

*Trabajo Fin de Grado*



---

*EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL TRAS  
EL TRASPLANTE RENAL:  
Divergencias entre la estimación y medición del  
filtrado glomerular.*

---

Autoras:

*Laura R Gómez Díaz  
Verónica García Cabrera*

Tutor:

*Esteban Porrini*

*Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad Ciencias de la Salud.  
Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Canarias.*

19 de mayo de 2020

# EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL TRAS EL TRASPLANTE RENAL: DIVERGENCIAS ENTRE LA ESTIMACIÓN Y MEDICIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR.

## RESUMEN

*Palabras clave:* Trasplante renal, medición de la función renal, estimación de la función renal, error de la función renal estimada

Una evaluación fiable de la evolución de la función renal es fundamental en el trasplante renal. En la clínica diaria, la función renal se estima mediante fórmulas, pero éstas son poco precisas a inexactas. En el trasplante renal hay muy poca información sobre la capacidad de las fórmulas para estimar la evolución de la función renal en el tiempo.

Se estudió el error del “decline” de la función renal estimada por fórmulas comparado con el decline de la función renal medido por un patrón de referencia en un grupo de pacientes con un trasplante renal. La función renal fue medida con el aclaramiento plasmático de iohexol, 3 veces, preferentemente, con secuencia anual. Se analizaron un grupo de fórmulas representativas, tanto basadas en la creatinina como en la cistatina-c. Analizamos 113 pacientes a los que se les midió y estimó la función renal al menos 3 veces en un período de alrededor de 4 años. Dividimos a los pacientes en tres grupos según decline: A.- pérdida acelerada  $< -3$  ml/min/año, B.- estabilidad:  $-3$  a  $3$  ml/min/año y C.- incremento:  $> 3$  ml/min/año. El principal hallazgo fue que sólo un 33% de las fórmulas en cada grupo detectaba correctamente el decline medido, mientras que casi un 70% lo clasificaban o más rápido o lento, ya sea con diferencias menores o mayores al 50% del decline real.

Las consecuencias de este error en la clínica y en investigación pueden ser graves. No es aconsejable estimar la función renal con fórmulas en el trasplante.

## ABSTRACT

*Key words: Renal transplant, renal function measurement, renal transplant estimation, GFR decline error.*

An accurate assessment of renal function changes is crucial in monitoring renal transplant patients. Estimated renal function by formulas is the most common way of evaluating renal function. However, the error of formulas is high, making its estimation unreliable. In renal transplantation, there is very little evidence about the error of formulas in the evaluation of renal function changes over time.

In a group of renal transplant patients, estimated GFR decline error by formulas was studied, compared to measured GFR decline by a reference pattern. Renal function was measured with plasma clearance of iohexol, in 3 different occasions, preferably yearly. A group of representative formulas based on creatinine and/or cystatin C was analyzed.

113 patients were assessed to whom renal function was measured and estimated at least 3 times, in a period of time of 4 years.

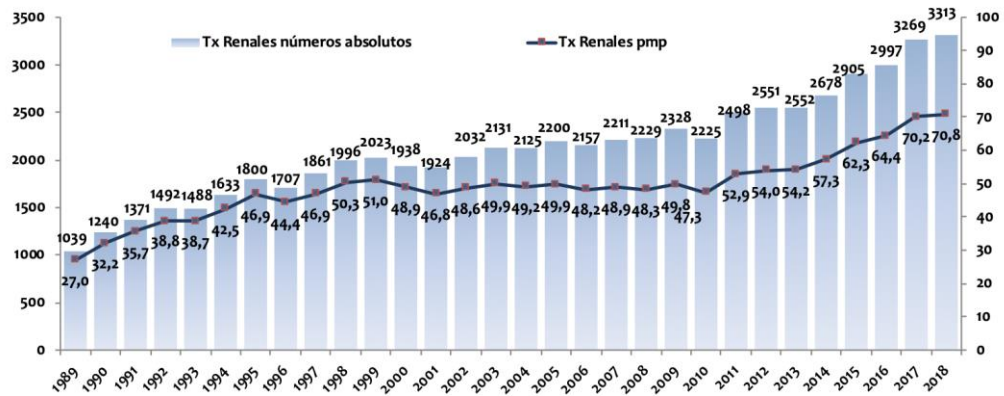
We divided the patients in 3 groups according to their decline. A.- accelerated loss:  $< -3$  ml/min/year; B.- stable :  $-3$  to  $3$  ml/min/year; and C.- increase:  $>3$  ml/min/year. The main finding of our study was that only 33% of the equations of each group detected measured decline correctly, meanwhile almost 70% were classified as with a faster or slower decline with relevant differences ( $<$  or  $>$  of 50%) with real decline.

The consequences of this error in clinical practice and research can be severe. It is not advisable to estimate GFR decline by formulas in renal transplant.

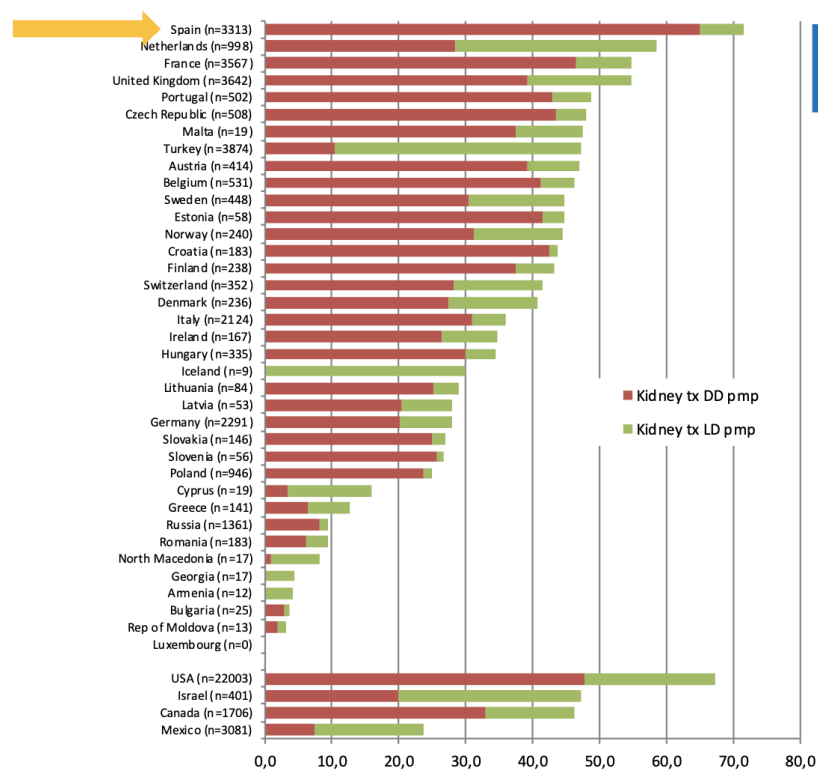
---

## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es la mejor opción terapéutica para los pacientes con enfermedad renal terminal, ya que mejora la supervivencia y la calidad de vida para los pacientes. Además, el trasplante es más económico comparado con la diálisis (30 mil euros vs 300 euros por sesión de diálisis)<sup>1</sup>. En España se realizan al año 3000 trasplantes renales<sup>2</sup>, la tasa más alta a nivel mundial (*Figura 1*), superior a otros países de nuestro entorno, como Inglaterra, Francia, Alemania o los países escandinavos.



**Figura 1:** Evolución de la actividad de trasplante en España en números absolutos y la tasa por millón de habitantes (pmp). Imagen obtenida de senefro. <sup>2</sup>



**Figura 2:** Gráfico comparativo entre países de trasplantes en números absolutos y tasa por millón de habitantes. Imagen obtenida de Senefro. <sup>2</sup>

En el trasplante renal se sustituye un órgano incapaz de llevar a cabo sus funciones, por otro procedente de un donante (vivo o cadáver).<sup>3</sup> El objetivo del trasplante es que el paciente tenga una función renal aceptable. Sin embargo, los pacientes trasplantados

renales son una población con ERC (enfermedad renal crónica) a riesgo de pérdida acelerada de función renal. Esto hace que una correcta evaluación de la función renal sea fundamental en estos pacientes.

## **EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL**

La función renal (FR) se evalúa mediante la determinación del filtrado glomerular (FG o GFR en inglés). Este se puede estimar o medir. La estimación se realiza habitualmente mediante fórmulas que utilizan **marcadores endógenos** (creatinina y cistatina-C), además de otras variables como peso, altura, edad, sexo, etc. La medición utiliza **marcadores exógenos** (inyectados al paciente *vía sanguínea*), para posteriormente analizar la farmacocinética del fármaco y calcular el FG. Ambos métodos tienen sus ventajas y desventajas. Conocerlas es indispensable para entender las formas de evaluar la función renal.

### **Marcadores de función renal**

Un buen marcador de la FR debe reunir las siguientes características <sup>4</sup>:

- a. producción y concentración en plasma constantes;
- b. no estar unida a proteínas plasmáticas;
- c. ser filtrado totalmente a nivel glomerular;
- d. no ser absorbido ni secretado por el túbulo renal;
- e. ser inerte;
- f. excreción exclusivamente renal;
- g. fácil medición en plasma y orina.

#### ***A.- Marcadores endógenos***

**Creatinina Sérica:** es la sustancia más utilizada para calcular el FG. Deriva del metabolismo de la creatina muscular, a partir de la glicina y arginina, mediante la AGAT (arginina-glicina amidinotransferasa), dando guanidinoacetato, y este, mediante la GAMT (guanidinoacetato metiltransferasa), <sup>5</sup> es transformado en creatinina en una segunda reacción. No se une a proteínas y es filtrada libremente por el glomérulo <sup>6</sup>. Sin embargo, sus limitaciones son las siguientes:

**a.- Secreción tubular:** En condiciones normales, la secreción tubular de creatinina es aproximadamente del 10%, pero aumenta a medida que disminuye el FG <sup>6,7</sup>:

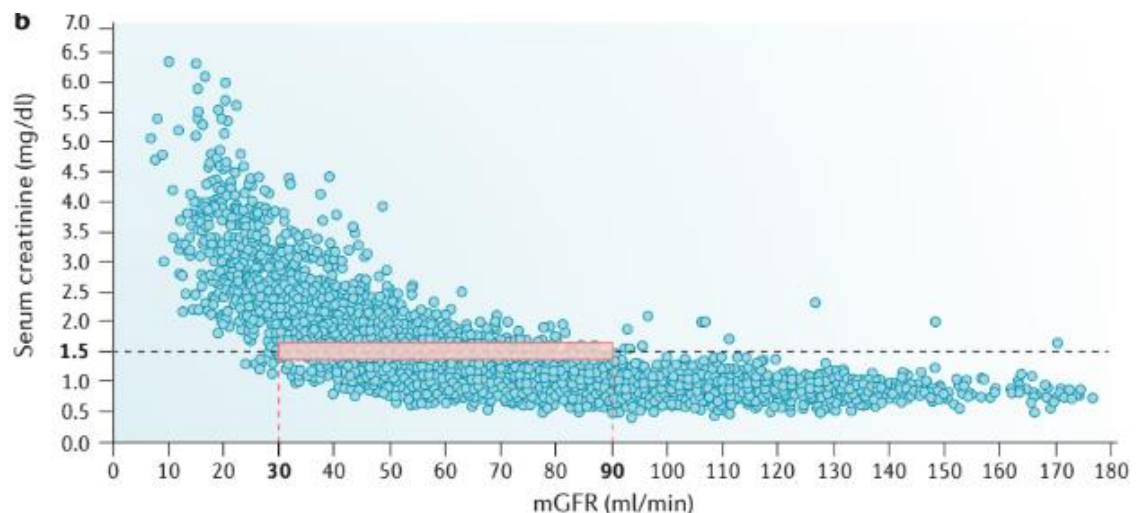
en enfermedad renal avanzada la secreción llega a ser del 80-100%. Esto da lugar a una sobreestimación del FG. Por otro lado, cuando la creatinina se reabsorbe, disminuye la excreción renal y se infraestima la FR.<sup>8</sup>

**b.- Eliminación extrarrenal de creatinina:** hasta un 66% de creatinina se elimina por vías extrarrenales, particularmente por el colon<sup>9,10</sup>; lo que contribuye a la sobreestimación del FG.

