

ERROR DE LAS ECUACIONES DE ESTIMACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN NEFROLOGÍA INFANTIL

TRABAJO DE FIN DE GRADO

SECCIÓN DE MEDICINA



AUTORES

ALEJANDRO RUIZ SUÁREZ

JACOMAR BARCO TAVÍO

TUTOR

ESTEBAN LUIS PORRINI BALZARETTI

COTUTOR/A

FÁTIMA EULALIA FRAGA BILBAO

Hospital Universitario de Canarias **(HUC)**

Servicio de Nefrología – Laboratorio de Función Renal



Índice

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
Enfermedad renal crónica en pediatría	5
Definición	5
Estadificación	5
Etiología	6
Clínica	7
Epidemiología de la enfermedad renal crónica en pediatría	8
Impacto global	8
ERC en población pediátrica española	9
Valoración de la insuficiencia renal en pediatría	10
¿Cómo la evaluamos?.....	10
¿Son fiables las fórmulas de estimación de filtrado renal en pediatría?	15
HIPÓTESIS	16
OBJETIVOS	16
MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
Procedimiento.....	17
Estadística	20
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES.....	33
¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DE ESTE TFG?	33
BIBLIOGRAFÍA	35

RESUMEN

Justificación: La enfermedad renal crónica en pediatría es frecuente, infradiagnosticada y severa. La valoración de la función renal en la práctica clínica pediátrica se realiza a través de ecuaciones de estimación, de las que existen más de 40. Sin embargo, la precisión y la exactitud de estas fórmulas a la hora de reflejar la verdadera función renal se desconoce.

Objetivos: Analizar el grado de error de un amplio grupo de fórmulas utilizadas en pediatría (que incluyan creatinina, cistatina C o ambas) teniendo como patrón de referencia el aclaramiento plasmático de iohexol.

Materiales y métodos: Hemos seleccionado a niños de entre 0-18 años con o sin enfermedad renal conocida derivados desde las consultas de oncología y áreas de hospitalización al módulo de Nefrología infantil del Hospital Universitario de Canarias, excluyendo a pacientes con alergia al yodo, insuficiencia renal aguda o inestabilidad clínica.

Resultados: Se incluyeron 176 pacientes y se comparó el filtrado glomerular medido con el aclaramiento plasmático de iohexol con un total de 41 fórmulas que estiman el filtrado glomerular. Se constató que las fórmulas presentan de media un TDI de alrededor del 70%, que indica que el 90% de valores se encuentran entre $\pm 70\%$ de la función renal real; un CCC del 0,5, que revela una baja precisión; y un CP del 0,2, que muestra que solo el 20% están incluidos en el $\pm 10\%$ del valor real.

Conclusión: Las fórmulas que estiman la función renal en pediatría no reflejan correctamente el verdadero filtrado glomerular del paciente, pues tienen un error amplio, variable y aleatorio. Sería aconsejable utilizar métodos de referencia como el aclaramiento plasmático de iohexol.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, pediatría, filtrado glomerular medido, filtrado glomerular estimado, aclaramiento plasmático de iohexol.

ABSTRACT

Background: Chronic kidney disease in pediatrics is common, underdiagnosed, and severe. Assessment of renal function in pediatric clinical practice is done through estimation equations, of which there are more than 40. However, the accuracy and precision of these formulas in reflecting true renal function are unknown.

Objectives: To analyze the degree of error of a broad group of formulas used in pediatrics (including creatinine, cystatin C, or both) using plasma iohexol clearance as the reference standard.

Materials and Methods: We selected children aged 0-18 years with or without known renal disease referred from oncology clinics and hospitalization areas to the pediatric nephrology unit of the University Hospital of the Canary Islands, excluding patients with iodine allergy, acute renal failure or clinical instability.

Results: We included 176 patients and compared the glomerular filtration rate measured with plasma iohexol clearance with a total of 41 formulas that estimate glomerular filtration rate. We found that, on average, the formulas have a bias of around 70%, indicating that 90% of values are within $\pm 70\%$ of the true renal function; a concordance correlation coefficient of 0.5, revealing low precision; and a coverage probability of 0.2, showing that only 20% are included in the $\pm 10\%$ of the true value.

Conclusion: Formulas that estimate renal function in pediatrics do not accurately reflect the true glomerular filtration rate of the patient, as they have a wide, variable, and random error. It would be advisable to use reference methods such as plasma iohexol clearance.

Keywords: chronic kidney disease, pediatrics, measured glomerular filtration rate, estimated glomerular filtration rate, plasma iohexol clearance.

INTRODUCCIÓN

Enfermedad renal crónica en pediatría

Definición

Según las guías KDIGO, hablamos de Enfermedad Renal Crónica (ERC) en pediatría si existen alteraciones estructurales o funcionales que indiquen daño renal (proteinuria elevada, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones estructurales histológicas o en pruebas de imagen) durante > 3 meses; o un filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/m/1.73m} \geq 3 \text{ meses}$.^{1,2}

No debemos olvidar que ERC incluye pacientes que aun presentando alteraciones funcionales o estructurales del riñón durante más de 3 meses, no muestran una disminución significativa del filtrado glomerular.² Este hecho se justifica porque los riñones tienen una gran reserva funcional y el daño debe exceder al 50% de pérdida de población nefronal para que se desarrolle la insuficiencia renal crónica.³ Además, hay que tener en cuenta que el filtrado glomerular va cambiando fisiológicamente desde el nacimiento hasta los 2 años de edad, momento en el que los valores empiezan a tener estabilidad con respecto a niños mayores, adolescente y adultos. Basándonos en esto, para establecer ERC en el recién nacido y lactantes no podremos utilizar valores analíticos propios del adulto, sino valores de filtrado glomerular, proteinuria y albuminuria ajustados a la edad. Lo que sí está consensuado es que al igual que en los adultos, el filtrado glomerular se considera la prueba de referencia más utilizada para medir la capacidad funcional renal.^{1,3}

Estadificación

La guía KDIGO¹ ha categorizado la ERC en 5 categorías en función del filtrado glomerular (FG) (G1, G2, G3a, G3b, G4, G5) y en 3 categorías en función de la albuminuria (A1, A2, A3) recogido en [la figura 1](#). Esto es debido a que la proteinuria destaca como el factor pronóstico modificable más potente de progresión de ERC. En los estadios 1 y 2 (FG 60-89) se requiere la presencia de otros signos de daño renal, mientras que en los estadios 3, 4 y 5, el deterioro del FG es lo más característico, no siendo necesaria la presencia de otros signos de daño renal. Se

trata de una clasificación dinámica y en constante revisión, que va sufriendo ligeros cambios sutiles con el tiempo. Tiene la ventaja de unificar el lenguaje a la hora de referirnos a la definición y magnitud del problema, definido previamente como ERC.²

ESTADIOS SEGÚN LAS GUÍAS KDIGO 2002			
Estadio 1	FG >90 ml/min/1,73 m ²		
Estadio 2	FG 60-90 ml/min/1,73 m ²		
Estadio 3	FG 30-60 ml/min/1,73 m ²		
Estadio 4	15-30 ml/min/1,73 m ²		
Estadio 5	<15 ml/min/1,73 m ²		

ESTADIOS SEGÚN LAS GUÍAS KDIGO 2012				
		Estadios según la albuminuria		
		Estadio A1	Estadio A2	Estadio A3
		Normal o levemente elevada	Moderadamente elevada	Muy elevada
		<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Estadios según el FG (ml/min/1,73 m ²)				
Estadio G1	Normal o elevado	≥90		
Estadio G2	Levemente disminuido	60-89		
Estadio G3a	Leve o moderadamente disminuido	45-59		
Estadio G3b	Moderado o muy disminuido	30-44		
Estadio G4	Muy disminuido	15-29		
Estadio G5	Fallo renal	<15		

I: Riesgo de desarrollo de fallo renal. Verde: bajo riesgo si no hay otros marcadores; Amarillo: riesgo moderado; Naranja: riesgo alto; Rojo: riesgo muy alto.

