està entre 25 i 30 kg/m<sup>2</sup> però disminueix al 86% per IMC >30 kg/m<sup>2</sup>.

**MDRD** ofereix un millor comportament en els grups extrems de IMC, amb un biaix que infraestima 4.95 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, una precisió de 16.96 ml/min/1.73m<sup>2</sup> i un P30 del 95% per IMC menor de 25 kg/m<sup>2</sup>. La infraestimació és de 11.71 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, amb una precisió de 22.26 ml/min/1.73m<sup>2</sup> i un P30 dels 90.6% per IMC 25-30 kg/m<sup>2</sup>. En el grup de IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, la infraestimació és de 6.94 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, la precisió de 19.86 ml/min/1.73m<sup>2</sup> i el P30 del 86%.

La **depuració de creatinina en orina de 24 hores** presenta uns resultats clarament inferiors a la resta d'estimacions si bé els seus resultats milloren en el grup de major IMC, a on la sobreestimació és només de 2.69 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, amb una precisió de 22.7 ml/min/1.73m<sup>2</sup> i un P30 del 87.1%. En el subgrup de IMC 25-30 kg/m<sup>2</sup> la sobreestimació augmenta a 10.07 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, la precisió és de 35.12 ml/min/1.73m<sup>2</sup> i el P30 del 75%, i en el grup de IMC<25 la sobreestimació arriba a 18.72, la precisió és de 31.02 i el P30 de només 62.7%.



### Equacions basades en Cistatina C

**L'exactitud de l'estimació del FG per equacions basades en Cistatina C és globalment inferior a la de les equacions basades en Creatinina.**

Les equacions d'estimació en població basal basades en Cistatina C, a diferència de les basades en creatinina, **presenten una sobrestimació del FG** (biaix), que és de  $-4.31 \text{ ml/min/1.73m}^2$  per CKD-EPI Cistatina i  $-3.92 \text{ ml/min/1.73m}^2$  per CAPA; presenten una baixa precisió (25.94 i  $28.71 \text{ ml/min/1.73m}^2$  respectivament), i una exactitud globalment també inferior a les fórmules basades en creatinina, 88.5 % (P30) per CKD-EPI Cistatina i del 83.3% (P30) per CAPA, mentre que per CKD-EPI és un 96.8% (P30).

En relació a l'edat, les equacions amb cistatina C sobreestimen el FG especialment en el grup de menys de 55 anys, amb un biaix per CKD-EPI Cistatina de  $-6.45 \text{ ml/min/1.73m}^2$  i  $-7.88 \text{ ml/min/1.73m}^2$  per CAPA, mentre que el biaix en els majors de 55 anys és de  $-2.06$  i  $-0.73 \text{ ml/min/1.73m}^2$  respectivament. De la mateixa manera, si dividim la població en 3 grups d'edat, veiem com **la sobrestimació del FG disminueix a mesura que augmenta l'edat**:  $8.1 \text{ ml/min/1.73m}^2$  en menors de 50 anys, i  $6.15 \text{ ml/min/1.73m}^2$  entre 50 i 65 anys, i fins i tot arriben a infraestimar el FG en el grup de més edat:  $7.12 \text{ ml/min/1.73m}^2$  en majors de 65 anys, mantenint una exactitud similar a la del grup de joves: P30 89.6 % per CKD-EPI Cistatina en menors de 50 anys versus 88.6% per majors de 65 anys. En relació a la precisió, és similar per ambdues equacions basades en Cistatina en els dos grups d'edat, però sempre millor per CKD-EPI Cistatina que per CAPA ( $24.94$  vs  $26.93 \text{ ml/min/1.73m}^2$  en menors de 55 anys i  $24.07$  vs  $25.37 \text{ ml/min/1.73m}^2$  en els majors de 55 anys respectivament) i globalment en resulta que l'exactitud (P30) és millor en el grup de menys edat per CKD-EPI Cistatina (90.6 %) que per CAPA (80%) mentre que pels majors de 55 anys CKD-EPI Cistatina i CAPA ofereixen la mateixa exactitud (86.4%).

En quant a la subclassificació per IMC, sembla que les equacions amb Cistatina C presenten un biaix similar per a qualsevol IMC però una exactitud clarament inferior per  $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ , amb un comportament molt inferior a CKD-EPI.

En el cas del gènere, **la sobrestimació també és superior en dones respecte homes** ( $-6.26$  versus  $-1.05 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ), que és també el grup que presenta pitjor exactitud (86.1 versus 92.4 %).

