

Nuevas ecuaciones basadas en creatinina y cistatina C para la TFGe, sin incluir raza

New equations based on creatinine and cystatin C for eGFR, not including race

Felipe Inserra^{1,2,3}, Gustavo Greloni^{1,4,5,6}

La estimación de la tasa o índice de filtración glomerular (TFGe) mediante fórmulas matemáticas ha sido ampliamente aceptada y se ha instalado como la manera recomendada por guías y consensos para evaluar la función renal (FR) de la población y, más allá de las excepciones, también para gran parte de las situaciones clínicas.

También, se ha generalizado su uso para conocer la evolución de la enfermedad renal y tomar decisiones médicas. Sus ventajas superan, en la mayoría de las situaciones, las limitaciones que su uso tiene. El artículo de Porrini *et al.*, hace una detallada revisión del tema, describiendo que con todas las fórmulas e independientemente que se use creatinina o cistatina C, las desviaciones alcanzan hasta un 30% cuando se las compara con TFG medidas.⁽¹⁾

En el intento de lograr una mayor simpleza y precisión de las fórmulas, se han multiplicado la aparición de nuevas propuestas matemáticas. Dentro de este contexto, en el último número de 2021 de esta revista, el Consejo de Salud Renal de la Sociedad Argentina de Nefrología

publicó un resumen ejecutivo del consenso de actualización sobre el tema: *Evaluación de la función renal para la detección y seguimiento de la enfermedad renal crónica. Documento multidisciplinario de consenso 2021. Especial atención sobre situaciones clínicas específicas.*⁽²⁾ El artículo completo, escrito en conjunto con prestigiosos bioquímicos representando sus Sociedades e instituciones científicas, ha sido recientemente publicado.⁽³⁻⁴⁾

Casi simultáneamente, en septiembre de 2021, se publicó en el *New England Journal of Medicine* una nueva propuesta de fórmula de estimación de filtrado glomerular (TFG), escrita por reconocidos referentes mundiales, que constituyen el grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*.⁽⁵⁾ Lo relevante de esta nueva propuesta es la eliminación de la raza como componente de las fórmulas tradicionales para estimar la TFG. La propuesta incluyó, tanto a la fórmula basada en el analito creatinina, como a cistatina C. Unas semanas después, durante el *ASN Annual Meeting*, hubo varias actividades vinculadas a este tópico, incluyendo un simposio

Correspondencia:
Felipe Inserra
ORCID: 0000-0002-6671-874X
felipe.inserra@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar

Recibido: 09-01-2022
Aceptado: 12-01-2022

- 1) Comité de Salud Renal, Sociedad Argentina de Nefrología, Buenos Aires, Argentina
- 2) Asesor de la Vicerrectoría Académica, Universidad Maimónides, Buenos Aires, Argentina
- 3) Director de la Maestría de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial, Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina
- 4) Director de la Carrera de Médicos Especialistas en Nefrología, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
- 5) Jefe de Nefrología Clínica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
- 6) Profesor Asociado en Medicina, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

conjunto de la National Kidney Foundation y la American Society of Nephrology, y una mesa central de presentaciones orales.

Esta efervescencia actual en torno a este tema se originó años atrás en los Estados Unidos, con una fuerte vinculación y respaldo de los movimientos antirracistas y en contra de las disparidades de atención en salud. Este aspecto muy influyente y extensamente debatido en distintos ámbitos de ese país consideró que la inclusión de la raza en las fórmulas que calculan la TFGe es una de las formas de discriminación, particularmente con la raza negra. Entre varias publicaciones médicas, durante estos años, una revisión sistemática concluye: “*Se necesitan intervenciones dirigidas a las actitudes implícitas entre los profesionales de la salud porque el sesgo implícito –que ellos tienen– puede contribuir a las disparidades en la salud de las personas de color*”.⁽⁶⁾

En las fórmulas más usadas, MDRD y CKD-EPI, el uso del componente raza implica en la práctica que la TFGe obtenida, resulta en una TFGe 15% más alta que el cálculo efectuado sin la inclusión de la raza. En la práctica implica que, a los pacientes de raza negra, se les adjudica una FR más alta de la que arrojan los resultados. Esta manera de medir la FR, tradicionalmente usada, fue propuesta luego que estudios previos mostraron que en las personas de raza negra la FR estimada es más baja, en relación probablemente, a su mayor masa muscular que resulta en una creatinina plasmática más alta.

