

## **Colaboración Internacional para la Epidemiología de TFGe en Poblaciones de Bajos y Medios Ingresos—Justificación y Protocolo Básico para el Estudio Epidemiológico de la TFGe en Poblaciones Desfavorecidas (DEGREE)**

**Ben Caplin**, *Centro de Nefrología, Escuela de Medicina del Colegio Universidad de Londres, UK.* b.caplin@ucl.ac.uk

**Kristina Jakobsson**, *División de medicina ocupacional y ambiental, Academia Sahlgrenska, Universidad de Gotemburgo, y División de Medicina Ocupacional y Ambiental, Universidad de Lund, Suecia.* kristina.jakobsson@amm.gu.se

**Jason Glaser**, *Fundación Isla, León, Nicaragua.* jason@laislafoundation.org

**Dorothea Nitsch**, *Departamento de Epidemiología de Enfermedades no transmisibles, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, UK.*

Dorothea.Nitsch@lshtm.ac.uk

**Vivekanand Jha**, *Instituto George para la Salud Global de India, Nueva Delhi y Universidad de Oxford, Oxford, UK.* vjha@georgeinstitute.org.in

**Ajay Singh**, *Departamento de Educación Continua y Global, Escuela Médica de Harvard, EE.UU.* Ajay\_Singh@hms.harvard.edu

**Ricardo Correa-Rotter**, *Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico.*

correarotter@gmail.com

**Neil Pearce**, *Departamento de Epidemiología de Enfermedades No Transmisibles y Centro de Enfermedades No Transmisibles (ENT) Mundiales, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, UK.* Neil.Pearce@lshtm.ac.uk

**Correspondencia a:** Ben Caplin, Centro de Nefrología, Escuela de Medicina de la Royal Free UCL, Londres NW3 2PF. Tel: + 44 20 7830 2695. b.caplin@ucl.ac.uk.

**Palabras claves:** Enfermedad renal crónica de causa desconocida, países de ingresos medios y bajos, nefropatía mesoamericana, tasa de filtración glomerular estimada, prevalencia de enfermedad renal crónica

Número de palabras del resumen: 349

Número de palabras en el texto (excluyendo referencias): 4319

## Resumen

**Antecedentes:** Existe un creciente reconocimiento de la epidemia de enfermedades renales crónicas, principalmente tubulointersticiales, que se agrupan en comunidades agrícolas de países de bajos y medios ingresos (LMIC, por sus siglas en inglés). Aunque actualmente no está claro si existe una etiología subyacente única, esta condición se le ha denominado colectivamente como Enfermedad Renal Crónica de causa desconocida (ERCcd). Se estima que en las últimas dos décadas la ERCcd ha causado la muerte prematura de ciento de miles de hombres y mujeres. Por lo tanto, hay una necesidad urgente de comprender la etiología y la fisiopatología de esta enfermedad. Comparaciones internacionales proporcionaron los primeros pasos para comprender muchas enfermedades crónicas, sin embargo, se basan sobre la disponibilidad de herramientas estandarizadas para estimar la prevalencia de la enfermedad. Esto es un problema particular para la ERC, ya que la enfermedad es asintomática hasta las últimas etapas y los sesgos inherentes a los métodos utilizados para estimar la tasa de filtración glomerular (TFG) en los estudios poblacionales son altamente variables en todas las poblaciones.

**Método:** Por lo tanto, proponemos un protocolo estandarizado simple para estimar la distribución de la TFGe en las poblaciones LMIC - El estudio de epidemiología de la TFGe en poblaciones desfavorecidas (DEGREE, por sus siglas en inglés). Esto implica la cuantificación de la función renal en una muestra representativa basada en la población adulta y un requisito para estandarizar las mediciones de la creatinina sérica, junto con el almacenamiento de muestras para futuras mediciones de cistatina C y la verificación de las estimaciones de la composición corporal para obtener comparaciones válidas de la TFG estimada (TFGe) dentro de las poblaciones y entre ellas.

**Discusión:** La metodología que presentamos se aplica potencialmente en cualquier lugar, pero nuestro enfoque es en las poblaciones desfavorecidas en los LMIC, ya que estos parecen ser más susceptibles a la ERCcd. Aunque el protocolo también podría utilizarse en grupos específicos (por ejemplo, grupos ocupacionales en los que se cree en alto riesgo de tener una ERCcd), el objetivo principal del proyecto DEGREE es caracterizar la distribución de la TFGe en poblaciones de múltiples regiones para poder realizar las comparaciones internacionales. Solo con un enfoque estandarizado será posible estimar la magnitud del deterioro de la función renal y su variación entre las áreas afectadas. Estos datos nos harían entender factores de riesgo sociales, demográficos y ambientales importantes en cuanto a esta enfermedad cada vez más reconocida.

## **Antecedentes**

El deterioro crónico de la función renal actualmente se asocia más comúnmente con la nefropatía diabética, la enfermedad vascular, la glomerulonefritis, las anomalías congénitas o la obstrucción del tracto urinario. Aunque este deterioro suele ser asintomático en los primeros estadios, la prevalencia de la enfermedad renal terminal que requiere terapia de reemplazo renal está aumentando en todo el mundo (1). Gran parte de este aumento puede atribuirse a una prevalencia creciente de factores de riesgo conocidos. Sin embargo, ahora también hay un creciente reconocimiento de las formas de lesión renal progresiva que no están asociadas ni con la diabetes, ni con la enfermedad vascular ni con la glomerulonefritis y que están afectando a las poblaciones en edad de trabajar en los países de ingresos bajos y medios (los LMIC).