### Equacions combinades Creatinina-Cistatina C

A la literatura es recomana la utilització d'equacions combinades amb creatinina i Cistatina C per a l'estimació del FG en el potencial donant renal quan no és factible la mesura del FG. Però a la població d'aquest estudi quan utilitzem equacions que inclouen els dos marcadors endògens, creatinina i cistatina C, en concret les equacions CKD-EPI creatinina-cistatina i (Lund-Malmö + CAPA)/2, aconseguim millorar el comportament global de les equacions amb cistatina sola i es disminueix la sobreestimació habitual del FG. Així, la sobreestimació que fa Cistatina disminueix clarament en afegir a l'equació la creatinina. El biaix en les fórmules combinades passa de -4.31 ml/min/1.73m<sup>2</sup> per CKD-EPI cistatina sola a -1.96 ml/min/m<sup>2</sup> per CKD-EPI creatinina-cistatina, i de -3.92 a 3.57 ml/min/1.73m<sup>2</sup> per (Lund Malmö+CAPA)/2. La precisió també millora en afegir creatinina a l'equació basada en cistatina, i així aconseguim una precisió de 20.15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> per CKD-EPI creatinina-cistatina i 21.31 ml/min/1.73m<sup>2</sup> per (Lund-Malmö + CAPA)/2.

**Però la inclusió de Cistatina C en les equacions combinades amb creatinina no millora l'exactitud respecte de les equacions amb Creatinina sola** en la nostra població d'estudi, amb una exactitud del 96 % (P30) per ambdues respecte del 96.8 % que mostren les equacions basades exclusivament en creatinina.

Si diferenciem en funció de l'edat, al igual que en les equacions basades exclusivament en creatinina, veiem que **la sobreestimació del FG disminueix amb l'edat**, de manera que pels majors de 65 anys les fórmules combinades de creatinina i Cistatina C no sols no sobreestimen sinó que infraestimen el FG en 5.16 per CKD-EPI creatinina/Cistatina i 11.33 ml/min/1.73m<sup>2</sup> per (Lund-Malmö + CAPA)/2.

#### Depuració de creatinina en orina de 24 hores

En primer lloc destaca que un 26 % dels donants les col·leccions d'orina de 24 hores no s'han pogut tenir en compte en el present estudi per ser incorrectes, i en la meitat d'aquests casos el pacient no ho refereix en entregar la mostra. Això ha estat així malgrat que s'havia informat prèviament de la necessitat d'una correcta col·lecció i la forma de fer-la. Això vol dir que en cas de no fixar-nos en el rang de creatininúria que fixa el laboratori o no interrogar en el moment d'entregar la mostra, es podrien considerar vàlides un 24% de col·leccions d'orina que en cap cas poden estimar el FG amb un mínim de fiabilitat. D'altra banda, és important tenir en ment que el fet que la creatininúria es trobi en el rang de normalitat del laboratori, aquesta només és una forma grollera de confirmar una correcta col·lecció i només s'ajusta en funció del sexe, pel que no té en compte factors que afecten el seu valor com pot ser l'edat o la massa muscular. Cal, doncs, com a clínics, avaluar la creatininúria si volem utilitzar la orina de 24

hores com estimador del FG i pensar quin ha de ser el rang acceptat per a cada donant segons la seva constitució i edat, no sols el sexe.

Quan ens centrem en el 74% de col·leccions a priori correctes (segons informació del pacient i complint l'excreció de creatinina el rang acceptat pel laboratori), seguim tenint uns resultats molt pobres com estimador del FG en comparació no sols amb el FG mesurat sinó també amb les altres equacions d'estimació. De fet, el biaix és important, amb una sobrestimació de 11.85 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> i l'exactitud només del 72.8%, pel que el 27.2 % dels donants presentarien un FG estimat fora del +/- 30% del seu valor mesurat. És de destacar, però, que en fer una subanàlisi segons gènere, en homes s'aconsegueix una exactitud força correcte, del 90%, i només una infraestimació de 2.17 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, pot ser en relació a una col·lecció més correcte d'orina però ben segur també per la diferent composició corporal de creatinina, així la sobreestimació en dones arriba a ser de 20.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> i l'exactitud (P30) baixa al 62.4%. També destaca, en subanalitzar la població segons IMC, que el comportament millora a mesura que incrementa el IMC, de manera que els resultats, tan de biaix com d'exactitud (P30) són de -18.72 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> i 62.7% per IMC < 25, de -10.1 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> i 75% per IMC 25-30 i de 2.7 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> i 87.1% per IMC >30, pel que la depuració de creatinina en orina de 24 hores és especialment insuficient en individus amb un baix IMC i dones.