**c.- Masa muscular y dieta:** La síntesis diaria de creatinina no es constante, depende de la ingesta de proteínas (carne) y de la masa muscular<sup>11</sup>. La mayor fuente de creatinina endógena es el músculo, por lo que pérdidas o ganancias de masa muscular, influirán en la producción de creatinina<sup>12,13</sup>. En casos de caquexia, cirrosis, anorexia o veganismo, disminuye la producción de creatinina y los niveles séricos de la misma, y conlleva a una sobreestimación del FG. En contraposición, en personas con excesiva masa muscular, dietas muy ricas en proteínas, o que realicen ejercicio físico vigoroso<sup>8</sup>, los niveles de creatinina pueden aumentar e infraestimar el FG.

**d.- Limitación a la hora de la recolección de orina,** se observa con frecuencia dando lugar a errores en la medición del aclaramiento de 24 horas.

*La relación entre el FG y un marcador de la función renal debe ser rectilínea e inversa. Sin embargo, la creatinina, como consecuencia de todas las limitaciones descritas, tiene una relación curvilínea con la FR real (Figura 3).*



**Figura 3:** *Relación entre los niveles de creatinina sérica y el filtrado glomerular medido (mGFR) por aclaramiento plasmático de iohexol en 3.146 pacientes con enfermedad renal de diversa etiología<sup>8</sup>.*

Es decir, que un mismo valor de creatinina sérica, p.e.1.5 mg/dL, se asocia con valores de FG que oscilan entre 30 a 90 mL/min: una variación del 200%. Esta gran variabilidad dificulta que un algoritmo matemático pueda corregir dicho error. Por lo tanto, la creatinina no es un buen marcador de la FG.

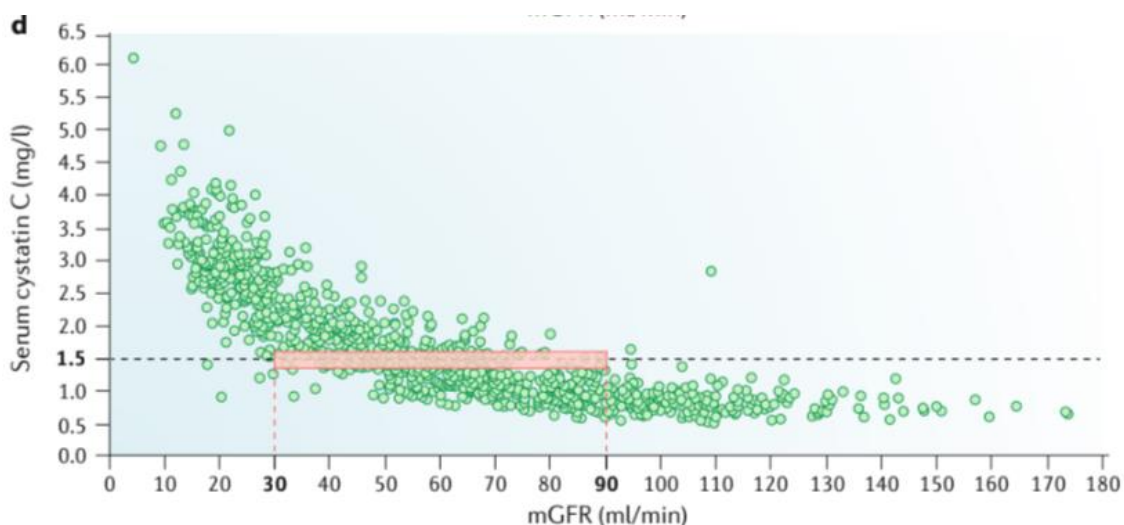
**Cistatina C sérica:** es una proteína inhibidora de la cisteína-proteasa, sintetizada por las células nucleadas de forma constante <sup>14</sup>. Es filtrada libremente por el glomérulo <sup>14,15</sup>.

Sin embargo, sus limitaciones son las siguientes:

a. Es completamente reabsorbida y metabolizada por las células tubulares renales, por lo que no se puede realizar el aclaramiento en orina de 24h <sup>14,15</sup>.

b. Es un inhibidor endógeno de las catepsinas implicadas en la adipogénesis. Por lo tanto, en la obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión o el síndrome metabólico, pueden observarse niveles elevados de cistatina C, sin que esto refleje cambios en el FG <sup>16</sup>.

c. Presenta una relación con el FG medido que es curvilínea (*Figura 4*) <sup>8</sup>.



**Figura 4:** Relación entre la cistatina-C sérica y el FG medido mediante aclaramiento plasmático de iohexol en 650 sujetos con diversas causas de enfermedad renal <sup>8</sup>.

Así, para un mismo valor de cistatina-C sérica, por ejemplo 1.5 mg/dL, podemos observar casos con valores de FG que varían de 30 a 90 mL/min. Por todo lo expuesto anteriormente, al igual que con la creatinina, la cistatina C no es un buen marcador de la función renal.

**Aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas (24 h-CrCl):** Su valor es el producto de la concentración urinaria de creatinina por el volumen de la muestra de orina 24h, dividido entre la concentración sérica de creatinina durante el mismo período.

$$Cx = \frac{Co \times V_{\text{minuto}}}{Cp}$$

**Figura 5:** Fórmula para calcular el aclaramiento de orina de 24 horas., Cx: aclaramiento de creatinina. Co: creatinina en orina, Vminuto: volumen minuto de orina en 24 horas (ml/min; cp: concentración de creatinina en suero <sup>17</sup>.

Las mismas limitaciones de la Cr plasmática, se aplican a la orina de 24 horas, a lo que se le añade la dificultad en la recogida de orina para algunos pacientes. En consecuencia, la orina de 24 horas no es un método fiable.

### **Fórmulas de estimación**

Para solucionar las limitaciones de los marcadores endógenos, se crearon fórmulas para evaluar la función renal. Estas son algoritmos basados en diversas variables (edad, altura, peso, género, etc), además de en la creatinina y/o la cistatina-C. Algunas ecuaciones se han diseñado para poblaciones específicas: obesidad, diabetes, edad avanzada, cirrosis, etc. Se han publicado más de 70 fórmulas.

Desde un punto de vista histórico, se puede ver evolución de las fórmulas de estimación:

- 1957: Effersöe, primera fórmula basada en creatinina para facilitar el ajuste de dosis de fármacos en pacientes con cáncer.
- 1976: Cockcroft y Gault publicaron una fórmula que se hizo muy popular en la comunidad médica.
- 2000: MDRD basado en el estudio Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal.
- 2000: Le Bricon publicó la primera fórmula usando cistatina-C.
- 2009: Levey propuso la fórmula CKD-EPI (derivada de la MDRD).
- 2012: se publicó una fórmula CKD-EPI utilizando ambos marcadores.

Se describen a continuación las fórmulas más utilizadas en la práctica clínica <sup>26</sup>:



- **Cockcroft- Gault (CG):** desarrollada en 236 individuos adultos, el 96% hombres de entre 18 y 92 años. Se utilizó el aclaramiento urinario en orina de 24 horas como método de referencia. Se aplica un factor de 0.85 en el caso de mujeres (si justificación clara).

$$CG = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} / (72 \times \text{Cr Sérica}) (\times 0.85 \text{ si mujer})$$

- **MDRD:** desarrollada en 1628 pacientes con ERC, función renal media de 40 ml/min. Se utilizó el aclaramiento renal de iotalamato como método de referencia. La fórmula incluye la creatinina sérica y edad, así como dos factores de corrección para mujeres (0.742) y raza negra (1.21) <sup>20</sup>. Esta fórmula sustituyó a la de Cockcroft-Gault en la práctica clínica diaria.

$$MDRD = 1.86 \times (\text{Cr sérica})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} (\times 0.742 \text{ si mujer}) \\ \times 1.212 \text{ (si raza afroamericana)}$$

- **Ecuación de CKD-EPI.** Desarrollada en una población de 8.254 individuos con amplio rango de FR (estadios 1 a 5). El método de referencia fue el aclaramiento de iotalamato. Esta ecuación incluye variables como creatinina sérica, edad, raza y sexo. El algoritmo matemático difiere en función de si la creatinina es mayor o menor de 0.9 en hombres, o 0.7 en mujeres.

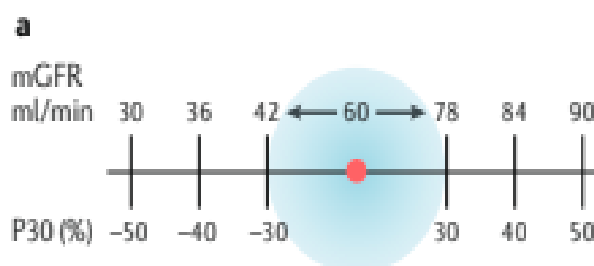
Género	Creatinina sérica	Fórmula
Mujer	≤ 0.7	GFR= 144 x (Cr/0.7) <sup>-0.329</sup> x (0.993) <sup>edad</sup>
	≥ 0.7	GFR= 144 x (Cr/0.7) <sup>-1.209</sup> x (0.993) <sup>edad</sup>
Hombre	≤ 0.9	GFR= 141 x (Cr/0.9) <sup>-0.411</sup> x (0.993) <sup>edad</sup>
	≥ 0.9	GFR= 141 x (Cr/0.9) <sup>-1.209</sup> x (0.993) <sup>edad</sup>

A pesar de todo, **ninguna fórmula ha demostrado tener un acuerdo aceptable con el FG medido** <sup>8</sup>. El error medio de las fórmulas es de ± 30% de la FR real. En determinadas circunstancias clínicas, el error puede ser incluso más grande. Esto da lugar a sobre o infraestimación de la FR, lo cual repercute en la práctica clínica. Este error se ha observado en todo el espectro del FG, desde la hiperfiltración glomerular (FG > 120 ml/min), a personas con ERC moderada (FG <60 ml/min), avanzada (FG < 30 ml/min) o

incluso en sujetos con FR normal. Además, esto se ha visto en diversas situaciones clínicas como insuficiencia cardiaca, cirrosis, niños con ERC, entre otros <sup>21</sup>.