Figura 1. Estadios según las guías KDIGO 2002.⁴

Etiología

Las causas más frecuentes de ERC en niños son las malformaciones congénitas que incluye: uropatías obstructivas, nefropatía por reflujo, displasia-hipoplasia renal. Hoy en día, gracias a los controles ecográficos prenatales, la mayoría son diagnosticados desde recién nacidos. El siguiente grupo etiológico lo constituyen las enfermedades glomerulares primarias o secundarias. En este apartado destaca el síndrome nefrótico corticorresistente por esclerosis segmentaria y focal con o sin base genética. Mientras que el resto etiologías son menos frecuente (Síndrome hemolítico urémico, cistinosis, oxalosis...)³

En la figura 2 se recoge la etiología de enfermedad renal terminal infantil en nuestro país registrado hasta 2018, según los datos REPIR II.⁵

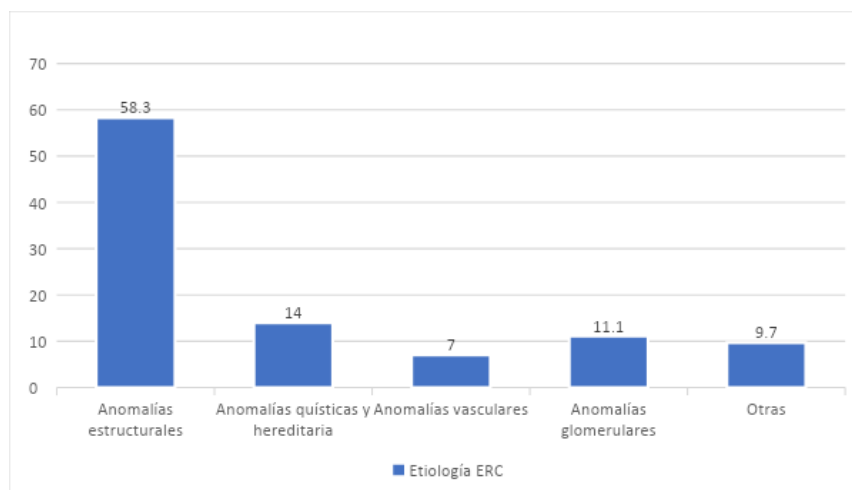


Figura 2. Etiología de enfermedad renal terminal infantil en España hasta 2018.⁵

Clínica

Las enfermedades renales en pediatría tienen una presentación muy heterogénea, en ocasiones la sintomatología tiene una clara relación con el sistema renoureteral (dolor lumbar, hematuria), mientras que en otras ocasiones puede dar sintomatología más inespecífica y generalizada (retrasos en el crecimiento, trastornos hematológicos). Además, puede manifestarse de forma aguda o tener un comienzo más insidioso, resultando incluso de un hallazgo casual en un examen de rutina.⁶

La historia natural de la enfermedad renal es variable y a veces impredecible. Sin embargo, en la edad pediátrica, generalmente se produce una progresión continua del deterioro, que lleva a menudo a la ERCT (Enfermedad Renal Crónica Terminal). La progresión de la enfermedad renal es mayor durante los dos períodos de rápido crecimiento que son la primera infancia y la pubertad en los que el brusco aumento de la masa corporal produce un incremento de demanda de filtración de las nefronas restantes. Los cambios hormonales durante la pubertad contribuyen al rápido deterioro del filtrado glomerular, y también pueden influir factores genéticos, familiares o étnicos. Por último, existen otros factores asociados con la progresión de la ERC: HTA, proteinuria, obesidad, dislipemia, anemia o alteraciones en el metabolismo fosfocálcico.⁷

Epidemiología de la enfermedad renal crónica en pediatría

Impacto global

A nivel global, se estima que **unos 850 millones** de personas en todo el mundo tienen enfermedad renal y que causa al menos 2,4 millones de muertes al año, constituyendo una de las causas de mortalidad de más rápido crecimiento en la actualidad. De ahí que los nefrólogos le hayan denominado **la epidemia silenciosa del siglo XXI**.⁸

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha descrito la insuficiencia renal como la enfermedad crónica más desatendida. Las causas, consecuencias y costes de las enfermedades renales tienen implicaciones para la política de salud pública de todos los países. Además, la OMS considera la necesidad de un enfoque multisectorial para hacer frente a la carga mundial de la enfermedad renal, haciendo hincapié en la necesidad de mejorar la **comprensión**, **la medición**, **la prevención** y el tratamiento de la enfermedad renal en todos los grupos de edad.⁹

En población adulta existen amplios estudios epidemiológicos sobre enfermedad renal crónica, mientras que en población pediátrica los datos son bastante limitados. En los últimos 30 años ha habido importantes mejoras en el manejo clínico de los niños con enfermedad renal crónica (ERC). Sin embargo, la mayoría de los datos epidemiológicos disponibles provienen de los registros de enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) y los datos sobre las etapas iniciales de la ERC pediátrica son escasos.^{10,11}

Los estudios epidemiológicos disponibles, realizados en su mayor parte en Europa, estiman la incidencia de la ERC pediátrica estadíos 2 a 5 entre 8 y 17 por millón de niños/año. (figura 3).¹⁰



Figura 3. Incidencia de ERC en niños expresada por millón de niños (0-16 años) en varios países europeos.¹⁰

ERC en población pediátrica española

Como hemos mencionado anteriormente existen pocos registros europeos que muestren una incidencia exacta de población pediátrica con ERC puesto que existe una subestimación de los estadios iniciales de la enfermedad que no suelen ser registrados.

En cuanto a España, el Registro Pediátrico de ERC no terminal (REPIR II), que recoge desde 2007 datos de niños <18 años con $FG < 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$, en su análisis de 2011, encontró una prevalencia bastante mayor, de 128 pmpp, posiblemente por ser prácticamente el único registro que incluye los estadios más precoces. Y en 2017 la incidencia y prevalencia de la ERC en España era de 8,23 y de 113,6 ppm de habitantes menores de 18 años, respectivamente.⁴

Además, según la AENP el daño renal es más frecuente de lo que se piensa en el periodo neonatal, sobre todo entre los niños más pequeños y enfermos. Debemos tener en cuenta que los efectos de la enfermedad renal crónica están estrechamente relacionados con el correcto desarrollo del niño, generando una alta morbilidad.⁴

Valoración de la insuficiencia renal en pediatría

Conocido el impacto que tiene la patología renal en pediatría resulta evidente que la valoración de la función renal forme parte de la práctica clínica habitual y es de suma importancia contar con métodos analíticos y fórmulas fiables que midan la función renal con precisión y exactitud. Pero actualmente, las investigaciones en función renal son mucho más amplias en edad adulta que en pediatría y en cuanto al margen de variabilidad de las ecuaciones de estimación del FGR la evidencia en edad pediátrica es escasa, en general grupos reducidos y sin características homogéneas (edad, enfermedad renal crónica, población sana, cáncer).

