Artículo original
Revista Alergia México 2014;61:45-51.

Estimación de la tasa de filtración glomerular en adultos con inmunodeficiencia común variable tratados con inmunoglobulina intravenosa. ¿Qué fórmula utilizar?

Arturo Gaspar[1]
Guadalupe Miranda[2]
Eunice López[1]
Karen Rodríguez[1]
Nora Segura[1]

[1] Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda.
[2] Servicio de Infectología Pediátrica.
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

RESUMEN

Antecedentes: la inmunodeficiencia común variable se distingue por la ausencia de isohemaglutininas y disminución de al menos dos desviaciones estándar de las concentraciones normales de inmunoglobulinas. Su tratamiento incluye administrar inmunoglobulina, con mayor frecuencia intravenosa (IgIV). Un efecto adverso severo es la posible insuficiencia renal secundaria a la administración de preparados que contienen sacarosa. Estos pacientes muestran reducción de peso, disminución de masa muscular asociada con trastornos gastrointestinales y con bronquiectasias que limitan su actividad física. Existen diversas fórmulas para determinar la tasa de filtración glomerular, comparamos las más utilizadas para determinar la más adecuada en esta población.

Objetivo: determinar la concordancia entre la tasa de filtración glomerular mediante la fórmula MDRD, CKD-EPI y Cockroft-Gault y la obtenida a través de la depuración de creatinina en orina de 24 horas en pacientes con inmunodeficiencia común variable tratados con inmunoglobulina intravenosa.

Pacientes y método: estudio transversal, observacional y descriptivo que incluyó a 19 pacientes con inmunodeficiencia común variable, 12 mujeres y 7 hombres, con edad promedio de 36 años. Se aplicó estadística descriptiva con reporte de media, mediana y desviación estándar. Para medir la concordancia de las mediciones para las variables cuantitativas se usó el coeficiente de correlación intraclase y para determinar la concordancia entre los estadios de la función renal con las diferentes fórmulas se calculó el índice de Kappa.

Resultados: los valores del coeficiente de correlación intraclase mostraron una concordancia buena entre la depuración de creatinina en orina de 24 h y CKD-EPI, concordancia mediocre con MDRD y nula con la fórmula Cockroft-Gault.

Conclusiones: la tasa de filtración glomerular obtenida con CKD-EPI mostró parcialmente ser de mayor utilidad, con una correlación buena en relación con la depuración de creatinina en orina de 24 horas. Se recomienda su uso rutinario sobre las otras fórmulas en pacientes de inmunodeficiencia común variable con sospecha de afección renal secundaria a la administración de inmunoglobulina intravenosa.

Palabras clave: inmunodeficiencia común variable, tasa de filtración glomerular, inmunoglobulina intravenosa.

Recibido: octubre 2013

Aceptado: enero 2014

Correspondencia
Dr. Arturo Gaspar López
arturogaspar81@yahoo.com

Este artículo debe citarse como
Gaspar A, Miranda G, López E, Rodríguez K, Segura N. Estimación de la tasa de filtración glomerular en adultos con inmunodeficiencia común variable tratados con inmunoglobulina intravenosa. ¿Qué fórmula utilizar? Revista Alergia México 2014;61:45-51.

Estimation of Glomerular Filtration Rate in Adults with Common Variable Immunodeficiency Treated with Intravenous Immunoglobulin. What formula should we use?

ABSTRACT

Background: The common variable immunodeficiency (CVID) is characterized by absence of isohemagglutinins and two standard deviations of normal levels of immunoglobulins. His treatment includes administering immunoglobulin, more frequently intravenous (IVIG). A side effect is the possible severe renal insufficiency secondary to the use of preparations containing sucrose. These patients have weight loss, decreased muscle mass associated with gastrointestinal disorders and bronchiectasis that limit physical activity and other factors. There are different formulas for determining the glomerular filtration rate, we compared the most commonly used to determine the most appropriate in this population.

