

Original

Comparación de las ecuaciones MDRD y de las antiguas ecuaciones CKD-EPI frente a las nuevas ecuaciones CKD-EPI en pacientes con trasplante renal cuando se emplea ⁵¹Cr-EDTA para medir el filtrado glomerular

Francisco José Borrego Utiel^{a,*}, Angel Miguel Ramírez Navarro^b,
Rafael Esteban de la Rosa^c y Juan Antonio Bravo Soto^c

^a Unidad de Gestión Clínica de Nefrología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^b Unidad de Gestión Clínica de Medicina Nuclear, Hospital Regional Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^c Unidad de Gestión Clínica de Nefrología, Hospital Regional Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de noviembre de 2017

Aceptado el 15 de julio de 2019

Palabras clave:

Filtrado glomerular
Trasplante renal
MDRD
CKD-EPI
Cistatina C
Creatinina

R E S U M E N

Introducción: Para la estimación del filtrado glomerular renal (FG) en trasplantados renales se emplean las ecuaciones MDRD y CKD-EPI de 2009 que han mostrado diferencias importantes cuando se comparan con el FG medido con técnicas de referencia.

Objetivo: Analizar el rendimiento de las ecuaciones MDRD, CKD-EPI de 2009 y de 2012 en 270 pacientes trasplantados renales de un año de evolución, comparando con el FG medido con aclaramiento plasmático de ⁵¹Cr-EDTA.

Resultados: El FG medido fue $43,0 \pm 11,4$ (18,2-79,4) mL/min/1,73 m², con niveles de creatinina de $1,42 \pm 0,46$ (0,60-4,33) mg/dL y de cistatina C de $1,45 \pm 0,53$ (0,42-3,48) mg/L. El FG medido se correlacionó moderadamente con creatinina ($r = -0,61$; $p < 0,001$) y cistatina C ($r = -0,52$; $p < 0,001$). Empleando técnicas de regresión lineal observamos que creatinina, cistatina C, sexo y edad solo explicaban el 52% de la varianza total del FG. Todas las ecuaciones sobrestimaron el FG, con sesgo medio de $+11,1$ mL/min/1,73 m² para MDRD, $+16,4$ mL/min/1,73 m² para CKD-EPI de 2009, $+15$ mL/min/1,73 m² para CKD-EPI con cistatina C y $+14,1$ mL/min/1,73 m² para CKD-EPI con creatinina y cistatina C de 2012. Las estimaciones con MDRD y CKD-EPI de 2009 se correlacionaron mejor con ⁵¹Cr-EDTA que CKD-EPI con creatinina y/o cistatina C. Las sobrestimaciones se correlacionaron negativamente con los niveles de creatinina y cistatina C, siendo más importantes para CKD-EPI con creatinina y/o cistatina C cuando el FG fue mayor de 60 mL/min/1,73 m².

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fborregou@senefro.org (F.J. Borrego Utiel).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.07.006>

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusiones: Las ecuaciones CKD-EPI de 2012 con creatinina y/o cistatina C sobrestiman el FG de forma muy marcada en estadios 1 y 2 de la enfermedad renal crónica, por lo que en ellos sería recomendable emplear la ecuación MDRD. La técnica de referencia empleada para medir el FG parece tener una influencia muy importante en el sesgo de las ecuaciones.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Comparison of MDRD and the old CKD-EPI equations with the new CKD-EPI equations in kidney transplant patients when glomerular filtration rate is measured with ⁵¹Cr-EDTA

A B S T R A C T

Keywords:

Glomerular filtration rate
Kidney transplantation
MDRD
CKD-EPI
Cystatin C
Creatinine

Background: When estimating the glomerular filtration rate (GFR) in kidney transplant patients, significant differences have been found between MDRD and the 2009 CKD-EPI equations, and reference techniques.

Objective: To analyse and compare the performance of MDRD and the 2009 and 2012 CKD-EPI equations against ⁵¹Cr-EDTA plasma clearance in measuring GFR in 270 kidney transplant patients after one year.

Results: The mean measured GFR was 43.0 ± 11.4 (18.2–79.4) ml/min/1.73 m², with creatinine levels of 1.42 ± 0.46 (0.60–4.33) mg/dl and cystatin C levels of 1.45 ± 0.53 (0.42–3.48) mg/l. This correlated moderately with creatinine ($r = -0.61$, $P < .001$) and cystatin C ($r = -0.52$, $P < .001$). Using linear regression techniques, it was found that creatinine, cystatin C, gender and age only explained 52% of GFR total variance. All equations overestimated GFR, with a mean bias of +11.1 ml/min/1.73 m² for MDRD, +16.4 ml/min/1.73 m² for 2009-CKD-EPI, +15 ml/min/1.73 m² for CKD-EPI with cystatin C, and +14.1 ml/min/1.73 m² for 2012-CKD-EPI with creatinine and cystatin C. eGFR by MDRD and the 2009 CKD-EPI equation correlated better with ⁵¹Cr-EDTA than CKD-EPI with creatinine and/or cystatin C. The overestimations were negatively correlated with creatinine and cystatin C levels, most significantly for CKD-EPI with creatinine and/or cystatin C when GFR was greater than 60 ml/min/1.73 m².

Conclusions: The 2012 CKD-EPI equations with creatinine and/or cystatin C significantly overestimate GFR in stage 1 and 2 chronic kidney disease. The MDRD equations is therefore recommended in these cases. The reference method used to measure GFR seems to heavily influence the bias of the equations.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Estimar el filtrado glomerular renal (FG) resulta fundamental para evaluar la función renal en el paciente con trasplante renal. Cuando se emplean marcadores exógenos como inulina, iotalamato, ^{99m}Tc-DTPA o ⁵¹Cr-EDTA para medir directamente el FG en trasplantados renales se encuentra que alrededor de un 40-72% tienen un FG < 60 mL/min/1,73 m² 1-3. Estas técnicas resultan caras y poco prácticas para realizar un seguimiento de la función renal, motivo por el que se han ido desarrollando ecuaciones que permiten estimar con suficiente precisión y exactitud el grado de función renal, tanto en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) como en trasplantados renales. Los marcadores elegidos para su construcción han sido la creatinina y la cistatina C, sustancias cuyos niveles séricos pueden verse modificados por factores diferentes al FG en pacientes trasplantados renales 4,5.

Las ecuaciones CKD-EPI con creatinina fueron desarrolladas para reducir la infraestimación sistemática que se producía en el FG con la ecuación del estudio MDRD cuando se aplicaba a población de menor edad, sexo femenino y niveles de creatinina más bajos 6,7. En el desarrollo de la ecuación CKD-EPI en 2009 se incluyeron pacientes con mayores valores de FG lo que permitió mejorar las estimaciones con respecto a la ecuación MDRD 6,8. Esta mejora se debe sobre todo a la categorización de la población en 4 grupos diferentes, que quedan representados por 4 ecuaciones que emplean las mismas variables, pero con diferentes exponentes para la creatinina según sean los niveles séricos mayores o menores a 0,7 mg/dL en mujeres y 0,9 mg/dL en varones. En 2012 el mismo grupo de investigadores intentó mejorar las predicciones de las ecuaciones incorporando la cistatina C como un segundo marcador del FG, observando una discreta mejoría en su capacidad predictiva 9. No obstante, los propios autores concluyeron que las ecuaciones con cistatina C y creatinina no

deberían emplearse de rutina sino más bien para confirmar la existencia de insuficiencia renal.

Los trabajos que han analizado la validez de las ecuaciones MDRD y CKD-EPI de 2009 en pacientes trasplantados renales han arrojado resultados dispares: unos encuentran un menor sesgo de CKD-EPI con respecto a la medición directa con trazador, mientras que otros siguen observando una mayor sobrestimación del FG con esta ecuación^{1-3,10,11}, con menores sesgos empleando MDRD¹. Con las ecuaciones CKD-EPI de 2012 se ha encontrado un menor sesgo que con MDRD¹²⁻¹⁴, demostrando además que estos valores de FG estimado en pacientes trasplantados guardan buena correlación con diferentes factores de riesgo¹⁵.

El objetivo del presente estudio fue analizar el grado de acuerdo entre la estimación del FG empleando las ecuaciones MDRD, CKD-EPI de 2009 y las nuevas ecuaciones CKD-EPI de 2012, comparándolas con el FG medido mediante el aclaramiento plasmático de ⁵¹Cr-EDTA en pacientes trasplantados renales en situación clínica estable.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo para el cual revisamos a los pacientes con trasplante renal realizado en la Unidad de Trasplante Renal del Hospital Regional Universitario «Virgen de las Nieves» de Granada, de más de 18 años de edad, con función renal estable y en los que se hubiera realizado una medición del FG al año postrasplante. De las 556 mediciones disponibles se seleccionaron a aquellos pacientes que tuvieran determinaciones coincidentes de creatinina y cistatina C, incluyendo en el estudio solamente una medición por paciente. Por tanto, para el análisis contamos finalmente con 270 mediciones de FG con ⁵¹Cr-EDTA.