Este deterioro crónico de la función renal no asociado con factores de riesgo conocidos o con un diagnóstico histológico específico se denominó ERC de causa desconocida (ERCcd). Otros términos utilizados al describir la enfermedad en partes de América Latina son ERC de causa no tradicional (ERCnT) y nefropatía mesoamericana (MeN, por sus siglas en inglés). En este artículo usaremos el término enfermedad renal crónica de causa desconocida (ERCcd). Los grupos de ERC de causa desconocida (ERCcd) ocurren principalmente (pero no exclusivamente) en comunidades caracterizadas por vivir en un clima cálido y por depender del trabajo agrícola pesado. Aunque se han propuesto varios factores causales y contribuyentes, en la actualidad no hay pruebas definitivas sobre el rol de un mecanismo etiológico específico. La ERCcd tiene un pronóstico malo, dado que la terapia de reemplazo renal a menudo es inaccesible para la mayoría de la población en muchas de las zonas afectadas. En las últimas dos décadas, se informaron grupos de ERCcd en América Central (2) y en Sri Lanka (3). Otros informes sugirieron que patrones similares pueden estar ocurriendo en regiones de la India (4), Arabia Saudita (5), Egipto (6) y Senegal (7). Sin embargo, se presentan dificultades significativas al comparar estudios realizados en diferentes regiones debido a que difieren los diseños de estudio, los enfoques de muestreo y las definiciones de casos. Además, el impacto de la ERCcd sobre los afectados y la consiguiente presión sobre los sistemas de salud hacen que la estimación de la prevalencia de la ERCcd sea una prioridad de salud mundial.

En el pasado, las comparaciones internacionales jugaron un papel clave en la identificación de las posibles causas de la enfermedad crónica (8). Por ejemplo, muchos de los descubrimientos sobre las causas del cáncer (incluyendo factores relativos a la dieta y el cáncer de colón; la hepatitis B y el cáncer de hígado; las aflatoxinas y el cáncer de hígado; el virus del papiloma humano y el cáncer cervical) tienen su origen, directa o indirectamente, en las comparaciones internacionales sistemáticas de la incidencia del cáncer realizadas en la década de 1950 y en la de 1960. Estos sugieren hipótesis sobre las posibles causas de los patrones internacionales, que fueron investigados en mayor profundidad en estudios posteriores. En algunos casos estas hipótesis eran congruentes con el conocimiento biológico de ese momento, pero en otros casos eran nuevos y sorprendentes y quizá

no se habrían propuesto o investigado más si no se hubieran hecho los análisis a nivel de población.

Un ejemplo más reciente del valor de las comparaciones y colaboraciones internacionales es el Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Niñez (ISAAC, por sus siglas en inglés), que es un protocolo estandarizado para estimar la prevalencia de asma internacionalmente (9, 10). La fase más reciente (fase tres) involucró a 1,187,496 niños en 237 centros de 98 países(11-13). Esto ha llevado a una mayor comprensión de las posibles causas del asma a nivel mundial, así como a la creación de una extensa red internacional de investigadores. Proponemos un modelo similar que implica un protocolo sencillo y práctico para estimar la distribución de la función renal en las comunidades desfavorecidas a nivel mundial: el estudio epidemiológico de la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFGe) en las poblaciones de escasos recursos (DEGREE). Esto proporcionará información clave para formar hipótesis y para orientar más la investigación en cuanto a las causas de la ERCcd.

### *Desafíos*

Una serie de desafíos surgen al tratar de obtener estimaciones estandarizadas de la prevalencia de ERCcd a nivel mundial:

1. La ERCcd suele ser clínicamente silenciosa hasta que progresa y llega etapas avanzadas, por lo que el diagnóstico de enfermedad renal leve se realizará al hacer pruebas en individuos asintomáticos.
2. El conocimiento sobre la ERCcd es muy variable por lo que los intentos para determinar la carga de la enfermedad usando los registros de mortalidad de rutina pueden ser engañosos.
3. La variación en el acceso a la terapia de reemplazo renal tanto dentro de las regiones como entre ellas significa que también es improbable que los datos de registro de diálisis o de trasplante reflejen la prevalencia de la enfermedad.
4. A diferencia de la ERC debido a causas como la diabetes o la glomerulonefritis, la ERCcd se asocia con una baja prevalencia de hipertensión y proteinuria significativa, por lo menos en las primeras etapas. Por lo tanto, las herramientas comúnmente instituidas para la detección de enfermedades no transmisibles en grupos, como la medición de la presión arterial o el análisis de orina con tira reactiva, tienen una sensibilidad baja para detectar los casos de ERCcd en la población.
5. Es poco probable que se realicen biopsias renales sistemáticamente en las poblaciones afectadas. En los lugares donde se realizaron en general no mostraron hallazgos específicos, lo que dificulta el diagnóstico de tejido de la ERCcd. De manera similar, el ultrasonido y otros tipos de escaneo renal en general son no informativos.
6. La distribución de la TFG y el grado en que esta medida predice la enfermedad renal en su etapa final no están bien caracterizados en las poblaciones afectadas y puede variar entre regiones.
7. Las estimaciones de la TFG de marcadores séricos tales como la creatinina, por ejemplo, al utilizar la TFGe calculada ya sea por la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) o por la ecuación MDRD