Por estos factores raciales, las fórmulas clásicas de TFGe corrigen “hacia arriba”, aumentando ~ 15% el valor resultante. Según diferentes evaluaciones y estudios esta “sobrestimación” de la función renal ha generado disparidades y perjuicios dados por retrasos en el ingreso a tratamiento sustitutivo, diálisis y trasplante renal, así como al resto de los cuidados que posibilitarían mejorar el pronóstico y reducir eventos serios en estos pacientes. El reciente informe titulado “*Muy poco impide que los médicos utilicen fórmulas de salud racistas*”, escrito por la periodista científica Jyoti Madhusoodanan, con el aval del MIT,* da detalles de esta mirada crítica de lo realizado hasta ahora para medir la FR en la población de raza negra.⁽⁷⁾ Entre otras cosas, sostienen que no es la raza, sino el racismo y las disparidades, los responsables de una prevalencia en este grupo cuatro veces más alta de enfermedad renal crónica

(ERC) avanzada y sus consecuencias en los Estados Unidos. Un paradigma de esta posición es el Resumen Ejecutivo producido en 2019 por The American Association of Physical Anthropologists Statement on Race and Racism que reafirma que “*la raza no es un equivalente confiable de variación biológica del hombre*”. Afirmando, en contraposición a esto, que “*el concepto occidental de raza debe entenderse como una clasificación emergida y sostenida por el colonialismo europeo, la opresión y la discriminación*”.⁽⁸⁾ Desde una mirada especializada, dos recientes editoriales, en *JAMA* y en el *Annals of Internal Medicine*, alertaron sobre el uso inadecuado del ajuste por la raza en las fórmulas de TFGe.⁽⁹⁻¹⁰⁾

Una serie de cuestionamientos en contra del uso de la raza en los algoritmos de atención y decisiones médicas, se listan a continuación:

- La raza es una construcción social que no expresa diferencias de función biológica.
- Incluir la raza en la toma de decisiones es inapropiado e institucionaliza el racismo.
- La certeza de la raza en algunas situaciones es difícil de obtener, e incierta.
- Las personas descendientes de mezclas de razas o etnias están creciendo rápidamente.
- Los pacientes pueden ser reticentes en divulgar su raza para proteger su privacidad.
- Incorporar la raza genera disparidad (listas de espera, referencia nefrológica tardía).
- La TFG es una variable biológica, en consecuencia, la raza no debe ser usada para estimarla.

Según varios reportes, que incluyen el registro estadounidense de diálisis y trasplante (USRDS), estas cuestiones se resumen en peores resultados médicos y mayor mortalidad de la ERC en la población de raza negra.

Tomando en cuenta esta información, y a partir de una iniciativa de la National Kidney Foundation y la American Society of Nephrology, se creó un grupo de trabajo que inició oficialmente sus actividades en julio de 2020.

Los objetivos esenciales de este importante grupo de trabajo (NKF-ASN Task Force) fueron:

- examinar la inclusión de la raza en la estimación de la TFG;
- considerar las implicancias clínicas y sociales, basados en información científica rigurosa acordada por las distintas instancias;

- incluir la opinión de la población y pacientes, particularmente aquellos de comunidades en desventaja, teniendo en cuenta las consideraciones éticas pertinentes a la práctica médica;
- asegurar que las ecuaciones TFGe son adecuadas para una valoración sin sesgo de la FR para tomar decisiones seguras en todas las instancias;
- mantener informados a laboratorios clínicos, médicos de atención primaria y otros profesionales de la salud, para identificar alguna implicancia a largo plazo que la remoción de la raza pudiese generar.

Para cumplir estos objetivos se establecieron tres etapas:

- clarificar el problema y analizar cuáles eran las evidencias;
- evaluar los diferentes enfoques y sus consecuencias, para lo cual se evaluaron 26 posibles abordajes;
- establecer las recomendaciones.

