



Evolución del filtrado glomerular post-nefrectomía medido por clearance de iothalamato como indicador del funcionalismo renal a corto y largo plazo

Pablo Rodrigo Luján.

Tesis (Doctorado en Ciencias de la Salud)--Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas, 2020

Aprobada: 9 de abril de 2021

Este documento está disponible para su consulta y descarga en RDU (Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba). El mismo almacena, organiza, preserva, provee acceso libre y da visibilidad a nivel nacional e internacional a la producción científica, académica y cultural en formato digital, generada por los miembros de la Universidad Nacional de Córdoba. Para más información, visite el sitio <https://rdu.unc.edu.ar/>
Esta iniciativa está a cargo de la OCA (Oficina de Conocimiento Abierto), conjuntamente con la colaboración de la Prosecretaría de Informática de la Universidad Nacional de Córdoba y los Nodos OCA. Para más información, visite el sitio <http://oca.unc.edu.ar/>



Evolución del filtrado glomerular post-nefrectomía medido por clearance de iothalamato como indicador del funcionalismo renal a corto y largo plazo por Pablo Rodrigo Luján se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional.

Universidad Nacional de Córdoba
Facultad de Ciencias Médicas
Doctorado en Ciencias de la Salud

**Evolución del filtrado glomerular post-nefrectomía
medido por *clearance* de iothalamato como indicador del
funcionalismo renal a corto y largo plazo**

**Tesis presentada para cumplir con los requisitos finales para
optar por el título de Doctor en Ciencias de la Salud**

Bioq. Esp. Pablo Rodrigo Luján
Hospital Privado Universitario de Córdoba

Córdoba, Diciembre 2020



Evolución del filtrado glomerular post-nefrectomía medido por *clearance* de iothalamato como indicador del funcionalismo renal a corto y largo plazo por Pablo Rodrigo Luján se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Director:
Dr. Walter Douthat

Co-Directora
Dra. Mónica Tolosa

COMISIÓN DE SEGUIMIENTO:

Dr. Eduardo Cuestas
Dr. Néstor García

La Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba, no se hace solidaria con las opiniones de esta Tesis.

DEDICATORIAS

A Sonia y a mis pequeñas, María Paz y Ana Paula, por su amor, por su enorme paciencia, por su apoyo y por creer en mí, alentándome para continuar.

A mis padres, Norma y Miguel, gracias por enseñarme todo lo que soy como persona, a luchar, sin rendirme, para alcanzar mis metas. Aunque ya no los tenga, cerca de mí eternamente.

A mi hermano Cristián, por haber estado siempre a mi lado cuando lo necesite y apoyándome en forma incondicional en todos mis proyectos. Este logro también es tuyo.

A mis sobrinos, por sus manifestaciones de afecto y alegría, que inspira y motiva a seguir adelante.

A toda mi familia, a las familias Ferreiro y Abiega, por su apoyo, consejos, cariño y comprensión en los momentos difíciles.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Walter Douthat, director de esta tesis, por su inestimable ayuda y paciencia, por dedicar su tiempo para dirigir este trabajo.

A la Dra. Mónica Tolosa, co-directora de esta tesis, por su valiosa ayuda y opiniones que me ayudaron mucho a elaborar este trabajo.

A los Dres. Néstor García y Dr. Eduardo Cuestas, por su calidad y tiempo para guiarme en todo el proceso del desarrollo de mi tesis.

Al Dr. Carlos Chiurchiu, por su gran ayuda y sus aportes en este trabajo como en la implementación de la medición del filtrado por lothalamato.

Al Dr. Raúl Capra, por permitir desarrollar este proyecto, mi profesión y por su apoyo en todas las etapas de mi tesis.

Al equipo de Trasplante y Servicio de Nefrología del Hospital Privado Universitario de Córdoba, por colaborar con el desarrollo de este trabajo.

A la Fundación Nefrológica de Córdoba, por su ayuda en este proyecto.

A todo el personal del Servicio de Laboratorio de Hospital Privado Universitario de Córdoba.

Y por último, gracias a todos los donantes por su generosidad de haber participado en este trabajo.

Con todo cariño,
Muchas Gracias.

EVOLUCIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR POST-
NEFRECTOMÍA MEDIDO POR *CLEARANCE* DE
IOTHALAMATO COMO INDICADOR DEL
FUNCIONALISMO RENAL A CORTO Y LARGO PLAZO

Contenido

1.	Siglas y abreviaturas	17
2.	Resumen	21
3.	Summary	23
4.	Tablas y figuras	25
5.	Introducción	29
5.1	Enfermedad renal crónica	31
5.1.1	Definición.....	31
5.2	Clasificación de la enfermedad renal crónica	31
5.3	Enfermedad renal crónica en etapa terminal	32
5.4	Trasplante renal	32
5.4.1	Donantes cadavéricos.....	33
5.4.2	Donantes vivos.....	33
5.4.2.1	Relacionado	33
5.4.2.2	No relacionado	34
5.4.3	Donantes con criterios expandidos (DCE).....	34
5.4.4	Situación del trasplante renal en Argentina	35
5.5	Evaluación del Donante renal vivo.....	35
5.6	Medición del Filtrado Glomerular	36
5.7	<i>Clearance</i> de creatinina	38
5.7.1	Medición de creatinina	38
5.7.2	Problemas de la medición de creatinina	39
5.8	Filtrado glomerular estimado por ecuaciones	41
5.9	Determinación del filtrado glomerular medido por marcador exógeno	42
5.9.1	Diferentes técnicas para medir la TFG con marcadores exógenos.....	43
5.9.1.1	Técnicas con marcadores radiomarcados (⁵¹ Cr y ^{99m} Tc).....	44
5.9.1.2	Técnicas con marcadores exógenos no radiomarcados (inulina, iothalamato, iohexol, ioxitalamato).....	44
5.9.1.3	iothalamato.....	45
5.10	Variabilidad biológica del filtrado glomerular	45

5.11	Fundamentación	46
5.12	Hipótesis	49
6.	Objetivos	51
6.1	Objetivo general	51
6.2	Objetivos específicos.....	51
6.2.1	Evaluación del método empleado	51
6.2.2	Valoración del filtrado glomerular en donantes renales vivos.....	51
7.	Materiales y métodos	53
7.1	Selección de población.....	55
7.1.1	Criterios de inclusión	55
7.1.2	Criterios de exclusión	55
7.1.3	Registros antropométricos y datos de laboratorio bioquímico	56
7.2	Estudios de Seguimiento.....	56
7.3	Condiciones del paciente y del estudio de <i>clearance</i> de iothalamato	56
7.4	Protocolo del estudio de iothalamato	57
7.5	Medición de <i>Clearance</i> de iothalamato	58
7.6	Análisis estadístico	58
7.7	Recaudos éticos	58
7.8	Determinación de la estabilidad de las muestras de plasma y orina para la cuantificación de iothalamato por HPLC	58
7.9	Evaluación y verificación de la metodología analítica para la determinación de iothalamato por un método cromatográfico de alta resolución (HPLC)	59
7.9.1	Protocolo EP 6 Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical (CLSI)	59
7.9.1.1	Requisitos de muestras	60
7.9.1.2	Efectos de la matriz	60
7.9.1.3	Preparación de la muestra y la asignación de valores.....	60
7.9.1.4	Regresión Polinomial.....	61
7.9.1.5	Desviación de la linealidad a cada nivel.....	62
7.9.1.6	Determinación del límite de detección y cuantificación del método.....	63

7.9.2	Protocolo EP 5 Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline.....	63
7.9.2.1	Período de familiarización del método.....	64
7.9.2.2	Estimación preliminar de la precisión.....	64
7.9.2.3	Evaluación de la precisión intermedia del método.....	64
7.9.2.4	Detección de Outliers.....	64
7.9.2.5	Comparación de la Repetibilidad y Precisión Intermedia con las especificaciones de calidad del fabricante.....	66
7.9.3	Establecer el intervalo de referencia del <i>clearance</i> de iothalamato determinado por un método cromatográfico de alta resolución (HPLC), en sujetos donantes renales vivos considerados como una población sana.....	68
7.9.4	Establecer la variabilidad inter-individual del Filtrado glomerular en candidatos a donación renal.....	68
7.9.4.1	Análisis estadísticos.....	70
7.9.5	Cálculo de error total del método.....	70
7.10	Valoración del filtrado glomerular en donantes renales vivos.....	71
7.10.1	Determinar la dinámica del filtrado glomerular hasta su estabilización post-nefrectomía en donantes renales.....	71
7.10.2	Cuantificar el cambio en el filtrado glomerular de sujetos donantes renales previo a la nefrectomía y post-estabilización del mismo.....	71
7.10.3	Establecer la evolución del filtrado glomerular según las características demográficas de los donantes renales vivos.....	72
7.10.4	Evaluar la comorbilidad de los donantes renales vivos que pudieran influir en la evolución de la función renal (hipertensión arterial, diabetes, obesidad/sobrepeso y proteinuria) a diferentes tiempos post-estabilización del filtrado glomerular posterior a la nefrectomía.....	72
8.	Resultados.....	73
8.1	Estabilidad de las muestras de plasma y orina utilizadas para la determinación de iothalamato por HPLC.....	75
8.2	Evaluación la metodología analítica para la determinación de iothalamato por un método cromatográfico de alta resolución (HPLC).....	75

8.2.1	Protocolo EP 6 Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: A statistical (CLSI)	75
8.2.1.1	Determinación del Límite de Detección (LoD) y Cuantificación del método (LoQ)...	81
8.2.2	Protocolo EP 5 Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline	81
8.2.2.1	Evaluación de precisión en plasma	81
8.2.2.2	Evaluación de precisión en orina	83
8.2.3	Evaluación de la veracidad.....	85
8.2.4	Comparación de métodos analíticos	86
8.2.5	Intervalo de referencia del <i>clearance</i> de iothalamato determinado por un método cromatográfico de alta resolución (HPLC), en sujetos donantes renales vivos considerados como una población sana.....	87
8.2.6	Error total	89
8.2.7	Variabilidad inter-individual del filtrado glomerular en candidatos a donación renal	89
8.3	Valoración del filtrado glomerular en donantes renales vivos.....	90
8.3.1	La dinámica del filtrado glomerular hasta su estabilización post-nefrectomía en donantes renales	94
8.3.2	Variación del filtrado glomerular de sujetos donantes renales previo a la nefrectomía y post-estabilización del mismo.....	96
9.	Discusión.....	109
9.1	Evaluación del método de iothalamato para determinar la TFG.....	111
9.1.1	Análisis de la evaluación de la metodología analítica para la determinación de iothalamato por un método cromatográfico de alta resolución (HPLC)	112
9.1.2	Análisis de la variabilidad biológica (variabilidad inter-individual) del filtrado glomerular en candidatos a donación renal	114
9.1.3	Análisis sobre las diferentes situaciones y/o individuos específicos donde es necesario utilizar la determinación directa de la TFG	115
9.2	Evaluación del filtrado glomerular	118
9.2.1	Análisis del tiempo de estabilización del filtrado glomerular de donantes renales desde la nefrectomía.....	118

9.2.2	Análisis de la evaluación de la TFG por ecuaciones de estimación respecto a la TFG medida por marcadores exógenos.....	119
9.2.2.1	Efecto de la estimación de la tasa de filtrado glomerular en los pacientes con trasplante de riñón.....	123
9.2.2.2	Efecto de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular en individuos con diferentes grados de obesidad.....	124
9.2.3	Análisis de los factores de riesgo de TFG menores a 60 mL/min/1,73 m ² post-nefrectomía en donantes renales vivos con criterios expandidos	125
9.3	Fortalezas y limitaciones del estudio	127
10.	Conclusiones.....	129
11.	Bibliografía.....	133
12.	Anexos.....	147
12.1	Anexo I. Consentimiento Informado.....	149
12.2	Anexo II. Aprobación del Protocolo de Investigación.....	154
12.2.1	Aprobación de Investigación por la Dirección Médica.	154
12.2.2	Aprobación de Investigación por CIEIS del Hospital Privado.	155
13.	Publicaciones relacionadas.....	157

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CLSI: Clinical Laboratory Standard Institute

DCE: Donante con criterios expandidos

ERC: Enfermedad renal crónica

eTFG: Tasa de filtrado glomerular estimada

FG: Filtrado glomerular

HPLC: High performance liquid chromatography

HR: Hazard ratio

HTA: Hipertensión arterial

IC: Intervalo de confianza

IMC: Índice de masa corporal

INCUCAI: Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante

ISO: Organización Internacional para la Estandarización

IUPAC: Unión Internacional de Química Pura y Aplicada

K/DOQI: Kidney disease outcome quality initiative

KDIGO: Kidney disease improving global outcomes

MALDI-TOF: *Matrix-assisted laser desorption/ionization* – Detector *time-of-flight*

MDRD: Modification of diet in renal disease

mTFG: Tasa de filtrado glomerular medida

NKF: National Kidney Foundation

OMS: Organización Mundial de la salud

RM: Resonancia magnética

ROC: Curva de *receiver operating characteristic*

TFG: Tasa de filtrado glomerular

RESUMEN

El trasplante renal de donante vivo ha demostrado varias ventajas comparado con el de donante cadavérico, como el tiempo menor de espera y mejores resultados en los pacientes trasplantados. En nuestro país, el número de pacientes en lista de espera crece anualmente en forma más acelerada que los órganos disponibles y provoca la ampliación de las condiciones de aceptación de los donantes renales. Las características de los donantes vivos se han modificado por la flexibilización en los requisitos necesarios. En la práctica clínica actual, la evaluación de la función renal se realiza por la medición del aclaramiento de la creatinina o la estimación de la TFG por ecuaciones, las cuales presentan serias limitaciones mientras que la cuantificación de iothalamato permite lograr una alta especificidad.

El objetivo de esta tesis fue determinar la evolución del filtrado glomerular en donantes renales vivos post-nefrectomía mediante la evaluación del clearance de iothalamato. Este objetivo se llevó a cabo en una primera instancia con la evaluación del método empleado aplicando los protocolos de la Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). Se estudió la población de donantes renales vivos del Hospital Privado Universitario de Córdoba a quienes se les haya medido previamente el filtrado glomerular con clearance de iothalamato. A los mismos, se les realiza una nueva determinación del clearance posterior a la nefrectomía junto a la evolución clínica a largo plazo.

La estabilidad de las muestras de plasma y orina para la determinación de iothalamato por HPLC se determinó en 30 días y varios parámetros de la metodología fueron evaluados: La linealidad del método fue de 0 a 120 $\mu\text{g/mL}$ de iothalamato en plasma y en un rango de 0 a 1000 $\mu\text{g/mL}$ en orina. La determinación del Límite de Detección (LoD) fue de 0,3 $\mu\text{g/mL}$ en plasma y de 0,6 $\mu\text{g/mL}$ en orina. El Límite de Cuantificación del método (LoQ) fue de 1,0 $\mu\text{g/mL}$ en plasma y de 2,0 $\mu\text{g/mL}$ en orina. La evaluación de precisión en plasma fue de 0,9 % y de 3,9 % en orina. El Intervalo de referencia del Clearance de iothalamato determinado por un método cromatográfico de alta resolución (HPLC), fue de 88,8 – 141,7 mL/min/1,73 m^2 para el sexo femenino y de 93,7 – 147,3 mL/min/1,73 m^2 para el masculino. La variabilidad biológica intra-individual (CVw) calculada de la TFG fue de 4,1 % y la variabilidad inter-individual fue de 13,1 % en el mismo grupo. El valor de referencia de cambio fue de 15,6 %.

En la valoración del filtrado glomerular en Donantes renales vivos, se incluyeron en el estudio de valoración del filtrado glomerular 189 donantes quienes fueron aceptados entre el año 2007 y 2017. Las ecuaciones se proponen como la mejor alternativa para estimar el FG en población sana. Las características étnicas de la población argentina

(mezcla aborígen-español-italiana) suma otro elemento que debe ser considerado. Se observó el mayor efecto de subestimación con TFG mayores a 60 mL/min/1,73m², particularmente con MDRD, la cual clasificó erróneamente el 38,6 % de los donantes post-nefrectomía. La ecuación CKD-EPI se evidenció una subestimación en todos los rangos etarios. Los valores de compensación observados post-nefrectomía variaron entre el 62 % y 76 % entre los 3 meses y 10 años post-nefrectomía. Esto adquiere gran importancia cuando es necesaria la determinación precisa de la TFG en el cuidado como en la selección de los donantes renales con criterios expandidos. Las guías KDIGO afirman la necesidad de determinar la TFG, pero no establece la metodología más adecuada a aplicar. En el estudio se analizaron diferentes factores como posibles predictores de TFG menores a 60 mL/min/1,73 m² post-nefrectomía. Según análisis de regresión logística, las variables que actuaban como predictoras para el mencionado criterio, eran la creatinina sérica, IMC, TFG pre-donación y la edad de los donantes menor de 50 años. Si bien se halló diferencia en el filtrado glomerular pre-donación ($p < 0,0001$), no se encontró diferencia del mismo post-donación entre los donantes menores y mayores de 50 años, en el tiempo promedio de seguimiento de los donantes ($5,8 \pm 3,1$ años). No se hallaron diferencia en el porcentaje de donantes hipertensos entre ambos subgrupos previo a la donación o post-donación ($p = 0,06$).

El método desarrollado y evaluado para la determinación de iothalamato por HPLC propuesto es sencillo, con la sensibilidad, precisión, exactitud, linealidad y robustez en muestras biológica de plasma y orina. Las ecuaciones de estimación muestran un bajo desempeño para el seguimiento a largo plazo del filtrado post-nefrectomía. La TFG por clearance de iothalamato brinda una medida del filtrado glomerular con mayor exactitud en la selección de donantes renales, inclusive con co-morbilidades, minimizando las exclusiones erróneas realizadas por las ecuaciones CKD-EPI o MDRD. En casos de no disponer de un método de medición de la TFG, la ecuación CKD-EPI muestra mejor desempeño que la MDRD en la población de estudio.

Palabras claves: *Trasplante renal, donantes renales, criterios expandidos, clearance iothalamato.*

SUMMARY

Living donor renal transplantation has shown several advantages compared to cadaveric donor, such as shorter waiting time and better outcomes in transplanted patients. In Argentina, the number of patients on the waiting list grows annually more acceleratedly than available organs and causes the acceptance conditions of renal donors to be expanded. Characteristics of living donors have been modified by flexibilization of the necessary requirements. In current clinical practice, renal function assessment is performed by measuring creatinine clearance or eGFR by equations, which have serious limitations while iothalamate clearance allows for high specificity.

The objective of this thesis was to determine the evolution of glomerular filtration in living renal donors post-nephrectomy by evaluating the clearance of iothalamate. This objective was carried out in first instance with the evaluation of the method used by applying the protocols of the Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). The population of living kidney donors of the Hospital Privado Universitario de Córdoba was studied who have previously been measured the glomerular filtration with iothalamate clearance. They are given a new determination of the clearance post-nephrectomy along with long-term clinical evolution.

The stability of plasma and urine samples for HPLC iothalamate determination was determined in 30 days and several parameters of the methodology were evaluated: The linearity of the method was 0 to 120 µg/mL of iothalamate in plasma and 0 to 1000 µg/mL in urine. The determination of the Detection Limit (LoD) was 0,3 µg/mL in plasma and urine was 0,6 µg/mL and the Method Quantification Limit (LoQ) was 1,0 µg/mL in plasma and urine was at a concentration of 2,0 µg/mL. Plasma accuracy assessment was 0,9% and urine was 3,9 %. The Clearance reference interval of iothalamato determined by a high-resolution chromatographic method (HPLC) was 88,8 – 141,7 mL/min/1,73 m² for female and for male was 93,7 – 147,3 mL/min/1,73 m². The calculated intra-individual biological variability (CV_w) of TFG was 4,1 % and inter-individual variability was 13,1 % in the same group. The change reference value was 15,6 %.

In the assessment of glomerular filtration rate in Living Kidney Donors, 189 donors who were accepted between 2007 and 2017 were included in the glomerular filtration assessment study. eGFR are proposed as the best alternative for estimating FG in healthy population. Ethnic characteristics of the Argentine population (Aboriginal-Spanish-Italian mix) adds another element that should be considered. The greatest GFR underestimation effect greater than 60 mL/min/1.73m² was observed, particularly MDRD, which misclassified 38.6 % of post-nephrectomy donors. The CKD-EPI equation was

shown an underestimation in all age ranges. Compensation values observed post-nephrectomy ranged from 62 % to 76 % between 3 months and 10 post-nephrectomy years. This is very important when accurate determination of GFR is necessary in care as the selection of kidney donors with expanded criteria.

KDIGO guidelines affirm the need to determine GFR, but does not establish the most appropriate methodology to be applied. The study analyzed different factors such as possible GFR predictors less than 60 mL/min/1.73 m² post-nephrectomy. According to logistic regression analysis, variables that acted as predictors for this criterion were serum creatinine, BMI, pre-donation GFR and age of donors under 50 years old. While there was no difference in pre-donation glomerular filtration ($p < 0,0001$), no difference was found from the same post-donation among donors under age of 50 years old, in the average time of follow-up ($5,8 \pm 3,1$ years). No difference was found in the percentage of hypertensive donors between both subgroups prior to donation or post-donation ($p = 0,06$).

The method developed and evaluated for determination of iothalamate by HPLC is simple, with sensitivity, accuracy, accuracy, linearity and robustness in biological plasma and urine samples. Estimation equations shows poor performance for long-term monitoring of renal filtration post-nephrectomy. The glomerular filtration rate by iothalamate clearance provides a measure more accurately for selection of renal donors, including with co-morbidities, minimizing the erroneous exclusion performed by CKD-EPI or MDRD equations. In the absence of a GFR measurement method, the CKD-EPI equation shows better performance than MDRD in this population.

Key words: Kidney transplant, kidney donors, expanded criteria, iothalamate clearance.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Pronóstico de la enfermedad renal crónica según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria.....	32
Tabla 2. Cálculo para la determinación de la variabilidad biológica intra e inter-individual.....	69
Tabla 3. Concentraciones y coeficientes de la variación de iothalamato en la linealidad en la muestra de plasma.....	76
Tabla 4. Resultado del análisis estadístico de la regresión en muestras de plasma	78
Tabla 5. Resultado del análisis estadístico del ajuste polinomial en plasma	78
Tabla 6. Concentraciones y coeficientes de variación de iothalamato en la linealidad en la muestra de orina	79
Tabla 7. Resultado del análisis estadístico de regresión polinomial en orina	80
Tabla 8. Resultado del análisis estadístico del ajuste polinomial en orina	81
Tabla 9. Cálculos de precisión según EP 5 A2. Nivel bajo. Matriz plasma	82
Tabla 10. Cálculos de precisión según EP 5 A2. Nivel alto. Matriz plasma	83
Tabla 11. Cálculos de precisión según EP 5 A2. Nivel bajo. Matriz orina	84
Tabla 12. Cálculos de precisión según EP 5 A2. Nivel alto. Matriz orina	84
Tabla 13. Cálculo de recuperación de iothalamato en muestra de plasma.....	85
Tabla 14. Cálculo de recuperación de iothalamato en muestra de orina	86
Tabla 15. Cálculo de Error Total en plasma y orina.....	89
Tabla 16. Aplicación del test ANOVA para determinar los componentes de la variabilidad biológica	90
Tabla 17. Características de los donantes en el estudio de estabilización	95
Tabla 18. Evolución del filtrado glomerular post-donación	95
Tabla 19. Características demográficas y parámetros de función renal en la cohorte de donantes estudiados.....	97
Tabla 20. Características demográficas y parámetros de función renal según el tiempo de seguimiento post-nefrectomía.....	98
Tabla 21. Estratificación y evolución de los donantes según IMC.....	105

Tabla 22. Distancia promedio en kilómetros desde el lugar de procedencia al centro de trasplante (Ciudad de Córdoba)	105
Tabla 23. Variables de la ecuación logística binaria	106
Tabla 24. Estudio sobre la TFG y comorbilidades en los subgrupos etarios estudiados previa y post-nefrectomía.....	107
Tabla 25. Características de los donantes previo y post-nefrectomía hasta 5 años de seguimiento según edad.....	107
Tabla 26. Características de los donantes previo y post-nefrectomía entre 5 y 10 años de seguimiento según edad	108
Figura 1. Flujograma conceptual de las funciones renales.....	37
Figura 2. Relación entre los niveles de creatinina y la mTFG en pacientes con y sin enfermedad renal.....	40
Figura 3. Protocolo para obtención de las muestras del <i>clearance</i> de iothalamato.	57
Figura 4. Gráfica del modelo de ANOVA anidado mostrando la relación entre las SD analíticas, intra-individuales e inter-individuales basada en variabilidad biológica.....	70
Figura 5. Gráfico de linealidad de iothalamato en plasma	76
Figura 6. Evaluación de la no linealidad del iothalamato en plasma	77
Figura 7. Gráfico de linealidad de iothalamato en orina.....	79
Figura 8. No linealidad del iothalamato en orina	80
Figura 9. Precisión interdía. Concentración plasmática: 10 µg/mL.....	82
Figura 10. Precisión interdía. Concentración plasmática: 20 µg/mL.....	82
Figura 11. Precisión Interdía. Concentración urinaria: 30,5 µg/mL.....	83
Figura 12. Precisión interdía. Concentración urinaria: 335,0 µg/mL.....	84
Figura 13. Gráfica de la variación de la medición de iothalamato a distintas concentraciones en plasma	85
Figura 14. Gráfica de la variación de la medición de iothalamato a distintas concentraciones en orina.....	86
Figura 15. Comparación de métodos entre FG en estudio y el FG de referencia (Mayo Clinic, USA)	87

Figura 16. Histograma de frecuencia del <i>clearance</i> de iothalamato en mujeres.....	88
Figura 17. Histograma de frecuencia del <i>clearance</i> de iothalamato en hombres	88
Figura 18. Whisker box del <i>clearance</i> de iothalamato particionado por sexo	88
Figura 19. Histograma del filtrado glomerular de los donantes renales y análisis de normalidad de los datos originales y datos transformados.....	89
Figura 20. Los diferentes objetivos de la determinación del <i>clearance</i> de iothalamato	91
Figura 21. Porcentaje de donantes incorporados al trabajo por año.....	92
Figura 22. Histograma de las edades de los donantes al momento de la donación	92
Figura 23. Mapa de la distribución del origen de los donantes renales.....	93
Figura 24. Porcentajes y distancia promedio de las diferentes procedencias de los donantes renales al Hospital Privado Universitario de Córdoba (Centro de trasplante)	94
Figura 25. Estabilización de la TFG determinada con <i>clearance</i> de iothalamato	95
Figura 26. Variación de la tasa de filtrado glomerular según años de la nefrectomía.....	96
Figura 27. Correlación de las ecuaciones para estimar la TFG (MDRD y CKD-EPI) previo a la uninefrectomía.....	99
Figura 28. Correlación de las ecuaciones para estimar la TFG (MDRD y CKD-EPI) posterior a la uninefrectomía.....	100
Figura 29. Representación gráfica de las curvas ROC de CKD-EPI vs MDRD	101
Figura 30. Bland-Altman de ambas ecuaciones de estimación de la TFG.....	102
Figura 31. Filtrado glomerular medido por <i>clearance</i> de iothalamato por rango etario.....	103
Figura 32. Gráfica de contorno y mapa de color mostrando la eTFG previa y posterior a la nefrectomía	104

INTRODUCCIÓN

5.1 Enfermedad renal crónica

5.1.1 Definición

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal, una tasa de filtración glomerular (TFG) <60 mL/min/1,73 m², y/o la presencia de daño renal, independiente de la causa, por 3 meses o más (Webster *et al*, 2017).

El término insuficiencia renal crónica ha quedado fuera de uso, siendo reemplazado por enfermedad renal crónica. La prevalencia de la ERC, que se incrementa año a año, ha provocado la necesidad de establecer guías con el fin de unificar el diagnóstico de ERC, se han desarrollado guías de práctica clínica basadas en el estudio de la función renal mediante el cálculo de la TFG, la detección de albuminuria y el análisis del sedimento urinario (Webster *et al*, 2017).

Los criterios para definir la ERC son:

- Una TFG < 60 ml/min/1,73 m² por sí sola define ERC, porque implica una pérdida mayor de la mitad de la función renal, lo que ya se asocia a complicaciones.
- Si la TFG es ≥ 60 mL/min/1,73 m², el diagnóstico de ERC se establece mediante evidencias de daño renal, que puede ser definido por:
 - Alteraciones urinarias (albuminuria, hematuria).
 - Alteraciones estructurales (imágenes renales anormales).
 - Enfermedad renal genética (riñones poliquísticos).
 - Enfermedad renal comprobada histológicamente.

El requerimiento de un período mínimo de 3 meses en la definición de ERC implica que las alteraciones deben ser persistentes y habitualmente serán progresivas.

5.2 Clasificación de la enfermedad renal crónica

La US NKF-KDOQI (*National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) ha propuesto una clasificación de la ERC, que se ha difundido rápidamente en la comunidad nefrológica internacional (NKF, 2002).

En el 2012, en las guías KDIGO se realizó una actualización de la clasificación, simple y basada en los estadios de severidad, divide la ERC en 5 etapas, de acuerdo a la TFG (Tabla 1) (NKF, 2002; Lentine *et al*, 2017).

Tabla 1. Pronóstico de la enfermedad renal crónica según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria

KDIGO 2012 Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			Albuminuria Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g	30-300 mg/g	> 300 mg/g
G1	Normal o elevado	> 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	<15			

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Riesgo de complicaciones específicas de la enfermedad renal, riesgo de progresión y riesgo cardiovascular: verde, riesgo de referencia, no hay enfermedad renal si no existen otros marcadores definitorios; amarillo, riesgo moderado; naranja, riesgo alto; rojo, riesgo muy alto.

Adaptado de Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica (Gorostidi *et al*, 2014).

5.3 Enfermedad renal crónica en etapa terminal

La ERC en etapa terminal (G5) es la manifestación más grave de la enfermedad renal que lleva al paciente a la necesidad de una terapia como la diálisis peritoneal o la hemodiálisis de forma crónica e inclusive, el trasplante renal. Todas las terapias tienen un impacto alto dentro de los sistemas de salud. En Argentina, más de 30000 personas se realizan diálisis y más de 5200 pacientes se encuentran en lista de espera para trasplante renal según el Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI, 2020).

5.4 Trasplante renal

El trasplante renal es uno de los tratamientos de elección para el reemplazo de la función renal. Se les efectúa a los pacientes que padecen una enfermedad renal crónica

(irreversible) terminal (Estadío G5). Los trasplantes renales pueden realizarse con un órgano de donante cadavérico o de un donante vivo no relacionado o relacionado.

El trasplante renal es una intervención quirúrgica en la que se implanta un riñón proveniente de un donante cadavérico o un donante vivo, ajustándose a las disposiciones de la Ley Nacional de Trasplantes de Órganos y Tejidos: Ley 24193 (Texto actualizado por leyes N° 26.066/2005 y N° 26.326/2007).

5.4.1 Donantes cadavéricos

Se consideran como donantes todos aquellos cadáveres debido a muerte cerebral por traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, anoxia cerebral o tumores benignos.

5.4.2 Donantes vivos

El trasplante renal de donante vivo ofrece mejores resultados en comparación del trasplante renal de donante cadáver. Existe una escasez de órganos cadavéricos. El trasplante de donante vivo permite disminuir e incluso descartar el tiempo previo en diálisis de los pacientes ERC terminal que serán trasplantados. El donante vivo permite ser estudiado más exhaustivamente para dirimir la aptitud del órgano.

El trasplante renal de donante vivo se ha incrementado de forma importante en los últimos años (INCUCAI, 2020). El aumento notable en el número de trasplantes de donante vivo en nuestro país ha sido motivado por varios factores: como lo es la necesidad de incrementar el número de donantes, especialmente en el caso de los pacientes más jóvenes quienes permanecen con frecuencia relegados en la lista de espera por el perfil actual del donante cadavérico, los resultados obtenidos con el trasplante de donante vivo en correlación a supervivencia tanto de órgano como del paciente (Segev *et al*, 2010; Axelrod *et al*, 2018).

Es importante remarcar que, aun teniendo los resultados obtenidos por los trasplantes de donantes vivos y las campañas en relación a la donación renal, los órganos son insuficientes para la lista de espera existente en la actualidad. Se clasifica según su relación con el receptor:

5.4.2.1 Relacionado

Es la donación donde entre el receptor y el donante existe una relación afectiva e inclusive puede existir relación genética (familiares biológicos) y familiares no biológicos

(matrimonio). En nuestro país, la Ley N° 24.193 en su Artículo 15 prevé la donación entre vivos sólo con fines de trasplante y entre personas relacionadas (parientes consanguíneos o por adopción hasta 4º grado, cónyuge, concubino). La misma Ley establece que toda situación no contemplada en el mencionado artículo debe ser resuelta por autoridad judicial, en el marco del procedimiento especial establecido en el Artículo 56, el cual establece plazos acotados para su resolución.

5.4.2.2 No relacionado

Un donante vivo al cual se le han removido tejidos u órganos con fines de trasplante, quien no se encuentra relacionado genéticamente o emocionalmente con el receptor. En Argentina, sólo se realiza el trasplante de donante vivo no relacionado en el caso de médula ósea (Ley N°24.193).

5.4.3 Donantes con criterios expandidos (DCE)

En la actualidad, se aceptan donantes con ciertas patologías asociada e inclusive donantes de edad avanzadas o añosos con co-morbilidades (Steiner, 2016b; Ebert *et al*, 2017). Son criterios que aún se encuentra en discusión. Sin embargo, estudios mostraron los resultados favorables de los trasplantes con DCE producto de la calidad de los órganos y la mejora en el seguimiento de los mismos post-nefrectomía. Existen autores que recomiendan implementación de biopsias en la rutina para mejorar la predicción del riesgo de función retrasada del injerto (Balaz *et al*, 2013).

Las características de estos donantes son complejas y su definición se estableció en el año 2002, basado en la edad y en criterios de factores de riesgo como antecedentes de HTA, concentración de creatinina sérica plasmática superior a 1,5 mg/dL o causa de muerte por accidente cerebro-vascular (Englum *et al*, 2015; De Paolis *et al*, 2016).

Estudios muestran la relación presente entre el aumento de la edad del donante y la reducción de la sobrevida del injerto. Es difícil plantear un criterio estándar para minimizar el riesgo de falla de trasplante para el DCE (Smail *et al*, 2013; Shinoda *et al*, 2019). Los donantes mayores de 60 años se han incrementado dado los criterios expandidos consecuencia del incremento en las listas de espera para trasplantes renales (Lam and Garg, 2016). Es evidente, en la actualidad, que los DCE están integrados por un amplio grupo de individuos con diferentes edades y con una o varias patologías asociadas (Gonzalez-Roncero *et al*, 2012).

En el mundo, las pirámides poblacionales se están invirtiendo según estudios

demográficos, los estratos de la población mayor de 60 años suponen un 20% del conjunto total de la población. No obstante, este grupo de personas presenta una alta incidencia de accidentes cerebrovasculares, la cual puede producir muerte cerebral, con mayor probabilidad que la presente en la población menor de 60 años (O.M.S., 2016). En la población más joven, las causas de muerte cerebral más frecuentes son los accidentes de tránsito y los laborales, ambos en disminución por la aplicación de políticas preventivas obligatorias que hoy en día se aplica en la sociedad moderna. Por ello, donantes potenciales mayores de 60 años podrían superar en números a los de menor edad, si se aplica los criterios de DCE.

5.4.4 Situación del trasplante renal en Argentina

Actualmente, en Argentina, son muchas las personas que se encuentran a la espera de un trasplante renal. Los datos fueron obtenidos del Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina (SINTRA): En el año 2019, se alcanzaron los 5399 pacientes en espera para un trasplante renal y representaban el 57,7 % del total de la lista de espera. En abril de 2020, en lista de espera se encontraban 5234 pacientes y representa el 56,1% (INCUCAI, 2020).

Existen factores sociales, económicos y culturales que se vinculan con el número de donación alcanzado. No hay en el mundo país que genere la suficiente cantidad de donaciones de órganos como para satisfacer las necesidades de sus ciudadanos (Bacqué *et al*, 2018).

La suficiencia de órganos para trasplante forma parte una de las principales metas para el futuro cercano, a través del desarrollo de programas tendientes a incrementar la detección de posibles donantes y la formación de los profesionales para la optimización de la actividad de procuración.

En el año 2018, se aprobó la denominada Ley Justina o Ley de trasplante de órganos, tejidos y células (N° 27.447) que regula las actividades relacionadas a la obtención y utilización de órganos, tejidos y células de origen humano en la República Argentina. Esta Ley establece que los familiares de un posible donante ya no son quienes tienen a cargo la autorización de la donación, sino que todo ciudadano es posible candidato si no ha dejado una constancia expresa de su oposición a la donación. Existió un impacto notorio en un incremento de al menos 49% de donantes generales durante el año 2019 (INCUCAI, 2020).