El error medio del 30% indica una gran variabilidad entre la función renal real y la medida. Esto tiene importantes consecuencias clínicas:

**1. La valoración de la función renal mediante fórmulas es impredecible:** pacientes con valores de FR estimada de 30, 60 o 90 ml/min, pueden tener una FR real que varía entre 21 y 39 ml/min, 42 y 78 ml/min o 63 y 117 ml/min. Esta variabilidad es inaceptable <sup>21</sup>. En la siguiente figura se observa mejor este error.



**Figura 6:** Representación de la variabilidad del error del FG obtenido por fórmulas de estimación <sup>8</sup>.

**2. Errores en la clasificación en los estadios de ERC:** esta clasificación se basa en agrupar a los pacientes utilizando puntos de corte de FR (30, 60, 90, 120 ml/min). La variabilidad del  $\pm 30\%$  hace que el error sea muy alto a la hora de clasificar pacientes utilizando un punto de corte. Cuando se compara la clasificación en los estadios de ERC de un mismo grupo de pacientes según un patrón de referencia y una fórmula de estimación, entre uno y dos de cada tres pacientes pueden clasificarse en estadios superiores o inferiores al que les correspondía según la FR medida <sup>22</sup>. Esto **imposibilita una correcta evaluación de la severidad de la enfermedad renal**.

**3. Seguimiento de la evolución de la función renal:** la pérdida de función renal en el tiempo se evalúa con el análisis de la pendiente (“slope” o “decline” en inglés) de medidas repetidas de FG. El error de las fórmulas afecta al cálculo del decline. Gaspari et al <sup>24</sup> observaron que la pérdida de FR era más rápida cuando se estimaba con fórmulas que cuando se medía con un patrón de referencia <sup>23</sup>. La fórmula Cockcroft-Gault estimó un decline de 5.1 ml/min/año, cuando el decline medido por un patrón de referencia fue de 3.0 ml/min/año. Asimismo, otras fórmulas duplicaban la pérdida de FR: MDRD (5.9

ml/min/año), Davis-Chandler (7.4 ml/min/año) o Edwards-White (6.1 ml/min/año). En discordancia con el estudio anterior, Gera et al observaron que las fórmulas (Cockcroft-Gault, Rule) estimaban una pérdida de función renal más lenta que la función renal real mientras que la MDRD estimaba un incremento de la función renal en el tiempo <sup>23</sup>.

El error en la estimación de las fórmulas en la estimación del cambio de la función renal en el trasplante renal tiene dos consecuencias importantes: (a) el seguimiento de la función del trasplante renal puede ser impredecible (b) en investigación, el error se puede enmascarar el efecto de nuevos medicamentos o estrategias para enlentecer la pérdida de función renal.

### ***B.- Marcadores exógenos***

Las técnicas de medición directa, con marcadores exógenos, del FG están disponibles desde 1951<sup>21</sup>. Estos incluyen **el aclaramiento de inulina**, otros que utilizan marcadores radiactivos como el <sup>51</sup>Cr-EDTA, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, y sustancias no radiactivas como el iotalamato o el iohexol. Sin embargo, estos métodos requieren procedimientos especializados y consumen mucho tiempo, lo que limita su uso en la práctica clínica.

Los marcadores no radiactivos como el iotalamato y el iohexol se han propuesto como marcadores más prácticos para evaluar el FG. El método del aclaramiento plasmático de iohexol es simple: requiere la inyección intravenosa de un pequeño volumen del marcador (5 ml), seguido de una extracción de sangre seriada. Este marcador no presenta aclaramiento extrarrenal ni tampoco metabolismo renal, por lo tanto, no sería necesario realizar la recolección de orina<sup>7</sup>. Por otro lado, el aclaramiento de iohexol es reproducible y fiable, ya que se mide mediante una técnica cromatográfica estándar que permite la cuantificación precisa de bajas concentraciones plasmáticas. Además, el coste del aclaramiento plasmático de iohexol es bajo (unos 200 euros) y la reproducibilidad entre laboratorios muy alta (CV=5-7%). Finalmente, su perfil de seguridad es excelente, reportándose solo efectos secundarios menores <sup>24</sup>.

## **EVIDENCIA DEL ERROR DEL FILTRADO RENAL ESTIMADO EN EL TRASPLANTE RENAL**

La validez de las fórmulas en pacientes receptores de un trasplante renal ha sido evaluada en más de 30 estudios, en los cuales se incluyeron alrededor de 6000 pacientes

<sup>8</sup>. La gran mayoría son estudios de corte transversal. La evidencia en estudios longitudinales, que estudian medidas repetidas de la FG es mucho menor <sup>8</sup>.

### ***Estudios de corte transversal***

Se han realizado aproximadamente 30 estudios de corte transversal, incluyendo unos 5500 pacientes, mayoritariamente de raza caucásica <sup>8</sup>. Los resultados indican que el grado de acuerdo entre las fórmulas de estimación y el FG medido es bajo, observándose un P30 medio del 70%, lo que significa que el 70% de las estimaciones presentaron un error dentro del  $\pm 30\%$  de la FR medida. Por otro lado, el 30% de las estimaciones mostraron un error mayor del 30% <sup>8</sup>. Asimismo, el P10 medio fue del 30%, lo que significa que el 30% de las estimaciones presentaron un error dentro del  $\pm 10\%$ , y un 70% de las estimaciones mostraron un error mayor del 10% <sup>8</sup>. Este error es inaceptable en la práctica clínica.

Se describen en la siguiente tabla los estudios más importantes en el área.

	<b>N</b>	<b>Fórmulas</b>	<b>Estadísticas y error</b>	<b>Comentarios</b>
<b>Luis-Lima (2015)</b> <b><u>Iohexol</u></b>	193	51 fórmulas. 34 con Creatinina, 14 con Cistatina y 3 con ambas.	<u>Cr</u> : <b>P30: MDRD 75%, CG 49%, CDK-EPI 70%</b> <u>Cys</u> : <b>P30 CDK EPI 80%</b> <u>Cr+Cys</u> : <b>P30 CDK-EPI 84%</b> .	La FR estimada presentó poca correlación con respecto a la FR medida.
<b>Masson (2013)</b> <b><u>Inulina</u></b>	670	3 fórmulas CDK-EPI con creatinina y/o cistatina - c.	<b>P30 CDK-EPI</b> Cr: 75 Cys:81 Cr+Cys: 86	Amplio margen de error entre la función renal medida y la estimada para las fórmulas. 30% de los casos tuvieron un error $> \pm 30\%$ .
<b>Mariat (2004)</b> <b><u>Inulina</u></b>	294	MDRD; Cockcroft-Gault (CG); MDRD-7.) Acl.cr 24 horas.	- <b>P30</b> : CG 59, aMDRD 73, MDRD-7 75 - <b>P10</b> : <b>MDRD 30, CG: 24</b> , Acl.cr 24 horas.: 26.	El 70% de las estimaciones error $> \pm 30\%$ .

**Tabla 1:** Características de los estudios transversales más relevantes. Esta tabla es una modificación y adaptación al español de una publicada en el artículo “Estimated GFR: time for a critical appraisal” <sup>8</sup>

A modo de ejemplo, presentamos un estudio realizado en el HUC con la colaboración del Laboratorio de Función Renal de la Facultad de Medicina de la ULL (<https://lfr.ecihucan.es/en/renal-function-lab>). Se evaluaron 51 fórmulas basadas en creatinina y/o cistatina-C con respecto a la FR real medida por el aclaramiento plasmático de iohexol en casi 200 pacientes con un trasplante renal <sup>21</sup>. Los valores del P30 para las fórmulas más utilizadas fueron: MDRD 75%, Cockcroft Gault 49%, CKD-EPI, la basada en creatinina, cistatina-C y la combinación de ambos marcadores, mostraron un P30 de 70, 80 y 84% <sup>21</sup>. Por lo tanto, el error es muy variable, siendo del 30% en el 50-80% de los casos.

### ***Estudios de corte longitudinal***

Pocos estudios han evaluado el error de las fórmulas en reflejar la progresión de la FR. Se describen 6 estudios en más de 3500 pacientes de raza caucásica <sup>8</sup>, que han mostrado resultados opuestos. Algunas publicaciones observaron que la caída de la FR estimada fue más rápida con respecto al decline medido por un patrón de referencia. Sin embargo, otros estudios mostraron lo contrario <sup>8</sup>. Gaspari et al, en 81 pacientes, observó que el decline estimado era de hasta un 50% más rápido (desde -5.0 hasta 7.4 ml/min/año), en comparación con el obtenido mediante el aclaramiento plasmático de iohexol o mGFR (-3 ml/min/año)<sup>24</sup>. Sin embargo, Bosma et al observaron un decline basado en la medición directa fue desde  $-1.9 \pm 15$  ml/min/año mientras que el decline estimado para la fórmula Jelliffe-1 variaba desde  $0.5 \pm 12$  ml/min/año, y desde  $-2.3 \pm 12$  ml/min/año según la fórmula de Hull. Lo mismo ocurrió en el estudio de Gera et al, donde el decline del mGFR fue de  $-3.9 \pm 13$  ml/min/año mientras que la ecuación MDRD de estimaba un decline de  $2.2 \pm 10$  ml/min/año <sup>8</sup>.

	N	Fórmulas	Resultados	Comentarios
<b>Gaspari 2004 (iohexol)</b>	81	Creatinina: Walser, CG, Nankivell, Bjornsson, Mawer, Hull, Edwards-White, Davis-Chandler	<i>Decline medido:</i> -3ml/min/año; <i>Decline del GFR estimado:</i> desde -5.0 (Walser) hasta -7.4 ml/min/año (Davis-Chandler)	Decline estimado más acelerado
<b>Bosma (2005) (I-<u>iotalamato</u>)</b>	798	MDRD, Jelliffe-1, Jelliffe-2, Gates, CG Nankivell, Hull, Rule Mawer, AclCr de 24h.	<i>Decline medido:</i> $-1.9 \pm 15$ <i>Decline del GFR estimado:</i> desde $0.5 \pm 12.0$ (Jelliffe-1) a $-2.3 \pm 12.0$ (Hull).	Gran variabilidad en el GFR estimado
<b>Gera 2007 (iotalamato)</b>	684	MDRD, CKD- EPI, CG, 1/cr.	<i>Decline medido:</i> $-3,9 \pm 13$ ml/min/año. <i>Decline del GFR estimado:</i> MDRD: $2,2 \pm 10$ ; Rule: $-1.5 \pm 12$ . Cockcroft-Gault: $-1.1 \pm 11$	Las fórmulas reflejan una falsa pérdida más lenta del GFR.
<b>Fauvel 2013 (Inulina)</b>	631	MDRD, CKD-EPI, Cockcroft-Gault, 1/Cr	Límites de acuerdo: -40% al 40% para todas las fórmulas.	Importante variabilidad entre el decline de eGFR y el mGFR.

