

TFG de Medicina

Cristina Oramas Marco

**UNMASKING PROGRESSORS TOWARDS CHRONIC KIDNEY
DISEASE IN AUTOSOMAL DOMINANT ADPKD BY MEASURED
RENAL FUNCTION**

***IMPORTANCIA DE LA MEDICIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL
ANTE LA PROGRESIÓN RÁPIDA HACIA ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA EN PACIENTES CON POLIQUISTOSIS RENAL
AUTOSÓMICA DOMINANTE (PQRAD)***

Departamento de Nefrología, CHUC
Tutor: Esteban Porrini

Universidad de La Laguna
Mayo 2021

ABSTRACT:

La Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD) es una causa frecuente de enfermedad renal crónica. Afecta a más de 10 millones de personas en el mundo. Su progresión viene determinada por la pérdida de función renal y el aumento considerable del volumen renal total (TKV). El Tolvaptán es el único fármaco empleado para el tratamiento de la PQRAD, tiene como objetivo enlentecer la progresión rápida. En este contexto es importante un seguimiento estrecho de la función renal de cada paciente, con el fin de conocer la evolución de la enfermedad y programar la posible intervención farmacológica. Existen más de 70 fórmulas que estiman la función renal (eGFR) empleando la creatinina y/o cistatina como marcadores endógenos. Sin embargo, la función renal también se puede medir por marcadores exógenos como el iohexol (mGFR). Nuestro objetivo fue evaluar el error de las fórmulas para estimar la tasa de filtración glomerular en 234 pacientes con poliquistosis renal. Se constató que los niveles de creatinina y cistatina tienen una pobre relación con el filtrado glomerular real o medido. De esta manera, el error se traslada a las fórmulas. El error del eGFR por cualquier ecuación demostró ser frecuente, variable y aleatorio, con un error promedio del 40-50% de la función renal real. Se concluye que se necesita precaución con el uso de estas fórmulas en pacientes con enfermedad renal crónica, en concreto en pacientes con PQRAD.

Palabras Clave: *poliquistosis renal autosómica dominante, filtrado glomerular estimado, filtrado glomerular medido, aclaramiento plasmático de iohexol.*

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a common cause of chronic kidney disease. It affects more than 10 million people worldwide. Its progression is determined by a loss of renal function and a significant increase in total kidney volume (TKV). Tolvaptan is the only drug used for the treatment of ADPKD, with the goal of slowing down a rapid progression. In this context, it is important to closely monitor the renal function of each patient, in order to know the evolution of the disease and to program a possible pharmacological intervention. There are more than 70 formulas that estimate renal function (eGFR), using creatinine and/or cystatin as endogenous markers. However, renal function can also be measured by exogenous markers such as iohexol (mGFR). Our aim was to evaluate the error of formulas for estimating glomerular filtration rate in 234 patients with polycystic kidney disease. It

was found that creatinine and cystatin levels have a poor relationship with measured glomerular filtration rate. Thus, the error carries over to the formulas. The error of eGFR by any equation proved to be frequent, variable and random, with an average error of 40-50% of actual renal function. It is concluded that caution is needed with the use of these formulas in patients with chronic kidney disease, specifically in patients with ADPKD

Keywords: *autosomal dominant polycystic kidney disease, estimated glomerular filtration rate, measured glomerular filtration rate, plasma iohexol clearance.*

ÍNDICE

Introducción.....	4
Enfermedad Renal Crónica (ERC).....	4
Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD).....	5
Tratamiento PQRAD.....	11
Estimación de la Función Renal (eGFR).....	14
Medición de la Función Renal (mGFR).....	16
Diferencias entre el eGFR y el mGFR.....	16
Hipótesis.....	17
Objetivos.....	17
Material y Métodos.....	18
Pacientes y Diseño.....	18
Variables.....	18
Procedimientos.....	19
Resultados.....	21
Pacientes.....	21
Función Renal Medida.....	21
Función Renal Estimada.....	22
Grado de acuerdo entre el mGFR y el eGFR.....	22
Discusión.....	27
Creatinina/Cistatina: dos marcadores poco precisos.....	27
El Error de la Creatinina y Cistatina se traslada a las fórmulas.....	29
Características del error de las fórmulas.....	30
Conclusión.....	32
¿Qué he aprendido realizando el TFG?.....	32
Bibliografía.....	33

INTRODUCCIÓN:

LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) - La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema grave de salud pública, afecta aproximadamente al 9% de la población mundial, un total de 700 millones de enfermos ⁽¹⁾. En España 7 millones de personas padecen ERC, un 15% de la población ⁽²⁾. La ERC es un factor de riesgo de mortalidad de primer orden. En España, la tasa de mortalidad por ERC se sitúa alrededor del 8% anual. *Un informe reciente de la Global Burden of Disease (GB) Initiative* situaba la enfermedad renal crónica como la octava causa de muerte en España en 2016. Además, fue la enfermedad que más creció entre 2006 y 2016, después de la enfermedad de Alzheimer. Otro estudio a nivel mundial observó un incremento en la prevalencia del 40% en los últimos 20 años ⁽¹⁾. Se espera que mortalidad asociada a la ERC siga creciendo en los próximos 80 años ⁽³⁾.

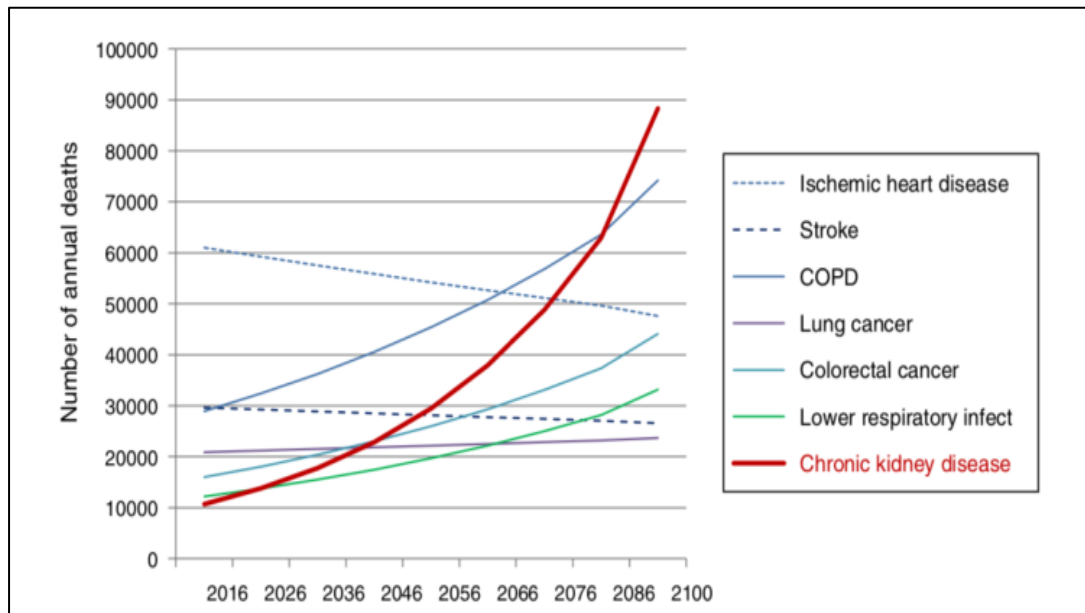


Figura 1: Predicción de las 8 principales causas de muerte en España entre 2016 y 2100. *The Spanish Society of Nephrology (SENEFRO) commentary to the Spain GBD 2016 report* ⁽³⁾

La ERC representa una gran carga económica. La ERC implica un control constante mediante análisis y pruebas de imagen, e involucra equipos multidisciplinares ⁽⁵⁾. Los países desarrollados invierten un 2-3% del presupuesto sanitario anual en el tratamiento de la ERC terminal. De esta manera, el seguimiento y tratamiento de la ERC suponen un peso creciente en la economía sanitaria española y mundial ^(6,7).

- Definición** - La Enfermedad Renal Crónica se define como el descenso de la función renal expresada por una tasa de filtrado glomerular estimado (eGFR) menor a 60 ml/min/1,73 m² y/o como la presencia de alteraciones en la estructura renal persistentes al menos 3 meses. Se trata de un proceso evolutivo, de inicio insidioso y silente, que comienza con el descenso de filtrado, la hematuria y proteinuria asintomática. En estadios más avanzados aparecen importantes manifestaciones multiorgánicas. Para su clasificación, se emplean los valores de filtrado (G1 a G5) y de albuminuria (A1 a A3) ⁽⁸⁾.

Categorías del FG		
Categoría	FG ^b	Descripción
G1	≥ 90	Normal o elevado
G2	60-89	Ligeramente disminuido
G3a	45-59	Ligera a moderadamente disminuido
G3b	30-44	Moderada a gravemente disminuido
G4	15-29	Gravemente disminuido
G5	< 15	Fallo renal
Categorías de albuminuria		
Categoría	Cociente A/C ^c	Descripción
A1	< 30	Normal a ligeramente elevada
A2	30-300	Moderadamente elevada
A3	> 300	Muy elevada ^d

Tabla 1: Clasificación ERC según FG y Albuminuria. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica ⁽⁸⁾

LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE (PQRAD) –Una causa frecuente de enfermedad renal crónica.

- Epidemiología** - La Poliquistosis Renal Autosómica Dominante es un trastorno multisistémico relacionado con la aparición de múltiples quistes renales. Es la enfermedad renal hereditaria de base genética más frecuente y constituye alrededor del 10% de la población en tratamiento renal sustitutivo o trasplante renal. Presenta una incidencia de 1 cada 400-1000 nacimientos vivos y una prevalencia de 1 cada 500/2000 personas vivas ⁽⁹⁾. En total, afecta a más de 10 millones de personas en todo el mundo.
- Definición** - La PQRAD (ADPKD, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease) se caracteriza por la creciente aparición de quistes renales, localizados generalmente en las regiones distales de las nefronas y el conducto colector. Estos llevan a un deterioro progresivo de la función renal y enfermedad renal crónica terminal (ERCT) ⁽⁹⁾.

- **Diagnóstico** - Es una enfermedad silente y de clínica poco específica. Su diagnóstico se basa en una historia familiar positiva y pruebas de imagen. La técnica de elección es la ecografía. Para su detección se cuenta el número de quistes y se emplean los Criterios de Ravine y de Pei. Se trata de la prueba más barata y sencilla. La RMN es la prueba más sensible y la mejor para medir los volúmenes renales. Existen criterios para el diagnóstico por RMN, y en algunos casos se recurre al estudio genético ⁽⁹⁾.

<p>Criterios de Ravine (1994) para los pacientes con riesgo de mutación PKD1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Por lo menos 2 quistes en los riñones o 1 quiste en cada riñón en pacientes menores de 30 años • Por lo menos 2 quistes en cada riñón en pacientes con edades entre 30-59 años • Al menos 4 quistes en cada riñón en pacientes de 60 años o mayores <p>Criterios de Pei (2009) para los pacientes con PQRAD con un genotipo desconocido e historia familiar positiva (=Criterios de Ravine modificados):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tres o más quistes renales (unilaterales o bilaterales) en pacientes de 15 a 39 años • Dos o más quistes en cada riñón en pacientes de 40 a 59 años <p>La presencia de menos de 2 quistes renales ofrece un valor predictivo negativo del 100% y puede considerarse suficiente para descartar la enfermedad en personas en riesgo de más de 40 años.</p>
--

Tabla 2: Criterios diagnósticos ecográficos para PQRAD. Documento de consenso de la poliquistosis renal autosómica dominante. Revisión 2020 ⁽¹¹⁾

<p>Sujetos entre 16 y 40 años con riesgo de padecer PQRAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • >10 quistes entre los dos riñones: PQRAD • < 10 quistes entre los dos riñones: no PQRAD <p>Sujetos entre 16 y 40 años con riesgo de padecer PQRAD y que deseen ser donantes renales</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 5 quistes entre los dos riñones: aceptable como donante
--

Tabla 3: Criterios diagnósticos por resonancia magnética para PQRAD. Documento de consenso de la poliquistosis renal autosómica dominante. Revisión 2020 ⁽¹¹⁾

- **Genes** - Los genes vinculados a la poliquistosis son el PKD1 y PKD2, ambos relacionados con la formación de la poliquistina, proteína de membrana cuyo defecto provoca un crecimiento incontrolado del tejido y la acumulación de líquido dentro de los quistes. El gen PKD1, es responsable del 80% de los casos e implica un desarrollo más agresivo de la enfermedad: aparición más temprana, menor tasa de filtrado glomerular y mayores volúmenes renales. Mientras que el gen PKD2 conlleva una evolución más tardía y representa el 15% de los casos. Otros genes relacionados: HNF1 (factor nuclear de hepatocito 1β), GANAB (α-glucosidasa AB neutra) y DNAJB11 ⁽¹⁰⁾.
- **Evolución clínica** - En un primer momento, se produce un intento del propio riñón por compensar la función renal mediante la hiperfiltración de las nefronas funcionantes. Sin embargo, en su evolución se produce un deterioro de la función que termina en fallo

renal a los 50-75 años. Entre los síntomas clínicos más frecuentes se encuentran dolor abdominal, molestias lumbares, hematuria e infecciones de orina de repetición. Los signos más importantes incluyen la proteinuria e hipertensión arterial.