5.5 Evaluación del Donante renal vivo

La Ley Nacional 24.193 de Trasplantes de Órganos y Tejidos, en su artículo 15º establece quienes pueden ser donantes vivos de riñón. El médico le informará al potencial donante los riesgos de la donación renal. La nefrectomía expone al donante a todos los riesgos de una cirugía sin ningún beneficio físico propio. Sin embargo, esta cirugía tiene un bajo riesgo de vida y de complicaciones (Steiner, 2016a; Lentine *et al*, 2017; Shinoda *et al*, 2019). Trabajos demostraron que la supervivencia de estos pacientes es similar a la población general pero es preciso considerar cada caso en particular asociado al incremento de riesgos visibles a partir de 15 años post-donación (Maggiore *et al*, 2017) y entregar la información necesaria para que el donante exprese su decisión voluntaria (Oppenheimer Salinas, 2010; Benlloch *et al*, 2016).

La evaluación de un candidato a donante consta de la evaluación de antecedentes y exploración física completos, análisis sistemáticos de laboratorio y evaluación serológica del virus de Epstein-Barr (VEB), virus del herpes, citomegalovirus (CMV), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y virus de la hepatitis B y C (VHB, VHC). La evaluación sistemática también debe incluir análisis de orina y urocultivo, junto con una recolección de orina de 24 horas para determinar la excreción de proteínas. Una presión arterial en el límite de la hipertensión debe medirse en al menos tres ocasiones independientes. La angiografía renal está indicada sólo cuando no se dispone de tomografía computarizada helicoidal con reconstrucción tridimensional o de angiografía por RM con reconstrucción.

La evaluación de la funcionalidad renal de los donantes renales es a través del *clearance* plasmático o renal. En general, el *clearance* de creatinina es el empleado con este objetivo por su costo y disponibilidad en todos los centros de salud. La evaluación de la TFG es uno de los parámetros que se define como criterio para los DCE (Rowe *et al*, 2015; Habbous *et al*, 2018).

5.6 Medición del Filtrado Glomerular

Las funciones renales se pueden clasificar en tres amplios grupos: glomerular, tubular y endocrino. La medición de la TFG puede ser teóricamente obtenida por plasma o *clearance* urinario por marcadores exógenos. Para la estimación de la TFG, el marcador endógeno más ampliamente disponible y utilizado es la creatinina plasmática. Es necesario señalar que, en las primeras etapas de insuficiencia renal, creatinina sérica y el *clearance* de creatinina, pueden permanecer sin alteraciones a pesar de una caída de la TFG (Maillard *et al*, 2010). La creatinina se filtra y se secreta libremente en riñones con sus niveles en concentraciones en el rango de referencia, a pesar de la caída de la

TFG, debido al aumento de la secreción tubular o la reducción de la generación de creatinina. También, se debe mencionar que no existe un amplio conocimiento sobre la creatinina sérica como un posible reactante negativo de fase aguda. En esta situación, la inflamación podría reducir la generación de creatinina (Schei *et al*, 2016). La función tubular es otro aspecto importante del riñón y existen estudios donde se observó que la albúmina puede ser sintetizada por los túbulos proximales en estados de lesión (Ware *et al*, 2011). En consecuencia, la tasa de excreción de albúmina urinaria puede reflejar las funciones glomerulares y tubulares. En la Figura 1, se muestra en líneas discontinuas ciertas funciones tubulares que podrían modular otras que se consideran de naturaleza netamente glomerular. Las funciones endocrinas del riñón son diversas, pero las más importantes son la producción de eritropoyetina y la activación de la vitamina D (Bover *et al*, 2015; Kurtz, 2017).

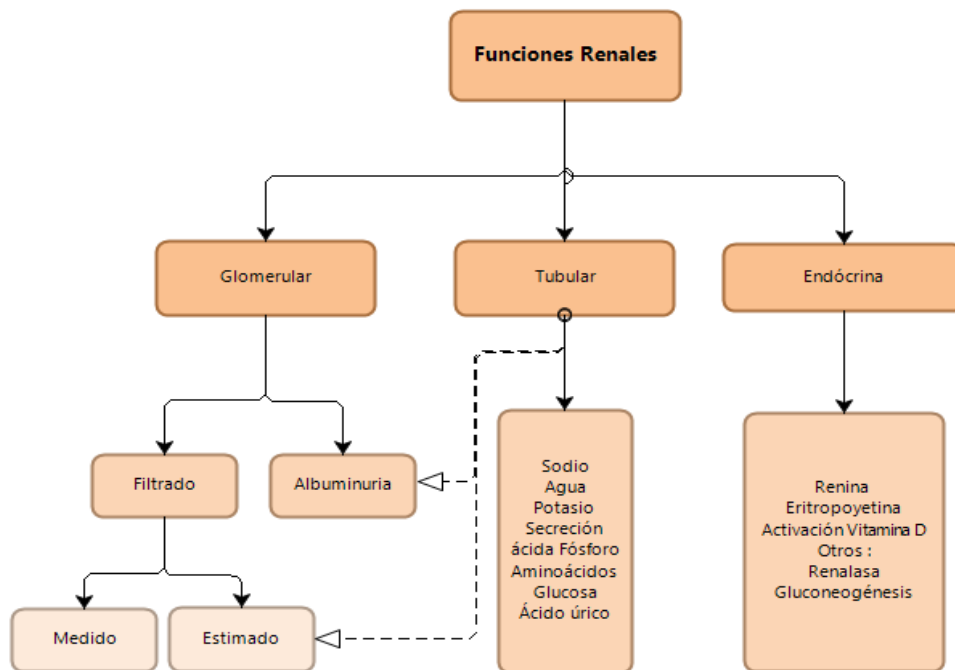


Figura 1. Flujograma conceptual de las funciones renales

Adaptado de Glomerular filtration rate: when to measure and in which patients?. *Nephrology, dialysis, Transplantation*. (Agarwal and Delanaye, 2018).

La evaluación de la funcionalidad renal se ha centrado principalmente en la estimación de la TFG a través de las ecuaciones y la determinación de la albuminuria. La medición de la TFG es una herramienta que brinda información sobre el filtrado glomerular sin las

influencias descriptas anteriormente.

El seguimiento y una buena evaluación de la función renal son esenciales en varias situaciones clínicas como en la selección de candidatos a ser donantes renales (Gentil Govantes and Pereira Palomo, 2010; Bellini *et al*, 2019). La tasa de filtración glomerular medida (mTFG) usando un marcador exógeno es considerado el método óptimo para medir función renal (Stevens and Levey, 2009). Sin embargo, en ciertas situaciones, su complejidad y costos limitan la disponibilidad de esta técnica. Alternativamente, las ecuaciones de estimación de TFG (eTFG), incluida la ecuación Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4) y la ecuación de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (Levey *et al*, 2009), son consideradas alternativas razonables. Pese a esto, las ecuaciones de eTFG, que han sido diseñadas y validadas en poblaciones con ERC, proporcionan generalmente una subestimación del TFG y una elevada variabilidad en comparación con mTFG en filtrados altos (Levey *et al*, 2009; Huang *et al*, 2016; Levey and Inker, 2017).

Es fundamental la determinación precisa de la TFG tanto en el cuidado de pacientes trasplantados como en la selección de los donantes vivos con criterios expandidos (Gaillard *et al*, 2016a). Se deben detectar cambios en el filtrado para identificar alguna disfunción renal y de esta manera, permitir considerar estrategias para evitar complicaciones (Levey and Inker, 2017). Diferentes guías establecen la necesidad de determinar la TFG pero no definen cual sería la metodología más adecuada a aplicar en cada situación (Gorostidi *et al*, 2014).

5.7 Clearance de creatinina

5.7.1 Medición de creatinina

La creatinina es un producto metabólico no enzimático entre la creatina y la fosfocreatina, que normalmente se produce a forma constante por el tejido muscular esquelético. No se reabsorbe, pero se secreta por el túbulo proximal en un porcentaje variable. Existen diversas variables que afectan su concentración plasmática como modificaciones en la masa muscular, drogas, ejercicio, entre otros (Burtis and Bruns, 2014).

Existen diferentes metodologías para cuantificar la creatinina como la enzimática o la reacción de Jaffé con sus variantes. La cuantificación de la creatinina más empleada se realiza por una reacción química no específica con el ácido pícrico en medio alcalino. Por ello, es una reacción que presenta varios interferentes biológicos y sustancias

exógenas fundamentalmente a rangos fisiológicos y bajos, evidentes al ser contrastados con su método de referencia. la espectrometría de masa por dilución isotópica o IDMS (McPherson and Pincus, 2017).

5.7.2 Problemas de la medición de creatinina

Los niveles plasmáticos de creatinina tienen una importante dependencia de la edad, raza, género, dieta, masa muscular (significativo en pacientes inmovilizados, postrados, malnutridos, fisiculturistas y ancianos), en enfermedades musculares y en para o cuadriplejia, dieta vegetariana, embarazo y eventuales drogas que reducen la secreción tubular de la misma (cimetidina, trimetoprima, etc.) o la incrementan (L-arginina). En caso de enfermedad renal, existe en el intestino una degradación incrementada de creatinina sumado a la dieta de estos pacientes que con frecuencia es pobre en proteínas. Todos estos hechos distorsionan la relación creatinina y TFG (Huidobro E. *et al*, 2018).

La creatinina plasmática como expresión del filtrado glomerular posee sus limitaciones, ya que una disminución del filtrado lleva solo a un leve incremento de la creatinina plasmática ya que se eleva su secreción tubular, por lo que un aumento ligero de la creatinina no implica necesariamente que el filtrado glomerular se encuentre en el rango de referencia. Sin embargo, valores elevados de creatinina producen una saturación del proceso de secreción y hacen que se refleje más en la estimación del filtrado glomerular (Delanaye *et al*, 2017).

En la Figura 2, se muestra la relación de la creatinina en plasma y la mTFG por el *clearance* de iohexol, considerado como referencia, que se asocia con una curva parabólica, donde se observa como un deterioro importante de la función, no se traduce en una elevación en los valores de la creatinina. Por ello una elevación en la creatinina plasmática, indica ya una importante pérdida del filtrado glomerular. Esta información es muy importante en la práctica clínica, donde el médico de atención primaria suele confiar más en los valores de creatinina plasmática para medir la función renal, relegando el uso del *clearance* de creatinina.

Además, la secreción y reabsorción de creatinina por células tubulares renales y el *clearance* extrarrenal también influye en los niveles de creatinina bajo condiciones normales. La secreción tubular representa aproximadamente el 10% de la excreción urinaria total de creatinina, pero este porcentaje aumenta de la misma forma cuando disminuye el filtrado glomerular (Shemesh *et al*, 1985; Perrone *et al*, 1992), alcanzando

entre el 80 y 100% en pacientes con ERC avanzada (Simon *et al*, 2011).

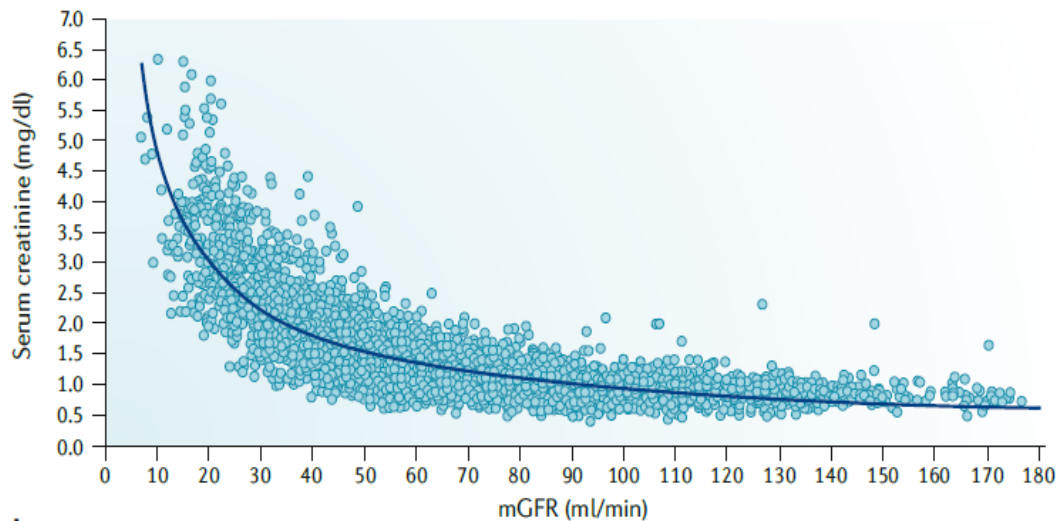


Figura 2. Relación entre los niveles de creatinina y la mTFG en pacientes con y sin enfermedad renal

Extraído de Estimated GFR: time for a critical appraisal. (Porrini *et al*, 2019).

Así, durante el curso de la ERC, el aumento de la secreción tubular de creatinina limita el aumento de su nivel sérico, que llega a enmascarar la reducción en la TFG. Adicionalmente, el aclaramiento extrarrenal de la creatinina, que incluye la conversión de creatinina a creatina y la degradación de creatina a otros productos, aumenta con la disminución de la función renal, que además contribuye a la sobreestimación de la TFG en pacientes con enfermedad renal avanzada. Estos factores explican el por qué la relación entre creatinina y la mTFG no es lineal y el por qué un determinado valor de la creatinina sérica puede estar asociado con un amplio rango de valores de mTFG (Porrini *et al*, 2019). Los errores en los métodos utilizados para medir la concentración de creatinina también pueden influir en la correlación entre creatinina y TFG. El método de Jaffé, puede conducir a una sobreestimación de los niveles de creatinina debido a interferencia de cromógenos no específica ya mencionados. Los métodos enzimáticos para determinación de creatinina que son trazables a la IDMS considerado como referencia, poseen un bajo coeficiente de variación. Sin embargo, podemos afirmar que la elección del método para la determinación de creatinina sérica no afectaría apreciablemente la relación entre las dos variables definidas ya que se puede observar la misma correlación no lineal entre la concentración de creatinina y la TFG

independientemente de si la creatinina fue determinada con el método de referencia (IDMS) o Jaffé.

5.8 Filtrado glomerular estimado por ecuaciones

Las ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular nacen a partir de buscar una solución al problema que condiciona significativamente la sensibilidad del *clearance* de creatinina y está representado por el manejo tubular de la misma ante la presencia de insuficiencia renal (Pérez Loredo *et al*, 2017). Esto es debido a que tanto la producción de creatinina endógena como su eliminación renal, pueden estar influidas por factores que no se relacionan con la presencia de algún grado de disfunción, llevando a una incorrecta interpretación de la verdadera TFG del paciente. Otro aspecto relacionado con la eliminación, es la recolección de todo el volumen urinario durante 24 horas que impacta directamente en la estimación y produce subestimación de la TFG (Huang *et al*, 2016; Mombelli *et al*, 2016).

La evaluación de la función renal estimando la TFG se ha transformado en una herramienta común en el seguimiento de los pacientes después de recibir un trasplante de riñón como a los donantes renales post-donación. De igual forma a lo evidenciado previamente en pacientes con riñones propios, las ecuaciones generadas a partir de la creatinina sérica se sucedieron para permitir a aquellos nefrólogos en seguimiento de sus pacientes trasplantados evaluar modificaciones que adviertan de cambios en su función renal.

Se han desarrollado hasta la fecha, a partir de grandes estudios epidemiológicos diferentes fórmulas predictivas que intentan relacionar matemáticamente diferentes variables para el cálculo de la función renal, las más conocidas son la fórmula de CKD-EPI y la ecuación del estudio MDRD (Canal *et al*, 2014).

Desde 1957, alrededor de 70 ecuaciones basadas en creatinina y/o cistatina C han sido desarrolladas para estimar el filtrado glomerular. No obstante, se debate si estas fórmulas pueden reflejar con exactitud el verdadero FG. En la revisión de las fórmulas de estimación del FG, Porrini *et al* (2019) discuten más de 70 estudios que comparan la eTFG con la mTFG incluyendo más de 40000 pacientes con enfermedad renal en todos los estadios, trasplantados, diabéticos tipo 2 y poliquísticos. Los resultados muestran que la eTFG difiere de la mTFG en un 30% o más; estratificando incorrectamente los estadios en un 30-60% de los casos. Los errores de estimación fueron impredecibles y comparables para las ecuaciones basadas tanto en creatinina plasmática como en la cistatina C. Por lo tanto, se argumenta que la persistencia de estos errores recae en la

elección de los marcadores (creatinina y/o cistatina C), más que en los modelos matemáticos de estimación. Sugieren que la incorporación de biomarcadores de daño renal dentro de las ecuaciones existentes, podría mejorar la precisión y exactitud de la eTFG, en lugar del desarrollo de nuevas ecuaciones para la misma (Porrini *et al*, 2019). La ecuación de estimación de CKD-EPI es un polinomio de resolución sectorial del log de la creatinina y transformación lineal de la edad con variaciones de máximos y mínimos, contemplando además raza y género. Su fórmula fue corregida para una superficie corporal de 1,73 m². La ecuación tiene como origen la MDRD y fue desarrollada por instituciones universitarias de Estados Unidos. Se desarrolló con la revisión y una nueva determinación de creatinina con método estandarizado, de muestras congeladas de más de 8000 individuos que habían sido también estudiados con métodos con características analíticas para medir la TFG. Es la mayor cohorte que haya sido publicada para obtener una ecuación de estimación y que luego ha sido validada en otros 3800 individuos (Levey *et al*, 2009; Yong *et al*, 2019).

Cuando se han empleado estas ecuaciones en pacientes con distintos grados de función renal no se ha tenido en cuenta el hecho que las poblaciones incluidas en los estudios originales estaban muy delimitadas (Ng *et al*, 2017; Porrini *et al*, 2019).

La nueva ecuación CKD-EPI presenta mejor rendimiento respecto a precisión y exactitud pero la utilidad en individuos sanos candidatos a donación renal no ha sido estudiada (Lujan *et al*, 2012; White *et al*, 2019).

En la actualidad, diversos trabajos como el de Gaillard *et al*. establecieron que las ecuaciones para estimar la TFG no sustituyen su medición directa por métodos con marcadores exógenos para evaluar a los candidatos a la donación renal. A pesar de esto y debido a la falta de disponibilidad de estas metodologías en los diversos centros de trasplantes se sugieren el empleo de las ecuaciones como CKD-EPI o FAS (*full age spectrum*) (Berns, 2015; Burballa *et al*, 2018b; Gaillard *et al*, 2019a).

5.9 Determinación del filtrado glomerular medido por marcador exógeno

El *clearance* de inulina es el método de referencia aceptado para determinar la TFG. Sin embargo, este método no es de uso habitual en la práctica clínica de rutina debido a su complejidad. Existen otros métodos con marcadores exógenos que se utilizan para la determinación de la TFG: *clearance* renal o plasmático de iothalamato, iohexol, ⁵¹Cr-etilendiaminotetracético (EDTA), ^{99m}Tc- ácido dietileno triaminopentacético (DTPA)

(Delanaye *et al*, 2016).

Las ventajas de medir la TFG usando estos marcadores radioisotópicos, incluyen el hecho de que la medición de la sustancia, incluso en concentraciones muy bajas, es extremadamente precisa y que, además, pueden ser utilizadas cantidades muy pequeñas y no tóxicas. Los marcadores exógenos, al no tener actividad tubular reflejan exclusivamente el componente de filtración glomerular, permitiendo una evaluación exacta del mismo, representando así la verdadera mTFG (Delanaye *et al*, 2018).

Varios autores recomiendan realizar la evaluación de la TFG por marcadores exógenos en situaciones específicas como la selección de candidatos a donantes renales vivos, el seguimiento de pacientes trasplantados o donantes post-nefrectomía, a pacientes con drogas nefrotóxicas o ajuste de dosis de las mismas y en situaciones en donde la determinación de creatinina es afectada por grandes fuentes de error (Stevens and Levey, 2009; Soveri *et al*, 2014; Berglund *et al*, 2018; Gaillard *et al*, 2019b). Entre estas últimas, podemos mencionar una masa corporal extrema (IMC > 40), el estado nutricional producto de dietas proteicas o con suplementos de creatina, drogas terapéuticas (cimetidina, fenofibrato, etc), interferentes exógenos y endógenos en la medición de creatinina (Burtis and Bruns, 2014).

La literatura expone diferentes circunstancias donde sería recomendable el uso de mTFG. En este contexto se mencionan la selección de candidatos a donantes renales vivos, donde la aplicación de eTFG conlleva a subestimar hasta en 21.3% de los casos para TFG de 90 mL/min/1.73 m² (Lujan *et al*, 2012). El seguimiento de los pacientes trasplantados o donantes post-nefrectomía a través de eTFG presenta problemas en las subestimación de la misma (van Londen *et al*, 2018c; Steiner, 2019).

5.9.1 Diferentes técnicas para medir la TFG con marcadores exógenos

La medición precisa y exacta de la TFG es asociada al método de referencia como lo es la determinación con inulina. En los últimos años, la depuración de dos radioisótopos ha sido incorporada como alternativa a la inulina para la medición de la TFG, estos son el cromo 51 ácido tetraacético etilendiamina (⁵¹Cr-EDTA) y el tecnecio 99 ácido dietilnetriamina-penta-acético (99Tm-DTPA). Por otro lado, contrastes radiológicos, como son el iothalamato, el diatrizoato, el iohexol y más recientemente, el ioxitalamato, han demostrado desempeños analíticos comparables con la inulina y son aceptados como marcadores para medir la TFG (Gaillard *et al*, 2016b; Tøndel *et al*, 2017; Berglund *et al*, 2018).

5.9.1.1 Técnicas con marcadores radiomarcados (^{51}Cr y $^{99\text{m}}\text{Tc}$)

Son técnicas más prácticas respecto a los otros marcadores exógenos pero varios trabajos las definen como menos exactas debido a varias causas entre las que podemos mencionar la reabsorción del ^{51}Cr -EDTA en los túbulos infraestimando la TFG o en el caso del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA que se disocia y se puede unir a proteínas plasmáticas.

El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se distribuye en las células tubulares corticales, debido a la cesión del complejo desde su unión a las proteínas en la sangre eferente arterial al fluido peritubular, donde se disocia y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se une a las células tubulares. Mediante la reabsorción y la unión a las células tubulares proximales, el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ filtra por el glomérulo con una excreción urinaria lenta y alcanza una concentración alta en la corteza renal. Si bien, no está muy en claro el mecanismo exacto de la captación del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, se postula que es captado directamente por las células tubulares proximales y de la porción ascendente del asa de Henle, y/o que se hace por filtración glomerular más reabsorción (Tuna *et al*, 2012). Por tanto, el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es una posible herramienta para detectar anomalías focales de la corteza renal, pero a causa de su excreción urinaria lenta, es un mal agente para demostrar irregularidades del sistema colector (Çelik *et al*, 2014). La distribución del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ puede alterarse en la enfermedad renal severa o en alteraciones del equilibrio ácido-base. Cuando la función renal se altera severamente, el hígado puede actuar como una vía de eliminación alternativa. Las razones para este efecto no son conocidas, pero los resultados pueden tener importancia en la estimación cuantitativa de la función renal en pacientes con el equilibrio ácido-base alterado. La variación de la relación de captación riñón-hígado puede producir la sobrestimación de la actividad del riñón cuando hay captación hepática aumentada. En particular, esto puede llevar a un análisis incorrecto en casos de enfermedad renal asimétrica (Chao *et al*, 2018).

5.9.1.2 Técnicas con marcadores exógenos no radiomarcados (inulina, iothalamato, iohexol, ioxitalamato)

En la actualidad, se ha adoptado el *clearance* de iohexol e iothalamato como estándares de referencia para medir la TFG por sus costos y practicidad. El costo económico puede ser mayor en relación a la determinación de creatinina, pero deberíamos dimensionar que estamos utilizando los métodos de referencia. Ambos *clearance* han sido comparados con inulina obteniendo excelentes correlaciones y mostraron muy buena exactitud como precisión. El iohexol e iothalamato son estables a temperatura ambiente

en comparación de las sustancias empleadas en métodos isotópicos. Trabajos mostraron una reproducibilidad inter-laboratorio cercanos al 5%. Los marcadores no radiomarcados pueden ser utilizados en el *clearance* plasmático como también, en el urinario, con la necesidad de tiempos de evaluación (aproximadamente 5 horas) más prolongados en los primeros (Stevens and Levey, 2009; Delanaye *et al*, 2016; Schwartz *et al*, 2018).

También son factibles de ser implementados en laboratorios clínicos que se encuentran en instituciones donde se realizan trasplantes (Agarwal *et al*, 2009).

5.9.1.3 Iothalamato

El iothalamato es uno de los marcadores exógenos más comunes administrados como medio de contraste en radiología y su forma no radioactiva fue ampliamente adoptada para evaluar la TFG (Sterner *et al*, 2015; Levey *et al*, 2017a).

Existen diferentes técnicas para realizar el *clearance* de iothalamato. Las variantes se asocian a la administración del marcador que puede ser en forma de bolo, infusión constante o inyección subcutánea. La correlación de esta técnica y el *clearance* de inulina lograba buenas asociaciones. Por otra parte, la cuantificación se puede realizar en diferentes matrices biológicas clasificándolo en *clearance* plasmático (técnica donde se cuantifica iothalamato en plasma a diferentes tiempos) o *clearance* renal (técnica donde se determina el marcado tanto en plasma como en orina).

Las técnicas para la determinación de iothalamato son varias, todas basadas en técnicas de separación, como HPLC o electroforesis capilar y empleando detección espectrofotométrica o espectrometría de masa.

El *clearance* de iothalamato mostró en diversos trabajos un sesgo positivo en comparación con la inulina (Seegmiller *et al*, 2015; Sterner *et al*, 2015; Levey *et al*, 2017a).

5.10 Variabilidad biológica del filtrado glomerular

La evaluación de la funcionalidad renal se realiza a través de la medición del *clearance* de marcadores endógenos y en menor medida los exógenos, en la selección de un donante para trasplante renal o en el seguimiento del mismo en el tiempo (Aarsand *et al*, 2018). Los resultados del FG deben ser evaluados en el contexto del conocimiento de la variabilidad de los mismos como una información esencial en el seguimiento de los donantes renales post-nefrectomía. Estos resultados se hallan influenciados por la variabilidad biológica (Ricos *et al*, 2010) propia del paciente y los errores cometidos en

las distintas etapas del proceso analítico. Los valores de referencia del cambio obtenidos a partir de mediciones seriadas individuales tienen en cuenta factores como la variabilidad biológica, constituyendo una alternativa a los intervalos de referencia empleados tradicionalmente en la interpretación de los resultados. La variabilidad biológica consta de dos componentes perfectamente diferenciados, el intra-individual y el inter-individual (Ricos *et al*, 2017). La variabilidad biológica intra-individual es la fluctuación aleatoria en la concentración alrededor de su punto homeostático. La variación de estos puntos en una población, se conoce como variabilidad biológica inter-individual.(Roraas *et al*, 2012; Braga and Panteghini, 2016).

5.11 Fundamentación

El trasplante renal ha demostrado una mejora en la calidad y supervivencia de los pacientes con ERC, siendo en la actualidad, el tratamiento de elección en el paciente en diálisis ya demostrada en diferentes poblaciones de variada demografía, comorbilidad y condiciones del donante (Gorostidi *et al*, 2014; D’Onofrio *et al*, 2017; Dąbrowska-Bender *et al*, 2018). El trasplante renal de donante vivo posee varias ventajas comparado con el de donante cadavérico, debido a que ofrece beneficios tales como un tiempo menor de espera y mejores resultados para los pacientes trasplantados (Reese *et al*, 2015; Lam and Garg, 2016). Lamentablemente, en nuestro país, el número de pacientes en lista de espera crece anualmente en forma más acelerada a la cantidad de órganos disponibles (INCUCAI, 2020) y esto ha provocado, que en los últimos años, se amplíen las condiciones de aceptación de los donantes renales (De Paolis *et al*, 2016; Segall *et al*, 2016) , fundamentado en la limitada disponibilidad de órganos cadavéricos que no equipara el aumento de los pacientes con enfermedad renal crónica en fase terminal (Levey *et al*, 2011; Maggiore *et al*, 2015). Los estudios publicados sobre el trasplante renal de donante vivo demuestran que es un procedimiento seguro, pero también se evidencia que la información sobre la morbilidad de los donantes a largo plazo es insuficiente (Mjøen *et al*, 2014; Lam and Garg, 2016). Fundamentalmente, los datos relativos a la evolución de la función renal después de la donación son escasos. Es recomendable realizar un seguimiento clínico periódico de los donantes para prevenir o tratar los factores de riesgo y/o las complicaciones clínicas intercurrentes que pudieran comprometer su salud en general y en especial la función renal, hipertensión arterial, diabetes, proteinuria y obesidad (Grams *et al*, 2016; Ibrahim *et al*, 2016; Webster *et al*, 2017). Las características de los donantes vivos también se han ido modificando en los últimos tiempos, por efecto de una mayor necesidad de órganos y por la mayor

flexibilización en los requisitos necesarios para la donación. Consecuentemente, se distingue una proporción mayor de donantes añosos (Fernandez-Rodriguez *et al*, 2012), con sobrepeso (Nogueira *et al*, 2010; Bozkurt and Kilic, 2015), diabéticos (Chandran *et al*, 2014) e hipertensos (Holscher *et al*, 2019b). Sin embargo, existen escasos trabajos publicados sobre su evolución, tomando en consideración la función renal remanente y con medición de la TFG por marcador exógeno, a corto y largo plazo de tiempo. El incremento de la edad del donante en consistencia con el envejecimiento de la población, ha producido lista de espera de pacientes con más comorbilidad (Tannisev *et al*, 2015; Segall *et al*, 2016). Por lo tanto, el desafío que se plantea es lograr alcanzar, con los órganos de los DCE, los resultados conseguidos con los riñones de donantes seleccionados con los criterios anteriores, en receptores más complejos por su edad y comorbilidades. Posteriormente, se debe analizar la evolución de los donantes, focalizando en los efectuados con órganos procedentes de individuos añosos, hipertensos, el impacto de factores relativos al receptor y la edad del donante en conjunto a las complicaciones post-donación.

Existe una marcada diferencia en las características de seguimiento de los pacientes trasplantados y los individuos que fueron donantes, es por ello que es conveniente disponer de un registro objetivo y prospectivo de todos los donantes con el fin de analizar el impacto a largo plazo de la uninefrectomía y detectar las posibles señales de alarma que ayudarán a sustentar o modificar los criterios actuales de valoración y aceptación de los candidatos a donación y/o el cuidado clínico de los donantes (Mitra *et al*, 2018; van Londen *et al*, 2018b).

En nuestro país, el trasplante renal con donante vivo ha aumentado como consecuencia de la escasez de órganos y el aumento de la lista de espera. La flexibilización de los criterios de aceptación define nuevos tipos de donantes (DCE) con características específicas tal como menores TFG o la presencia de patologías asociadas. Estas TFG deben ser valoradas con metodologías apropiadas que permitan definir las con exactitud. Existen numerosos interrogantes sobre los criterios en la valoración de los DCE, acentuados cuando entre las herramientas empleadas para su valoración se encuentra la determinación de la TFG con métodos de alta variabilidad en sus resultados, como lo es la determinación de la creatinina y consecuentemente su impacto en las ecuaciones de estimación. El seguimiento del DCE post-donación establece la necesidad de contar con un método que permitan resultados fiables y con desempeño analítico definido para poder establecer medidas adecuadas de medición de la TFG.

En la práctica clínica actual, la evaluación de la función renal se realiza a través de la

medición del aclaramiento de marcadores endógenos tales como la creatinina o la estimación de la TFG por ecuaciones, siendo el indicador más ampliamente usado para la valoración no invasiva del filtrado glomerular (van Londen *et al*, 2018c). La determinación exclusiva de la creatinina sérica presenta serias limitaciones cuando quiere ser utilizada para la toma de decisiones médicas tales como seleccionar un donante para trasplante renal o el seguimiento del mismo en el tiempo. Los problemas que condicionan significativamente la sensibilidad del *clearance* de creatinina están relacionados con su manejo tubular ante la presencia de enfermedad renal con secreción y sobreestimación del FG, sumándose a aquellos relacionados con su producción endógena, que puede estar afectada entre otros factores, por la masa muscular del donante (White *et al*, 2010; Garg *et al*, 2019). Estos factores pueden llevar a una incorrecta interpretación de la verdadera TFG del donante. En este sentido, la literatura muestra excelentes rendimientos del *clearance* de inulina, iothalamato y métodos radioisotópicos (Scarr *et al*, 2019). La cuantificación de iothalamato a través de técnicas cromatográficas permite lograr una alta especificidad debido a que las corridas realizadas por HPLC son procesos separativos basados en la migración diferencial de los componentes hallados en plasma y orina (Nyssen *et al*, 2016; Shah *et al*, 2016) . Esta metodología junto a un adecuado procedimiento en la administración del iothalamato, podría proveer de un nuevo protocolo para evaluar el FG y aplicables a individuos candidatos a donación renal como criterio de selección de los mismos.

Con el fin de disponer de una herramienta en la práctica actual para el manejo clínico del candidato a donante renal vivo y describir con mayor exactitud el FG posterior a la donación, principalmente luego de los dos primeros años donde se presentan más del 80% de los eventos adversos (Chen *et al*, 2019), consideramos en realizar este trabajo de Tesis Doctoral para establecer un protocolo de valoración del donante renal vivo para lograr un indicador que permita una verdadera evaluación del funcionalismo renal consecuente a alcanzar un estado de salud aceptable posterior a la nefrectomía.

Finalmente, entendemos que el estudio tendrá impacto sobre aspectos importantes de la evaluación y selección de donantes renales vivos, como en su posterior seguimiento post-trasplante, cuya relevancia recae en la información que podría proveer este estudio, a nivel local y regional, dadas las nuevas características de la población actual de los donantes renales.

5.12 Hipótesis

La determinación de la TFG a través de *clearance* medido por marcadores exógenos como el iothalamato, brinda valores del filtrado glomerular de mayor exactitud, los cuales previos a la nefrectomía, mejoran la selección de donantes renales vivos con criterios expandidos, evitando la exclusión errónea de candidatos a donantes renales por TFG bajas e incrementando el número de donantes renales y por otro lado, también mejora el seguimiento de la función renal post-nefrectomía a corto y largo plazo mostrando el verdadero cambio funcional renal remanente del donante.

OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Determinar la evolución del filtrado glomerular en donantes renales vivos post-nefrectomía mediante la evaluación del *clearance* de iothalamato.

6.2 Objetivos específicos

6.2.1 Evaluación del método empleado

- Validar la metodología analítica para la determinación de iothalamato por un método cromatográfico de alta resolución (HPLC).
- Establecer el intervalo de referencia del *clearance* de iothalamato determinado por un método cromatográfico de alta resolución (HPLC), en sujetos donantes renales vivos considerados como una población sana.
- Establecer la variabilidad inter-individual del filtrado glomerular en candidatos a donación renal.

6.2.2 Valoración del filtrado glomerular en donantes renales vivos

- Determinar la dinámica del filtrado glomerular hasta su estabilización post-nefrectomía en donantes renales.
- Cuantificar el cambio en el filtrado glomerular de sujetos donantes renales previo a la nefrectomía y post-estabilización del mismo.
- Establecer la evolución del filtrado glomerular según las características demográficas y comorbilidades que pudieran influir en la evolución de la función renal (hipertensión arterial, diabetes, obesidad/sobrepeso y proteinuria) de los donantes renales vivos a diferentes tiempos post-estabilización del filtrado glomerular posterior a la nefrectomía.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las verificaciones analíticas se realizaron según guías internacionales, EP 6 (Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: a statistical), EP 5 (Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; approved guideline) de la Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI), las cuales sugieren el empleo de materiales biológicos con las características clínicas apropiadas y de estabilidad de las muestras al congelamiento. Los mismos fueron repicados con iothalamato de meglumina (1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol 5-acetamido-2,4,6 triiodo-N-methylisophthalamate) Mallinckrodt Inc, en las concentraciones que los protocolos requieran o sean adecuadas a los propósitos de las evaluaciones.

7.1 Selección de población

Se estudió la población de donantes renales vivos del Hospital Privado Universitario de Córdoba a quienes se les haya medido previamente el filtrado glomerular con *clearance* de iothalamato. A los mismos, se les realizó una nueva determinación del *clearance* posterior a la nefrectomía junto al registro de la evolución clínica a largo plazo.

7.1.1 Criterios de inclusión

- Donantes renales unilaterales sometidos a nefrectomía realizada en el Hospital Privado Universitario de Córdoba.
- Donantes con al menos una medición de filtrado glomerular por *clearance* de iothalamato.
- Edad mayor a 18 años.
- Firma del consentimiento informado para este trabajo. **(Anexo I)**.

7.1.2 Criterios de exclusión

- Alérgicos al yodo o al contraste empleado (iothalamato de meglumina).
- Evidencia comprobada de infección en el momento de realización del *clearance* de iothalamato.
- Uso de diuréticos, AINEs o trimetropin-sulfametoxazol.
- Donantes renales que se encuentren con patologías agudas que afecte el filtrado glomerular en el momento de realización del *clearance* de iothalamato.