*Tabla 2: Características de los estudios longitudinales más relevantes. Esta tabla es una modificación y adaptación al español de una publicada en el artículo “Estimated GFR: time for a critical appraisal”<sup>8</sup>*

**Las fórmulas presentan una baja fiabilidad para monitorizar a lo largo del tiempo la función renal de los pacientes trasplantados renales.** Sin embargo, **no hay un resultado unánime sobre el grado y tipo de error de las fórmulas en la estimación del “decline” de la función renal.** Poseer información al respecto es relevante tanto en la práctica clínica para seguir a los pacientes trasplantados, como en ensayos clínicos diseñados para enlentecer la progresión de la enfermedad renal post-trasplante.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

Las fórmulas de estimación, ya sea aquellas basadas en la creatinina, cistatina o en la combinación de ambas, no reflejan con la necesaria precisión y exactitud la pérdida de función renal en pacientes con un trasplante renal. Sin embargo, hay resultados contradictorios en la literatura.

En este trabajo, el objetivo principal es analizar el grado de acuerdo, la entre la función renal estimada por fórmulas y la medida por un *patrón de referencia - el aclaramiento plasmático del iohexol* – en pacientes con un trasplante renal.

Y, por otro lado, de forma secundaria, analizar si las fórmulas con cistatina-c son más precisas para la estimación de la función renal estimada, en comparación con aquellas que utilizan la creatinina.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### ***Protocolo***

Estudio prospectivo, iniciado en el 2015, diseñado para estudiar la evolución de la FR medida y el grado de error de la función estimada en pacientes con un trasplante renal <sup>21</sup>. Para este TFG se incluye un subgrupo de pacientes del grupo original, en los que se han realizado medidas repetidas de la FR. Los pacientes se siguen en el Hospital Universitario de Canarias (HUC). En todos se midió la FR por un patrón de referencia: el aclaramiento plasmático del iohexol <sup>25</sup> de forma repetida (en general, una vez al año), durante los últimos 4 años. Al mismo tiempo, se tomaban muestras para determinar la creatinina y la cistatina-c en suero, para estimar la FR con distintas fórmulas. Se calculará el “**decline**” de la FR en el tiempo, tanto estimada por fórmulas (eGFR) o medida por el patrón de referencia (mGFR) y se analizará el grado de acuerdo entre ambos métodos.

### ***Pacientes***

Criterios de inclusión: (a) > 18 años; (b) > 6 meses desde el trasplante; (c) estabilidad clínica: ausencia de rechazo agudo, fallo renal agudo, nefrotoxicidad, infecciones activas, cáncer, o patología cardiovascular aguda en los 3 meses previos <sup>21</sup>.

Criterios de exclusión: (a) alergia al yodo o historia previa de reacciones a medios de contraste; (b) uremia o diálisis inminente; (c) patología psiquiátrica severa; (d) embarazo o lactancia; (e) anorexia nerviosa, caquexia o pérdida importante de masa muscular; (f) hipertiroidismo severo y actividad hipertiroides <sup>21</sup>.

### ***Procedimientos***

#### **Medición de la función renal: aclaramiento plasmático del iohexol.**

En el Hospital Universitario, en colaboración con la Facultad de Medicina de la ULL, se creó el Laboratorio de Función Renal (LFR) <sup>25</sup> (<https://lfr.ecihucan.es/en/renal-function-lab>) con la idea de desarrollar y aplicar métodos fiables, prácticos, simples y de bajo costo para medir la FR, aplicables tanto a la clínica como a la investigación. En el LFR se desarrolló y validó el aclaramiento plasmático del iohexol, un patrón de referencia para

medir la función renal <sup>21</sup>. Además, recientemente, el LFR ha simplificado el método del aclaramiento de iohexol a través de la técnica DBS, (dried blood spot) que se describe a continuación <sup>25</sup>.

### **Aclaramiento plasmático de iohexol**

Se basa en la inyección endovenosa de una sustancia (iohexol) para luego medir la cinética de eliminación de esta. El iohexol no se une a proteínas, no presenta metabolismo hepático, no entra en el eritrocito, y es libremente filtrado por el glomérulo sin ser secretado ni reabsorbido por las células tubulares. Por lo tanto, es un marcador ideal de la FR <sup>25</sup>.

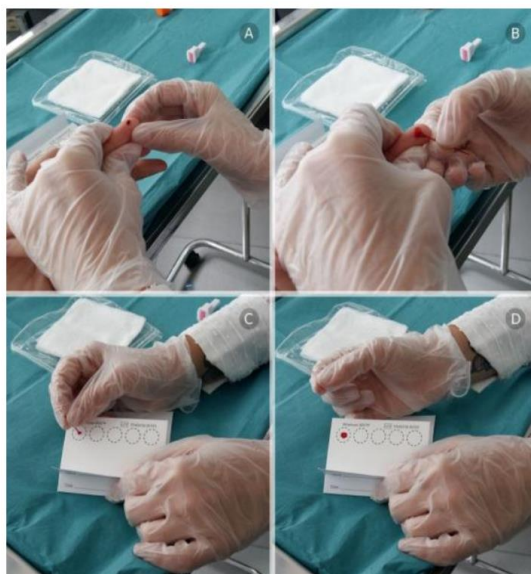
### **Tiempos de la toma de muestras**

Se inyectan *5 ml de forma intravenosa al paciente* (Omnipaque 300) a las 8:00 am el día de estudio, durante dos minutos. Tras una espera de dos horas para que el fármaco se distribuya, se extraen muestras de sangre a distintos tiempos para calcular la eliminación del fármaco y, posteriormente, la FR <sup>21</sup>. Las muestras de sangre se extraen a los 120, 180, 240, 300, 360, 420 y 480 minutos tras la inyección, en pacientes con eGFR (MDRD) < 40 mL/min. En pacientes con filtrado > 40 mL/min, las muestras se extraen a los 120, 150, 180, 210 y 240 min <sup>21</sup>.

### **Dried Blood Spots (DBS): aclaramiento de iohexol simplificado.**

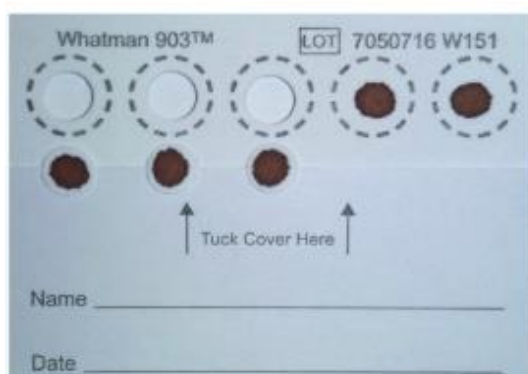
En el LFR se ha simplificado el método del aclaramiento plasmático del iohexol reemplazando las muestras en sangre venosa por otras de sangre capilar que se depositan en papel <sup>18</sup>. Las muestras de sangre se extraen por punción indolora (con una lanceta) de los pulpejos de los dedos y se recoge con capilares heparinizados, tomando un volumen de sangre fijo (10 µL). A continuación, se coloca la muestra de sangre en un papel de filtro, y se deja secar a temperatura ambiente <sup>25</sup>. En la siguiente figura se muestran los pasos que realizan para la toma de muestras.





**Figura 7:** Recolección de muestras para DBS. <sup>25</sup>

**Preparación de la muestra:** la extracción del iohexol de muestras de DBS se basa en el descrito por Niculescu- Duvaz con algunas modificaciones: a) el papel de filtro se corta para obtener la muestra de sangre (*Figura 5*); b) la muestra se coloca en un tubo con 250  $\mu$ l de ácido perclórico al 5% con el estándar interno (DMU, 100  $\mu$ g/mL) y se somete a agitación durante 3 minutos para desproteinizar la muestra; c) la muestra se ultrasónica durante 15 minutos, se incuba a temperatura ambiente durante 30 minutos y seguidamente se centrifuga a 12.500 rpm durante 10 minutos; finalmente se analizan 25  $\mu$ l de sobrenadante por cromatografía líquida de alto rendimiento y detección ultravioleta (HPLC-UV) <sup>26</sup>.



**Figura 8:** Corte de las muestras de DBS <sup>26</sup>.

## **Análisis de las concentraciones de iohexol**

Los niveles de iohexol se determinaron en el LFR (Universidad de La Laguna) por HPLC-UV<sup>21,26</sup>.

## **Cálculo del GFR a partir de las concentraciones de iohexol**

El FG se calcula de acuerdo con un modelo de un compartimento (CL1) mediante la fórmula:  $CL1 = \text{Dosis}/AUC$ , donde AUC es el área bajo la curva de concentración de iohexol a lo largo del tiempo<sup>21</sup>. Posteriormente, el aclaramiento plasmático de iohexol se recalcula empleando la fórmula  $CL = (0.990778 \times CL1) - (0.001218 \times CL12)^{26}$  descrita por Bröchner-Mortensen.

## **Importancia y ventajas del DBS**

*1.- Evita las punciones venosas para la extracción sanguínea.* Estas se reemplazan por sangre capilar obtenida mediante pinchazo en el pulpejo del dedo con una lanceta indolora. Este procedimiento mejora el confort de los pacientes, en especial en aquellos con un mal acceso venoso y en niños con ERC

*2.- Evita el uso de tubos para la extracción de sangre y el almacenamiento del plasma,* puesto que la sangre capilar se deposita en papel, y se seca.

*3.- Evita las instalaciones de almacenamiento en frío* (congeladores). La sangre seca en papel se almacena de forma segura a temperatura ambiente, preservando las características de las moléculas

*4.- Mayor seguridad,* ya que virus y bacterias pierden la infectividad al secarse la muestra.

*5.- Evita las regulaciones especiales de envío y transporte de muestras.* El iohexol es estable a temperatura ambiente en muestras DBS, y, por ello, puede ser enviado mediante correo ordinario. No se necesita hielo seco o contenedores especiales, ni regulaciones especiales para el envío de las muestras, puesto que no suponen un riesgo biológico.

*6.- Reducción del coste.* Todo lo anterior supone una gran disminución en el coste del método para medir la FR. La simplificación puede reducir los costos a 50-100€.

Por lo tanto, **el método DBS aplicado al aclaramiento de iohexol**, puede ser especialmente **útil para evaluar la función renal en la investigación y en la práctica clínica**<sup>26</sup>.