## **Població post-nefrectomia**

Immediatament després de la nefrectomia la disminució del FG a priori és aproximadament del 50%, depenent de la massa renal extreta, però també influïda per altres circumstàncies peroperatòries, com la inducció de pneumoperitoni amb la conseqüent i potencial hipoperfusió renal o l'aparició d'alguna complicació peroperatòria. Al voltant de l'any de la nefrectomia el FG es considera estable, i les sèries publicades a la literatura de seguiment dels donants refereixen a partir d'aquest punt una tendència a la millora que es calcula en 1 ml/min/1.73m<sup>2</sup> cada any. En la present sèrie el FG 12 mesos després de la nefrectomia és un 69 % del seu FG basal.

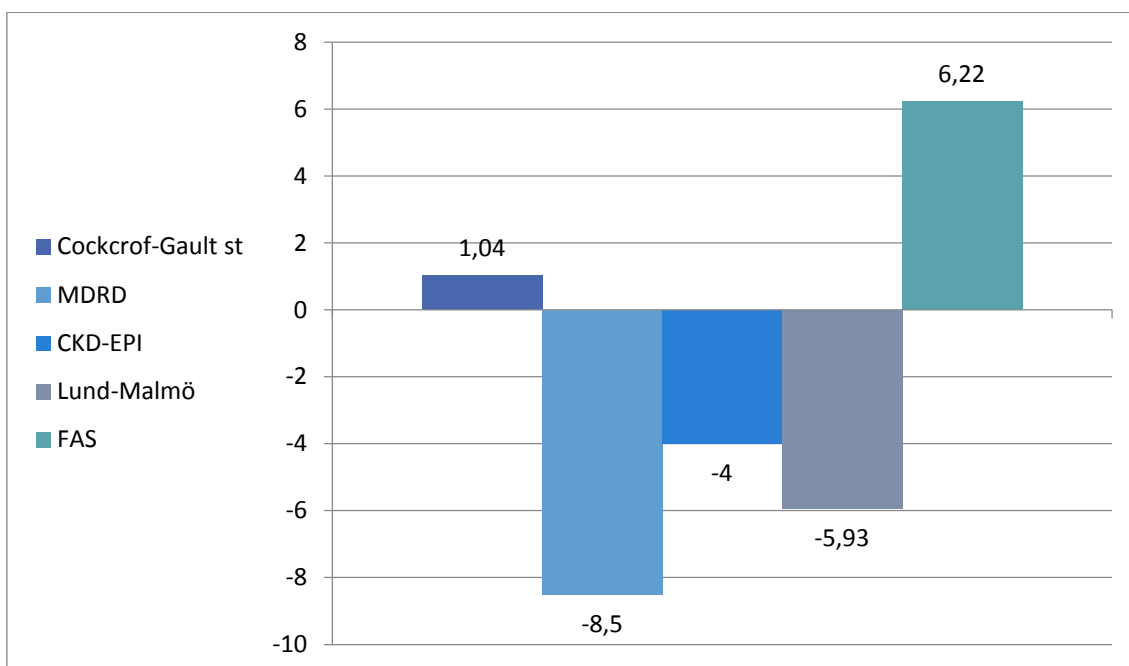
Globalment, l'exactitud de totes les fórmules és inferior a l'aconseguida en una situació de funció renal normal, abans de la nefrectomia, i la tendència és a una major infraestimació del FG.

**CKD-EPI** continua essent l'equació que presenta millor exactitud, amb un P30 del 87.3 %, un biaix de només 3.99 ml/min/1.73m<sup>2</sup> d'infraestimació i una precisió de 17.9 ml/min/m<sup>2</sup>.

**MDRD** mostra una exactitud del 84.5% (P30), amb una infraestimació mitjana de 8.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (biaix) i una precisió de 16.96 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Destaca que MDRD va ser inicialment formulada en una població amb una prevalença important de MRC, pel que seria d'esperar que es comportés millor en la població post-nefrectomia que en la població basal. Però no és així, i MDRD segueix presentant una infraestimació del FG post-nefrectomia similar a la que fa en el grup basal (8.5 versus 8.24 ml/min/m<sup>2</sup>) però proporcionalment molt major, i una encara menor exactitud alhora de classificar correctament les estimacions (84.5 versus 91.8%).

**Cockcroft-Gault** té una exactitud clarament inferior a la que aconseguia en població amb funció renal normal, amb un P30 del 82.7 versus 92.2%, i una sobreestimació mitjana (biaix) de -1.04 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, però destaca la menor precisió, que és de 22.46 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

**Lund-Malmö revised** presenta una exactitud similar a MDRD, P30 85.5% i és força precisa, 16.47 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, amb un biaix mig de 5.93 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, si bé aquesta exactitud és molt inferior a la que aconseguia en població renal sana (96%).