También pueden encontrarse quistes en otras localizaciones. Destacan los quistes en el hígado (70%) y páncreas (hasta el 10%). Las manifestaciones cardiovasculares son las más graves. El 70% de los pacientes terminan desarrollando HTA, en un 25% se han descrito prolapsos mitrales y la prevalencia de aneurismas intracraneales se sitúa por encima de la media (9-12% frente a un 2-3%) ⁽¹¹⁾.

- Progresión** – la PQRAD puede desencadenar ERC terminal, diálisis y trasplante. Se considera cada vez más importante conocer la velocidad de progresión con el objetivo de averiguar el pronóstico de la enfermedad. La progresión se determina por la pérdida acelerada de la función renal y un aumento considerable del volumen renal total (TKV). De esta manera, se define como progresión rápida a la pérdida de la tasa de filtración glomerular (TFG) ≥ 5 ml/min/ $1,73\text{m}^2$ en 1 año y/o $\geq 2,5$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ por año durante 5 años (Figura 2) ⁽¹²⁾. Para determinar el crecimiento del volumen renal se emplea la calculadora de Mayo Clinic. En ella se establecen dos patrones: progresor rápido (categoría 1C, 1D y 1E) y progresor lento (categoría 1A y 1B) a partir de las medidas volumétricas del TAC o de la RMN ⁽¹³⁾. (Figura 3)

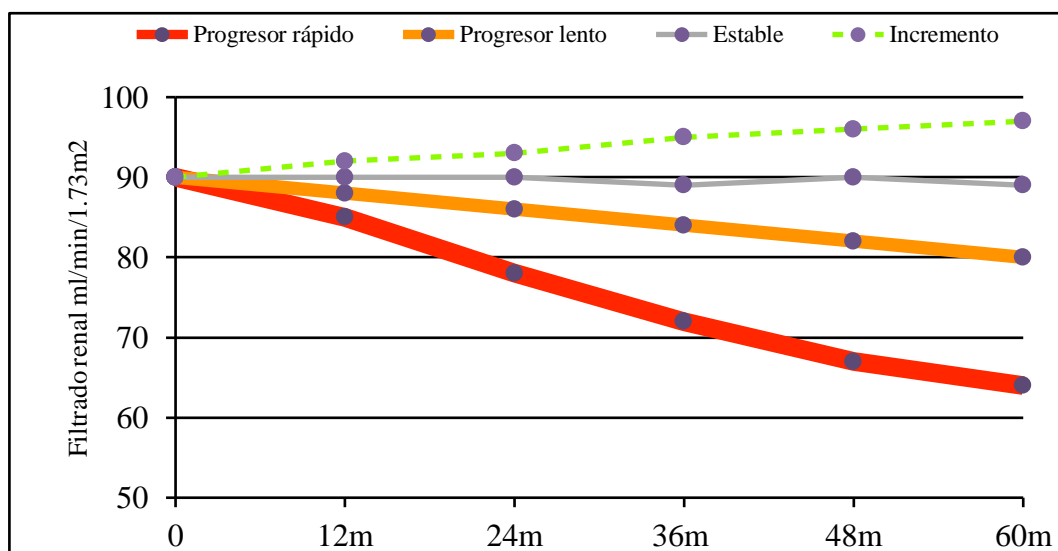


Figura 2: Patrones de progresión según disminución del filtrado glomerular

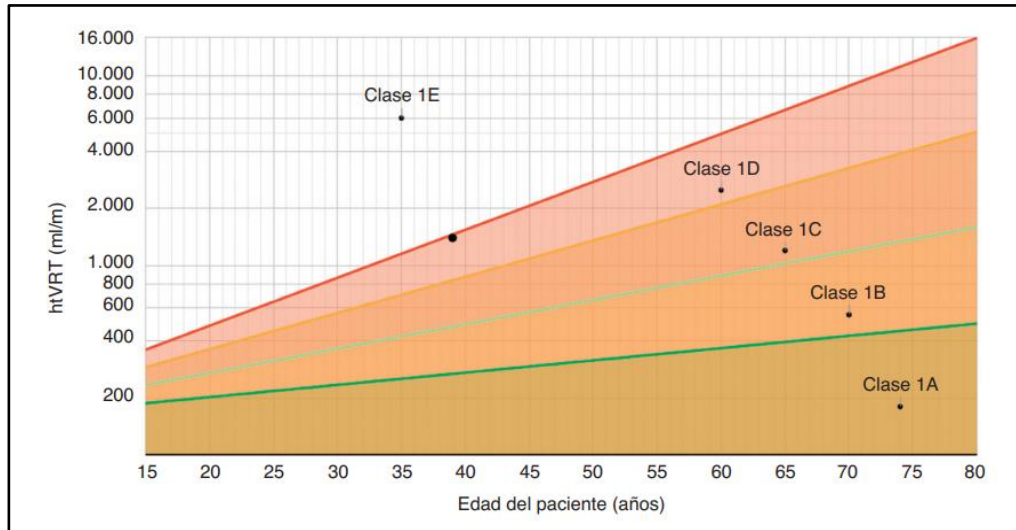


Figura 3: Clasificación Mayo Clinic. Calculadoras online del riesgo de progresión de poliquistosis renal ⁽¹³⁾

- **Factores de progresión** ⁽¹⁴⁾ – Los pacientes con la **mutación PKD1** son diagnosticados antes, presentan una mayor cantidad de quistes, y desarrollan de manera temprana hipertensión arterial. Además, los pacientes que presentan la mutación PKD1 truncada tienen una evolución hacia enfermedad renal terminal mayor que aquellos con la mutación no truncada. Las características **familiares y demográficas** también influyen. En una misma familia, los varones presentan peor pronóstico que las mujeres al desarrollar antes hipertensión arterial. Antecedentes de hipertensión en los padres o aparición temprana de enfermedad renal terminal en familiares también determinan un peor pronóstico. Entre los factores de riesgo **clínicos** se encuentran la hematuria temprana, hiperfiltración en la infancia, múltiples infecciones urinarias, rotura quística, hipertensión precoz y episodios de insuficiencia renal aguda. El embarazo no suele relacionarse con una mayor progresión a no ser que la paciente presente hipertensión arterial ya diagnosticada.

La supervivencia renal y progresión está relacionada con factores modificables (HTA, proteinuria, obesidad) y no modificables (edad, sexo, mutación PKD1).

FACTORES DE RÁPIDA PROGRESIÓN	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
GENÉTICA	
Mutación PKD1 (truncada) diagnóstico precoz, hipertensión temprana, gran cantidad de quistes	(15-23)
ANTECEDENTES FAMILIARES	
Varones	(24-25)
Antecedentes de hipertensión temprana	(26-27)
Antecedentes de enfermedad terminal precoz	(28)
DEMOGRAFÍA Y RACIAL	
Raza Africana	(29-30)
CLÍNICA	
Hematuria temprana	(31)
Hiperfiltración en la infancia	(32)
Infecciones urinarias de repetición	(33-36)
Rotura quística	(37)
Hipertensión precoz	(38-42)
Episodios de insuficiencia renal	(43-44)

Tabla 4: Factores asociados a una peor progresión de la TFG.

A partir de estos datos, se ha desarrollado un algoritmo para determinar la supervivencia renal, el PROPK score. Se basa en un sistema de puntuación del 0 al 9 y establece 3 grupos: riesgo bajo (0-3), riesgo medio (3-6) y riesgo alto (6-9). Se otorga 1 punto si es varón, 2 puntos si presenta hipertensión antes de los 35 años, 2 puntos si desarrolla un evento urológico antes de los 35 años, 0 puntos si la mutación es la PKD2, 2 puntos si es la PKD1 no truncada y 4 puntos si es la mutación PKD1 truncada ⁽⁴⁵⁾.

Criterios de Rápida Progresión – Según las Recomendaciones de la Sociedad Canaria de Nefrología Española ⁽⁵¹⁾, año 2019, para decidir el tratamiento es necesario conocer la velocidad de progresión de la enfermedad. Se considera progresor rápido al paciente que necesita terapia renal sustitutiva antes de los 65 años ⁽⁹⁾. De esta manera, se utilizan una serie de criterios que tratan de predecir esta necesidad:

1. La rápida progresión viene definida por una disminución del eGFR ≥ 5 ml/min/1.73 m² en un año o una disminución del eGFR ≥ 2.5 ml/min/ 1.73 m² durante 5 años o más.
2. Basándose en el volumen, se considera progresor rápido al aumento del VRT más del 5% anual en ≥ 3 medidas separadas al mínimo 6 meses (por RMN

- preferiblemente) o al volumen que corresponda con las clases 1C, 1D y 1E de la clasificación de la Clínica Mayo.
- Una medida de longitud renal $> 16,5$ cm en pacientes menores de 45 años por ecografía también se considera progresión rápida.
 - Presentar la mutación truncante en PKD1 o síntomas precoces de enfermedad (score PRO-PKD >6) también se relaciona con una peor evolución.

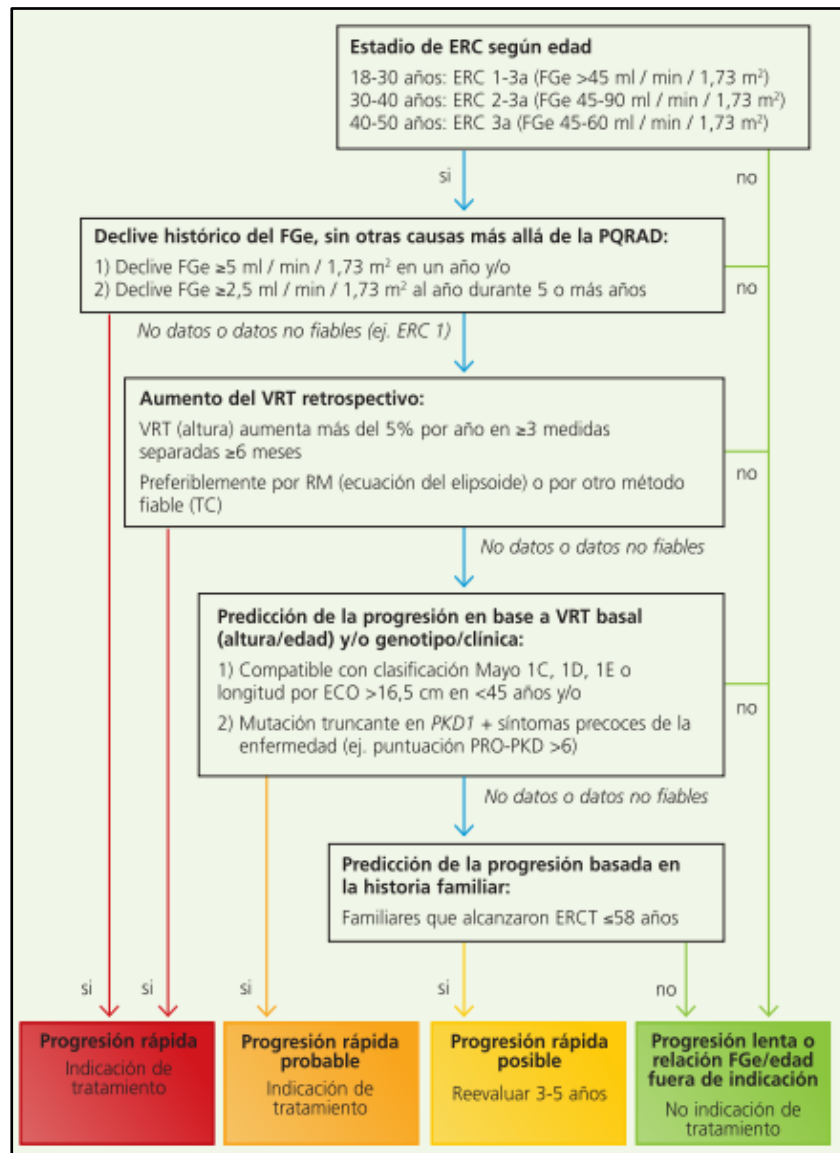


Figura 4: Algoritmo para la identificación de pacientes con PQRAD candidatos a recibir tratamiento con TOLVAPTÁN. Recomendaciones de la Sociedad Canaria de Nefrología para el tratamiento de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante en Canarias 2019.