7.1.3 Registros antropométricos y datos de laboratorio bioquímico

Se registró los datos antropométricos como sexo, edad, peso, talla y tensión arterial. Se determinó diferentes analitos tales como creatinina sérica, glucemia, albuminuria y proteinuria. Las determinaciones bioquímicas se realizaron en un autoanalizador Modular P® y Cobas 6000 ®. La creatinina se midió con el método del picrato alcalino (Método cinético compensado. Método estandarizado por dilución isotópica – espectrometría de masa). La determinación de la glucosa se realizó por el método de glucosa oxidasa, albuminuria por inmunoturbidimetría y la proteinuria se realizó con el método de Rojo de Pirogalol. Las calibraciones de los test se realizaron con calibradores comerciales liofilizados para sistemas automatizados: C.f.a.s. ® y C.f.a.s. P.U.C.® del Laboratorio ROCHE. Todas las determinaciones utilizadas participaron en programas de control interno y externo de calidad (RIQAS, Reino Unido). La tensión arterial (TA) se midió usando esfigmomanómetro manual en posición supina y se aplicó el criterio de clasificación de hipertensión arterial de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Hipertensos: si los valores de la TA sistólica/Diastólica son mayores a 140 / 90 mm Hg (S.A.H.A., 2018).

7.2 Estudios de Seguimiento

Se formaron dos grupos de seguimiento con los mismos criterios de inclusión y exclusión ya mencionados. En un grupo se estableció la variabilidad inter-individual con determinación seriadas de *clearance* de iothalamato y en el otro grupo, se estableció la dinámica del FG a través de la medición de *clearance* de iothalamato en diferentes puntos post-nefrectomía. (1, 3, 6 y 12 meses).

7.3 Condiciones del paciente y del estudio de *clearance* de iothalamato

El donante debía cumplir con ciertos requisitos para realizar el estudio en el hospital, a continuación, se detalla los mismos:

- Permanecer en ayunas para sólidos 12 horas previas al estudio (a partir de las 21:00 hs del día anterior).
- Suspender la medicación habitual la mañana del estudio, previa consulta con el médico de cabecera.
- Beber, al comienzo de la mañana del estudio, al menos un litro de agua, lo más rápido posible y además, beber 2 litros más de agua mineral en el Hospital.
- Vaciar la vejiga por última vez a las 8:00 horas y retener la micción hasta que se

le indicaba un nuevo vaciamiento, una vez que llegaba al hospital.

- Permanecer acostado durante la realización del estudio, pudiendo levantarse solo en el momento de orinar.

7.4 Protocolo del estudio de iothalamato

Posterior a la hidratación, el donante vació la vejiga y la orina se eliminó, luego se procedió a la administración subcutánea de 1 cm³ de iothalamato de meglumina (Conray 60, Mallinckrodt®). Luego de un período de 60 minutos se indicó el vaciamiento vesical completo y se tomó la primera muestra de sangre. El donante permaneció en reposo, continuando con hidratación oral de 150 cm³ de agua cada 15 minutos. Al cabo de 60 minutos se indicó un nuevo vaciamiento vesical con recolección de orina y la segunda toma muestra de sangre. Las muestras de plasma se recolectaron con heparina de litio como anticoagulante y las muestras de orinas se obtuvieron en frascos estériles. El protocolo es mostrado en la Figura 3.

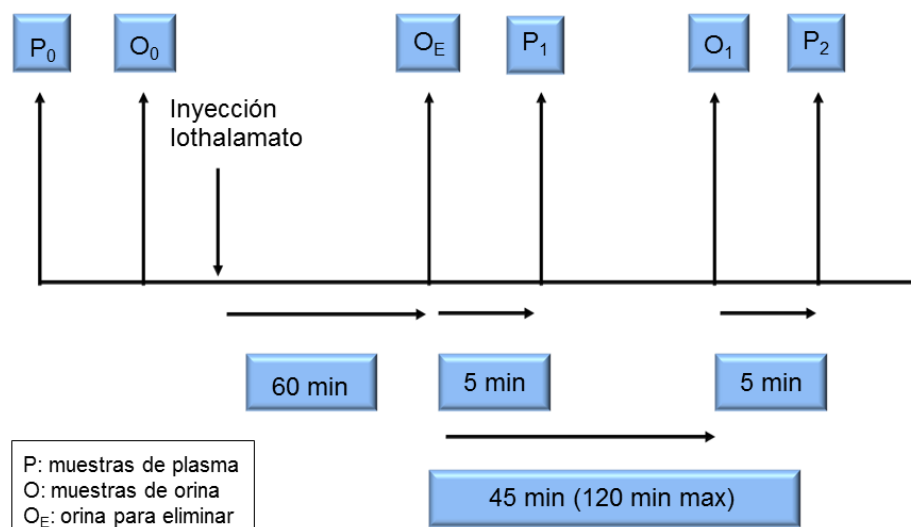


Figura 3. Protocolo para obtención de las muestras del *clearance* de iothalamato.

7.5 Medición de *Clearance* de iothalamato

La medición del filtrado glomerular se realizó mediante la determinación del *clearance* renal de iothalamato no radiomarcado determinado por HPLC. El instrumento empleado fue un HPLC Gilson® con detector UV/Visible Modelo 189 y la columna Phenomenex® de C₁₈.20 X 4,5µm.

7.6 Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron como la media con sus respectivos desvíos estándares. Las variables discretas en porcentajes con sus intervalos de confianza del 95%. Las diferencias de las variables discretas se determinaron utilizando la prueba de Chi cuadrado con corrección de Yates y de Fischer, mientras que para las variables continuas se utilizó el test t de Student. El test de normalidad utilizado fue Kolmogorov-Smirnoff. La homogeneidad de varianza o homocedasticidad fue evaluada con el test de Barlett. La significación escogida es de $p < 0,05$. En cada caso se utilizó el software de análisis estadístico Prism v. 4.03, GraphPad Software Inc. (2005) IBM SPSS® Statistics V. 19.0 IBM Inc. (2010), EP Evaluator Release 8. David G. Rhoads Associates, Inc. (2007). OriginLab 2019. Versión 9.6. © 1991-2019 OriginLab Corporation y Microsoft Power Bi. Versión 2.7. Microsoft Software. 2019.

7.7 Recaudos éticos

El presente estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de Investigación en salud (C.I.E.I.S.) del Hospital Privado Universitario de Córdoba bajo el código de referencia: HP-4-210. Los pacientes expresaron su consentimiento por escrito para participar en el estudio (**Anexos I y II**).

7.8 Determinación de la estabilidad de las muestras de plasma y orina para la cuantificación de iothalamato por HPLC

Esta evaluación se realizó para determinar la estabilidad de las muestras biológicas empleadas en la valoración de la TFG. Las muestras de plasma y orina fueron procesadas por triplicado durante 45 días. Se prepararon las concentraciones a los diferentes niveles a partir de una solución comercial de iothalamato de meglumina (Mallinckrodt®) y se calculó la concentración promedio de iothalamato en cada muestra.

Se fraccionó en alícuotas y se congelaron a -20°C .

Se consideró como criterio de estabilidad de las muestras una variación de la concentración de iothalamato menor al 3%, considerando la variabilidad analítica del método según ensayos previos.

7.9 Evaluación y verificación de la metodología analítica para la determinación de iothalamato por un método cromatográfico de alta resolución (HPLC)

Se realizó un estudio del desempeño metodológico a fin de cuantificar el error analítico aportado por el método y demostrar que cumple con los requisitos necesarios para el uso previsto, que fueron definidos en su evaluación previa. Además, se cuantificó su variabilidad para asegurar que no influye significativamente en los resultados que se obtuvieron en este trabajo.

Como se explicó al inicio de este capítulo, se realizó la verificación metodológica siguiendo los requerimientos internacionales establecidos por las guías EP 6 (*Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical*), EP 5 (*Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline*) de la *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI, 2000; CLSI, 2004). Posteriormente, establecidos los parámetros de imprecisión (CV) y veracidad (Sesgo), se calculó el error total de la metodología analítica para cada matriz evaluada. La finalidad de la mencionada evaluación fue la de asegurar que la variabilidad analítica y de la medición no impacten en la magnitud de cambio del filtrado glomerular.

7.9.1 Protocolo EP 6 Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical (CLSI)

Las condiciones experimentales requeridas para establecer el intervalo de linealidad pueden ser diferentes debido a la amplia gama de protocolos existentes, pero de esta manera, nos encontramos con la necesidad de definir el más apropiado para este sistema de análisis en particular. El establecimiento de un rango puede tomar más repeticiones y tal vez, un mayor número de concentraciones. Se preparó una serie de 8 concentraciones conocidas o relaciones conocidas establecidas por dilución. En todos los protocolos, la secuencia de análisis se realizó en forma creciente de concentraciones y los replicados de forma descendentes para evitar un efecto de arrastre (*carryover*) (CLSI, 2003). Los conceptos definidos por la CLSI en la guía EP-6A establecen pautas

de evaluación del intervalo lineal de métodos analíticos en química clínica. Estas pautas se basan en establecer estadísticamente la existencia de comportamiento lineal de los datos a través de análisis de regresión polinomial (Kroll *et al*, 2000; Jhang *et al*, 2004). Así mismo, la CLSI especifica que es importante que cada laboratorio defina sus propios requerimientos de linealidad en casos de comportamiento de no linealidad. Los resultados obtenidos deben ser comparados con los requerimientos de calidad y determinar el grado de cumplimiento del método evaluado. Asimismo, en los métodos que necesitan ser validados se deben utilizar de 7 a 9 niveles de concentración medidos en 2 ó 3 replicados por nivel.

El error aleatorio está homogéneamente distribuido en todo el intervalo. Si la curva resultante del análisis de regresión polinomial es lineal o no lineal, esto no afecta la capacidad del sistema analítico para interpolar datos experimentales.

7.9.1.1 Requisitos de muestras

El experimento del rango de linealidad requiere un volumen suficiente de cada muestra para preparar diluciones y para llevar a cabo las pruebas para cada una de las 8 concentraciones.

Se recomienda que los niveles de concentración intermedios igualmente espaciados se preparen con precisión al mezclar proporcionalmente los *pools* de alta y baja concentración del iohalamato (CLSI, 2003).

7.9.1.2 Efectos de la matriz

Las muestras utilizadas para determinar el intervalo lineal del método analítico deben ser similares a las muestras que serán utilizadas en pruebas clínicas. Todas las muestras deben estar libres de interferencias conocidas para la metodología a evaluar como la que se puede ver con la ictericia, hemólisis, o lipemia (CLSI, 2003).

7.9.1.3 Preparación de la muestra y la asignación de valores

Se prepararon 8 niveles de concentración de iohalamato en ambas matrices: plasma y orina, donde se aplicaron el análisis de regresión polinomial con un adecuado grado de confianza. La CLSI recomienda obtener en el estudio de esta tesis, entre 7 a 9 niveles de concentración a través de la mezcla de diferentes proporciones de dos muestras con alto y bajo nivel de mesurando.

Para calcular la concentración teórica de iohalamato de los diferentes niveles se

recomienda aplicar la siguiente ecuación:

$$\text{Concentración} = \frac{C1 * V1 + Cn * Vn}{V1 + Vn}$$

Donde C1: concentración baja, V1: volumen concentración baja, Cn: Concentración alta, Vn: volumen de la concentración más alta.

7.9.1.4 Regresión Polinomial

Los coeficientes de regresión fueron determinados e indicados como b_i . En el modelo de segundo orden, b_2 es el coeficiente no lineal; mientras que, en el modelo de tercer orden, tanto b_2 como b_3 son los coeficientes de no linealidad. Luego, fue necesario obtener los errores estándar de las pendientes de los coeficientes de no linealidad, EE_i . Con esta información se procede a aplicar un test τ para determinar si los coeficientes son significativamente diferentes de cero. Finalmente, b_0 y b_1 no son evaluados por tratarse de coeficientes de linealidad. El test τ aplicado para b_2 y b_3 es el siguiente:

$$\tau = \frac{b_i}{EE_i}$$

Para poder comparar el τ calculado con un τ crítico, es necesario disponer de los grados de libertad obtenidos a partir de la siguiente ecuación:

$$gl = L * R - Rgl$$

Donde, L es el número de niveles medidos, R es el número de replicados en cada nivel y Rgl es el número de coeficientes presentes en la ecuación polinomial.

Si cualquiera de los coeficientes no lineales, b_2 en el modelo de segundo orden o b_3 y/o b_2 en el modelo de tercer orden son significativos ($p < 0,05$), se considera el conjunto de datos como no lineales.

Finalmente, dada la situación en que dos o más ecuaciones polinomiales ajusten al conjunto de datos, se deduce que el mejor modelo polinomial de ajuste será el que tenga el menor valor de desviación estándar de la regresión ($S_{y \cdot x}$). Este estadístico estima el grado de variabilidad de las diferencias entre los datos medidos y los obtenidos por predicción del modelo. Es por eso que la ecuación polinomial con la menor $S_{y \cdot x}$ provee el mejor ajuste de los datos.

7.9.1.5 Desviación de la linealidad a cada nivel

La desviación de la linealidad (DL) a cada concentración fue calculada a partir de la siguiente ecuación:

$$DL_i = p(x_i) - (b_0 + b_1 * x_i)$$

Donde los valores de x van de x_i y $p(x_i)$ era el valor del mejor polinomio no lineal de ajuste de los datos en el punto x.

DL_i es la diferencia entre el modelo de segundo orden y el modelo de primer orden (lineal) a cada nivel de concentración, o la diferencia entre el modelo de tercer orden y el modelo lineal. Esta es una medida de la diferencia entre el modelo no lineal y el lineal a cada concentración. El DL_i se puede expresar en las unidades de concentración del mesurando o en porcentual. Este valor necesita ser comparado con valores de DL_i definidos como especificaciones de calidad, los cuales también pueden ser expresados en concentración o porcentual definidos dentro del rango de medición evaluado. Esta situación puede ser evaluada gráficamente representando en el eje Y los valores DL_i y en el eje X los niveles de concentración evaluados (gráfica de diferencias o *difference plot*).

Otro aspecto a tener en cuenta en este análisis es que los DL_i fueron calculados sólo con los valores definidos para cada nivel de concentración, dado que los valores entre los niveles pueden no ajustar con algunos de los polinomios evaluados.

Si cada uno de los DL_i fue menor a las especificaciones de calidad establecidas, no importa que la no linealidad sea estadísticamente significativa, ya que la cantidad de error no lineal está dentro de dichas especificaciones. Si alguno de los DL_i excedía la especificación de calidad, posiblemente existía un problema de no linealidad a ese nivel.

En este caso se aconseja aplicar alguna de las dos posibles soluciones:

- i) Encontrar la razón de no linealidad y corregirla. Entre las razones podemos mencionar la preparación de la muestra; interferencias; calibración de los instrumentos; entre otras. Una vez corregida se realizó nuevamente la evaluación de la linealidad.
- ii) Examinar de manera visual el gráfico de diferencias y determinar si la no linealidad está en algún extremo o en el medio del rango de medición. En el caso de que la desviación sea evidente en algunos de los extremos, se procede a eliminar este punto y procesar nuevamente los datos.

7.9.1.6 Determinación del límite de detección y cuantificación del método

En 1995, IUPAC definió el límite de detección (LDD) como el valor verdadero mínimo detectable y años más tarde, el término era redefinido por ISO, como la concentración neta mínima detectable.

Se calculó el LDD según la EP 17 -A2 Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures (CLSI, 2012). Se realizaron 10 determinaciones durante 3 días con 4 soluciones de trabajo diferentes 0; 0,3; 0,6 y 0,9 µg/mL de iothalamato. Se calculó el límite del blanco (LoB) donde la concentración de iothalamato presenta una relación 3/1 entre la señal y el ruido basal. Si es el caso donde no se cumple esa relación, se integraba el pico del cromatograma y se aplicaba la siguiente fórmula:

$$\text{LoB} = \text{Media}_{\text{Blanco}} + C_p \text{SD}_{\text{blanco}}$$

Donde SD es la desviación estándar del blanco. También, se ha asumido que las concentraciones siguen una distribución normal con varianza conocida.

$$C_p = \frac{1,645}{1 - \left[\frac{1}{4(B-K)} \right]}$$

Donde B es el número total de resultados del blanco y K es el número de concentraciones evaluadas.

El límite de cuantificación (LoQ) definida como la menor concentración de analito que puede ser detectada con un cierto nivel de confianza y se calculó, como sugiere IUPAC, como 3,3 LoD para cada tipo de muestra biológica.

7.9.2 Protocolo EP 5 Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline

La guía EP5-A2 propone experimentos para evaluar la precisión de métodos cuantitativos en el laboratorio clínico (CLSI, 2004). Esta guía está enfocada a establecer los valores de precisión para los equipos de medición, en este caso un equipo de HPLC, como a los profesionales que necesitan establecer la magnitud de los parámetros analíticos en comparación a trabajos previos (Chesher, 2008).

El experimento propuesto permitió evaluar la precisión intermedia a fin de cuantificar esa variabilidad y definir su impacto en la diferencia entre resultados. El mismo se llevó

a cabo durante al menos 20 días operativos y constó de las siguientes etapas:

7.9.2.1 Período de familiarización del método

El primer paso en la evaluación de la precisión del método analítico, es el período de familiarización con el método. La finalidad es que se detecten todos los posibles errores operativos que puedan actuar como una fuente de variabilidad de los resultados. En la situación particular de este protocolo, el periodo fue mínimo porque el método utilizado fue instituido y puesto a punto en la institución por el autor para el protocolo de evaluación de donantes renales.

7.9.2.2 Estimación preliminar de la precisión

Durante el período de familiarización, como una evaluación preliminar de la precisión, se realizaron 20 mediciones sucesivas en alícuotas de la misma muestra, en ambas matrices (plasma y orina). Se realizó este experimento sobre dos niveles de iothalamato. A partir de los resultados obtenidos se calculó la desviación estándar y el coeficiente de variación porcentual del método para cada concentración de iothalamato.

7.9.2.3 Evaluación de la precisión intermedia del método

Según la CLSI el experimento de evaluación de la precisión intermedia se debe realizar en al menos dos niveles de concentración, uno bajo y uno alto, lo cual permitirá evaluar la constancia de la imprecisión a lo largo del rango de medición. Además, en la elección de los niveles del mesurando se deben tener en consideración los Puntos de Decisión Médica (PDM) que caen dentro del rango de medición. Para cada nivel seleccionado, se deben realizar dos corridas analíticas diarias medidas por duplicado. Este procedimiento se debe repetir durante al menos 20 días operativos. Dentro de esta etapa experimental se debe seguir el siguiente criterio de aceptabilidad de las mediciones efectuadas:

7.9.2.4 Detección de Outliers

Los datos de la precisión preliminar fueron utilizados para la identificación de valores anómalos (*outliers*) en los sucesivos experimentos de evaluación de precisión intermedia. La CLSI recomienda utilizar un criterio para la detección de outliers durante la realización del experimento. Si el valor absoluto de la diferencia entre los duplicados excede 5,5 veces la desviación estándar determinada en la etapa preliminar, el par de

valores debe ser rechazado.

Si se encontraba un outlier, la causa del problema era investigada y la corrida era repetida. El cálculo de la desviación estándar se lleva a cabo de acuerdo a lo indicado en las ecuaciones siguientes:

Estadísticos utilizados para el cálculo de la imprecisión:

a) Estimación preliminar de la precisión

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

b) Estimación de repetibilidad. Se deriva de la siguiente fórmula:

$$S_r = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^2 (X_{ij1} - X_{ij2})^2}{4I}}$$

Donde,

I= número total de días (generalmente 20).

j = número de corrida en el día (1 ó 2).

X_{ij1} = resultado para el duplicado 1, corrida j en el día i .

X_{ij2} = resultado para el duplicado 2, corrida j en el día i.

d) Estimación de la precisión intermedia

Para el cálculo de este parámetro se requiere estimar los siguientes componentes de precisión:

$$A = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^I (\bar{X}_{i1} - \bar{X}_{i2})^2}{2I}}$$

Donde,

I = número total de días (con dos corridas).

\bar{X}_{i1} = resultado promedio de la corrida 1, día i (promedio de los duplicados).

\bar{X}_{i2} = resultado promedio de la corrida 2, día i (promedio de los duplicados).

$$B = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^I (\bar{X}_{i.} - \bar{X}_{...})^2}{I - 1}}$$

Entonces,

$$S_{dd}^2 = B^2 - \frac{A^2}{2}$$

$$S_{rr}^2 = A^2 - \frac{S_r^2}{2}$$

Finalmente, la desviación estándar que estima la precisión intermedia es:

$$S_T = \sqrt{S_{dd}^2 + S_{rr}^2 + S_r^2}$$

La correcta vía para estimar la precisión intermedia de un método cuantitativo, es a través de esta fórmula, ya que no solo pondera la repetibilidad, sino también el resto de los componentes de la precisión (inter-diario e inter-corrída). El coeficiente de variación porcentual (CV%) correspondiente a esta estimación de precisión intermedia se calcula dividiendo ST por la concentración media del analito evaluado multiplicado por 100.

7.9.2.5 Comparación de la Repetibilidad y Precisión Intermedia con las especificaciones de calidad del fabricante

La precisión estimada anteriormente debe ser contrastada con especificaciones de calidad previamente establecidas. Como fue mencionado, en la Evaluación de Métodos esta comparación es realizada con las especificaciones establecidas por el fabricante a través de la validación de métodos. El estadístico empleado para tal fin es la prueba del chi cuadrado. La CLSI específica que tanto la repetibilidad como la precisión intermedia deben ser evaluadas por separado.

a) Comparación de la repetibilidad

La prueba chi cuadrado utiliza las varianzas de las estimaciones efectuadas por el laboratorio y el fabricante. El número de grados de libertad asociados a debe ser igual al número total de corridas.

$$\chi^2 = \frac{S_r^2 * R}{\sigma_r^2}$$

Donde

$$S_r^2 = \text{varianza de la repetibilidad (S}_r\text{) estimada por el laboratorio.}$$

$$\sigma_r^2 = \text{varianza de la repetibilidad (\sigma}_r\text{) estimada por el fabricante.}$$

$$R = \text{número total de corridas (grados de libertad para } S_r^2 \text{).}$$

b) Comparación de la Precisión Intermedia

La comparación en este caso es igual que la efectuada en el punto anterior, solo que el cálculo se modifica.

$$\chi^2 = \frac{S_T^2 * T}{\sigma_T^2}$$

Donde

$$S_T^2 = \text{varianza de la precisión intermedia (} S_T \text{) estimada por el laboratorio.}$$

$$\sigma_T^2 = \text{varianza de la precisión intermedia (} \sigma_T \text{) estimada por el fabricante.}$$

$$T = \text{grados de libertad para } S_T, \text{ de acuerdo a la siguiente ecuación:}$$

$$T = \frac{I * (2ME + MR + MD)^2}{2ME^2 + MR^2 + \frac{I}{I-1} * MD^2}$$

Donde,

$$ME = S_r^2$$

$$MR = 2A^2$$

$$MD = 4B^2$$

c) Establecer la comparación

El valor obtenido de χ^2 debe ser comparado con el valor de χ^2 tabulado en tablas o crítico, considerando los R o T grados de libertad según corresponda, para un 95% ó 99 % de confianza. Si el valor calculado es menor que el valor crítico entonces se concluye que no existen diferencias significativas entre los valores de imprecisión establecidos por el fabricante y los estimados por el laboratorio. Por lo tanto, se considera que el método cumple con las especificaciones de calidad establecidas por el fabricante y puede ser incluido a la rutina.

7.9.3 Establecer el intervalo de referencia del *clearance* de iothalamato determinado por un método cromatográfico de alta resolución (HPLC), en sujetos donantes renales vivos considerados como una población sana

Se procedió a medir el *clearance* de iothalamato empleando técnicas HPLC. De esta manera se estableció los intervalos de referencia del FG con esta metodología de acuerdo al protocolo de Ensayo EP 28-A3c: Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline (CLSI, 2000) en candidatos a donantes renales.

Se determinó la TFG a 280 candidatos a donantes renales que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos para la donación renal en el Hospital Privado Universitario de Córdoba. El *clearance* de iothalamato se cuantificó por HPLC en plasma y orina recolectada según el protocolo establecido. Los valores de la TFG fueron particionados por género y edad. La normalidad se evaluó con test de Shapiro-Wilk.

Los valores aberrantes (outliers) se eliminaron luego de obtener los valores de las TFG de los candidatos renales. Para la detección de valores aberrantes se han descrito diversos métodos estadísticos siendo uno de los más simples y efectivos, una modificación del método de Dixon, en el cual se ordena los valores de menor a mayor y se aplica el siguiente criterio:

X_n es aberrante si $X_n - X_{n-1} > (X_n - X_1)/3$ y X_1 es aberrante si $X_2 - X_1 = (X_n - X_1)/3$.

7.9.4 Establecer la variabilidad inter-individual del Filtrado glomerular en candidatos a donación renal

En este trabajo se buscó establecer la variabilidad biológica intra e inter-individual a través del *clearance* del iothalamato para obtener el valor de referencia del cambio (VRC) para el filtrado glomerular en individuos sanos. Se determinó el grado de dispersión entre los valores obtenidos de los donantes renales definido por la variabilidad biológica. La evaluación de la variabilidad consistió en el cálculo del coeficiente de variación de las medias de los valores individuales observados en el estudio.

Se realizó un estudio donde se incorporaron a 14 voluntarios mayores de edad, carentes de enfermedades de base. Los sujetos fueron evaluados una vez por semana durante 4 semanas, habiendo sido verificada la ausencia de cambios significativos en su estado

de salud durante este periodo. Las muestras de sangre y orina fueron recogidas bajo condiciones estandarizadas en período de 2 horas y 2 extracciones de sangre venosa recolectada en tubos con heparinato de litio como anticoagulante y la orina tras la medición del volumen, en tubos cónico estériles. La determinación de iothalamato se realizó por HPLC por duplicado. Se realizó el cálculo de la variabilidad intra-individual e inter-individual determinando las varianzas de los voluntarios según la Tabla 2.

Tabla 2. Cálculo para la determinación de la variabilidad biológica intra e inter-individual

	Muestra 1	Muestra 2	...	Muestra n	Varianza
Sujeto 1					Var. Suj. 1
Sujeto 2					Var. Suj. 2
...					...
Sujeto n					Var. Suj. n
Varianza	S^2_T				$S^2_{(W+A)}$

Varianza intra-individual:	$S^2_w = S^2_{(W+A)} - S^2_A$
Varianza inter-individual:	$S^2_g = S^2_T - S^2_{(W+A)}$

El cálculo de VRC fue obtenido a partir de mediciones seriadas del *clearance* de iothalamato de cada voluntario y calculada como $Zx2^{\frac{1}{2}} * \sqrt{(CV_a^2 + CV_i^2)}$. La varianza intra-individual (S^2_w) se calculó a partir de la suma de las varianzas de la TFG de cada voluntario ($S^2_{(W+A)}$), a la cual se le sustrajo la variabilidad analítica ponderada del método aplicado (S^2_A). Ya con la posibilidad de referenciar estas variables a un valor de una TFG dada, se determinó los valores de CV_a^2 y CV_i^2 y a partir de los cuales, se obtuvo el VRC. La normalidad de los datos fue determinada por test de Kolmogorov-Smirnov y se aplicó ANOVA (Figura 4).

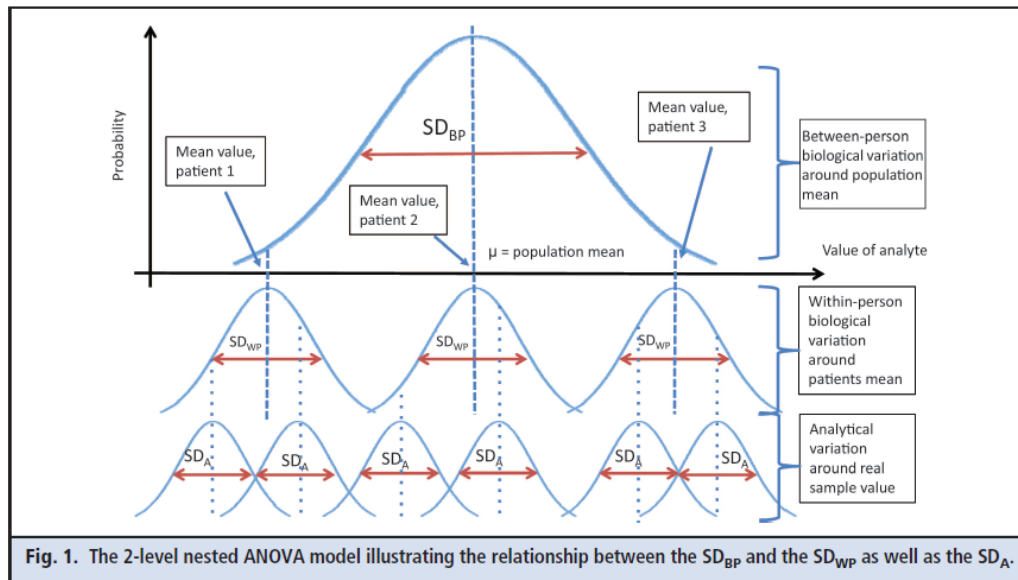


Figura 4. Gráfica del modelo de ANOVA anidado mostrando la relación entre las SD analíticas, intra-individuales e inter-individuales basada en variabilidad biológica.

Extraído de *Confidence intervals and power calculations for within-person biological variation: effect of analytical imprecision, number of replicates, number of samples, and number of individuals* (Roraas et al, 2012).

7.9.4.1 Análisis estadísticos

Los datos obtenidos en suero y plasma presentan una distribución normal, determinada mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se aplicó Anova y como post *hoc*, el test de Tukey. Los puntos periféricos (outliers) fueron detectados mediante la superación de tres desviaciones estándar con respecto de la media.

7.9.5 Cálculo de error total del método

El error total (ET) de una metodología analítica cuantitativa se define como:

$$\text{Error Total} = |\text{Error Sistemático Total}| + \text{Error Aleatorio}$$

$$ET = |EST| + EA = |(bX_c - X_c) + a| + kS_T$$

Donde X_c es el nivel de decisión médica requerido, b es la pendiente de la recta, a es la ordenada al origen (obtenida del experimento de comparación de métodos, la recta y = $bX_c + a$), S_T la desviación estándar total (obtenida en el experimento de precisión, Día 1), k es el nivel de confianza deseado, tomando el valor de 1,96 para el 95 % de

confianza.

El error sistemático total, definido en término de sesgo, es considerado igual a cero por considerarse una metodología de referencia.

7.10 Valoración del filtrado glomerular en donantes renales vivos

Se estableció la variación cuantitativa del filtrado post-nefrectomía a través de los siguientes puntos:

7.10.1 Determinar la dinámica del filtrado glomerular hasta su estabilización post-nefrectomía en donantes renales

En búsqueda de realizar una interpretación de la correcta valoración de la TFG, se buscó establecer el periodo mínimo de estabilización del filtrado glomerular posterior a la nefrectomía, que conllevó a realizar determinaciones seriadas a los donantes en forma prospectivas al mes, 3 y 6 meses post-donación hasta lograr valores sin diferencia estadísticamente significativa entre los resultados de 2 *clearance* de iothalamato consecutivos.

7.10.2 Cuantificar el cambio en el filtrado glomerular de sujetos donantes renales previo a la nefrectomía y post-estabilización del mismo

En este objetivo, se midió la diferencia entre el filtrado glomerular determinado en la selección del donante renal vivo y el obtenido, a diferentes tiempos posteriores a la nefrectomía. Se realizó un estudio prospectivo de cohorte con mediciones y estimaciones repetidas de la TFG en 189 donantes renales, todos mayores de 18 años con nefrectomías realizadas entre los años 2007 y 2016 en el Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina. Se incluyeron todos los donantes con al menos una medición pre-donación de la TFG mediante *clearance* de iothalamato y que fueron nuevamente estudiados en los años 2017 y 2018 para una nueva medición post-donación de la TFG. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado para este estudio.

La medición de la TFG se realizó con iothalamato determinado por HPLC y su valor fue utilizado como criterio de aceptación para la donación. Una nueva medición se realizó posterior a la donación renal a diferentes tiempos respecto a la pre-donación.

En todas las visitas se recopilaron datos de altura, peso e índice de masa corporal (IMC). La creatinina sérica (SCr) se midió por técnica de Jaffé, con reactivos y calibradores de

la marca en Roche Modular P® y COBAS 6000® (Roche, Mannheim, Alemania). Todos los reactivos y calibradores fueron marca ROCHE Diagnostic con materiales comerciales para los controles internos de RANDOX® ACUSERA y el control externo utilizado fue RIQAS (Reino Unido).

7.10.3 Establecer la evolución del filtrado glomerular según las características demográficas de los donantes renales vivos

Se procedió a medir el FG con *clearance* de iothalamato de toda la muestra poblacional seleccionada en un tiempo posterior al periodo de estabilización. Se analizaron los valores alcanzados según diferentes variables tales como edad, sexo y tiempo post-donación.

7.10.4 Evaluar la comorbilidad de los donantes renales vivos que pudieran influir en la evolución de la función renal (hipertensión arterial, diabetes, obesidad/sobrepeso y proteinuria) a diferentes tiempos post-estabilización del filtrado glomerular posterior a la nefrectomía

En este objetivo específico, se buscó evaluar y establecer su prevalencia de estas variables en donantes renales correlacionándolas con el evento de donación y el tiempo transcurrido desde la misma. Se analizó el riesgo a través de regresión logística y la incidencia post-nefrectomía de co-morbilidades como hipertensión arterial, obesidad y albuminuria/proteinuria. La hipertensión arterial se definió como tensión superior a 130/80 mm Hg según lo establecido en el consenso argentino de hipertensión arterial (S.A.H.A., 2018). Los donantes fueron estratificados según el IMC siguiendo la clasificación de obesidad de la Organización Mundial de la Salud, en grado I (IMC entre 30 y 34,9 kg/m²), grado II (IMC entre 35 y 39,9 kg/m²) y grado III (IMC de 40 kg/m² o más) (O.M.S., 2000). Los criterios de definición de albuminuria/proteinuria se basaron en consensos internacionales como KDIGO y nacionales como el de la Sociedad Argentina de Nefrología (Inserra F, 2013; Gorostidi *et al*, 2014)

RESULTADOS

8.1 Estabilidad de las muestras de plasma y orina utilizadas para la determinación de iothalamato por HPLC

Se procesaron muestras de plasma y orina por triplicado durante 45 días. Las muestras se evaluaron a 2 concentraciones tanto en plasma como en orina. Las concentraciones teóricas preparadas a partir de la solución comercial de iothalamato de meglumina en plasma fueron 8 y 15 $\mu\text{g/mL}$ mientras que en orina fueron 300 y 600 $\mu\text{g/mL}$.

Las concentraciones de iothalamato medidas en plasma fueron $8,2 \pm 0,2$ y $15,6 \pm 0,1$ $\mu\text{g/mL}$ mientras que en orina fueron $304,3 \pm 6,2$ y $609,1 \pm 10,4$ $\mu\text{g/mL}$.

La estabilidad de las muestras de plasma congeladas a -20°C , con una variación menor al 3% interdiaria, fue de 30 días. Las muestras de orina congeladas a -20°C , con la misma variación, fue de 35 días. No obstante, la determinación de la TFG por *clearance* de iothalamato implica la cuantificación en ambas muestras, por ello, la estabilidad para la determinación del *clearance* de iothalamato es de 30 días.

8.2 Evaluación la metodología analítica para la determinación de iothalamato por un método cromatográfico de alta resolución (HPLC)

8.2.1 Protocolo EP 6 Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: A statistical (CLSI)

Se evaluó 11 puntos por triplicado en 2 corridas analíticas diarias según protocolo EP 6-A en las diferentes matrices biológicas, plasma y orina. En la Tabla 3 se muestra el cálculo de la desviación estándar (SD) y el coeficiente de variación (CV) de las réplicas en cada nivel, además de la SD y el CV "agrupados" (análogo al SD promedio y CV en todos los niveles). Se realizó la prueba estadística de Bartlett para verificar si es razonable la suposición que SD es constante a través de los diferentes niveles. La SD constante fue definida y se aplicó la regresión de Deming para los cálculos restantes; es decir sin ser ponderada. Se ajustó la línea de regresión a los datos obtenidos ingresando en el eje X los valores asignados de las muestras en plasma y orina. En el eje Y, se colocaron todos los valores de las mediciones de los replicados (Figura 5). Se estableció un ajuste polinómico de los datos, de tipo cuadrática o cúbica y se lo comparó con la regresión lineal. Se calculó la desviación de la linealidad (DL) definida como la diferencia entre los valores ajustados del mejor polinomio y la regresión lineal. Si

cualquiera de los DL excede la no linealidad permitida, se establece que los datos son no lineales. De lo contrario, se concluye que es lineal.

