

ARTICULO ORIGINAL

Correlación entre el aclaramiento de creatinina y la fórmula MDRD-4 en la estimación del filtrado glomerular

Correlation between creatinine clearance and MDRD-4 formula in the estimation of the glomerular filtrate

***Zenteno J, Sosa L, Samudio M, Ruíz I, Stanley J, Funes P**

Departamento de Análisis Clínicos. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud.
Universidad Nacional de Asunción, Paraguay

RESUMEN

La creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina (CrCl) son los métodos mayoritariamente empleados como medida del Filtrado Glomerular (FG), procedimientos no exentos de problemas tanto preanalíticos como analíticos. En los últimos años se viene proponiendo la utilización de fórmulas predictivas del FG. Buscamos comprobar la correlación entre el método analítico y el estimado por la ecuación de MDRD-4. Se estudiaron retrospectivamente 89 pacientes, con un promedio de 51 ± 14 años; 31 varones y 58 mujeres. Aunque la media del FG estimada por la fórmula MDRD-4 fue de 66 ± 28.83 ml/min y la obtenida con la depuración de creatinina fue de 62 ± 30.22 ml/min. ($p < 0.05$); se encontró una correlación positiva entre ambos métodos ($r = 0.796$; $p = 0.001$). En nuestra población la ecuación MDRD-4 presenta una buena equivalencia con el CrCl y podría utilizarse para evaluar la función renal en pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC).

Palabras clave: Filtrado glomerular, aclaramiento de creatinina, MDRD-4.

ABSTRACT

Serum creatinine and creatinine clearance (CrCl) methods are mostly used as measures of glomerular filtration (GF) and are procedures that are not exempt from both pre-analytical and analytical problems. In recent years, it has been proposed the use of predictive formulas of GF. In this study, we sought to verify the correlation between the analytical method and the estimated by the MDRD-4 formula. Eighty nine patients were studied retrospectively, they had a mean age of 51 ± 14 years and there were 31 males and 58 females. Though the mean GF estimated by the MRDR-4 formula was 66 ± 28.83 ml/min and the obtained by creatinine depuration was 62 ± 30.22 ml/min. ($p < 0.05$), a positive correlation between both methods was found ($r = 0.796$; $p = 0.001$). In our population, the MRDR-4 formula has a good equivalence with the CrCl and could be used to assess the renal function of patients at risk of developing chronic kidney disease (CKD).

Keywords: Glomerular filtration, Creatinine clearance, MDRD-4.

INTRODUCCION

La enfermedad renal crónica (ERC) es un grave problema de salud pública a nivel mundial (1). Al ser asintomática en sus fases iniciales, su detección depende de los métodos empleados para la evaluación del filtrado glomerular (FG) (2-4). Habitualmente, la evaluación del FG se realiza mediante la determinación de la concentración plasmática

Autor Correspondiente: Dr. Jorge Zenteno, Dpto. de Análisis Clínicos. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción

Email: aclinicos@iics.una.py, Tel/Fax: 021480185.Asunción-Paraguay

Fecha de recepción: Octubre de 2011, fecha de aceptación: Noviembre de 2011

de creatinina como prueba de primera elección y la medida del aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas en grupos seleccionados. La concentración de creatinina plasmática presenta una importante variabilidad biológica, que dificulta la utilización de valores de referencia poblacionales y una baja sensibilidad diagnóstica, siendo necesarios descensos importantes del FG para que se detecte un aumento de las concentraciones plasmáticas de creatinina. Por otro lado, el aclaramiento de creatinina conlleva importantes problemas logísticos, como la dificultad de obtener una recolección correcta de la orina minutada y la baja colaboración del paciente no concienciado (4-6).

Se han propuesto diversos algoritmos que permiten el estudio de la FG sin tener que recoger orina minutada. Los más frecuentemente empleados son el de Cockcroft-Gault y el basado en el Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study, siendo la ecuación de MDRD simplificada de 4 variables (MDRD-4), la más ampliamente recomendada, que ha sido validada en amplios grupos de población, arrojando muy buenas correlaciones(6-12).