Asimismo, establecieron que las mediciones tuvieran: sesgo bajo, alta precisión y exactitud, y que las recomendaciones incluyeran la valoración de las consecuencias para el cuidado médico general, el uso de la medicación, el cuidado nefrológico, la investigación y el seguimiento a nivel nacional de la ERC.

Con relación a los pacientes: que hubiese transparencia en la comunicación, se lograra un seguimiento adecuado de la TFGe en el tiempo, con una referencia oportuna al nefrólogo. Además, todo esto se debería hacer extensivo a todos los laboratorios de Estados Unidos. Los resultados preliminares de la iniciativa fueron publicados hace algunos meses.⁽¹¹⁾

Como resultado de un intenso trabajo que duró 10 meses e incluyó varias decenas de reuniones, entrenamientos y revisión de mucha información, los autores desarrollaron una nueva ecuación eliminando la raza de la fórmula. El estudio publicado se llevó a cabo a partir de la información proveniente de dos bases de datos; la

primera reunía 10 estudios hechos con creatinina, con un total de 8254 pacientes, el 31% de raza negra; y la segunda abarcaba otros 13 estudios hechos con creatinina y cistatina C, con un total de 5352 participantes, el 40 % de raza negra. Validaron la seguridad de la fórmula en una nueva base de datos de 12 estudios con 4050 participantes y un 14,3% de población negra. En esta última población comprobaron que el uso de la fórmula de estimación clásica sobreestima la TFG medida en 3,7 (IC 95%, 1,8 a 5,4) ml/min/1,73 m² de s/c en la población negra; en cambio lo hace mínimamente en la población no negra. Cuando, con la fórmula clásica, se omite el ajuste para raza negra se subestima la TFG medida en 7,1 (IC 95% 5,9 a 8,8) ml/min/1,73 m² de s/c. En cambio, la nueva ecuación propuesta que utiliza la edad y el sexo, pero omite la raza, subestima la TFG medida en la población negra 3,6 (IC 95%, 1,8 a 5,5) ml/min/1,73 m² de s/c y un 3,9 (IC 95%, 3,4 a 4,4) ml/min/1,73 m² de s/c, en los no negros. Los autores comentan que las nuevas ecuaciones que no incluyen la raza, pero que combinan creatinina + cistatina C, fueron más precisas que las nuevas ecuaciones que usan solo creatinina. Agregan que, en comparación con las ecuaciones tradicionales, las nuevas ecuaciones de creatinina aumentaron las estimaciones de prevalencia de ERC entre los negros. En cambio, entre los no negros la prevalencia es similar o ligeramente menor. Con todo ello los autores concluyen que las nuevas ecuaciones de TFGe que combinan creatinina y cistatina C, pero omiten la raza, son más precisas y dieron lugar a diferencias más pequeñas entre los participantes negros y los no negros que las nuevas ecuaciones sin raza, obtenidas con creatinina o cistatina C solas.⁽⁵⁾

Conjuntamente con la publicación del trabajo en NEJM se publicó el documento completo de la *Task Force* en *American Journal of Kidney Disease* y en *Journal of American Society of Nephrology*.⁽¹²⁻¹³⁾ De allí tomamos las recomendaciones elaboradas por el grupo:

1. Implementación inmediata de la nueva

$$eGFR_{Cr} = 142 \times \min(S_{Cr}/\kappa, 1)^a \times \max(S_{Cr}/\kappa, 1)^{-1.200} \times 0.9938^{Age} \times 1.012 \text{ [if female]}$$

where

$\kappa = 0.7$ (females) or 0.9 (males)

$a = -0.241$ (female) or -0.302 (male)

S_{Cr} = serum creatinine in mg/dL; divide by 88.4 for creatinine in $\mu\text{mol/L}$

Age (years)

ecuación CKD-EPI 2021, sin la raza como variable, en todos los laboratorios clínicos de los Estados Unidos:⁽⁴⁾

2. Necesidad de esfuerzos para facilitar la medición de rutina de la TFGc con cistatina C, especialmente para confirmar TFGc bajas y posibilitar su uso sola, o mejor aún, promediada con la creatinina.
3. Necesidad de invertir en la investigación de nuevos marcadores endógenos para valorar la TFGc.