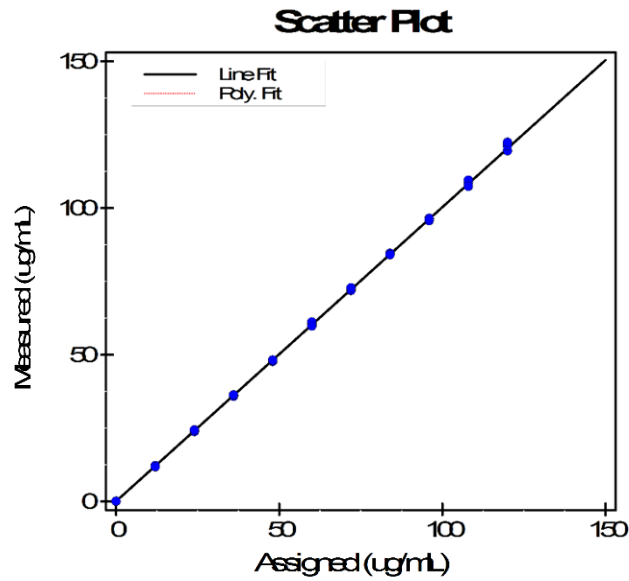


Figura 5. Gráfico de linealidad de iothalamato en plasma

Tabla 3. Concentraciones y coeficientes de la variación de iothalamato en la linealidad en la muestra de plasma

Specimen	Mean	SD	CV	Experimental Results		
				Measured Concentrations		
1	0,00	0,00	0,0	0	0	0
2	12,07	0,23	1,9	12,2	12,2	11,8
3	24,13	0,31	1,3	23,8	24,2	24,4
4	36,07	0,25	0,7	35,8	36,1	36,3
5	47,93	0,25	0,5	47,7	47,9	48,2
6	60,50	0,70	1,2	60,5	61,2	59,8
7	72,40	0,46	0,6	71,9	72,5	72,8
8	84,40	0,26	0,3	84,5	84,6	84,1
9	96,13	0,40	0,4	96,5	95,7	96,2
10	108,50	1,05	1,0	108,6	109,5	107,4
11	121,07	1,46	1,2	119,5	121,3	122,4
Pooled		0,64	1			
Degrees of Freedom		22	20			
Bartlett's p		0,017	0,484			
Accept equality hypothesis		No	Yes			

Se graficó los residuales de cada medición de iothalamato en plasma (Figura 6) para

mostrar la dispersión de los puntos en cada concentración

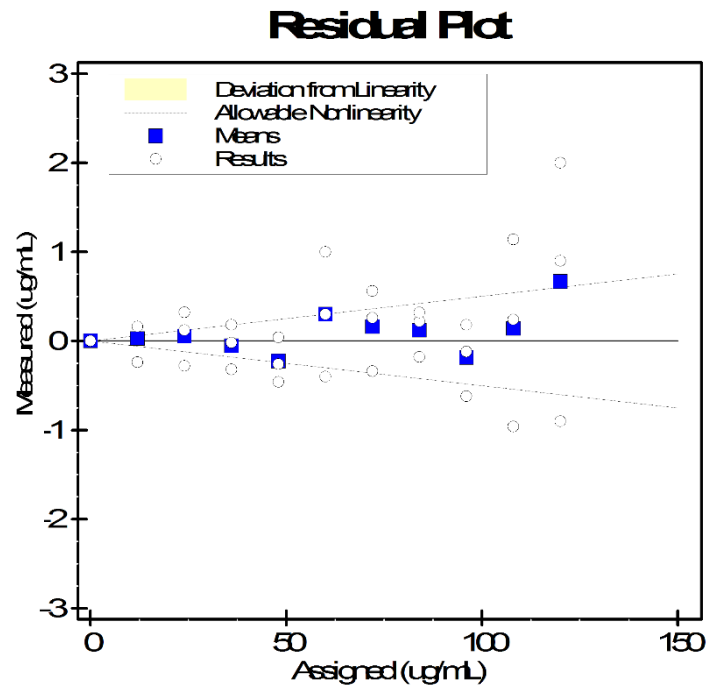


Figura 6. Evaluación de la no linealidad del iothalamato en plasma

Se grafican los residuales de la regresión a las diferentes concentraciones de iothalamato

El error total permitido (TEa) evaluado y presupuestado para definir la no linealidad del método fue del 5% para ser considerado como aceptable. La evaluación de linealidad fue derivada del valor del sesgo y fue menor o igual en cada una de las concentraciones (Tabla 4). Se calculó estadísticamente el mejor polinomio siguiendo los lineamientos de la EP 6 de CLSI, donde se determinó que los coeficientes β_2 y β_3 estadísticamente no difirieron de cero. El análisis de la regresión descartó un ajuste polinómico confirmando la relación lineal en el rango de concentraciones de 0 a 120 $\mu\text{g/mL}$ de iothalamato (Tabla 5).

Tabla 4. Resultado del análisis estadístico de la regresión en muestras de plasma

Statistical Analysis				
Specimen	Assigned Value	Mean	Poly-Fit	Line Fit
1	0	0,00	0,00	0,00
2	12	12,07	12,04	12,04
3	24	24,13	24,08	24,08
4	36	36,07	36,15	36,15
5	48	47,93	48,16	48,16
6	60	60,50	60,20	60,20
7	72	72,40	72,24	72,24
8	84	84,40	84,28	84,28
9	96	96,13	96,32	96,32
10	108	108,50	108,36	108,36
11	120	121,07	120,40	120,40

Tabla 5. Resultado del análisis estadístico del ajuste polinomial en plasma

Polynomial Fit Analysis						
Polynomial	Coefficients and their T statistics				Std Error of Estimate	"Best" Polynomial
	Constant	X	X ²	X ³		
Line	-0,002075 0,1(*)	1,003 929,9			0,9077	Best
2rd Order	0,002088 0,1(*)	1,001 274,1	3,65E-05 0,8(*)		0,9127	
3rd Order	0,01675 0,1(*)	1,002 125,8	2,21E-06 0,0(*)	2,51E-07 0,1(*)	0,9279	

Analysis based on wighted regression. Standard error expressed as multiple of imprecision SD
 (*) Statistically equivalent to zero

La metodología fue evaluada en la matriz de orina según el protocolo EP 6 de CLSI, como se mencionó anteriormente, estableciendo las 11 concentraciones en un rango de 0 a 1000 µg/mL (Figura 7).

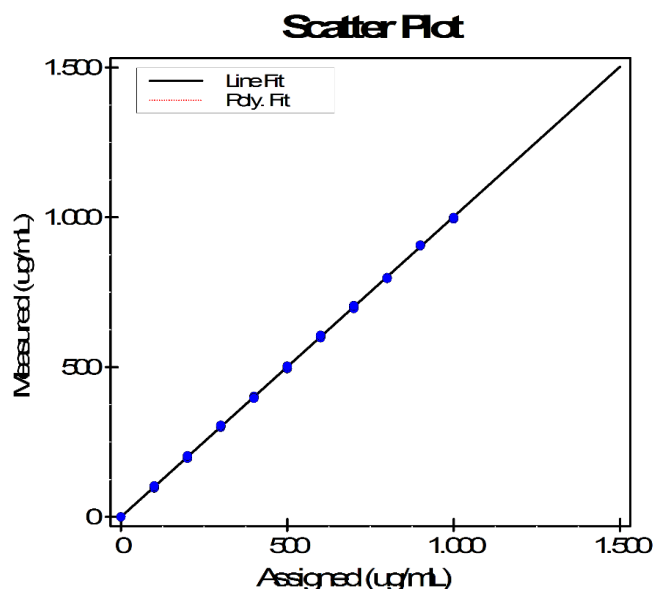


Figura 7. Gráfico de linealidad de iothalamato en orina

En la Tabla 6 se muestra la desviación estándar (SD) y el coeficiente de variación (CV) de las réplicas en cada concentración de iothalamato, además de la SD y el CV "agrupados". También se realizó la prueba estadística de Bartlett para verificar la homocedasticidad de los grupos de datos.

Tabla 6. Concentraciones y coeficientes de variación de iothalamato en la linealidad en la muestra de orina

Specimen	Mean	SD	CV	Experimental Results		
				Measured Concentrations		
0	0,00	0,00	0,0	0	0	0
100	99,533	3,525	3,5	96,5	98,7	103,4
200	198,373	4,613	2,3	195,7	195,72	203,7
300	302,533	3,053	1,0	299,4	302,7	305,5
400	398,400	3,291	0,8	402,1	397,3	395,8
500	497,867	4,394	0,9	494,8	495,9	502,9
600	603,267	4,475	0,7	598,1	605,8	605,9
700	699,667	4,940	0,1	698,1	695,7	705,2
800	796,600	1,559	0,2	795,7	798,4	795,7
900	905,900	1,200	0,1	905,9	904,7	907,1
1000	996,933	2,15,9	0,2	996,7	994,9	999,2
Pooled		3,386	1,5			
Degrees of Freedom		22	20			
Bartlett's p		0,004	0,002			
Accept equality hypothesis		No	No			

Los residuales del método aplicado a la matriz orina se muestra en la Figura 8. Y el análisis estadístico de la mejor regresión se muestra en la Tabla 7.

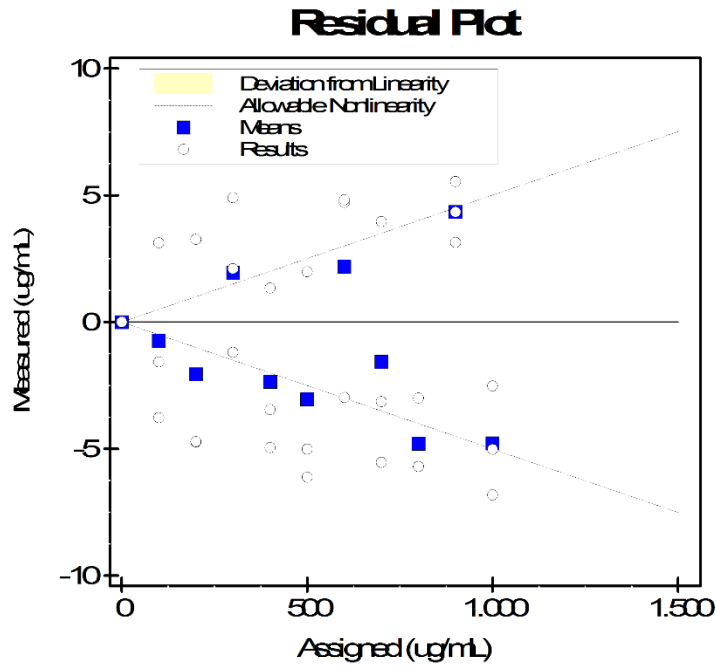


Figura 8. No linealidad del iothalamato en orina

Tabla 7. Resultado del análisis estadístico de regresión polinomial en orina

Specimen	Statistical Analysis			
	Assigned Value	Mean	Poly-Fit	Line Fit
0	0	0,113	0,000	0,000
100	100	99,533	100,274	100,274
200	200	198,373	200,434	200,434
300	300	302,533	300,595	300,595
400	400	398,400	400,755	400,755
500	500	497,867	500,916	500,916
600	600	603,267	601,076	601,076
700	700	699,667	701,237	701,237
800	800	796,600	801,397	801,397
900	900	905,900	901,568	901,568
1000	1000	996,933	1001,718	1001,718

Se estableció un ajuste polinómico de los datos, de tipo cuadrática o cúbica y se lo comparó con la regresión lineal para las muestras de orina (Tabla 8).

Tabla 8. Resultado del análisis estadístico del ajuste polinomial en orina

Polynomial Fit Analysis						
Polynomial	Coefficients and their T statistics				Std Error of Estimate	"Best" Polynomial
	Constant	X	X ²	X ³		
Line	0,1133 6,8	1,002 972,2			1,887	Best
2rd Order	0,1133 6,8	0,9684 134,0	5,99E-06 0,7(*)		1,902	
3rd Order	0,1134 6,7	0,9914 55,4	2,09E-05 0,4(*)	-1,03E-08 0,3(*)	1,932	

Analysis based on wighted regression. Standard error expressed as multiple of imprecision SD
(*) Statistically equivalent to zero

8.2.1.1 Determinación del Límite de Detección (LoD) y Cuantificación del método (LoQ)

El LoD del método para determinación de iothalamato por HPLC calculado en plasma fue de 0,3 µg/mL y en orina fue de 0,6 µg/mL. El LoQ en el método en plasma fue de 1,0 µg/mL y en orina fue a una concentración de 2,0 µg/mL.

8.2.2 Protocolo EP 5 Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline

8.2.2.1 Evaluación de precisión en plasma

Se realizó el protocolo para establecer la precisión en plasma de la determinación de clearance de iothalamato. A continuación, se muestra la dispersión de los puntos y la media diaria (--). El protocolo se aplicó a 2 concentraciones de iothalamato: 10 µg/mL (Figura 9) nivel bajo y 20 µg/mL (Figura 10) nivel alto, determinado en matriz plasma.

. Se registraron 80 datos determinados durante 20 días y 2 corridas diarias. Se calculó la media y diferentes parámetros de variabilidad como la repetibilidad. (Tabla 9 y Tabla 10).

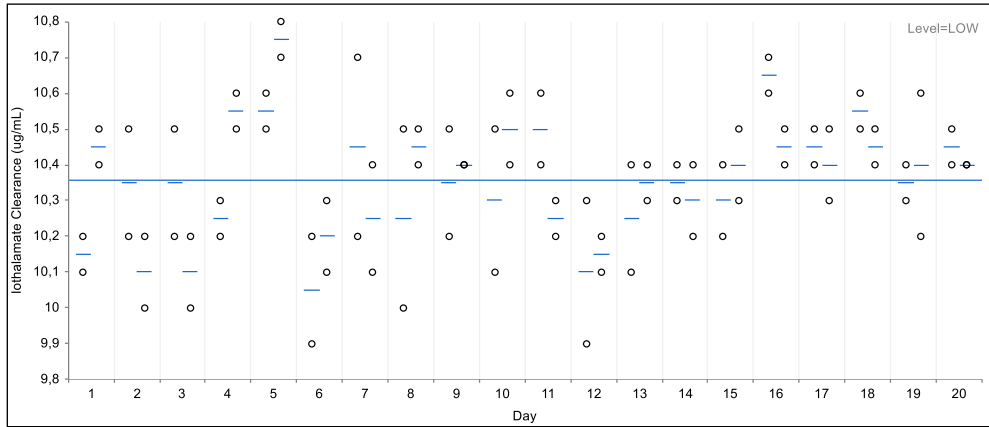


Figura 9. Precisión interdía. Concentración plasmática: 10 µg/mL

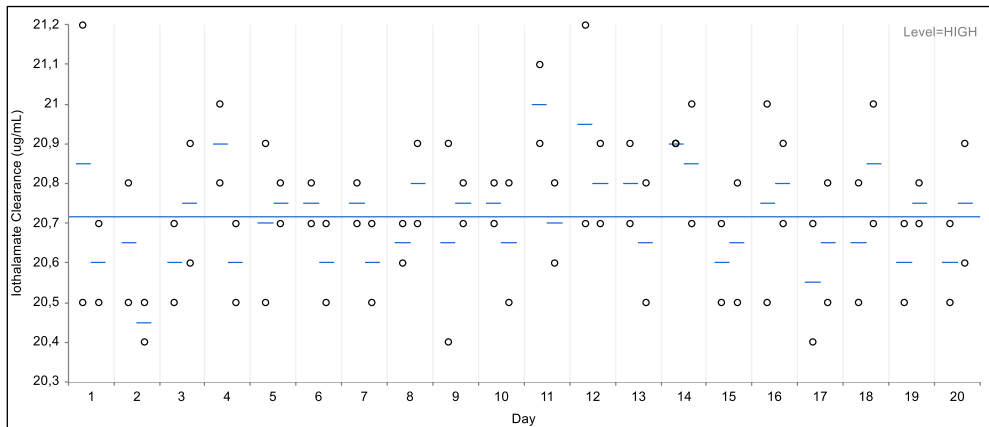


Figura 10. Precisión interdía. Concentración plasmática: 20 µg/mL

Tabla 9. Cálculos de precisión según EP 5 A2. Nivel bajo. Matriz plasma

Level = LOW

Number of observations	80			
Number of runs	40			
Number of days	20			
Runs per day	2			
Replicates per run	2			
Mean	10,36			
	SD	95% CI	CV	Allowable Total SD
Repeatability	0,16	0,13 to 0,21	1,5%	-
Between-run	0,05		0,5%	-
Between-day	0,09		0,9%	-
Within-laboratory	0,19	0,16 to 0,23	1,9%	5,00

Imprecision is less than allowable total imprecision: 5 ug/mL upto 15 ug/mL then 3 ug/mL.

Tabla 10. Cálculos de precisión según EP 5 A2. Nivel alto. Matriz plasma

Level = HIGH

Number of observations	80			
Number of runs	40			
Number of days	20			
Runs per day	2			
Replicates per run	2			
Mean	20,72			
	SD	95% CI	CV	Allowable Total SD
Repeatability	0,20	0,16 to 0,25	0,9%	-
Between-run	0,00		0,0%	-
Between-day	0,01		0,1%	-
Within-laboratory	0,20	0,17 to 0,23	0,9%	3,00

Imprecision is less than allowable total imprecision: 5 ug/mL upto 15 ug/mL then 3 ug/mL.

8.2.2.2 Evaluación de precisión en orina

Se realizó el protocolo para establecer la precisión en orina de la determinación de *clearance* de iothalamato, a continuación, se muestra la dispersión de los puntos y la media diaria (--). El protocolo se aplicó a 2 concentraciones de iothalamato: 30,5 µg/mL (Figura 11) nivel bajo y 335 µg/mL (Figura 12) nivel alto, determinado en matriz plasma. Se registraron 80 datos determinados durante 20 días y 2 corridas diarias. Se calculó la media y diferentes parámetros de variabilidad como la repetibilidad. (Tabla 11 y Tabla 12).

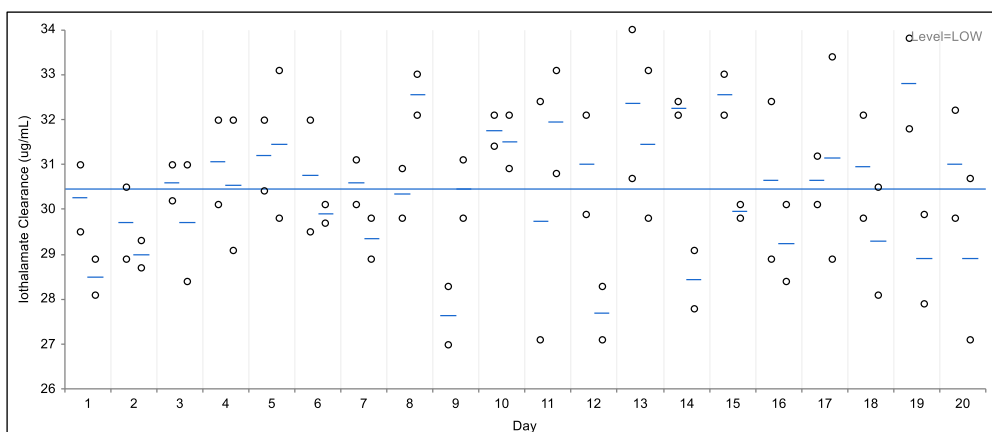


Figura 11. Precisión Interdía. Concentración urinaria: 30,5 µg/mL

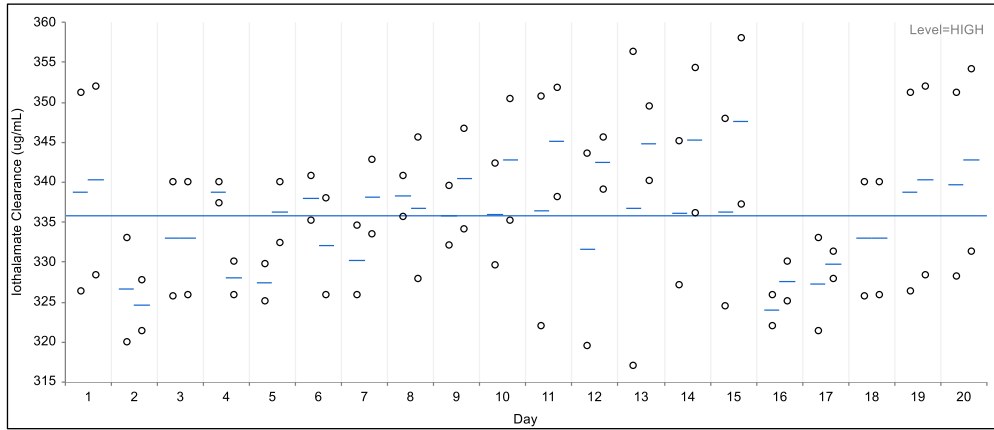


Figura 12. Precisión interdía. Concentración urinaria: 335,0 µg/mL

Tabla 11. Cálculos de precisión según EP 5 A2. Nivel bajo. Matriz orina

Level = LOW

Number of observations	80			
Number of runs	40			
Number of days	20			
Runs per day	2			
Replicates per run	2			
Mean	30,45			
	SD	95% CI	CV	Allowable Total SD
Repeatability	1,55	1,27 to 1,99	5,1%	-
Between-run	0,92			-
Between-day	0,00			-
Within-laboratory	1,80	1,56 to 2,15	5,9%	300,00

Tabla 12. Cálculos de precisión según EP 5 A2. Nivel alto. Matriz orina

Level = HIGH

Number of observations	80			
Number of runs	40			
Number of days	20			
Runs per day	2			
Replicates per run	2			
Mean	335,85			
	SD	95% CI	CV	Allowable Total SD
Repeatability	11,68	9,59 to 14,94	3,5%	-
Between-run	0,00			-
Between-day	3,87			-
Within-laboratory	12,30	10,56 to 14,74	3,7%	300,00

8.2.3 Evaluación de la veracidad

El experimento de veracidad se realizó en el intervalo de medición de método donde se estima alcanzar las concentraciones de iothalamato dado la cantidad del contraste inyectado. Se evaluaron 5 replicados de cada concentración y la concentración más baja y la más alta se encontraron en el rango reportable del método. Las soluciones se prepararon a partir de una solución de iothalamato Conray 60 ® (Iothalamato de meglumina, Mallinckrodt Inc.) en ambas matrices: plasma (Figura 13) y orina (Figura 14). Se calculó el porcentaje de recuperación definido como la proporción entre la media de los replicados y la concentración de iothalamato asignada a las 5 muestras. En cada concentración de iothalamato en matriz plasma (Tabla 13) y en orina (Tabla 14) se compararon los valores de las medias con el rango aceptado para la aceptación del test.

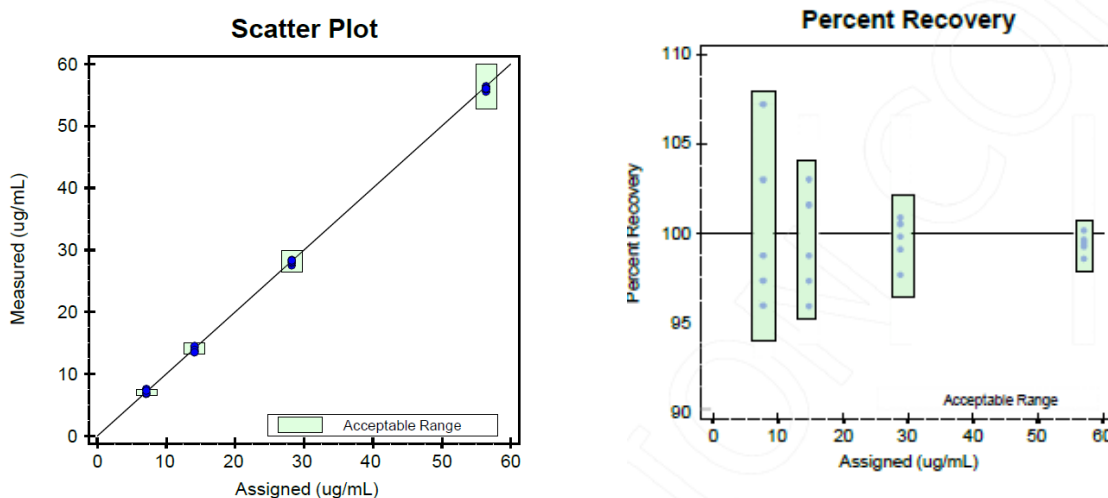


Figura 13. Gráfica de la variación de la medición de iothalamato a distintas concentraciones en plasma

En la gráfica derecha, se muestra el rango del porcentaje de recuperación del iothalamato en plasma.

Tabla 13. Cálculo de recuperación de iothalamato en muestra de plasma

	Target		Measured Values						(1) Accuracy
	Range	Midpoint	7,6	6,8	7	6,9	7,3		
7.1	6,6 to 7,6	7,1	7,6	6,8	7	6,9	7,3	Pass	
14.1	13,2 to 15,0	14,1	14,3	14,5	13,7	13,9	13,5	Pass	
28.2	26,4 to 30,0	28,2	28,4	27,5	27,9	28,1	28,3	Pass	
56.4	52,8 to 60,0	56,4	55,5	56,4	55,9	56,1	56	Pass	

(1) Accuracy passes if all measured values lie within the Target Range. 'x' indicates an excluded result.

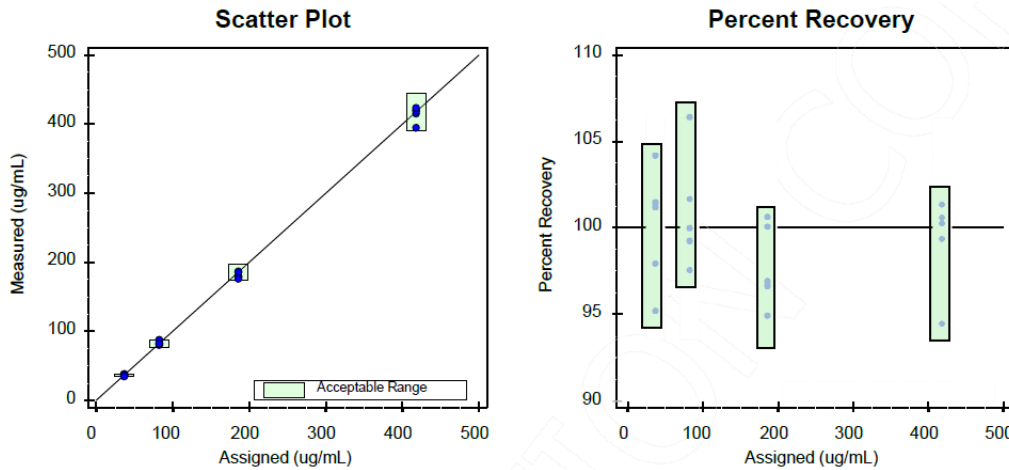


Figura 14. Gráfica de la variación de la medición de iothalamato a distintas concentraciones en orina

En la gráfica derecha, se muestra el rango del porcentaje de recuperación del iothalamato en orina.

Tabla 14. Cálculo de recuperación de iothalamato en muestra de orina

Statistical Analysis and Experimental Results									
	Target		Measured Values						(1)
	Range	Midpoint							Accuracy
36,7	34,3 to 39,0	36,6	35,9	38,2	37,1	37,2	34,9	Pass	
82,5	77,2 to 87,8	82,5	80,5	81,9	83,9	87,8	82,5	Pass	
185,7	173,8 to 197,6	185,7	186,9	179,5	180	185,9	176,3	Pass	
417,8	391,0 to 444,5	417,8	415,2	420,3	394,7	418,9	423,5	Pass	

(1) Accuracy passes if all measured values lie within the Target Range. 'x' indicates an excluded result.

8.2.4 Comparación de métodos analíticos

Se realizó la calibración de la técnica de medición de iothalamato obteniéndose una pendiente en orina de $0,0015 \pm 0,0007$ y una ordenada al origen de $0,006 \pm 0,002$, $r = 0,9919$ ($p < 0,01$). En tanto que, en plasma, los resultados obtenidos fueron de $0,0603 \pm 0,0007$ para la pendiente y una ordenada de $0,0055 \pm 0,0006$. $r = 0,9941$ ($p < 0,001$).

Se realizó una comparación entre el filtrado obtenido por el método descrito y el determinado por (1) cromatografía líquida-espectroscopia de masa en tándem (LC-MS/MS) en *Mayo Clinic*, Rochester, USA. ($n=27$). La ecuación obtenida por regresión de Demming fue $(1,073 \pm 0,048) X - (2,590 \pm 0,098)$ con $r = 0,9893$ $p < 0,0001$ (Figura 15).

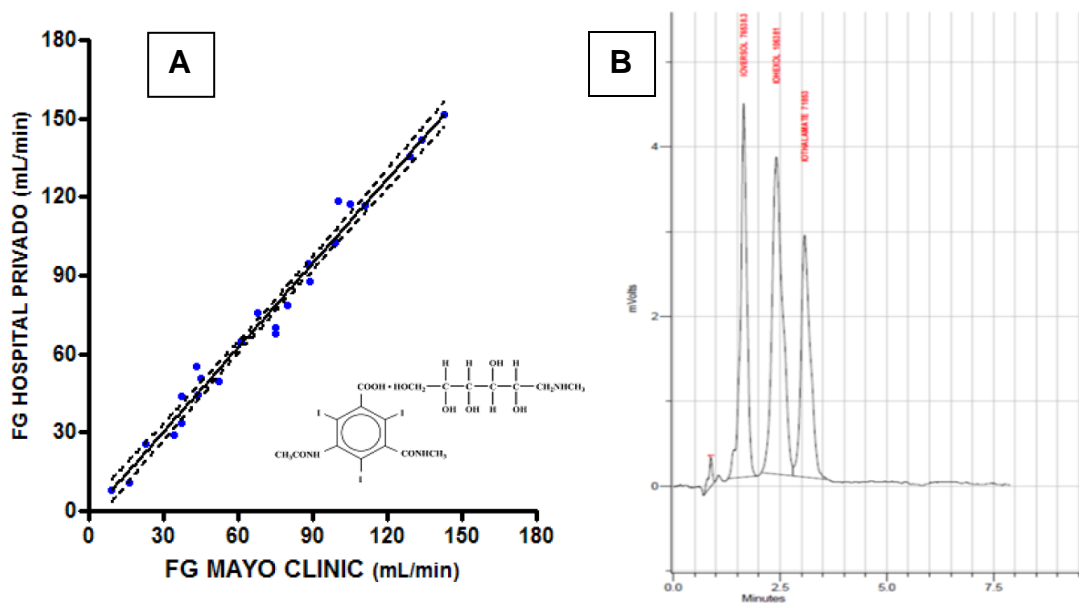


Figura 15. Comparación de métodos entre FG en estudio y el FG de referencia (Mayo Clinic, USA)

En (A) se muestra la correlación entre ambos métodos y en (B) se muestra el cromatograma con detección por UV con los 3 picos de marcadores externos: ioversol, iohexol e iothalamato.

La diferencia entre ambos métodos en la medición de la TFG en el protocolo de comparación de método fue de 7,4%.

8.2.5 Intervalo de referencia del *clearance* de iothalamato determinado por un método cromatográfico de alta resolución (HPLC), en sujetos donantes renales vivos considerados como una población sana

Los valores de FG no presentaron distribución normal en mujeres y hombres ($p < 0,0001$). El valor del FG medido en candidatos a donantes renales fue independiente de la edad, pero presentó diferencias significativas según el sexo ($p < 0,001$). Se particionó por sexo en 127 hombres y 153 mujeres. En el grupo mujeres, la edad presentó un rango intercuartilo (RIC) de 19-68 años mientras que en hombres el RIC fue de 21-74 años. El intervalo de referencia establecido para FG en candidatos a donantes renales para mujeres entre los 19 y 68 años de edad fue de 88,8 – 141,7 mL/min/1,73 m² y para hombres entre los 21-74 años fue de 93,7 – 147.3 mL/min/1,73 m². En la Figura 16 y 17 se muestran los histogramas de frecuencia del *clearance* de iothalamato en mujeres y hombres respectivamente.

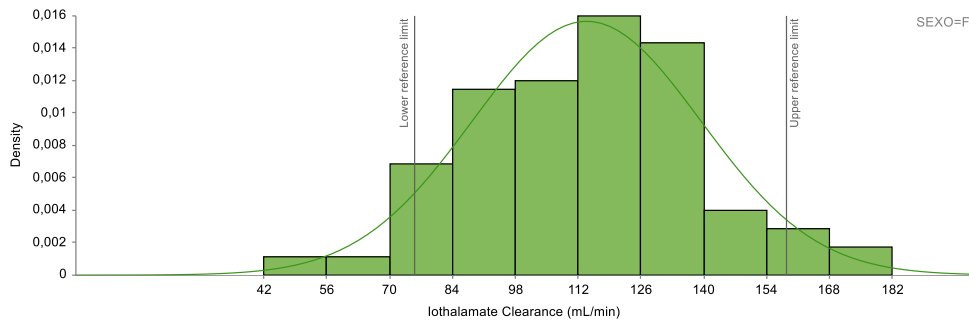


Figura 16. Histograma de frecuencia del *clearance* de iothalamato en mujeres

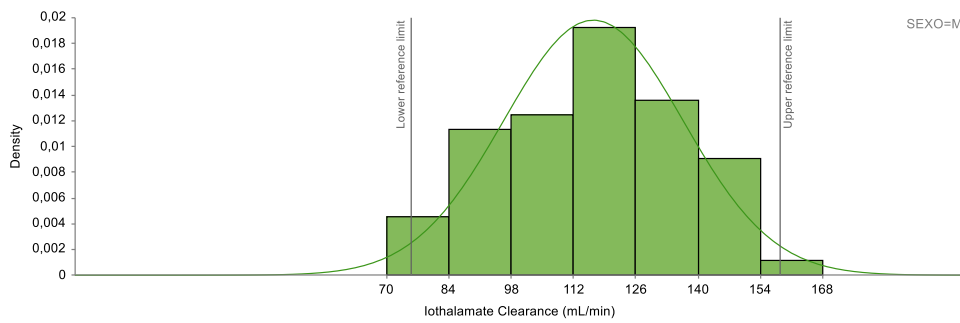


Figura 17. Histograma de frecuencia del *clearance* de iothalamato en hombres

El protocolo C28-A2, que define el rango de referencia de un método, emplea un análisis estadístico para la detección de outliers, denominado técnica de Barnett y Lewis (CLSI, 2000). Se aplicó test ANOVA y se realizó la partición definiendo el z crítico para definir las subclases a particionar.

En la partición por sexo (Figura 18), se observó un outlier en la categoría hombre y muestra los Whisker box para hombres y mujeres.

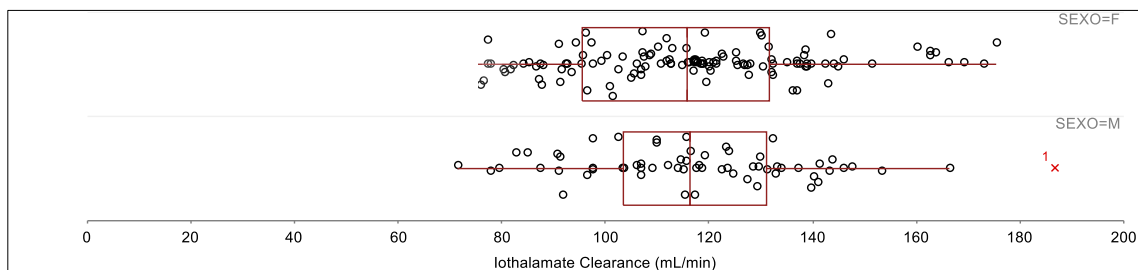


Figura 18. Whisker box del *clearance* de iothalamato particionado por sexo

En la Figura 19 se muestran los gráficos del análisis de la distribución de los datos de

TFG donde muestra el un ajuste gaussiano.

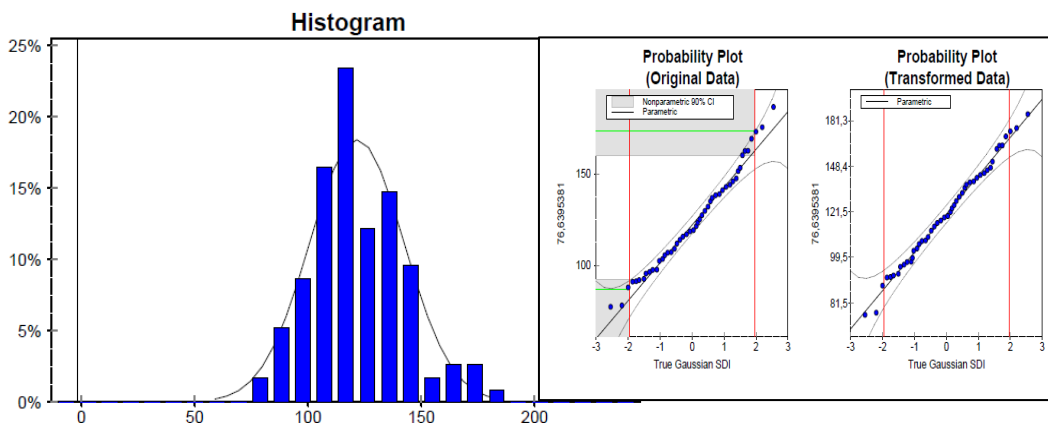


Figura 19. Histograma del filtrado glomerular de los donantes renales y análisis de normalidad de los datos originales y datos transformados.