Objective: To determine the correlation between glomerular filtration rate using the MDRD formula, CKD-EPI and Cockcroft-Gault and that obtained through the urine creatinine clearance 24 h in patients with common variable immunodeficiency who are treated with IVIG.

Patients and method: A transversal, observational and descriptive study that included 19 patients with common variable immunodeficiency, 12 women and 7 men, mean age 36 years, was done. Descriptive statistics with mean, median, mode and standard deviation was used. To measure the concordance of the measurements for quantitative variables intraclass correlation coefficient was used and to determine the correlation between the stages of renal function with different formulas kappa index was calculated.

Results: The values of the intraclass correlation coefficient showed a good correlation between creatinine clearance in 24 h urine with CKD-EPI, mediocre with MDRD and nil with the Cockroft-Gault formula.

Conclusions: Glomerular filtration rate obtained with CKD-EPI proved to be partially most useful, with a good correlation in relation to urine creatinine clearance in 24 h. Its routine use is recommended over other formulas in common variable immunodeficiency patients with suspected renal disease secondary to the use of IVIG.

Key words: common variable immunodeficiency, glomerular filtration rate, intravenous immunoglobulin.

La inmunodeficiencia común variable es una inmunodeficiencia humoral primaria, se distingue por anormalidades cuantitativas y cualitativas en la producción de anticuerpos. Su prevalencia es de 1 por cada 10,000 a 50,000 y su mortalidad se asocia con enfermedades linfoproliferativas y

procesos infecciosos, especialmente bronquiectasias pulmonares.[1]

La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) es un agente biológico compuesto por anticuerpos policlonales principalmente (IgG), y estabilizado con glucosa, maltosa, sacarosa, sorbitol o albúmina, su osmolalidad varía de 240 a 636 mOsm/kg. Se prescribe como tratamiento de sustitución en pacientes con inmunodeficiencia común variable.[1,2]

Gammaglobulina y función renal

Los efectos adversos de la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) tienen una prevalencia de 1 a 81% e incluyen: insuficiencia renal aguda, eventos tromboembólicos, meningitis aséptica, neutropenia y anemia hemolítica autoinmunitaria.[3,4] La adición de excipientes de azúcar a las fórmulas de IgIV ha reducido la frecuencia y la gravedad de estos efectos adversos, pero ha aumentado la frecuencia de insuficiencia renal aguda.[5] De 1985 a 1998 la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) recibió 120 informes en todo el mundo de eventos adversos renales, principalmente insuficiencia renal aguda, después de la administración de IgIV, con prevalencia inferior a 1%.[6,7]

La infusión de inmunoglobulina intravenosa induce oliguria transitoria e insuficiencia renal aguda a través de un mecanismo de nefrosis osmótica, la nefrotoxicidad a largo plazo se asocia con la administración de inmunoglobulina intravenosa que contiene sacarosa.[8,9] Para reducir la posibilidad de reacciones adversas se sugieren fórmulas que contengan maltosa.[10]

La edad del paciente, la existencia de insuficiencia renal pretratamiento y de diabetes mellitus son factores de riesgo de insuficiencia renal inducida por IgIV. La identificación de estos riesgos permite alertar a los médicos y realizar maniobras para disminuir los mismos.[6]

Determinantes de la función renal

La función renal permite mantener la homeostasia del organismo y la tasa de filtración glomerular es un indicador de la función renal, se reporta en mililitros por minuto y es corregida por superficie corporal estándar.