En este sentido, es de suma importancia en nefrología infantil una evaluación fiable del filtrado glomerular (FGR); siendo fundamental para el diagnóstico, clasificación y manejo del daño crónico, el análisis de la progresión hacia la enfermedad renal crónica y el ajuste de fármacos nefrotóxicos o tratamientos que precisen dosificación según el FGR.⁶ Valorar el daño renal debe seguir requiriendo de una investigación constante, y en especial en la edad pediátrica.

¿Cómo la evaluamos?

Filtrado glomerular

El FG se mide mediante la depuración o aclaramiento renal o plasmático de un marcador y hace referencia a la cantidad de plasma que queda libre de dicho marcador en su paso por el riñón por la unidad de tiempo. Las características que deben cumplir estas sustancias son: presentar concentraciones estables en plasma, no unirse a las proteínas plasmáticas, ser filtrada libremente por el glomérulo, no ser reabsorbida ni secretada por el túbulo renal, ser fisiológicamente inactiva y, si es de administración exógena, no ser tóxica.⁶

Para evaluar el FG disponemos de marcadores exógenos y endógenos.

Marcadores exógenos

Los marcadores exógenos pueden ser sustancias radioisotópicas y no radioisotópicas. Es considerada clásicamente como la técnica de elección para la medición del FG, sin embargo, la complejidad técnica y la incomodidad que representa para los pacientes el uso de marcadores exógenos determina que no sean utilizados en la práctica clínica habitual y que sean relegados para aquellas circunstancias en que se requiera una medida exacta del FG, como el ajuste de dosis de fármacos de elevada nefrotoxicidad.^{6, 12}

Marcadores radioisótopos

Entre los isótopos radioactivos más utilizados están el 131 o 125 I-otalamato y el 99 Tc-DTPA. Se trata de un método muy fiable, aunque con los inconvenientes de la utilización de material radioactivo.¹²

Sustancias no radioisotópicas

Las sustancias no radioisotópicas más utilizadas son la inulina, el iotalamato y el iohexol.

Inulina

Es un polímero de la fructosa que es filtrado por el riñón y no se reabsorbe ni secreta a nivel tubular.¹² Para poder realizar esta prueba, es necesario ciertas medidas previas, como que se deba realizar por la mañana, tras una adecuada hidratación y posterior administración de dosis de inulina. Esta prueba se considera un procedimiento engorroso debido a los requisitos para la infusión intravenosa continua de la sustancia y las recolecciones de orina cronometradas, además, del elevado coste de esta sustancia.¹¹

Iohexol

Es una molécula de bajo peso molecular que tiene pocos efectos secundarios debido a su baja osmolalidad y propiedades no iónicas. Es seguro y no tóxico, y se elimina del plasma exclusivamente por filtración glomerular, excretándose completamente sin metabolizar en la orina. Dado que el iohexol se puede cuantificar en muestras pequeñas, se puede emplear el muestreo capilar y venoso, por lo que no precisa la recogida de orina.¹¹

El aclaramiento plasmático de iohexol se ha demostrado que presenta muy buena correlación con el aclaramiento plasmático de $^{51}\text{Cr-EDTA}$ y de inulina para todos los rangos de función renal.⁶

La medición de la TFG por iohexol tiene varias ventajas: simplicidad, bajo costo, estabilidad y baja variación entre laboratorios.¹³ Incluso si no es tan perfecto como el método "estándar de oro" (aclaramiento de inulina), la depuración plasmática de iohexol parece proporcionar el mejor compromiso entre fisiología, fiabilidad y viabilidad.¹³ El mayor problema es la necesidad de utilizar un método de medición mediante cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC).¹²

En el Laboratorio de Función Renal de la Universidad de La Laguna (<http://lfr.ecihucan.es/>) se ha validado un patrón de referencia para medir la función renal con iohexol mediante la técnica sangre seca en papel (DBS) simplificando los métodos convencionales para la determinación de iohexol sin perder precisión y exactitud. Este procedimiento DBS, es especialmente útil en población pediátrica.¹⁴

Marcadores endógenos

Creatinina sérica

La determinación de creatinina en suero o plasma es el marcador más utilizado para evaluar la función renal glomerular.⁶ Deriva del metabolismo de la creatina y fosfocreatina en el tejido muscular, donde entre un 1-2% de la creatina muscular se convierte a creatinina. Diferentes condiciones como el sexo, la masa muscular, una dieta alta en proteínas, ingesta de medicamentos o la presencia de interferencias químicas (glucosa, bilirrubinas, etcétera) pueden influir sobre los valores de la creatinina sérica.¹⁵ Los recién nacidos presentan concentraciones elevadas de creatinina procedente de la madre. Sin embargo, la cifra de creatinina sérica desciende rápidamente durante las primeras semanas de vida y se estabiliza entre los 2 meses y los 3 años, momento a partir del cual aumenta progresivamente hasta alcanzar, en la adolescencia, los valores propios del adulto.⁶

Su eliminación se realiza mayoritariamente por filtración glomerular. En condiciones normales, es filtrada libremente por el glomérulo y un 10-15% es secretado a nivel tubular. Debido a esta secreción tubular, que puede aumentar

hasta el 50% en la insuficiencia renal, el cálculo del FG mediante esta sustancia puede estar sobreestimado en determinados casos.¹⁶ Todo ello condiciona que la concentración sérica de creatinina presente una elevada variabilidad biológica interindividual y explica la escasa utilidad de los valores de referencia poblacionales.

Por estas limitaciones derivadas de sus características biológicas y de los métodos de medida, las guías aconsejan que la evaluación de la función renal no se base únicamente en la concentración sérica de creatinina, sino que esta debe ir acompañada de una estimación del FG obtenido a partir de una ecuación.⁶

creatinina (Ccr) $Ccr = (UCr / PCr) \times Vm$. Se expresa en ml/min/1,73 m²., como medida para homogeneizar datos usando la superficie corporal.

Cistatina C

La cistatina C es una proteína de peso molecular pequeño que se produce de forma ubicua a un ritmo regular, que está altamente correlacionada con la tasa de filtración glomerular. Esta relación es independiente de las condiciones inflamatorias, la masa muscular, el género, la dieta y la edad (principalmente después de los 12 meses).¹² Al contrario que la creatinina, no atraviesa la placenta (o la atraviesa menos), por lo que es un excelente marcador de FG fetal y neonatal que refleja el FG real desde el primer día de vida. Su concentración sérica es más elevada en el momento del nacimiento y disminuye progresivamente durante los siguientes 12-18 meses, momento a partir del cual permanece estable hasta la quinta década de la vida.^{6,12} No obstante, puede verse modificada en alteraciones funcionales del tiroides y toma de esteroides, por lo que su uso en poblaciones trasplantadas, entre otras, está limitado.¹⁶

La proteína se reabsorbe casi por completo en las células tubulares proximales renales, de modo que normalmente se excreta muy poca en la orina.¹¹ La concentración de cistatina C sérica parece que se correlaciona mejor con la TFG que la creatinina sérica. Además, las disminuciones sutiles en la TFG pueden detectarse más fácilmente por cambios en la cistatina C sérica que por creatinina sérica, por lo que parece ser más eficaz que la creatinina para detectar el deterioro inicial de la función renal, sobre todo en el fracaso renal agudo.¹⁶