- (Modified Diet in Renal Disease) se tornan más imprecisas a medida que el nivel de la TFG se acerca a normal (14).
8. El grado de sesgo en las estimaciones de la TFG es también una función de etnicidad y peso corporal/masa muscular(14). La precisión de las ecuaciones ajustadas por raza sigue siendo extremadamente variable entre las regiones geográficas (15), lo cual hace que las comparaciones internacionales sean particularmente problemáticas.
  9. La estimación de la TFG basada en marcadores séricos depende de forma crítica de una estandarización adecuada de las valoraciones (16).
  10. Por último, la definición de ERCcd es actualmente es de exclusión. Las causas a excluirse pueden cambiar con el tiempo a medida que aumenta nuestro conocimiento. Así, los diversos fenotipos y sus definiciones pueden cambiar con el tiempo.

### **Fundamento**

Por estas razones, el protocolo que se presenta no pretende dar información definitiva sobre la prevalencia de ERCcd. Más bien, está concebido para producir las estimaciones normalizadas de la distribución de la TFGe, y por lo tanto, la prevalencia de una función renal reducida, un precursor de la ERC en general y de la ERCcd en particular. Puesto que las definiciones de la ERCcd son actualmente controversiales y cambiantes (en particular, esta es una definición por exclusión y puede ser redefinida en el futuro), el objetivo no es estimar definitivamente la prevalencia de la ERCcd en sí misma, sino más bien es obtener la información clave que pueda utilizarse en una variedad de definiciones de la ERCcd en el futuro. Sin embargo, por supuesto también recopilaremos información sobre otras causas de ERC (p. ej. la diabetes) y las usaremos (por exclusión) para identificar posibles casos de ERCcd y, más en general, casos de deterioro de la función renal que no se deba a causas conocidas.

Queda claro que las diferencias en la calibración la prueba de creatinina contribuyeron en una gran proporción a la variabilidad total en los valores de TFGe informados en los estudios epidemiológicos hasta la fecha(17) . En consecuencia, no usar los valores de creatinina sérica normalizados para las comparaciones internacionales conduciría a la cuantificación de la variabilidad en la práctica de laboratorio más que comparaciones de las distribuciones de TFGe. Por lo tanto, todos los datos de TFG enviados al proyecto DEGREE deben utilizar valores de creatinina sérica que se midan por ensayos calibrados utilizando los controles de calidad trazables en espectrometría de masas por dilución isotópica (IDMS, por su sigla en inglés) estándar. Los resultados de la calibración y la información del control de calidad también tendrán que presentarse con los datos del estudio.

Debe reconocerse que no existe ninguna solución validada y que pueda cumplirse con facilidad para el problema del sesgo diferencial en las ecuaciones para estimar la TFG entre las poblaciones y los grupos étnicos. Este problema se abordará en el protocolo DEGREE con dos enfoques principales que nos permitan realizar

comparaciones internacionales significativas. Los enfoques son (i) el almacenamiento de las muestras para la medición centralizada de la cistatina C y (ii) la recolección de las estimaciones de la composición corporal. Además, esperamos apoyar la interpretación de las TFG medidas en subpoblaciones en centros seleccionados. Aunque tanto el almacenamiento de la muestra para los ensayos de cistatina C y las mediciones de bioimpedancia centrales actualmente están incluidos en el protocolo de base. Quizá se simplifiquen más estos aspectos del protocolo si el proyecto DEGREE creciera, junto con la validación de las ecuaciones de la TFGe en diferentes poblaciones.

La cistatina C es un marcador endógeno de la función renal que menos depende de la masa muscular. En la actualidad, los costos y la falta de estandarización en los diferentes laboratorios (18) indica que las mediciones de la cistatina C realizadas localmente no son adecuadas para comparaciones internacionales actualmente. Además, aunque los métodos basados en esta prueba generalmente demostraron que mejoran la precisión de las mediciones de TFGe (19), hay otras fuentes no renales que pueden producir variación de la cistatina C (20) y este enfoque todavía no ha sido validado en muchas de las poblaciones de interés. Sin embargo, con los esfuerzos de colaboración dirigidos a la normalización de pruebas y de validación, es probable que la estimación de la TFGe basada en la cistatina C se convierta en el marcador sobre el cual se calcule la TFGe localmente en el futuro. Mientras tanto, el Comité DEGREE planea brindar la oportunidad de medir la cistatina C centralmente para un número de centros y, con tal fin, se incluye el almacenamiento de las muestras en parte del protocolo base.

El segundo enfoque es utilizar los datos de la composición corporal, que se recolectarán en paralelo como parte del protocolo usando dispositivos de bioimpedancia de 50Hz de frecuencia única, junto con el informe hecho por el participante sobre su consumo de carne. El ajuste de las medidas de creatinina basado en la depuración renal para las estimaciones de la producción de creatinina demostró proporcionar una estimación más precisa de la función excretora a lo largo de una gama de estructuras físicas y de la función renal (21, 22). Los dispositivos de bioimpedancia simples producen mediciones sumamente reproducibles. En la actualidad, los investigadores nutricionales los están utilizando en todo el mundo y están disponibles a bajo costo. Las estimaciones de la composición corporal a partir de los datos de bioimpedancia también pueden quedar sujetas a un sesgo dependiente de la etnia. Sin embargo, la magnitud de este error de medición puede minimizarse utilizando un enfoque simplificado y es sustancialmente menor que la observada con las ecuaciones de estimación de la TFG (23, 24).