Biaix ml/min/1.73 m<sup>2</sup>: FG estimat – FG mesurat en població post-nefrectomia



## CONCLUSIONS

---



## CONCLUSIONS

En la nostra població de potencials donants de ronyó l'estimació del FG per equacions basades en creatinina ofereix una elevada concordança amb la seva mesura. Això determina que la mesura del FG no condicioni canvis en la decisió d'acceptar o no un potencial donant i pugui ésser obviada en una majoria de casos.

No obstant això, no totes les equacions d'estimació es comporten de la mateixa manera a diferents poblacions. Pels nostres potencials donants CKD-EPI Creatinina ha mostrat ser l'equació més exacte, aconseguint una estimació correcte del FG (P30) en el 96.8% dels donants, i essent clarament superior a MDRD-IDMS (P30) 91.8% i altres equacions publicades darrerament a la literatura: Lund-Malmö rev (P30=84.9%) i FAS (74.9%).

CKD-EPI Creatinina presenta una infraestimació del FG en especial en els subgrups poblacionals que presenten major índex de massa muscular i creatinina, com són els joves i els homes.

Cockcroft-Gault no ha de ser utilitzada en la valoració del donant ja que fou dissenyada en base a determinacions de creatinina no estandarditzades, fet que fa que el seu comportament sigui molt irregular i no permeti la presa de cap decisió.

Les equacions basades en Cistatina C comporten, a diferència de les basades en Creatinina, una sobreestimació del FG, i ofereixen una bona concordança amb els valors del FG mesurat. Val a dir que aquesta sobreestimació del FG de les equacions amb Cistatina C disminueix en els grups de major edat.

De les dues equacions clàssiques desenvolupades per a Cistatina C, CKD-EPI Cistatina ofereix una millor exactitud que CAPA.

Quan es combinen Creatinina i Cistatina C s'aconsegueix disminuir aquesta sobreestimació i apropar-se al biaix de les equacions basades exclusivament en creatinina. Però en el global de la població, i malgrat la utilització de determinacions de Cistatina C estandarditzades, no s'ha



aconseguit una millora en el comportament de les equacions basades en creatinina i Cistatina C respecte de les basades només en creatinina.

De les equacions clàssiques que combinen Creatinina i Cistatina, l'exactitud (P30) és similar per CKD-EPI Creatinina-Cistatina respecte de (Lund-Malmö rev+CAPA)/2, però quan valorem com a exactitud el P20 o el P10, CKD-EPI Creatinina-Cistatina presenta millors resultats respecte de (Lund-Malmö rev+CAPA)/2; i, de la mateixa manera, quan diferenciem en gènere també s'observa com CKD-EPI Creatinina-Cistatina presenta un comportament superior a (Lund-Malmö rev+CAPA)/2 en homes mentre que és similar per a les dones. Per tot això, en l'actualitat, CKD-EPI Creatinina-Cistatina és la millor equació combinada amb els dos marcadors endògens a la nostra població.

Els millors resultats en relació a la capacitat de classificar correctament el FG estimat (P30) de les equacions basades en Cistatina, ja sigui aïllada o combinada amb creatinina, s'observen en els grups poblacionals que presenten una major massa muscular i, per tant, un major valor de creatinina, com són donants joves (menors de 50 anys) respecte dels més grans i homes respecte de dones, de forma oposada a com es comporta CKD-EPI basada en creatinina.

Amb tot, la incorporació de Cistatina a les equacions d'estimació del FG no ha aportat cap millora en la capacitat d'estimar correctament el FG respecte de la utilització de Creatinina aïllada.

En l'avaluació de la funció renal del potencial donant renal la literatura recomana la depuració de creatinina en orina de 24 hores en cas que no sigui possible la mesura del FG i hi hagi dubtes en relació al FG estimat. En la nostra població, la depuració de creatinina en orina de 24 hores ha ofert pitjors resultats que qualsevol equació d'estimació del FG de les testades, amb una sobreestimació important del FG especialment en dones i en pacients amb baix índex de massa corporal. A més, les col·leccions d'orina no han estat correctes i s'han desestimat gairebé en 1 de cada 4 donants (24%) malgrat ésser realitzades en un centre i un laboratori molt habituats a aquests procediments. Per tot això, la depuració de creatinina en orina de 24 hores en l'avaluació del potencial donant ha suposat en la nostra població una tècnica

incòmode i complexa, tant pel pacient com pel laboratori, i no ha aportat cap millora a l'avaluació del FG respecte de la seva estimació per equacions.

Després de la nefrectomia la capacitat d'estimar el FG de les equacions basades en creatinina disminueix de forma considerable, tot i que moltes d'aquestes equacions havien estat dissenyades en una població amb patologia renal.