TRATAMIENTO

Medidas generales: incluye el manejo sintomático de las complicaciones asociadas, y prevenir la pérdida de función renal. Las medidas generales incluyen el control del peso y el ejercicio aeróbico de forma regular. Se debe limitar el consumo de sal a un máximo de 5-6g/día. Además, es importante realizar automedidas de la tensión arterial, con el objetivo de diagnosticar la hipertensión de manera precoz o regularla si ya se presenta. El declive de la función renal y las complicaciones extrarrenales se encuentran muy asociadas a la presencia de hipertensión. En pacientes jóvenes (<50 años) con función renal normal se recomienda un control muy estricto (PA < 110/75 mmHg). Para el tratamiento antihipertensivo los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA), controlan la PA y aumentan el flujo sanguíneo renal. Se recomienda una ingesta suficiente de líquidos, el abandono del hábito tabáquico y evitar agentes nefrotóxicos (como los AINES). Es también fundamental el tratamiento del dolor y de las infecciones quísticas si se producen ⁽⁴⁶⁾.

Tratamiento específico: **TOLVAPTÁN:** es actualmente el único agente farmacológico aprobado para el tratamiento de la PQRAD. Su objetivo es enlentecer el desarrollo de los quistes y la insuficiencia renal en pacientes con una progresión rápida de PQRAD y estadios 1-3 de Enfermedad Renal Crónica ^(9,47).

- **Farmacología:** El TOLVAPTAN (Jinarc) es un antagonista de vasopresina que actúa disminuyendo la excreción de agua libre, reduce la osmolalidad de la orina y suprime la producción de AMPc inducida por la vasopresina (hormona antidiurética, AVP). El AMPc parece jugar un rol importante en el crecimiento del quiste al promover la proliferación de las células del quiste y la secreción de agua en su interior. De este modo el Tolvaptán disminuye la velocidad de crecimiento renal; en consecuencia, retrasa la aparición de enfermedad renal terminal y reduce la mortalidad por insuficiencia renal ⁽⁴⁸⁾.
- **Eficacia:** El Tolvaptán fue autorizado por la EMA en el año 2015 y comercializado en España desde marzo 2017. Su eficacia se fundamenta en un **estudio fase III (TEMPO 3:4)** publicado en 2012 y en un segundo **ensayo de extensión** publicado en 2017 (**TEMPO 4:4**).

○ Ensayo fase (TEMPO 3:4) ⁽⁴⁹⁾

El primer ensayo fue multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 3 años de duración y con 1.445 pacientes. Aleatoriamente se les asignó el Tolvaptán en una proporción de 2: 1 a la dosis más alta, con tres dosis dos veces al día, o placebo.

Los **criterios de inclusión** fueron la edad (18 a 50 años), una PQRAD con un volumen renal total de ≥ 750 ml según RMN y un aclaramiento de creatinina de ≥ 60 ml/ min según la fórmula de Cockcroft-Gault. El **criterio de valoración principal** fue la tasa de cambio anual en el volumen renal total. Otro criterio fue la medida del tiempo hasta la progresión clínica: el empeoramiento de la función renal (reducción del 25% de la pendiente de 1 recíproco de la concentración plasmática de creatinina, $1/P_{cr}$), dolor renal clínicamente significativo (que requiera tratamiento farmacológico o intervención), empeoramiento de la hipertensión arterial (que implique tratamiento) y empeoramiento de la albuminuria. El siguiente criterio de valoración secundario fue el cambio en la pendiente de la función renal medido a través del 1 recíproco de la concentración plasmática de creatinina.

Resultados: Durante esos tres años, se observó que la variable principal, es decir, la variación del volumen total del riñón (VRT) fue menor en los pacientes tratados con Tolvaptán (2.8% anual frente a 5.5% anual en pacientes tratados con placebos, $P < 0,001$). Sin embargo, el empeoramiento de la función renal durante el estudio tuvo escasas diferencias entre los pacientes tratados y no tratados (2,7 ml/min/1,73m² y 3,6 ml/min/1,73m², respectivamente, $P < 0,001$).

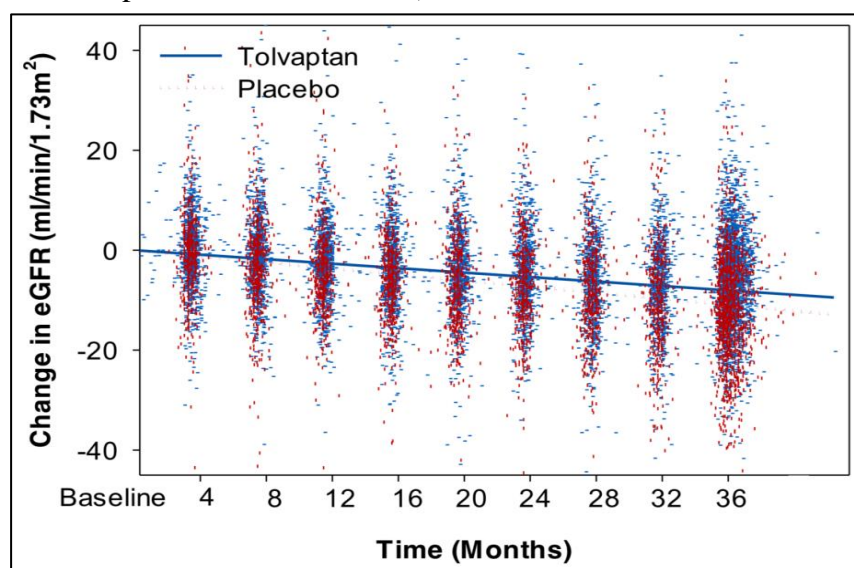


Figura 5: Cambios del eGFR en el tiempo, en pacientes tratados con Tolvaptán frente Placebo.

Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease ⁽⁴⁹⁾

En este estudio se puede comprobar que de media, tanto los tratados como los no tratados con Tolvaptán, no presentaron una progresión rápida de la enfermedad, puesto que no alcanzaron la pérdida de 5 ml ml/min/1,73m² anual. De esta manera, es difícil concluir que el Tolvaptán asegure un enlentecimiento de la enfermedad en pacientes de mayor riesgo y por tanto, progresores rápidos.

○ Ensayo de extensión multicéntrico (TEMPO 4:4)⁽⁵⁰⁾

Es un ensayo de extensión multicéntrico, abierto, cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento temprano con Tolvaptán frente al tratamiento tardío. Su duración fue de 2 años y se considera una extensión del ensayo TEMPO 3:4. Para ello se basaron en las medidas de 841 pacientes del estudio TEMPO 3:4, a los que se dividieron en dos grupos. Por un lado, los que habían recibido el Tolvaptán en el estudio anterior (tratamiento temprano) y por otro, los que recibieron en un primer momento el placebo y que, por tanto, comenzaron ahora a recibir Tolvaptán (tratamiento tardío).

Los **criterios de inclusión** fueron los mismos que se emplearon en el estudio TEMPO 3:4. En este estudio el **criterio de valoración principal** fue, de nuevo, la medida del volumen renal total anual. Otros criterios tenidos en cuenta fueron la estimación de la función renal (GFR_e a partir de la fórmula CKD EPI) y los efectos adversos.

Resultados: Los cambios en el volumen de base fueron mínimos (29,9% en los tratados de manera temprana frente a 31,9% en los tratados de forma tardía, P= 0.38). Sin embargo, el Tolvaptán parece mantener, después de 2 años del estudio TEMPO 3:4, una disminución en el deterioro de la función renal (P<0,001).

Efectos adversos: el 92,3% y el 96,5% de los sujetos tratados de manera temprana y tardía respectivamente, experimentaron al menos una reacción adversa durante los 24 meses del TEMPO 4:4. La acuareisis fue el efecto más común en los pacientes tratados de manera tardía, al ser más reciente su exposición al tratamiento. Es por ello que el tratamiento debe ser acompañado de abundantes ingestas de agua. También se produjo, con un menor porcentaje, una elevación <3 de las transaminasas.

- **Seguridad:** En el estudio TEMPO 4:4 ya se describieron sus efectos adversos. Según la Guía de la Sociedad Española de Nefrología 2020, el 65-95% de los pacientes que inician tratamiento presentan acuareisis y como consecuencia pueden desarrollar

hipernatremia. Es esencial insistir en la necesidad de beber agua. Es poco frecuente, pero se describe, una hepatotoxicidad idiosincrática con posibilidad de daño hepático grave. Con el fin de controlarlo, se deben medir las transaminasas y realizar pruebas de la función hepática mensualmente los primeros 18 meses y cada 3 meses a partir de los 18 meses ^(51,9).

Por lo tanto, queda por verse aún el efecto beneficioso de este fármaco a medio y largo plazo en los pacientes con PQRAD.

LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN LA PQRAD

¿Cómo se mide la Función Renal? - El filtrado glomerular ha sido considerado el mejor índice. Mide la depuración o aclaramiento de una sustancia. Es decir, calcula el volumen de plasma sanguíneo (en ml) que queda libre de una determinada sustancia, tras el paso por los riñones, por unidad de tiempo (en minutos).

¿Qué importancia tiene su medición? - La PQRAD es una enfermedad crónica que produce un deterioro de la función renal hasta alcanzar, de manera precoz, la ERCT. Actualmente el fármaco autorizado para su tratamiento, el Tolvaptán, tiene como objetivo enlentecer la pérdida de función renal en los pacientes que presentan **una progresión rápida**. De esta manera, para conocer la progresión es importante tener un seguimiento muy preciso de la función renal del paciente.

ESTIMACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

• Marcadores para la Estimación

En la estimación de la función renal, el marcador “ideal” es aquel que no se une a proteínas, es inerte y filtrado libremente por los glomérulos. Debe ser producido constantemente y eliminado en la orina; sin embargo, no debe ser reabsorbido, secretado o metabolizado por las células renales ⁽⁵²⁾.