8.2.6 Error total

El error total del método para determinar iothalamato en plasma y orina, se calculó teniendo sólo el parámetro del error aleatorio ($k \cdot S_T$). Se estableció el coeficiente estadístico del 95 % ($k=1,96$). El sesgo en métodos de referencia es definido como cero. Se evaluó el ET a dos concentraciones de iothalamato en muestras de plasma y de orina. En la Tabla 15 se muestra los cálculos de ET en plasma y orina.

Tabla 15. Cálculo de Error Total en plasma y orina

Muestra	Conc. (µg/mL)	Imprecisión (CV%)	k	ET%
Plasma	10,0	1,9	1,96	11,1
	20,0	0,9	1,96	1,8
Orina	30,0	5,9	1,96	11,6
	335,0	3,7	1,96	7,3

8.2.7 Variabilidad inter-individual del filtrado glomerular en candidatos a donación renal

La variabilidad biológica intra-individual (CV_w) calculada de la TFG en los sujetos sanos (8 hombres y 6 mujeres) fue de 4,1 % con un promedio de edad 41 ± 5 años y la variabilidad inter-individual fue de 13,1 % en el mismo grupo. Los cálculos fueron obtenidos por varianza intra-individual en cada voluntario y la determinación de la variabilidad general a través de la suma de varianzas.

La variación que se observa en un solo sujeto se definió como variación individual, la

cual se la determinó como la varianza inter-día intra-sujeto. Se puede observar, en la Tabla 16, las TFG medidas de los 14 voluntarios a partir de las cuales se obtuvieron los valores de la variabilidad intra-individual (s^2_w) e inter-individual (s^2_g).

El valor de referencia de cambio fue de 15,6 %, donde el CV_a fue calculado en 4,2 %, según control de calidad interno realizado en el periodo donde se realizó la determinación de las TFG para el cálculo de la variabilidad biológica.

Tabla 16. Aplicación del test ANOVA para determinar los componentes de la variabilidad biológica

	TFG 1		TFG 2		TFG 3		TFG 4	
	MUESTRA 1	MUESTRA 2	MUESTRA 3	MUESTRA 4	MUESTRA 5	MUESTRA 6	MUESTRA 7	MUESTRA 8
SUJETO 1	103	101	96	96	100	96	82	88
SUJETO 2	124	118	96	92	98	89	95	99
SUJETO 3	82	81	89	87	81	82	85	86
SUJETO 4	127	135	142	140	133	131	134	130
SUJETO 5	103	101	96	96	100	96	111	115
SUJETO 6	115	102	96	92	88	92	95	99
SUJETO 7	82	81	75	68	81	78	85	83
SUJETO 8	107	105	142	140	133	131	137	135
SUJETO 9	107	105	142	140	133	131	134	137
SUJETO 10	103	101	96	96	100	96	98	100
SUJETO 11	107	108	142	140	133	131	137	138
SUJETO 12	103	101	101	96	100	96	94	100
SUJETO 13	125	122	114	92	101	104	111	109
SUJETO 14	82	85	79	80	81	82	83	85

$S^2_t =$	25,20	$CV^2_t \%$	24,1
$S^2_a =$	4,20		
		VARIANZA INTRA-INDIVIDUAL	S^2_w 4,10
		VARIANZA INTER-INDIVIDUAL	S^2_g 13,1
VRC=	15,6 %		

8.3 Valoración del filtrado glomerular en donantes renales vivos

Se incluyeron en el estudio de valoración del filtrado glomerular 236 donantes renales, quienes fueron aceptados entre el año 2007 y 2017. Se realizaron otros *clearance* de iothalamato con otros fines como evaluación de la TFG en individuos obesos, cirróticos, pacientes con TFG alteradas o con ERC, criterios de inicio de diálisis y pacientes con TFG alteradas para ajustar dosis de fármacos nefrotóxicos como cisplatino y otros antineoplásicos.

Se procesaron 236 *clearance* de iothalamato de candidatos a trasplantes renal quienes fueron aceptados. Un grupo de 47 donantes a quienes inicialmente se les realizó la

uninefrectomía pero que posteriormente no fueron hallados o bien, no aceptaron participar en este estudio, sus datos basales de la TFG fueron excluidos del trabajo (Figura 20).

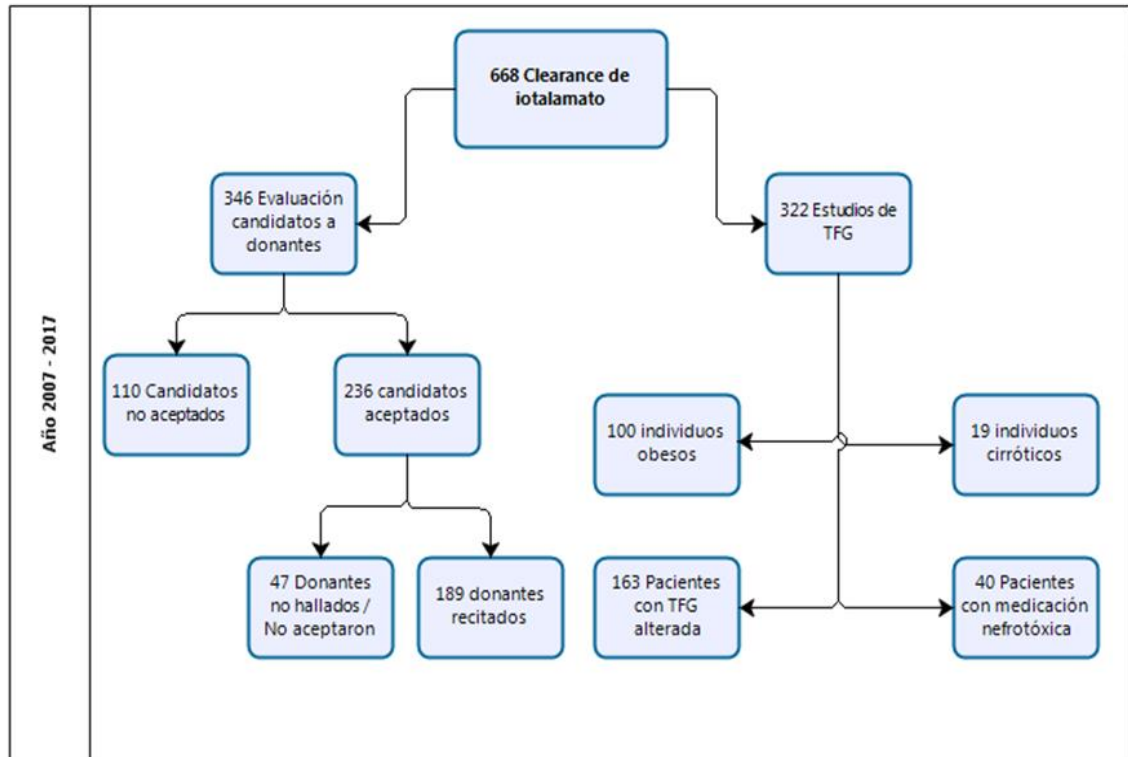


Figura 20. Los diferentes objetivos de la determinación del *clearance* de iotalamato

A todos los donantes con nefrectomía en el periodo 2007 y 2016, se les realizó una nueva determinación de la TFG medida por *clearance* de iotalamato. Los donantes renales fueron evaluados a diferentes tiempos post-nefrectomía. Entre los años 2017 y julio del 2018, se estudiaron los donantes por año del trasplante. La comunicación con los donantes se realizó de forma telefónica, a través del servicio de nefrología, logrando un porcentaje global del 80,1% de aceptación de los donantes para ser evaluados nuevamente y que se calculó, por año, la proporción de donantes que se incorporaron al estudio (Figura 21).

En los primeros 5 años del estudio, se lograron incorporar un promedio de 72,5% de los donantes de ese periodo, mientras que, en los años más recientes del estudio, el

promedio fue de 90.0%.

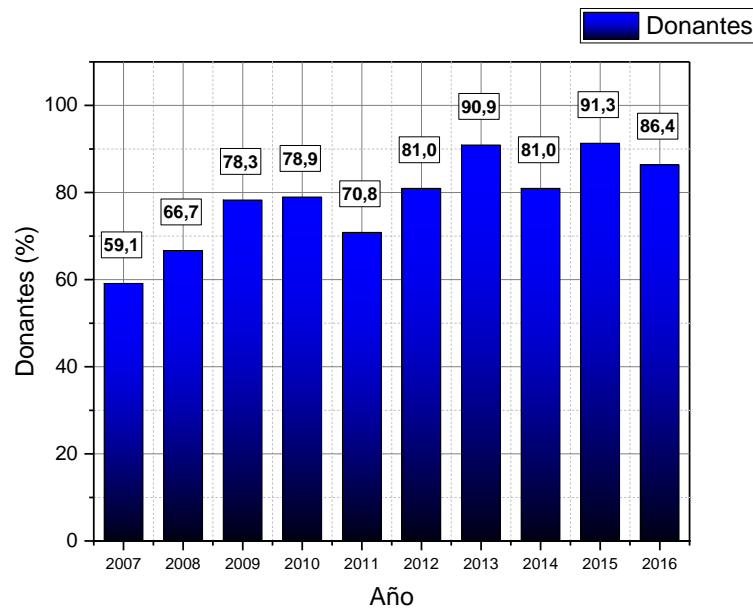


Figura 21. Porcentaje de donantes incorporados al trabajo por año

Se realizó un histograma con la distribución de los donantes renales. En líneas entrecortadas se muestra la distribución gaussiana de la población estudiada. Se presentan un rango etario amplio con edad mínima de 18 años y máxima de 69 años. Los datos se muestran en la Figura 22.

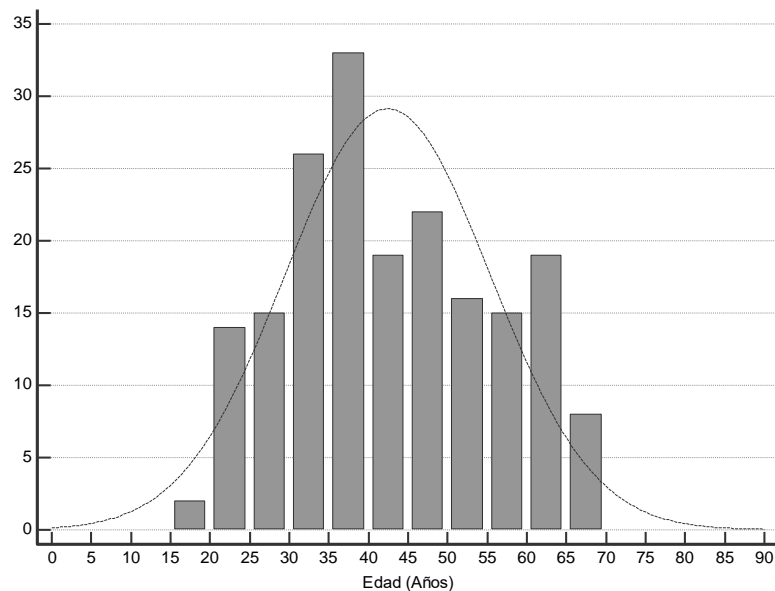


Figura 22. Histograma de las edades de los donantes al momento de la donación

Se analizó y se graficó la distribución del origen de los donantes renales en la República Argentina. En la Figura 23 se representa, en color azul, la región de procedencia del donante y la dimensión del círculo representa, proporcionalmente, la cantidad de donantes en cada lugar geográfico. En color verde, se muestran las provincias de las cuales provienen los donantes y la intensidad del color expresa la cantidad de donantes que provienen de la provincia. La procedencia de los donantes no sólo se limita a la provincia de Córdoba sino también a otras focalizándose en la región centro oeste y noroeste de la Argentina.

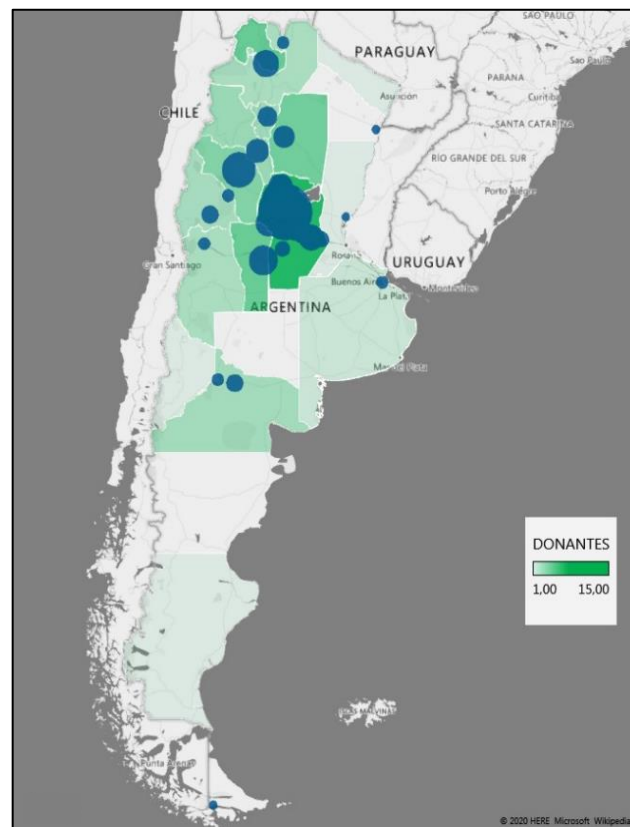


Figura 23. Mapa de la distribución del origen de los donantes renales

Se debe mencionar que el 58,2% de los donantes proceden de la provincia de Córdoba y el 32,3% corresponde a donantes del interior de esta provincia. La Figura 24 muestra todos los porcentajes que definen el resto de las procedencias de los donantes. Se divide la provincia de Córdoba en: Capital y Gran Córdoba (territorio que se extiende aproximadamente 65 km hacia el noroeste de la ciudad de Córdoba y hacia el resto de los puntos cardinales se extiende unos 15 km) y el Interior de la provincia. Entre las provincias que alcanzaban porcentajes de donantes en este trabajo entre 3,2 y 7,9%

son La Rioja, San Luis, Santiago de Estero, Jujuy, San Juan y Catamarca. La Figura 24 muestra también la relación con la distancia promedio de las diferentes ciudades de cada provincia y el porcentaje de donantes.

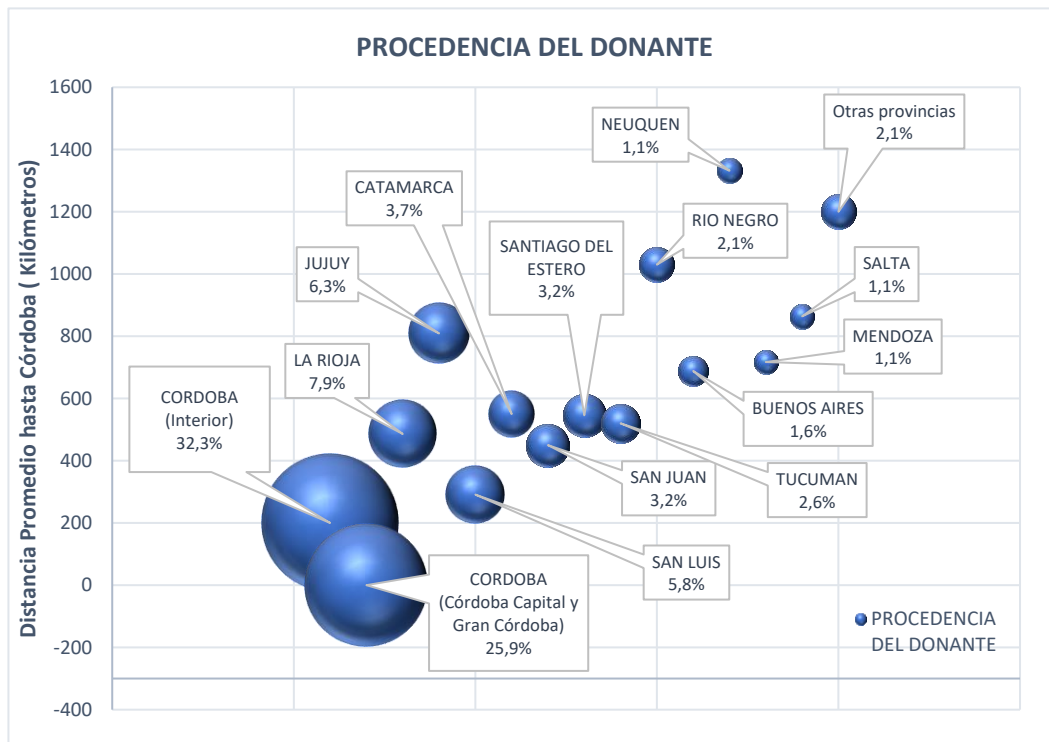


Figura 24. Porcentajes y distancia promedio de las diferentes procedencias de los donantes renales al Hospital Privado Universitario de Córdoba (Centro de trasplante)

8.3.1 La dinámica del filtrado glomerular hasta su estabilización post-nefrectomía en donantes renales

Se realizó un estudio prospectivo de una cohorte de 17 donantes renales sometidos a mediciones repetidas de la TFG mediante *clearance* renal de iothalamato. Se estudió la TFG pre-donación basal) y a diferentes tiempos (1, 3, 6 y 12 meses post-donación). Se muestra la dinámica en la Figura 25, donde se establece una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo basal de TFG en comparación con el primer mes ($p < 0,0001$) y también, al evaluar el grupo mes 1 respecto al mes 3 ($p < 0,03$).

Las características demográficas y de la función renal de la cohorte definida se muestran en la Tabla 17 y los valores del *clearance* de iothalamato en cada punto de tiempo hasta

su estabilización se muestra en Tabla 18.

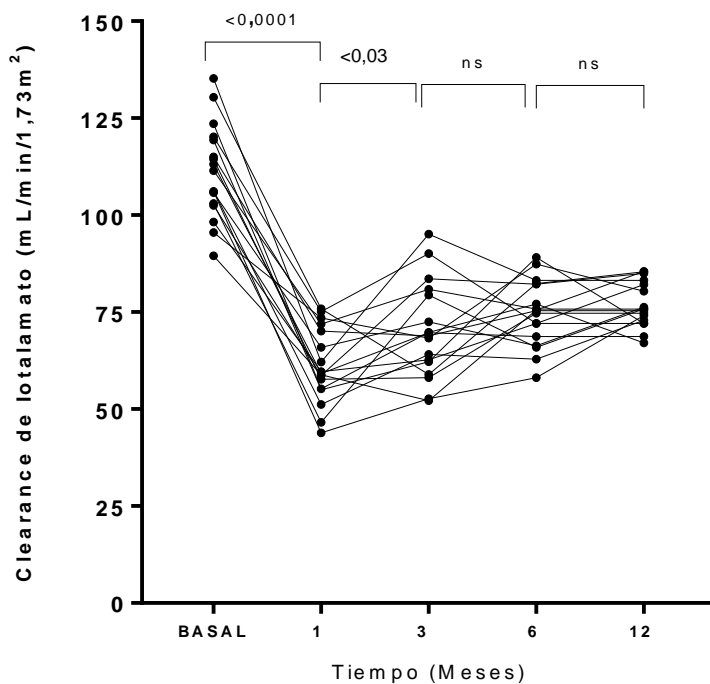


Figura 25. Estabilización de la TFG determinada con *clearance* de iotalamato

Tabla 17. Características de los donantes en el estudio de estabilización

Variable	
Número de Donantes (n)	17
Edad (Años)	46 ± 11
Sexo, femenino (n,%)	11 ; 64,7%
Altura (cm)	166 ± 8
Peso (Kg)	79,1 ± 12,4
IMC (Kg/m ²)	28,6 ± 4,9
Creatinina (mg/dL)	0,72 ± 0,13
Filtrado Glomerular (mL/min/1,73 m ²)	111,2 ± 8,7
<i>Clearance</i> de Creatinina (mL/min/1,73 m ²)	92,6 ± 18,7
CKD-EPI (mL/min/1,73 m ²)	105,1 ± 11,2
MDRD (mL/min/1,73 m ²)	96,7 ± 15,4

Tabla 18. Evolución del filtrado glomerular post-donación

	TFG	Rango	p (p<0,05)	Delta (%)	Rango Delta
Basal	111,2	104,9-117,4	--	--	--
Mes 1	61,2	58,2-66,2	<0,001	44,0	20,6 - 69,6
Mes 3	69,9	63,6-76,3	<0,03	36,1	14,8 - 62,4
Mes 6	74,6	70,2-79,1	0,06	31,9	11,9 - 58,4
Mes 12	76,9	73,9-79,8	0,54	29,9	10,6 - 56,4

Los valores fueron expresados en mL/min/1,73 m².

El FG se recupera al tercer mes post-donación con una tendencia a estabilizarse durante el primer año post-nefrectomía.

8.3.2 Variación del filtrado glomerular de sujetos donantes renales previo a la nefrectomía y post-estabilización del mismo

En el año 2017 fueron evaluados nuevamente los donantes renales cuya nefrectomía se realizó entre los años 2007 y 2017. Se calculó la mediana y los percentiles 25th-75th de cada año de la TFG realizada previa a la donación renal. En la Figura 26, se muestra las series de datos de las TFG de los donantes en color celeste y la serie de las TFG post-donación en azul, cada uno con los respectivos mínimos y máximos. En las series pre-donación no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

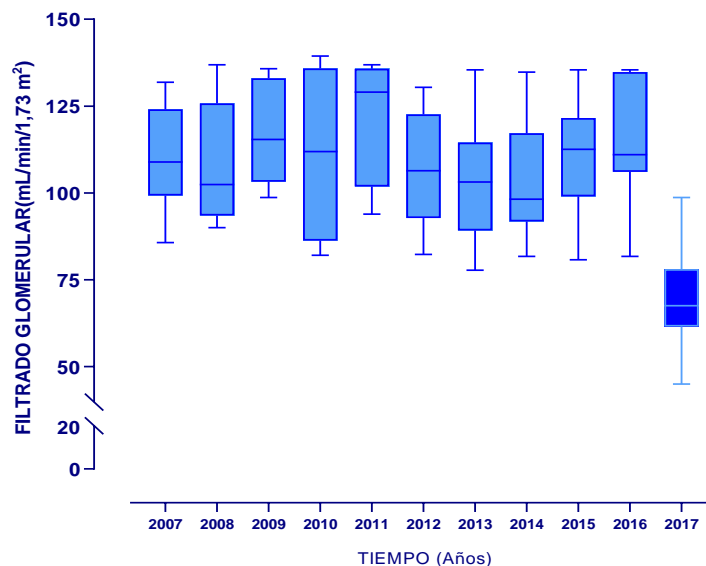


Figura 26. Variación de la tasa de filtrado glomerular según años de la nefrectomía

Las características demográficas, antropométricas y la funcionalidad renal de la cohorte estudiada se muestran en la Tabla 19. Se estudió en un subgrupo de donantes la

dinámica de la estabilización de filtrado glomerular post-nefrectomía. Se observó una estabilización del mismo a partir de los 3 meses post-nefrectomía

Tabla 19. Características demográficas y parámetros de función renal en la cohorte de donantes estudiados

VARIABLE	PRE-DONACIÓN
Número de Donantes (n)	189
Edad (Años)	42 ± 13
Sexo, femenino (n,%)	115;60,3
Altura (cm)	167 ± 11
Peso (Kg)	74,0 ± 18,3
BMI	26,4 ± 5,8
Creatinina (mg/dL)	0,76 ± 0,16
mTFG (mL/min/1,73 m ²)	114 ± 10,8
Clearance de Creatinina (mL/min/1,73 m ²)	104,0 ± 26,8
CKD-EPI (mL/min/1,73 m ²)	109,5 ± 14,6
MDRD (mL/min/1,73 m ²)	102,9 ± 22,3

BMI: Body mass Index. Índice de masa corporal. mTFG: measured Glomerular Filtration Rate. Tasa de filtrado glomerular medido. CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. MDRD: Modification of diet in renal disease

En la Tabla 20 se muestran los valores demográficos y el funcionalismo renal. Se establecieron 2 grupos considerando el tiempo de evaluación del TFG post-donación. Grupo 1 (n=107) con un tiempo de evaluación entre los 3 meses post-estabilización hasta los 5 años y grupo 2 (n=82) con un tiempo entre 5 y 10 años post-donación. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en todos los parámetros pre y post-donación tanto en el grupo 1 y grupo 2, a excepción de peso y altura. Los grupos estudiados no mostraron diferencias en la evolución de la creatinina a largo plazo respecto al corto plazo (grupo hasta 5 años y más de 5 años, p=0,47). El valor de compensación renal de ambos grupos fue del 61,9 % (52,0 – 71,1) % y 75,6 % (64,9 – 84,4) % para los grupos 1 y 2, respectivamente.

Se compararon ambos grupos post-donación donde se observó una diferencia estadísticamente significativa solamente en la TFG medida (p<0,001).

Tabla 20. Características demográficas y parámetros de función renal según el tiempo de seguimiento post-nefrectomía

VARIABLE	PRE-DONACIÓN		PRE-DONACIÓN		POST-DONACIÓN		POST-DONACIÓN		GRUPO 1 vs 2	
	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 1 (< 5 AÑOS)	GRUPO 2 (> 5 AÑOS)	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 1 Valor p	GRUPO 2 Valor p	GRUPO 1 Valor p	GRUPO 2 Valor p
Número de Donantes (n)	107	82	107	82	GRUPO 1	GRUPO 2				
EDAD (Años)	43 ± 12	42 ± 13	47 ± 11	47 ± 11			<0,02	<0,0002	<0,03	<0,0002
Sexo, femenino (n, %)	73 , 68%	42 , 51%	73 , 68%	73 , 68%						
Altura (cm)	164 ± 8	167 ± 11	164 ± 7	164 ± 7			0,98	0,54	0,12	0,54
Peso (Kg)	74 ± 15	74 ± 17	78 ± 15	78 ± 15			0,06	0,26	0,59	0,26
BMI	27,5 ± 4,3	26,6 ± 5,4	28,7 ± 4,5	28,7 ± 4,5			<0,05	<0,001	0,28	<0,001
Creatinina (mg/dL)	0,76 ± 0,16	0,71 ± 0,16	1,14 ± 0,09	1,14 ± 0,09			<0,03	<0,0001	0,47	<0,0001
mTFG (mL/min/1,73 m ²)	111,3 ± 16,9	120,0 ± 18,2	70,6 ± 6,6	70,6 ± 6,6			<0,0001	<0,0001	<0,001	<0,0001
Diferencia TFG (mL/min/1,73 m ²)			40,7 ± 5	40,7 ± 5					0,11	
Clearance de Creatinina (mL/min/1,73 m ²)	97,0 ± 27,3	114,2 ± 22,4	58,0 ± 14,2	58,0 ± 14,2			<0,0001	<0,0001	0,08	<0,0001
Diferencia TFG (mL/min/1,73 m ²)			40,1 ± 13,1	40,1 ± 13,1					<0,0001	
CKD-EPI (mL/min) /1,73 m ²	107,1 ± 13,8	112,3 ± 13,6	73,6 ± 8,7	73,6 ± 8,7			<0,0001	<0,0001	0,78	<0,0001
Diferencia TFG (mL/min/1,73 m ²)			33,5 ± 5,0	33,5 ± 5,0					<0,0001	
MDRD (mL/min/1,73 m ²)	97,4 ± 18,5	110,3 ± 22,5	52,2 ± 5,8	52,2 ± 5,8			<0,0001	<0,0001	0,67	<0,0001
Diferencia TFG (mL/min/1,73 m ²)			45,2 ± 12,6	45,2 ± 12,6					<0,0001	
Proporción de compensación (IC: 95%)			0,62 (0,52-0,71)	0,62 (0,52-0,71)					0,76 (0,65-0,84)	

En la Figura 27 se muestran las correlaciones entre las TFG estimadas por las ecuaciones MDRD y CKD-EPI en relación con las medidas por *clearance* de iothalamato previas a la nefrectomía. Se definió como referencia el valor de 90 mL/min/1.73 m². Se analizaron las regresiones para ambas fórmulas, la ecuación resultante para MDRD fue $y = 0,6608 * X + 26,52$, $r: 0,53$ $p < 0,001$ y la ecuación para CKD-EPI fue $y = 0,4702 * X + 54,69$, $r: 0,58$ $p < 0,001$.

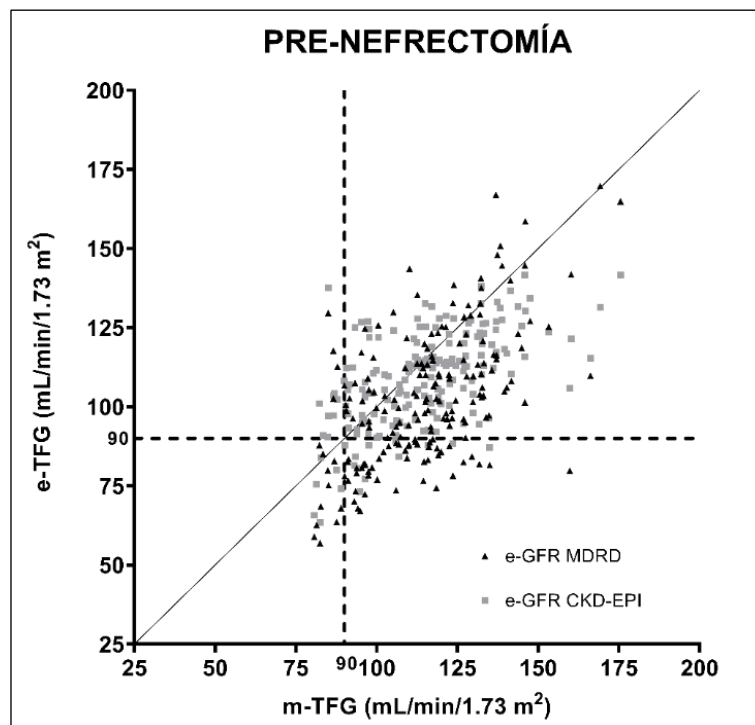


Figura 27. Correlación de las ecuaciones para estimar la TFG (MDRD y CKD-EPI) previo a la uninefrectomía

Las estimaciones de la TFG comparadas con *clearance* de iothalamato. en (---) se indica el valor de TFG 90 mL/min/1,73 m².

La Figura 28 muestra el TFG estimado por las ecuaciones MDRD y CKD-EPI respecto a la TFG medida por *clearance* de iothalamato post-nefrectomía, estableciéndose dos valores de FR: 60 ml/min y 90 ml/min considerados de referencia.

Se determinó el porcentaje de donantes cuya TFG post-nefrectomía determinada por cada ecuación. La misma subestimó su valor al ser comparada con la mTFG de referencia 60 y 90 mL/min/1,73 m². La ecuación MDRD subestimó las TFG del 3,2 % y 38,6 % de los donantes comparados con la mTFG mayor a 90 y 60 mL/min/1,73m²,

mientras que la CKD-EPI mostró que el 2,6 y 13,8 % de las eTFG subestimaban evaluando a mTFG superiores a 90 y 60 mL/min/1,73m², respectivamente.

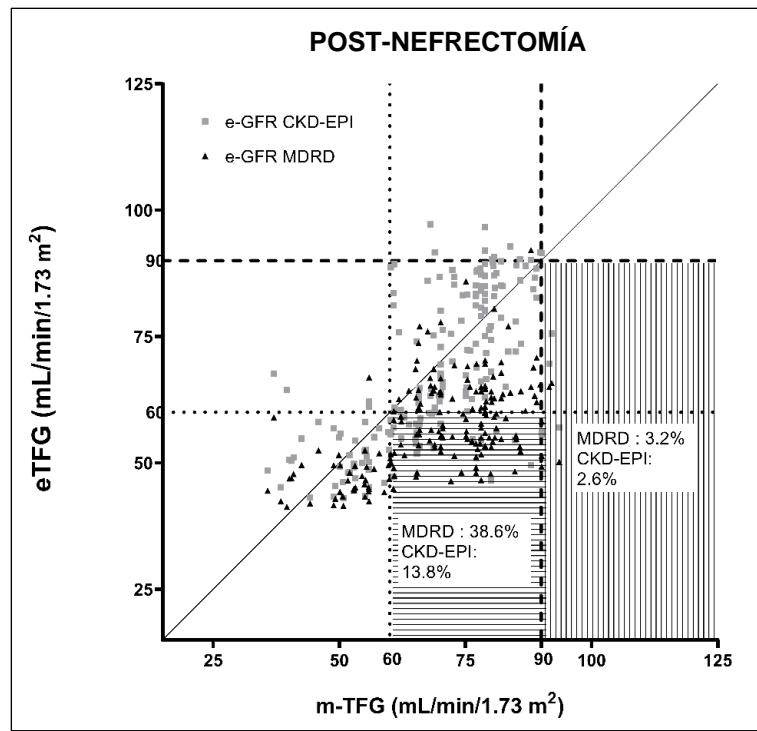


Figura 28. Correlación de las ecuaciones para estimar la TFG (MDRD y CKD-EPI) posterior a la uninefrectomía

Las ecuaciones comparadas con *clearance* de iothalamato. en (----) se indica el valor de TFG 90 ml/min/1,73 m² y en (....) se indica el valor de TFG 60 ml/min/1,73 m². en líneas horizontales se grafica el área donde se hallan las TFG subestimadas en relación a 60 mL/min/1,73 m² y en líneas verticales, las TFG subestimadas en relación a 90 mL/min/1,73 m².

Se determinó el rendimiento diagnóstico utilizando el área bajo la curva ROC para cada eTFG en la evaluación post-nefrectomía de los donantes: MDRD (ABC= 0,66 IC:0,59-0,73), sensibilidad: 98,7%, especificidad: 63,3% y CKD-EPI (ABC =0,79 IC: 0,73-0,85) sensibilidad: 96,9%, especificidad: 76,4% considerando como referencia la TFG de 60 mL/min/1,73m². En la Figura 29 se muestra las curvas ROC de CKD-EPI y MDRD con

las cuales se obtuvieron el desempeño diagnóstico anteriormente mencionado.

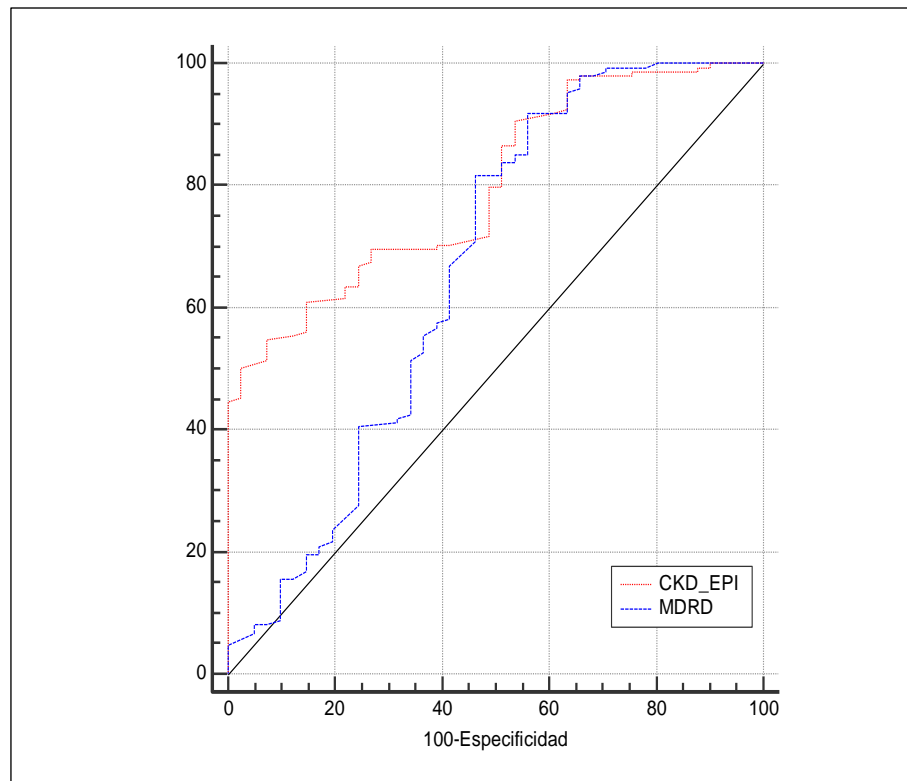


Figura 29. Representación gráfica de las curvas ROC de CKD-EPI vs MDRD

En el Figura 30 se muestra la concordancia de la TFG estimada pre y post-donación mediante el test de Bland Altman. Las gráficas permiten visualizar la dispersión de cada ecuación para la eTFG respecto al *clearance* de referencia (iothalamato) La ecuación MDRD mostró un sesgo previo de donación de $-15,0$ ($-24,0$; $-0,2$) mL/min/ $1,73$ m² y posterior a la donación de $-20,5$ ($-30,4$; $-8,5$) mL/min/ $1,73$ m². La ecuación CKD-EPI mostró un sesgo de $-6,1$ ($-14,0$; $2,4$) mL/min/ $1,73$ m² y $-3,4$ ($-12,1$; $8,6$) mL/min/ $1,73$ m², en TFG previos y posterior a la nefrectomía.