La cistatina C se suele cuantificar mediante un inmunoensayo turbidimétrico mejorado con partículas automatizado (PETIA) o un inmunoensayo nefelométrico (PENIA), que mide la formación de complejos antígeno-anticuerpo, siendo el más sensible y el que mejor funciona en solución diluida, por lo que es preferible para los pequeños volúmenes de muestra que se encuentran en la población pediátrica.^{11,13}

Por tanto, las principales ventajas de la cistatina C son la no interferencia con proteínas séricas y bilirrubina y que su concentración sérica se ve poco o nada influida por el sexo, la masa muscular o la ingesta de proteínas; mientras que los principales inconvenientes de la cistatina C son su mayor coste económico y el incremento asociado a la obesidad, el tabaquismo o el tratamiento con glucocorticoides, con tiroxina o el hipertiroidismo.⁶

Fórmulas

Como en muchas ocasiones no se puede garantizar que la recogida de la orina sea adecuada (completa y correcta), sobre todo en niños, se ha recomendado en distintas guías de la práctica clínica el uso de varias fórmulas que estiman el FG sin requerir recogida de orina de 24 horas. Estas ecuaciones de estimación están basadas en la creatinina, en la cistatina C o en ambos marcadores endógenos, y se generan a partir de una población de niños con unas características determinadas (en cuanto a edad y estadio de enfermedad renal crónica) y a partir de unos procedimientos de medida y calibración de estos marcadores endógenos diferentes. Por tanto, estas ecuaciones solo son aplicables a aquellas poblaciones de características similares y no se pueden usar de modo generalizado.⁶

Es importante tener en cuenta que ninguna fórmula es perfecta y que la elección de una fórmula específica dependerá de la edad, el sexo, la etnia y la condición clínica del paciente. Además, se recomienda el uso de múltiples fórmulas para estimar correctamente la función renal.

¿Son fiables las fórmulas de estimación de filtrado renal en pediatría?

En adultos se ha analizado ampliamente el error de las fórmulas a la hora de predecir la función renal en población sana para evaluación de donantes vivos de riñón¹⁷, diabetes^{18,19}, poliquistosis renal²⁰, trasplante renal²¹, enfermedad renal crónica²², obesidad^{23,24}, entre otras.

Distintas publicaciones han observado que este error es amplio, frecuente y aleatorio^{25,26}. El error medio de cualquier ecuación de estimación es del FGR es de $\pm 30\%$ de la función renal medida, por lo que para un FGR medido de 70 ml/min/1,73m², las estimaciones según las diferentes ecuaciones podrían oscilar entre 49 (-30%) y 91(+30%) ml/min/1,73m². Las consecuencias de esta variabilidad son múltiples: como una incorrecta valoración del grado de disfunción renal, de los estadios de ERC, de progresión de la enfermedad y del ajuste de fármacos nefrotóxicos según el FGR, entre otros²⁷. Además, no saber con exactitud la función renal de un paciente puede llevar a un enfoque diagnóstico-terapéutico erróneo.

En pediatría el margen de variabilidad de las ecuaciones de estimación del FGR no ha sido ampliamente estudiado como en la población adulta, por lo que consideramos fundamental su análisis. La evidencia disponible en la edad pediátrica es escasa, en general con grupos reducidos y sin características homogéneas (edad, enfermedad renal crónica, población sana, cáncer) ^{27,28}.

Es importante destacar que hasta ahora los estudios realizados para evaluar la precisión de estas tienen como test estándar el P30, es decir, el porcentaje de casos incluidos dentro de una variabilidad del $\pm 30\%$ de la función renal real (medida con un patrón de referencia). En el mejor de los casos, el P30 de una fórmula es de entre el 70-90%. Este valor de P30 significa que el error de las ecuaciones es amplio. Por ejemplo, la **ecuación de Schwartz-2009** basada en creatinina, que se utiliza para la estratificación y seguimiento de la función renal, según la guía KDIGO, tiene un P30 que oscila según los estudios entre un 40 a un 90% ^{27,29}. En el caso de las ecuaciones que combinan la cistatina C y creatinina el P30 llega a ser de hasta el 90-97%, pero el P10 (el porcentaje de estimaciones dentro de un 10%) cae hasta 45-60%. Todo esto hace que en nuestra práctica clínica habitual aceptamos un margen de error amplio, que nos puede llevar a tomar decisiones erróneas. Por

ejemplo, en el caso de un niño con un FGRm de 60 ml/min/1,73m², las ecuaciones de estimación pueden oscilar entre 40 ml/min/1,73m² a 80 ml/min/1,73m², en el mejor de los casos, pudiendo tener hasta un 10-50% de los pacientes con mFGR inferiores o superiores. La variabilidad de las ecuaciones en pediatría puede ser más frecuente de lo que podemos suponer hoy en día, tal y como se ha observado en adultos.

Dada la escasa evidencia disponible en cuanto a la precisión y fiabilidad de las fórmulas de estimación del filtrado glomerular en pediatría, hace que resulte fundamental seguir estudiando en esta línea. No olvidemos que poder valorar la ERC con garantías resulta imprescindible sobre todo en niños, una población especialmente vulnerable.

HIPÓTESIS

Las fórmulas de estimación de FGR carecen de precisión, exactitud y fiabilidad necesarias para evaluar la función renal en población pediátrica.

OBJETIVOS

Analizar de forma sistemática el grado de error de un amplio grupo de fórmulas utilizadas en pediatría (que incluyan creatinina, cistatina C o ambas) teniendo como patrón de referencia el aclaramiento plasmático de iohexol con DBS (Dried Blood Spot), en los siguientes términos:

- Magnitud del error
- Frecuencia del error
- Valorar si el error es aleatorio

MATERIAL Y MÉTODOS

Población: niños de entre 0-18 años con o sin enfermedad renal conocida derivados desde las consultas de oncología y áreas de hospitalización al módulo de Nefrología infantil del Hospital Universitario de Canarias.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con sospecha de nefropatía y/o necesidad de ajuste de fármacos nefrotóxicos según filtrado glomerular (niños tratados con quimioterápicos o fármacos biológicos).
- Pacientes ambulatorios con ERC de distinta etiología (CAKUT, infecciones urinarias, enfermedades hereditarias no CAKUT, glomerulopatías, hipertensión arterial, obesidad, prematuridad-bajo peso, tubulopatía) y/o receptores de trasplante renal derivados para un estricto seguimiento del FGR.

Criterios de exclusión:

- Alergia al yodo
- Inestabilidad clínica (infección, sepsis, alteraciones hemodinámicas)
- Insuficiencia renal aguda.

Procedimiento

Medición de la función renal con el aclaramiento plasmático del iohexol en DBS

24,32.

En la mañana del estudio se coloca un catéter en una vena antecubital para la extracción de muestras de sangre e inyección del iohexol, con posterioridad y según el protocolo se tomarán muestras de sangre capilar por punción del pulpejo del dedo.

Imágenes detalladas del procedimiento en la página web del Laboratorio de Función Renal (<http://lfr.ecihucan.es/>) y en figura 4. Inyección del fármaco iohexol: Tras la toma de dos muestras basales de plasma, se inyecta lentamente

(durante 2-3-minutos) 5 ml de iohexol Omnipaque™ 300 mediante una jeringa de 5 mL, - una dosis única- anotando la hora exacta del inicio y fin de la inyección. El catéter utilizado para la inyección del iohexol es finalmente lavado con 10 mL de solución salina para que no quede ningún resto del fármaco sin inyectar a lo largo de la vía de administración.