Con la aplicación de estas fórmulas se ha puesto de manifiesto la existencia de un importante grupo de pacientes con insuficiencia renal oculta (IRO), caracterizados por niveles séricos de creatinina dentro del rango normal pero que con niveles de FG inferiores a 60 ml/mto/1,73m² (5-6,13). Este fenómeno se produce sobretodo en personas de edad avanzada ya que suele existir una sobrestimación de la función renal cuando ésta se evalúa a través de la creatinina sérica (14). Estos individuos son generalmente diagnosticados cuando aparecen los síntomas clínicos, encontrándose entonces en fases tan avanzadas que no permiten retrasar la entrada en diálisis (5,15).

Sin embargo en nuestro país la evaluación de la función glomerular se sigue realizando mediante el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas, a pesar de que actualmente varias sociedades de nefrología recomiendan la incorporación de los valores calculados por la ecuación del FG en todos los informes laboratoriales con pedido de creatinina sérica (2-5). El objetivo de nuestro estudio fue el de corroborar en nuestra población la correlación entre los valores de FG obtenidos mediante el estudio analítico del aclaramiento de creatinina y la ecuación de "MDRD" (ecuación predictiva del filtrado glomerular desarrollada durante el Estudio "Modificación de la Dieta en Enfermos Renales"); en pacientes con pedido de aclaramiento de creatinina.

MATERIALES Y METODOS

Estudio observacional retrospectivo, de corte transversal con componente analítico, de datos secundarios con muestreo no probabilístico de conveniencia. Se revisaron un total de 138 pacientes ambulatorios que se realizaron aclaramiento de creatinina por indicación médica en el departamento de Análisis Clínicos del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, desde Febrero del 2007 a Abril del 2008.

Fueron excluidos del análisis 49 pacientes por presentar hiperfiltración (aclaramiento mayor a 120ml/min) (n=15), medicación que interfiere con la prueba de aclaramiento de creatinina (n=4), infección urinaria (n=1) y edad menores de 18 (n=9) y mayor o igual a 75 años (n=20).

Las variables analizadas fueron la edad, el sexo, patología de base, nivel sérico de creatinina y el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas.

La concentración de creatinina en suero y en la orina de 24 horas fueron medidas en el Autoanalizador Metrolab 2300 Plus por el método cinético AA de Jaffé, Wiener lab, procedencia Argentina.

El aclaramiento de creatinina se calculó aplicando la fórmula (U*V/P), siendo U la concentración de creatinina en orina de 24 horas, V el volumen de orina y P la concentración de creatinina sérica. Con el valor de creatinina plasmática hallado y utilizando la fórmula MDRD-4 (*) se determinó el FG calculado.

(*) Fórmula de MDRD-4

FG estimado = $186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

Se consideró que los pacientes presentaban insuficiencia renal cuando la creatinina era mayor o igual a 1.2 mg/dl, entonces obtuvimos dos grupos de pacientes un grupo con niveles menores de 1.2 mg/dl y otro con niveles mayores o iguales a 1.2 mg/dl.

En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los pacientes, respetando las codificaciones hechas en el trabajo.

RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis 89 pacientes con un promedio de edad de 51 años (rango 19 a 74 años); 31 eran del sexo masculino y 58 del femenino. Con respecto a la enfermedad de base, 27 eran diabéticos hipertensos, 20 diabéticos tipo II, 12 lúpicos, 9 hipertensos, 11 con insuficiencia renal y 10 con otras patologías. El valor promedio de creatinina sérica fue de $1,28 \pm 0.66$ mg/dL, de la depuración de creatinina en orina de 24 horas fue 62 ± 30.22 y de la FG por MDRD-4 fue de 66 ± 28.83 mL/min (tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas, demográficas y laboratoriales de pacientes adultos ambulatorios que se realizaron aclaramiento de creatinina

Variables		
Sexo	Masculino	31 (35%)
	Femenino	58 (65%)
Edad promedio \pm DE		51 \pm 14 años
Patología	Diabetes e hipertensión	27 (30%)
	Diabetes tipo II	20 (23%)
	Lupus eritematoso sistémico	12 (14%)
	Hipertensión	9 (10%)
	Renales	11 (12%)
	Otras patologías (*)	10 (11%)
Creatinina (mg/dL) media \pm DS, rango		1.28 \pm 0.66 0.6 a 3.3
Depuración de creatinina (mL/min) media \pm DS, rango		62 \pm 30.22 7 a 120
FG por MDRD-4 (mL/min) media \pm DS, rango		66 \pm 28.83 20 a 138

(*) cáncer, enfermedad tiroidea, epilepsia, enfermedad hepática, úlcera y donante de riñón.