Existen diversos metabolitos que permiten evaluar la función renal, la determinación de nitrógeno ureico en sangre (BUN) es un marcador que puede incrementarse con la eliminación de volumen sin modificación de la tasa de filtración glomerular.[11-13] La cantidad de creatinina plasmática depende de la masa muscular del paciente y puede reducirse en pacientes con inmunodeficiencia común variable que padecen afección intestinal, debido a que suelen tener mala absorción intestinal y desnutrición, lo que incrementa ligeramente la creatinina plasmática.[14]

La depuración de inulina es el patrón de referencia para la medición de la tasa de filtración glomerular; sin embargo, se utiliza poco clínicamente debido a su elevado costo y escasa disponibilidad.[13] En la práctica médica diaria la recolección de orina de 24 horas es el método más utilizado para determinar la depuración de creatinina y constituye una aproximación de la tasa de filtración glomerular, es sencilla y fácil de realizar, pero debemos considerar sus limitaciones: obtención adecuada de la muestra y errores o variaciones por el peso, edad y sexo.[11,14]

Existen diversos métodos indirectos para calcular la tasa de filtración glomerular y las ecuaciones MDRD, CKD-EPI y Cockroft-Gault son las más utilizadas en la práctica clínica (Cuadro 1).

Existen diferencias entre la ecuación CKD-EPI y la MDRD; a mayor edad, la estimación de la tasa de filtración glomerular es inferior en la ecuación CKD-EPI, esta fórmula tiene sensibilidad de 91% y especificidad de 87% para detectar

Cuadro 1. Ecuaciones para estimar la tasa de filtración glomerular[15]

Ecuación	Fórmula
Cockroft-Gault	(140-edad) x peso/(72 x SCr en plasma) x 0.85 si es mujer)
MDRD	186 x $(SCr)^{-1.154}$ x $(edad)^{-0.203}$ x (0.742 si es mujer)
CKD-EPI	141 x min $(SCr/kg,1)^{\alpha}$ x máx $(SCr/k1)^{-1.209}$ x 0.993^{edad} x 1.018 (si es mujer) x 1.159 (si es de raza negra)

SCr: creatinina sérica.

una tasa de filtración glomerular inferior a 60 mL/min/1.73 m^2, la ecuación de MDRD tiene sensibilidad de 95% y especificidad de 82%. La ecuación CKD-EPI es más exacta y precisa que la ecuación MDRD para estimar la tasa de filtración glomerular, particularmente en individuos con tasa de filtración glomerular mayor de 60 mL/min/1.73m^2.[12,16,17]

En el diseño de la fórmula MDRD (expresada en mL/min/1.73m^3), Levey y su grupo tomaron en cuenta seis variables: edad, sexo, nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica, raza y concentraciones de albúmina sérica. Esta fórmula es menos precisa y sobreestima la tasa de filtración glomerular en individuos con tasa conservada (> 60 mL/min/1.73m^2), lo que puede ocasionar un sobrediagnóstico de enfermedad renal crónica, principalmente en mujeres jóvenes y pacientes con desnutrición importante.[18-20]

La fórmula de Cockroft-Gault (expresada en mL/min) toma en cuenta el peso ideal y la creatinina sérica, reduce la variabilidad de las estimaciones de creatinina sérica de la tasa de filtración glomerular causada por diferencias en la masa muscular basada en el sexo y la edad. Debido a que la fórmula no tiene en cuenta las diferencias en la producción de creatinina por la variación de la masa muscular causada por estados de enfermedad, sobreestima la tasa de filtración glomerular en individuos con baja masa muscular, obesos, estados edematosos o con enfermedades crónicas, como ocurre con los pacientes con inmunodeficiencia común variable que muestran un desequilibrio entre la masa muscular y el peso. Esta fórmula no toma en cuenta la eliminación extrarrenal ni la secreción tubular y no se diseñó para utilizarse con concentraciones estandarizadas de creatinina sérica.[17,18]

El objetivo de este trabajo fue determinar la concordancia entre la tasa de filtración glomerular utilizando las fórmulas MDRD, CKD-EPI y Cockroft-Gault y la obtenida a través de la depuración de creatinina en orina de 24 horas en pacientes con inmunodeficiencia común variable que reciben tratamiento con dosis de sustitución de inmunoglobulina intravenosa. Los resultados obtenidos permitirán sugerir la fórmula más adecuada para determinar la existencia de insuficiencia renal asociada con la administración crónica de IgIV en adultos con inmunodeficiencia común variable.