Este nuevo cálculo matemático que elimina la raza de la fórmula, o algún otro similar, seguramente será mayoritariamente aceptado, luego de ser validado en otras poblaciones.

Aunque los argumentos en torno a esta cuestión no están exentos de connotaciones políticas, tanto en la ideología que originó la inclusión de la raza, como la reacción generada por la misma, creemos que en lo inmediato la aceptación de esta nueva fórmula, que excluye la raza, no modificará el criterio de utilizar la TFGc a partir de creatinina sérica para evaluar la FR, por lo menos para países como el nuestro. Esta mirada tiene en cuenta las características étnicas locales donde la raza negra no es epidemiológica ni sanitariamente prevalente, junto con la poca probabilidad, dado su baja disponibilidad y alto costo, de generalizar el uso clínico de cistatina C. En el caso de Estados Unidos y otros países donde la composición étnica sea distinta, es probable que las estimaciones de la TFG usando creatinina + cistatina C puedan generalizarse más rápidamente.

La comunidad médica y nefrológica espera atenta nuevos datos y estudios confirmatorios pertinentes para los distintos grupos poblacionales, etarios y con diversas condiciones clínicas.

* Jyoti Madhusoodanan's reporting on race in risk calculators was supported by an MIT Knight Science Journalism project fellowship.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Porrini E, Ruggenti 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. doi: 10.1038/s41581-018-0080-9.
- 2) Inserra F, Torres ML, Alles A, Bonelli CW, Ceci R, Corradino C, *et al.* Evaluación de la función renal para la detección y seguimiento de la Enfermedad Renal Crónica. Documento Multidisciplinario de Consenso 2021. Especial atención sobre situaciones clínicas específicas (Resumen ejecutivo). *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2021;41(4):300-3.
- 3) Inserra F, Torres ML, Alles A, Bonelli CW, Ceci R, Corradino C, *et al.* Evaluación de la función renal para la detección y seguimiento de la enfermedad renal crónica. Documento multidisciplinario de consenso 2021. Especial atención sobre situaciones clínicas específicas. *Bioquím Patol Clín.* 2022;86(1):56-80.
- 4) Inker LA, Enana ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, *et al.*; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1737-49. doi: 10.1056/NEJMoa2102953.
- 5) Hall WJ, Chapman MV, Lee KM, Merino YM, Thomas TW, Payne BK, *et al.* Implicit racial/ethnic bias among health care professionals and its influence on health care outcomes: a systematic review. *Am J Public Health.* 2015;105(12):e60-76. doi: 10.2105/AJPH.2015.302903.
- 6) Madhusoodanan J. Very little is keeping doctors from using racist health formulas. *IDEAS.* 2021. Disponible en: <<https://www.wired.com/story/health-race-medicine-risk-disparities/>> (consulta: 05/01/2022).
- 7) Fuentes A, Ackermann RR, Athreya S, Bolnick D, Lasisi T, Lee SH, *et al.* AAPA statement on race and racism. *Am J Phys Anthropol.* 2019;169(3):400-2. doi: 10.1002/ajpa.23882.
- 8) Powe NR. Black kidney function matters: use or misuse of race? *JAMA.* 2020;324(8):737-8. doi: 10.1001/jama.2020.13378.
- 9) Sehgal AR. Race and the false precision of glomerular filtration rate estimates. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):1008-9. doi: 10.7326/M20-4951.
- 10) Delgado C, Baweja M, Burrows NR, Crews DC, Eneanya ND, Gadegbeku CA, *et al.* Reassessing the inclusion of race in diagnosing kidney diseases: an interim report from the NKF-ASN Task Force. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(1):103-15. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.03.008.
- 11) Delgado C, Baweja M, Crews DC, Eneanya ND, Gadegbeku CA, Inker LA, *et al.* A Unifying approach for GFR estimation: recommendations of the NKF-ASN Task Force on reassessing the inclusion of race in diagnosing kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(12):2994-3015. doi: 10.1681/ASN.2021070988.