La siguiente tabla que recoge las ventajas del DBS expuestas en el apartado anterior:

	PLASMA	DBS	COMENTARIO
<b>Toma de muestras</b>	Punción venosa	Pinchazo en el dedo	El pinchazo en el dedo es indoloro. Mejora el confort del paciente.
<b>Volumen de sangre</b>	Venoso (18-24 ml)	Capilar (0.18-0.24 ml)	Menor muestras de sangre. Mejora el confort del paciente.
<b>Centro de realización</b>	Especializados	Especializados y Centros de Salud.	Dicho procedimiento puede ser realizado en centros periféricos. Las muestras pueden ser enviadas a un laboratorio de referencia. Mejora el confort del paciente.
<b>Almacenamiento</b>	Nevera/Congelador	Temperatura ambiente.	Reducción de costes.
<b>Envíos</b>	Correo especial.	Correo normal.	No es necesario que las muestras sean enviadas en hielo seco, ni en contenedores especiales. Reducción de costes.
<b>Material para flebotomía</b>	Requerido	No requerido.	Reducción de costes.
<b>Alicuotado/centrifugado</b>	Requerido.	No requerido.	Reducción de costes.
<b>Riesgo biológico</b>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>Incremento de la seguridad.</i>

**Tabla 3:** Adaptación al español de las ventajas clínicas, prácticas y económicas del DBS.<sup>25</sup>

### Estimación de la función renal por fórmulas

Se calcularon un grupo de fórmulas más representativas, basadas en la creatinina, cistatina-c y la combinación de ambas:

- Basadas en la creatinina: Cockoft-Gault, Nankivel, MDRD, CKD, MCQ
- Basadas en la cistatina-c: Rule, Stevens, CKD-EPI
- Basadas en la creatinina + la cistatina-c: CKD-EPI, FAS

### Cálculo del decline del GFR

Se realizó a través de un análisis de regresión lineal confrontando las medidas de iohexol y el tiempo según el método de mínimos cuadrados. Este cálculo es el más utilizado para el análisis del decline del GFR.<sup>21</sup>

## *Análisis estadístico*

### **Agrupación de pacientes**

Para facilitar el análisis de los casos, se han dividido los pacientes en 3 grupos según el resultado del decline medido por el aclaramiento plasmático del iohexol. A priori se pueden prever tres tipos distintos de evolución (A) pérdida; (B) estabilidad y (C) incremento. Los pacientes se agruparon de la siguiente manera:

- **Grupo A**, pacientes con un **decline acelerado**, *de -3 ml/min/año o más rápido* ( -4, -8 ml/min/año, etc.) y, por lo tanto, incluye a los casos de pérdida acelerada de la FR.
- **Grupo B**, pacientes con un decline **estable**, *entre -3 y +3 ml/min/año*.
- **Grupo C**, pacientes con un decline positivo, *mayor de +3 ml/min/año*, es decir, que presentaban una **ganancia de la función renal** en el tiempo.

Los puntos de corte para los grupos han sido arbitrarios, ya que no existen definiciones por consenso para definir estos patrones de evolución de la FR. Hemos considerado estos puntos de corte ya que la pérdida de función renal en sujetos sanos es de 1 a 1,5 ml/min/año. Considerando márgenes de error y variabilidad, consideramos que  $-3$  a  $+3$  ml/min/años podría considerarse aceptable como estabilidad.

Cada grupo se analizará de forma separada, ya que, si se analizaran todos los datos juntos, valores negativos (p.e.-8) se anularían con valores similares, pero de signo contrario (p.e +8).

Se calculará el decline para cada una de las fórmulas. El error entre el eGFR y el mGFR se analizó según los siguientes criterios:

1.- La diferencia entre el decline estimado y el medido es menor del 50% y se mantiene en el mismo grupo (clasificado con el color **VERDE** en la tabla).

2.- La diferencia entre el decline estimado y el medido es mayor al 50% pero se mantiene en el mismo grupo y (clasificado con el color **AMARILLO** en la tabla).

3.- La diferencia entre el decline estimado y el medido es mayor al 50% y el paciente cambia de grupo (en la tabla **ROJO** en la tabla).

Este análisis es exploratorio, no se ha realizado hasta la fecha un acuerdo similar en la literatura sobre el tema.

## RESULTADOS

### *Pacientes*

Se analizaron pacientes trasplantados renales, incluidos en el estudio del HUC <sup>21</sup>. Estos pacientes tenían sólo una medida basal de GFR (iohexol). Para el presente TFG se realizaron más medidas (un mínimo de 3) en 113 sujetos. En la **tabla 4** se plasman las principales características de los pacientes del estudio original de donde procede la muestra del presente proyecto. La mayoría de los pacientes proceden del estudio basal. Un análisis más detallado de los 113 no se ha podido hacer por la epidemia COVID que ha impedido que concurramos al HUC a buscar la información de las historias clínicas. Se puede observar cómo la mayoría de los pacientes eran varones (73,6%), con una edad media de 56 años, y presentaban factores de riesgo cardiovascular tales como obesidad (IMC  $28.2 \pm 5.40$ ), hipertensión arterial. Asimismo, la mayoría (58,58%) estuvo en tratamiento con corticoides e inmunosupresores (tacrolimus, micofenolato mofetilo).

N	193	N	193
<i>Edad (años)</i>	56 ± 12.85	<i>Tacrolimus + Prednisona</i>	4 (2.07)
<i>Sexo: masculino (%)</i>	142 (73.6)	<i>CsA + Prednisona + MMF</i>	14 (7.25)
<i>Hemodiálisis, n (%)</i>	166 (86.01)	<i>CsA + Prednisona + Azatioprina</i>	7 (3.62)
<i>Enfermedad renal, n (%)</i>		<i>CsA + Prednisona + Rapamicina</i>	3 (1.55)
<i>Glomerulonefritis</i>	45(23.31)	<i>CsA + Azatioprina /MMF</i>	8 (4.14)
<i>Enfermedad vascular</i>	18 (9.32)	<i>Rapamicina + Prednisona + MMF</i>	5 (2.59)
<i>Poliquistosis renal</i>	27 (14.0)	<i>Otros</i>	12 (6.21)
<i>Nefropatía diabética</i>	48 (24.87)	<i>Peso (kg)</i>	77.30 ± 17.86
<i>Lupus autoinmune</i>	4 (2.07)	<i>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</i>	28.2 ± 5.40
<i>Enfermedad de Alport</i>	6 (3.1)	<i>Superficie corporal (m<sup>2</sup>)</i>	1.88 (0.22)
<i>Desconocidas</i>	18 (9.32)	<i>Creatinina sérica (mg/dL)</i>	1.46 ± 0.62
<i>Otros</i>	27 (14.0)	<i>Cistatina C sérica</i>	1.75 ± 0.72
<i>Inmunosupresión, n (%)</i>		<i>Aclaramiento de creatinina de 24h (ml/min)</i>	63.20 (45.63-80.90)
<i>Tacrolimus + prednisona + MMF</i>	115 (59.58)	<i>Proteinuria de 24 h (mg/24h)</i>	179.16 (118.80-395.25)
<i>Tacrolimus + MMF/Azatioprina</i>	25 (12.95)	<i>Media del GFR ± DE (ml/min)</i>	52.23 ± 19.16

**Tabla 4:** Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio. Tabla adaptada de "Estimated Glomerular Filtration Rate in Renal Transplantation: The Nephrologist in the Mist."

<sup>21</sup> MMF: Micofenolato de mofetilo; CsA: ciclosporina A; GFR: filtrado glomerular renal; DE: desviación estándar.

## ERROR DEL DECLINE ESTIMADO EN PACIENTES CON PÉRDIDA ACCELERADA DE LA FUNCIÓN RENAL

ID	mGFR	A	CG	Nankivell	aMDRD	MCQ	CKD_EPI	RuleCisc	Stevens	CKD_EPI_cy	CKD_EPI_crcy	FAScroy
T0278	-21,35	A	-15,9	-9,3	-11,5	-17,6	-13,7					
T0106	-14,5	A	-10,4	-8,7	-10,6	-15,0	-11,0	-5,3	-5,9	-5,8	-8,0	-9,7
T0156	-12,2	A	-7,9		-5,1	-5,5	-6,2	4,1	3,6	4,5	0,3	-0,8
T0020	-10,3	A	-2,1	-2,2	-2,8	-5,0	-3,2	22,5	22,8	26	9,8	6,8
T0207	-9,9	A	-8,7	-8,2	-8,3	-11,4	-9,0	-8,6	-9,8	-10,2	-9,8	-10,4
T0068	-9,8	A	-24,1	-13,8	-14,5	-21,3	-16,0	9,5	10,1	11,3	-1,8	-3,7
T0011	-9,1	A	-10,2	-14,7	-8,6	-14,7	-9,5	-11,1	-10,6	-11,9	-10,9	-10,9
T0001	-8,8	A	-1,1	0,3	0,4	9,0	0,1	2,3	2,3	2,4	1,6	1,8
T0081	-8,3	A	-10,5	-8,9	-9,6	-11,8	-10,2	-2,7	-3,0	-3,2	-6,9	-8,1
T0077	-8,0	A	-2,1	-4,0	-3,3	-6,1	-3,8	-4,8	-5,2	-5,7	-5,1	-4,8
T0107	-7,8	A	-9,7	-5,3	-7,7	-11,4	-8,8	-2,2	-3,0	-3,2	-5,4	-4,7
T0083	-6,7	A	-10,5	-9,3	-9,3	-14,4	-11,1	-1,7	-1,7	-2,3	-6,7	-6,3
T0017	-6,6	A	-3,3	-4,0	-2,9	-4,6	-3,3	1,2	1,2	1,2	4,8	5,1
T0041	-6,6	A	-10,2	-6,9	-6,8	-12,2	-7,9					
T0026	-6,5	A	-13,1	-8,1	-11,2	-18,7	-12,5	-4,2	-4,7	-5,2	-8,9	-8,8
T0164	-6,4	A	-14,1	-7,5	-12,0	-19,6	-13,4	0,0	-0,2	-0,3	-6,7	-6,3
T0188	-6,1	A	-19,4	-6,8	-16,3	-15,4	-14,6	-14,8	-15,5	-17,7*	-16,3	-14,7
T0031	-6,1	A	-1,1	-0,7	-0,8	-1,6	-1,1	1,3	1,3	1,3	0,3	1,9
T0038	-5,8	A	-4,7	-6,7	-3,8	-4,4	-4,1	-4,3	-5,1	-5,0	-4,7	-5,5
T0261	-5,80	A	-2,1	-4,4	-3,2	-4,6	-4,0					
T0028	-5,8	A	-2,2	-8,5	-3,8	1,0	-4,3	1,7	1,6	1,6	-1,0	-0,5
T0075	-5,6	A	-4,4	-0,8	-2,7	-4,8	-3,3	2,7	2,7	3,2	0,1	0,1
T0220	-5,0	A	-9,3	-6,9	-7,1	-9,3	-7,8					
T0048	-4,8	A	-6,3	-2,8	-5,0	-7,2	-5,4	2,7	2,8	2,9	-1,1	-1,4
T0154	-4,7	A	-3,6	-1,1	-2,3	-4,0	-2,8	-0,6	-0,8	-1,0	-1,8	-1,6
T0163	-4,6	A	-1,3	-4,1	-2,3	-3,5	-2,7	-2,0	-2,4	-2,6	-2,6	-2,4
T0141	-4,4	A	-2,4	0,4	-1,2	-0,2	-1,6	-1,1	-1,1	-1,3	-1,3	-1,1
T0173	-4,4	A	-2,0	0,0	-1,9	-2,3	-2,0	-1,3	-1,5	-1,4	-1,7	-2,1
T0033	-4,2	A	0,2	0,0	0,4	0,3	0,2	7,6	8,3	8,6	3,4	3,5
T0098	-4,2	A	-9,8	-8,3	-6,9	-7,4	-7,6	-2,1	-2,7	-2,6	-4,8	-5,8
T0117	-3,8	A	-2,5	-1,7	-2,5	-4,4	-3,1	-2,9	-3,1	-3,8	-3,5	-2,6
T0089	-3,3	A	-3,6	-0,7	-3,1	-5,2	-3,4	1,7	1,7	1,7	-0,5	-0,7
T0004	-3,1	A	-1,1	-2,0	-1,6	-3,3	-2,0	2,0	2,0	2,2	0,3	0,5
T0191	-3,1	A	-3,2	-4,1	-2,9	-4,1	-3,3					
T0119	-3,0	A	-6,5	-6,6	-5,9	-10,0	-6,9	1,6	1,6	1,7	-2,5	-2,7
T0016	-3,0	A	-0,7	-0,6	-0,2	-0,7	-0,5	5,4	5,7	6,4	3,4	3,2
T0192	-3,0	A	-1,2	-4,1	-1,4	-1,9	-1,6	-1,4	-1,5	-1,7	0,5	0,9
<b>TOTAL pacientes</b>			<b>36 pac</b>	<b>35,0</b>	<b>36 pac</b>	<b>36 pac</b>	<b>36,0</b>	<b>31,0</b>	<b>31,0</b>	<b>31,0</b>	<b>31,0</b>	<b>31,0</b>
49,6	%		38,9	37,1	41,7	25,0	27,7	70,9	70,0	70,9	61,3	61,2
17,3	%		22,2	14,3	19,4	38,9	27,7	9,6	9,6	12,9	3,2	16,1
33,1	%		38,9	48,6	41,7	38,9	47,2	12,9	19,3	19,3	38,7	25,8