La medición del FG fue realizada por el servicio de Medicina Nuclear del propio hospital empleando el aclaramiento plasmático de ⁵¹Cr-EDTA (mGFR). La metodología fue la siguiente: tras una única inyección de una dosis estandarizada del trazador se realizaron extracciones sanguíneas a los 120 y 240 min, calculando el FG de acuerdo con la técnica empleada por Bröchner-Mortensen¹⁶. Los valores obtenidos fueron corregidos para la superficie corporal empleando la fórmula de DuBois y DuBois¹⁷. En el *anexo* se recogen las ecuaciones empleadas para realizar los cálculos para estimar el FG mediante las ecuaciones MDRD4 de 2006 con trazabilidad a IDMS (eGFR MDRD-IDMS)¹⁸, CKD-EPI de creatinina de 2009 (eGFR CKD-EPI-Cr)⁶ y CKD-EPI con creatinina y cistatina C del 2012 (eGFR CKD-EPI-CistC y CKD-EPI-Cr + CistC)⁹.

Se recopilaron las determinaciones bioquímicas de creatinina y cistatina C practicadas en fecha coincidente con la medición del FG ⁵¹Cr-EDTA. La determinación de creatinina se realizó con la técnica de Jaffé compensada con trazabilidad a IDMS (autoanalizador AU5832 de Beckman Coulter). Para una concentración de 0,78 mg/dL el coeficiente de variación fue del 3,1%, para 1,84 mg/dL del 2,2% y para 6,6 mg/dL fue del 2,3%. La cistatina C fue medida mediante nefelometría (Image 800 de Beckman Coulter) con coeficiente de variación intraensayo <1,2% e interensayo <3,25%. Este autoanalizador emplea el reactivo de

Trimerio Diagnostic con trazabilidad al material europeo certificado ERM-DA471/IFCC (Institute for Reference Materials and Measurements, IRMM).

Para realizar el análisis estadístico comprobamos en primer lugar la normalidad de las distribuciones mediante el test de Kolmogorov-Smirnov para las variables mGFR y las diferentes eGFR. Los valores de mGFR y eGFR-MDRD-IDMS siguieron una distribución normal mientras que los valores de eGFR con todas las ecuaciones CKD-EPI no. Por ello empleamos la comparación de medias mediante el test de Wilcoxon para muestras pareadas y el análisis de correlación de Spearman para el grado de relación entre 2 variables cuantitativas. Realizamos un análisis de regresión lineal múltiple empleando como variable dependiente mGFR y como variables independientes el sexo, la edad, niveles séricos de creatinina y cistatina C para ver el grado de explicación de la varianza de mGFR con las variables introducidas. Empleamos las variables directamente o transformadas logarítmicamente como se realizó en el diseño de las ecuaciones originales de MDRD y CKD-EPI. Consideramos significativa una probabilidad $p < 0,05$. El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS versión 22.

La exactitud de las estimaciones fue expresada mediante el sesgo absoluto, el error cuadrático medio (root mean square error, RMSE) y con los valores P30 y P10. El sesgo absoluto fue calculado como la media aritmética de las diferencias eGFR-mGFR. Como algunas diferencias serán positivas y otras negativas, la desviación entre ambas medidas puede no quedar bien reflejada con el sesgo, por lo que calculamos también el RMSE: primero se calcularon las diferencias entre eGFR y mGFR, luego se elevaron al cuadrado, se sumaron, se obtuvo la media aritmética y finalmente se calculó su raíz cuadrada. También se calculó la desviación estándar de estas diferencias cuadráticas. Los valores P30 y P10 se calcularon como el porcentaje de pacientes cuyo valor de eGFR quedó incluido en un 30% o en un 10% por encima o por debajo del valor de referencia mGFR. La precisión fue estimada mediante la desviación estándar del sesgo absoluto, con la raíz cuadrada de la desviación cuadrática media y con el intervalo intercuartílico del sesgo. El intervalo intercuartílico se obtuvo restando el tercer cuartil del primer cuartil de los valores del sesgo absoluto. Por último, calculamos los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo y grado de concordancia (índice kappa) para la detección de un FG <60 mL/min/1,73 m² con las ecuaciones de eGFR.

Resultados

Incluimos en el estudio 270 mediciones del FG con ⁵¹Cr-EDTA realizadas en 270 pacientes. En la *tabla 1* se resumen los datos epidemiológicos y los niveles séricos de creatinina y cistatina C así como el mGFR de la población estudiada. El 99,6% estaban bajo tratamiento con prednisona al realizarse la medición del FG con una dosis de 3,5-5 mg/día en el 95% de los casos. La mayoría de los pacientes habían recibido un injerto de donante cadáver (89,6%).

Tabla 1 – Características de la población estudiada

| | |
|------------------------------------|-------------------------|
| N | 270 |
| Edad (años) | 47 ± 14 (18-72) |
| Sexo (varones/mujeres) | 175/95 (64,8%/35,2%) |
| Diabéticos | 12 (4,4%) |
| Peso (kg) | 74,8 ± 13,4 (42,5-129) |
| IMC (kg/m ²) | 25,6 ± 4,2 (16,4-37,9) |
| Tipo donante | |
| Vivo | 28 (10,4%) |
| Cadáver | 242 (89,6%) |
| Prednisona | 269 (99,6%) |
| Tacrolimus | 201 (74,4%) |
| Ciclosporina A | 38 (14,1%) |
| Rapamicina | 17 (6,3%) |
| Everolimus | 14 (5,2%) |
| Micofenolato de mofetilo/M. sódico | 255 (94,4%) |
| Creatinina (mg/dL) | 1,42 ± 0,46 (0,60-4,33) |
| Cistatina C (mg/L) | 1,45 ± 0,53 (0,42-3,48) |
| mGFR (mL/min/1,73 m ²) | 43,0 ± 11,4 (18,2-79,4) |

IMC: índice de masa corporal.

Las variables numéricas continuas se presentan como media ± desviación estándar y entre paréntesis se muestran sus rangos. Las variables cualitativas se muestran como recuento absoluto y entre paréntesis las frecuencias relativas.

Relación entre mGFR con creatinina sérica y cistatina C

La creatinina sérica se correlacionó significativamente con el logaritmo de mGFR ($r = -0,64$, $p < 0,001$). En la [figura 1-izquierda](#) se muestra esta relación pudiendo observarse que los valores para mGFR fueron superiores entre los varones, siendo además el grado de correlación mayor que en mujeres (varones $r = -0,75$ y mujeres $r = -0,58$, ambos $p < 0,001$). La cistatina C se correlacionó algo peor con el logaritmo de mGFR ($r = -0,52$, $p < 0,001$), sin encontrar diferencias entre sexos ([figura 1-derecha](#)).

Al construir modelos de regresión lineal para mGFR empleando como variables predictoras las variables sexo, edad, creatinina y cistatina C con igual forma que las fórmulas publicadas para CKD-EPI de 2009 y 2012 encontramos coeficientes de correlación múltiple alrededor de 0,73 ($p < 0,001$) con valores de R^2 ajustados de 0,52. Por tanto, solamente la

mitad de la variabilidad del FG medido con el aclaramiento plasmático de ⁵¹Cr-EDTA queda explicada con modelos de regresión que emplean estas variables en nuestra población trasplantada renal.

Comparación entre mGFR y eGFR MDRD-IDMS y CKD-EPI-Cr

El eGFR estimado con las ecuaciones MDRD-IDMS y CKD-EPI-Cr fue significativamente superior ($p < 0,001$) a mGFR ([tabla 2](#)) y guardó correlación con mGFR en un grado similar, con una dispersión de los datos de aspecto muy parecido ([fig. 2](#)).

El sesgo absoluto de eGFR CKD-EPI-Cr fue superior al sesgo obtenido con MDRD-IDMS en el grupo completo y en cada uno de los subgrupos considerando los estadios de ERC. El sesgo de eGFR CKD-EPI-Cr fue especialmente importante en el grupo con $mGFR \geq 60$ mL/min/1,73 m² que llegó a ser de casi 9 mL/min/1,73 m² superior al de MDRD-IDMS. Al considerar RMSE observamos que con MDRD-IDMS se obtuvieron los valores más bajos para todos los estadios de ERC.

El grado de sobrestimación del FG obtenido con la ecuación para eGFR MDRD-IDMS y para CKD-EPI-Cr no guardó relación con el valor de mGFR ([fig. 3-izquierda](#) y [fig. 4-izquierda](#)). Sin embargo, la sobrestimación guardó una correlación directa con el valor estimado eGFR MDRD-IDMS y CKD-EPI-Cr con coeficientes de correlación 0,75 y 0,83 respectivamente ([fig. 3-derecha](#) y [fig. 4-derecha](#)).