Recogida de muestras sanguíneas: a los 12 minutos de la inyección del iohexol, se toman muestras de sangre capilar: 10 microlitros por duplicado en los siguientes tiempos:

- 1) 120, 150, 180, 210 y 240 minutos, con un FGR estimado (por Schwartz-2009) >40 mL/min- *protocolo breve*.
- 2) 120, 180, 240, 300, 360, 420 y 480 minutos, con un FGR estimado (por Schwartz-2009) < 40 mL/min, *protocolo largo*.

Las muestras se toman con un capilar heparinizado de 10 microlitros y se depositan en un papel de Waltman. No es imprescindible que cada muestra se tome cada 30 minutos o cada hora en caso de un protocolo u otro de manera exacta, pero si es imprescindible que la hora de anotación de extracción se corresponda con la realidad. Las muestras de sangre en papel pueden permanecer a temperatura ambiente. Tras 24 horas de secado a temperatura ambiente y protegidas de la luz, se puede proceder a su análisis por HPLC según lo publicado con anterioridad¹⁴.



Figura 4. Aclaramiento plasmático de iohexol en DBS, <http://lfr.echucan.es/>.

Estimación del filtrado glomerular (medición de creatinina y cistatina C en suero):

El mismo día del procedimiento del iohexol se tomarán muestras de suero para medir creatinina y cistatina C. La creatinina será medida por un ensayo enzimático IDMS (Cobas c711, Roche). La cistatina-c será medida por inmunonefelometría BN II system (Siemens Healthcare Diagnostics) en el Laboratorio Central del Hospital Universitario de Canarias.

Variables:

1. Enfermedad de base. Nefrológicas: CAKUT, infecciones urinarias, enfermedades hereditarias no CAKUT, glomerulopatías, hipertensión arterial, obesidad, prematuridad-bajo peso, tubulopatía. Oncológicas: Tumor renal, tumor no renal, tumor hematológico.

2. Procedimiento: talla, peso, tensión arterial. Aclaramiento de Iohexol, creatinina, cistatina C, aclaramiento de creatinina en orina 24 horas, albuminuria y proteinuria en orina de 24 horas o aislada.

3. Analíticas: hematocrito, hemoglobina, ácido úrico, colesterol (total), HDL, LDL, triglicéridos, hemoglobina glicosilada.

4. Medicación: IECAs, ARA, calcioantagonistas, alfa bloqueantes, diuréticos, rasburicasa, corticoides, antidiabéticos orales, insulina, quimioterapia, inmunosupresores, terapias biológicas.

Estadística

Estadísticos de acuerdo

Usados para medir la concordancia entre eGFR (filtrado glomerular estimado con fórmulas) y mGFR (filtrado glomerular medido con Iohexol). El rendimiento de eGFR al reflejar mGFR se evaluó mediante estadísticas de concordancia para datos continuos, incluido el coeficiente de correlación de concordancia (CCC), el índice de desviación total (TDI) y la probabilidad de cobertura (CP).^{24,30}

- El CCC mide la concordancia entre dos variables, por ejemplo, para evaluar la reproducibilidad o la confiabilidad entre evaluadores. Varía de 0 a 1 y combina componentes significativos de exactitud y precisión. Un CCC > 0,90 refleja una concordancia óptima entre las mediciones.^{24,30}
- El TDI es una medida estadística que indica cuánto varían los valores de un conjunto de datos en relación con la media de esos datos. Se calcula sumando las desviaciones absolutas de cada valor con respecto a la media, y luego dividiendo esa suma por el número total de valores. El TDI es útil para evaluar la dispersión de los datos y la variabilidad de estos en relación con su media. Valores altos de TDI indican que los datos están muy dispersos, mientras que valores bajos indican que los datos están más agrupados alrededor de la media. De acuerdo con este nivel de TDI, definimos a priori que el sesgo aceptable entre eGFR y mGFR debe ser al menos del 10 %. Esto se basa en informes anteriores y en la reproducibilidad del método en nuestro laboratorio, que es < 7 %.^{24,30}

- El CP o probabilidad de cobertura es una medida estadística que se utiliza para evaluar la efectividad de un modelo de estimación en relación con un intervalo de confianza determinado. En términos simples, el CP indica la proporción de veces que un intervalo de confianza determinado incluye el verdadero valor desconocido de la variable que se está estimando en una serie de pruebas o simulaciones. Varía de 0 a 1. Un CP alto indica que el modelo tiene una buena capacidad de predicción y puede proporcionar resultados útiles y confiables en situaciones futuras.^{24,30}

Variables de las fórmulas

Se han utilizado un total de 41 fórmulas, de las cuales 20 están basadas en creatinina, 14 en cistatina C y 7 en una combinación de ambas, recogidas en el ANEXO 1.

RESULTADOS

Población: Analizamos 175 pacientes pediátricos del Hospital Universitario de Canarias. La edad media de los pacientes fue de 12 años (± 5 SD), siendo un 53% niños y un 47% niñas. El 26% de los pacientes presentaban CAKUT, el 12% tenían síndrome metabólico y un 19% de las muestras eran pacientes oncológicos.

N	175
Edad	11,7 \pm 4,7
Género	Masculino 93 (53%) Femenino 82 (47%)
Peso	50 \pm 25
Talla	147 \pm 27
IMC	21,5 \pm 6
Enfermedad de base	
CAKUT	45 (25,7%)
<i>Enf. vías urinarias</i>	3 (1,7%)
<i>Glomerulopatías</i>	6 (3,4%)
<i>Pretérmino</i>	1(0,5%)
<i>Tubulopatías</i>	3 (1,7%)
<i>Sd metabólico</i>	21 (12%)
<i>HTA</i>	6 (3,4%)
<i>Otras</i>	58 (33%)
<i>Enf. oncológicas</i>	33 (18,85%)

Tabla 1. Tabla resultados generales

Resultados de los estadísticos de acuerdo entre el eGFR y el mGFR

Fórmulas basadas en creatinina

	CCC	TDI	CP	n
CRSchwartz76	0.5 (0.40)	86 (95)	0.2 (0.1)	175
CRSchwartz85_1	0.3 (0.2)	132 (146)	0.1 (0.1)	175
CRSchwartz85_2	0.5 (0.4)	78 (86)	0.2 (0.2)	175
CRSchwartz06Zappitelli	0.6 (0.6)	55 (61)	0.3 (0.2)	175
CRSchwartz09_1	0.6 (0.6)	56 (63)	0.3 (0.2)	175
CRSchwartz09_2	0.6 (0.5)	58 (67)	0.3 (0.2)	119
CRSchwartzLyon12	0.6 (0.5)	61 (68)	0.3 (0.2)	175
CRSchwartz12	0.6 (0.5)	55 (61)	0.3 (0.2)	175
CRBokencamp98	0.6 (0.6)	54 (60)	0.3 (0.3)	175
CRLeger02_1	0.4 (0.3)	83 (94)	0.2 (0.2)	175
CRLeger02_2	0.4 (0.3)	85 (95)	0.2 (0.2)	175
CRBCCH06_1	0.4 (0.3)	82 (92)	0.2 (0.2)	175
CRBCCH06_2	0.6 (0.5)	64 (71)	0.3 (0.2)	175
CRZappitelli10	0.6 (0.6)	59 (66)	0.3 (0.2)	175
CRCounahan76	0.7 (0.6)	53 (59)	0.3 (0.3)	175
CRHoste14	0.7 (0.6)	55 (61)	0.3 (0.3)	175
CRPottel10	0.6 (0.5)	59 (65)	0.3 (0.2)	175
CRPottel12_2	0.3 (0.2)	140 (164)	0.1 (0.1)	122