Los pacientes se encontraban con distintos grados de función renal de acuerdo a los valores del aclaramiento de creatinina. El 18% de los pacientes se encontraba en el estadio 4 o 5 (figura 1).

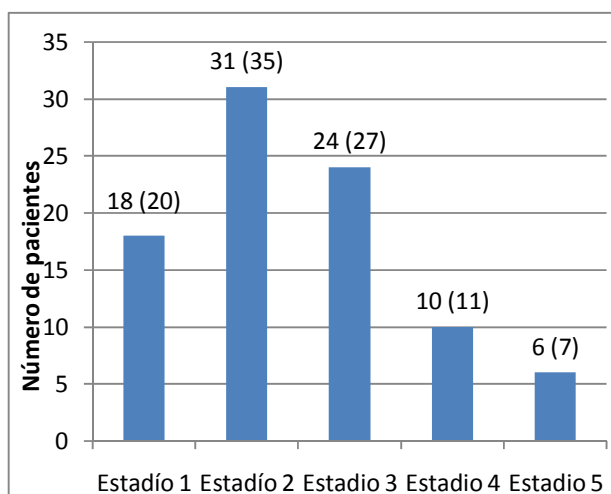


Figura 1. Distribución de los pacientes de acuerdo al estadio de la enfermedad renal crónica

En la tabla 2 se observa la concordancia entre los resultados de la depuración de creatinina en orina de 24 horas y el calculado por la fórmula MDRD-4 para la función renal.

Para los pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min la discordancia con el valor calculado fue del 100%; la discordancia fue por exceso. En el grupo con depuración entre 15 a 29 la discordancia fue del 50% por exceso; entre 30 y 59 fue también del 50%, (por exceso 41,6% y por defecto 8,3%). Entre 60-89 en igual porcentaje por exceso y por defecto 22,6%. Entre 90 a 120 la discordancia fue de 22,2% por exceso y 27,8% por defecto.

Tabla 2. Concordancia entre los resultados entre depuración de creatinina y MDRD-4

		Filtrado Glomerular por MDRD- 4 (mL/min)				
		15-29 (n=12)	30-59 (n=25)	60-89 (n=30)	90-120 (n=18)	121-140 (n=4)
Depuración de creatinina (mL/min)	<15 (n=6)	5 (83,3)	1 (16,7)	-	-	-
	15-29 (n=10)	5 (50,0)	5 (50,0)	-	-	-
	30-59 (n=24)	2 (8,3)	12 (50,0)	8 (33,3)	2 (8,3)	-
	60-89 (n=31)	-	7 (22,6)	17 (54,8)	7 (22,6)	-
	90-120 (n=18)	-	-	5 (27,8)	9 (50,0)	4 (22,2)

La correlación entre el FG estimado por la MDRD-4 y la depuración de creatinina fue significativa para todos los pacientes ($r= 0,796$; $p= 0,001$). En los dos grupos de pacientes diferenciados según los niveles de creatinina sérica, se observó diferencia en la correlación; el coeficiente de correlación r fue de 0,76; $p < 0,01$ para los pacientes con niveles de creatinina mayor o igual a 1,2 mg/dL y para los pacientes con niveles de creatinina menor a 1,2 mg/dL fue de 0,57; $p < 0,01$ (figura 2).