El comité de DEGREE está interesado en que los investigadores no se sientan desalentados a realizar estudios debido a la inclusión de los aspectos anteriores en el protocolo. Por lo tanto, cualquier grupo de investigación que desee realizar un estudio DEGREE, pero creen que no pueden almacenar muestras para la estimación posterior de cistatina C y/o recopilar los datos de composición corporal, se les recomienda ponerse en contacto con el ejecutivo de DEGREE.

Finalmente, aunque se reconoce que estos procedimientos estarán más allá de los recursos de muchos centros, también esperamos que algunos equipos de investigación se interesen en realizar las TFG medidas usando técnicas simplificadas de depuración de iohexol en una submuestra de la población en algunos centros(25). Estos procedimientos proporcionarán una percepción sobre la validez de las estimaciones de la TFG en todo el rango de la función renal usando marcadores endógenos en las poblaciones pertinentes. Varios equipos de investigación están desarrollando este tipo de estudio independientemente del proyecto DEGREE, pero el ejecutivo estaría dispuesto a apoyar a los investigadores para llevar a cabo estos protocolos en las poblaciones que son el foco del proyecto DEGREE. Los centros interesados pueden ponerse en contacto con el ejecutivo de DEGREE.

### *Objetivos*

Teniendo en cuenta los desafíos y los fundamentos mencionados anteriormente, los objetivos de la colaboración con DEGREE son los siguientes:

1. Realizar encuestas representativas de la distribución de la TFGe en las poblaciones en diferentes regiones y hacer comparaciones regionales e internacionales.
2. Estimar la proporción de personas con TFGe reducida pero sin hipertensión o proteinuria en cada población y comparar esto entre regiones e internacionalmente.
3. Generar los datos iniciales para que puedan determinar los cambios futuros en la distribución de TFGe en las zonas afectadas.
4. Proporcionar la base para futuros estudios estandarizados, incluidos entre otros los siguientes: análisis fenotípicos detallados, investigaciones ambientales, cuantificación de exposiciones ocupacionales, estudios de cohortes y ensayos de intervención.
5. Establecer un marco para la colaboración internacional y fomentar un ambiente de trabajo más a fondo sobre la prevalencia y las causas de la ERCcd.

### **Diseño**

#### *Organización del proyecto DEGREE*

El proyecto DEGREE es una colaboración internacional que incluye protocolos normalizados para estimar los patrones de la TFGe en la población. Los centros individuales pueden inscribirse en el estudio DEGREE si presentan el documento de inscripción. Varios centros de estudio han comenzado o están en las etapas de planificación, es decir que esperan el resultado de las decisiones sobre financiamiento y los estudios con protocolos que utilizan la metodología DEGREE (con modificaciones menores en algunos casos). Se requerirá que los centros sigan el protocolo básico normalizado para formar parte de la colaboración con DEGREE y ser incluidos en las comparaciones internacionales. Sin embargo, se alentará a los investigadores a mejorar este protocolo mínimo con investigaciones adicionales según sea conveniente para la situación local. Algunos ejemplos incluyen preguntas adicionales centradas en exposiciones en el trabajo, escaneos de ultrasonido renal, mediciones formales del cociente albúmina/creatinina. Los modelos de ejemplos de

algunos de estos módulos adicionales están disponibles en el material complementario o pueden ser pedidos a los autores.

#### *Protocolo Principal - Aspectos Éticos y Regulatorios*

Los participantes deberán dar su consentimiento informado antes de formar parte en el estudio. Los investigadores serán responsables de producir las hojas de información de los participantes y obtener la aprobación de los comité de ética locales. Se prevé que, una vez que estén disponibles, los resultados de la TFGe se comunicarán a los participantes. La necesidad de repetir pruebas en aquellos sujetos con niveles elevados de creatinina sérica, el impacto de los hallazgos anormales en los participantes (incluido a quienes acaban de recibir un diagnóstico de TFGe, glucosuria o hipertensión), así como también los mecanismos de derivación posterior a los sistemas de salud locales constituirán un aspecto importante del marco ético dentro del cual se lleva a cabo este protocolo. Estos aspectos deben formalizarse en la versión local del protocolo antes de comenzar un estudio DEGREE. Además, la necesidad de una estrecha colaboración con el sistema de salud local y el nacional durante la fase de planificación de un estudio DEGREE incluye no solo el sistema para quienes necesiten seguimiento, sino también acuerdos sobre cómo los resultados del estudio DEGREE a nivel de población deberían comunicarse a las diferentes partes interesadas por motivos de salud pública.