Pacientes y método

Estudio transversal y comparativo, que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de certeza de inmunodeficiencia común variable que recibían tratamiento con gammaglobulina intravenosa cada 21 días en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, México, DF, de 2009 a 2013. Se determinó la tasa de filtración glomerular a través de la depuración de creatinina en orina de 24 horas y se calcularon los resultados con las fórmulas MDRD, CKD-EPI y Cockroft-Gault. A cada paciente se le determinó su somatometría (peso, talla, índice de masa corporal) y se realizaron estudios de laboratorio (creatinina sérica, albumina sérica, urea).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con estadística descriptiva con media, mediana, moda y des-

viación estándar. Para medir la concordancia de las mediciones para las variables cuantitativas se calculó el coeficiente de correlación intraclase y para determinar la concordancia entre los estadios de la función renal con las diferentes fórmulas se calculó el índice de kappa. La tasa de filtración glomerular calculada por depuración de creatinina en orina de 24 horas se consideró el patrón de referencia para las comparaciones. Los resultados se muestran en figuras y cuadros.

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación (R-2013-3601-85) y se clasifica como sin riesgo de acuerdo con el Reglamento en materia de investigación de la Ley General de Salud.

Resultados

Participaron 19 pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable, 12 mujeres y 7 hombres, con edad promedio de 36 años. En el Cuadro 2 se describen las características de la población estudiada.

El peso promedio de todos los pacientes fue de 58.74 kg, la estatura promedio fue de 1.60 metros. La cantidad total ministrada de inmunoglobulina intravenosa fue de 18,335 g con promedio de 965 g por paciente aplicados en el lapso de cinco años (2009-2013). En cuanto a la función renal previa al tratamiento con IgIV, ninguno de los pacientes mostró tasa de filtración glomerular en parámetros de enfermedad renal. La determinación de creatinina al inicio fue, en promedio, de 0.64 ± 0.16 mg/dL y el promedio de la creatinina al final de los cinco años fue, en promedio, de 0.76 ± 0.18 mg/dL.

La tasa de filtración glomerular calculada al final del tratamiento mediante la depuración de creatinina en orina de 24 horas fue, en promedio general, de 116 mL/min, las cifras de deterioro de la función renal (disminución leve) se encontraron únicamente en seis pacientes por este método. También se estimó la tasa de filtración glomerular de cada paciente mediante las fórmulas CKD-EPI, MDRD y Cockroft-Gault, según las guías KDIGO 2012 se estratificó a cada paciente por el grado de afección de la función renal (Cuadro 3). Es de reconocerse que sólo tres pacientes se clasificaron con disminución leve a moderada de la función renal (G3a) con una tasa de filtración glomerular de 45-59 mL/min/1.73m^2 calculada mediante la fórmula MDRD.

Se realizaron pruebas para verificar la distribución normal de los datos obtenidos por las fórmulas MDRD, CKD-EPI, Cockroft-Gault y depuración de creatinina en orina de 24 horas con resultado de Kolmogorov-Smirnov 0.20 y Shapiro-Wilk 0.39, con lo que cumplen con una distribución normal (Cuadro 4).

Cuadro 2. Resultados obtenidos de la muestra

Total: 19 pacientes	**Hombres: 7; mujeres: 12 Edad: 36 ± 13 años**
Peso	58.74 ± 13 kg
IMC	22 ± 4
Talla	1.60 ± 0.10 m
Dosis acumulada de IgIV por paciente (cinco años)	965 ± 192 g
Creatinina inicial	0.64 ± 0.16 mg/dL
Creatinina final	0.76 ± 0.18 mg/dL
Urea	28.6 ± 7.6 mg/dL
Albúmina	4.32 ± 0.59 g/dL