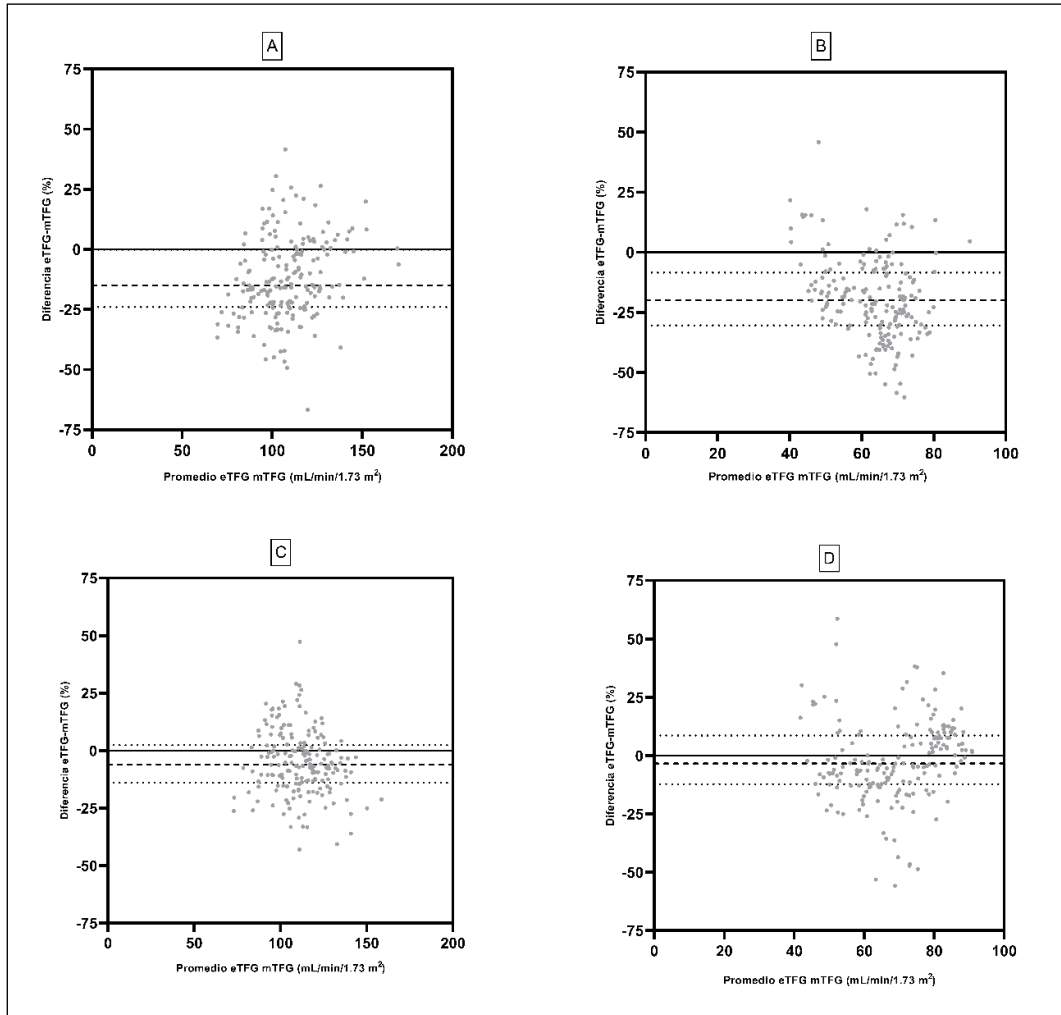


Figura 30. Bland-Altman de ambas ecuaciones de estimación de la TFG

En (A) se muestra la ecuación MDRD pre-donación y en (B) MDRD post-donación renal. En (C) CKD-EPI pre-donación y en (D) CKD-EPI post-donación. La medición de la TFG se determinó utilizando el *clearance* de iohalamato.

En el Figura 31 se muestran las TFG de los donantes pre y post-nefrectomía según los diferentes grupos etarios (I). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las TFG intra grupo (antes y después de la nefrectomía) y entre los diferentes grupos etarios considerando los TFG previos entre sí y los TFG post-nefrectomía. Se dividió la cohorte en hombres (II) y mujeres (III), realizando la misma estructura de análisis que en la cohorte completa. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las TFG en las mismas condiciones en las que se comparó la muestra completa.

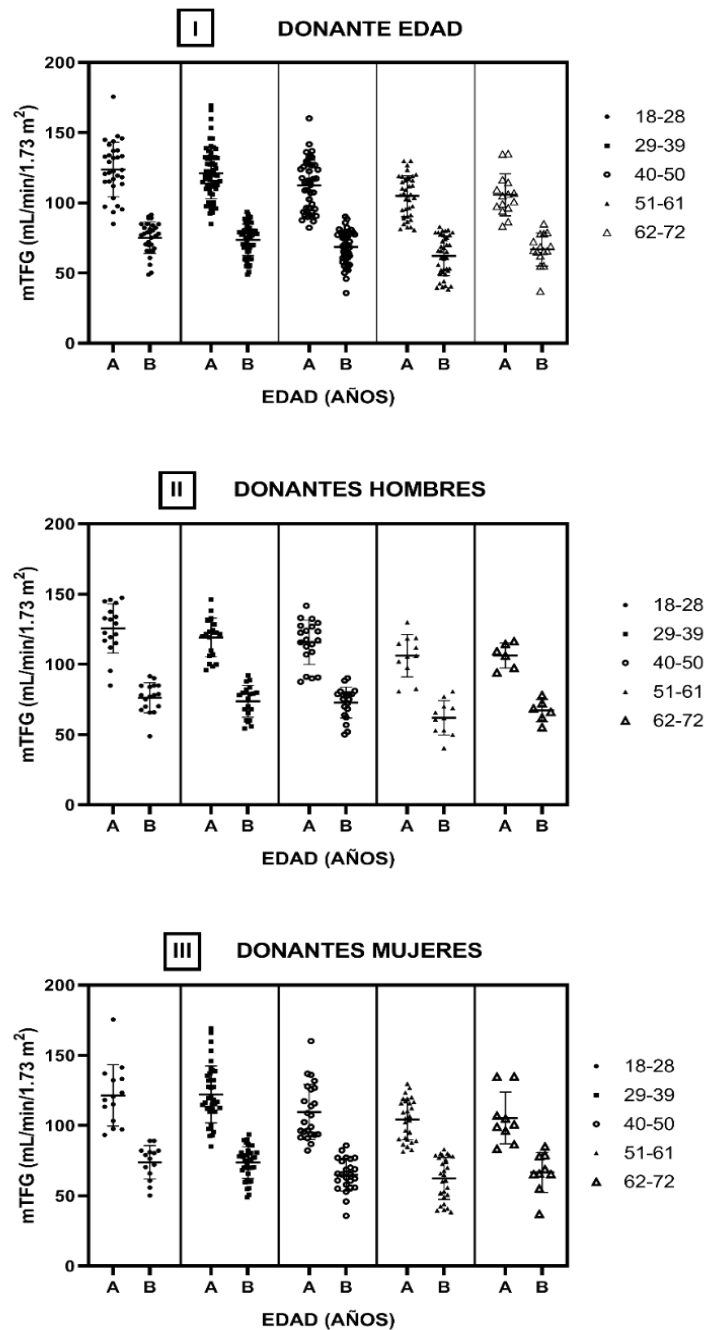


Figura 31. Filtrado glomerular medido por *clearance* de iotalamato por rango etario. Se dividió a la cohorte en 5 subgrupos y en cada uno se muestran las TFG previas (A) y posterior (B) a la nefrectomía. En (I) se observa toda la cohorte de donantes renales. En (II) y se muestra el subgrupo de hombres y mujeres, respectivamente.

Se graficó la distribución de las estimaciones de la TFG (MDRD y CKD-EPI) previa y posterior a la donación en relación a las mediciones de la TFG en un mapa de contorno y se observó el desempeño de las mismas según el rango de edades de los donantes

renales como potencial función del filtrado medido, estimado y la edad del donante (Figura 32).

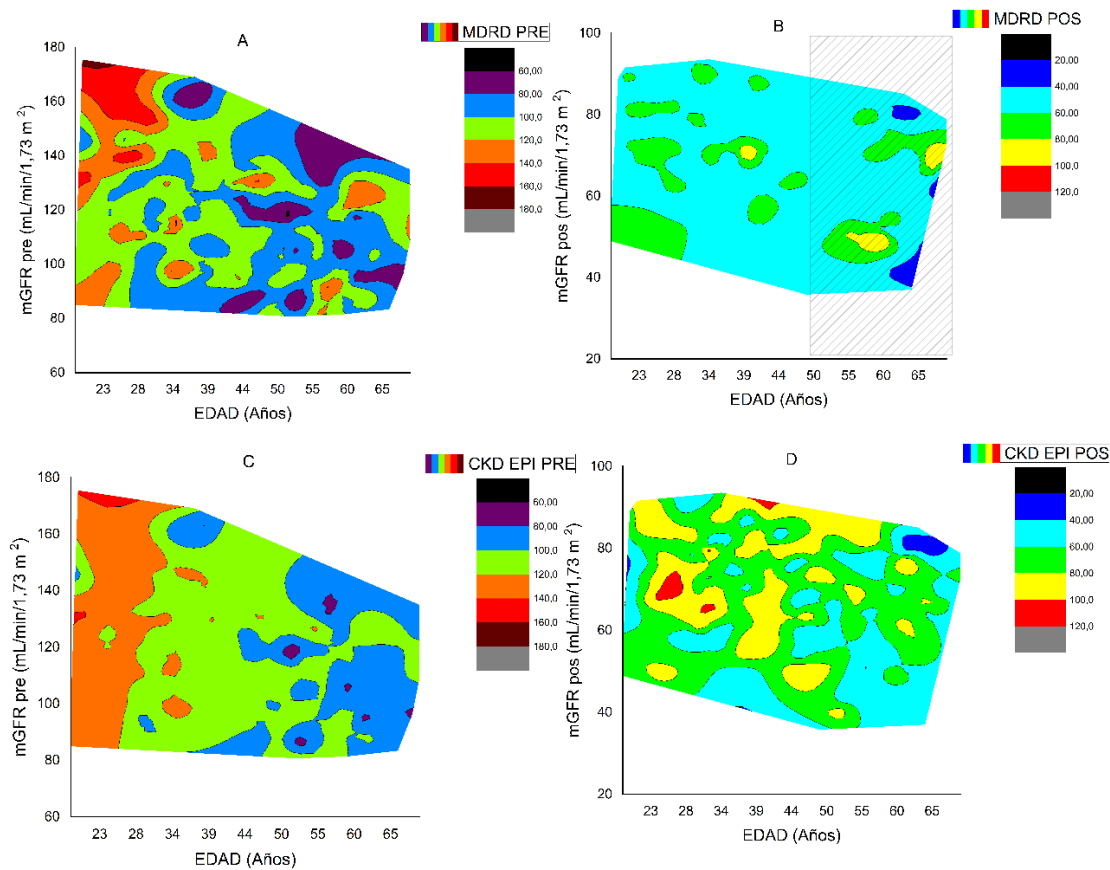


Figura 32. Gráfica de contorno y mapa de color mostrando la eTFG previa y posterior a la nefrectomía

MDRD en la gráfica A y B mientras CKD-EPI en C y D. se graficó edad de los donantes y TFG medida por *clearance* de iothalamato. En la escala de colores se muestra la gráfica de contorno de la función matemática de las eTFG representadas según escala de colores.

Se analizó la cohorte estudiada estratificándola según su IMC previo y posterior a la nefrectomía. Las variaciones observadas entre las categorías del IMC de los donantes post-donación fueron siempre hacia la categoría superior en relación al IMC a excepción de un donante, quien fue reclasificado de “sobrepeso” a la categoría “normal”. Las diferencias de los porcentajes de los donantes en cada categoría pre y post-donación fueron estadísticamente no significativas (Tabla 21).

Tabla 21. Estratificación y evolución de los donantes según IMC

	BMI (Kg/m ²)	n		TFG (mL/min/1,73m ²)	n		TFG pos (mL/min/1,73 m ²)	Δ %	n
Normal	18,5-24,9	66	34,9%	117,1±15,5	40	21,2%	75,1±9,5	-13,8%	1
Sobrepeso	25-29,9	76	40,2%	112,6±17,2	85	45,0%	77,7±12,7	4,8%	29
Obesidad	>30	47	24,9%	125,7±21,6	64	33,9%	82,3±11,6	9,0%	20

En el análisis de regresión logística para valorar los factores evaluados como predictores para valores de TFG post nefrectomía menores a 60 mL/min/1.73 m² en la cohorte estudiada (variable independiente: mTFG), la edad, IMC, TFG pre-donación, creatinina sérica, albuminuria, proteinuria, tensión arterial y años post-donación (< 5 años) se asociaban independientemente para TFG disminuidas.

Se estudió la variabilidad de la mTFG pre-donación y post-nefrectomía entre los donantes quienes eran oriundos de diferentes lugares de Argentina. Se estableció que no existía diferencia estadísticamente significativa entre los donantes categorizados en 4 categorías según la distancia al Hospital Privado Universitario de Córdoba, centro de trasplante (Tabla 22). Las mTFG pre-donación categorizadas como las TFG post-donación no mostraron diferencia entre sí, aún con diferentes distancias al hospital. (Previa nefrectomía p=0,09 y post-nefrectomía p=0,10).

Tabla 22. Distancia promedio en kilómetros desde el lugar de procedencia al centro de trasplante (Ciudad de Córdoba)

Distancia (Km)	Nº de Donantes (%)	mTFG (mL/min/m ²)	
		Pre-Donación	Post-Donación
Hasta 65	49 (25,9)	110,2 ± 18,2	68,1 ± 8,1
66-300	72 (38,1)	105,3 ± 16,7	67,9 ± 6,8
301-700	39 (20,6)	108,6 ± 20,1	69,8 ± 8,3
Más de 700	29 (15,3)	114,8 ± 15,7	71,7 ± 7,6

La ecuación resultante, según lo muestra la Tabla 23, relaciona cuatro variables como son: creatinina sérica, IMC, TFG pre-donación, edad de los donantes menor de 50 años. No obstante, el R cuadrado de Nagelkerke es de 0,429 mientras que el de Cox y Snell fue de 0,307 y un porcentaje global correctamente clasificado de 77,8%, el cual indica el número de casos que el modelo es capaz de predecir correctamente.

Tabla 23. Variables de la ecuación logística binaria

		Variables en la ecuación					
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso	CrS	-6,086	1,244	23,945	1	,000	,002
1 ^a	Constante	3,591	,871	16,988	1	,000	36,284
Paso	IOT_PRE	-,050	,011	19,697	1	,000	,951
2 ^b	CrS	-8,884	1,549	32,902	1	,000	,000
	Constante	11,159	2,014	30,703	1	,000	70205,341
Paso	IOT_PRE	-,039	,012	10,810	1	,001	,962
3 ^c	EDAD_cod	1,231	,426	8,330	1	,004	3,424
	CrS	-8,511	1,558	29,837	1	,000	,000
	Constante	9,267	2,091	19,649	1	,000	10581,958
Paso	IOT_PRE	-,039	,012	10,634	1	,001	,962
4 ^d	BMI	,089	,040	4,796	1	,029	1,093
	EDAD_cod	1,195	,435	7,525	1	,006	3,302
	CrS	-9,010	1,609	31,353	1	,000	,000
	Constante	7,291	2,246	10,538	1	,001	1466,510

Variables introducidas: a. Paso 1: CrS.(Creatinina sérica). b. Paso 2: IOT_PRE.(TFG pre-donación). c. Paso 3: EDAD_cod. (Edad de los donantes, Menor 50 años). d. Paso 4: BMI. (Índice de masa corporal)

En la evaluación del efecto de la edad de los candidatos a donantes renales, se realizó un análisis particionando los donantes (n=189) en dos grupos. El primero con donantes menores de 50 años y el segundo con donantes mayores de 50 años. Se estudiaron varios parámetros y comorbilidades según la edad como lo muestra la Tabla 24. Las variables se evaluaron de manera previa y posterior a la donación para cada subgrupo etario. La hipertensión arterial se definió como tensión superior a 140/90 mmHg y se definió que un donante presentaba albuminuria cuando el valor era mayor a 30 mg de albumina por gramo de creatinina categorizado en A2 en la clasificación en grados de la enfermedad renal crónica (Gorostidi *et al*, 2014).

Asimismo, se evaluó un subgrupo de donantes reevaluados en los primeros 5 años desde su nefrectomía. Se analizó la evolución de la TFG particionando según la edad del donante. Los resultados de la comparación de la mTFG se muestran en Tabla 25. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la edad, el tiempo medio desde la nefrectomía y en la mTFG. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mTFG post-nefrectomía entre ambos grupos.

Tabla 24. Estudio sobre la TFG y comorbilidades en los subgrupos etarios estudiados previa y post-nefrectomía

	Donantes (< 50años)		Donantes (> 50años)		P (p<0,05)
n =	131		58		
Edad	35	(34-37)	59	(57-60)	<0,0001
Tiempo (Años)	5,8	(5,2-6,3)	5,2	(4,3-6,0)	0,24
mTFG Pre (mL/min/1,73m ²)	119,9	(116,1-122,6)	104,7	(100,9-108,5)	<0,0001
mTFG Pos (mL/min/1,73m ²)	72,5	(70,5-74,6)	70,8	(68,9-72,6)	0,317
Diferencia mTFG (mL/min/1,73m ²)	46,8	(44,7-48,9)	41,3	(39,2-43,3)	<0,002
eTFG CKD-EPI Pre (mL/min/1,73m ²)	114,6	(112,4-116,8)	98,2	(95,3-101,2)	<0,0001
eTFG CKD-EPI Pos (mL/min/1,73m ²)	76,9	(73,4-80,4)	71,1	(65,2-76,9)	0,08
eTFG MDRD Pre (mL/min/1,73m ²)	106,1	(102,4-109,7)	95,4	(89,2-101,6)	<0,003
eTFG MDRD Pos (mL/min/1,73m ²)	54,4	(53,2-55,6)	54,2	(49,2-59,1)	0,886
Hipertensión Arterial HTA (%)	12,9	(7,7-19,9)	20,9	(11,4-33,6)	0,235
HTA Post-donación (%)	16,7	(10,8-24,2)	29,8	(18,5-43,2)	0,06
Diabetes (%)	4,4	(1,6-9,5)	6,7	(1,8-16,5)	0,761
Albuminuria (%)	2,1	(0,4-6,3)	2,7	(0,2-10,8)	0,785
Albuminuria Post-donación (%)	2,3	(0,5-6,6)	3,1	(0,3-11,4)	0,858
Proteinuria (Proteínas/creatinina)	3,2	(2,7-3,7)	4,1	(3,1-5,1)	0,07

[†] Punto de corte para albuminuria: mayor a 30 mg de albumina/g de creatinina

Tabla 25. Características de los donantes previo y post-nefrectomía hasta 5 años de seguimiento según edad

	Donantes (< 50años)		Donantes (> 50años)		P (p<0,05)
n =	67		30		
Edad	36	(34-38)	58	(56-60)	<0,0001
Tiempo (Años)	3,2	(2,8-3,5)	2,4	(2,0-2,9)	<0,02
mTFG Pre (mL/min/1,73m ²)	116,3	(111,6-120,9)	106,3	(101,0-111,6)	<0,02
mTFG Pos (mL/min/1,73m ²)	70,6	(67,7-73,4)	68,7	(65,2-72,3)	0,451
Diferencia mTFG (mL/min/1,73m ²)	45,7	(42,8-48,6)	42,9	(40,3-45,4)	0,225

También, se analizaron los mismos subgrupos etarios en un periodo de seguimiento entre 5 y 10 años post-nefrectomía (Tabla 26). El tiempo medio de seguimiento fue de 8,4 ± 1,8 años para el grupo de donantes menores de 50 años y de 8,1 ± 1,6 años para el grupo de donantes mayores de 50 años.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la edad y en la mTFG pre-donación y en la diferencia. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mTFG post-nefrectomía entre ambos grupos.

Tabla 26. Características de los donantes previo y post-nefrectomía entre 5 y 10 años de seguimiento según edad

	Donantes (< 50años)		Donantes (> 50años)		P (p<0,05)
n =	64		28		
Edad	35	(33-36)	59	(57-61)	<0,0001
Tiempo (Años)	8,4	(8,0-8,9)	8,1	(7,5-8,7)	0,394
mTFG Pre (mL/min/1,73m ²)	122,6	(118,1-127,1)	102,9	(97,3-108,6)	<0,0001
mTFG Pos (mL/min/1,73m ²)	74,6	(71,8-77,5)	71,1	(68,7-73,5)	0,129
Diferencia mTFG (mL/min/1,73m ²)	48	(44,9-51,1)	39,6	(36,2-42,9)	<0,002

DISCUSIÓN

9.1 Evaluación del método de iothalamato para determinar la TFG

El diagnóstico y la estratificación de la ERC requieren herramientas precisas, confiables y robustas, fácilmente aplicables y a bajo costo en grandes grupos poblacionales, dado que esta patología está muy extendida en una población muy diversa. En ese sentido, es importante disponer de una metodología como la determinación de la TFG por marcadores exógenos, cuando es necesario seleccionar un candidato a donante renal o su seguimiento post-nefrectomía, donde la misma presente un desempeño analítico aceptable para esta finalidad.

El desempeño de la metodología que se defina debe permitir minimizar su impacto en los resultados, pero además, su estabilidad permitir la comparabilidad de los resultados previos y posterior a la donación. Existen diversos métodos de marcadores de filtrado glomerular medido como el iohexol, iothalamato, ioversol e inulina (Agarwal *et al*, 2009; Stevens and Levey, 2009; Nyssen *et al*, 2016). Algunos trabajos presentaron una subestimación de la TFG cuando son determinados por iohexol sobre iothalamato (Delanaye *et al*, 2016; Delanaye *et al*, 2018).

Los resultados de la evaluación de la metodología y el ajuste en el protocolo de obtención de las muestras, indican que nuestro método provee resultados precisos y confiables para concentraciones dentro del rango de linealidad del método. En este trabajo se evaluó el método para determinar iothalamato en plasma y orina por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La metodología desarrollada y optimizada fue validada para asegurar que los resultados que produce sean confiables y precisos, además de establecer su aptitud para la finalidad requerida (Lujan *et al*, 2012).

Se definió el desempeño inicial para establecer el impacto que existe en el resultado de la medición de la TFG de los candidatos a donantes renales y su seguimiento post-nefrectomía en el tiempo. Establecer la variabilidad de la metodología, más allá de diseñar un sistema de control interno, permite minimizar y mantener el coeficiente de variación en el tiempo mientras se realizó el estudio. Un punto relevante, radica en que la técnica implementada para determinar la TFG medida por *clearance* de iothalamato se ha validado y optimizado para ser realizada por HPLC. Esta técnica se ha masificado en los últimos años y su disponibilidad se ha expandido para muchos de los laboratorios de análisis clínicos (Shah *et al*, 2016).

Se logró implementar esta metodología analítica por cromatografía líquida de alta eficiencia cuyos resultados del filtrado se definieron como criterio de aceptación de

candidatos a ser donantes renales en el Hospital Privado Universitario de Córdoba. Durante el desarrollo de esta Tesis Doctoral han surgido nuevos métodos analíticos basados en el uso de otros detectores, las cuales han demostrado poseer un gran potencial tanto en separaciones cromatográficas como en la detección como lo es la espectrometría de Masa o MALDI – TOF. Estas técnicas han sido, mayormente, aplicadas a *clearance* determinado solo en plasma obtenido a diferentes tiempos más que en *clearance* urinarios donde se procesan muestra de plasma y orina en diferentes tiempos. En estos casos, el *clearance* plasmático como el determinado con iohexol puede incluir sesgo por errores sistemáticos en la calibración del sistema, como por ejemplo en la falta de calibradores de iohexol externos además de tiempos prolongados de evaluación en pacientes con la TFG reducidas (Schwartz *et al*, 2018). El sistema establecido y propuesto ofrece al mismo tiempo mayor versatilidad, con la posibilidad de procesamientos seriados y análisis en *batch*, aumentando así la frecuencia de análisis. Estas, entre otras características, fueron consideradas al seleccionar el método de *clearance* urinario de iothalamato, utilizado en esta tesis para determinar la TFG. Algunos trabajos mostraron diferencias entre el *clearance* de iothalamato y el iohexol, obteniendo valores más elevados en el primero. Ambos mostraron mediciones similares del filtrado glomerular respecto al de inulina (Sterner *et al*, 2015; Schmit *et al*, 2019). Entre las explicaciones propuestas para esta diferencia, se incluyen la posible secreción tubular de iothalamato, reabsorción tubular de iohexol o bien la variación del volumen de distribución entre los dos marcadores. Otros trabajos mostraron que los valores más bajos del TFG medidos por iohexol en realidad se debería a la mayor unión del mismo con proteínas (Seegmiller *et al*, 2015; Schwartz *et al*, 2018; Staples *et al*, 2019).

9.1.1 Análisis de la evaluación de la metodología analítica para la determinación de iothalamato por un método cromatográfico de alta resolución (HPLC)

La evaluación de la metodología analítica para la determinación de iothalamato por un método cromatográfico de alta resolución (HPLC) fue realizada estableciendo diferentes parámetros analíticos como:

Linealidad (EP 6 Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: A statistical, CLSI). Este parámetro definió un rango de concentraciones y que en suma a la definición del LoQ, se establece un rango operativo del método en plasma de 1,0 a 120,0 µg/mL de iothalamato y en orina de 2,0 a 1000,0 µg/mL de iothalamato. El método muestra una amplia versatilidad respecto a otros métodos estudiados (Nyssen *et al*,

2016). Estos rangos permitieron procesar muestras sin la necesidad de diluirlas dado el amplio rango de la metodología. Otras técnicas publicadas mostraron rangos similares al presente trabajo (Agarwal *et al*, 2009; Molinaro and Ritchie, 2010; Ion *et al*, 2019).

Precisión (EP 5 *Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; approved guideline*). La precisión de una metodología se realizó a 2 concentraciones de iothalamato en ambas matrices biológicas. Los valores obtenidos fueron similares e inclusive inferiores a los publicados en otros trabajos (Kwong *et al*, 2010; Delanaye *et al*, 2016; Nyssen *et al*, 2016).

Veracidad. El estudio de este parámetro se efectuó en concentraciones de iothalamato dentro del rango de linealidad definido en el procedimiento anterior. Los porcentajes de recuperación fueron aceptables en ambos tipos de muestras; plasma y orina (Bi *et al*, 2007).

A su vez, se realizó la comparación del método de estudio en la determinación de la TFG con la medida por cromatografía líquida-espectroscopia de masa en tándem (LC-MS/MS) en la Mayo Clinic (USA). Se calculó el desvío en un 7,4% entre ambas mediciones de TFG.

Se determinó el rango de referencia en individuos sanos para la determinación de la TFG por *clearance* de iothalamato. El intervalo de referencia establecido para FG para el sexo femenino fue 88,8 – 141,7 mL/min/1,73 m² y para el sexo masculino fue 93,7 – 147,3 mL/min/1,73 m². Otros trabajos no encontraron diferencias estadísticas entre los rangos de hombres y mujeres, sin embargo, nosotros hallamos diferencias y realizamos la partición correspondiente entre género. Según la evaluación estadística, no se encontró necesidad de particionar la población por edad. Los hallazgos fueron similares a los encontrados por Poggio *et al* (2009) que publicó valores por género. Si bien, en el presente estudio, se encontró diferencia en el rango de referencia entre hombres y mujeres, éste no fue mayor al 3,5% que para algunos autores puede ser clínicamente despreciable (Poggio *et al*, 2009; Delanaye *et al*, 2012).

Otro aspecto importante estudiado fue el cálculo del error total de la metodología utilizada. El error total definido, por los modelos actuales, permite conocer el máximo desvío provocado por errores aleatorios y sistemáticos del método analítico en relación del valor considerado como verdadero de una población. Este parámetro posibilita dimensionar el desempeño analítico de la técnica respecto a criterios definidos. (Krouwer, 2016).

Este método desarrollado ofrece una gran ventaja sobre otros métodos analíticos en donde a mismos tiempos de análisis se logró determinar 3 sustancias: iohexol,

iothalamato e ioversol y el tiempo de corrida de las muestras en este método logró ser reducido a menos de 5 minutos, lo que permite un tiempo más rápido de análisis y alto rendimiento en la separación. El límite de cuantificación del método fue de 0,3 µg/mL en plasma y 0,6 µg/mL en orina, que es más sensible que otros métodos por HPLC reportados (Nyssen *et al*, 2016; Shah *et al*, 2016). Así mismo, el método permite una simple preparación de las muestras biológicas a analizar y resultó ser económico respecto a los reactivos como a los volúmenes utilizados.

9.1.2 Análisis de la variabilidad biológica (variabilidad inter-individual) del filtrado glomerular en candidatos a donación renal

La variabilidad biológica debe ser considerada cuando se interpreta un resultado clínico y aún más tenida en cuenta, cuando se comparan resultados actuales con previos del mismo paciente (Variabilidad intra-individual. S^2_w). Esto significa que, en el mismo individuo, la TFG debe aumentar o disminuir en al menos 4,1 %, según lo establecido en el trabajo, para ser considerado clínicamente relevante. La TFG es influenciada por varios parámetros fisiológicos, como la dieta, la actividad física y las variaciones circadianas. La variación de la TFG depende tanto de los marcadores como de los protocolos de medición y su evaluación. En un contexto de un grupo o una cohorte, depende de la variabilidad inter-individual. En el estudio realizado, la variabilidad inter-individual (S^2_g) fue de 13,1%. Otro parámetro importante es el valor de referencia de cambio (VRC), el cual tiene la utilidad de ser empleado para mostrar si un cambio entre dos resultados de la TFG de un paciente, es clínicamente significativo y no debido a variaciones biológicas o analíticas de la técnica. El VRC calculado para la TFG fue 15,6 % a partir de la S^2_w y la variabilidad analítica del método considerando que la misma se mantiene estable. Si la diferencia entre dos resultados consecutivos de TFG supera el VRC, implica que la diferencia supera el cambio explicable por la variabilidad intra-individual y la analítica, en consecuencia, se puede atribuir ese cambio al estado de salud del individuo. Los valores obtenidos, fundamentalmente la variabilidad intra-individual, fueron comparable a los publicados en otros trabajos, que muestra un rango amplio entre los 3,8 al 10 % (Delanaye *et al*, 2016; Ricos *et al*, 2017). Nuestros resultados se contrastan positivamente con los obtenidos por el grupo de Rowe *et al*, de reino Unido, donde calcularon valores de S^2_w y S^2_g para eTFG comparada con *clearance* medido con Iohexol (Rowe *et al*, 2019).

Los resultados de las TFG fueron evaluados en el contexto de la variabilidad como información esencial en casos como el seguimiento de pacientes con disfunción renal o

donantes renales post-nefrectomía. Estos resultados son influenciados por la variabilidad biológica (VB) propia del paciente. Los valores de referencia del cambio (VRC) incorporan el componente intra-individual de la VB, constituyendo una alternativa a los intervalos de referencia empleados tradicionalmente en la interpretación de resultados.

Ciertas determinaciones en el laboratorio bioquímico, con un fuerte componente intra-individual determinado en el cálculo del índice de individualidad (Thyagarajan *et al*, 2016; Coskun *et al*, 2018), sería mejor evaluadas en un contexto de variabilidad biológica. Esta evaluación permite conocer si existe una diferencia clínicamente significativa entre dos resultados consecutivos de un individuo que sólo circunscribirla a que si el resultado se encuentra fuera o dentro del intervalo de referencia.

Una variación del resultado en mediciones sucesivas a lo largo del tiempo podría ser una situación patológica independientemente que los resultados se hallen dentro o fuera del intervalo de referencia (Coskun *et al*, 2019; Li *et al*, 2020). La relevancia de conocer el desempeño de la metodología implica conocer la variabilidad analítica y definir la variabilidad biológica de la TFG. Estas variables poseen impacto en los resultados y en su interpretación como así, también, el análisis de los antecedentes de la TFG de un individuo.

9.1.3 Análisis sobre las diferentes situaciones y/o individuos específicos donde es necesario utilizar la determinación directa de la TFG

Como se ha mencionado anteriormente, medir la TFG o estimarla y establecer la relación entre ambas, es algo que se ha realizado estableciéndose la diferencia promedio entre mTFG y eTFG. Este sesgo, es un error sistemático entre las dos medidas y donde su corrección es relativamente simple a través de adicionar o restar un valor al eTFG. No obstante, en la medición de TFG existe otro parámetro que complementa la diferencia entre ambas, es la desviación estándar de esa diferencia, que brinda la idea de la dispersión aleatoria de los errores alrededor del sesgo. Esta dispersión se ve influenciada por exactitud analítica del método de medición de la TFG (errores sistemáticos y aleatorios analíticos) como la variabilidad biológica propia del filtrado glomerular. El conocimiento de esta información permite, a nivel individual, estimar la probabilidad, por ejemplo, de que la determinación de eTFG se halla en un cierto rango dada la medida de una población. Constar con una metodología de medición directa del filtrado glomerular con un desempeño aceptable y que se pueda

minimizar sus errores, es importante en varias situaciones.

Se puede mencionar distintas situaciones o individuos específicos donde sería necesario la utilización de un método directo de medición de la TFG:

Los errores de las ecuaciones de estimación de la TFG pueden conducir a situaciones que logran poner disminuir la calidad de vida, entonces sería importante conocer la verdadera TFG. La decisión de iniciar diálisis a menudo depende del eTFG <15 mL/min/1,73 m² (Pérez Fontán *et al*, 2011). En esta situación, vale la pena medir la TFG; la utilidad y el costo de una sola medición de TFG supera con creces el costo de la diálisis a largo plazo.

La dosificación de un fármaco potencialmente nefrotóxico o un medicamento que puede tener otra toxicidad debido a farmacocinética deteriorada. En este contexto, el conocimiento de la mTFG puede permitir una dosificación adecuada de las terapias citotóxicas. Una dosificación excesiva puede ser tóxica y la dosificación inferior puede ser asociado con un mayor riesgo de que el fármaco no tenga el efecto esperado (Slater *et al*, 2017; Sales and Foresto, 2020).

Los individuos con severas pérdidas de masa muscular, amputados, parapléjicos o con distrofias musculares pueden alcanzar errores mayores de los esperados en TFG medidas y estimadas. El rendimiento diagnóstico de las ecuaciones, fundamentalmente aquellas basadas en la creatinina, puede ser especialmente pobre en estas subpoblaciones.

A pesar de las numerosas inconsistencias de los resultados y debilidades descritas para la medición de la TFG, se sigue aplicando a los fines asistenciales la estimación de la TFG a partir de la depuración de la creatinina, mediante el uso de las fórmulas MDRD o CKD-EPI, esta última solo cuando la creatinina está estandarizada. Para la mayoría de las situaciones clínicas de los pacientes en estos estadios funcionales, su uso es indistinto, aunque se sugiere que no sean intercambiables entre diferentes estimaciones (Seegmiller *et al*, 2015).

El uso de ecuaciones a partir de la depuración de la Cistatina C, puede ser ventajoso en algunas situaciones clínicas como: pacientes internados inestables, pacientes ancianos con menor masa muscular o difícil de evaluar o bien con cambios rápidos en la misma, cuando se sospecha la presencia de sustancias que interfieren con la medición de creatinina, como cuerpos cetónicos y bilirrubina para el método de Jaffe, o catecolaminas y proteínas monoclonales para la medición enzimática. El hábito de fumar interfiere con la medición de cistatina C (Ferguson *et al*, 2015; Björk *et al*, 2019). El estudio de la funcionalidad de los riñones en las diversas situaciones planteadas en

esta tesis, implica un concepto mucho más amplio que estudiar el filtrado glomerular. Ya que la mera medición, por más precisa que sea, de la capacidad de filtrar es simplemente conocer una sola de las funciones que tienen los riñones. Así, por ejemplo, la función del túbulo-intersticio renal es también esencial, y en varias de las situaciones clínicas, puede ser utilizado como predictor de la progresión de la enfermedad renal que la misma evolución de la función de filtración.