#### *Protocolo básico - Cuestionarios e instrumentos del estudio*

Los objetivos del cuestionario básico y las mediciones clínicas son obtener un conjunto mínimo de datos básicos para permitir la estimación de la distribución de la TFGe dentro de las poblaciones y entre ellas y estimar la prevalencia de la TFG reducida que no se deba a diabetes, a glomerulonefritis o que no esté asociada con hipertensión. Los investigadores deben agregar preguntas adicionales sobre las exposiciones que sean pertinentes al contexto local o las preocupaciones de la población. Los cuestionarios y protocolos (ver el material complementario) se desarrollaron modificando los instrumentos STEPS (26). La traducción y validación de cuestionarios en otros idiomas para que todos los grupos dentro de una región puedan participar serán responsabilidad de los coordinadores locales. Los cuestionarios deben realizarse en un idioma que hablen todos los participantes o deberán contratarse traductores en donde todos los participantes no hablen el mismo idioma.

#### *Protocolo básico - Estrategia de población y muestreo*

Una población representativa es esencial para hacer comparaciones internacionales sólidas. El protocolo debe realizarse en una muestra seleccionada al azar - o, alternativamente, en toda la población - de adultos mayores de 18 años en un área geográfica específica. Es decir, los participantes del estudio no deben ser seleccionados en razón de que ellos se hayan presentado en centros de salud o se hayan anunciado sesiones de cribado. Una región o distrito debe seleccionarse y definirse claramente por medio de coordenadas del SIG o mapa. Las unidades de muestreo pueden ser personas u hogares. En el primer caso, debe llevarse a cabo un nuevo censo a menos que ya esté disponible un censo completo y actualizado para toda la zona definida. Por supuesto, este protocolo también puede aplicarse a

poblaciones específicas, por ejemplo, los grupos ocupacionales. Sin embargo, los estudios basados sobre muestras no representativas no se utilizarán para las comparaciones internacionales en la primera fase del proyecto DEGREE.

El tamaño ideal de la muestra para un estudio poblacional (ver más abajo) es de 1,000 participantes por centro de estudio, lo cual es un requisito para ser incluido en comparaciones internacionales. Sin embargo, se reconoce que estudios más pequeños y en poblaciones específicas, particularmente en grupos ocupacionales, pueden generar información valiosa.

#### *Protocolo básico - Visitas de estudio*

La visita de estudio incluirá realizar el cuestionario básico, mediciones clínicas básicas, análisis de orina con tira reactiva y una extracción de sangre para medir la creatinina sérica (los modelos se presentan en el material complementario). Siempre que sea posible, se les pedirá los participantes que asistan a primera hora de la mañana y que ayunen la noche anterior, es decir, antes de la primera comida del día y antes de comenzar a trabajar.

#### *Protocolo básico - Pruebas*

El análisis de orina con tira reactiva se realizará con tiras para análisis comerciales según las instrucciones del fabricante. Las tiras deben informar, como mínimo, sangre en orina, proteína (a nivel macroalbuminúrico), leucocitos, glucosa, pH y densidad relativa, e idealmente ser leídas con un lector óptico. La creatinina sérica debe medirse localmente con un método calibrado igual que una espectrometría de masas por dilución isotópica (IDMS, por sus siglas en inglés) estándar y los detalles del análisis y la calibración se informarán al centro de datos DEGREE. La altura se medirá con un tallimetro y el peso, con balanzas digitales. La composición corporal se cuantificará con un instrumento de análisis de bioimpedancia de frecuencia única (50kHz) calibrado (instrumento supino cuando sea posible) como una salida de impedancia directa, con valores calculados por máquina también informados (ejemplos y proveedores de instrumentos adecuados pueden solicitarse al ejecutivo DEGREE). Se deben recolectar y almacenar biomuestras adicionales (por ejemplo, sangre entera, suero y orina) a -20° C (o, cuando sea posible, inferior) para permitir la validación entre centros de los valores de creatinina sérica y la prueba de marcadores adicionales de la función renal como cistatina C, tal cual se ha discutido anteriormente. El número y el tipo de estas muestras dependerán de las circunstancias locales, pero sugerimos para cada participante un mínimo de una muestra de suero adicional (5 ml en total almacenado en tres alícuotas de 1,5 ml). Estas muestras deben manejarse de acuerdo con los procedimientos operativos estándares y locales con el debido etiquetado, almacenamiento, mantenimiento del equipo y documentación (27).

#### *Protocolo básico - Gestión de Datos e Informes*

Todos los protocolos DEGREE están disponibles gratuitamente para los investigadores interesados. Cada Centro "será dueño" de sus propios datos, pero deberá presentar una copia anónima de los datos a nivel individual, junto con

información contextual sobre la población investigada al Centro de datos de DEGREE para que sean incluidos en comparaciones internacionales.

Los estudios basados en papel deben utilizar doble entrada de datos para minimizar errores humanos por transcripción manual. Las muestras y los cuestionarios se identificarán idealmente utilizando un sistema de código de barras. Los centros pueden enviar sus datos limpiados utilizando la base de datos de muestra del equipo de DEGREE con sede en Londres.

En la actualidad, varios proyectos en curso intentan evaluar el desempeño de las ecuaciones de estimación de la TFGe en diferentes regiones y desarrollar las modificaciones específicas de la etnicidad. Hasta que estén disponibles, los datos deben proporcionarse como estimaciones de la creatinina sérica para que el centro de análisis haga el cálculo estandarizado con una variedad de fórmulas.