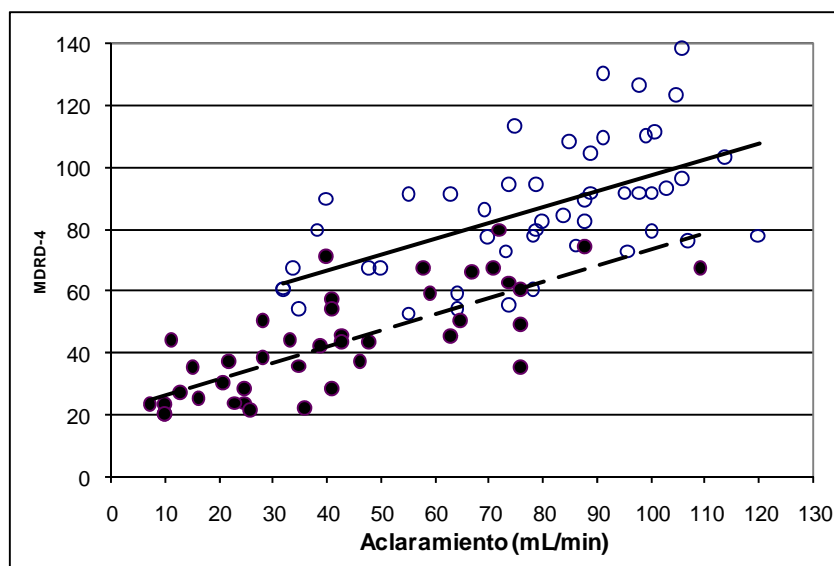


Figura 2. Correlación entre el filtrado glomerular estimado por la MDRD-4 y la depuración de creatinina en dos grupos de pacientes diferenciados según los niveles de creatinina sérica. Círculos negros y líneas de guiones representan a los pacientes con niveles de creatinina mayor o igual a 1,2 mg/dL ($r = 0,76$; $p < 0,01$) y círculos sin relleno y líneas continuas representan a los pacientes con niveles de creatinina menor a 1,2 mg/dL ($r = 0,57$; $p < 0,01$)

El gráfico de Bland-Altman (figura 3) mostró una tendencia a la sobreestimación de los valores calculados por MDRD-4 en relación a la depuración. La correlación entre la media y la diferencia porcentual del filtrado glomerular estimado por la MDRD-4 y la depuración de creatinina en dos grupos de pacientes diferenciados según los niveles de creatinina sérica fue significativa en los pacientes con niveles de creatinina mayor o igual a 1,2 mg/dL ($r = -0,515$; $p < 0,01$), sin embargo no fue significativa en los pacientes con niveles de creatinina menor a 1,2 mg/dL ($r = -0,136$; $p = 0,356$).

Se obtuvieron diferencias significativas entre los valores promedios de filtración glomerular estimado por la MDRD-4 ($66,46 \pm 28,8$ mL/min) y la depuración de creatinina ($61,89 \pm 30,2$ mL/min), valor de $p = 0,001$, prueba t pareada cuando se analizaron todos los pacientes. Sin embargo cuando se estratificaron a los pacientes de acuerdo a los niveles de creatinina sérica se observó que para los pacientes con niveles de creatinina mayor o igual a 1,2 mg/dL el valor promedio fue de $86,27 \pm 20,7$ mL/min por la MDRD-4 y $78,71 \pm 23,4$ mL/min por la depuración de creatinina, valor de $p = 0,001$; y en los pacientes con niveles de creatinina menor a 1,2 mg/dL. fue por $43,27 \pm 17,14$ mL/min la MDRD-4 y $42,2 \pm 25,1$ mL/min la depuración de creatinina, valor $p = 0,68$.