Comparación entre mGFR y eGFR CKD-EPI-CistC y eGFR CKD-EPI-Cr + CistC

Los valores eGFR CKD-EPI-CistC y CKD-EPI-Cr + CistC fueron significativamente superiores ($p < 0,001$) al mGFR ([tabla 2](#)), siendo también superiores a eGFR MDRD-IDMS globalmente. Al considerar por estadios de ERC encontramos en el estadio 4 un sesgo inferior al de MDRD-IDMS y superiores en los otros estadios.

El sesgo de eGFR CKD-EPI-CistC y CKD-EPI-Cr + CistC con respecto a CKD-EPI-Cr fue menor para todos los estadios de ERC. El sesgo de eGFR CKD-EPI-CistC tenía una mayor dispersión en los datos con respecto a CKD-EPI-Cr + CistC y con el resto de las ecuaciones de eGFR. En la [figura 5](#) se

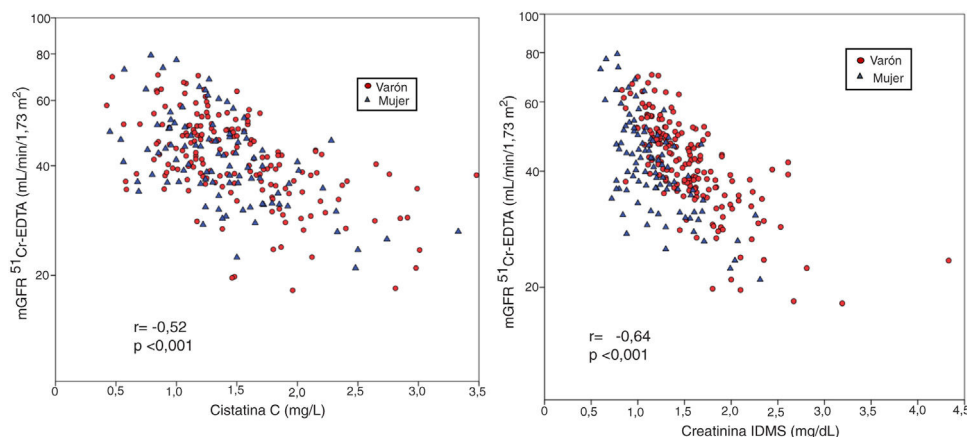


Figura 1 – Relación entre la creatinina (izquierda) y la cistatina C (derecha) con el filtrado glomerular medido (mGFR) mediante el aclaramiento plasmático de ⁵¹Cr-EDTA, mostrando ambos sexos por separado (mGFR se expresa en escala logarítmica).

Tabla 2 – Rendimiento de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular en trasplantados renales comparándolas con su medición con el aclaramiento plasmático de ⁵¹Cr-EDTA

| Método | Media ± DE | Sesgo ± DE | IQR | RMSE | P10 ^{****} | P30 ^{****} |
|------------------------------------|---------------------------|----------------------------|------|----------------------------|---------------------|---------------------|
| Todo (n = 270): | | | | | | |
| mGFR | 43,0 ± 11,4 | | | | | |
| eGFR (MDRD-IDMS) | 54,1 ± 17,1* | 11,1 ± 12,4 | 13,6 | 16,6 ± 28,8 | 16,7% | 48,5% |
| eGFR (CKD-EPI-Cr) | 59,3 ± 20,0* | 16,4 ± 14,8* | 17,8 | 22,0 ± 28,8 | 14,8% | 43,3% |
| eGFR (CKD-EPI-CistC) | 58,0 ± 26,9* | 15,0 ± 23,5 | 27,6 | 27,9 ± 40,2 | 23,0% | 51,9% |
| eGFR (CKD-EPI-Cr + CistC) | 57,2 ± 21,4* | 14,1 ± 16,7 ^{***} | 21,4 | 21,9 ± 29,2 | 20,4% | 51,1% |
| mGFR ≥ 60 (n = 22) | | | | | | |
| mGFR | 67,0 ± 5,1 | | | | | |
| eGFR (MDRD-IDMS) | 79,8 ± 15,7 ^{**} | 12,8 ± 15,0 | 22,7 | 19,4 ± 23,1 | 27,3% | 59,1% |
| eGFR (CKD-EPI-Cr) | 88,7 ± 16,2 [*] | 21,7 ± 15,2 [*] | 23,4 | 26,3 ± 27,2 ^{***} | 18,2% | 45,5% |
| eGFR (CKD-EPI-CistC) | 83,7 ± 26,0 ^{**} | 16,5 ± 24,1 | 41,5 | 28,7 ± 36,8 | 40,9% | 59,1% |
| eGFR (CKD-EPI-Cr + CistC) | 85,1 ± 19,7 [*] | 18,2 ± 17,8 | 30,5 | 25,2 ± 29,6 | 36,4% | 59,1% |
| mGFR < 60 (n = 248) | | | | | | |
| mGFR | 40,9 ± 9,2 | | | | | |
| eGFR (MDRD-IDMS) | 51,9 ± 15,4 [*] | 11,0 ± 12,1 | 13,1 | 16,4 ± 23,1 | 15,7% | 47,6% |
| eGFR (CKD-EPI-Cr) | 56,7 ± 18,2 [*] | 15,9 ± 14,7 [*] | 17,3 | 21,6 ± 28,9 | 14,5% | 43,1% |
| eGFR (CKD-EPI-CistC) | 55,7 ± 25,8 [*] | 14,8 ± 23,5 | 26,4 | 27,8 ± 40,5 | 21,4% | 51,2% |
| eGFR (CKD-EPI-Cr + CistC) | 54,7 ± 19,8 [*] | 13,8 ± 16,6 ^{***} | 20,9 | 21,6 ± 29,2 | 19% | 50,4% |
| 30 ≤ mGFR < 60 (n = 215) | | | | | | |
| mGFR | 43,2 ± 7,3 | | | | | |
| eGFR (MDRD-IDMS) | 54,5 ± 14,3 [*] | 11,3 ± 12,4 | 13,7 | 16,8 ± 23,7 | 15,8% | 48,8% |
| eGFR (CKD-EPI-Cr) | 59,8 ± 17,0 [*] | 16,6 ± 15,1 [*] | 17,3 | 22,4 ± 29,6 ^{***} | 14% | 42,8% |
| eGFR (CKD-EPI-CistC) | 59,5 ± 25,5 [*] | 16,1 ± 24,5 | 27,7 | 29,3 ± 41,7 ^{***} | 21,9% | 50,2% |
| eGFR (CKD-EPI-Cr + CistC) | 58,0 ± 18,7 [*] | 14,7 ± 17,1 ^{**} | 21,6 | 22,5 ± 30,0 ^{***} | 18,1% | 49,8% |
| mGFR < 30 (n = 33) | | | | | | |
| mGFR | 25,7 ± 3,6 | | | | | |
| eGFR (MDRD-IDMS) | 34,9 ± 10,6 [*] | 9,2 ± 9,6 | 11,6 | 13,2 ± 17,1 | 15,2% | 39,4% |
| eGFR (CKD-EPI-Cr) | 36,9 ± 12,1 [*] | 11,2 ± 11,1 [*] | 12,6 | 15,7 ± 20,2 ^{***} | 18,2% | 45,5% |
| eGFR (CKD-EPI-CistC) | 32,7 ± 13,2 ^b | 7,0 ± 13,5 | 18,7 | 15,0 ± 19,8 | 18,2% | 57,6% |
| eGFR (CKD-EPI-Cr + CistC) | 33,3 ± 11,5 ^b | 7,6 ± 11,3 | 13,5 | 13,4 ± 13,4 | 24,2% | 54,5% |

²DE: desviación estándar; eGFR: GFR estimado con ecuación; IQR: intervalo intercuartílico; mGFR: GFR medido con ⁵¹Cr-EDTA; RMSE: root mean square error o error cuadrático medio.

Sesgo: eGFR-mGFR.

Los valores se expresan en mL/min/1,73 m².

P10 o P30: porcentaje de pacientes incluidos en un intervalo del 10% o del 30% del valor medido mGFR.