CKD-EPI Creatinina torna a ser l'equació que millor es comporta després de la nefrectomia, tot i que presenta uns resultats molt inferiors a la seva estimació abans de la donació. Malauradament no dispo de determinació de Cistatina C en aquesta subpoblació per tal d'avaluar si la seva inclusió en les equacions comporta una millora en la capacitat d'estimació del FG.

La mesura del FG per  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA té limitacions, com tot gold estàndard, i cal ser conscients que només és una aproximació al FG real. La seva determinació en l'estudi del potencial donant renal es podria reservar a aquells pacients amb discordança en els resultats de l'estimació del FG per CKD-EPI Creatinina.

Les equacions amb Cistatina C no han aportat una millora a l'estimació del FG en la nostra població d'estudi. No obstant, es podrien realitzar en aquells donants amb majors nivells de creatinina (major massa muscular), on sabem que els seus resultats milloren respecte de CKD-EPI Cistatina.



## **BIBLIOGRAFIA**

---



## BIBLIOGRAFIA

1. Excerpts from the United States Renal Data Systems 2002 annual report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; **41**: v–ix, S7–254.
2. Coresh J, Astor BC, Greene T *et al.* Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; **41**: 1–12.
3. SMITH HW. Comparative physiology of the kidney. *J. Am. Med. Assoc.* 1953; **153**: 1512–4.
4. Levey AS, Coresh J, Balk E *et al.* National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann. Intern. Med.* 2003; **139**: 137–47.
5. Ibrahim HN, Foley R, Tan L *et al.* Long-term consequences of kidney donation. *N. Engl. J. Med.* 2009; **360**: 459–69.
6. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS *et al.* Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA* 2010; **303**: 959–66.
7. Tan JC, Busque S, Workeneh B *et al.* Effects of aging on glomerular function and number in living kidney donors. *Kidney Int.* 2010; **78**: 686–92.
8. Tan JC, Busque S, Ho B *et al.* Debate: PRO Position. Formal assessment of donor kidney function should be mandatory. *Am. J. Nephrol.* 2011; **33**: 198–200; discussion 205.
9. Pascual J, Abramowicz D, Cochat P *et al.* European renal best practice guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient. *Nefrol. publicación Of. la Soc. Española Nefrol.* 2014; **34**: 293–301.
10. Abramowicz D, Cochat P, Claas FHJ *et al.* European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol. Dial. Transplant* 2015; **30**: 1790–7.
11. Delanaye P, Schaeffner E, Ebert N *et al.* Normal reference values for glomerular filtration rate: what do we really know? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; **27**: 2664–2672.
12. Gowans EMS, Fraser CG. Biological Variation of Serum and Urine Creatinine and Creatinine Clearance: Ramifications for Interpretation of Results and Patient Care. *Ann. Clin. Biochem. An Int. J. Biochem. Lab. Med.* 1988; **25**: 259–263.
13. Panteghini M, Myers GL, Miller WG *et al.* The importance of metrological traceability on the validity of creatinine measurement as an index of renal function: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006; **44**: 1287–92.
14. Wesson L. *Physiology of the human kidney*,. New York: Grune & Stratton; 1969.
15. SMITH HW. *Comparative physiology of the kidney. The Kidney: Structure and Function in Health and Disease.* New Yook: Oxford University Press; 1951.
16. King AJ, Levey AS. Dietary protein and renal function. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993; **3**: 1723–37.
17. Bilo HJ, Schaap GH, Blaak E *et al.* Effects of chronic and acute protein administration on renal function in patients with chronic renal insufficiency. *Nephron* 1989; **53**: 181–7.
18. Fioretto P, Trevisan R, Valerio A *et al.* Impaired renal response to a meat meal in insulin-dependent diabetes: role of glucagon and prostaglandins. *Am. J. Physiol.* 1990; **258**: F675–83.