Tabla 2. Estadísticos de acuerdo entre fórmulas basadas en creatinina y el mGFR

El CCC varió de 0,30 (0,23) a 0,67 (0,60), para las ecuaciones de CRSchwartz85_1 y CRCounahan76, respectivamente. Ninguna fórmula mostró un CCC superior a 0,90. La mayoría de las ecuaciones tenían un CCC de alrededor un 0,50, lo que refleja un bajo nivel de precisión y exactitud. El TDI varió de 53,29 (59,46) a 131,83 (146,50), para las ecuaciones de CRCounahan76 y CRSchwartz85_1, respectivamente. La mayoría de las fórmulas mostraron un TDI

de alrededor del 70%. Por lo tanto, el 90% de las estimaciones de FG mostraron un error de $\pm 70\%$ en comparación con el patrón oro (aclaramiento de iohexol) Por último, CP varió de 0,11 (0,09) a 0,28 (0,29), para las ecuaciones de CRSchwartz85_1 y CRHoste14, respectivamente. La mayoría de las ecuaciones tenían un CP de alrededor de 20. Ninguna fórmula mostró el 90% de las estimaciones dentro de límites de error de $\pm 10\%$ en comparación con el patrón oro. Esto indica que, para cada fórmula, más del 80% tiene un rango de error superior a $\pm 10\%$, por lo que solo el 20% se encuentran dentro del rango $\pm 10\%$. Todo ello se muestra en la Tabla 2.

Fórmulas basadas en cistatina

	CCC	TDI	CP	n
CYSchwartz09	0.3 (0.3)	98 (107)	0.1 (0.1)	160
CYSchwartz12	0.4 (0.4)	81 (90)	0.2 (0.1)	160
CYFiller03	0.7 (0.6)	50 (57)	0.3 (0.3)	160
CYBokencamp98	0.4 (0.3)	105 (116)	0.1 (0.1)	160
CYBokencamp99	0.5 (0.4)	75 (84)	0.2 (0.2)	160
CYBokencamp06Zappitelli	0.6 (0.5)	57 (64)	0.3 (0.2)	160
CYFiller06Zappitelli	0.6 (0.5)	63 (70)	0.2 (0.2)	160
CYGrubb06Zappitelli	0.6 (0.5)	62 (70)	0.3 (0.2)	160
CYZappitelli06	0.5 (0.5)	69 (77)	0.2 (0.2)	160
CYBerg15	0.7 (0.6)	53 (59)	0.3 (0.3)	160
CYLarsson04	0.6 (0.5)	69 (77)	0.2 (0.2)	160
CYGrubb05	0.6 (0.5)	82 (93)	0.2 (0.2)	160
CYGrubb14	0.7 (0.6)	54 (61)	0.3 (0.3)	160
CYPottel17	0.6 (0.6)	49 (55)	0.3 (0.3)	160

Tabla 3. Estadísticos de acuerdo fórmulas basadas en cistatina C

El CCC varió de 0,32 (0,26) a 0,65 (0,57), para las ecuaciones de CYSchwartz09 y CYFiller03, respectivamente. El TDI varió de 50,54 (56,63) a 105,05 (116,20), para las ecuaciones de CYFiller03 y CYBokencamp98, respectivamente. Por último, CP varió de 0,11 (0,09) a 0,30 (0,29), para las ecuaciones de CYSchwartz09 y CYPottel17, respectivamente. (Tabla 3).

Fórmulas basadas en creatinina y cistatina

	CCC	TDI	CP	n
CCSchwartz09_1	0.1 (0.1)	315 (344)	0.001 (0.0003)	108
CCSchwartz09_2	0.7 (0.6)	47 (52)	0.3 (0.3)	160
CCSchwartz12	0.2 (0.1)	257 (278)	0.002 (0.0007)	108
CCZapitelli06	0.7 (0.6)	51 (57)	0.3 (0.3)	160
CCBouvet06	0.3 (0.2)	112. (127)	0.2 (0.1)	160
CCPottel17	0.1 (0.1)	453 (498)	0.006 (0.003)	160

Tabla 4. Estadísticos de acuerdo fórmulas basadas en creatinina y cistatina C

El CCC varió de 0,11 (0,08) a 0,70 (0,62), para las ecuaciones de CCPottel17 y CCZappitelli06, respectivamente. El TDI varió de 46,72 (52,19) a 452,66 (497,57), para las ecuaciones de CCSchwartz09_1 y CCPottel17, respectivamente. Por último, CP varió de 0,01 (0,0003) a 0,31 (0,29), para las ecuaciones de CCSchwartz09_1 y CCSchwartz09_2, respectivamente. (Tabla 4)

Ejemplos de la variabilidad entre el mGFR y eGFR

En la siguiente tabla hemos recogido los casos clínicos donde se observa una variabilidad significativa entre el mGFR y el eGFR, con el objetivo de facilitar la comprensión de los datos que aparecen en la tabla de los estadísticos de acuerdo. Así, hemos representado en amarillo los resultados que infraestiman, en verde los resultados que sobrestiman y en gris los resultados que difieren en $\pm 10\%$.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
	21	38	104	58	113	92	119	66
CR Counahan76	49	56	71	72	77	72	72	52
CR Hoste14	42	52	73	75	96	63	66	50
CR Pottel10	41	55	69	70	75	65	64	50
CR Pottel12_2	42		83	81	83	46	58	
CY Larsson04	48	39	87	57	93	94		37
CY Grubb05	62	35	99	57	109	154		32
CY Grubb14	68	47	96	66	103	115		44
CY Pottel17	60	52	96	69	102	103		49

Tabla 5. Ejemplos de casos representativos de eGFR y mGFR (BSA por Dubois)

Verde ■ casos que sobreestiman >10%; amarillo ■ casos que infraestiman >10%;

■ resultados dentro de un ±10%

	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Caso 12	Caso 13	Caso 14	Caso 15	Caso 16
	20	64	37	42	119	60	76	72
CRSchwartz76	63	141	72	62	105	107	98	110
CRSchwartz85_1	63	141	72	62	105	154	141	134
CRSchwartz85_2	62	132	72	76	104	99	91	124
CRSchwartz06Zappitelli	54	121	61	53	89	72	66	115
CRSchwartz09_1	47	106	54	47	78	63	58	101
CRSchwartz09_2	45	97	58	52		65	59	104
CRSchwartzLyon12	42	96	48	42	71	64	59	91
CRSchwartz12	52	98	57	51	77	65	61	94
CRBokencamp98	49	112	56	49	82	66	61	106
CRLeger02_1	30	65	58	46	72	71	74	49
CRLeger02_2	30	65	58	45	72	70	74	48
CRBCCH06_1	44	111	55	47	83	70	66	95
CRBCCH06_2	42	136	74	61	84	82	71	169
CRZappitelli10	52	112	63	51	89	64	57	111
CYSchwartz09	49	68	44	34	61	43	45	55
CYSchwartz12	49	73	43	32	64	42	44	57
CYFiller03	59	95	50	36	82	50	52	71
CYBokencamp98	80	138	65	41	117	64	68	99
CYBokencamp99	73	122	60	39	104	59	63	89
CYBokencamp06Zappitelli	55	83	48	36	73	47	49	64
CYFiller06Zappitelli	51	82	43	30	70	42	44	61
CYGrubb06Zappitelli	51	83	43	30	71	42	44	61