* p < 0,001

** p < 0,05 comparados con mGFR;

*** p < 0,005 comparados con MDRD-IDMS.

**** No se observaron diferencias significativas en P10 y P30 al compararlas con MDRD-IDMS.

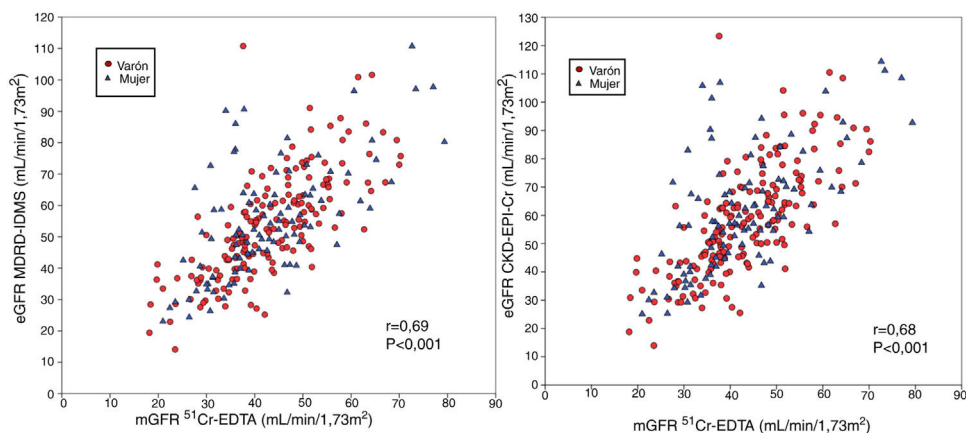


Figura 2 – Relación entre el filtrado glomerular estimado (eGFR) con la ecuación MDRD-IDMS (izquierda) y con la ecuación CKD-EPI-Cr (derecha) con el filtrado glomerular medido (mGFR) mediante el aclaramiento plasmático de ⁵¹Cr-EDTA.

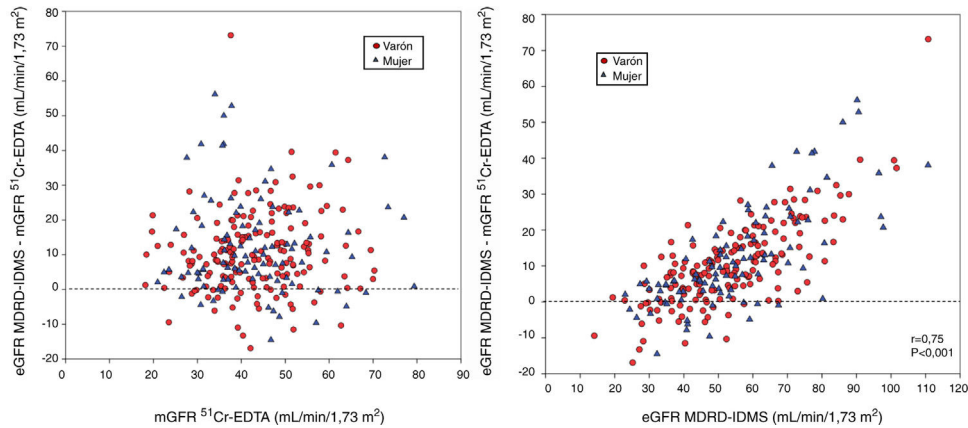


Figura 3 – Sesgo entre el filtrado glomerular estimado (eGFR) con la ecuación MDRD-IDMS con respecto al filtrado glomerular medido (mGFR) mediante el aclaramiento plasmático de ^{51}Cr -EDTA, frente a los valores del filtrado glomerular mGFR (izquierda) y frente a los valores estimados eGFR MDRD-IDMS (derecha).

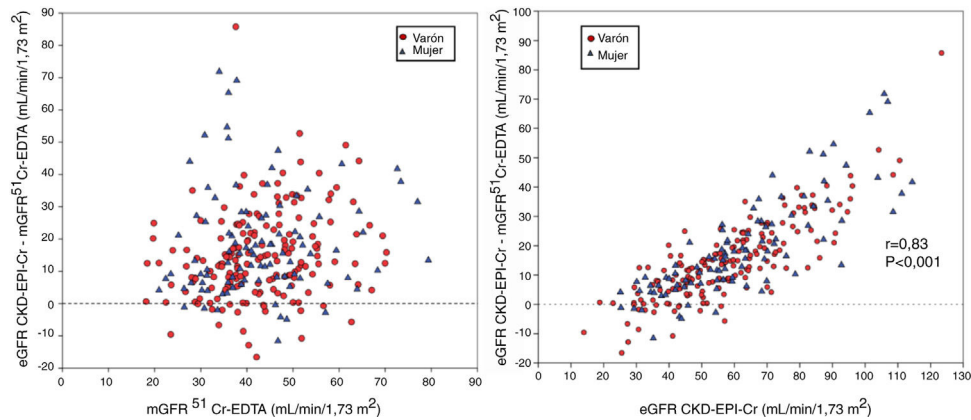


Figura 4 – Sesgo entre el filtrado glomerular estimado (eGFR) con la ecuación CKD-EPI-Cr con respecto al filtrado glomerular medido (mGFR) mediante el aclaramiento plasmático de ^{51}Cr -EDTA, frente a los valores del filtrado glomerular mGFR (izquierda) y frente a los valores estimados eGFR CKD-EPI-Cr (derecha).

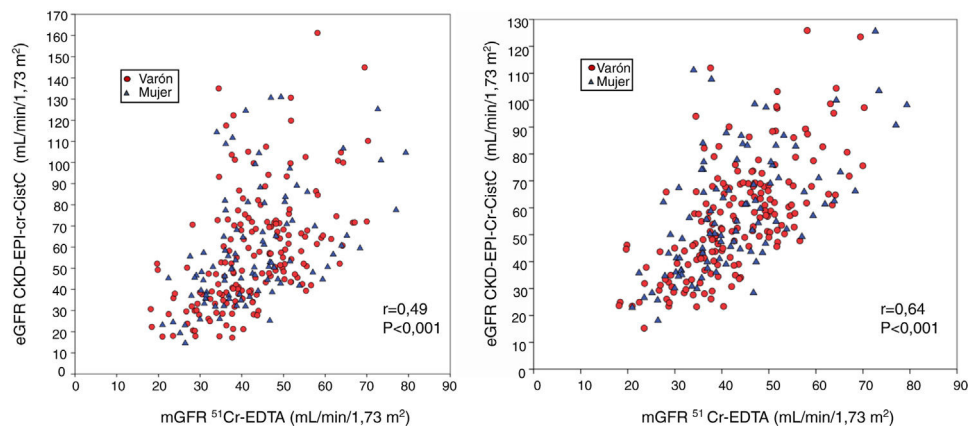


Figura 5 – Relación entre el filtrado glomerular estimado (eGFR) con la ecuación CKD-EPI-CistC (izquierda) y con la ecuación CKD-EPI-Cr + CistC (derecha) con el filtrado glomerular medido (mGFR) con el aclaramiento plasmático de ^{51}Cr -EDTA.

muestra la relación entre eGFR CKD-EPI-CistC (izquierda) y CKD-EPI-CistC+Cr (derecha) con mGFR, con coeficiente de correlación de 0,49 y 0,64, respectivamente. Algunos valores pronosticados con la ecuación CKD-EPI-CistC fueron excesivamente elevados con respecto a mGFR.

Los valores de RMSE fueron superiores con CKD-EPI-CistC a los obtenidos con las otras 3 ecuaciones globalmente, salvo en estadio 4 en que fue parecido a eGFR CKD-EPI-Cr. El valor RMSE de CKD-EPI-CistC+Cr fue superior a MDRD-IDMS en todos los estadios salvo en el 4. El intervalo intercuartílico del

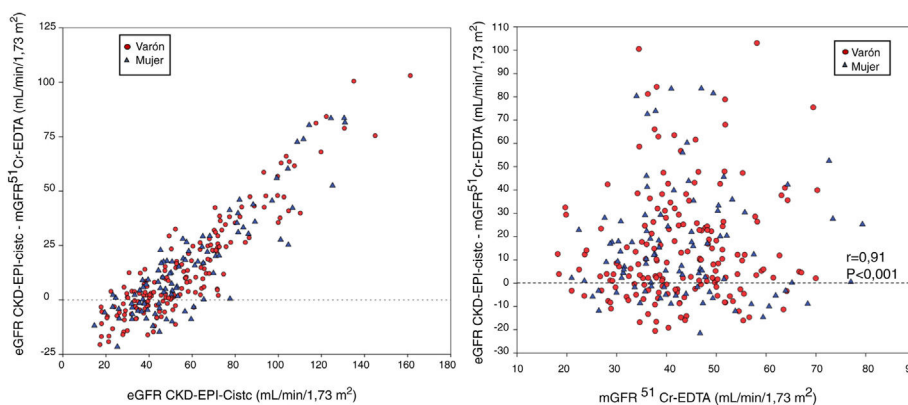


Figura 6 – Sesgo entre el filtrado glomerular estimado (eGFR) con la ecuación CKD-EPI-CistC con respecto al filtrado glomerular medido (mGFR) mediante el aclaramiento plasmático de ^{51}Cr -EDTA, frente a los valores del filtrado glomerular mGFR (izquierda) y frente a los valores estimados eGFR CKD-EPI-CistC (derecha).