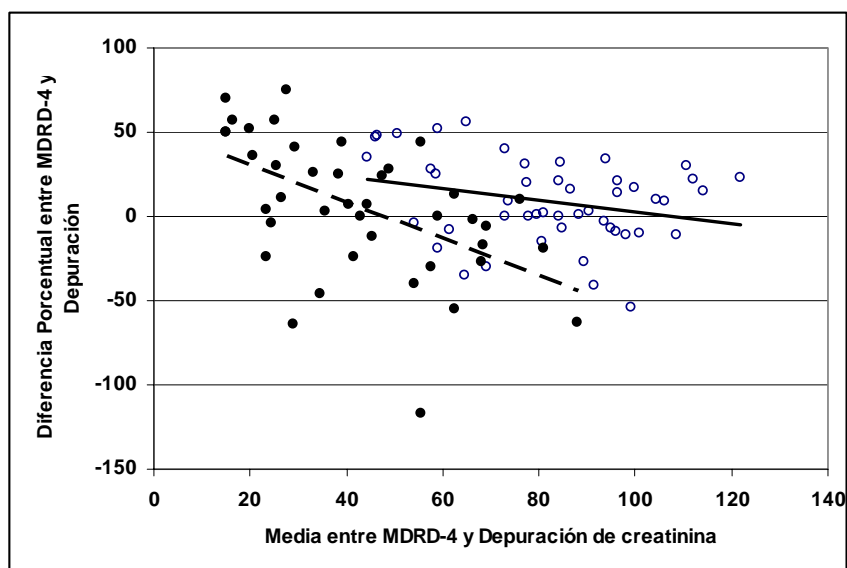


Figura 3. Gráfico de Bland-Altman. Correlación entre la media y la diferencia porcentual del filtrado glomerular estimado por la MDRD-4 y la depuración de creatinina en dos grupos de pacientes diferenciados según los niveles de creatinina sérica. Círculos negros y líneas de guiones representan a los pacientes con niveles de creatinina mayor o igual a 1,2 mg/dL ($r=-0,515$; $p<0,01$) y círculos sin relleno y líneas continuas representan a los pacientes con niveles de creatinina menor a 1,2 mg/dL ($r=-0,136$; $p=0,356$).

DISCUSION

Al igual que en otras investigaciones, como son las de Corte Arboleya y col., Caravaca F y cols. (8,16) encontramos una correlación significativa en la estimación del FG calculado mediante la fórmula MDRD-4 comparada con la depuración de creatinina en orina de 24 hs. como un indicador de la función renal.

La visión epidemiológica de la enfermedad renal crónica ha cambiado notablemente, restringida inicialmente a una patología de baja incidencia. En la actualidad afecta a un porcentaje significativo de la población debido fundamentalmente a que sus principales causas residen en trastornos de alta prevalencia como la diabetes, hipertensión arterial, glomerulopatías, obesidad, edad (>60 años) y todavía persiste un 27% de pacientes incorporados a diálisis sin causa etiológica establecida (1-5).

Dado que se ha demostrado que la fórmula MDRD-4 es un método fácil, práctico, confiable y de bajo costo, se sustenta su empleo para estimar la función renal principalmente en el grupo de pacientes con riesgo de desarrollar ERC.

La medida del filtrado glomerular mediante el aclaramiento de creatinina no es la medida de referencia debido a que una pequeña fracción de la creatinina se secreta en el túbulo, pero se considera el método de elección en la práctica habitual. Sin embargo, aunque metodológicamente no presenta mayores problemas el aspecto preanalítico no está adecuadamente resuelto ya que se precisa de la recolección de la orina por parte del paciente durante un tiempo determinado, que habitualmente son 24 horas. Esto genera muchos inconvenientes como ser la pérdida de diuresis con la defecación o no poder cumplir el tiempo de recolección necesario (7-10).

Todo ello hace que realizar un screening de la función renal en la población con esta medida sea difícil y aporte resultados poco fiables. Por ello se impone el empleo del algoritmo que permita el cálculo aproximado del filtrado glomerular a través de una medida de creatinina en suero y de otras variables demográficas.

Una limitación del presente estudio es haber utilizado la depuración de creatinina de 24 horas como patrón de oro para comprobar la correlación existente con la fórmula MDRD-4. La propia determinación analítica de la creatinina plasmática puede presentar problemas en el laboratorio, el método utilizado puede causar una elevación de hasta el 20% en la concentración de creatinina en algunas situaciones como la cetoacidosis diabética. La determinación aislada de la creatinina plasmática es el método de rutina más universal para valorar la función renal, pero su relación con el FG es pobre, sobre todo en ancianos y especialmente en mujeres. Estos datos justifican el interés de organismos y sociedades científicas por la introducción sistemática del valor del FG, estimado mediante ecuaciones, en los informes rutinarios de los laboratorios. La fórmula MDRD es la ecuación mejor validada y es la ecuación recomendada por la Sociedad Española de Nefrología, Así pues el clínico no debe utilizar la creatinina plasmática como única medida de estimación del filtrado glomerular. La falta de estandarización de los métodos de medida de la creatinina y las características de las poblaciones analizadas puede explicar algunos resultados discordantes con este estudio.