**Tabla 5:** Comparación del decline del GFR medido y estimado en el grupo A.

La **tabla 5** muestra los resultados del decline estimado y el medido en el grupo de pacientes con una pérdida acelerada de la FR medida (iohexol)  $-3\text{ml}/\text{min}/\text{año}$  mayor (Grupo A). Se puede ver que entre un 25 y 70% de las fórmulas estiman un decline mucho más lento que el real, y el paciente debería haber sido clasificado en otro grupo. Por ejemplo, para el caso T0020, el decline medido era de  $-10,3\text{ ml}/\text{min}/\text{año}$  y el MDRD estimó un decline de  $-2,2\text{ ml}/\text{min}/\text{año}$ , clasificándolo en el grupo de estabilidad. Por otro lado, entre el 10 y el 40% de las estimaciones detectaron un decline negativo. pero con una diferencia importante con respecto al decline medido, ya sea más lento o acelerado. Sin embargo, el paciente sigue siendo clasificado en el mismo grupo. Por ejemplo, para el caso T0220, el decline medido era de  $-5\text{ ml}/\text{min}/\text{año}$ , y la fórmula del CG estimó un decline de  $-9,3\text{ml}/\text{min}/\text{año}$ . Finalmente, entre un 20 y un 40% de las fórmulas estimaron adecuadamente el decline medido (diferencia menor al 50%).

## ERROR DEL DECLINE ESTIMADO EN PACIENTES CON FUNCIÓN RENAL ESTABLE

ID	mGFR	A	CG	Nankivell	aMDRD	MCQ	CKD_EPI	RuleCisc	Stevens	CKD_EPI_cy	CKD_EPI_crcy	FAScroy
T0178	-2,9	B	-5,9		-6,2	-0,3	-4,4	-3,5	-3,5	-4,2	-4,6	-4,5
T0205	-2,8	B	1,5	0,1	1,0	1,2	0,9	0,4	0,4	0,3	0,7	1,0
T0036	-2,7	B	-2,3	-4,9	-1,1	-2,6	-1,5	1,6	1,6	1,7	0,2	0,5
T0241	-2,6	B	-2,6	-1,4	-2,0	-3,5	-2,4					
T0079	-2,4	B	20,9	4,6	9,8	15,0	10,4	-9,6	-10,4	-11,4	-4,4	-5,0
T0159	-2,4	B	-2,6		-2,2	-3,5	-2,6	-1,1	-1,3	-1,5	-2,0	-1,8
T0112	-2,3	B	-7,6	-4,0	-6,1	-11,0	-7,1	0,8	0,8	0,8	-2,2	-1,7
T0216	-2,1	B	1,8	0,9	1,5	2,2	1,4					
T0023	-2,1	B	-1,8	-0,7	-1,3	-2,2	-1,6	2,3	2,4	2,5	0,8	1,0
T0055	-2,0	B	0,0	-0,1	-0,2	-0,6	-0,4	3,9	4,0	4,3	2,4	2,7
T0008	-1,7	B	-15,6	-3,6	-11,7	-5,7	-6,2	-3,3	-3,9	-4,5	-5,4	-6,2
T0246	-1,62	B	0,8	0,2	0,2	0,1	0,1					
T0084	-1,6	B	-3,3	-1,8	-3,7	-6,3	-4,2	2,064226	2,1	2,5	-0,5	-0,2
T0145	-1,5	B	-2,4	-2,8	-2,3	-0,4	-3,0	9,0	8,4	10,5	5,8	5,0
T0010	-1,5	B	-2,9	-1,4	-2,5	-4,5	-3,0	4,4	4,4	5,1	1,0	0,5
T0187	-1,4	B	-4,7	-2,4	-3,6	-6,5	-4,3	-2,6	-3,0	-3,4	-3,8	-3,3
T0009	-1,4	B	1,7	1,7	1,5	2,4	1,6	1,7	1,9	2,0	-0,5	-0,5
T0003	-1,3	B	-2,3	-1,6	-2,1	-3,6	-2,6	-2,9	-3,3	-4,0	-3,4	-2,7
T0139	-1,1	B	0,7	0,4	1,2	2,0	1,2	4,5	4,8	5,4	3,6	3,4
T0105	-1,1	B	-7,6	-2,6	-6,1	-9,2	-6,7	6,9	7,3	7,9	1,2	0,7
T0185	-0,9	B	-3,2	-1,4	-2,4	-2,8	-3,0	-4,5	-4,9	-5,8	-4,8	-4,0
T0177	-0,9	B	-3,1	-0,9	-2,4	-3,8	-3,0					
T0015	-0,8	B	3,5	-3,2	-2,7	-5,3	-3,5	-0,3	-0,4	-0,5	-0,9	-0,7
T0233	-0,7	B	0,3		-0,2	-0,7	-0,5					
T0242	-0,6	B	5,7	6,0	4,6	7,3	4,8					
T0137	-0,5	B	-2,1	-3,2	-3,5	-6,9	-4,3	4,0	4,4	4,8	1,0	1,4
T0097	-0,4	B	1,2	-0,9	1,7	2,0	1,7	-1,5	-1,8	-1,8	-0,3	1,4
T0027	-0,1	B	-4,6	-3,1	-4,4	-7,4	-4,8	-0,3	-0,4	-0,6	-2,6	0,0
T0200	-0,1	B	1,7	1,2	2,3	2,7	2,2					
T0132	0,0	B	-2,3	-4,0	-3,4	-5,7	-3,8					
T0151	0,0	B	-3,5		-3,2	-6,0	-3,8	3,0	3,1	3,3	0,2	0,4
T0030	0,1	B	0,0	0,6	0,8	1,0	0,6	6,1	6,2	6,8	4,9	4,0
T0061	0,1	B	-0,5	0,3	0,1	0,0	-0,2					
T0005	0,4	B	1,1	2,0	2,5	3,0	2,4	6,8	6,9	7,5	5,9	10,1
T0250	0,79	B	2,9	2,0	1,9	3,7	2,4					
T0102	0,8	B	-7,8	-5,4	-6,7	-9,2	-7,5					
T0116	0,9	B	-2,9	-3,0	-2,4	-0,2	-3,1					
T0143	1,0	B	-5,0	-2,5	-5,1	-3,4	-6,1	13,8	14,9	16,3	7,9	8,3
T0076	1,1	B	-5,0	-8,3	-4,5	-8,3	-5,0	6,9	6,5	7,3	0,7	-0,5
T0243	1,2	B	-4,0	-7,9	-5,1	-1,7	-6,4	-6,7	-6,8	-8,6	-8,7	-6,3
T0007	1,2	B	-0,9	-1,5	-1,7	-2,8	-2,1	2,4	2,3	2,7	0,2	0,4
T0238	1,3	B	0,0	-0,1	-0,7	-1,3	-1,0					
T0215	1,4	B	-3,2	-5,1	-3,3	-5,6	-3,9	0,8	0,7	0,7	-1,0	-0,7
T0257	1,63	B	-1,6	-3,0	-2,5	-4,7	-3,1					
T0037	1,9	B	-4,9	-0,8	-4,2	-7,3	-4,8	2,610261	2,6	2,9	-0,7	-0,8
T0138	2,1	B	0,3	1,0	-0,2	-0,6	-0,4	6,1	5,9	6,6	3,6	3,7
T0104	2,1	B	11,3	10,1	12,6	18,8	12,9	7,4	7,9	8,2	10,5	14,7
T0103	2,2	B	-1,1	-1,3	-1,4	-2,0	-1,6	6,4	6,9	7,0	2,8	4,1
T0195	2,3	B	2,1		3,5	4,7	3,4	1,6	1,7	1,7	2,5	3,1
T0012	2,4	B	0,0	0,3	1,5	2,8	1,5	4,4	4,5	5,0	3,6	3,3
T0042	2,6	B	0,1	-1,8	-0,3	-0,8	-0,5	2,7	3,1	3,1	1,4	1,9
T0049	2,6	B	0,1	-0,2	0,0	-0,4	-0,3					
<b>TOTAL</b>												
<b>pacientes</b>												
45,3	%		52,0	47,0	52,0	52,0	52,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0
40,9	%		38,5	25,5	38,5	50,0	44,2	51,3	59,4	62,1	40,5	43,2
13,6	%		50,0	61,7	50,0	42,3	46,2	43,2	18,9	27,0	35,1	35,1
	%		11,5	12,8	11,5	7,7	9,6	5,4	21,6	10,8	24,3	21,6
	11,1		11,5	10,6								
	55,9		50,0	61,7								
	33,1		38,5	27,7								
	88,9		88,5	89,4								
	100,0		100,0	100,0								

**Tabla 6:** Comparación del decline del GFR medido y estimado en el grupo B.

La **tabla 6** muestra los resultados del decline estimado y el medido en el grupo de pacientes con una función renal estable (iohexol): entre -3 y 3 ml/min/año (Grupo B). Se puede ver que entre un 25 y 60% de las fórmulas estimaban un decline mucho más lento o acelerado que el real y el paciente debería haber sido clasificado en otro grupo, ya sea al A o al C. Por ejemplo, para el caso T0105, el decline medido era de -1.1 ml/min/año y la fórmula CKD-cistatina estimó un decline de positivo 7,9 ml/min/año, clasificándolo en el grupo C, de incremento. Por otro lado, entre el 20 y el 60% de las estimaciones detectaron un decline estable, pero con una diferencia importante con respecto al decline

medido, ya sea más lento o más acelerado, aunque seguía siendo clasificado dentro del mismo grupo B. Por ejemplo, para el caso T0205, el decline medido era de -2,8 ml/min/año y la fórmula del CKD-EPI creatinina + cistatina estimó un decline de 0,7 ml/min/año. Finalmente, entre un 10 y un 20% de las fórmulas estimaron adecuadamente el decline medido (diferencia menor al 50%).