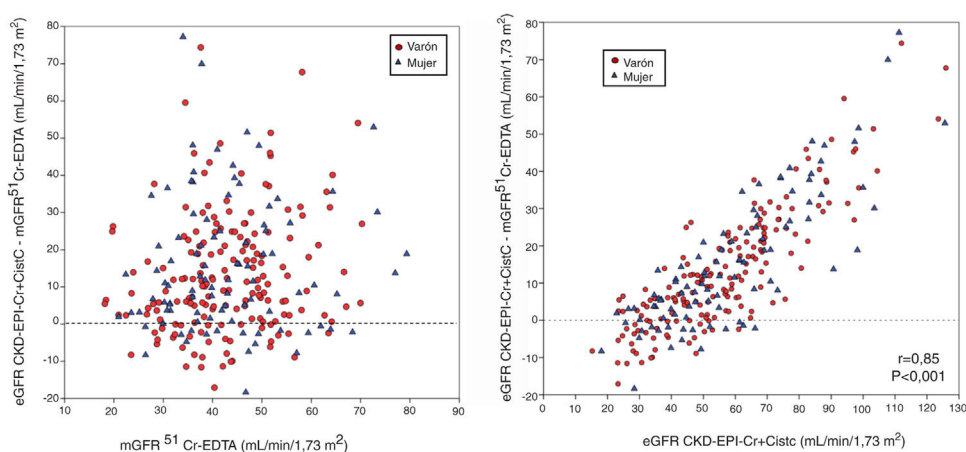


Figura 7 – Sesgo entre el filtrado glomerular estimado (eGFR) con la ecuación CKD-EPI-Cr + CistC con respecto al filtrado glomerular medido (mGFR) mediante el aclaramiento plasmático de ^{51}Cr -EDTA, frente a los del filtrado glomerular mGFR (izquierda) y frente a los valores estimados eGFR CKD-EPI-Cr + CistC (derecha).

sesgo de eGFR MDRD-IDMS fue el menor en todos los estadios de ERC.

El sesgo con eGFR CKD-EPI-CistC no guardó correlación con el valor medido mGFR (fig. 6-izquierda) pero sí mostró correlación con el valor estimado eGFR CKD-EPI-CistC (figura 6-derecha) con coeficiente de correlación elevado ($r=0,91$). Con la ecuación CKD-EPI-Cr + CistC el sesgo cometido no guardó correlación con mGFR (fig. 7-izquierda) pero sí guardó correlación con eGFR CKD-EPI-Cr + CistC (fig. 7-derecha), con un coeficiente de correlación también elevado ($r=0,85$). Con ambas ecuaciones observamos sobrestimaciones muy importantes que llegaron a ser de más de $80\text{ mL/min/1,73 m}^2$ superiores a mGFR con CKD-EPI-CistC y de más de $70\text{ mL/min/1,73 m}^2$ con CKD-EPI-Cr + CistC.

Comparación de valores de exactitud P10 y P30, sensibilidad, especificidad y valores predictivos

Un $\text{mGFR} < 60\text{ mL/min/1,73 m}^2$ se observó en un 91,9% de los pacientes trasplantados, mientras que con MDRD-IDMS encontramos un 67%, con CKD-EPI-Cr un 56,3%, con CKD-EPI-CistC un 61,1% y con CKD-EPI-CistC + Cr un 57,8%.

En la tabla 2 se recogen los valores de exactitud P10 y P30 para las 4 ecuaciones de estimación del FG. Los valores P30 fueron similares para MDRD-IDMS, CKD-EPI-CistC y CKD-EPI-Cr + CistC y superiores a CKD-EPI-Cr en estadio 1 + 2 y estadio 3, mientras que en estadio 4 los valores de P30 fueron superiores para CKD-EPI-CistC y CKD-EPI-Cr + CistC. Los valores de P10 fueron superiores con CKD-EPI-CistC y CKD-EPI-Cr + CistC en prácticamente todos los estadios comparado con MDRD-IDMS y CKD-EPI-Cr.

Considerando la capacidad de detectar un $\text{FG} < 60\text{ mL/min/1,73 m}^2$ observamos que MDRD-IDMS es la que mostraba mayor sensibilidad (tabla 3), con una especificidad algo menor que CKD-EPI-Cr + CistC. El valor predictivo positivo fue similar en todas las ecuaciones, mientras que el valor predictivo negativo fue ligeramente superior con MDRD-IDMS.

Concordancia según estadios de ERC

En la tabla 4 se muestran los valores de concordancia entre todos los estadios de ERC y de mostrar un $\text{GFR} < 60\text{ mL/min/1,73 m}^2$. Los coeficientes fueron bajos para

Tabla 3 – Valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) de las diferentes ecuaciones de estimación eGFR para la capacidad de detectar un filtrado glomerular < 60 mL/min/1,73 m² medido con el aclaramiento plasmático de ⁵¹Cr-EDTA

| | S (%) | E (%) | VPP (%) | VPN (%) |
|--------------------|-------|-------|---------|---------|
| MDRD-IDMS | 72,2 | 90,9 | 98,9 | 22,5 |
| CKD-EPI-Cr | 60,9 | 95,5 | 99,3 | 17,8 |
| CKD-EPI-CistC | 64,9 | 81,8 | 97,6 | 17,1 |
| CKD-EPI-Cr + CistC | 62,9 | 100 | 100 | 19,3 |

todas las ecuaciones en general, correspondiendo el más elevado al de la ecuación MDRD-IDMS seguido de CKD-EPI-Cr + CistC, siendo algo mayores al considerar solamente a los pacientes con mGFR < 60 mL/min/1,73 m².

La baja concordancia se debió sobre todo a una reclasificación de los pacientes de los estadios 2, 3 y 4 con mGFR a estadios 1, 2 y 3 con las ecuaciones eGFR (fig. 8), siendo menor para MDRD-IDMS en estadios 2 y 3 y mayor en estadio 4, con menor reclasificación para estadio 4 con CKD-EPI-Cr + CistC y CKD-EPI-CistC. En la figura 9 se muestra el porcentaje de clasificación correcta dentro de los estadios 2, 3 y 4 por las 4 ecuaciones de eGFR, pudiendo observarse que MDRD-IDMS clasificó más pacientes correctamente en estadios 2 y 3 y que CKD-EPI-Cr + CistC o CKD-EPI-CistC clasificó correctamente con mayor frecuencia en estadio 4.

Discusión

La creatinina es el principal marcador de la función renal empleado en la práctica clínica diaria, pero su relación con el FG no es todo lo estrecha que cabría esperar, especialmente en trasplantados renales. En nuestros datos sobre trasplantados renales de un año de evolución, solamente alrededor del 50% de la variabilidad de mGFR pudo predecirse con los niveles séricos de creatinina, cistatina C, sexo y edad, indicando que hay otras variables muy influyentes que no controlamos. El mismo problema se plantea con las diferentes ecuaciones publicadas en la literatura, a lo que se añade otra complicación: los niveles de creatinina sérica en trasplantados renales guardan una relación algo diferente con el FG que en sujetos no trasplantados, lo que provoca que se sobrestime el grado de función renal calculado con estas ecuaciones^{8,10}.

El efecto de los esteroides alterando la relación creatinina sérica/masa muscular es el factor que se señala con mayor frecuencia como causante de tal discrepancia, aunque otros

factores probablemente tienen un impacto cuantitativamente más importante. En algunos trabajos se señala una menor sobrestimación del FG en pacientes sin esteroides aunque estas diferencias cambian en la evolución postrasplante y se vuelven menos claras⁴. Otros autores no han logrado demostrar diferencias al comparar población con o sin esteroides^{1,14} y otros consideran que dosis tan bajas como las empleadas en pacientes a largo plazo podrían no tener influencia². En nuestro caso, la casi totalidad de los pacientes tenían dosis muy bajas de prednisona por lo que no hemos podido analizar esta influencia.

La cistatina C es potencialmente mejor marcador de FG por tener menor influencia por edad, sexo, raza, masa muscular o peso corporal. En nuestro caso la relación con mGFR fue menor que con la creatinina, pero observamos que corregía las diferencias que podrían observarse en mGFR según sexos (fig. 1-derecha). También con la cistatina C se ha señalado que pueden subir discretamente sus niveles por efecto de los esteroides a altas dosis, sin verse acompañado de cambios reales del FG^{4,14}. El uso de trimetoprim se menciona como otro factor a tener en cuenta en la desviación de las ecuaciones en trasplantados renales aunque tendría menos impacto en el trasplantado estable de larga evolución³. Las hormonas tiroideas pueden hacer descender los niveles séricos de creatinina y subir los de la cistatina C, aunque la mayoría de los pacientes trasplantados no tienen patología tiroidea por lo que su impacto global debe ser escaso⁵.