19. R. Romero , J. Bonet , A. Felip AG. Estudio de la respuesta hemodinámica funcional renal y hormonal después de una sobrecarga oral de proteínas en diabéticos con nefropatía incipiente respecto a diversas glomerulonefritis y controles jóvenes con función renal normal. *Nefrol. publicación Of. la Soc. Española Nefrol.* 1998; **XVIII**.
20. Thomas DM, Coles GA, Williams JD. What does the renal reserve mean? *Kidney Int.* 1994; **45**: 411–416.
21. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat. Rec.* 1992; **232**: 194–201.
22. Chawla LS, Ronco C. Renal Stress Testing in the Assessment of Kidney Disease. *KI Reports* 2016; **1**: 57–63.
23. Chan AY, Cheng ML, Keil LC *et al.* Functional response of healthy and diseased glomeruli to a large, protein-rich meal. *J. Clin. Invest.* 1988; **81**: 245–54.
24. PM TW. Testing renal reserve filtration capacity with and aminoacid solution solution. *Nephron* 1985; **41**.
25. Woods LL. Mechanisms of renal hemodynamic regulation in response to protein feeding. *Kidney Int.* 1993; **44**: 659–75.
26. Spinelli A, Sharma A, Villa G *et al.* Rationale for the Evaluation of Renal Functional Reserve in Living Kidney Donors and Recipients: A Pilot Study. *Nephron* 2017.
27. Valenstein PN. Evaluating diagnostic tests with imperfect standards. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990; **93**: 252–8.
28. Shannon JA. THE RENAL EXCRETION OF CREATININE IN MAN. *J. Clin. Invest.* 1935; **14**: 403–410.
29. Stacy BD, Thorburn GD. Chromium-51 ethylenediaminetetraacetate for estimation of glomerular filtration rate. *Science* 1966; **152**: 1076–7.
30. Garnett ES, Parsons V, Veall N. Measurement of glomerular filtration-rate in man using a 51Cr-edetic-acid complex. *Lancet (London, England)* 1967; **1**: 818–9.
31. Medeiros FSR, Sapienza MT, Prado ES *et al.* Validation of plasma clearance of 51Cr-EDTA in adult renal transplant recipients: comparison with inulin renal clearance. *Transpl. Int.* 2009; **22**: 323–31.
32. Carlsen JE, Møller ML, Lund JO *et al.* Comparison of four commercial Tc-99m(Sn)DTPA preparations used for the measurement of glomerular filtration rate: concise communication. *J. Nucl. Med.* 1980; **21**: 126–9.
33. Atkins HL, Christman DR, Fowler JS *et al.* Organic radiopharmaceuticals labeled with isotopes of short half-life. V. 18 F-labeled 5- and 6-fluorotryptophan. *J. Nucl. Med.* 1972; **13**: 713–9.
34. Dowling TC, Frye RF, Fraley DS *et al.* Comparison of iothalamate clearance methods for measuring GFR. *Pharmacotherapy* 1999; **19**: 943–50.
35. Guesry P, Kaufman L, Orloff S *et al.* Measurement of glomerular filtration rate by fluorescent excitation of non-radioactive meglumine iothalamate. *Clin. Nephrol.* 1975; **3**: 134–8.
36. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ *et al.* Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTc-DTPA,

and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am. J. Kidney Dis.* 1990; **16**: 224–35.

37. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999; **130**: 461–70.

38. Mützel W, Siefert HM, Speck U. Biochemical-pharmacologic properties of iohexol. *Acta Radiol. Suppl.* 1980; **362**: 111–5.

39. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; **20**: 2305–13.

40. Westgard JO, Barry PL. *Basic method validation.*; 2008.

41. Sckorecki K and GM. *Brenner and Rector's The kidney.*

42. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M *et al.* Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; **307**: 1941–51.

43. Silkessen, Kassiske. Laboratory assessment of renal disease. In: *Brenner & Rector's. The Kidney.* 8th ed.

44. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol. Rev.* 2000; **80**: 1107–213.

45. Jacobs D, De Mott WR SS. *Laboratory test handbook.* (Williams & Wilkins, ed.). Baltimore; 1990.

46. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER *et al.* Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005; **129**: 297–304.

47. Durham SR, Bignell AH, Wise R. Interference of cefoxitin in the creatinine estimation and its clinical relevance. *J. Clin. Pathol.* 1979; **32**: 1148–51.

48. Saah AJ, Koch TR, Drusano GL. Cefoxitin falsely elevates creatinine levels. *JAMA* 1982; **247**: 205–6.

49. Swain RR, Briggs SL. Positive interference with the Jaffé reaction by cephalosporin antibiotics. *Clin. Chem.* 1977; **23**: 1340–2.

50. Young D. Effects of drugs on clinical laboratory tests. *Ann. Clin. Biochem.* 1997.

51. DOOLAN PD, ALPEN EL, THEIL GB. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am. J. Med.* 1962; **32**: 65–79.

52. Gerard SK, Khayam-Bashi H. Characterization of creatinine error in ketotic patients. A prospective comparison of alkaline picrate methods with an enzymatic method. *Am. J. Clin. Pathol.* 1985; **84**: 659–64.

53. Osberg IM, Hammond KB. A solution to the problem of bilirubin interference with the kinetic Jaffé method for serum creatinine. *Clin. Chem.* 1978; **24**: 1196–7.

54. Daugherty NA, Hammond KB, Osberg IM. Bilirubin interference with the kinetic Jaffé method for serum creatinine. *Clin. Chem.* 1978; **24**: 392–3.