	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Caso 12	Caso 13	Caso 14	Caso 15	Caso 16
	20	64	37	42	119	60	76	72
CYZappitelli06	48	79	41	28	67	40	42	58
CYBerg15	57	95	48	33	81	47	49	69
CCSchwartz09_1	111	233	127	118		157	148	219
CCSchwartz09_2	52	96	53	45	77	58	56	86
CCSchwartz12	110	208	117	104		138	134	182
CCZapitelli06	50	102	45	35	74	49	48	90
CCBouvet06	26	37	55	37	64	55	57	22

Tabla 6. Ejemplos de casos representativos de eGFR y mGFR (BSA por Haycock)
Verde ■ casos que sobreestiman >10%; amarillo ■ casos que infraestiman >10%;
■ resultados dentro de un ±10%

Ejemplo del error aleatorio de las ecuaciones

Para ejemplificar el error que presentan la mayoría de las fórmulas, hemos seleccionado a dos pacientes que presentan el mismo filtrado glomerular medido con el aclaramiento de iohexol, y los hemos comparado con los resultados que nos aportan cada una de las fórmulas de estimación.

Si las fórmulas fuesen correctas y aplicables para la práctica clínica habitual, la misma fórmula, para un mismo mGFR, debería dar el mismo resultado para dos pacientes distintos. No obstante, por norma general, la mayoría de las fórmulas sobreestiman o infraestiman los valores y no dan el mismo resultado para dos pacientes que tienen el mismo mGFR.

<u>mGFR</u>	76	76
CRSchwartz76	98	174
CRSchwartz85_1	141	249
CRSchwartz85_2	91	146
CRSchwartz06Zappitelli	66	117
CRSchwartz09_1	58	102
CRSchwartz09_2	59	88
CRSchwartzLyon12	59	104
CRSchwartz12	61	95
CRBokencamp98	61	108
CRLeger02_1	74	119
CRLeger02_2	74	118
CRBCCH06_1	66	124
CRBCCH06_2	71	127
CRZappitelli10	57	116
CYSchwartz09	45	85
CYSchwartz09	45	85

	76	76
CYSchwartz12	44	95
CYFiller03	52	132
CYBokencamp98	68	195
CYBokencamp99	63	169
CYBokencamp06Zappitelli	49	111
CYFiller06Zappitelli	44	115
CYGrubb06Zappitelli	44	115
CYZappitelli06	42	111
CYBerg15	49	135
CCSchwartz09_1	148	255
CCSchwartz09_2	56	103
CCSchwartz12	134	243
CCZapitelli06	48	111
CCBouvet06	57	111

Tabla 7. Ejemplo de casos con mismo mGFR ajustado por Haycock

	104	104
CRCounahan76	71	122
CRHoste14	72	104
CRPottel10	68	103
CRPottel12_2	83	103
CYLarsson04	87	89
CYGrubb05	99	142
CYGrubb14	96	117
CYPottel17	96	98
CCPottel17	191	429

Tabla 8. Ejemplo de casos con mismo mGFR ajustado por DuBois

DISCUSIÓN

En este estudio hemos observado que las fórmulas de estimación disponibles en pediatría para estimar la función renal tienen un error amplio, variable, frecuente y aleatorio. Este hecho puede tener consecuencias clínicas en el día a día.

Hemos analizado la capacidad que tienen las fórmulas de estimación renal para medir con precisión y exactitud la función renal en población pediátrica. Para ello, evaluamos la variabilidad que existe entre las fórmulas basadas en creatinina y cistatina comparadas con el aclaramiento de iohexol, como patrón oro. Para el estudio se analizó un grupo de 175 pacientes pediátricos del Hospital Universitario de Canarias. Se incluyeron niños de entre 0-18 años con o sin enfermedad renal conocida derivados desde las consultas de oncología y Nefrología infantil, para un control riguroso del filtrado renal. La función renal se estimó mediante 41 fórmulas, basadas tanto en la creatinina como en la cistatina, la mayoría de las fórmulas existentes hoy en día. Además, se utilizaron estadísticos apropiados como el TDI, CCC y CP, analizando el grado de acuerdo entre la función renal estimada con fórmulas y la medida con el aclaramiento de iohexol.

El hallazgo principal de la investigación fue que el error de cualquier fórmula de estimación es amplio, variable, frecuente y aleatorio. A modo de ejemplo, la fórmula Schwartz-2009, una de las fórmulas de estimación más utilizadas en nefrología pediátrica, presentó un TDI de 56%, lo que significa que el 90% de los valores de estimación variaban entre un -56% y un +56% de la función renal real (medida con el patrón de referencia). Esto indica que para un paciente con un mGFR de 50 mg/dl, la mayoría de los valores se encontraban entre 40 y 65 mg/dl. Estos resultados se observan de forma similar en el resto de las fórmulas, independientemente del grado de filtración glomerular de los pacientes, sobre o infraestimando de forma variable y aleatoria.

El porqué de los errores es de difícil explicación. Aun así, sabemos que tanto la creatinina como la cistatina son dos marcadores de baja precisión y exactitud para valorar la función renal. Diferentes condiciones como el sexo, la masa muscular, una dieta alta en proteínas, ingesta de medicamentos o la presencia de

glucosa o bilirrubina o la propia secreción tubular del riñón pueden influir sobre los valores de la creatinina sérica¹⁵; mientras que los valores de cistatina C solo parece alterarse en pacientes obesos, tratados con corticoides, con tiroxina o en pacientes hipertiroides.^{6,12} Por ello podemos concluir que hay una escasa relación entre los niveles de ambos marcadores y la determinación del filtrado glomerular, y que este error se traslada a las fórmulas de estimación, que se acentúa sobre todo en aquellas que usan una combinación de las dos. Esta variabilidad no se ve corregida por los algoritmos matemáticos utilizados en las ecuaciones.

Las consecuencias de esta variabilidad son múltiples. Puede afectar tanto al diagnóstico de la ERC, como a una incorrecta valoración del grado de disfunción renal, de los estadios de ERC, de progresión de la enfermedad, del ajuste de fármacos nefrotóxicos según el FGR (importante sobre todo en pacientes oncológicos) y para valorar la respuesta a tratamientos renales. Por tanto, recomendamos, siempre y cuando sea posible, utilizar métodos de referencia para medir la función renal, en este caso el aclaramiento plasmático de iohexol mediante *Dried Blood Spot* (DBS, o prueba de sangre seca) que se está implementando en el HUC, sobre todo en población pediátrica. Ya no solo por una cuestión de estadificar correctamente la función renal, sino por el hecho de que es una prueba cómoda, que genera poca incomodidad al paciente pediátrico y poco costosa.

Nuestro estudio cuenta con varias limitaciones. Solo es aplicable a pacientes caucásicos, por lo que puede no serlo en pacientes de raza negra, africanos u orientales; y la edad media de los pacientes fue de 12 años (± 5 SD), siendo un 53% niños y un 47% niñas, por lo que menos de un 25% de los pacientes fueron menores de 5 años, de tal forma que los resultados podrían no ser aplicables a neonatos, lactantes o pacientes en edad preescolar.