Desde la aparición de la ecuación MDRD-IDMS se han publicado varias ecuaciones por el grupo CKD-EPI para tratar de mejorar la estimación del FG. Algunos trabajos publicados analizan su rendimiento en población trasplantada renal con resultados dispares. Stevens et al.¹⁹ estudiaron la validación en trasplantados renales de la ecuación CKD-EPI de 2009, observando que el sesgo global era menor con CKD-EPI que con MDRD-IDMS, aunque con pequeñas diferencias entre trasplantados y no trasplantados que ellos consideraron de escaso impacto, por lo que finalmente no incluyeron esta variable en la ecuación final. Sin embargo, al mirar con detalle los gráficos se puede observar que para FG ≥ 60 mL/min/1,73 m² la sobrestimación con CKD-EPI crece llegando a ser superior a los 10 mL/min/1,73 m², con valores menos sesgados con la ecuación MDRD-IDMS. Cuando FG < 60 mL/min/1,73 m², los sesgos cometidos son menores y semejantes en ambas ecuaciones. En pacientes con índice de masa corporal inferior a 20 kg/m² todas las ecuaciones funcionaron pobremente por lo que incluso sugirieron emplear el peso corporal para mejorar las predicciones⁸. Por tanto, en este estudio ya existían dudas sobre la conveniente aplicación de la ecuación

Tabla 4 – Coeficientes kappa de concordancia en la estadiación de enfermedad renal crónica (ERC) empleando las ecuaciones de estimación MDRD-IDMS, CKD-EPI-Cr, CKD-EPI-CistC y CKD-EPI-Cr + CistC con respecto al filtrado glomerular medido con el aclaramiento plasmático de ⁵¹Cr-EDTA

| Método | Todos los estadios ERC | | mGFR < 60 mL/min/1,73 m ² | |
|---------------------------|------------------------|--------|--------------------------------------|--------|
| | Concordancia (IC 95%) | p | Concordancia (IC 95%) | p |
| eGFR (MDRD-IDMS) | 0,23 (0,13; 0,33) | 0,002 | 0,26 (0,16; 0,36) | <0,001 |
| eGFR (CKD-EPI-Cr) | 0,08 (0,01; 0,16) | 0,012 | 0,19 (0,11; 0,27) | <0,001 |
| eGFR (CKD-EPI-CistC) | 0,15 (0,07; 0,23) | <0,001 | 0,17 (0,08; 0,26) | <0,001 |
| eGFR (CKD-EPI-Cr + CistC) | 0,17 (0,09; 0,25) | <0,001 | 0,22 (0,14; 0,30) | <0,001 |

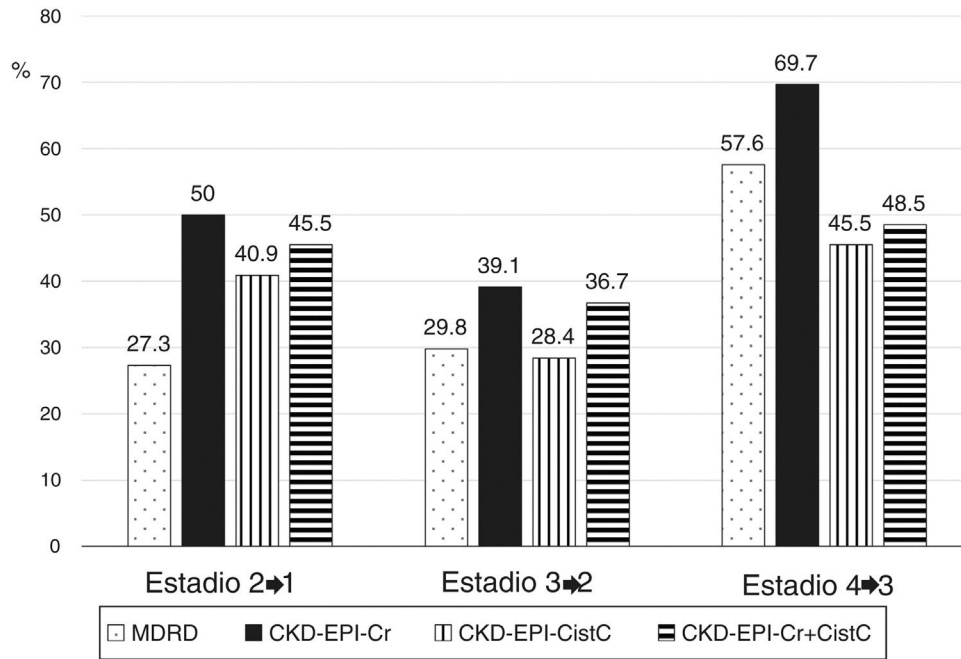


Figura 8 – Porcentaje de reclasificación de pacientes según el estadio de enfermedad renal crónica comparando los cambios de un estadio a otro y de acuerdo con la ecuación eGFR empleada.

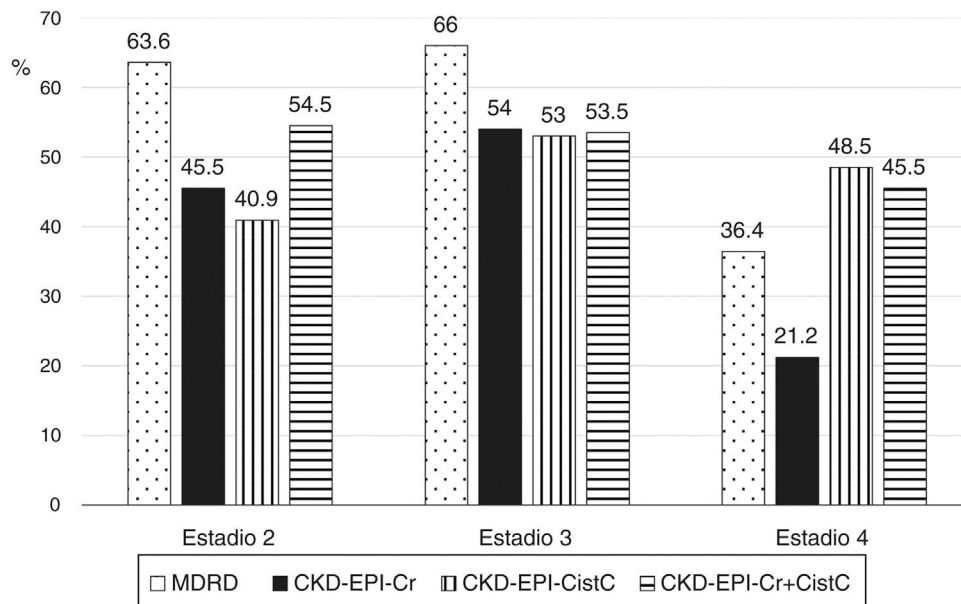


Figura 9 – Porcentaje de pacientes correctamente clasificados considerando el estadio de enfermedad renal crónica y la ecuación eGFR empleada.

CKD-EPI-Cr en pacientes trasplantados renales con FG más elevados. Estudios comparativos posteriores en trasplantados renales también encontraron con CKD-EPI-Cr mayores sesgos y menor precisión que con MDRD-IDMS²⁰⁻²³ con pocos trabajos apoyándola¹¹. En 2012 Inker et al.⁹ publicaron las nuevas ecuaciones CKD-EPI que incluían creatinina y cistatina C en las que se excluyó directamente a la población trasplantada renal por considerar que tenían otros muchos factores de variabilidad no bien conocidos.

En nuestra experiencia observamos una sobrestimación significativa del FG en trasplantados renales empleando la ecuación MDRD-IDMS y con las ecuaciones CKD-EPI de 2009 y de 2012 comparando con el FG médico con el aclaramiento plasmático con ⁵¹Cr-EDTA. El sesgo promedio para MDRD-IDMS fue 11,1 mL/min/1,73 m² seguido de 14,1 mL/min/1,73 m² para CKD-EPI-Cr+CistC, siendo mayor para las otras ecuaciones. El sesgo encontrado por nosotros es algo mayor que el observado en trabajos anteriores

en trasplantados renales, en los que varió para CKD-EPI-Cr entre $-4,5$ y $8,1$ mL/min/ $1,73$ m² ^{10,11,20}, aunque en otros llegaron hasta valores similares a los nuestros. Con las nuevas ecuaciones CKD-EPI de 2012, Masson et al.¹² encontraron en trasplantados renales un sesgo de $-0,54$ mL/min/ $1,73$ m² para CKD-EPI-Cr+CistC y de $-2,82$ mL/min/ $1,73$ m² para CKD-EPI-CistC, con menor sesgo que MDRD-IDMS y CKD-EPI-Cr. Sin embargo, Keddiss et al.¹⁵ observaron un sesgo de -5 mL/min/ $1,73$ m² y de $-8,7$ mL/min/ $1,73$ m², respectivamente y de $-1,9$ para MDRD-IDMS. Kukla et al.¹⁴ encontraron un sesgo de $+9$ mL/min/ $1,73$ m² para CKD-EPI-Cr+CistC y de $+8,6$ mL/min/ $1,73$ m² para CKD-EPI-CistC y de $6,4$ mL/min/ $1,73$ m² para MDRD-IDMS, valores que muestran un menor sesgo con MDRD-IDMS al igual que nosotros.