55. Bonsnes RW, Taussky HH. ON THE COLORIMETRIC DETERMINATION OF CREATININE BY THE JAFFE REACTION\*.



56. Izumi Y. New Sakaguchi reaction. II. *Anal. Biochem.* 1965; **12**: 1–7.
57. Toffaletti J, Blosser N, Hall T *et al.* An automated dry-slide enzymatic method evaluated for measurement of creatinine in serum. *Clin. Chem.* 1983; **29**: 684–7.
58. Jaffe, M. - Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure im normalen Harn erzeugt, und über eine neue Reaction des Kreatinins.
59. HARE RS. Endogenous creatinine in serum and urine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1950; **74**: 148–51.
60. Chan MHM, Ng KF, Szeto CC *et al.* Effect of a compensated Jaffe creatinine method on the estimation of glomerular filtration rate. *Ann. Clin. Biochem.* 2004; **41**: 482–4.
61. HESS J, KITO E, MARTIN RP *et al.* Determination of creatine, creatinine, arginine, guanidinoacetic acid, guanidine, and methylguanidine in biological fluids. *J. Biol. Chem.* 1956; **222**: 225–35.
62. Sundberg MW, Becker RW, Esders TW *et al.* An enzymic creatinine assay and a direct ammonia assay in coated thin films. *Clin. Chem.* 1983; **29**: 645–9.
63. Fossati P, Prencipe L, Berti G. Enzymic creatinine assay: a new colorimetric method based on hydrogen peroxide measurement. *Clin. Chem.* 1983; **29**: 1494–6.
64. Brown ND, Sing HC, Neeley WE *et al.* Determination of “true” serum creatinine by high-performance liquid chromatography combined with a continuous-flow microanalyzer. *Clin. Chem.* 1977; **23**: 1281–3.
65. Scott PH. High-performance liquid-chromatographic measurement of plasma creatinine in newborns. *Clin. Chem.* 1992; **38**: 101–3.
66. Siekmann L. Determination of creatinine in human serum by isotope dilution-mass spectrometry. Definitive methods in clinical chemistry, IV. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem. Zeitschrift für Klin. Chemie und Klin. Biochem.* 1985; **23**: 137–44.
67. Stokes P, O’Connor G. Development of a liquid chromatography-mass spectrometry method for the high-accuracy determination of creatinine in serum. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2003; **794**: 125–36.
68. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; **39**: S1-266.
69. Myers GL, Miller WG, Coresh J *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**: 5–18.
70. Díez-De-Los-Ríos Carrasco MJ, Montañés Bermúdez R, Gràcia Garcia S. Estandarización de los procedimientos de medida de creatinina: estado actual. *Rev. del Lab. Clínico* 2012; **5**: 87–101.
71. ISO 17511:2003 - In vitro diagnostic medical devices -- Measurement of quantities in biological samples -- Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials.
72. Poggio ED, Wang X, Greene T *et al.* 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**: 459–66.
73. DeSanto NG, Coppola S, Anastasio P *et al.* Predicted creatinine clearance to assess

- glomerular filtration rate in chronic renal disease in humans. *Am. J. Nephrol.* 1991; **11**: 181–5.
74. Payne RB. Creatinine clearance: a redundant clinical investigation. *Ann. Clin. Biochem.* 1986; **23 ( Pt 3)**: 243–50.
75. Fuller NJ, Elia M. Factors influencing the production of creatinine: implications for the determination and interpretation of urinary creatinine and creatine in man. *Clin. Chim. Acta.* 1988; **175**: 199–210.
76. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP *et al.* Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985; **28**: 830–8.
77. Rosano TG, Brown HH. Analytical and biological variability of serum creatinine and creatinine clearance: implications for clinical interpretation. *Clin. Chem.* 1982; **28**: 2330–1.
78. Bröchner-Mortensen J, Rödbro P. Selection of routine method for determination of glomerular filtration rate in adult patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1976; **36**: 35–43.
79. Walser M. Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr.* **11**: 73S–78S.
80. Walser M. *Nutritional management : the Johns Hopkins handbook.* W.B. Saunders; 1984.
81. Ix JH, Wassel CL, Stevens LA *et al.* Equations to estimate creatinine excretion rate: the CKD epidemiology collaboration. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; **6**: 184–91.
82. Rule AD, Bailey KR, Schwartz GL *et al.* For estimating creatinine clearance measuring muscle mass gives better results than those based on demographics. *Kidney Int.* 2009; **75**: 1071–8.
83. Filler G, Priem F, Lepage N *et al.* Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin. Chem.* 2002; **48**: 729–36.
84. Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Poege U *et al.* Low-molecular weight proteins as markers for glomerular filtration rate. *Clin. Chem.* 2001; **47**: 2179–80.
85. Newman DJ. Cystatin C. *Ann. Clin. Biochem.* 2002; **39**: 89–104.
86. Ayatse JO, Kwan JT. Relative sensitivity of serum and urinary retinol binding protein and alpha-1 microglobulin in the assessment of renal function. *Ann. Clin. Biochem.* 1991; **28 ( Pt 5)**: 514–6.
87. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1985; **45**: 97–101.
88. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin. Nephrol.* 1992; **38 Suppl 1**: S20-7.
89. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM *et al.* Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int.* 2006; **69**: 399–405.
90. Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S *et al.* Correlation of serum concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis. *Clin. Chem.* 2000; **46**: 712–5.
91. C. M-B. Cistatina C. Propiedades y utilidad clínica. *Ed Cont Lab Clin* 2006; **9**: 36–41.
92. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin. Chim. Acta.*