El **aclaramiento sérico de creatinina** es, en la actualidad, la sustancia más empleada para evaluar la función renal. Tiene la capacidad de filtrarse libremente por el glomérulo y no se une a proteínas. No obstante, presenta limitaciones puesto que la síntesis de creatinina depende de la alimentación y de la masa muscular. Una dieta rica en proteínas, como la carne, causa un aumento de su síntesis. De la misma manera, el músculo es la mayor fuente endógena de creatinina. Una disminución en la masa

muscular (anorexia, sarcopenia o cirrosis) y una dieta deficitaria en proteínas provoca un descenso de los niveles de creatinina sérica y en consecuencia, una sobreestimación del GFR. Por otro lado, un aumento de la masa muscular por el ejercicio, una dieta hiperproteica, un tratamiento crónico con corticoides o el hipertiroidismo incrementa los niveles de creatinina e infraestima la función renal. Además, la creatinina presenta una secreción del 10% en las células tubulares renales y una mínima reabsorción por las células renales y extrarrenales, lo que provoca modificaciones en los niveles de creatinina sérica. Cuando desciende el filtrado glomerular, la secreción aumenta, alcanzando incluso el 80-100% en pacientes con enfermedad renal avanzada; sin embargo, el aumento de creatinina sérico es limitado. El aclaramiento de creatinina extrarrenal en colon también aumenta con el descenso de la función renal. Esto provoca que en casos de Enfermedad Renal Crónica los valores del filtrado glomerular se sobreestimen y se enmascare el auténtico daño renal. **El aclaramiento de creatinina** en 24 horas (CrCl 24h) también presenta los mismos problemas. Su cálculo depende en gran medida del paciente y la correcta recogida del volumen de orina en 24 horas ⁽⁵³⁾.

Esto explica una baja sensibilidad diagnóstica de la enfermedad renal crónica; y una relación entre la creatinina y la medición de la función renal (mGFR) hiperbólica, no lineal. De esta manera, un mismo valor de creatinina sérica puede asociarse a distintos valores de mGFR. Un nivel de creatinina sérica de 1,5 mg/dl puede presentarse en pacientes con filtrados entre 30 ml/min y 90 ml/min ⁽⁵³⁾.

Otro marcador empleado es la **cistatina C**, caracterizada por una producción constante y una filtración libre. Al igual que la creatinina, presenta inconvenientes. La cistatina tiene un papel en la adipogénesis al actuar como inhibidor endógeno de la catepsina, enzima proteolítica, por lo que los valores de cistatina serán superiores en pacientes con obesidad, DM tipo 2, hipertensión y síndrome metabólico. Al igual que con la creatinina, la asociación entre cistatina y la medición de la función renal (mGFR) vuelve a ser hiperbólica. Un valor de cistatina C de 1,5mg/dl se asocia a un eGFR que varía entre 30 ml/y min y 90 ml/min ⁽⁵³⁾.

- **Ecuaciones para la estimación de la función renal**

Existen más de 70 ecuaciones que estiman la tasa de filtrado glomerular (eGFR) a partir de los valores de creatinina y cistatina sérica, evitando así la recogida de orina en 24 horas. Se basan también en determinadas variables demográficas (etnia) y

antropométricas (edad, sexo, peso, talla). La primera fue publicada en 1957 y su objetivo fue el de ajustar los medicamentos aclarados por el riñón. Hoy en día, las más empleadas son la ecuación de Cockcroft and Gault de 1976, la MDRD (the Modification of Diet in Renal Disease) publicada en el año 2000 y CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration formula) del año 2009 ⁽⁵³⁾.

MEDICIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

Al contrario de la estimación de la función renal, la medición utiliza marcadores exógenos, que deben inyectarse al paciente y que presentan todas las características necesarias a un marcador de la TFG. De estos métodos existen 4 distintos: el aclaramiento de inulina, el EDTA, el DTPA y los aclaramientos de iohexol e iotalamato ⁽⁶⁵⁾. De todos estos, el **aclaramiento de iohexol** ha sido considerado el método más seguro, fiable y sencillo para medir la función renal. Se trata de un agente de contraste no iónico y de baja osmolaridad. Es excretado en orina sin ser metabolizado con una recuperación del 100% dentro de las 24 horas posteriores a la inyección. Además, no ha presentado efectos secundarios graves ni toxicidad. Su aplicación consiste en una única punción intravenosa en la que se inyecta el marcador (5 ml en 2 minutos) y mediciones sucesivas tomadas por mínimas muestras de sangre, durante las siguientes 4-8h. Además, no es un método extremadamente caro, con un precio que ronda los 100-200 euros ⁽⁵⁴⁾.

DIFERENCIAS ENTRE LA FUNCIÓN RENAL MEDIDA Y LA ESTIMADA

En las últimas décadas, distintos estudios han evaluado el error de las fórmulas de estimación a la hora de evaluar la función renal. Una revisión reciente ha observado que el error medio de las fórmulas existentes es de alrededor del $\pm 30\%$ de la función renal real ⁽⁵³⁾. Esto quiere decir que para un paciente con una TFG de 60 ml/min una fórmula puede estimar la función renal con una variabilidad de entre 42 a 78 ml/min. Este error es inaceptable desde un punto de vista clínico. Esta baja precisión y exactitud de las fórmulas se ha visto en distintas poblaciones clínicas: diabetes ^(63,64), trasplante renal ^(61,62), pacientes con enfermedad renal crónica ^(58,59,60), entre otras. Es importante destacar que el error de las fórmulas de estimación se ha estudiado poco en los pacientes con PQRAD ⁽⁵³⁾. Además, no todas las fórmulas se han evaluado en esta población. Por lo tanto, saber el grado de error de las fórmulas de estimación en esta población, que está a riesgo de presentar una pérdida acelerada de la función renal en el tiempo y desarrollar ERC terminal es fundamental, tanto para la clínica diaria como para la investigación.

HIPÓTESIS

“La fiabilidad de las fórmulas de estimación a la hora de reflejar la verdadera función renal de los pacientes con PQRAD es baja, lo que puede tener serias consecuencias clínicas”

OBJETIVOS

- 1.- Analizar el grado de acuerdo entre distintas fórmulas de estimación y la función renal medida en pacientes con PQRAD.**
- 2.- Analizar si las fórmulas basadas en la cistatina-c son superiores en términos de precisión y exactitud que las fórmulas que utilizan creatinina.**

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo de 234 pacientes diagnosticados de PQRAD en las consultas de Nefrología de 3 Hospitales españoles: Hospital Universitario de Canarias (HUC, Tenerife), Hospital Universitario Dr. Negrín (HUDN, Gran Canaria) y el Hospital Fundación Jiménez Díaz (FDJ-MADRID). Los pacientes fueron sometidos a la medición de la función renal con el aclaramiento plasmático del iohexol y se estimó la función renal con un amplio grupo de fórmulas que utilizan la creatinina y/o la cistatina.c.

PACIENTES Y DISEÑO

- **Criterios de inclusión:** (a) edad > 18 años, (b) diagnóstico de PQRAD según criterios estándar (*), (c) estabilidad clínica: ausencia de insuficiencia renal aguda, infección activa o enfermedad cardiovascular en los 3 meses previos a la inclusión.
- **Criterios de exclusión:** (a) alergia al yodo o reacción adversa a algún medio de contraste, (b) neoplasia activa, (c) uremia o diálisis inminente, (d) enfermedad psiquiátrica grave, (e) embarazo o lactancia.

(*) Diagnóstico de la poliquistosis: constatación de quistes en pruebas de imagen (ecografía o resonancia magnética). El número de quistes que confirma la enfermedad viene definido por los criterios ecográficos de Ravine y Pei y de resonancia magnética (Tablas 2 y 3).

VARIABLES PRINCIPALES: Se estudiará el grado de error de las fórmulas de estimación de la función renal cuando se comparan con la medición por un patrón de referencia, el aclaramiento plasmático del iohexol.

- **Función renal medida con el aclaramiento plasmático del iohexol:** Este método se considera un patrón de referencia para medir el GFR según explicado en la introducción.
- **Función renal estimada por fórmulas:** Se estimará la función renal con un grupo de 51 fórmulas basadas en la creatinina sérica, en la cistatina-c y aquellas que emplean ambos marcadores.

VARIABLES SECUNDARIAS:

- **Variables generales y antropométricas:** edad, sexo, talla, peso e IMC (en kg/ m²).
- **Antecedentes:** (a) hipertensión tratada con diuréticos/ betabloqueantes/ Ca antagonistas/ IECA o ARA II, (b) dislipemia tratada con fibratos o estatinas, (c) diabetes tratada de forma oral o con insulina, (d) hiperuricemia con tratamiento o no de alopurinol y (e) tabaco: nunca/exfumador/fumador actual.
- **Variables de la poliquistosis:** Antecedentes familiares de PQRAD (mutación si estudio), edad al diagnóstico, edad de tratamiento de diálisis del familiar y complicaciones quísticas (rotura, infección, hematuria, dolor).

PROCEDIMIENTOS

- **Función renal medida por el aclaramiento plasmático de iohexol:** a primera hora de la mañana se inyectaban 5 ml de iohexol (Omnipaque 300, GE Healthcare) por vía intravenosa periférica durante 2 min. Posteriormente, se obtenía sangre venosa capilar mediante punción digital. El tiempo entre punciones se determinó según el Filtrado Glomerular Estimado por ecuación CKD-EPI: (a) pacientes con eGFR <40ml/min/1,73 m²: a los 120, 180, 240, 300, 360, 420 y 480 min; (b) pacientes con eGFR>40 ml/min/ 1.73m²: a los 120,150, 180, 210 y 240 min. De cada punción se tomó un volumen fijo de gota de sangre a través de una pipeta capilar y se depositó en un filtro de papel. El iohexol se midió en manchas de sangre seca (**DBS**, Dried Blood Spots). Este método mostró una excelente concordancia con el análisis de plasma, que es el gold estándar, por lo que ambos pueden considerarse intercambiables ⁽⁵⁴⁾. Los niveles plasmáticos de iohexol se midieron por **cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)** en el laboratorio de Función Renal de la Facultad de Medicina de la Laguna. El procedimiento se realizó en cada uno de los tres centros y las muestras fueron analizadas en el HUC.
- **Medición de creatinina y cistatina-c:** el mismo día del procedimiento anterior se obtenían muestras para medir los niveles de creatinina sérica y cistatina-c. La creatinina (mg / dL) se midió mediante creatinina rastreada por IDMS (ensayo enzimático). Los niveles de cistatina-c (mg / L) se midieron mediante inmunonefelometría utilizando el Sistema BN II (Siemens Healthcare Diagnostics) en el Laboratorio Central del HUC.

- **Filtrado Glomerular Estimado:** mediante 51 ecuaciones: 28 basadas en creatinina, 19 basadas en cistatina-C y 4 que utilizan ambos marcadores.
- **Análisis estadístico:** La relación entre el mGFR y el eGFR se evaluó mediante los siguientes tests específicos: coeficiente de **correlación de concordancia (CCC)**, **índice de desviación total (TDI)** y **la probabilidad de cobertura (cp)**. El CCC varía de 0 a 1 y es una estadística que combina componentes significativos de exactitud y de precisión. Un CCC superior a 0,9 refleja la concordancia óptima entre los dos tipos de mediciones. **TDI** es una medida que captura una gran cantidad de datos dentro de un límite para medir las diferencias permitidas entre dos medidas. El TDI empírico se calculó para un TDI teórico del 10% y una probabilidad de cobertura del 90%. De acuerdo con este nivel de TDI, definimos como sesgo aceptable entre la mGFR y eGFR un 10%. Esto se basa en informes anteriores y en la reproducibilidad del método en el laboratorio del HUC, que es <7%. La **cp** varía de 0 a 1 y es una estadística que estima si un TDI dado es menor que un porcentaje fijo preestablecido. La concordancia entre las fórmulas y la mGFR se evaluó con las fórmulas ajustadas y no ajustadas de la superficie corporal (BSA).

Cuando la eGFR ya estaba ajustada, revertimos el ajuste del resultado, aplicando la siguiente fórmula ($GFR \text{ ajustada} = GFR \text{ no ajustada} / BSA \times 1,73$). BSA fue calculado por la fórmula de Du-Bois ($BSA = 0.007184 \times Weight^{0.425} \times Height^{0.725}$)

Para el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico AGP (Agreement Programme) v.10 (Geiko, SP) disponible en: <http://investigacion.chuc.es/2011-09-10-20-17-00/area-de-metodologia>. Se basa en el código R desarrollado originalmente por Lawrence Lin y Yuyue. AGP fue desarrollado para simplificar el uso de la herramienta proporcionada en el paquete del acuerdo R.