El sesgo observado por nosotros se correlacionó y creció claramente con el valor estimado con todas las ecuaciones como puede verse en las figuras 3, 4, 6 y 7, siendo especialmente llamativos con las ecuaciones CKD-EPI-CistC y CKD-EPI-Cr+CistC. No guardó relación alguna con el mGFR con aclaramiento plasmático de ⁵¹Cr-EDTA. El uso de las ecuaciones con cistatina C en nuestro estudio sobrestimó excesivamente la función renal en aquellos pacientes con mejor FG, reduciendo el porcentaje de pacientes clasificados correctamente como se ve en las figuras 8 y 9. En estos pacientes el empleo de la ecuación MDRD-IDMS podría ser más adecuado por ser más conservadora^{1,22,24}.

Las diferencias observadas en los sesgos entre distintas series se atribuyen habitualmente a la propia demografía y a posibles diferencias en las técnicas de medición de la creatinina y cistatina C si no están estandarizadas, poniendo poco énfasis en la técnica empleada para medir el FG o el hecho de ser trasplantado renal³. En un estudio que analizó el sesgo comparando población sana (donantes de riñón) con población trasplantada y con insuficiencia renal, se observó que la edad influía mucho en el grado de sesgo, manteniéndose los trasplantados renales siempre por debajo de los individuos sanos²¹.

En los estudios publicados sobre trasplantados renales se han empleado técnicas para la medición del FG tan variadas como el aclaramiento renal o plasmático de inulina, de iohexol, de iodotalamato, o el aclaramiento plasmático de ⁵¹Cr-EDTA o ^{99m}Tc-DTPA que, si bien presentan coeficientes de correlación que superan 0,9 con respecto al aclaramiento renal de inulina como estándar, cada técnica tiene su propio sesgo. Esto determina que a la hora de comparar resultados entre estudios pueden encontrarse importantes diferencias y sea algo difícil sacar conclusiones³. Por ejemplo, el aclaramiento renal de inulina da valores de FG inferiores a su aclaramiento plasmático. El aclaramiento plasmático de ^{99m}Tc-DTPA o de ⁵¹Cr-EDTA puede dar valores algo superiores al aclaramiento renal de inulina²⁵. En el trabajo de Inker et al.⁹ se desarrollaron las ecuaciones empleando el aclaramiento urinario o plasmático de iodotalamato y para la validación usaron una población en la que se utilizaron gran variedad de métodos para medir el FG, por lo que los sesgos encontrados son un promedio de lo que cabría esperar al comparar poblaciones con técnicas diferentes. Para validar la ecuación CKD-EPI-Cr+CistC, Masson et al.¹² emplearon el aclaramiento urinario de

inulina mientras que Keddiss et al.¹⁵ y Meeusen et al.¹³ utilizaron aclaramiento de iodotalamato para estimar el FG. La población de Keddiss y Meeusen tenía un promedio de FG similar, con proporción de sexos y media de edad similares (proceden en parte de la misma fuente de datos, Mayo Clinic Foundation). La población de Masson et al.¹² tenía una edad algo inferior con mayor proporción de varones y excluyeron pacientes con <15 mL/min/ $1,73$ m² pese a lo cual en su serie el promedio de FG fue de 5 mL/min/ $1,73$ m² inferior para valores similares de creatinina y cistatina C. Nuestra población tenía menor edad, proporción de varones similar, niveles séricos algo más bajos de creatinina y cistatina C pese a lo cual obtuvimos un FG $7-12$ mL/min/ $1,73$ m² inferior a las otras series, empleando como técnica el aclaramiento plasmático de ⁵¹Cr-EDTA. Esto podría explicar que nuestros sesgos sean algo mayores que en estas series y que se parezcan a los observados en otros trabajos^{19,26}.

El sesgo como parámetro de ajuste de 2 técnicas no siempre refleja claramente lo que está ocurriendo: calcula las diferencias entre las 2 medidas, con sus signos, las suma y calcula su media aritmética. La regresión lineal construye una ecuación buscando también minimizar el sesgo (los residuos). Diferencias grandes positivas se cancelarán con diferencias grandes negativas, dando finalmente la apariencia de que se ajustan muy bien ambas técnicas si se logra un sesgo cercano a cero. Sin embargo, si se mira la desviación estándar o el intervalo intercuartílico del sesgo se observará mejor el impacto de estas grandes diferencias en el global del ajuste: cuanto mayor sea la desviación del sesgo, mayor es el error cometido en muchos individuos. La desviación estándar del sesgo en los diferentes estudios oscila entre $10-20$ mL/min/ $1,73$ m² al igual que en nuestros datos, y si se analizan los gráficos de Bland-Altman de los diferentes estudios se observará que existe una gran dispersión en las diferencias de los datos individuales. En las figuras 3, 4, 6 y 7 se puede observar que para un valor concreto de eGFR de cada ecuación el error cometido crece de forma importante en pacientes con $FG > 60$ mL/min/ $1,73$ m², llegando a diferencias de más de $80-100$ mL/min/ $1,73$ m² cuando se emplean las ecuaciones con cistatina C. En el trabajo de Inker et al.⁹ también se menciona que la ecuación que emplea solo la cistatina C da peores resultados que cuando se emplea junto a la creatinina.

La desviación cuadrática media o RMSE es preferida por algunos autores para comparar unas ecuaciones con otras, porque reflejan mejor las diferencias individuales al computar todas las diferencias como positivas y promediarlas. En nuestros datos con MDRD-IDMS se obtuvieron menores valores de RMSE, siendo solamente similar a las otras ecuaciones para pacientes con estadio 4 de ERC.

Los valores de exactitud P30 y P10 observados en nuestra población fueron muy inferiores para todas las ecuaciones que los observados en otras series, siendo inferiores al 40,9% y al 59,1% respectivamente. En otras series se encuentran valores del 77-84% al pasar de MDRD-IDMS a CKD-EPI^{1,11} y ascienden del 80,4% al 86,5% al pasar de MDRD-IDMS a CKD-EPI-Cr+CistC¹⁵. Inker et al.⁹ encontraron valores P30 que mejoraron discretamente del 87,2% con CKD-EPI-Cr al 91,5% con CKD-EPI-Cr+CistC cuando $GFR < 60$ mL/min/ $1,73$ m²

y subieron del 92,2% al 97,7% cuando $\text{GFR} > 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Esta aparente falta de rendimiento en nuestra población podría quedar explicada si asumimos que el FG con $^{51}\text{Cr-EDTA}$ arroja mediciones entre 5 y 10 mL/min inferiores a otras técnicas de medición del FG. En cualquier caso, en nuestros datos parece que el grado de mejoría alcanzado en P30 con CKD-EPI-Cr + CistC no es cuantitativamente importante con respecto a las otras ecuaciones que emplean solamente creatinina.

Cuando consideramos el rendimiento de las diferentes ecuaciones en cuanto a su capacidad para detectar un $\text{FG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ observamos que la ecuación MDRD-IDMS fue la que mostró la mayor sensibilidad, mientras que la mayor especificidad la mostró la ecuación CKD-EPI-Cr + CistC, lo cual es lógico dado que esta última da lugar a estimaciones mayores que MDRD-IDMS y cuando los niveles de creatinina y cistatina C están suficientemente elevados, arrojarán una estimación para FG claramente inferior a $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Los valores predictivos positivos son similares para todas las ecuaciones mientras que los valores predictivos negativos son ligeramente mejores para las ecuaciones CKD-EPI.

Nuestro estudio tiene como punto fuerte el haber realizado las mediciones de FG en todos los pacientes al año de recibir el injerto, lo cual dota de cierta homogeneidad a la población. En la mayoría de las series las mediciones se han realizado en diferentes momentos de la evolución del trasplante renal lo que puede provocar que la relación entre masa muscular, estado nutricional y dosis de esteroides pueda enturbiar la relación entre la creatinina sérica y el grado de función renal. Una limitación de nuestro estudio es el no poder analizar la influencia de la dosis de esteroides, porque la gran mayoría de los pacientes estaba con prednisona a dosis bajas como tratamiento de mantenimiento, aunque esto también aporta homogeneidad a la población analizada. Sería interesante poder comparar en una misma población, en un mismo momento de evolución del injerto renal y en un mismo paciente, 2 técnicas de medición diferentes del FG y analizar así las diferencias existentes en el sesgo entre las ecuaciones CKD-EPI y MDRD-IDMS y las técnicas de referencia que miden FG.