Cuadro 3. Clasificación por estadios de la función renal (KDIGO 2012) con las diversas fórmulas usadas

Fórmula	**G1 Normal**	**G2 Disminución leve**	**G3a Disminución leve-moderada**
Depuración de creatinina en orina de 24 horas	13	6	0
CKD-EPI	15	4	0
MDRD	4	12	3
Cockroft-Gault	11	8	0

Cuadro 4. Tasa de filtración glomerular por los diferentes métodos

Depuración de creatinina en orina de 24 horas	98.64 ± 22
CKD-EPI	116.15 ± 34
MDRD	78 ± 20
Cockroft-Gault	102 ± 26

Los valores obtenidos del cálculo de coeficiente de correlación intraclase mostraron una concordancia buena entre la depuración de creatinina en orina de 24 horas y la fórmula CKD-EPI, una concordancia mediocre con la fórmula MDRD y nula con la fórmula Cockroft-Gault (Cuadro 5 y Figura 1). En los valores obtenidos con el índice de kappa, la concordancia con CKD-EPI fue moderada, escasa con MDRD y débil con Cockroft-Gault (Cuadro 6).

Cuadro 5. Coeficiente de correlación intraclase

Coeficiente de correlación intraclase	Fuerza de la concordancia
CKD-EPI, 0.822	Buena
MDRD, 0.435	Mediocre
Cockroft-Gault, 0.321	Mediocre

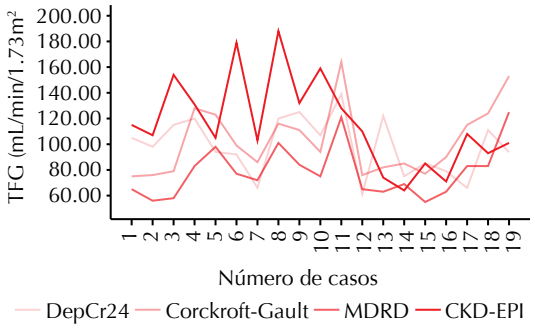

Figura 1. Tasa de filtración glomerular (TFG) calculada a través de la depuración de creatinina en orina de 24 horas (DepCr24) y con las fórmulas MDRD, CKD-EPI y Cockroft-Gault.

Cuadro 6. Valoración de la concordancia por el índice de kappa

Valor del índice	Fuerza de la concordancia
CKD-EPI, 0.465	Moderada
Cockroft-Gault, 0.329	Débil
MDRD, 0.198	Escasa

Conclusiones

Hasta el momento no se conoce cuál es la fórmula más adecuada para calcular la tasa de filtración glomerular en pacientes con inmunodeficiencia común variable, frecuentemente es mal estimada, lo que provoca que la afección renal secundaria a la administración sustitutiva de inmunoglobulina intravenosa se detecte de manera tardía. Con el análisis realizado podemos concluir que la tasa de filtración glomerular calculada con la depuración de creatinina en orina de 24 horas en pacientes con inmunodeficiencia común variable no tiene correlación fuerte con el valor obtenido por ninguna de las tres fórmulas (CKD-EPI, MDRD, Cockroft-Gault).

La tasa de filtración glomerular obtenida con CKD-EPI mostró parcialmente ser de mayor utilidad, con una correlación buena en relación con la depuración de creatinina en orina de 24 horas calculada por medio del coeficiente de correlación intraclase, por lo que se recomienda su uso rutinario sobre las otras fórmulas en pacientes con inmunodeficiencia común variable con sospecha de afección renal secundaria. La fórmula CKD-EPI es más adecuada porque toma en cuenta las diferencias en la producción de creatinina por la variación de la masa muscular y no sobreestima la tasa de filtración glomerular en individuos con masa muscular baja en relación con su peso, como es el caso de pacientes con inmunodeficiencia común variable que frecuentemente tienen afección gastrointestinal y desnutrición proteica. Otra característica que la hace más útil es que toma en cuenta las va-

riaciones debidas a la eliminación extrarrenal de creatinina y la secreción tubular y se diseñó para uso con concentraciones estandarizadas de creatinina sérica. Este último es un argumento de peso para evitar usar la fórmula Cockroft-Gault, porque ésta no se diseñó para usarse con concentraciones estandarizadas de creatinina.