2002; **323**: 121–8.

93. 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**: 221–6.

94. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG *et al.* Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* 1995; **47**: 312–8.

95. Coll E, Botey A, Alvarez L *et al.* Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; **36**: 29–34.

96. Donadio C, Lucchesi A, Ardini M *et al.* Cystatin C, beta 2-microglobulin, and retinol-binding protein as indicators of glomerular filtration rate: comparison with plasma creatinine. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2001; **24**: 835–42.

97. Stickle D, Cole B, Hock K *et al.* Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin. Chem.* 1998; **44**: 1334–8.

98. Kos J, Stabuc B, Cimerman N *et al.* Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin. Chem.* 1998; **44**: 2556–7.

99. Ebert N, Delanaye P, Shlipak M *et al.* Cystatin C standardization decreases assay variation and improves assessment of glomerular filtration rate. *Clin. Chim. Acta* 2016; **456**: 115–121.

100. Bjornsson TD, Cocchetto DM, McGowan FX *et al.* Nomogram for estimating creatinine clearance. *Clin. Pharmacokinet.* **8**: 365–9.

101. Walser M, Drew HH, Guldan JL. Prediction of glomerular filtration rate from serum creatinine concentration in advanced chronic renal failure. *Kidney Int.* 1993; **44**: 1145–8.

102. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; **16**: 31–41.

103. Levey AS. Use of glomerular filtration rate measurements to assess the progression of renal disease. *Semin. Nephrol.* 1989; **9**: 370–9.

104. Lewis J, Agodoa L, Cheek D *et al.* Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; **38**: 744–53.

105. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2009; **150**: 604–12.

106. Matsushita K, Selvin E, Bash LD *et al.* Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; **55**: 648–59.

107. White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC *et al.* Comparison of the Prevalence and Mortality Risk of CKD in Australia Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR Estimating Equations: The AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; **55**: 660–670.

108. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; **55**: 622–7.

109. Elke S. Two Novel Equations to Estimate Kidney Function in Persons Aged 70 Years or

Older. *Ann. Intern. Med.* 2012; **157**.

110. Martus P. An efficient approach for glomerular filtration rate assessment in older adults. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014; **78**.

111. Pottel H. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; **31**.

112. Biörk J, Bäck S -E., Sterner G *et al.* Prediction of relative glomerular filtration rate in adults: New improved equations based on Swedish Caucasians and standardized plasma-creatinine assays. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2007; **67**: 678–695.

113. Nyman U, Grubb A, Larsson A *et al.* The revised Lund-Malmö GFR estimating equation outperforms MDRD and CKD-EPI across GFR, age and BMI intervals in a large Swedish population. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014; **52**.

114. Grubb A, Horio M, Hansson L-O *et al.* Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin. Chem.* 2014; **60**: 974–86.

115. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH *et al.* 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.

116. Stevens LA, Zhang Y, Schmid CH. Evaluating the performance of equations for estimating glomerular filtration rate. *J. Nephrol.* **21**: 797–807.

117. Flodin M, Hansson L-O, Larsson A. Variations in assay protocol for the Dako cystatin C method may change patient results by 50% without changing the results for controls. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006; **44**: 1481–5.

118. Coresh J, Astor BC, McQuillan G *et al.* Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; **39**: 920–9.

119. Coresh J, Eknoyan G, Levey AS. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine assay calibration. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; **13**: 2811-2-6.

120. Murthy K, Stevens LA, Stark PC *et al.* Variation in the serum creatinine assay calibration: a practical application to glomerular filtration rate estimation. *Kidney Int.* 2005; **68**: 1884–7.

121. Stevens LA, Manzi J, Levey AS *et al.* Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; **50**: 21–35.

122. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron* 2017.

123. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999; **130**: 461–70.

124. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ *et al.* Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* 2004; **141**: 929–37.