Las ecuación MDRD-4 es un procedimiento eficiente para la detección de la disminución del filtrado glomerular. La ecuación MDRD-4 es válida para el seguimiento de pacientes con insuficiencia renal en los estadios 3 y 4. La medida de la depuración de creatinina podría ser sustituida por la ecuación MDRD-4 en la mayoría de los casos. Lo que permitiría obtener resultados con mayor rapidez. La utilización de la ecuación MDRD-4 nos permitirá la detección temprana de la insuficiencia renal oculta.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cusumano AM, Inserra F. Enfermedad renal crónica: necesidad de implementar programas para su detección precoz y prevención de su progresión. *Rev. de Nefrol, Diálisis y Trasplante* 2007; 27(3): 113-8.
2. Grupo de trabajo sobre Función Renal de la SEQC, Grupo Acción Estratégica de la SEN. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en Adultos. *Química clínica* 2006; 25 (5): 423-30.
3. The Renal Association: The UK CKD Guidelines (2005). [Internet] [Consultado el 29 abril 2008]. Disponible en: <http://www.renal.org/CKD-guide/ckd.html>.
4. Gracia S, Montanez R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Orte LM, et al. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrol* 2006; 26 (6): 658-65.
5. Asociación de Prestadores de Hemodiálisis y Transplantes Renales del Centro (APHE y TRC). Córdoba, Argentina. Instructivo para médicos de primer nivel de atención. Programa de prevención y control de enfermedades renales. Estrategia de salud cardiovascular. cerebral, renal y endocrinometabólica. (Internet) (Consultado el 15 abril 2008). Disponible en www.cba.gov.ar/imagenes/fotos/apr_comp.pdf.
6. Rodrigo MP, Andrés MR. Detección de insuficiencia renal oculta en consulta de atención primaria mediante la aplicación de la ecuación MDRD-abreviada: análisis de 1.000 pacientes. *Nefrol* 2006; 26 (3): 339-43.
7. Levey AS, Bosh JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
8. Caravaca F, Arrobas M, Luna E, Naranjo M, Pizarro JL, Sánchez-Casado E. Diferencias entre la tasa de filtrado glomerular estimada por la ecuación MDRD y la media del aclaramiento de creatinina y urea en pacientes no seleccionados con insuficiencia renal terminal. *Nefrol* 2006; 22 (5): 432-37.
9. Klahr S, Levey AS, Beck GI, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-84.
10. Gimeno JA, Lou LM, Molinero E, Campos B, Boned B, Sánchez Vañó R. Concordancia entre las fórmulas de Cockcroft Gault y del estudio MDRD para estimar la tasa de filtración glomerular en pacientes con diabetes tipo 2. *Nefrol* 2006; 26 (5): 615-8.

11. Leyva Jiménez R, Alvarez Aguilar C, López Molina MG. Función renal en diabéticos tipo 2, determinada por fórmula de Cockcroft Gault y depuración de creatinina. *Rev Med IMSS* 2004; 42 (1): 5-10.
12. Fontseré Baldellou N. Validación de las ecuaciones predictivas del filtrado glomerular en pacientes adultos con enfermedad renal crónica. (Internet) (Consultado el 15 abril 2008). Disponible en http://www.tesisenxarxa.net/TESIS_UAB/AVAILABLE/TDX-0229108-163102//nfb1de1.
13. Peña Porta JM, De Vera Floristán CV, Bueno Lozano M. Insuficiencia renal oculta y prescripción de fármacos en paciente hospitalizados. *An Med Interna* 2007; 24 (5): 221-6.
14. Pedone C, Corsonello A, Antonelli Incalzi R. Estimating renal function in older people: a comparison of three formulas. *Age and Ageing* 2006; 35: 121-6.
15. Gutiérrez Gutiérrez C, Suárez Rodríguez JC. Nefropatía diabética: prevención o retraso por el médico general integral versus lamentos del nefrólogo. *Rev Cubana Med Gen Integr* (periódico en la Internet). 1997 Feb (citado 2008 Jun 10); 13(1): 19-27. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?>
16. Corte Arboleya Z, Valcarcel Piedra G, Cruz Iglesias E. Comparación del aclaramiento de creatinina y la fórmula MDRD-4 en la estimación del filtrado glomerular. *Revista: Boletín Informativo del Hospital San Agustín* 2008; 3:12-5.
17. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1): S1-S266.
18. Otero A, Abelleira A, Gayoso P. Enfermedad renal crónica oculta y factores de riesgo vascular asociados. Estudio epidemiológico. *Nefrología* 2005; 25:275-86.
19. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.