RESULTADOS:

PACIENTES

Analizamos 234 pacientes de los tres hospitales: HUC (n= 120, 51%), FJD (n=64, 28%) y el H Doctor Negrín (n=49, 21%). La edad media de los pacientes fue de 45 años (14 SD), 53% mujeres y 47% hombres. El 67% de los pacientes presentaba hipertensión arterial. La dislipemia, la hiperuricemia y la obesidad fueron también enfermedades frecuentes: se observaron en el 26%, 21% y 20% de la muestra, respectivamente.

En los datos referentes a la PQRAD, la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico fue a los 31 años (22-44) y con historia familiar positiva (83%). El volumen renal medio (TKV) fue de 1008 (635-1941) por ecografía y 1639 (866-2742) por RMN.

N		234		FUNCIÓN RENAL	
HUC – FJD - H Negrin		120 (51) - 65 (28)		Medida GFR (iohexol)	71 [44-97]
		- 49 (21)		> 90 ml/min (n - %)	75 (32)
Edad (años)		45 (14)		60-90 ml/min	70 (30)
Sexo (N-% varón)		109 (46)		30-60 ml/min	55 (24)
Peso (kg)		76 (16)		<30 ml/min	34 (14)
Talla (cm)		170 (10)		Creatinina sérica (mg/dL)	1.12 [0.9-1.7]
IMC (Kg/m2)		26 (5)		Cistatina-c sérica (mg/L)	1.12 [0.8-1.7]
IMC > 30kg/m2		47 (20)		eGFR (MDRD)	66 (31)
HIPERTENSIÓN (N-%)		158 (67)		eGFR (CKD-EPI cr)	73 (35)
<i>Diuréticos</i>		42 (18)		eGFR (CKD-EPI cy)	75 (38)
<i>Betabloqueantes</i>		29 (12)		eGFR (CKD-EPI cr+cy)	73 (36)
<i>Calcio Antagonistas</i>		27 (11)		Proteinuria - mg/24h	160 (99-260)
<i>IECA</i>		40 (17)		Albúmina/creatinina - mg/g	30 (12-99)
<i>ARA II</i>		100 (43)		PQRAD	
<i>Simpaticomiméticos</i>		12 (5)		Edad al diagnóstico	31 [22-44]
DISLIPIDEMIA (N-%)		60 (26)		Historia Familiar (si)	194 (83)
<i>Fibratos (N-%)</i>		5 (8)		Volumen renal por ecografía	1008 (635-1941)
<i>Estatinas (N-%)</i>		43 (18)		Volumen renal por RMN	1639 (866-2742)
DIABETES (N-%)		18 (2)			
HIPERURICEMIA (N-%)		50 (21)			
TABACO					
<i>Nunca</i>		145 (62)			
<i>Exfumador</i>		44 (19)			
<i>Fumador</i>		38 (16)			

Tabla 5: Resultados de las variables en los 234 pacientes con PQRAD.

FUNCIÓN RENAL MEDIDA (mGFR)

El valor de GFR por aclaramiento plasmático de iohexol medio fue de 71 ml/min (\pm 27) (Tabla 5). El valor medio de creatinina sérica fue de 1,12 (IQR:0.9-1.7) y el valor de cistatina sérica fue de 1,12 (0,8-1,7). Con respecto a los estadios de CKD, se dio la siguiente distribución: estadio 1 (32%), estadio 2 (30%), estadio 3 (24%) y estadio 4-5 (14%). La proteinuria media fue de 160 mg en 24 horas (99-260 mg/24h) y el cociente albúmina/ creatinina medio fue de 30 mg/g (12-99 mg/g) (Tabla 5).

FUNCIÓN RENAL ESTIMADA POR FÓRMULAS (eGFR)

La función de las ecuaciones más empleadas en la clínica: el eGFR por MDRD fue 66 ml/min (± 31), el eGFR por CKD EPI de creatinina fue 73 ml/min (± 35), el eGFR por CKD EPI cistatina fue 75 ml/min (± 38) y el eGFR por CKD EPI creatinina/cistatina fue de 73 ml/min (± 36) (Tabla 5).

GRADO DE ACUERDO ENTRE LA eGFR Y LA mGFR

En general, el error de cualquier fórmula de las 51 evaluadas fue amplio y frecuente, indicando un pobre acuerdo entre los valores de mGFR y eGFR.

Fórmulas que utilizan la creatinina: el TDI promedio fue de 53%, con un rango de 37 (Jelliffe-2) a 121 (Mogensen) (Tabla 6). A modo de ejemplo, la fórmula MDRD tenía un TDI de 42, lo que significa que el 90% de las estimaciones de GFR mostraron un error que oscilaba entre -42% y +42% en comparación con el mGFR.

El **CCC promedio** fue de 0,9 para todas las fórmulas, lo que refleja un nivel moderado de precisión y exactitud, que va de 0,75 (Mogensen) a 0,94 (Lund-Malmö y CKD EPI) (Tabla 6).

Finalmente, el **cp promedio** fue de 29 para todas las fórmulas, indicando que más del 71% de las estimaciones tenían un error mayor a $\pm 10\%$ (Tabla 6).

Fórmulas que utilizan la cistatina-c: El **TDI promedio** fue de 64%, con un rango de 43 (CKD EPI) a 108 (Grubbs 2009) (Tabla 6). A modo de ejemplo, la fórmula de Jonsson tenía un TDI de 61, lo que significa que el 90% de las estimaciones del GFR mostraron un error oscilante entre -61% y +61% en comparación con el mGFR.

El **CCC promedio** fue de 0,87 para todas las fórmulas, lo que refleja un nivel moderado de precisión y exactitud, que abarca de 0,72 (Perkins) a 0,93 (CKD EPI).

Finalmente, el **cp promedio** fue de 25 para todas las fórmulas, indicando que más del 75% de las estimaciones tenían un error mayor a $\pm 10\%$. Ninguna fórmula mostró el 90% de las estimaciones dentro de los límites de error de $\pm 10\%$ en comparación con la función renal medida con iohexol.

Fórmulas a base de creatinina y cistatina-c: El **TDI promedio** fue de 40% variando de 33 (Stevens) a 51 (FAS) (Tabla 6). A modo de ejemplo, la fórmula CKD-EPI tuvo un TDI de 34, lo que significa que el 90% de las estimaciones de GFR mostraron un error

que varió de -34% a +34% al comparar con el mGFR. El **CCC promedio** fue de 0,93 para todas las fórmulas, lo que refleja un nivel moderado de precisión y exactitud, que van de 0,89 (FAS) a 0,95 (CKD EPI).

Finalmente, el **cp promedio** fue de 35 para todas las fórmulas, lo que indica que más del 65% de las estimaciones tenían un error mayor a $\pm 10\%$.

FÓRMULAS BASADAS EN LA CREATININA							
	CCC	TDI	C _p		CCC	TDI	C _p
Effersøe	0.92 (0.90)	44 (49)	33 (30)	aMDRD	0.93 (0.92)	42 (46)	34 (32)
Edward-White	0.89 (0.86)	51 (56.7)	29 (27)	Wright	0.91 (0.89)	49 (53)	28 (25)
Jelliffe-1	0.88 (0.85)	63 (70)	25 (23)	MCO	0.90 (0.88)	57 (63)	26 (24)
Mawer	0.91 (0.89)	52 (56)	27 (25)	Sobh	0.81 (0.78)	85 (92)	1 (12)
Jelliffe-2	0.94 (0.93)	37 (40)	38 (35)	Virga	0.93 (0.92)	39 (43)	36 (33)
Cockcroft-Gault	0.92 (0.90)	46 (51)	30(28)	CHUQ	0.80 (0.76)	95 (106)	18 (17)
Björnsson	0.89 (0.87)	55 (60)	25 (22)	CKD-EPI-cr	0.94 (0.93)	39 (42)	37 (34)
Mogensen	0.75 (0.70)	121 (135)	15 (14)	Lund-Malmö	0.89 (0.87)	57 (62)	26 (2)
Hull	0.91 (0.89)	53 (57)	26 (24)	Lund-Malmö	0.92 (0.90)	46 (50)	30 (28)
Gates	0.94 (0.93)	38 (42)	37 (35)	Lund-1	0.93 (0.91)	38 (42)	37 (34)
Walser	0.93 (0.92)	39 (43)	36 (34)	Lund-2 (LBM)	0.86 (0.8)	69 (75)	20 (18)
Davis Chandler	0.90 (0.88)	53 (59)	28 (26)	Lund-Malmö	0.94 (0.93)	37 (40)	38 (35)
BaracsKay	0.82 (0.79)	61 (67)	26 (24)	Lund-Malmö	0.92 (0.90)	47 (52)	30 (28)
Martin	0.90 (0.87)	52 (56)	27 (25)	FAS-cr	0.90 (0.88)	49 (53)	30 (27)
FÓRMULAS BASADAS EN LA CISTATINA-C							
	CCC	TDI	CP		CCC	TDI	CP
Le Bricon	0.83 (0.79)	69 (72)	23 (21)	Jonsson	0.89 (0.87)	61 (67)	27 (42)
Tan	0.90 (0.87)	51 (56)	29 (27)	Stevens-1	0.9 (0.89)	49 (54)	30 (28)
Hoek	0.90 (0.88)	48 (53)	31 (29)	Stevens-2	0.92 (0.9)	45 (50)	32 (30)
Larsson	0.91 (0.88)	51 (56)	29 (27)	Tidman	0.89 (0.87)	58 (6)	26 (24)
Perkins	0.72 (0.68)	104 (113)	10 (8)	Grubb-2009	0.81 (0.77)	108 (12)	17 (15)
Orebro	0.82 (0.79)	88 (96)	17 (15)	Hojs	0.84 (0.81)	71 (78)	20 (18)
Grubb-2005	0.86 (0.83)	84 (93)	20 (19)	Grubb-2014	0.92 (0.90)	47 (52)	31 (29)
Rule-cy	0.90 (0.87)	56 (62)	27 (25)	CKD-EPI-cy	0.93 (0.9)	43 (4)	33 (31)
MacIsaac	0.88 (0.85)	57 (62)	26 (24)	FAS-cy	0.83 (0.8)	70 (77)	21 (19)
Arnal-Dade	0.91 (0.88)	53 (58)	29 (26)				
FÓRMULAS BASADAS EN LA CREATININA – CISTATINA C							
	CCC	TDI	CP		CCC	TDI	CP
Ma	0.93 (0.92)	43 (47)	33 (30)	CKD-EPI-cr-	0.95 (0.94)	34 (37)	40 (37)
Stevens	0.95(0.94)	33 (37)	41(38)	FAS-cr-cy	0.89 (0.87)	51 (56)	27 (24)

Tabla 6: Acuerdo entre la función renal medida por iohexol y la estimada por distintas fórmulas. Fórmulas: índice de desviación total (TDI); correlación de concordancia (CCC) y la probabilidad de cobertura (cp).

Correlación entre la función renal medida y la estimada. En concordancia con los resultados estadísticos observados con anterioridad, el “plot” entre la función renal medida y la estimada muestra una gran variabilidad (*Figura 6*). Por ejemplo, para un mismo valor de mGFR de 66 ml/min/1.73m², los valores de estimación por MDRD se comprenden entre 50 y 110 ml/min/1.73m² (*Figura 6A*). Para un valor de mGFR de 109 ml/min, las estimaciones por ecuación CKD EPI cistatina variaron de 60 a 170 ml/min (*Figura 6C*). Resultados similares se observaron para las otras fórmulas analizadas.