Por supuesto que la medición del filtrado glomerular a partir de la creatinina, y más aún en los últimos años, su estimación mediante el uso distintas ecuaciones, es una manera de medir la funcionalidad de los riñones que se usa en la práctica clínica. Sin desconocer que existen importantes discordancias entre la eTFG y la mTFG mediante estudios más precisos, que su complejidad y costo, por ahora impiden que sean utilizados masivamente en la práctica clínica rutinaria. Estas inconsistencias son más evidentes en pacientes que están inestables, o que tienen serias comorbilidades o en los extremos de la edad o del tamaño corporal/peso y en algunas etnias. La manera de evaluar más adecuadamente la TFG puede cambiar sustancialmente en el futuro, debido esencialmente a los inconvenientes que tiene el uso de una sustancia endógena (Stevens and Levey, 2009; Levey *et al*, 2017b).

Es muy importante conocer con precisión el filtrado glomerular (FG) en los pacientes con obesidad por diferentes motivos como la detección precoz del daño renal en la población de riesgo, clasificarlos en los diferentes estadios de ERC, ajustar la dosis de los medicamentos que se excretan por vía renal en esta población y evitar la progresión de la enfermedad.

La estimación del FG a partir de la creatinina sérica en la población con algún grado de obesidad, constituye un desafío dado a que los niveles de creatinina dependen en gran medida de la masa muscular. En los pacientes con obesidad existe una desproporción entre la masa magra y grasa, y por esta causa, los valores de creatinina suelen ser erráticos para estimar el FG en estos individuos.

Las ecuaciones para la estimación del FG usadas habitualmente en la práctica clínica, como la MDRD y el *Clearance* de creatinina no están validados para ser utilizadas en esta población. La CKD-EPI, por el contrario, mostró una buena correlación, aún para valores extremos de IMC mayores a 40 Kg/m², sobre todo en valores de FG menores a 60 mL/min/1,73 m². Pero para aplicar esta ecuación, necesitamos contar con creatinina estandarizada.

Otros individuos a tener en cuenta son los pacientes con cirrosis descompensada, que se relacionan con una producción alterada de creatinina, como así también, los

pacientes con sepsis en unidades de cuidados intensivos.

Se evaluaron individuos con cirrosis, donde la aplicación de las ecuaciones para estimar el TFG, no han demostrado ser útiles en situaciones especiales como el fracaso renal agudo, la desnutrición, la patología muscular, la hepatopatía grave y las dietas especiales. Solo el 60 % de los pacientes cirróticos con descenso del filtrado glomerular tienen elevada la creatinina y, sin embargo, las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular basadas en creatinina pueden sobreestimar el filtrado glomerular (Aoufi-Rabih and García-Agudo, 2013). Es en esta situación, en donde la mTFG adquiere importancia en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica en la hepatopatía crónica. Otra circunstancia a considerar es la evaluación del donante renal vivo cuya nefrectomía requiere que la TFG sea cuidadosamente estudiada. Muchos centros de trasplante en la actualidad miden la TFG con métodos directos con marcadores exógenos en estos pacientes en lugar de evaluarlos por ecuaciones de estimación de la misma. Esto puede ser muy importante para garantizar la correcta selección y el posterior seguimiento del donante (Agarwal and Delanaye, 2018).

9.2 Evaluación del filtrado glomerular

En esta tesis se logró formar una cohorte de 189 donantes renales a quienes se les realizó la nefrectomía entre los años 2007 y 2017. En el periodo mencionado, se habían valorado 236 donantes renales, pero 47 (19,9%) de ellos no fueron hallados o no aceptaron participar de la investigación. Con el protocolo establecido se valoraron 346 candidatos a donantes renales (110 individuos fueron rechazados) y 332 estudios de *clearance* de iothalamato para evaluar la TFG para otros fines. Entre estos últimos, podemos mencionar la evaluación de 100 individuos con obesidad, a quienes se estudió para evaluar las ecuaciones en estos donantes (Fernández *et al*, 2017).

Se logró evaluar un mayor porcentaje de donantes renales de los últimos 5 años mientras que se logró una cobertura del 70% de donantes re-evaluados en quienes su nefrectomía se realizó entre los 5 y 10 años.

9.2.1 Análisis del tiempo de estabilización del filtrado glomerular de donantes renales desde la nefrectomía

En el estudio, se definió la dinámica del filtrado glomerular hasta su estabilización post-nefrectomía en los donantes renales evaluados. Se conformó una cohorte de 17 donantes a los cuales se les determinó la TFG medida por *clearance* de iothalamato. Se

determinó que no existían diferencias estadísticamente significativas a partir de los 3 meses post-nefrectomía ($p < 0,03$). Lo cual refiere a una estabilización entre la pérdida de la función de filtración por la nefrectomía y la compensación de la masa renal remanente. Existen varios trabajos que analizaron el efecto de la compensación y, en definitiva, la estabilización de filtrado glomerular. Mostraron que la hipertrofia compensatoria que se produce ocurre en todos los donantes y el grado de la misma depende de distintos factores asociados al FG (Lenihan *et al*, 2015a; Taner *et al*, 2015; Burballa *et al*, 2018a; Okumura and Yamanaga, 2019). El conocimiento del tiempo de estabilización fue necesario para definir el periodo de tiempo a partir del cual se evaluaron los diferentes parámetros en la evaluación post-nefrectomía de los donantes. Varios estudios han analizado la recuperación de la función renal post-donación, en todos ellos se relaciona el incremento del volumen renal con la compensación de la TFG (van Londen *et al*, 2018a). Diferentes reportes han detallado el proceso a través del cual el riñón remanente aumenta su TFG tras la donación (Lenihan *et al*, 2015a; van Londen *et al*, 2018a). En el donante renal vivo, inmediatamente tras la nefrectomía se incrementa el flujo renal, de manera que, a pesar de una pérdida de la mitad de la masa renal funcional, la TFG alcanza el 70% de la función renal previa. Existen estudios que evaluaron los factores preexistentes asociados a la recuperación de la función renal, coincidiendo que una mayor TFG basal predice una mejor función renal al año de la donación. La edad del donante influye en la función que alcanza el injerto, pero no parecería influir en la recuperación funcional del riñón remanente en el donante. El grado de hipertrofia compensadora no es significativamente diferente en los donantes mayores en comparación con los más jóvenes (Oppenheimer *et al*, 2005; Massie *et al*, 2017; Burballa *et al*, 2018b; Habbous *et al*, 2018).

9.2.2 Análisis de la evaluación de la TFG por ecuaciones de estimación respecto a la TFG medida por marcadores exógenos

La estimación de la función renal de manera confiable es una necesidad en la práctica clínica, lo que ha impulsado esfuerzos a lo largo de la historia por encontrar mejores biomarcadores y fórmulas de estimación de la TFG (Gaillard *et al*, 2016a; Burballa *et al*, 2018b). La creatinina se ha consolidado en la historia como el biomarcador endógeno preferido para estimar la TFG y su medición se ha ido perfeccionando con el tiempo, llevando a cuantificaciones progresivamente más exactas. Finalmente, las diferentes ecuaciones de estimación de la TFG presentan limitaciones que impiden su aplicabilidad

en todas las situaciones.

La ecuación CKD-EPI se propone como la mejor alternativa para estimar el FG en población sana o con valores de FG mayores a 60 mL/min/1,73 m², mostrándose superior a la ecuación MDRD particularmente en esa población. No obstante, su validación extensa en distintas poblaciones no ha sido realizada hasta el presente. Los candidatos a donación renal ofrecen una oportunidad única para dicha evaluación en cuanto la mayoría de ellos se encuentran libres de medicación crónica y reúnen las características apropiadas para comprobar el rendimiento de la misma. Las características étnicas de la población argentina (mezcla aborigen-español-italiana) suma otro elemento que debe ser considerado al momento de aplicar ecuaciones desarrolladas en otros grupos raciales-étnicos sin calibración para nuestra población. Con estas prerrogativas y disponiendo de un adecuado método de medición del FG con iotalamato no radiomarcado utilizado como referencia, la ecuación CKD-EPI presentó un rendimiento claramente superior a MDRD en la estimación del FG de población sana con una sensibilidad y especificidad muy aceptable para preseleccionar candidatos a donación renal (Lujan *et al*, 2012; Burballa *et al*, 2018b).

La ecuación MDRD mostró las limitaciones ya conocidas al emplearse en una población mayoritariamente de sujetos sin ERC, destacándose además su imprecisión y la infraestimación sistemática, especialmente para valores de FG superiores a 90 ml/min/1,73 m² (Murata *et al*, 2011; Mombelli *et al*, 2016).

Las implicancias de estos resultados en la práctica habitual de un centro de trasplantes renales resultan evidentes. La selección de un donante requiere confiabilidad en los métodos de medición de la TFG para asegurar que la ablación de la masa renal no provocará consecuencias futuras en el potencial donante. Por otro lado, el empleo sistemático de MDRD en esta población podría resultar en una exclusión inadecuada de sujetos candidatos ante el diagnóstico incorrecto de ERC estadio 1, el que obedecería a los problemas inherentes de la ecuación matemática y no a una verdadera condición clínica del sujeto en estudio. Varios estudios demostraron una clara subestimación en las TFG de candidatos a donantes renales cuando son evaluados a través de la MDRD como herramienta de preselección para la donación (Murata *et al*, 2011; Gaillard *et al*, 2019a). La comparación de CKD-EPI frente a MDRD-IDMS pone de manifiesto que la primera mejora los resultados, en especial para valores de FG altos, manteniendo la misma exactitud que MDRD-IDMS en FG inferiores a 60 ml/min/1,73 m², con menor desviación, mejorando la imprecisión y presentando mayor exactitud dentro del 30% del

FG medido (Li *et al*, 2016; Kwapisz *et al*, 2018; van Londen *et al*, 2018c).

La donación renal es un acto médico seguro cuando la evaluación del potencial donante ha seguido los estándares recomendados, dentro de ellos obviamente se encuentra la evaluación exhaustiva del FG pre-donación.

Los estudios previos que han comparado la ecuación MDRD y CKD-EPI con métodos de medición de la TFG para la evaluación de la función renal en la selección de donantes, han hallado resultados disímiles (Mombelli *et al*, 2016). Las ecuaciones mostraron subestimaciones respecto a la mTFG y presentaron precisión escasa. El rendimiento de las ecuaciones implicaba porcentajes altos de potenciales donantes que se rechazarían sin la medición de filtrado glomerular por técnicas directas. De la misma forma, se observaron donantes que podrían ser aceptados erróneamente con la utilización de las ecuaciones (Murata *et al*, 2011; Lujan *et al*, 2012).

Se considera recomendable el uso de una medición de la TFG ya que la aproximación (correlación y el porcentaje de error) de la eTFG por ecuaciones a la TFG medida es escasa (Burballa *et al*, 2018b). A pesar de su importancia, no existe un consenso sobre el límite de la TFG permitida para realizar una nefrectomía a un donante y por lo cual, se evidencia la necesidad de una evaluación más exhaustiva de la TFG en la selección de los mismos.

El presente estudio evaluó el comportamiento de la función renal y el rendimiento de diferentes métodos de medición y estimación de la misma, en una cohorte de donantes renales. Los valores de compensación observados post-nefrectomía variaron entre el 62% y 76% entre los 3 meses y 10 años post-nefrectomía.

En el estudio, también, se evaluó el rendimiento de las ecuaciones para la estimación de la TFG post-nefrectomía. Luego de su estabilización, tanto MDRD como CKD-EPI subestimaron la TFG post-donación, particularmente con filtrados entre 60-90 mL/min/1,73m². Varios estudios han evaluado estas ecuaciones como herramientas para selección de donantes, mientras que pocos estudiaron las mismas, posterior a la donación. En este escenario fue donde observamos el mayor efecto de subestimación, particularmente con MDRD. El área bajo la curva ROC de la MDRD, para un mTFG < 60 mL/min/1,73m², fue bajo (0,66) demostrando su pobre especificidad diagnóstica que puede provocar una incorrecta evaluación de las TFG en los donantes renales post-nefrectomía.

En el presente estudio se evidenció que las ecuaciones basadas en creatinina no pueden detectar, con la precisión necesaria, la disminución progresiva de la función renal respecto al mTFG. Los datos obtenidos corroboraron la necesidad de un

seguimiento con la mayor exactitud, para detectar adecuadamente a los donantes con insuficiencia renal progresiva. Las ecuaciones de la eTFG, y particularmente la ecuación MDRD, denotaron la falta de exactitud en la magnitud en la caída de la función en donantes en relación a la mTFG. Esencialmente, en casos particulares, donde la MDRD subestimó la TFG en el 3,2% de los donantes post-nefrectomía en referencia a TFG mayores a los 90 mL/min/1,73 m², y aún más notorio, cuando la mTFG era superior a 60 mL/min/1,73 m², alcanzó el 38,6 % de los donantes quienes eran categorizados inexactamente por las eTFG.

En el presente estudio reportamos sesgos por parte de la MDRD y CKD-EPI coincidentes con otros trabajos publicados (Mombelli *et al*, 2016; Peters-Sengers *et al*, 2017; Porrini *et al*, 2019). Observándose un incremento del sesgo de MDRD cuando es aplicada post-nefrectomía (- 19,5 mL/min/1,73 m²). Evaluamos la distribución de los valores estimados y medidos de la TFG considerando el rango etario del donante. En ambas ecuaciones aplicadas a diferentes rangos etarios observamos falta de concordancia con los valores medidos, tanto en la evaluación previa como en la posterior a la donación.

La ecuación CKD-EPI mostró una distribución con mayor concordancia en comparación con MDRD respecto a los valores medidos de la TFG, sin embargo, se evidenció una subestimación en todos los rangos etarios. La subestimación y la alta variabilidad de las ecuaciones, en donde para los mismos valores se observan amplios rangos de valores estimados respecto a los medidos, ponen en cuestión su aplicabilidad (Heitz *et al*, 2020). Esto adquiere gran importancia cuando es necesaria la determinación precisa de la TFG en el cuidado de donantes renales como así también en la selección de los mismos, particularmente en aquellos con criterios expandidos. La posibilidad de detectar cambios modestos en el filtrado glomerular es esencial para identificar donantes con riesgo y de esta manera poder implementar tempestivamente estrategias preventivas y de monitoreo individualizado. La mayoría de los programas de trasplante evalúan la concentración de creatinina sérica o estiman la TFG con las ecuaciones que evaluamos en el presente estudio para el seguimiento a largo plazo de sus donantes, todo ello por razones de accesibilidad, a pesar de las limitaciones previamente descritas en población general y confirmadas en nuestro trabajo al aplicarse en donantes (Levey and Inker, 2017; Gaillard *et al*, 2019b; Porrini *et al*, 2019).

Las guías KDIGO afirman la necesidad de determinar la TFG pero no establece la metodología más adecuada a aplicar (Lentine *et al*, 2017). Los resultados de nuestra serie sugieren que, en donantes menores de 40 años con antecedentes familiares de

enfermedad renal crónica y/o albuminuria o tensión arterial en el límite superior del rango de referencia, una estrategia de medición sobre la estimación con las ecuaciones tradicionales estaría recomendada.

9.2.2.1 Efecto de la estimación de la tasa de filtrado glomerular en los pacientes con trasplante de riñón

La evaluación de la función renal estimando la tasa de filtración glomerular (TFG) se ha transformado en una herramienta habitual en el seguimiento de los pacientes después de un trasplante de riñón. De igual forma a lo evidenciado previamente en donantes, las ecuaciones generadas a partir de la creatinina sérica se sucedieron para permitir el seguimiento de los pacientes trasplantados y evaluar las modificaciones del filtrado que adviertan de cambios en su función renal. Sin embargo, las limitaciones en las poblaciones estudiadas, la falta de estandarización de la creatinina sérica y la heterogeneidad de los estudios efectuados, impedían efectuar alguna recomendación a favor de utilizar alguna de esas fórmulas en pacientes trasplantados.

Como señalan sus autores oportunamente, estas ecuaciones diseñadas en principio a partir de una población de pacientes con enfermedad renal, como fue la MDRD-4 y la CKD EPI, que permitió evaluar mejor el grupo de pacientes con FG más altos que el otorgado por la precedente, requirieron su validación en otros grupos etarios y étnicos (Rigalleau *et al*, 2007; Levey *et al*, 2009; Murata *et al*, 2011).

La evaluación del FG en los pacientes en situación de trasplante renal utilizando la creatinina sérica o ecuaciones derivadas de ella, puede variar considerablemente en relación a la población general y aún en comparación con aquellos pacientes con diferentes grados de enfermedad renal crónica (ERC). La condición de individuos trasplantados, las diferencias del estado nutricional de estos pacientes, las limitaciones de la creatinina como biomarcador en la evaluación del FG y las drogas que reciben, son algunos de los factores que determinan estas diferencias (Lentine *et al*, 2017; Pasala and Carmody, 2017).

En nuestro estudio, las ecuaciones para determinar las eTFG aplicadas a pacientes trasplantados, presentaron grandes diferencias al ser comparadas con el *clearance* de iothalamato. Como mostraron los datos en la correlación de las ecuaciones eTFG post-nefrectomía, existió gran variación de los FG estimados por MDRD y CKD-EPI respecto al FG medido. Especialmente, entre los FG entre 60 y 90 mL/min/1,73m², son los valores que se podría esperar para donantes posterior a la nefrectomía. Por ello, la utilización de las eTFG implicaría, en varias oportunidades, subestimaciones importantes que

podrían traducirse en la falta de una intervención clínica adecuada y que conllevaría al deterioro de la función renal remanente del donante.

9.2.2.2 Efecto de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular en individuos con diferentes grados de obesidad

La obesidad en adultos es uno de los factores determinantes que explican el crecimiento de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Se estima que gran parte de la carga de enfermedades no transmisibles (ENT) son atribuibles al exceso de peso la misma es considerada un factor de riesgo para enfermedad renal y, a su vez, para diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular, todas asociadas con fallo renal (Sriperumbuduri et al, 2019).

Se han descritos cambios hemodinámicos en la filtración glomerular y alteraciones anatómicas en sujetos con obesidad; donde la primera manifestación clínica de lesión renal es el aumento significativo de albúmina en la orina. Las alteraciones hemodinámicas se deben, principalmente, a la dilatación de las arteriolas aferentes, pero también se ha documentado que puede haber vasoconstricción eferente causada por la estimulación del sistema renina-angiotensina (Locke et al, 2017; Sriperumbuduri et al, 2019; Tonelli et al, 2019).

En el presente trabajo se ha evaluado la TFG en individuos que presenta distintos grados de obesidad. Existen pocas publicaciones que estudien el rendimiento de las ecuaciones para predecir el FG en pacientes obesos y aún menos, con candidatos a donantes o en el seguimiento post-nefrectomía. Existen trabajos que estudiaron sujetos obesos y diabéticos (Rigalleau *et al*, 2007; Tonelli *et al*, 2019), que recomendaban la utilización de ecuaciones para este grupo como la ecuación cuadrática de la *Mayo Clinic* (MCQ). También, es oportuno mencionar que estos estudios no eran específicos para el grupo mencionado si no que la ecuación MCQ fue evaluada mayormente en sujetos diabéticos. A medida que se incrementa el grado de obesidad, las ecuaciones van perdiendo capacidad de predicción (Seegmiller *et al*, 2015).

La fórmula de mayor rendimiento global para estimar el FG en pacientes con diversos grados de obesidad fue la combinación CKD-MCQ. En la obesidad Grado III, todas las fórmulas redujeron su rendimiento (Fernández et al, 2017).

9.2.3 Análisis de los factores de riesgo de TFG menores a 60 mL/min/1,73 m² post-nefrectomía en donantes renales vivos con criterios expandidos

La evaluación de candidatos a donación renal es muy importante en tanto que factores que se evalúan en el mismo pueden tener implicancia en el injerto por ejemplo la como la masa renal reducida o una TFG disminuida puede aumentar la probabilidad de la incidencia de nefropatías crónicas en el injerto y acelerar una insuficiencia renal post-trasplante del injerto (Oppenheimer Salinas, 2010).

En el presente estudio, se analizaron diferentes factores como posibles predictores de TFG menores a 60 mL/min/1,73 m² post-nefrectomía. Según análisis de regresión logística, las variables que actuaban como predictoras para el mencionado criterio, eran la creatinina sérica, IMC, TFG pre-donación y la edad de los donantes mayor de 50 años. Si bien, estadísticamente se logra obtener una ecuación que posibilita evaluar la influencia de cada una de esas variables, los coeficientes de Cox y Snell junto al R² de Nagelkerke definen un muy bajo porcentaje de la varianza que es explicada por el modelo.

Varios autores establecen como factores predictores y/o riesgo a la edad, IMC alto, hipertensión entre otros (Mjøen *et al*, 2014; Muzaale *et al*, 2014; Massie *et al*, 2017) . Otras publicaciones refieren en ciertas situaciones, a la elegibilidad de los donantes añosos (Lam and Garg, 2016). Fundamentalmente, en el caso cuando el receptor de trasplante renal también es añoso. En el estudio se particionó en donantes menores y mayores de 50 años, evaluando la TFG pre y post-donación. Si bien se halló diferencia en el filtrado glomerular pre-donación ($p < 0,0001$), no se encontró diferencia del mismo post-donación entre los donantes menores y mayores de 50 años, en el tiempo promedio de seguimiento de los donantes ($5,8 \pm 3,1$ años). A su vez, se realizaron análisis con la misma partición, donantes menores y mayores de 50 años, en dos rangos de tiempo de seguimiento: hasta 5 años y entre 5 a 10 años. En ambas situaciones, las TFG previa a la nefrectomía fueron diferentes para ambas subpoblaciones etarias en el seguimiento hasta 5 años ($p < 0,02$) y hasta 10 años ($p < 0,0001$) y las TFG post-nefrectomía en los dos rangos de seguimiento, nuevamente, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

En el análisis del seguimiento post-nefrectomía de donantes, donde se particionó según tiempo de evaluación, se encontró diferencia significativa entre las mTFG ($p < 0,001$) pero sin encontrar diferencia en el delta de las TFG (Δ mTFG) en el grupo 1 y 2 ($p = 0,11$). Sin embargo, el comportamiento de las ecuaciones fue diferente dado que no se observó diferencia estadística en el delta de las TFG en las ecuaciones CKD-EPI ($p = 0,78$) y

MDRD ($p=0,67$) pero si en el delta de las TFG previa y post-nefrectomía de ambos grupos ($p<0,0001$). Es decir, se observó una mayor compensación en el subgrupo 2 de donantes con más de 5 años de seguimiento para las eTFG. La medición directa de la TFG permite establecer que no existió una mayor compensación en la TFG post-donación sino que la TFG pre-donación era mayor (Lenihan *et al*, 2015b; Taner *et al*, 2015; Burballa *et al*, 2018a; van Londen *et al*, 2018a).

En estas situaciones, podemos apreciar la importancia de contar con una herramienta con la sensibilidad suficiente para revelar cambios en el FG como lo es la determinación de la TFG a través del *clearance* de iothalamato. Tanto para las determinaciones seriadas de las TFG o en dos subgrupos con diferencias en la media de su TFG, pero con una alta variabilidad, permite comprender e interpretar de una mejor forma contextos clínicos específicos. Existe escasa literatura acerca del seguimiento de la funcionalidad renal de donantes renales post-nefrectomía con métodos directos de medición de la TFG en Latinoamérica (Valjalo, 2016; Tanús *et al*, 2017).

En este contexto, también, se analizó las TFG categorizando los donantes renales según su lugar de procedencia. Se estudió las variabilidades de las TFG previa y posterior a la nefrectomía donde no se halló diferencia estadística significativa. En consonancia con resultados de otros autores como Lam *et al*, no se asoció la distancia de procedencia del donante con el centro de trasplante con la medición de la TFG, esencialmente como factor de riesgo en el seguimiento del donante post-nefrectomía (Lam *et al*, 2020).

No se halló diferencia en el porcentaje de donantes hipertensos entre ambos subgrupos previo a la donación o post-donación ($p=0,06$). Aunque algunos trabajos encontraron un mayor riesgo de aparición de la hipertensión post-donación (Janki *et al*, 2015; Lenihan *et al*, 2015a; Holscher *et al*, 2019a), otros autores establecen evoluciones similares a la población general (Benlloch *et al*, 2016; Sanchez *et al*, 2018). En general, existen trabajos que muestran diferentes hallazgos en relación al riesgo de hipertensión en donantes post-donación de distintas edades y raza. Los diferentes trabajos sobre el seguimiento de los donantes post-donación inician en 6 meses a 15 años de evaluación. Si analizamos los trabajos con los parámetros estudiados como hipertensión, IMC, albuminuria y/o proteinuria, se establece la necesidad de realizar un seguimiento clínico periódico de los donantes renales con un método sensible y específico para detectar precozmente una caída acelerada de la función renal e iniciar el tratamiento de los factores de riesgo y/o complicaciones clínicas que pudieran comprometer el estado de

salud de los donantes.

Se muestran mejores resultados en términos de supervivencia del injerto e incidencia de rechazos en receptores añosos cuando el donante es también añoso. Cuando el receptor es más joven existe mayor probabilidad de rechazos agudos (Fernandez-Rodriguez *et al*, 2012).

Las publicaciones internacionales no necesariamente se pueden extrapolar a nuestro país por las diferencias en el modelo de salud y del perfil de paciente. Los resultados disponibles muestran que los trasplantes renales realizados con donantes vivos añosos y/o con criterios expandidos ofrecen resultados significativamente superiores en términos de calidad y expectativa de vida respecto a la permanencia en diálisis. En un modo tal que, una vez conocidos los beneficios en el receptor, la preocupación se traslada al seguimiento de estos donantes en el largo plazo. En este aspecto, son limitados los datos que tenemos en cuanto al tiempo de seguimiento de estos donantes (Tanrisev *et al*, 2015; Filiopoulos and Boletis, 2016; Segall *et al*, 2016).

9.3 Fortalezas y limitaciones del estudio

Las fortalezas de nuestro estudio se manifiestan por diversos aspectos como: haber logrado un largo tiempo de seguimiento (10 años), que permite evaluar los sucesos a mediano y largo plazo; haber optimizado una herramienta como la determinación de la TFG por *clearance* de iothalamato, metodología que fue implementada en el protocolo de aceptación de candidatos a donantes renales del Hospital Privado Universitario de Córdoba y que por su desempeño se compara al método de referencia, haber mantenido el seguimiento de una cohorte importante de donantes renales con evaluación de TFG medida por biomarcadores exógenos (189 donantes). Se logró también, una nueva evaluación del 80,1 % de los donantes renales con nefrectomía entre el 2007 y 2017. Además, se obtuvieron en este contexto, información sobre los valores de la evolución de la TFG en estos años de seguimiento, no citados por centros de nuestro país hasta el presente y menos aún con un método de medición directa de la TFG con un alto grado de exactitud. Finalmente, estos resultados se obtuvieron en una población de pacientes en Latinoamérica donde la información publicada sobre estos aspectos de los pacientes con ERC es escasa.

Este trabajo de tesis presenta ciertas limitaciones:

Existieron diferencias en el tamaño de las poblaciones de los diferentes grupos etarios predominando los donantes más jóvenes.

Algunos datos, que podría ayudar a contextualizar algunos resultados, no se lograron

obtener en su totalidad como lo referente al tratamiento recibido por los pacientes con alguna morbilidad específica.

CONCLUSIONES

A partir de la hipótesis de esta Tesis Doctoral y de los resultados hallados, nos permitieron concluir que el método desarrollado y evaluado para la determinación de iothalamato por HPLC propuesto presenta una excelente sensibilidad, precisión, veracidad, linealidad y robustez para su determinación cuantitativa en muestras biológicas de plasma y orina. El método cromatográfico propuesto fue validado empleando las directrices y protocolo de la CLSI, cuyas condiciones analíticas definidas proporcionaron una buena resolución en corridas con tiempos cortos y además es relativamente económico.

La medición de la TFG como criterio de selección a candidatos a donantes renales por estimación con ecuaciones como la MDRD y CKD-EPI, proporciona como resultado tanto rechazo de posibles candidatos adecuados por subestimación de la TFG y la aceptación de candidatos inadecuados con supuestamente elevada TFG. En casos de no disponer de un método de medición de la TFG, la ecuación CKD-EPI muestra mejor desempeño que la MDRD en la población de estudio.

En consideración al seguimiento de los donantes renales, las ecuaciones de estimación mostraron un bajo desempeño para el monitoreo a largo plazo del filtrado post-nefrectomía. La función renal medida fue comparable entre los donantes renales evaluados con criterios expandidos y estándares en el periodo de seguimiento. Tras una disminución y estabilización de la TFG alrededor de los 3 meses post-nefrectomía, debido a la compensación del riñón remanente, la funcionalidad renal de los DCE cae a valores de TFG similares a la de donantes seleccionados con criterios estándares.

La edad, considerando como criterio de partición los 50 años, diabetes, el grado de obesidad y la hipertensión arterial, no mostraron asociación con una función renal menor entre los donantes estudiados post-donación en el tiempo de seguimiento y fue similar a la población general.

La determinación de la TFG por *clearance* de iothalamato brinda una medida del FG con mayor exactitud (precisión y veracidad) lo cual la convierte en recomendable para la selección de donantes renales, inclusive con patologías como diabetes, obesidad, hipertensión arterial o donantes añosos. Esta herramienta permite minimizar la exclusión errónea de los candidatos a donación por TFG falsamente bajas como los FG brindados por las ecuaciones de estimación (CKD-EPI o MDRD) posibilitando de esta manera, incrementar la cantidad de candidatos a donantes renales vivos y mejorando significativamente el seguimiento post-nefrectomía a corto y largo plazo, con una determinación de la TFG con capacidad de detectar cambios funcionales renales del

órgano remanente del donante.

BIBLIOGRAFÍA

Agarwal R, Bills JE, Yigazu PM, Abraham T, Gizaw AB, Light RP, *et al.* Assessment of iothalamate plasma clearance: duration of study affects quality of GFR. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(1):77-85.

Agarwal R, Delanaye P. Glomerular filtration rate: when to measure and in which patients? . *Nephrol Dial Transplant.* 2018;34(12):1-7.

Aoufi-Rabih S, García-Agudo R. Insuficiencia renal crónica en cirrosis hepática. *Nefrologia.* 2013;4(3):11-15.

Axelrod DA, Schnitzler MA, Xiao H, Irish W, Tuttle-Newhall E, Chang SH, *et al.* An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am J Transplant.* 2018;18(5):1168-76.

Bacqué MdC, Vallejos A, Bisigniano L. Situación del trasplante renal y la donación de órganos en Argentina. *Rev Nefrol, Dial y Traspl.* 2018;38(1):1-14.

Balaz P, Rokosny S, Wohlfahrtova M, Wohlfahrt P, Bartonova A, Pokorna E, *et al.* Identification of expanded-criteria donor kidney grafts at lower risk of delayed graft function. *Transplantation.* 2013;96(7):633-8.

Bellini MI, Charalampidis S, Stratigos I, Dor F, Papalois V. The Effect of Donors' Demographic Characteristics in Renal Function Post-Living Kidney Donation. Analysis of a UK Single Centre Cohort. *J Clin Med.* 2019;8(6):1-10.

Benlloch MJ, Ortiz RE, Mendizabal Oteiza S. Long-term safety in living kidney donors for pediatric transplantation. Single-centre prospective study. *Nefrologia.* 2016;36(6):674-78.

Berglund DM, Zhang L, Matas AJ, Ibrahim HN. Measured Glomerular Filtration Rate after Kidney Donation: No Evidence of Accelerated Decay. *Transplantation.* 2018;102(10):1756-61.

Berns JS. Clinical Decision Making in a Patient with Stage 5 CKD--Is eGFR Good Enough? . *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(11):2065-72.

Bi D, Leary KJ, Weitz JA, Cherstniakova SA, Reil MA, Roy MJ, *et al.* High performance liquid chromatographic measurement of iothalamate in human serum and urine for evaluation of glomerular filtration rate. *J Chromatogr B.* 2007;856(1-2):95-99.

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.

Bover J, Egido J, Fernandez-Giraldez E, Praga M, Solozabal-Campos C, Torregrosa JV, *et al.* Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2015;35(1):28-41.

Bozkurt B, Kilic M. Marginal Donors in Renal Transplantation. *Transplant Proc.* 2015;47(5):1273-81.

Braga F, Panteghini M. Generation of data on within-subject biological variation in laboratory medicine: An update. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2016;53(5):313-25.

Burballa C, Crespo M, Redondo-Pachón D, Pérez-Sáez MJ, Arias-Cabrales C, Mir M, *et al.* Factors associated with the compensation of renal function after nephrectomy of a kidney donor. *Nefrologia (English Edition)*. 2018a;38(5):528-34.

Burballa C, Crespo M, Redondo-Pachon D, Perez-Saez MJ, Mir M, Arias-Cabrales C, *et al.* MDRD or CKD-EPI for glomerular filtration rate estimation in living kidney donors. *Nefrologia*. 2018b;38(2):207-12.

Burtis CA, Bruns DE. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics - E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2014. 365-68 p.

Canal C, Pellicer R, Facundo C, Gracia-Garcia S, Montanes-Bermudez R, Ruiz-Garcia C, *et al.* Tables for estimating the glomerular filtration rate using the new CKD-EPI equation from serum creatinine concentration. *Nefrologia*. 2014;34(2):223-9.

Çelik T, Yalçın H, Günay EC, Özen A, Özer C. Comparison of the Relative Renal Function Calculated with ^{99m}Tc -Diethylenetriaminepentaacetic Acid and ^{99m}Tc -Dimercaptosuccinic Acid in Children. *World J Nucl Med*. 2014;13(3):149-53.

CLSI. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; Approved guideline-Second edition. NCCLS publication / National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2000;15(4):1-35.

CLSI. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS publication / National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2003;23(16):1-49.

CLSI. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition. NCCLS publication / National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2004;24(25):1-41.

CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures. NCCLS publication / National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2012;32(8):1-69.

Coskun A, Carobene A, Kilercik M, Serteser M, Sandberg S, Aarsand AK, *et al.* Within-subject and between-subject biological variation estimates of 21 hematological parameters in 30 healthy subjects. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(8):1309-18.

Coskun A, Braga F, Carobene A, Tejedor Ganduxe X, Aarsand AK, Fernandez-Calle P, *et al.* Systematic review and meta-analysis of within-subject and between-subject biological variation estimates of 20 haematological parameters. *Clin Chem Lab Med*. 2019;58(1):25-32.

Chandran S, Masharani U, Webber AB, Wojciechowski DM. Prediabetic living kidney donors have preserved kidney function at 10 years after donation. *Transplantation*. 2014;97(7):748-54.

Chao W, Zhang J, Li S, Lu K. Evaluation of renal function by ^{99m}Tc -DTPA renal dynamic imaging in different stages of polycystic kidney disease. *J Nucl Med*. 2018;59(Suppl 1):381.

Chen J, Bhattacharya S, Sirota M, Laiudompitak S, Schaefer H, Thomson E, *et al.* Assessment of Postdonation Outcomes in US Living Kidney Donors Using Publicly Available Data Sets. *Assessment of Postdonation Outcomes in US Living Kidney Donors Using Publicly Available*

Data Sets Assessment of Postdonation Outcomes in US Living Kidney Donors Using Publicly Available Data Sets. *JAMA*. 2019;2(4):1-14.

Chesher D. Evaluating assay precision. *Clin Biochemist Rev*. 2008;29 Suppl 1(Suppl 1):23-26.

D'Onofrio G, Simeoni M, Rizza P, Caroleo M, Capria M, Mazzitello G, *et al*. Quality of life, clinical outcome, personality and coping in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2017;39(1):45-53.

Dąbrowska-Bender M, Dykowska G, Żuk W, Milewska M, Staniszewska A. The impact on quality of life of dialysis patients with renal insufficiency. *Patient Prefer Adherence*. 2018; 2018(12):577-83.

De Paolis P, Colonnelli R, Favaro A, Salem F, Vignally P, Carriero C, *et al*. Expanded Criteria Donor Kidney Transplantation: Comparative Outcome Evaluation Between Single Versus Double Kidney Transplantation at 8 Years: A Single Center Experience. *Transplant Proc*. 2016;48(2):329-32.

Delanaye P, Schaeffner E, Ebert N, Cavalier E, Mariat C, Krzesinski J-M, *et al*. Normal reference values for glomerular filtration rate: what do we really know? . *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(7):2664-72.

Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E, *et al*. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: A review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? . *CKJ*. 2016;9(5):682-99.

Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not so Simple! . *Nephron*. 2017;136(4):302-08.

Delanaye P, Flamant M, Dubourg L, Vidal-Petiot E, Lemoine S, Cavalier E, *et al*. Single- versus multiple-sample method to measure glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(10):1778-85.

Ebert N, Jakob O, Gaedeke J, Van Der Giet M, Kuhlmann MK, Martus P, *et al*. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: The Berlin initiative study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(6):1-9.