#### *Comparaciones internacionales*

El Comité directivo de DEGREE llevará a cabo las comparaciones internacionales. Se presentarán estadísticas descriptivas de TFGe según fórmulas de CKD-EPI y MDRD (con ajuste por la composición corporal y el consumo de carne autoinformado y sin él) por país, región, edad y sexo. Las distribuciones de TFGe se estimarán en la muestra completa y luego se restringirán a aquellas sin evidencia de hipertensión, diabetes o evidencia urinaria de glomerulopatía. Como análisis secundario investigaremos la prevalencia de personas con una TFGe < 90ml/min restringido a aquellos sin hipertensión, diabetes, o evidencia urinaria de glomerulopatía, ajustada por edad, sexo y composición corporal.

La presentación de informes al centro de datos de DEGREE debe ajustarse a las directrices anteriores (28). Esto incluye la descripción del marco de muestreo, las características de la población, el método de muestreo, las tasas de respuesta y la metodología utilizada para las mediciones clínicas y de laboratorio. En el material complementario se presentan ejemplos de formularios de presentación de informes.

#### *Tamaño y potencia del estudio*

El tamaño del estudio requerido se estimó sobre la base de dos consideraciones: (i) obtener estimaciones razonablemente precisas de la TFGe en cada centro; (ii) tener poder estadístico suficiente para las comparaciones entre centros o entre subgrupos poblacionales. Los cálculos de potencia para ambas consideraciones se han hecho de dos maneras: (i) usar la TFGe como una variable continua (media, DT) para estimar las prevalencias de función renal deteriorada de la población y (ii) 'puntos de corte' para la TFGe. El objetivo general es disponer de suficiente poder estadístico para estimar la prevalencia y detectar diferencias poblacionales de importancia epidemiológica y para los servicios de salud.

En general, se ha elegido un tamaño de muestra recomendado de 1,000 participantes.

Estimaciones dentro de una sola población: Utilizando una medida continua si la TFGe media verdadera es de 110 ml/min (aunque se reconoce que este valor puede variar sustancialmente entre diferentes regiones), con una desviación típica (DT) de 30 ml/min es más del 95% probable que la media estimada estará entre 108 ml/min y 112 ml/min. Si suponemos una prevalencia "verdadera" de TFGe < 90ml/min de 5% en adultos menores de 60 años en Europa y EE.UU., entonces con un tamaño de muestra de 1,000 sujetos, es probable en un 95% que la prevalencia estimada será entre 3.6% y 6.4%.

Las comparaciones entre poblaciones: usando una medida continua si una población tiene una TFGe media 5 ml/min menor que en otra población, el estudio tendrá más del 95% de potencia para detectar esta diferencia. Para las comparaciones entre los subgrupos de población (por ejemplo, tres subgrupos de igual tamaño), el estudio tendrá más del 80% de potencia para detectar una diferencia de 7 ml/min en una TFGe media. Si un centro tiene una prevalencia de función renal deteriorada (TFGe < 90ml/min) del 5% y otro centro tiene el doble de riesgo (es decir, una prevalencia del 10%), entonces un tamaño de muestra de 1,000 sujetos proporcionará el 99% de potencia para detectar esta diferencia. Para las comparaciones dentro de los centros, entonces si los participantes del centro se dividen en tres grupos iguales, el estudio tendrá aproximadamente el 80% de poder para detectar la duplicación del riesgo al comparar dos de los tres subgrupos.

#### *Planes futuros*

Los estudios de prevalencia son la base sobre la cual se pueden determinar las poblaciones y el diseño del estudio para futuras investigaciones. Una vez que se haya establecido la variación en la distribución de la TFGe y las estimaciones de la prevalencia de la ERC y de la ERCcd, pueden llevarse a cabo estudios etiológicos diseñados adecuadamente. En colaboración con otros investigadores continuaremos desarrollando protocolos para estudios de seguimiento (examinando los roles de factores ocupacionales y ambientales) y estudios de intervención en poblaciones afectadas.

#### **Discusión**

##### *Debilidades*

Este estudio involucra encuestas transversales en lugar de medidas repetidas. Por lo tanto, puede identificar los patrones de población, pero no puede utilizarse para diagnosticar la ERCcd en individuos, ya que el diagnóstico clínico de la ERC por función renal disminuida requiere la estimación de la TFGe y de la proteinuria en dos ocasiones con al menos tres meses de diferencia (ya que una sola medición no excluye una insuficiencia renal aguda). Sin embargo, es improbable que la mayoría de los participantes tengan malestar agudo en una muestra de población. Por lo tanto, hay poca evidencia de que los casos de insuficiencia renal aguda (IRA) afectarían la distribución de la TFGe en su conjunto en la muestra del estudio.

Como se mencionó anteriormente, los principales desafíos de realizar comparaciones internacionales de la ERC son los de la estandarización de las mediciones de la creatinina sérica y los que rodean el sesgo diferencial utilizando las

ecuaciones para estimar la TFG al comparar los participantes del estudio de diferentes razas. Con respecto a la estimación de la TFG, esto es probable que sea un problema particular al caracterizar el extremo superior de la distribución de la TFG de la población más que estimar la prevalencia de la ERC avanzada. Sin embargo, como solo las comparaciones internacionales de la ERC avanzada requerirían tamaños de muestra exorbitantes, elegimos comparar toda la distribución de la TFG entre poblaciones.