## ERROR DEL DECLINE ESTIMADO EN PACIENTES CON INCREMENTO DE LA FUNCIÓN RENAL

ID	mGFR	A	CG	Nankivell	aMDRD	MCQ	CKD_EPI	RuleCisc	Stevens	CKD_EPI_cy	CKD_EPI_crcy	FAScrCy
T0197	3,0	C	1,2		2,7	0,1	0,5					
T0162	3,2	C	4,2	4,2	3,6	4,7	3,6	6,1	6,6	6,8	5,4	5,9
T0039	3,4	C	-9,5	-3,2	-7,8	-5,2	-6,6		-2,6	-3,0	-4,9	-4,9
T0046	3,4	C	-3,6	-2,9	-4,2	-6,6	-4,6	5,7	5,7	6,0	1,6	1,9
T0047	3,6	C	-1,0	-1,0	-0,9	-1,7	-1,2	2,3	2,3	2,4	0,6	0,6
T0128	3,7	C	-6,0	-0,4	-5,4	-9,7	-6,3	-1,0	-1,3	-1,5	-3,6	-3,2
T0109	3,7	C	-0,3	2,5	0,6	0,8	0,6	5,3	5,1	5,7	3,8	3,9
T0135	3,8	C	-2,8	-1,7	-3,3	-5,5	-3,9	10,4	10,8	11,5	6,1	12,1
T0245	4,28	C	3,4	3,0	3,9	7,1	4,3					
T0259	4,29	C	-3,0	-5,0	-3,5	-6,5	-4,4					
T0146	4,6	C	-7,5	-4,6	-6,4	-0,7	-8,0	6,7	6,0	7,4	0,4	0,0
T0070	5,2	C	-4,8	-2,9	-3,4	-6,6	-4,1	10,0	10,0	11,7	4,7	3,9
T0094	5,3	C	0,5	0,5	0,6	0,8	0,5	2,6	2,7	2,9	1,8	1,8
T0101	5,3	C	-2,4	-1,6	-1,1	-2,1	-1,4	-6,2	-6,0	-6,8	-3,9	-3,6
T0213	5,4	C	0,4	2,0	0,8	1,3	0,9	2,1	1,9	2,3	1,7	1,7
T0186	6,5	C	1,9	4,6	3,3	5,3	3,4	0,6	0,5	0,5	1,9	2,0
T0144	7,3	C	-1,8	4,3	1,5	2,6	1,5	8,1	8,6	9,7	6,3	4,5
T0014	7,8	C	4,5	3,2	6,6	0,2	2,2	15,6	15,3	14,4	9,5	11,4
T0086	8,2	C	-0,8	-2,7	-1,7	-2,3	-2,1	6,9	6,4	7,2	3,0	2,9
T0093	8,5	C	-9,6	-8,8	-7,6	-13,1	-8,5	0,0	-0,1	-0,1	-3,7	-4,4
T0052	8,8	C	4,5	5,8	6,0	9,4	6,0	7,0	7,3	7,5	7,1	8,1
T0006	9,0	C	-13,2	-3,2	-9,2	-15,4	-10,8	0,0	-0,2	-0,2	-4,1	-3,3
TOTAL pacientes			22,0	21,0	22,0	22,0	22,0	18,0	19,0	19,0	19,0	19,0
62,8 %			86,4	76,2	77,3	81,8	81,8	44,4	47,3	47,3	63,1	63,1
17,1 %			0,0	4,8	9,1	4,6	0,0	27,7	26,3	26,3	10,5	10,5
18,6 %			13,6	19,1	13,6	13,6	18,2	27,7	26,3	15,7	26,3	26,3
	16,0		13,0	19,0								
	2,4		0,0	4,8								
	81,6		87,0	76,2								
	84,0		87,0	81,0								
	100,0		100,0	100,0								

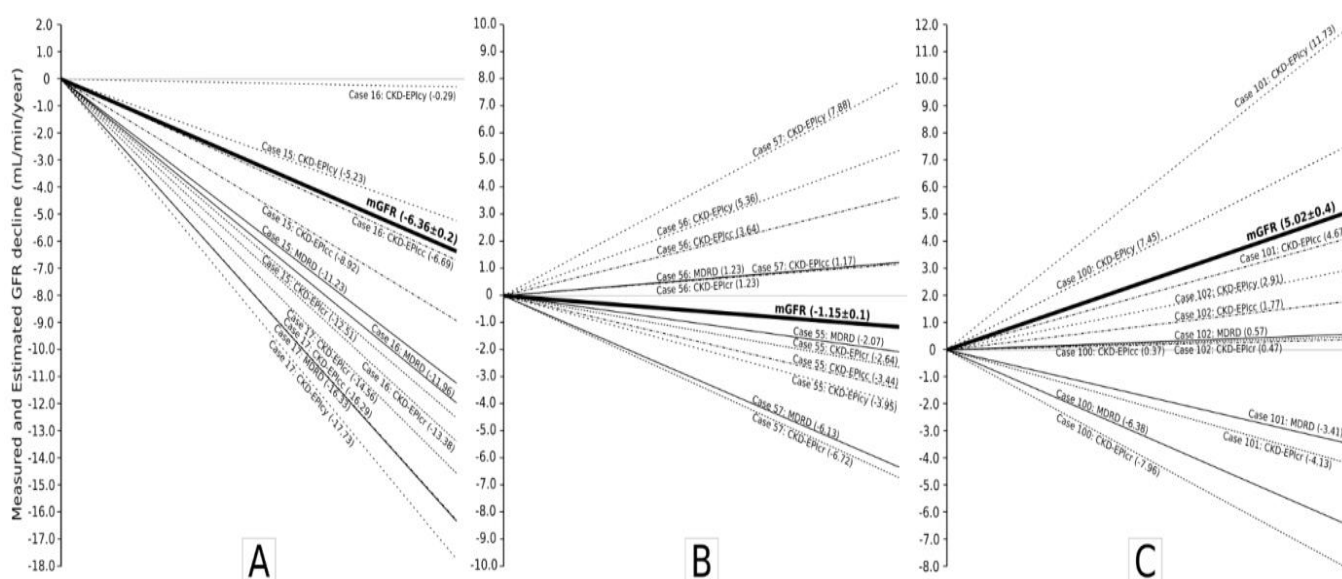
Tabla 7: Comparación del decline del GFR medido y estimado en el grupo C.

La tabla 7 muestra los resultados del decline estimado y el medido en el grupo de pacientes en los que se incrementa la función renal (iohexol): > 3 ml/min/año (Grupo C). Se puede ver que más del 40% de las fórmulas estimaban un decline mucho más lento que el real, y el paciente debería haber sido clasificado en el grupo B (decline estable). Por ejemplo, para el caso T0094, el decline medido era de 5,3 ml/min/año y todas las fórmulas le daban un decline entre 0 y 3 ml/min, clasificándolo en el grupo B, de estabilidad. Por otro lado, entre el 5 y el 30% de las estimaciones detectaron un decline positivo, pero con una diferencia importante con respecto al decline medido, más lento o rápido, aunque seguían siendo clasificados dentro del mismo grupo C. Por ejemplo, para el caso T0425, el decline medido era de 4,28 ml/min/año, y la fórmula MCQ estimó un



decline de 7,1 ml/min/año. Finalmente, entre un 10 y un 30% de las fórmulas estimaron adecuadamente el decline medido (diferencia menor al 50%).

Otra forma de ver el error de las fórmulas en calcular el decline, es seleccionar a aquellos pacientes con decline del GFR medido similar, y analizar el decline estimado (Figura 9). Hemos seleccionado 3 casos con decline medido similar para el grupo A: decline medido ~ -6 ml/min/año; para el B: decline medido: -1 ml/min/año y para el C: decline medido 5 ml/min/año. Como se puede ver, las fórmulas calculan declines muy dispares de aquellos medidos. Por ejemplo, para los pacientes del grupo A, el decline puede ser de cercano a 0 o muchos más rápido, -17 ml/min/año. Para el grupo B, los declines estimados podían variar entre 8 y -6 ml/min. Para el C, los declines estimados varían entre 11 y -8 ml/min. El dato interesante es que, dentro de cada grupo, la misma ecuación podía estimar resultados opuestos para una misma medición decline. Por ejemplo, en el grupo A estimaba -0.29 o -17 ml/min/año en dos pacientes distintos cuando debería haber estimado 6 ml/min. Ejemplos similares se pueden ver en los grupos B y C.



**Figura 9:** Ejemplos de decline estimado en sujetos con decline medidos similares para cada grupo A (pérdida acelerada), B (estabilidad) y C (incremento). Se representan 3 casos con decline medido similar para cada grupo.

## DISCUSIÓN

En este estudio hemos analizado la capacidad de la estimación de la función renal evaluada por fórmulas (basadas creatinina y cistatina-C) para reflejar el cambio de la

función renal en el tiempo. Nuestro principal hallazgo es que cualquiera de las fórmulas estudiadas, presentan un error muy amplio a la hora de estimar la evolución de la función renal. Es más, **nos atreveríamos a decir que el error de las fórmulas es una cuestión de azar.**

Para estudiar este problema, hemos analizado un grupo homogéneo de pacientes (N 113) portadores de un trasplante renal, seguidos en el HUC. Todos los sujetos fueron sometidos al aclaramiento de iohexol (método de referencia para medir la función renal), al menos tres veces (cantidad mínima necesaria para calcular el slope o decline del GFR). El número de pacientes es suficiente y representativo de distintos grados de disfunción renal en esta población.

El principal hallazgo encontrado es que ninguna de las fórmulas analizada reflejó correctamente la evolución de función renal real, y sólo un tercio de las estimaciones fueron capaces de detectar correctamente el decline de la FR en pacientes con un trasplante renal. El porqué de este error es simple, como explicamos anteriormente en la introducción, tanto la creatinina como la cistatina C, no reflejan correctamente la función renal. El error medio que presentan ambos marcadores es alto y puede llegar hasta un 200%, por lo que es muy difícil que cualquier fórmula matemática pueda revertir esta variabilidad.

*¿Por qué se equivocan las fórmulas en estimar el decline del GFR?* Cada vez que una fórmula estima el GFR, presenta un error medio del 30%, si se estima 3 veces (las veces necesarias para calcular un decline) en intervalos de tiempo, se comete ese error 3 veces, por lo que la recta de regresión puede ser más positiva o negativa que el decline medido. Este aspecto “matemático” del problema ha sido poco analizado. Como consecuencia de todo lo anterior, muchos pacientes presentaban un decline de GFR estimado mucho más rápido o lento que el decline real.

Las **consecuencias de este error son varias y muchas de ellas graves.** En la práctica clínica, el médico que trata al paciente puede observar una pérdida acelerada de la función renal, mientras que en realidad el paciente se encuentra estable. O al revés, pacientes estables según las fórmulas pueden estar perdiendo función renal. Estas dos situaciones pueden llevar a implementar tratamientos innecesarios o a no implementarlos cuando sí

hacen falta. Las consecuencias del error del decline estimado en la clínica debe ser estudiado con más detalle.

Por otro lado, en estudios de investigación, orientados a analizar el efecto de tratamientos nuevos para frenar la progresión de la enfermedad renal crónica en el trasplante renal, el uso de la función renal estimada puede tener consecuencias serias. El decline del GFR se utiliza como resultado final principal de ensayos clínicos donde un fármaco enlentece la evolución de la función renal. El decline puede ser más lento que el real y dar la idea que el fármaco es efectivo, o viceversa.