Englum BR, Schechter MA, Irish WD, Ravindra KV, Vikraman DS, Sanoff SL, *et al*. Outcomes in kidney transplant recipients from older living donors. *Transplantation*. 2015;99(2):309-15.

Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(3):295-300.

Fernandez-Rodriguez A, Marcen-Letosa R, Galeano-Alvarez C. Importance of elderly donors as a source of valid organs for renal transplantation: where is the limit? . *Nefrologia*. 2012;32(4):427-31.

Fernández P, Chiurciu C, de Arteaga J, Douthat W, Campazzo M, Lujan P, *et al*. Filtrado glomerular estimado por fórmulas en pacientes obesos. *Nefrol Latinoam*. 2017;14(2):56-62.

Filiopoulos V, Boletis JN. Renal transplantation with expanded criteria donors: Which is the optimal immunosuppression? . *World J Transplant.* 2016;6(1):103-14.

Gaillard F, Flamant M, Lemoine S, Baron S, Timsit MO, Eladari D, *et al.* Estimated or measured GFR in living kidney donors work-up? . *Am J Transplant.* 2016a;16(10):3024-32.

Gaillard F, Pavlov P, Tissier AM, Harache B, Eladari D, Timsit MO, *et al.* Use of computed tomography assessed kidney length to predict split renal GFR in living kidney donors. *Eur Radiol.* 2016b;27(2):651-59.

Gaillard F, Courbebaisse M, Kamar N, Rostaing L, Jacquemont L, Hourmant M, *et al.* Impact of estimation versus direct measurement of predonation glomerular filtration rate on the eligibility of potential living kidney donors. *Kidney Int.* 2019a;95(4):896-904.

Gaillard F, Legendre C, White CA. GFR Assessment of Living Kidney Donors Candidates. *Transplantation.* 2019b;103(6):1086-93.

Garg N, Snyder G, Li J, Mandelbrot D, Poggio ED. Performance of creatinine clearance and estimated GFR in assessing kidney function in living donor candidates. *Transplantation.* 2019;104(3):575-82.

Gentil Govantes MA, Pereira Palomo P. Assessment and selection of kidney living donors. *Nefrologia.* 2010;30(Supl 2):47-59.

Gonzalez-Roncero FM, Gentil-Govantes MA, Gonzalez-Molina M, Rivero M, Cantarell C, Alarcon A, *et al.* Late evolution of kidney transplants in elderly donors and recipients receiving initial immunosuppressant treatment with daclizumab, mycophenolate mofetil, and delayed introduction of tacrolimus. *Nefrologia.* 2012;32(4):446-54.

Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea 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. *Nefrologia.* 2014;34(3):302-16.

Grams ME, Sang Y, Levey AS, Matsushita K, Ballew S, Chang AR, *et al.* Kidney-failure risk projection for the living kidney-donor candidate. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2093-95.

Habbous S, Woo J, Lam NN, Lentine KL, Cooper M, Reich M, *et al.* The Efficiency of Evaluating Candidates for Living Kidney Donation: A Scoping Review. *Transplantation.* 2018;4(10):1-11.

Heitz M, Jouve T, Roustit M, Terrier N, Fiard G, Charara S, *et al.* Predonation Single Kidney Glomerular Filtration Rate in Living Kidney Transplantation to Predict Graft Function and Donor Functional Gain. *Transplant Proc.* 2020;52(3):712-21.

Holscher CM, Haugen CE, Jackson KR, Garonzik Wang JM, Waldram MM, Bae S, *et al.* Self-reported incident hypertension and long-term kidney function in living kidney donors compared with healthy nondonors. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019a;14(10):1493-99.

Holscher CM, Ishaque T, Haugen CE, Jackson KR, Garonzik Wang JM, Yu Y, *et al.* Association between Living Kidney Donor Post-Donation Hypertension and Recipient Graft Failure. *Transplantation.* 2019b;104(3):583-90.

Huang N, Foster MC, Lentine KL, Garg AX, Poggio ED, Kasiske BL, *et al.* Estimated GFR for living kidney donor evaluation. *Am J Transplant.* 2016;16(1):171-80.

Huidobro E. JP, Tagle R, Guzmán AM. Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. *Rev Med Chile.* 2018;146(3):344-50.

Ibrahim HN, Foley RN, Reule SA, Spong R, Kukla A, Issa N, *et al.* Renal function profile in white kidney donors: The first 4 decades. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(9):2885-93.

INCUCAI: Reporte de pacientes inscriptos en lista de espera [Internet]. Central de Reportes y Estadísticas. [Actualizada 15/03/2020; Citada 03/04/2020]. Disponible en: https://www.incucai.gov.ar/mod_estadisticas/pacientes_inscriptos_en_lista_de_espera.php.

Inserra F AM, Alegre JR, Alles A, Bianchi ME, Dorado E, Etchegoyen MC, Fayad A, Greloni G, Mazziotta D, Pennacchiotti G, Rosa Diez G, Torales S, Torres ML, Varela F, Villagra A. Documento de Consenso. Implicancia de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2013;33(4):233-48.

Ion V, Legoff C, Cavalier E, Delanaye P, Servais AC, Muntean DL, *et al.* Determination of iohexol by capillary blood microsampling and UHPLC-MS/MS. *J Pharm Anal.* 2019;9(4):259-65.

Janki S, Klop KW, Dooper IM, Weimar W, Ijzermans JN, Kok NF. More than a decade after live donor nephrectomy: a prospective cohort study. *Transpl Int.* 2015;28(11):1268-75.

Jhang JS, Chang C-C, Fink DJ, Kroll MH. Evaluation of Linearity in the Clinical Laboratory. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(1):44-48.

Kroll MH, Præstgaard J, Michalyszyn E, Styer PE. Evaluation of the Extent of Nonlinearity in Reportable Range Studies. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(9):1331-38.

Krouwer JS. The problem with total error models in establishing performance specifications and a simple remedy. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(8):1299-301.

Kurtz A. Endocrine functions of the renal interstitium. *Pflügers Arch Eur J Physiol.* 2017;469(7):869-76.

Kwapisz M, Kieszek R, Jedrzejko K, Bieniasz M, Gozdowska J, Kwiatkowski A. Efficacy of Follow-up Care System of Living Kidney Donors in Monitoring of Residual Kidney Function. *Transplant Proc.* 2018;50(6):1590-96.

Kwong YT, Stevens LA, Selvin E, Zhang YL, Greene T, Van Lente F, *et al.* Imprecision of urinary iothalamate clearance as a gold-standard measure of GFR decreases the diagnostic accuracy of kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(1):39-49.

Lam NN, Garg AX. Acceptability of older adults as living kidney donors. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(3):245-56.

Lam NN, Lloyd A, Lentine KL, Quinn RR, Ravani P, Hemmelgarn BR, *et al.* Changes in kidney function follow living donor nephrectomy. *Kidney Int.* 2020;98(1):176-86.

Lenihan CR, Busque S, Derby G, Blouch K, Myers BD, Tan JC. Longitudinal study of living kidney donor glomerular dynamics after nephrectomy. *J Clin Invest*. 2015a;125(3):1311-8.

Lenihan CR, Busque S, Derby G, Blouch K, Myers BD, Tan JC. The association of predonation hypertension with glomerular function and number in older living kidney donors. *J Am Soc Nephrol*. 2015b;26(6):1261-7.

Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberu J, Bakr MA, *et al*. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation*. 2017;101(Suppl 1):1-109.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, III, Feldman HI, *et al*. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate Development and Comparison of a New Equation to Estimate GFR. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.

Levey AS, Danovitch G, Hou S. Living donor kidney transplantation in the United States--looking back, looking forward. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(3):343-8.

Levey AS, Inker LA. GFR Evaluation in Living Kidney Donor Candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1062-71.

Levey AS, Tighiouart H, Simon AL, Inker LA. Comparing Newer GFR Estimating Equations Using Creatinine and Cystatin C to the CKD-EPI Equations in Adults. *Am J Kidney Dis*. 2017a;70(4):586-91.

Levey AS, Tighiouart H, Simon AL, Inker LA. Comparing Newer GFR Estimating Equations Using Creatinine and Cystatin C to the CKD-EPI Equations in Adults. 2017b.

Li C, Peng M, Wu J, Du Z, Lu H, Zhou W. Long-term biological variation estimates of 13 hematological parameters in healthy Chinese subjects. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(8):1-9.

Li SS, Huang YM, Wang M, Shen J, Lin BJ, Sui Y, *et al*. A meta-analysis of renal outcomes in living kidney donors. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(24):1-11.

Locke JE, Reed RD, Massie A, MacLennan PA, Sawinski D, Kumar V, *et al*. Obesity increases the risk of end-stage renal disease among living kidney donors. *Kidney Int*. 2017;91(3):699-703.

Lujan PR, Chiurciu C, Douthat W, de Arteaga J, de la Fuente J, Capra RH, *et al*. CKD-EPI instead of MDRD for candidates to kidney donation. *Transplantation*. 2012;94(6):637-41.

Maggiore U, Oberbauer R, Pascual J, Viklicky O, Dudley C, Budde K, *et al*. Strategies to increase the donor pool and access to kidney transplantation: An international perspective. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(2):217-22.

Maggiore U, Budde K, Heemann U, Hilbrands L, Oberbauer R, Oniscu GC, *et al*. Long-term risks of kidney living donation: Review and position paper by the ERA-EDTA DESCARTES working group. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(2):216-23.

Maillard N, Mehdi M, Thibaudin L, Berthoux F, Alamartine E, Mariat C. Creatinine-based GFR predicting equations in renal transplantation: reassessing the tubular secretion effect. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(9):3076-82.

Massie AB, Muzaale AD, Luo X, Chow EKH, Locke JE, Nguyen AQ, *et al*. Quantifying Postdonation Risk of ESRD in Living Kidney Donors. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2749-55.

McPherson RA, Pincus MR. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2017. 169-71 p.

Mitra P, Rahim MA, Samdani TS, Haque WM, Iqbal S, Mansur MA. The Early Effects of Kidney Donation in Living Kidney Donors. *Transplantation*. 2018;102(7):778.

Mjøen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Øyen O, *et al*. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int*. 2014;86(1):162-7.

Molinaro RJ, Ritchie JC. Quantitation of Iothalamate in Urine and Plasma Using Liquid Chromatography Electrospray Tandem Mass Spectrometry (HPLC-ESI-MS/MS). Garg U, Hammett-Stabler CA, editors. Totowa, NJ: Humana Press; 2010. 307-15 p.

Mombelli CA, Giordani MC, Imperiali NC, Groppa SR, Ocampo L, Elizalde RI, *et al*. Comparison Between CKD-EPI Creatinine and MDRD Equations to Estimate Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc*. 2016;48(2):625-30.

Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8):1963-72.

Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, *et al*. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA*. 2014;311(6):579-86.

Ng DK, Schwartz GJ, Warady BA, Furth SL, Muñoz A. Relationships of Measured Iohexol GFR and Estimated GFR With CKD-Related Biomarkers in Children and Adolescents. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(3):397-405.

NKF. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2):1-266.

Nogueira JM, Weir MR, Jacobs S, Breault D, Klassen D, Evans DA, *et al*. A study of renal outcomes in obese living kidney donors. *Transplantation*. 2010;90(9):993-9.

Nyssen L, Delanaye P, Le Goff C, Peeters S, Cavalier É. A simple LC-MS method for the determination of iohexol and iothalamate in serum, using ioversol as an internal standard. *Clin Chim Acta*. 2016;463(1):96-102.

Organización Mundial de la Salud. O.M.S. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation. 2000. Acceso: [12/03/2020]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>

Organización Mundial de la Salud. O.M.S. Acción multisectorial para un envejecimiento sano basado en el ciclo de vida: proyecto de estrategia y plan de acción mundiales sobre el envejecimiento y la salud. 2016. (A69/17). Acceso: [06/10/2019]. https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?post_type=post_t_es&p=314&lang=es

Okumura K, Yamanaga S. Prediction model of compensation for contralateral kidney after living-donor donation. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):283-88.

Oppenheimer F, Rossich E, Ricart MJ. Evolución del donante después de la nefrectomía: Morbimortalidad operatoria y postoperatoria e impacto a largo plazo de la nefrectomía. *Arch Esp Urol*. 2005;58(6):543-46.

Oppenheimer Salinas F. Seguimiento del donante vivo a corto, medio y largo plazo. *Nefrología*. 2010;30(Suppl 2):100-05.

Pasala S, Carmody JB. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR? . *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017;102(1):37-43.

Pérez Fontán M, Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A, Rodríguez-Carmona A, García Falcón T, García Falcón T. ¿Cuándo iniciar diálisis peritoneal y hemodiálisis? . *Nefrología*. 2011;2(5):12-19.

Pérez Loredó J, Lavorato CA, Negri AL. Tasa de filtración glomerular medida y estimada. Numerosos métodos de medición (Parte I). *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2017;35(3):153-64.

Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992;38(10):1933-53.

Peters-Sengers H, Homan van der Heide JJ, Heemskerk MBA, ten Berge IJM, Ultee FCW, Idu MM, *et al*. Similar 5-Year Estimated Glomerular Filtration Rate Between Kidney Transplants From Uncontrolled and Controlled Donors After Circulatory Death—A Dutch Cohort Study. *Transplantation*. 2017;101(6):1144-51.

Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R, Arrigain S, Butler RS, Srinivas T, *et al*. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int*. 2009;75(10):1079-87.

Porrini E, Ruggerenti 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.

Reese PP, Boudville N, Garg AX. Living kidney donation: outcomes, ethics, and uncertainty. *Lancet*. 2015;385(9981):2003-13.

Ricos C, Alvarez V, Minchinela J, Fernandez-Calle P, Perich C, Boned B, *et al*. Biologic Variation Approach to Daily Laboratory. *Clin Lab Med*. 2017;37(1):47-56.

Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, Chauveau P, *et al*. The Mayo Clinic quadratic equation improves the prediction of glomerular filtration rate in diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(3):813-8.

Roraas T, Petersen PH, Sandberg S. Confidence intervals and power calculations for within-person biological variation: effect of analytical imprecision, number of replicates, number of samples, and number of individuals. *Clin Chem*. 2012;58(9):1306-13.

Rowe C, Sitch AJ, Barratt J, Brettell EA, Cockwell P, Dalton RN, *et al*. Biological variation of measured and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2019;96(2).

Rowe TA, Huded J, McElroy L, Ladner DP, Lindquist LA. The Evolution of Living Kidney Donation and Transplantation in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(12):2616-20.

S.A.H.A.: Consenso Argentino de Hipertensión Arterial [Internet]. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. [Actualizada 10/09/2019; Citada 18/04/2020]. Disponible en: <http://www.saha.org.ar/formacion/guias-y-consensos/CONSENSO-SAHA-1.pdf>.

Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(Suppl 1):82-90.

Sanchez OA, Ferrara LK, Rein S, Berglund D, Matas AJ, Ibrahim HN. Hypertension after kidney donation: Incidence, predictors, and correlates. *Am J Transplant*. 2018;18(10):2534-43.

Scarr D, Bjornstad P, Lovblom LE, Lovshin JA, Boulet G, Lytvyn Y, *et al*. Estimating GFR by Serum Creatinine, Cystatin C, and β 2-Microglobulin in Older Adults: Results From the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes. *Kidney Int Rep*. 2019;4(6):786-96.

Schei J, Stefansson VT, Mathisen UD, Eriksen BO, Solbu MD, Jenssen TG, *et al*. Residual Associations of Inflammatory Markers with eGFR after Accounting for Measured GFR in a Community-Based Cohort without CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):280-6.

Schmit DJ, Carroll LJ, Eckfeldt JH, Seegmiller JC. Verification of separate measurement procedures where analytical determinations influence the clinical interpretation of GFR: Iohexol quantitation by HPLC and LC-MS/MS. *Clin Biochem*. 2019;67:16-23.

Schwartz GJ, Wang H, Erway B, Nordin G, Seegmiller J, Lieske JC, *et al*. Multicenter Laboratory Comparison of Iohexol Measurement. *JALM*. 2018;2(5):711-24.

Seegmiller JC, Burns BE, Schinstock CA, Lieske JC, Larson TS. Discordance Between Iothalamate and Iohexol Urinary Clearances. *Am J Kidney Dis*. 2015;67(1):49-55.

Segall L, Nistor I, Pascual J, Mucsi I, Guirado L, Higgins R, *et al*. Criteria for and Appropriateness of Renal Transplantation in Elderly Patients with End-Stage Renal Disease: A Literature Review and Position Statement on Behalf of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Descartes Working Group and European Renal Best Practice. *Transplantation*. 2016;100(10):55-65.

Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, Mehta SH, Singer AL, Taranto SE, *et al*. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA*. 2010;303(10):959-66.

Shah I, Barker J, Naughton DP, Barton SJ, Ashraf SS. HPLC estimation of iothalamate to measure glomerular filtration rate in humans. *Chem Cent J*. 2016;10(80):1-11.

Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney international*. 1985;28(5):830-8.

Shinoda K, Morita S, Akita H, Tamaki S, Takahashi R, Kono H, *et al*. Pre-donation BMI and preserved kidney volume can predict the cohort with unfavorable renal functional compensation at 1-year after kidney donation. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):46-54.

Simon J, Amde M, Poggio ED. Interpreting the estimated glomerular filtration rate in primary care: benefits and pitfalls. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(3):189-95.

Slater MB, Gruneir A, Rochon PA, Howard AW, Koren G, Parshuram CS. Identifying High-Risk Medications Associated with Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Pharmacoepidemiologic Evaluation. *Paediatr Drugs*. 2017;19(1):59-67.

Smail N, Tchervenkov J, Paraskevas S, Baran D, Mucsi I, Hassanain M, *et al*. Impact of early graft function on 10-year graft survival in recipients of kidneys from standard- or expanded-criteria donors. *Transplantation*. 2013;96(2):176-81.

Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder C-G, Grubb A, Mejare I, *et al*. Measuring GFR: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(3):411-24.

Sriperumbuduri S, Dent R, Malcolm J, Hiremath S, Klein R, White CA, *et al*. Accurate GFR in obesity—protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2019;8(1):1-7.

Staples A, Wong C, Schwartz GJ. Iohexol-measured glomerular filtration rate in children and adolescents with chronic kidney disease: a pilot study comparing venous and finger stick methods. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(3):459-64.

Steiner RW. Moving closer to understanding the risks of living kidney donation. *Clin Transplant*. 2016a;30(1):10-6.

Steiner RW. The risks of living kidney donation. *N Engl J Med*. 2016b;374(1):479-80.

Steiner RW. “You can’t get there from here”: Critical obstacles to current estimates of the ESRD risks of young living kidney donors. *Am J Transplant*. 2019;19(1):32-36.

Sterner G, Bäck S-E, Nyman U. Iohexol Versus Iothalamate for GFR Measurement. *Am J Kidney Dis*. 2015;67(6):991.

Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(11):2305-13.

Taner T, Iqbal CW, Textor SC, Stegall MD, Ishitani MB. Compensatory hypertrophy of the remaining kidney in medically complex living kidney donors over the long term. *Transplantation*. 2015;99(3):555-9.

Tanrisev M, Hoşçoşkun C, Aşçi G, Sözbilen M, Firat Ö, Ertlav M, *et al*. Long-term outcome of kidney transplantation from elderly living and expanded criteria deceased donors. *Ren Fail*. 2015;37(2):249-53.

Tanús EU, Alemán MT, Petraglia GO, Fortunato RM, Bayardo S, Carruthers AP, *et al.* Donación pareada/cruzada en Argentina. Reflexiones bioéticas basadas en el estudio del donante vivo. Documento Conjunto de los Comités de Bioética de la Sociedad Argentina de Nefrología y Sociedad Argentina de Trasplante. *Rev Nefrol, Dial y Traspl.* 2017;37(1):19.

Thyagarajan B, Howard AG, Durazo-Arvizu R, Eckfeldt JH, Gellman MD, Kim RS, *et al.* Analytical and biological variability in biomarker measurement in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Clin Chim Acta.* 2016;463:129-37.

Tøndel C, Bolann B, Salvador CL, Brackman D, Bjerre A, Svarstad E, *et al.* Iohexol plasma clearance in children: validation of multiple formulas and two-point sampling times. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(2):311-20.

Tonelli M, Wiebe N, Kovesdy CP, James MT, Klarenbach SW, Manns BJ, *et al.* Joint associations of obesity and estimated GFR with clinical outcomes: a population-based cohort study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):204-13.

Tuna H, Çermik TF, Tuna F. Monitoring of renal function using ^{99m}Tc-DMSA and ^{99m}Tc-DTPA scintigraphy in patients with spinal cord injury. *Rev Esp Med Nucl.* 2012;31(6):322-27.

Valjalo R, Reynolds, E., Herrera, P., Espinoza, O., González Fuenzalida, F. Resultados a largo plazo en trasplante renal de donantes con criterios expandidos. *Rev Med Chile.* 2016;144:22-29.

van Londen M, Kasper N, Hessels NR, Messchendorp AL, Bakker SJL, Sanders JF, *et al.* Renal functional reserve capacity before and after living kidney donation. *Am J Physiol.* 2018a;315(6):1550-54.

van Londen M, Schaeffers A, de Borst MH, Joles JA, Navis G, Lely AT. Overweight young female kidney donors have low renal functional reserve postdonation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018b;315(3):454-59.

van Londen M, Wijninga AB, de Vries J, Sanders JF, de Jong MFC, Pol RA, *et al.* Estimated glomerular filtration rate for longitudinal follow-up of living kidney donors. *Nephrol Dial Transplant.* 2018c;33(6):1054-64.

Ware LB, Johnson AC, Zager RA. Renal cortical albumin gene induction and urinary albumin excretion in response to acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;300(3):628-38.

Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-52.

White CA, Knoll GA, Poggio ED. Measuring vs estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation. *Transplant Rev.* 2010;24(1):18-27.

White CA, Allen CM, Akbari A, Collier CP, Holland DC, Day AG, *et al.* Comparison of the new and traditional CKD-EPI GFR estimation equations with urinary inulin clearance: A study of equation performance. *Clin Chim Acta.* 2019;488:189-95.

Yong Z, Li F, Pei X, Liu X, Song D, Zhang X, *et al.* A comparison between 2017 FAS and 2012 CKD-EPI equations: a multi-center validation study in Chinese adult population. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(1):139-46.

ANEXOS

12.1 Anexo I. Consentimiento Informado

**EVOLUCION DEL FILTRADO GLOMERULAR POST NEFRECTOMIA
MEDIDO POR CLEARANCE DE IOTHALAMATO COMO INDICADOR DEL
FUNCIONALISMO RENAL A CORTO Y LARGO PLAZO.**

INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes de esta investigación con una clara explicación de la naturaleza de la misma. Este consentimiento puede contener palabras que usted no entienda. Por favor pregunte al investigador encargado o a cualquier personal del estudio para que le explique cualquier palabra o información que no comprenda claramente. Usted puede llevarse a su casa una copia de este consentimiento para pensar sobre este estudio o para discutir con su familia o amigos antes de tomar su decisión.

El trasplante renal es el mejor tratamiento para la insuficiencia renal crónica, con excelentes resultados de supervivencia para el receptor y con un escaso riesgo para el donante. Los estudios publicados demuestran que la donación es segura, pero la información sobre el seguimiento de los donantes a largo plazo es insuficiente. Fundamentalmente, los datos relativos a la magnitud de la disminución real de la función renal después de la donación son escasos y existen evidencias sobre algunos donantes que pueden presentar un ligero incremento de presión arterial o inclusive, proteinuria (Pérdida de proteínas por orina). Es recomendable realizar un seguimiento clínico periódico de los donantes para prevenir o tratar los factores de riesgo y/o de complicaciones clínicas que pudieran comprometer su salud en general y en especial la función renal, hipertensión arterial, diabetes, proteinuria y obesidad. Hace un tiempo, Ud ha donado un riñón y les estamos pidiendo a personas que han sido donantes renales, que nos ayuden a estudiar estos aspectos mencionados.

El estudio tiene como finalidad conocer el Filtrado glomerular (capacidad del riñón de eliminar sustancias tóxicas del organismo) en donantes renales, lo que permitirá tener conocimiento respecto al valor de su actual función renal y aportar datos para mejorar los criterios de selección de futuros candidatos a ser donantes renales. Toda la información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación, para su tranquilidad, los datos serán codificados para mantener su anonimato. Su atención médica no cambiará de manera alguna si dice que no en la participación de este estudio. La aceptación a participar no tendrá ninguna recompensa monetaria por la misma pero tampoco le generará costo por las determinaciones y estudio que se le realizará.

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá realizar una medición del Filtrado Glomerular con Clearance de Iothalamato. (Clearance: palabra inglesa que significa "limpieza") (Ver PROPOSITO Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO CON IOTHALAMATO), de igual forma al

1/5

Version 1 15/08/2012

realizado por Ud. años atrás cuando seleccionado como donante. Este estudio le permitirá conocer su valor de función renal en la actualidad, información importante para que su médico pueda usarla, si fuera necesario, en su evaluación clínica post donación. También, le solicitamos su autorización para utilizar los datos del estudio realizado anteriormente cuando se lo evaluó para ser donante, junto a otra información tal como la edad, sexo, altura. Su identidad nuevamente será codificada y permanecerá en anonimato. Sus muestras y datos solamente serán utilizadas para los fines de esta investigación y para ningún otro propósito.

Además, se le medirá en la muestra de sangre y orina del clearance, sustancias relacionadas con el funcionalismo de su riñón. Es posible, que Ud. sea también invitado a integrar un grupo a quienes se les evaluará la función renal en más de una ocasión siguiendo el mismo protocolo con Iothalamato cada vez.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del mismo en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO CON IOTHALAMATO

El objetivo principal de este procedimiento consiste en la medición de la función de sus riñones a través de un estudio denominado TASA DE FILTRADO GLOMERULAR.

El mismo permite medir la capacidad que tienen sus riñones de eliminar las sustancias tóxicas del organismo.

La sustancia denominada Iothalamato –que usaremos para tal fin- tiene la ventaja de permitir una medición exacta, y de este modo obtener resultados más certeros. Dicha medicación (Iothalamato) está aprobada para uso clínico en la realización de estudios radiográficos en todo el mundo. En la dosis utilizada muy bajas, no genera efectos indeseados de importancia, no obstante existe siempre un mínimo riesgo de presentar una reacción alérgica con la misma. Si esto sucediera, los médicos a cargo del estudio se encuentran en condiciones para tratar dichas complicaciones.

El estudio dura aproximadamente 2 horas y consiste en la administración de dicho medicamento de manera subcutánea (debajo de la piel). En el tiempo que dura el estudio usted deberá permanecer en reposo, bebiendo una suficiente cantidad de agua para obtener una diuresis adecuada. Se efectuarán dos extracciones de sangre durante dicho período y se deberá además recolectar toda la orina producida. En relación a los riesgos de participar en este estudio le señalamos que la introducción de la aguja en el procedimiento de extracción de la sangre, puede provocar dolor, ardor o inflamación local en el sitio. Algunas personas pueden presentar mareos, vértigo o excepcionalmente infección en el lugar de la inyección.

Luego de haber leído este texto y haber realizado todas las preguntas que considere necesarias sobre su intervención como voluntario, deberá firmar un consentimiento voluntario escrito para intervenir en el estudio.

El protocolo, los procedimientos de la investigación y su seguimiento han sido examinados por:

Comité Institucional de Ética de Investigación en Salud del Hospital Privado - Centro Médico de Córdoba,

Domicilio: Naciones Unidas 346 – B° Parque Vélez Sársfield – X5016KEH Córdoba

Teléfono: 0351-4688865

E-mail: cieis@hospitalprivadosa.com.ar

Coordinador: Dr. Adrián Kahn

Sub-coordinador: Dr. José Torres

Horario de atención: lunes a viernes de 08:00 hs. a 13:00 hs.

Ese comité tendrá acceso directo a los datos personales brindados en este estudio a fin de resguardar los mecanismos de protección de los participantes.

Su identidad se mantendrá confidencial en caso de publicarse los resultados de esta investigación.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

"EVOLUCION DEL FILTRADO GLOMERULAR POST NEFRECTOMIA MEDIDO POR CLEARANCE DE IOTHALAMATO COMO INDICADOR DEL FUNCIONALISMO RENAL A CORTO Y LARGO PLAZO"

Yo, el abajo firmante (nombre y apellido del participante),

.....
 Acepto participar voluntariamente en esta investigación. He sido informado (a) sobre la meta de este estudio y reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona. De tener preguntas sobre mi participación en este estudio, puedo contactar a Dr Carlos Chiurchiu al teléfono (0351) 4688285 o Bioq. Pablo Lujan al teléfono (0351- 4688878). He tenido tiempo de reflexionar sobre lo que supone mi decisión de participar en este estudio.

He recibido una copia del Formulario de Consentimiento Informado y sé que la introducción de la aguja en el procedimiento de extracción de la sangre, puede provocar dolor, ardor o inflamación local en el sitio, y que algunas personas pueden presentar mareos, vértigo o excepcionalmente infección en el lugar de la inyección. También, me comunicaron que existe un mínimo riesgo de presentar una reacción alérgica con la misma.

La firma de este consentimiento no significa la pérdida de mis derechos que legalmente me corresponden como sujeto de la investigación, de acuerdo a las leyes vigentes en la República Argentina.

----- Nombre del Participante (en letras de imprenta)	----- Firma del Participante	-----/-----/----- Fecha
----- Nombre del testigo y/o representante legal del voluntario (en letras de imprenta)	----- Firma del Participante	-----/-----/----- Fecha
----- Nombre del Investigador (en letras de imprenta)	----- Firma del Participante	-----/-----/----- Fecha

Copia para el investigador

Version 1 15/08/2012

4/5

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“EVOLUCION DEL FILTRADO GLOMERULAR POST NEFRECTOMIA MEDIDO POR CLEARANCE DE IOTHALAMATO COMO INDICADOR DEL FUNCIONALISMO RENAL A CORTO Y LARGO PLAZO”

Yo, el abajo firmante (nombre y apellido del participante),

.....
 Acepto participar voluntariamente en esta investigación. He sido informado (a) sobre la meta de este estudio y reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona. De tener preguntas sobre mi participación en este estudio, puedo contactar a Dr Carlos Chiurchiu al teléfono (0351) 4688285 o Bioq. Pablo Lujan al teléfono (0351- 4688878). He tenido tiempo de reflexionar sobre lo que supone mi decisión de participar en este estudio.

He recibido una copia del Formulario de Consentimiento Informado y sé que la introducción de la aguja en el procedimiento de extracción de la sangre, puede provocar dolor, ardor o inflamación local en el sitio, y que algunas personas pueden presentar mareos, vértigo o excepcionalmente infección en el lugar de la inyección. También, me comunicaron que existe un mínimo riesgo de presentar una reacción alérgica con la misma.

La firma de este consentimiento no significa la pérdida de mis derechos que legalmente me corresponden como sujeto de la investigación, de acuerdo a las leyes vigentes en la República Argentina.

.....
 Nombre del Participante
 (en letras de imprenta)

.....
 Firma del Participante

.....
 Fecha

.....
 Nombre del testigo y/o
 representante legal del voluntario
 (en letras de imprenta)

.....
 Firma del Participante

.....
 Fecha

.....
 Nombre del Investigador
 (en letras de imprenta)

.....
 Firma del Participante

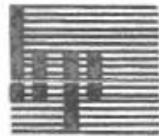
.....
 Fecha

Copia para el paciente
 5/5

Version 1 15/08/2012

12.2 Anexo II. Aprobación del Protocolo de Investigación

12.2.1 Aprobación de Investigación por la Dirección Médica.



HOSPITAL PRIVADO

Centro Médico de Córdoba S.A.

Av. Naciones Unidas 346. Parque Vélaz Sársfield. 5016 Córdoba. Argentina

Tel: 54-(0)351-4688294. Fax: 54-(0)351-4688286

e-mail: direccion@hospitalprivadosa.com.ar

APROBACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: HP 4-210

TÍTULO: "Evaluación del filtrado glomerular post-nefrectomía medido por clearance de iothalamato como indicador del funcionalismo renal a corto y largo plazo".

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Bioq. Pablo R. Luján

INSTITUCIÓN DONDE SE LLEVARÁ A CABO EL ESTUDIO: Hospital Privado - Centro Médico de Córdoba.

En mi carácter de Subdirector del Hospital Privado - Centro Médico de Córdoba, autorizo al Bioq. Pablo Luján, a realizar en nuestra Institución el mencionado proyecto de Investigación. Esta autorización es extensiva a toda autoridad regulatoria que así lo requiera.

Firma:

Aclaración:

HOSPITAL PRIVADO S.A.
DR. RICARDO PIECKENSTAINER
SUB DIRECTOR MEDICO

Fecha:

29-10-2012

12.2.2 Aprobación de Investigación por CIEIS del Hospital Privado.



Córdoba, 25 de octubre de 2012

Ref.: HP 4-210

Bloq. Pablo R. Luján

Presente

De mi mayor consideración:

Me dirijo a Ud., en mi carácter de Coordinador del Comité Institucional de Ética de Investigación en Salud del Hospital Privado – Centro Médico de Córdoba, a los fines de comunicarle que este Comité ha recibido, evaluado y aprobado el proyecto de investigación titulado "Evaluación del filtrado glomerular post-nefrectomía medido por clearance de iothalamato como indicador del funcionalismo renal a corto y largo plazo".

Atentamente.



Dr. JOSE M. TORRES
SUBCOORDINADOR
C.I.E.I.S.
HOSPITAL PRIVADO
Centro Médico de Córdoba

Dr. ADRIAN M. KAHN
COORDINADOR
C.I.E.I.S.
HOSPITAL PRIVADO
Centro Médico de Córdoba

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Domicilio legal: Av. Naciones Unidas 346 - Bº Parque Vélez Sársfield - X5018KEH Córdoba - Tel.: 54-351-4688894 / 865

Oficinas administrativas: Friuli 2786 - Bº Parque Vélez Sársfield - X5016KEH Córdoba - Tel / Fax: 54-351-4683711

E-mail: cieis@hospitalprivadosa.com.ar Sitio web: www.hospitalprivadosa.com.ar

PUBLICACIONES RELACIONADAS

Lujan P, Chiurchiu C, Capra R, de Arteaga J, de la Fuente J, Douthat W. Medición y estimación del filtrado glomerular post-donación renal. Nefrología. 2021.41(2):191-199.

Filtrado glomerular estimado por fórmulas en pacientes obesos. Estimated glomerular filtration in obese patients. Pehuén Fernández, Carlos Chiurchiu, Javier de Arteaga, Walter Douthat, Mario Campazzo, Pablo Lujan, Jorge de la Fuente. Nefrología Latinoamericana. 2017; Volume 14, Issue 2, 2017, Pages 56-62, ISSN 2444-9032.

Evaluación de ecuaciones que utilizan creatinina c para estimar filtrado glomerular en adultos sanos candidatos a donantes renales". Gisel I. Medina Arnaudo, Pablo R. Luján, Carlos Chiurchiu, Jorge De la Fuente, Raúl H. Capra. Revista Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. 2017.74 (3):243-250.

CKD-EPI Instead of MDRD for candidates to kidney donation. Pablo Lujan, Carlos Chiurchiu, Walter Douthat Javier de Arteaga, Jorge de la Fuente, Raúl Capra, Pablo Massari. Transplantation. Vol. 94, number 6, 2012.

Trabajo "Dinámica de la función renal post donación". Luján Pablo, Fernández Pehuén, De Arteaga Javier, Douthat Walter, Capra Raúl, De La Fuente Jorge, Chiurchiu Carlos. XXI Congreso Argentino de Nefrología. Santiago del Estero. Septiembre 2019.

Trabajo "Estimación de la variabilidad biológica y de los valores de referencia del cambio para el filtrado glomerular con clearance medido por iothalamato". Lujan PR, Chiurchiu C, Douthat W, Capra RH. IX Congreso Argentino de Calidad en el Laboratorio Clínico. CALILAB 2016. Buenos Aires, Argentina. Diciembre 2016.

Trabajo "Evaluación de ecuaciones que utilizan Cistatina C para estimar filtrado glomerular en Adultos sanos candidatos a donantes renales". 1º Congreso Científico Profesional de Bioquímica. Organizado por Facultad Ciencias Químicas de Universidad Nacional de Córdoba. Universidad Católica de Córdoba y Colegio de Bioquímicos de Córdoba. 5, 6, 7 y 8 de Octubre de 2016. Córdoba, Argentina.

Trabajo "Evaluación de Método para la medición del Filtrado Glomerular por μ HPLC". Luján Pablo, Chiurciu Carlos, Douthat Walter, Capra Raúl". Congreso Bioquímico de Córdoba 2015. XII Jornadas de Actualización de Especialidades Bioquímicas IV Jornadas Rol profesional Bioquímico. Septiembre 2015.

Trabajo "Evaluación de método para determinar Iotalamato por HPLC empleado en la valoración del Filtrado Glomerular". Autores Lujan Pablo, Capra Raúl. Congreso CALILAB 2010. Buenos Aires. Argentina. 2010.