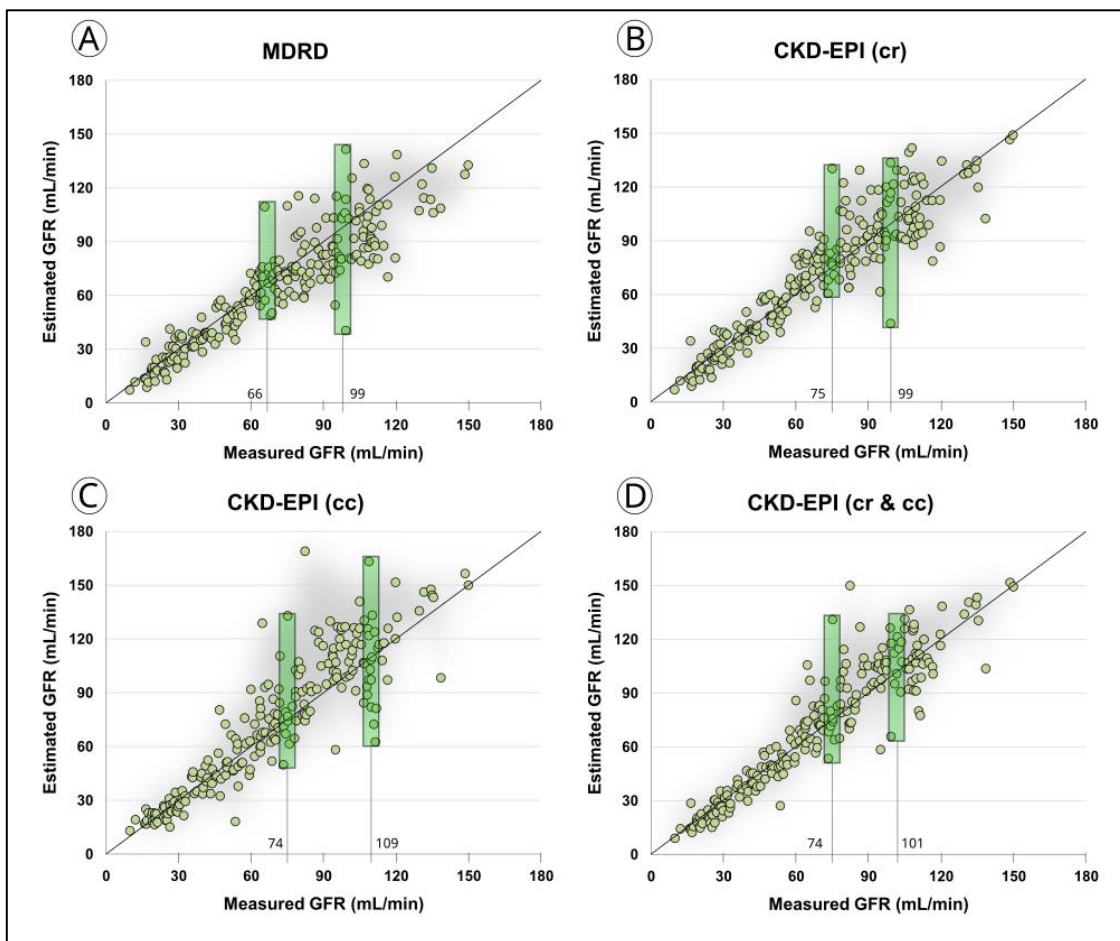


Figura 6: Correlación entre la estimación del filtrado glomerular (eGFR) y la medida (mGFR). *MDRD:* abbreviated Modification of Diet in Renal Disease. *CKD-EPI:* Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

La función renal estimada (eGFR) tiene un error muy variable y frecuente al reflejar la función renal medida.

Variabilidad del error del eGFR a la hora de estimar un valor fijo de mGFR. La Figura 7 muestra el margen de error de las tres ecuaciones CKD EPI y la MDRD en los pacientes que con un mGFR de 60 ml/min. La misma fórmula daba dos valores distintos de eGFR para un mismo mGFR en pacientes distintos. Las estimaciones muestran un error aleatorio, los eGFR calculados con una misma fórmula (CKD EPI creatinina) fueron de 46 ml/min, 75 ml/min o 90 ml/min. Para el MDRD fueron desde 52 ml/min o de 75 ml/min. Esto habla de un claro error aleatorio.

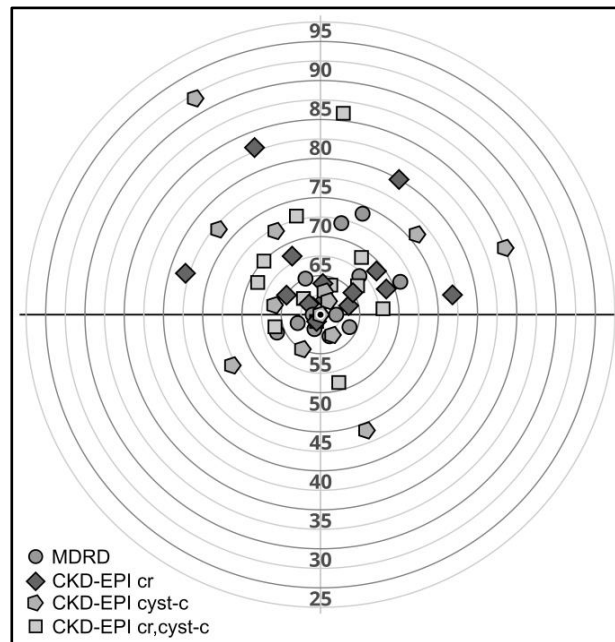


Figura 7: Representación de los casos con un mGFR de 60 ml/min y sus respectivos valores de eGFR para las siguientes fórmulas. MDRD: *abbreviated Modification of Diet in Renal Disease*. CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

El error en el cálculo de la función renal estimada es aleatorio: para pacientes con un mGFR idéntico, el eGFR calculado por una misma ecuación puede dar gran variedad de resultados.

Ejemplos de casos clínicos con el mismo mGFR. La Tabla 7 muestra el error del eGFR en 14 pacientes. Los casos fueron seleccionados por parejas con un mismo o similar valor de mGFR. Los eGFR fueron calculados por 4 ecuaciones diferentes: MDRD, CKD EPI creatinina, CKD EPI creatinina y CKD EPI creatinina/cistatina.

En los casos 1 y 2 el valor de mGFR fue de 16 m/min mientras que las cuatro fórmulas tendieron a sobrestimar en el caso 1 (34 ml/min, 25 ml/min y 29 ml/min), tres fórmulas infraestimaron en el caso 2 (13 ml/min, 14 ml/min, 14 ml/min), y una calculó el mismo valor real mGFR (16.8 ml/min calculado por CKD EPI creatinina en el caso 2).

Para el caso 4, con un mGFR de 21 ml/min, las 4 ecuaciones sobreestimaron. Con las fórmulas MDRD y CKD EPI creatinina, el eGFR fue de 24 ml/min. Por otro lado, con las ecuaciones de CKD EPI cistatina y CKD EPI creatinina/cistatina el valor eGFR fue 22 ml/min.

En el caso 7 y 8, para un mGFR de 45 (caso 7) y 46 ml/min (caso 8), las cuatro fórmulas infraestimaron en el caso 7 (32.9 ml/min, 35.3 ml/min, 43.4 ml/min y 38 ml/min) y sobrestimaron en el caso 8 (55.8 ml/min, 58.8 ml/min, 56.3 ml/min y 56.9 ml/min) el valor medido real.

En el caso 6, para un mGFR de 30.4 ml/min, todas las fórmulas sobreestimaron (38.4 ml/min, 38.9 ml/min y 31,7 ml/min), a excepción de la ecuación CKD EPI cistatina que infraestimó (27.9 ml/min).

Los resultados obtenidos permiten concluir que el cálculo del GFR presenta un error frecuente, variable, amplio y muy aleatorio. Para un mismo valor mGFR, el valor obtenido mediante las fórmulas es impredecible.

Case	mGFR	aMDRD	CKD-EPI-cr	CKD-EPI-cy	CKD-EPI-crcy
1	16.4	34.1	34.1	25.1	28.6
2	16.6	13.3	14.2	16.8	14.5
3	20,3	12,1	12,4	19,8	14,8
4	20,8	24,3	24,7	22,5	22,7
5	29,5	19,5	21,1	23,5	21,1
6	30,4	38,4	38,9	27,6	31,7
7	45,2	32,9	35,3	43,4	38,0
8	46,4	55,8	58,8	56,3	56,9
9	65,7	109,5	95,4	93,1	97,1
10	68,0	48,9	52,9	62,4	56,7
11	77,9	59,6	68,4	64,6	64,7
12	79,6	115,6	122,3	107,2	114,4
13	94,9	54,6	61,6	58,2	58,5
14	95,4	115,3	105,8	98,4	102,9

Tabla 7: eGFR y mGFR en un grupo representativo de 14 pacientes. MDRD: abbreviated Modification of Diet in Renal Disease. CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

DISCUSIÓN:

En este estudio multicéntrico estudiamos el error de las fórmulas de estimación de la función renal comparadas con la medición por aclaramiento plasmático del iohexol en pacientes con PQRAD. Se constató que el error de las fórmulas es frecuente, variable, y aleatorio. Las sobreestimaciones como las infraestimaciones de la función renal real fueron muy frecuentes y en muchos casos impredecibles.

Evaluamos un grupo homogéneo de 234 pacientes con PQRAD de tres centros hospitalarios españoles donde todos los grupos de ERC estaban representados, desde enfermedad renal avanzada (pre-diálisis) pasando por la enfermedad renal crónica, la función renal normal e incluso la hiperfiltración glomerular. La medición de la función renal se obtuvo mediante un patrón de referencia: el aclaramiento plasmático de iohexol, que fue centralizado en el centro de Tenerife. Por otro lado, la función renal se estimó mediante 51 fórmulas, basadas tanto en la creatinina como en la cistatina. Además, el grado de acuerdo entre la función renal estimada por fórmulas y la medida se realizó con estadísticos apropiados, como el TDI, CCC y cp.

El principal hallazgo del estudio fue que el error de cualquier fórmula de estimación fue amplio, variable, frecuente y aleatorio. A modo de ejemplo, la fórmula MDRD, una de las más utilizadas hasta la fecha, presentó un TDI de 42%, por lo que el 90% de las estimaciones variaban alrededor de un -42% y +42% de la función renal real. El cp fue de 34, indicando que más del 66% de las estimaciones tenía un error superior a $\pm 10\%$. El CCC calculado fue de 0,93, reflejando un nivel moderado de precisión. Resultados similares se observaron para todas las fórmulas evaluadas.

La explicación de este fenómeno no es simple ni sencilla y depende de muchos factores. Hemos identificado los siguientes problemas relacionados con el error de las fórmulas.

CREATININA / CISTATINA: dos marcadores poco precisos de la función renal

El valor de **creatinina** ha sido considerado durante años el marcador ideal para calcular el GFR. Se considera que se produce constantemente y elimina por la orina. Sin embargo, presenta limitaciones:

1. Su síntesis aumenta en pacientes con dietas ricas en proteínas, en pacientes que realizan importante ejercicio físico, en pacientes con tratamiento crónico de corticoides y en pacientes con hipertiroidismo. Una secreción aumentada conduce una infraestimación de la función renal.
2. Su síntesis disminuye en pacientes con dietas hipoproteicas o con pérdida de masa muscular (sarcopenia, cirrosis, anorexia). Una infraestimación del valor de creatinina sobreestima el GFR.
3. La creatinina se secreta en un 10% por las células tubulares renales, y esta secreción alcanza el 80-100% en pacientes que presentan un descenso del GFR.
4. El aclaramiento extrarrenal en el colon se ve aumentado en pacientes con un descenso del GFR.

Por lo tanto, el valor de creatinina puede sobreestimar e infraestimar el GFR. Para demostrar este hecho, hemos construido la siguiente gráfica que representa la relación entre la creatinina y el mGFR en los 234 pacientes del estudio.

Tal y como se observa en la gráfica, un mismo valor de creatinina puede dar diferentes resultados de mGFR. Por ejemplo, con una creatinina de 1,4 el GFR se puede encontrar entre 82 ml/min y 26 ml/min ⁽⁵³⁾.