Nuestro estudio está en línea con otros publicados, que encontraron un error importante del decline del GFR en esta población (*Tablas 5, 6 y 7*). Aun así, también tiene limitaciones. No hemos analizado todas las fórmulas disponibles; podría ser que alguna fuera más precisa y exacta que las que hemos analizado. Nos hemos centrado en las usadas con más frecuencia tanto en clínica como en investigación. Tenemos pocos pacientes con enfermedad renal avanzada (GFR < 30 ml/min), y podría ser que en este estrato las fórmulas funcionaran de forma diferente.

Nuestro estudio tiene, a su vez, fortalezas. Este es uno de los pocos estudios en el tema en la literatura. Nuestra aproximación al decline del GFR es novedosa, más simple y clara que otros análisis. En breve, es decir, en los próximos 3-6 meses, **este estudio se presentará a publicación en revistas de trasplante.**

## **CONCLUSIONES**

Las fórmulas de estimación, ya sea las que utilizan la creatinina o la cistatina-c, no reflejan correctamente la evolución de la función renal en el trasplante. Esto puede tener serias consecuencias en la clínica diaria y en investigación. **Cuando sea posible, como se ha hecho en el HUC, se aconseja utilizar métodos de referencia para medir la función renal.**

## **¿QUÉ HE APRENDIDO EN ESTE TFG?**

En primer lugar, hemos aprendido cómo es el método científico y todo lo que ello implica (leer literatura científica, analizar un problema y ver su importancia, hacer

correctamente un trabajo de búsqueda...). Asimismo, hemos aprendido a trabajar en equipo, consiguiendo una buena coordinación y comunicación tanto en este TFG, como con el grupo de investigación, con el que hemos estado trabajando. Citamos telefónicamente a los pacientes del estudio, así como, realizamos las mediciones de la función renal en el laboratorio del HUC en diferentes días, mediante el método DBS. Durante todo el proceso hemos tenido reuniones presenciales (90% de ellas), y, debido a las circunstancias de la COVID, un 10% de forma telefónica con nuestro tutor.

En particular en este estudio, nos hemos dado cuenta de la importancia de introducir en la práctica clínica diaria un método de referencia para medir correctamente la FR. Ya que, por todo lo que anteriormente hemos explicado, la estimación de la FR da lugar a importantes consecuencias negativas a la hora del manejo de los pacientes.

Finalmente, queremos recalcar que, hoy en día, es fundamental la investigación científica en la sociedad y particularmente en la medicina, ya que, gracias a ella podemos seguir avanzando y consiguiendo un mejor manejo de distintas enfermedades.

Como dato interesante, *este trabajo se va a preparar para publicación y seremos coautoras del mismo.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. [Internet]. Sede.gobcan.es. 2020 [citado 18 Abril 2020]. Disponible en: <http://sede.gobcan.es/boc/boc-a-2016-078-1585.pdf>
2. [Internet]. Senefro.org. 2020 [citado 18 Abril 2020]. Disponible en: [http://www.senefro.org/contents/webstructure/SEN\\_2019\\_REER\\_modificada.pdf](http://www.senefro.org/contents/webstructure/SEN_2019_REER_modificada.pdf)
3. [Internet]. Ont.es. 2020 [citado 18 Abril 2020]. Disponible en: <http://www.ont.es/informacion/Paginas/Trasplante.aspx>
4. Smith HW 1951b The kidney: Structure and function in health and disease. Oxford. University Press Inc, New York.
5. ¿Cómo se sintetiza la creatina? [Internet]. Guía Metabólica. 2020 [citado 18 Abril 2020]. Disponible en: <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/ecm/deficiencia-cerebral-creatina/info/como-sintetiza-creatina>
6. Perrone, R. D., Madias, N. E. & Levey, A. S. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin. Chem. 38, 1933–1953 (1992).
7. Shemesh, O., Golbetz, H., Kriss, J. P. & Myers, B. D. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney Int. 28, 830–838 (1985).
8. Esteban Porrini, Piero Ruggenenti, Sergio Luis-Lima, Fabiola Carrara, Alejandro Jiménez et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. Nat Rev Nephrol. 2019 Mar;15(3):177-190.
9. Cockcroft, D. W. & Gault, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16, 31–41 (1976).
10. Levey, A. S., Greene, T., Kusek, J. W. & Beck, G. J. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [abstract]. J. Am. Soc. Nephrol. 11, 115A (2000).
11. Crim, M. C., Calloway, D. H. & Margen, S. Creatine metabolism in men: urinary creatine and creatinine excretions with creatine feeding. J. Nutr. 105, 428–438 (1975).
12. Heymsfield, S. B., Arteaga, C., McManus, C., Smith, J. & Moffitt, S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. Am. J. Clin. Nutr. 37, 478–494 (1983).
13. Bleiler, R. E. & Schedl, H. P. Creatinine excretion: variability and relationships to diet and body size. J. Lab. Clin. Med. 59, 945–955 (1962).
14. Abrahamson, M. et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. Biochem. J. 268, 287–294 (1990).
15. Grubb, A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. Clin. Nephrol. 38 (Suppl. 1), S20–S27 (1992).

16. de Vries, A. P. & Rabelink, T. J. A possible role of cystatin C in adipose tissue homeostasis may impact kidney function estimation in metabolic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 28, 1628–1630 (2013).
17. Itziar Castaño Bilbao, M.<sup>a</sup> Fernanda Slon Roblero, Nuria García-Fernández. Estudios de función renal: función glomerular y tubular. Análisis de la orina. *NefroPlus* [Internet]. 2009 [citado 12 de febrero 2020]; Vol. 2 (Núm. 1): página 2. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-estudios-funcion-renal-funcion-glomerular-tubular-analisis-orina-articulo-X1888970009000355>
18. Luis-Lima S1, Gaspari F2, Negrín-Mena N1, Carrara F2, Díaz-Martín L1, Jiménez-Sosa A1 et al. Iohexol plasma clearance simplified by dried blood spot testing. *Nephrol Dial Transplant.* (2017).
19. Cockcroft DW, et al. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
20. Levey AS, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
21. Luis-Lima S, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate in Renal Transplantation: The Nephrologist in the Mist. *Transplantation* 2015;99:2625-33.
22. Luis-Lima S, et al. CKD staging with cystatin C or creatinine-based formulas: flipping the coin. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 May. Doi: 10.1093/ndt/gfy086.
23. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
24. Gaspari F, et al. Performance of different prediction equations for estimating renal function in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1826-35.
25. Estimación del GFR – Laboratorio de Función Renal [Internet]. Lfr.ecihucan.es. 2020 [citado 21 Abril 2020]. Disponible en: <https://lfr.ecihucan.es/tasa-de-filtrado-glomerular-gfr/estimacion-de-gfr>
26. Luis-Lima S, Gaspari F, Negrín-Mena N et al. Iohexol plasma clearance simplified by dried blood spot testing. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 1597–1603

## **FIGURAS**

- **Figura 1:** Ref. 2. [Internet]. Senefro.org. 2020 [citado 18 Abril 2020]. Disponible en: [https://www.senefro.org/contents/webstructure/SEN\\_2019\\_REER\\_modificada.pdf](https://www.senefro.org/contents/webstructure/SEN_2019_REER_modificada.pdf)

- **Figura 2:** *Gráfico comparativo entre países de trasplantes en números absolutos y tasa por millón de habitantes. Imagen obtenida de Senefro.* Referencia 2: [Internet]. Senefro.org. 2020 [citado 18 Abril 2020]. Disponible en: [https://www.senefro.org/contents/webstructure/SEN\\_2019\\_REER\\_modificada.pdf](https://www.senefro.org/contents/webstructure/SEN_2019_REER_modificada.pdf)

- **Figura 3:** *Relación entre los niveles de creatinina sérica y el filtrado glomerular medido (mGFR) por aclaramiento plasmático de iohexol en 3.146 pacientes con enfermedad renal de diversa etiología.* Ref 8:

- **Figura 4:** *Relación entre la cistatina-C sérica y el FG medido mediante aclaramiento plasmático de iohexol en 650 sujetos con diversas causas de enfermedad renal.* Ref 8. Esteban Porrini, Piero Ruggenti, Sergio Luis-Lima, Fabiola Carrara, Alejandro Jiménez et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. Nat Rev Nephrol. 2019 Mar;15(3):177-190.

- **Figura 5:** *Fórmula para calcular el aclaramiento de orina de 24 horas.*<sup>17</sup>. Ref. 17. Itziar Castaño Bilbao, M.<sup>a</sup> Fernanda Slon Roblero, Nuria García-Fernández. Estudios de función renal: función glomerular y tubular. Análisis de la orina. NefroPlus [Internet]. 2009 [citado 12 de febrero 2020]; Vol. 2 (Núm. 1): página 2. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-estudios-funcion-renal-funcion-glomerular-tubular-analisis-orina-articulo-X1888970009000355>

- **Figura 6:** *Representación de la variabilidad del error del FG obtenido por fórmulas de estimación.* Referencia: 8. Esteban Porrini, Piero Ruggenti, Sergio Luis-Lima, Fabiola Carrara, Alejandro Jiménez et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. Nat Rev Nephrol. 2019 Mar;15(3):177-190.

- **Figura 7:** *Recolección de muestras para DBS.* Referencia 25: Estimación del GFR – Laboratorio de Función Renal [Internet]. Lfr.ecihucan.es. 2020 [citado 21 Abril 2020]. Disponible en: <https://lfr.ecihucan.es/tasa-de-filtrado-glomerular-gfr/estimacion-de-gfr>

- **Figura 8:** *Corte de las muestras de DBS.* Referencia 26: Luis-Lima S, Gaspari F, Negrín-Mena N et al. Iohexol plasma clearance simplified by dried blood spot testing. Nephrol Dial Transplant 2018; 33: 1597–1603.

## **TABLAS**

- **Tabla 1:** *Características de los estudios transversales más relevantes. Modificación y adaptación al español de “ Estimated GFR: time for a critical appraisal”.* Referencia 8: Esteban Porrini, Piero Ruggenenti, Sergio Luis-Lima, Fabiola Carrara, Alejandro Jiménez et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. Nat Rev Nephrol. 2019 Mar;15(3):177-190.

- **Tabla 2:** *Características de los estudios longitudinales más relevantes. Modificación y adaptación al español de una publicada en el artículo “ Estimated GFR: time for a critical appraisal”.* Referencia 8: Esteban Porrini, Piero Ruggenenti, Sergio Luis-Lima, Fabiola Carrara, Alejandro Jiménez et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. Nat Rev Nephrol. 2019 Mar;15(3):177-190.

- **Tabla 3:** *Adaptación al español de las ventajas clínicas, prácticas y económicas del DBS .* Referencia 25: Luis-Lima S, Gaspari F, Negrín-Mena N et al. Iohexol plasma clearance simplified by dried blood spot testing. Nephrol Dial Transplant 2018; 33: 1597–1603

- **Tabla 4:** *Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.* Referencia 21: Luis-Lima S, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate in Renal Transplantation: The Nephrologist in the Mist. Transplantation 2015;99:2625-33.