Con los esfuerzos internacionales recientes, se superó ampliamente el obstáculo de la falta de normalización de la prueba de creatinina sérica entre los laboratorios. Sin embargo, no existen métodos validados para abordar el problema del sesgo diferencial en las ecuaciones de eTFG adecuadas para estudios epidemiológicos. En un intento de abordar lo que es probable que sea el mayor contribuyente al sesgo diferencial inherente a las ecuaciones de estimación de la TFG, el protocolo DEGREE incluye tanto la recolección de muestras para las futuras mediciones de cistatina C como la recolección de datos sobre la composición corporal y el consumo de carne informado por el participante. La bioimpedancia del cuerpo entero es un indicador simple pero razonable del índice de masa magra y debería permitir una comparación más sólida de la TFG entre las poblaciones. Se realizará un nuevo análisis de los conjuntos de datos, una vez que estén disponibles las ecuaciones de estimación mejoradas y validadas en las poblaciones pertinentes y/o las mediciones estandarizadas de cistatina C.

Dadas las implicaciones en los recursos por realizar los cocientes formales de albúmina/creatinina, en el protocolo básico, optamos por la opción más simple: el análisis de orina por tira reactiva. Estudios epidemiológicos a gran escala anteriores demostraron el valor predictivo de las mediciones de la tira reactiva de orina utilizando lectores electrónicos (recomendamos su utilización siempre que sea posible)(29). Sin embargo, si se dispusiera de recursos para almacenar muestras de orina, se podría explorar la posibilidad de medir los cocientes de albúmina/creatinina.

### *Gobernanza*

La estructura organizativa de DEGREE comprende un comité directivo (que incluye a los autores de este protocolo) coordinado por un ejecutivo (presidido por el primer autor y el último de este documento y que también incluye a los coautores KJ, JG, AS y RC-R). Un grupo de referencia asesorará al comité directivo. Los coordinadores regionales serán responsables de identificar a los investigadores principales y de facilitar a los investigadores locales. Estos coordinadores serán alentados a visitar los sitios de estudio. Las expresiones de interés sobre el grupo de referencia y los coordinadores regionales deben dirigirse al ejecutivo del estudio DEGREE. En general, las publicaciones sobre las comparaciones internacionales serán de autoría del grupo de estudio DEGREE, compuesto por miembros del comité directivo, coordinadores y un co-investigador de cada centro participante.

El ejecutivo de DEGREE está comprometido a maximizar el uso de un protocolo común para permitir comparaciones internacionales sólidas. Con este fin, se

promovió el proyecto - y así se continuará haciendo - y se presentó el fundamento subyacente al protocolo en varias reuniones internacionales, incluyendo el Taller de Nefropatía Mesoamericana 2015, la reunión del Instituto para el Desarrollo Global de 2016 sobre la ERCnt, el Taller de la Organización Mundial de la Salud 2016 sobre la ERCcd en Sri Lanka y la Conferencia de Epidemiología en Salud Ocupacional de 2016 (EPICOH, por sus siglas en inglés). Además, la colaboración de DEGREE continuará trabajando con las principales partes interesadas, que incluyen entre otras, el Consorcio sobre la Epidemia de Nefropatía en Centroamérica y México, la Sociedad Internacional de Nefrología y el Banco Interamericano de Desarrollo. El financiamiento se identificó a fines del compromiso y la comunicación. Pronto estará disponible un sitio web DEGREE, que alojará protocolos y otros recursos, a través del Centro para las Enfermedades No Transmisibles de la Escuela de Londres de Higiene y Medicina Tropical (<http://globalncds.lshtm.ac.uk>). Sin embargo, lo más importante es que la colaboración de DEGREE apoyará a los investigadores locales con capacitación y trabajo en red y los asistirá en obtener los recursos necesarios para llevar a cabo estos estudios.

#### *Módulos adicionales*

Otros módulos adicionales opcionales estarán disponibles a través del comité directivo de DEGREE. Específicamente, planeamos desarrollar herramientas que permitan captar las exposiciones ocupacionales y ambientales con el uso de herramientas estandarizadas.

#### **Conclusiones**

Presentamos aquí el protocolo de estudio DEGREE para medir los patrones de la TFGe de la población. Desarrollaremos módulos adicionales para estudios de seguimiento (por ejemplo, al examinar los roles de factores ocupacionales y ambientales) y para estudios de intervención en poblaciones afectadas. Incluso en la primera etapa del DEGREE, el uso de un protocolo de prevalencia común proporcionará información importante sobre los patrones de población y las tendencias temporales, lo que nos permitirá comprender mejor el alcance y la escala de la ERC y sus posibles causas. Esto proporcionará una base para nuevos esfuerzos para hacer frente a la epidemia de la enfermedad renal que afecta a las poblaciones desfavorecidas de todo el mundo.

#### **Declaraciones**

##### *Aprobación y consentimiento ético*

Se requerirá aprobación ética y consentimiento para participar para cada centro participante en el estudio DEGREE. Ver manuscrito para más detalles.

##### *Consentimiento para publicar*

Este documento fue visto y aprobado por todos los autores mencionados anteriormente y no está bajo consideración para su publicación en otro lugar.

##### *Disponibilidad de datos y materiales*

No hay datos disponibles aún. En el futuro los datos serán puestos a disposición por el ejecutivo de DEGREE, según se describe en el manuscrito.

### *Conflicto de intereses*

Los autores declaran que no tienen intereses en conflicto.