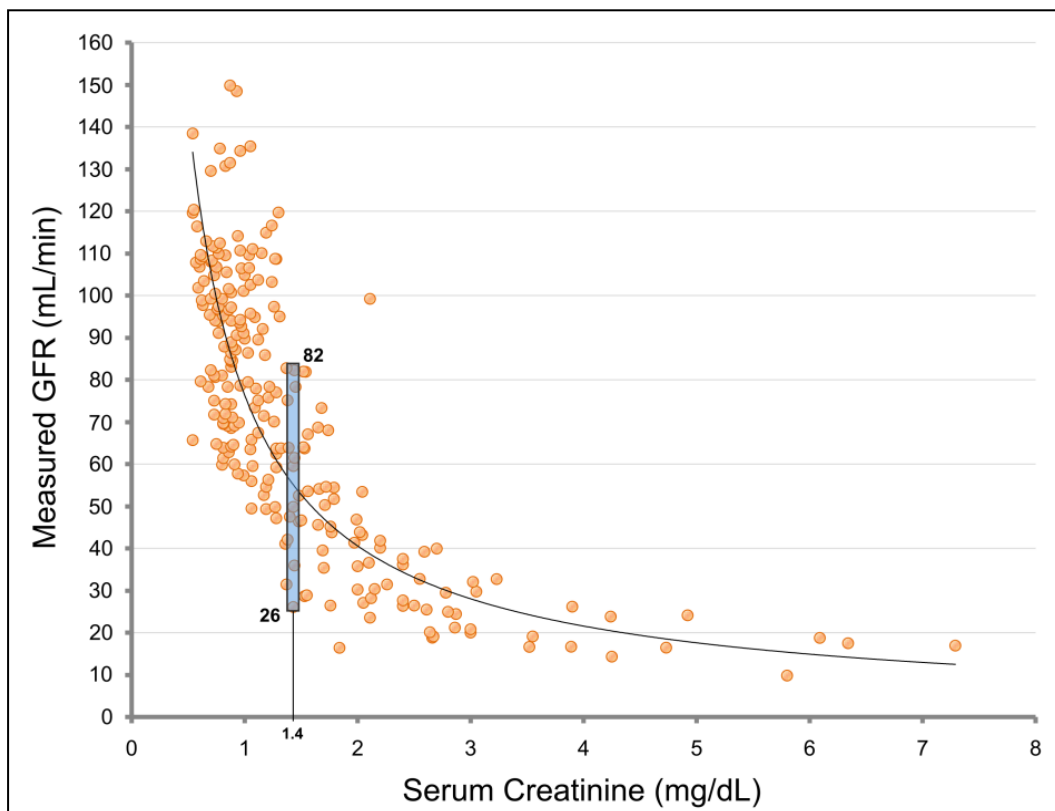


Figura 8: Relación entre el mGFR y sus respectivos niveles de creatinina sérica.

Otro marcador más reciente es la **cistatina**. Esta también tiene sus inconvenientes al presentar un importante papel en la adipogénesis. Los pacientes con síndrome metabólico presentarán valores superiores de creatinina y una infraestimación de su función renal. En la gráfica se constata que un mismo valor de cistatina (1,4) puede darse con mGFR distintos, de 76ml /min y de 46 ml/min.

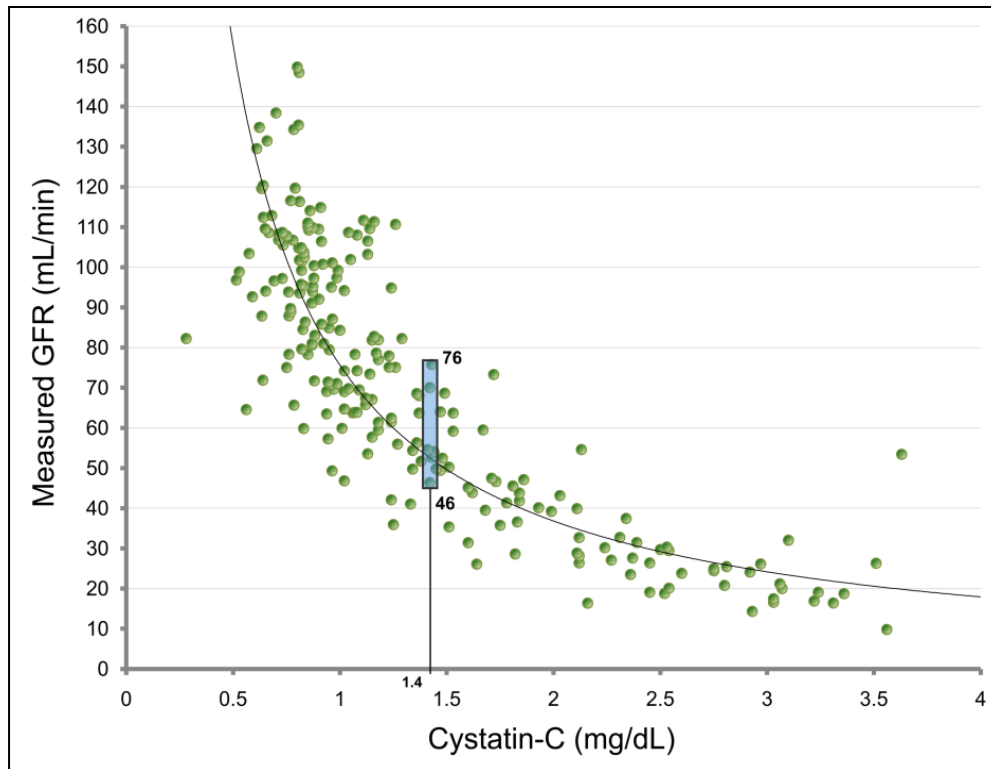


Figura 9: Correlación entre los valores de mGFR y sus respectivos niveles de cistatina

De este modo se constata que existe una pobre relación entre los niveles de creatinina y cistatina, y el filtrado glomerular real o medido. Para el cálculo del eGFR se emplean estos marcadores, por lo que se sospecha un error difícil de corregir.

EL ERROR DE LA CREATININA Y LA CISTATINA SE TRASLADA A LAS FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN

Como se muestra en las siguientes figuras, el error entre el mGFR y los marcadores de la función renal se traslada a las fórmulas de estimación. Es decir que la variabilidad entre la creatinina o la cistatina y el mGFR no se corrige por los algoritmos matemáticos utilizados en las ecuaciones.

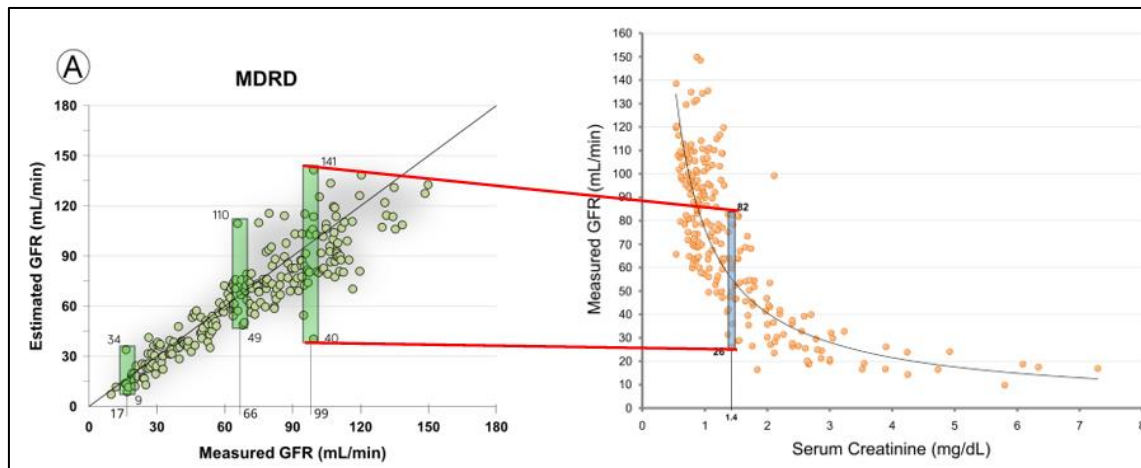


Figura 10: Relación entre el error de la creatinina y las fórmulas de creatinina con el mGFR

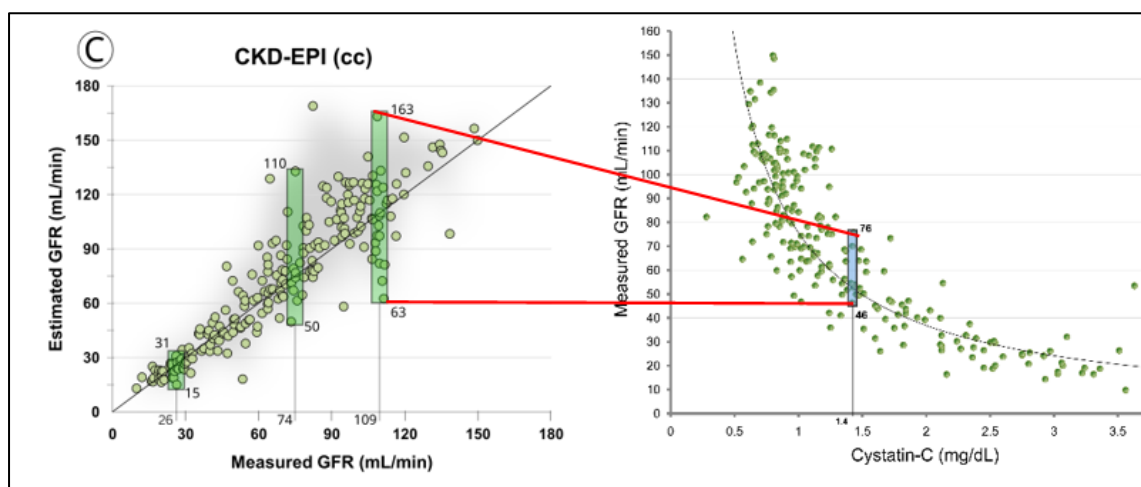


Figura 11: La variabilidad de la cistatina c y el error de la fórmula CKD EPI cistatina cuando se compara con el mGFR.

CARACTERÍSTICAS DEL ERROR DE LAS FÓRMULAS

- **Error frecuente:** El TDI medio fue de entre un 40-50% lo que quiere decir que la gran mayoría de las estimaciones presentan un error entre un 40-50% de la función renal real. Esto quiere decir con claridad que el error es muy frecuente.
- **Error variable:** no es un error fijo, la misma ecuación para un paciente puede sobreestimar en un 20% y para otro paciente sobreestimar en un 40%, sin tener una razón clara para ello. Este se ve claramente en la figura 7.
- **Error aleatorio:** es decir que es imposible de predecir, o en pocas palabras que una vez una formulas pueden sobreestimar y otra infraestimar un mismo valor de mGFR. Este error también se observa en la figura 7 y en la tabla de ejemplos, donde para valores similares, la misma fórmula podía dar un valor exacto, más alto o más bajo del mGFR.

Consecuencias del error: las consecuencias de la frecuencia, variabilidad y aleatoriedad del error en el cálculo del eGFR son múltiples y graves.

En primer lugar, no se puede realizar una adecuada evaluación del grado de disfunción renal del paciente con PQRAD. Por ejemplo, un paciente con un mGFR de 40 ml/min, el eGFR puede variar desde 30 ml/min a 60 ml/min. Esto repercute también al clasificar la función renal según los estadios ERC. Un paciente con un eGFR de 60 ml/min se encuentra en un estadio II; mientras que un resultado de 30 ml/min es un estadio IIIb. En el primer caso se sobreestima el valor real y, por tanto, el seguimiento del paciente se haría con menor frecuencia del realmente necesario. Mientras que, en el segundo caso, al infraestimar la función renal, el paciente sería considerado de mayor gravedad. Esta variabilidad en el cálculo complica la valoración de la progresión. Independientemente de la función renal real (mGFR), el eGFR puede cambiar según se calcule con una ecuación u otra. Es muy complicado valorar si la pérdida que se ha producido entre una y otra estimación al año es importante, puesto que ambas pueden estar sometidas a errores aleatorios. En el caso de que una primera eGFR se haya infraestimado y el cálculo al año se haya sobreestimado, a pesar de constatarse pérdida de la función renal, esta sería menos grande de la real.