En resumen, el FG estimado mediante las ecuaciones CKD-EPI que emplea creatinina y cistatina C séricas como marcadores de función renal en población trasplantada, presentan un sesgo mayor que la ecuación MDRD-IDMS cuando se utiliza el aclaramiento plasmático de $^{51}\text{Cr-EDTA}$ como técnica de referencia para medir el FG. Estas ecuaciones producen una sobrestimación muy importante del FG cuando el eGFR es superior a $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, mientras que el error cometido se reduce por debajo de los observados con la ecuación MDRD-IDMS cuando el eGFR es inferior a $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. El grado de precisión encontrado con todas las ecuaciones fue bajo en todos los estadios de la ERC. Creemos que es importante considerar la técnica de referencia empleada para medir el FG en trasplantados renales a la hora de analizar el rendimiento de las diferentes ecuaciones MDRD-IDMS o CKD-EPI, dado que puede explicar las discrepancias encontradas en la literatura al comparar el grado de precisión de las diferentes ecuaciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses acerca de los contenidos del artículo.

Appendix A. ANEXO

A continuación se detallan las ecuaciones empleadas para la estimación del filtrado glomerular (eGFR) a partir de los niveles séricos de creatinina (Cr) estandarizada a IDMS y/o los niveles séricos de cistatina C (CistC).

Ecuación MDRD-IDMS con creatinina¹⁸:

$\text{eGFR} = 175 \times \text{Creatinina}^{-1,154} \times \text{Edad}^{-0,203} \times 1,212$ (si raza negra) ($\times 0,742$ si mujer)

Ecuación CKD-EPI con creatinina⁶:

- Mujeres:

$\text{Cr} \leq 0,7 \text{ mg/dL}$: $\text{eGFR} = 144 \times (\text{Cr}/0,7)^{-0,329} \times 0,993$ Edad
($\times 1,159$ si raza negra)

$\text{Cr} > 0,7 \text{ mg/dL}$: $\text{eGFR} = 144 \times (\text{Cr}/0,7)^{-1,209} \times 0,993$ Edad
($\times 1,159$ si raza negra)

- Varones:

$\text{Cr} \leq 0,9 \text{ mg/dL}$: $\text{eGFR} = 141 \times (\text{Cr}/0,9)^{-0,411} \times 0,993$ Edad
($\times 1,159$ si raza negra)

$\text{Cr} > 0,9 \text{ mg/dL}$: $\text{eGFR} = 141 \times (\text{Cr}/0,9)^{-1,209} \times 0,993$ Edad
($\times 1,159$ si raza negra)

Ecuación CKD-EPI con cistatina C⁹:

$\text{Cistatina C} \leq 0,8 \text{ mg/L}$: $\text{eGFR} = 133 \times (\text{CistC}/0,8)^{-0,499} \times 0,996$ Edad
($\times 0,932$ si mujer)

$\text{Cistatina C} > 0,8 \text{ mg/L}$: $\text{eGFR} = 133 \times (\text{CistC}/0,8)^{-1,328} \times 0,996$ Edad
($\times 0,932$ si mujer)

Ecuación CKD-EPI con creatinina y cistatina C⁹:

- Mujer y creatinina $\leq 0,7 \text{ mg/dL}$ y cistatina C $\leq 0,8 \text{ mg/L}$:

$\text{eGFR} = 130 \times (\text{Cr}/0,7)^{-0,248} \times (\text{CistC}/0,8)^{-0,375} \times 0,995$ Edad
($\times 1,08$ si raza negra)

- Mujer y creatinina $\leq 0,7 \text{ mg/dL}$ y cistatina C $> 0,8 \text{ mg/L}$:

$\text{eGFR} = 130 \times (\text{Cr}/0,7)^{-0,248} \times (\text{CistC}/0,8)^{-0,711} \times 0,995$ Edad
($\times 1,08$ si raza negra)

- Mujer y creatinina $> 0,7 \text{ mg/dL}$ y cistatina C $\leq 0,8 \text{ mg/L}$:

$\text{eGFR} = 130 \times (\text{Cr}/0,7)^{-0,601} \times (\text{CistC}/0,8)^{-0,375} \times 0,995$ Edad
($\times 1,08$ si raza negra)

- Mujer y creatinina $> 0,7 \text{ mg/dL}$ y cistatina C $> 0,8 \text{ mg/L}$:

$\text{eGFR} = 130 \times (\text{Cr}/0,7)^{-0,601} \times (\text{CistC}/0,8)^{-0,711} \times 0,995$ Edad
($\times 1,08$ si raza negra)

- Varón y creatinina $\leq 0,9 \text{ mg/dL}$ y cistatina C $\leq 0,8 \text{ mg/L}$:

$\text{eGFR} = 135 \times (\text{Cr}/0,9)^{-0,207} \times (\text{CistC}/0,8)^{-0,375} \times 0,995$ Edad
($\times 1,08$ si raza negra)

- Varón y creatinina $\leq 0,9 \text{ mg/dL}$ y cistatina C $> 0,8 \text{ mg/L}$:

$\text{eGFR} = 135 \times (\text{Cr}/0,9)^{-0,207} \times (\text{CistC}/0,8)^{-0,711} \times 0,995$ Edad
($\times 1,08$ si raza negra)

- Varón y creatinina $> 0,9 \text{ /dL}$ y cistatina C $\leq 0,8 \text{ mg/L}$:

$\text{eGFR} = 135 \times (\text{Cr}/0,9)^{-0,601} \times (\text{CistC}/0,8)^{-0,375} \times 0,995$ Edad
($\times 1,08$ si raza negra)

- Varón y creatinina $> 0,9 \text{ mg/dL}$ y cistatina C $> 0,8 \text{ mg/L}$:

$\text{eGFR} = 135 \times (\text{Cr}/0,9)^{-0,601} \times (\text{CistC}/0,8)^{-0,711} \times 0,995$ Edad
($\times 1,08$ si raza negra)

BIBLIOGRAFÍA

1. Masson I, Flamant M, Maillard N, Rule AD, Vrtovsnik F, Peraldi MN, et al. MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2013;95:1211-7.
2. White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: A comparison between serum creatinine and cystatin c-based methods. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3763-70.
3. White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, et al. Chronic kidney disease stage in renal transplantation classification using cystatin C and creatinine-based equations. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:3013-20.
4. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem*. 2001;47:2055-9.
5. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid Ch. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int*. 2003;63:1944-7.
6. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al., CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12.
7. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.
8. Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Coresh J, Manzi J, Landis R, et al. Development and validation of GFR-estimating equations using diabetes, transplant and weight. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:449-57.
9. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al., CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367:20-9.
10. Zahran A, Qureshi M, Shoker A. Comparison between creatinine and cystatin C-based GFR equations in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2659-68.
11. White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Knoll GA. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: Is the new chronic kidney disease epidemiology collaboration equation any better? *Clin Chem*. 2010;56:474-7.
12. Masson I, Maillard N, Tack I, Thibaudin L, Dubourg L, Delanaye P, et al. GFR estimation using standardized cystatin C in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:279-84.
13. Meeusen JW, Rule AD, Voskoboev N, Baumann NA, Lieske JC. Performance of cystatin C- and creatinine-based estimated glomerular filtration rate equations depends on patient characteristics. *Clin Chem*. 2015;61:1265-72.
14. Kukla A, Issa N, Jackson S, Spong R, Foster MC, Matas AJ, et al. Cystatin C enhances glomerular filtration rate estimating equations in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol*. 2014;39:59-65.
15. Keddis MT, Amer H, Voskoboev N, Kremers WK, Rule AD, Lieske JC. Creatinine-based and cystatin C-based GFR estimating equations and their non-GFR determinants in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1640-9.
16. Bröchner-Mortensen J. A simple method for the determination of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest*. 1972;30:271-4.
17. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*. 1916;17:863-71.
18. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al., Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145:247-54.
19. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis*. 2010;56:486-95.
20. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Sauerbruch T, Woitas RP. Validation of the CKD-EPI formula in patients after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:4104-8.
21. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1963-72.
22. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, et al. Prediction of glomerular filtration rate in renal transplant recipients: Cystatin C or modification of diet in renal disease equation? *Clin Transplant*. 2006;20:200-5.
23. Buron F, Hadj-Aissa A, Dubourg L, Morelon E, Steghens JP, Ducher M, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplant recipients: Performance over time of four creatinine-based formulas. *Transplantation*. 2011;92:1005-11.
24. Kukla A, El-Shahawi Y, Leister E, Kasiske B, Mauer M, Matas A, et al. GFR-estimating models in kidney transplant recipients on a steroid-free regimen. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1653-61.
25. Rehling M, Møller ML, Thamdrup B, Lund JO, Trap-Jensen J. Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of 99mTc-labelled diethylenetriaminepenta-acetate, 51Cr-labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. *Clin Sci (Lond)*. 1984;66:613-9.
26. Medeiros FS, Sapienza MT, Prado ES, Agena F, Shimizu MH, Lemos FB, 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.