La tasa de filtración glomerular obtenida con la fórmula MDRD mostró baja utilidad, con correlación débil en relación con la depuración de creatinina en orina de 24 horas; esto era de esperarse porque, como lo han mostrado los estudios de Stevens y su grupo,[21] esta fórmula tiene buena precisión en filtrados glomerulares inferiores a 60 mL/min/1.73 m^2 y subestima el filtrado glomerular superior a 60 mL/min/1.73m^2, por lo que no se recomienda su uso rutinario.

Referencias

1. Scott E, Trisha T. Intravenous immunoglobulin in the management of lupus nephritis. Autoimmune Dis 2012;10:389-393.
2. Kroser J, Rudnick M, Hoffman B. Acute renal failure after intravenous immunoglobulin therapy. J Rheumatol 1994;21:347-349.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy-United States, 1985-1998. Morbid Mortal Weekly Report 1999;48:518-521.
4. Tufan F, Kamali S, Erer B. Safety of high-dose intravenous immunoglobulin in systemic autoimmune diseases. Clin Rheumatol 2007;26:1913-1915.
5. Itkin YM, Trujillo T. Intravenous immunoglobulin-associated acute renal failure: case series and literature review. Pharmacotherapy 2005;25:886-892.
6. Sati H, Watson H. Incidence and associations of acute renal failure complicating high-dose intravenous immunoglobulin therapy. Br J Haematol 2001;113:556-557.
7. Fakhouri F. Intravenous immunoglobulins and acute renal failure: mechanism and prevention. Rev Med Inter Mayo 2007;1:4-6.
8. Orbach H, Katz U, Sherer Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. Clin Rev Allergy Immunol 2005;29:173-184.
9. Kwan TH, Tong M. Acute renal failure related to intravenous immunoglobulin infusion in an elderly woman. Hong Kong Med J 2005;11:45-49.
10. Chacko B, John G. Osmotic nephropathy resulting from maltose-based intravenous immunoglobulin therapy. Ren Fail 2006;28:193-195.
11. Michael A, Sushrut S. Established and emerging markers of kidney function. Clin Chem 2012;58:680-689.
12. Levey A, Stevens L, Schmid C. ¿Hay una ecuación mejor para estimar el filtrado glomerular renal a partir de la creatinina en sangre y la edad? Nefrol Clín 2009;6:33-35.
13. Gimeno J, Lou L. Concordancia entre fórmulas de Cockroft Gault y del estudio MDRD para estimar la tasa de filtración glomerular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Nefrología 2006;26:15-22.
14. Jabary N, Martín D, Muñoz M. Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos esenciales. Nefrología 2006;26:30-37.
15. Levey A. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Internal Med 2009;9:604-612.
16. Kunihiro M, Marcello T, Anita L. Clinical risk implications of the CKD-EPI equation compared with the MDRD for estimated GFR. Am J Kidney Dis 2012;60:241-249.
17. Lou L, Campos B, García O. Fórmulas de cálculo de la función renal: fortalezas y debilidades. Nefrología 2009;29:94-100.
18. Levey A. Estimating GFR using the CKD-EPI: More accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimate, and better risk predictions. Am J Kidney Dis 2010;55:622-627.
19. Coresh J, Stevens L. Kidney function estimating equations: where do we stand? Curr Opin Nephrol Hypertens 2006;15:276-284.
20. Rigalleau V, Lasseur C. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects. Diabetes Care 2005;28:838-843.
21. Stevens L, Coresh J, Feldman H. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. J Am Soc Nephrol 2007;18:2749-2757.