CONCLUSIONES

Las fórmulas que estiman la función renal en pediatría, ya sea las que utilizan la creatinina, la cistatina C o una combinación de ambas, no reflejan correctamente el verdadero filtrado glomerular del paciente, pues tienen un error amplio, variable y determinado por el azar. Esto puede tener serias consecuencias en la práctica clínica diaria y en la investigación. Sería aconsejable, cuando sea posible, utilizar métodos de referencia para medir la función renal, en este caso el aclaramiento plasmático de iohexol mediante *Dried Blood Spot* (DBS, o prueba de sangre seca) que se está implementando en el HUC.

¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DE ESTE TFG?

Durante la realización de este TFG, que hemos realizado junto al servicio de investigación del área de Nefrología y el área de Nefrología Pediátrica del HUC, hemos tenido la oportunidad de aprender cómo funciona y cómo trabaja realmente un equipo profesional que se centra en la investigación clínica. Durante estos dos años, hemos colaborado con médicos de ambos servicios, enfermeros y estadísticos e informáticos del hospital.

Durante este tiempo, hemos podido ayudar en la extracción de sangre mediante punción seca para medir el aclaramiento de iohexol; así como en la plataforma REDCAP, que era nuestra base de datos disociados de las historias clínicas, desde donde posteriormente haríamos el volcado de los mismos para obtener los resultados estadísticos.

Hemos aprendido a buscar información, documentándonos en servicios como Pubmed, a interpretarla, a contrastarla, y a ser capaces de añadirla correctamente a la bibliografía, lo cual nos ha resultado muy importante en nuestra realización del TFG. Así, también hemos aprendido acerca de conceptos estadísticos (TDI, CCC y CP), tipos de análisis, y sobre la recogida de datos y su interpretación.

A su vez, consideramos que ha sido fundamental en la realización de este TFG todo lo aprendido sobre la enfermedad renal en la edad pediátrica, conocer su

incidencia, sus consecuencias y la importancia de poder estadificarla correctamente. Estamos orgullosos de haber sido capaces de obtener resultados y hemos tratado de explicar y convencer de la importancia de estos.

Por último, tenemos la satisfacción de que nuestro trabajo se verá reflejado en un *paper* científico, que será enviado a revisión y publicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zamora y Ma José Sanahuja I. Enfermedad renal crónica. Aeped.es.
2. Corrections to “The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report”. *Kidney Int.* 2011;80(9):1000.
3. de las Illes Balears A de la E de la ERC. Estrategia de la enfermedad renal crónica en pediatría. Caib.es.
4. Fernández Camblor C, Melgosa Hijosa M, Paz L. Enfermedad renal crónica (ERC) en la infancia: diagnóstico y tratamiento. Aeped.es.
5. Asociación Española de Nefrología Pediátrica - Asociación Española de Nefrología Pediátrica - REPIR. Aenp.es.
6. Protocolos diagnósticos y terapéuticos de Nefrología Pediátrica. Aeped.es.
7. Areses Trapote R, Sanahuja Ibáñez MJ, Navarro M. Epidemiología de la enfermedad renal crónica no terminal en la población pediátrica española: Proyecto REPIR II. *Nefrología.* 2010.
8. La enfermedad renal crónica (ERC) alcanza ya a 7 millones de españoles, pero podría prevenirse actuando contra sus factores riesgo como la diabetes, la hipertensión, la obesidad o el tabaquismo. semFYC. 2019.
9. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ.* 2018.
10. Harambat J, Madden I, Hogan J. Épidémiologie de la maladie rénale chronique chez l'enfant. *Nephrol Ther.* 2021;17(6):476–84.
11. Berg UB, Nyman U, Bäck R, Hansson M, Monemi KÅ, Herthelius M, et al. New standardized cystatin C and creatinine GFR equations in children validated with inulin clearance. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(8):1317–26.
12. Prieto Valtueña JM. Balcells la clínica y el laboratorio: interpretación de análisis y pruebas funcionales, exploración de los síndromes, cuadro biológico de las enfermedades. 2019. Universidad de La Laguna - CAS – Central Authentication Service. *Clinicalkey.com*
13. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):629–37.
14. Luis-Lima S, Gaspari F, Negrín-Mena N, Carrara F, Díaz-Martín L, Jiménez-Sosa A, et al. Iohexol plasma clearance simplified by dried blood spot testing. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;33(9).
15. Salazar-Gutiérrez ML, Ochoa-Ponce C, Lona-Reyes JC, Gutiérrez-Íñiguez SI. Concordancia de filtración glomerular con depuración de creatinina en orina de 24 horas, fórmulas de Schwartz y Schwartz actualizada. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2016.
16. Castaño Bilbao I, Slon Roblero Ma. F, García-Fernández N. Estudios de función renal: función glomerular y tubular. Análisis de la orina. *Nefrología.* 2009.

17. González-Rinne A, Luis-Lima S, Escamilla B, Negrín-Mena N, Ramírez A, Morales A, et al. Impact of errors of creatinine and cystatin C equations in the selection of living kidney donors. *Clin Kidney J.* 2019. 12(5):748–55.
18. Gaspari F, Ruggenenti P, Porrini E, Motterlini N, Cannata A, Carrara F, et al. The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics. *Kidney Int.* 2013;84(1):164–73.
19. Luis-Lima S, Higuera Linares T, Henríquez-Gómez L, Alonso-Pescoso R, Jimenez A, López-Hijazo AM, et al. The error of estimated GFR in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med.* 2019;8(10):1543.
20. Rodríguez RM, Luis-Lima S, Fernandez JM, Gómez MVP, Toledo BG, Cobo M, et al. Estimated GFR in autosomal dominant polycystic kidney disease: errors of an unpredictable method. *J Nephrol.* 2022. 35(8):2109–18.
21. Luis-Lima S, Marrero-Miranda D, González-Rinne A, Torres A, González-Posada JM, Rodríguez A, et al. Estimated glomerular filtration rate in renal transplantation: The nephrologist in the mist. *Transplantation.* 2015;99(12):2625–33.
22. Luis-Lima S, Escamilla-Cabrera B, Negrín-Mena N, Estupiñán S, Delgado-Mallén P, Marrero-Miranda D, et al. Chronic kidney disease staging with cystatin C or creatinine-based formulas: flipping the coin. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(2):287–94.
23. López-Martínez M, Luis-Lima S, Morales E, Navarro-Díaz M, Negrín-Mena N, Folgueras T, et al. The estimation of GFR and the adjustment for BSA in overweight and obesity: a dreadful combination of two errors. *Int J Obes (Lond).* 2020.
24. Kittiskulnam P, Tiskajornsiri K, Katavetin P, Chaiwatanarat T, Eiam-Ong S, Praditpornsilpa K. The failure of glomerular filtration rate estimating equations among obese population. *PLoS One.* 2020;15(11):e0242447.
25. Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(1):51–64.
26. Porrini E, Ruggenenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jiménez A, de Vries APJ, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(3):177–90.
27. Björk J, Nyman U, Berg U, Delanaye P, Dubourg L, Goffin K, et al. Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(6):1087–98
28. Westland R, Abraham Y, Bökenkamp A, Stoffel-Wagner B, Schreuder MF, van Wijk JAE. Precision of estimating equations for GFR in children with a solitary functioning kidney: the KIMONO study: The KIMONO study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013.
29. Holness JL, Brink A, Davids MR, Warwick JM. Estimated glomerular filtration rate in children: adapting existing equations for a specific population. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36(3):669–83.
30. Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics.* 1989;45(1):255–68.