Este hecho tiene grandes repercusiones en la decisión del TOLVAPTÁN, único tratamiento existente para tratar la poliquistosis renal. Los pacientes que se beneficiarían del tratamiento son los pacientes menores de 50 años, que se encuentren entre el estadio 1-3 de ERC (con un eGFR > 45 ml/min) y que presenten al menos un criterio de rápida progresión. Un paciente con un mGFR de 40 ml/min puede presentar debido al error un eGFR de 60 ml/min y ser excluido de la valoración.

Nuestro estudio está en línea con otros pocos estudios que han evaluado este mismo tema. Un estudio transversal de Oskov et al. en 2009⁽⁵⁵⁾, con 101 pacientes, demostraba que el 10-25% de los pacientes presentaban un eGFR (calculado por las ecuaciones MDRD creatinina, CKD EPI cistatina y MDRD cistatina) superior a $\pm 30\%$ cuando se comparaba con la medición mGFR por Cr-EDTA. Se publicaron también dos estudios longitudinales Spithoven et al. 2012⁽⁵⁷⁾ y Ruggenti et al. 2013⁽⁵⁶⁾ en los que se calculó el eGFR mediante MDRD creatinina y CKD EPI creatinina, y se midió el GFR mediante Iohexol y I-iothalamate, respectivamente. En el primero se obtuvo en el 46-50% de los pacientes un error del eGFR de los pacientes superior a $\pm 10\%$ al compararlo con el

mGFR. Además, en el estudio de Ruggenti et al., se constató una disminución en el mGFR frente al eGFR.

Además, nuestro estudio tiene limitaciones que vale la pena destacar. En primer lugar, es un estudio transversal por lo que no podemos extrapolar nuestros hallazgos a la evaluación de la función renal en el tiempo. Nuestra población en su mayoría de origen caucásica, por lo que no podemos trasladar con nuestro estudio del grado de error de las ecuaciones en otras poblaciones.

CONCLUSIÓN

Para concluir, el error de las fórmulas de estimación, podríamos decir de cualquier fórmula, ya sea basada en creatinina y/p cistatina-c, es amplio, frecuente e impredecible. Esto limita mucho su utilidad como prueba para evaluar la función renal en pacientes con PQRAD. Las consecuencias clínicas de este error merecen ser evaluadas con un mayor detalle.

¿QUÉ HE APRENDIDO REALIZANDO EL TFG?

En mi caso, realicé el TFG junto al departamento de Nefrología del HUC, y tuve la oportunidad de sumergirme y aprender de un equipo que se dedica y trabaja para la investigación. Durante estos dos años he podido ver cómo se investiga, cómo se piensa y cómo se trabaja. He colaborado con médicos, enfermeras, un bioquímico y un informático. He podido contemplar la labor que desempeña cada uno y he comprendido que sin un buen equipo la investigación no tiene sentido. Además, he ayudado en la elaboración y recopilación de información para la base de datos, la REDCAP. Me han enseñado a documentarme, a buscar en Pubmed y a analizar distintos artículos. He podido comprender el lenguaje científico y he intentado emplearlo en la memoria de mi TFG. He desarrollado un espíritu crítico e inconformista, aprendiendo que la ciencia es incierta, y que siempre todo puede ser cuestionable. A su vez, he reforzado conocimientos estadísticos y he aprendido conceptos nuevos (TDI, CCC y cp). He podido obtener resultados y he tratado de explicar y convencer de la importancia de los hallazgos. Además, he tenido la suerte de sentir que formaba parte de un equipo/un proyecto. Por último, tengo la satisfacción de que todo mi trabajo será reflejado en un manuscrito científico que en breve será enviado a revisión y publicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bikbov B. et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395: 709–33.
2. Gorostidi M. et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología* 2018; 38(6): 606-615.
3. Ortiz A. et al. The Spanish Society of Nephrology (SENEFRO) commentary to the Spain GBD 2016 report: Keeping chronic kidney disease out of sight of health authorities will only magnify the problem. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología* 2019; 39 (1): 29-34.
4. Johansen K. L. and Lee C. Body composition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24(3): 268-275.
5. Crews D. C., Bello A. K. Saadi G. Burden, access, and disparities in kidney disease. *Pediatric Nephrology* 2019; 34:541–548.
6. Luyckx V. A., Marcello Tonellib M. Stanifer J. W. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ* 2018; 96:414–422.
7. Registro Español Senefro.
8. Gorostidi M. et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Revista Nefrología* 2014;34(3):302-16.
9. Ars E. et al. en nombre del grupo de trabajo de Enfermedades Renales Hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología. Documento de consenso de poliquistosis renal autosómica dominante. *Revisión* 2020.
10. Torres V. E. et al. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1): 50.
11. Rodríguez Pérez J. C., Torra Balcells R. Documento de consenso de poliquistosis renal autosómica dominante. *Revisión* 2020.
12. Ars. E et al. en nombre del grupo de trabajo de Enfermedades Renales Hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología. Documento de consenso de poliquistosis renal autosómica dominante. *Revisión* 2017.
13. Melilli E. Calculadoras online del riesgo de progresión de poliquistosis renal. *NefroPlus* 2018;10(2):99-100.
14. Schrier R. W. Predictors of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2399–2418.
15. Harris C. P. and Torres V. E. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Dominant. *NIH 2002 Jan 10 [Updated 2018 Jul 19]*.
16. Cornec-Le Gall E. et al. Type of PKD1 Mutation Influences Renal Outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1006–1013.
17. Torra R et al. Linkage, Clinical Features, and Prognosis of Autosomal *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2142-2151.
18. Johnson A. M. and Gabow P. A. Identification of Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease at Highest Risk for End- Stage Renal Disease. *J. Am Soc Nephrol* 8: 1560-1567.
19. Hateboer N. et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *Lancet* 1999; 353: 103–07.
20. Dicks E. et al. Incident Renal Events and Risk Factors in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Population and Family-Based Cohort Followed for 22 Years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 12: 710 –717.
21. Harris P. C. et al. Cyst Number but Not the Rate of Cystic Growth Is Associated with the Mutated Gene in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3013–3019.
22. Flenc F. et al. Genotype–phenotype correlation in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:983–989.
23. Rossetti S. et al. Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. *Lancet* 2003; 361: 2196–2201.
24. Gabow P. A. et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomaldominant polycystic kidney disease. *Kidney International* 1992; 41: 1311–1319.
25. Nowak K. L. et al. Affected parent sex and severity of autosomal dominant polycystic kidney disease: a retrospective cohort study. *Clinical Nephrology* 2018; 89 (3): 196-204.
26. Geberth S. et al. More Adverse Renal Progress of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Families with Primary Hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1995;6: 1643-1648.

27. Schrier R. W et al. The role of parental hypertension in the frequency and age of diagnosis of hypertension in offspring with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney International*, 2003; 64: 1792–1799.
28. Barua M. et al. Family History of Renal Disease Severity Predicts the Mutated Gene in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1833–1838.
29. Murphy E. L et al. Revisiting racial differences in ESRD due to ADPKD in the United States. *BMC Nephrology* 2019.
30. Yium J. et al. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Blacks: Clinical Course and Effects of Sickle-Cell Hemoglobin. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1670–1674.
31. Gabow P. A. et al. Clinical Profiles of Gross Hematuria in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases* (August)1992; XX (2):140-143.
32. Helal I. et al. Glomerular Hyperfiltration and Renal Progression in Children with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2439 –2443.
33. Idrizi A et al. The influence of renal manifestations to the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *HIPPOKRATIA* 2009, 13; 3: 161-164.
34. Ahmed R. E. et al. Retrospective Analysis of Factors Affecting the Progression of Chronic Renal Failure in Adult Polycystic Kidney Disease. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2006;17(4):511-515.
35. Hwang H. J. et al. Chronic asymptomatic pyuria precedes overt urinary tract infection and deterioration of renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hwang et al. BMC Nephrology* 2013; 14:1.
36. Eroglu E. et al. Multiple urinary tract infections are associated with genotype and phenotype in adult polycystic kidney disease. *Clinical and Experimental Nephrology* 2019.
37. Kistler D. A. et al. Increases in kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease can be detected within 6 months. *Kidney International* 2009; 75: 235–241.
38. Seeman T. et al. Blood pressure and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 592 – 596.
39. Reddy V. B. & Chapman B. A. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and adolescents, *Pediatr Nephrol* 2015.
40. Shamsirsaz A. et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in infancy and childhood: Progression and outcome1. *Kidney International* 2005; 68: 2218–2224.
41. Gabow P. A. et al. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International* 1990;38: 1177–1180.
42. Helal I. Update on Pathogenesis, Management, and Treatment of Hypertension in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017;28(2):253-260.
43. Franco Palacios C. et al. Acute Kidney Injury in ADPKD Patients with Pneumonia. *International Journal of Nephrology Volume* 2011, Article ID 617904, 6 pages
44. Kurbegovic A. and Trudel M. Acute kidney injury induces hallmarks of polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016; 311: 740 –751.
45. Corneec-Le Gall E. et al. The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 942–951.
46. Irazabala M. V and Torres E. V. Poliquistosis renal autosómica dominante. *Nefrogenética* 2011; 1 (2): 1-119.
47. Departamentos de Medicamentos de Uso Humano. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tolvaptán (Jinarc®) en poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). IPT, 20/2017. V1
48. Blair A. H. Tolvaptan: A Review in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Springer Nature Switzerland AG 2019.
49. Torres E. V. et al. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2012 December 20; 367(25): 2407–2418.
50. Torres E. V. et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 477–489.
51. Rodríguez Pérez C. J. Recomendaciones de la Sociedad Canaria de Nefrología para el tratamiento de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante en Canarias2019.
52. García S. et al. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *NEFROLOGÍA.* 2006; 26 (6).
53. Porrini E. et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(3):177-190.
54. Luis Lima S. et al. Iohexol plasma clearance simplified by dried blood spot testing. *Nephrol Dial Transplant* 2017: 1–7.

55. Orskov, B. et al. Estimating glomerular filtration rate using the new CKD-EPI equation and other equations in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Nephrol* 2010; 31: 53–57.
56. Ruggenti, P. et al. Measuring and estimating GFR and treatment effect in ADPKD patients: results and implications of a longitudinal cohort study. *PLOS ONE* 7, e32533 2012.
57. Spithoven, E. M. et al. Tubular secretion of creatinine in autosomal dominant polycystic kidney disease: consequences for cross-sectional and longitudinal performance of kidney function estimating equations. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62: 531–540.
58. Stevens, L. A. et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51, 395–406.
59. Feng, J. F. et al. Multicenter study of creatinine- and/or cystatin C-based equations for estimation of glomerular filtration rates in Chinese patients with chronic kidney disease. *PLOS ONE* 8, e57240 2013
60. Inker, L. A. et al. GFR estimation using β -trace protein and β 2-microglobulin in CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2016; 67, 40–48.
61. Masson, I. et al. MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013; 95, 1211–1217.
62. Risch, L. & Huber, A. R. Assessing glomerular filtration rate in renal transplant recipients by estimates derived from serum measurements of creatinine and cystatin C. *Clin. Chim. Acta* 2005; 356, 204–211.
63. Gaspari, F. et al. The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics. *Kidney Int.* 2013; 84, 164–173.
64. Wood, A. J. et al. Estimating glomerular filtration rate: performance of the CKD-EPI equation over time in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications* 2016; 30, 49–54.
65. Schaeffner, E. Determining the glomerular filtration rate — an overview. *J. Ren. Nutr.* 2017; 27, 375–380.