### *Financiamiento*

Este trabajo es parcialmente financiado en parte por el Wellcome Trust Institutional Strategic Support Fund (Fondo para el Apoyo Estratégico Institucional del Wellcome Trust), 097834/Z/11/B a través del Centre for Global Non-Communicable Diseases (Centro para las Enfermedades Globales No Transmisibles).

### *Contribuciones de los autores*

Todos los autores contribuyeron con la redacción del manuscrito y también con el concepto del protocolo y su diseño.

### *Agradecimientos*

N/A

### *Información sobre los autores*

Ver la página del título

### **Abreviaturas**

ERC	enfermedad renal crónica
CKD-EPI	enfermedad renal crónica - colaboración epidemiológica (por sus siglas en inglés)
ERCnT	enfermedad renal crónica de causas no tradicionales
ECRcd	enfermedad renal crónica de causa desconocida
DEGREE	disadvantaged population eGFR epidemiology study (estudio de epidemiología de la TFGe en población desfavorecida)
TFGe	tasa de filtración glomerular estimada
TFG	tasa de filtración glomerular
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Niñez)
LMIC	low-and middle-income country (país de ingresos medianos y bajos)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease (Modificación de la dieta en la enfermedad renal)

### References

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-72.

2. Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(3):506-20.
3. Jayatilake N, Mendis S, Maheepala P, Mehta FR, Team CKNRP. Chronic kidney disease of uncertain aetiology: prevalence and causative factors in a developing country. *BMC Nephrol*. 2013;14:180.
4. Singh AK, Farag YM, Mittal BV, Subramanian KK, Reddy SR, Acharya VN, et al. Epidemiology and risk factors of chronic kidney disease in India - results from the SEEK (Screening and Early Evaluation of Kidney Disease) study. *BMC Nephrol*. 2013;14:114.
5. El Minshawy O, Ghabrah T, El Bassuoni E. End-stage renal disease in Tabuk Area, Saudi Arabia: an epidemiological study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(1):192-5.
6. Barsoum RS. Burden of chronic kidney disease: North Africa. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(2):164-6.
7. Seck SM, Doupa D, Gueye L, Dia CA. Prevalence of chronic kidney disease and associated factors in senegalese populations: a community-based study in saint-louis. *Nephrourol Mon*. 2014;6(5):e19085.
8. Pearce N. Global epidemiology: the importance of international comparisons and collaborations. *Open Access Epidemiology*. 2013;1(2):15.
9. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483-91.

10. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW, Committee IS. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(1):10-6.
11. ISAAC;Pages<http://isaac.auckland.ac.nz/about/about.php> on 20/02/2016.
12. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2009;64(6):476-83.
13. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2007;62(9):758-66.
14. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(3):486-95.
15. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int.* 2011;79(5):555-62.
16. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report

- from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. Clin Chem. 2006;52(1):5-18.
17. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. Am J Kidney Dis. 2002;39(5):920-9.
  18. Mueller L, Pruemper C. Performance in Measurement of Serum Cystatin C by Laboratories Participating in the College of American Pathologists 2014 CYS Survey. Arch Pathol Lab Med. 2016;140(3):207.
  19. Praditpornsilpa K, Avihingsanon A, Chaiwatanarat T, Chaiyahong P, Wongsabut J, Ubolyam S, et al. Comparisons between validated estimated glomerular filtration rate equations and isotopic glomerular filtration rate in HIV patients. AIDS. 2012;26(14):1781-8.
  20. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. Kidney Int. 2009;75(6):652-60.
  21. Flury S, Trachsler J, Schwarz A, Ambuhl PM. Quantification of excretory renal function and urinary protein excretion by determination of body cell mass using bioimpedance analysis. BMC Nephrol. 2015;16:174.
  22. Donadio C, Lucchesi A, Tramonti G, Bianchi C. Creatinine clearance predicted from body cell mass is a good indicator of renal function. Kidney Int Suppl. 1997;63:S166-8.

23. Wells JC, Williams JE, Fewtrell M, Singhal A, Lucas A, Cole TJ. A simplified approach to analysing bio-electrical impedance data in epidemiological surveys. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(3):507-14.
24. Nightingale CM, Rudnicka AR, Owen CG, Donin AS, Newton SL, Furness CA, et al. Are ethnic and gender specific equations needed to derive fat free mass from bioelectrical impedance in children of South asian, black african-Caribbean and white European origin? Results of the assessment of body composition in children study. *PLoS One*. 2013;8(10):e76426.
25. Mafham MM, Niculescu-Duvaz I, Barron J, Emberson JR, Dockrell ME, Landray MJ, et al. A practical method of measuring glomerular filtration rate by iohexol clearance using dried capillary blood spots. *Nephron Clin Pract*. 2007;106(3):c104-12.
26. Organisation WH 2014;Pages<http://www.who.int/chp/steps/instrument/en/> on 08/03/2016 2016.
27. Field Laboratory Methods. In: Smith PGM, R. H., ed. *Field Trials of Health Interventions in Developing Countries*. 2 ed. Oxford: Oxford University Press; 1996:246 - 62.
28. Bruck K, Jager KJ, Dounousi E, Kainz A, Nitsch D, Arnlov J, et al. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: a systematic literature review. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 Suppl 4:iv6-16.
29. White SL, Yu R, Craig JC, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Diagnostic Accuracy of Urine Dipsticks for Detection of Albuminuria in the General Community. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011;58(1):19-28.

