



ORIGINALES

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

F. Caravaca, M. Arrobas, E. Luna, M. Naranjo, J. L. Pizarro, E. Sánchez-Casado

Servicio Nefrología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

RESUMEN

La determinación del filtrado glomerular mediante ^{125}I -thalamato a 1.620 pacientes incluidos en el estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), permitió desarrollar una ecuación para estimar el filtrado glomerular sin la necesidad de recogida de orina, en la que la creatinina, nitrógeno ureico, albúmina sérica, edad, sexo y raza son las principales variables. El presente estudio compara el filtrado glomerular estimado por la fórmula MDRD con la media del aclaramiento de creatinina y urea en una población no seleccionada de pacientes con insuficiencia renal avanzada.

Fueron incluidos en el estudio 320 pacientes (163 varones) con insuficiencia renal avanzada que no habían iniciado diálisis. La edad media fue 63 ± 14 años. La nefropatía diabética fue la causa más prevalente de insuficiencia renal (25%). Se observó una comorbilidad significativa en 115 pacientes. En todos los pacientes se midió creatinina (Cr), urea y albúmina sérica. El aclaramiento de Cr (Ccr) y de urea (Cu) se determinaron mediante la recogida de orina de 24 horas. El filtrado glomerular fue estimado como la media de ambos aclaramientos (Ccr-Cu) corregidos a una superficie corporal de $1,73 \text{ m}^2$. La ecuación MDRD para la estimación del filtrado glomerular incluyó como variables la Cr, nitrógeno ureico, edad, sexo, y albúmina sérica. Mediante análisis de regresión lineal y el método de Bland-Altman se estableció el grado de correlación y similitud entre ambas estimaciones del filtrado glomerular fue analizada en aquellos subgrupos de pacientes que no habían sido incluidos en el estudio MDRD: mayores de 70 años, diabéticos y pacientes con procesos comórbidos.

Recibido: 14-II-2002.

En versión definitiva: 16-V-2002.

Aceptado: 20-V-2002.

Correspondencia: Dr. F. Caravaca

Servicio de Nefrología
Hospital Infanta Cristina

06080 Badajoz

E-mail: fcaravacam@senefro.org

El filtrado glomerular medio estimado por el Ccr-Cu y por la ecuación MDRD fueron respectivamente: $10,04 \pm 3,10$ ml/min/1,73 m² y $10,55 \pm 3,60$ ml/min/1,73 m² ($p < 0,0001$). Ambos parámetros se correlacionaron significativamente ($r = 0,76$, $p < 0,0001$). El filtrado glomerular estimado por la ecuación MDRD tendió a sobreestimar los valores más elevados de Ccr-Cu. La diferencia porcentual media entre ambas estimaciones fue de $6,5 \pm 23,6\%$. La ecuación MDRD sobreestimó significativamente el Ccr-Cu en pacientes mayores de 70 años (sobreestimación media 15%), varones (10%), diabéticos (10%), y principalmente en aquellos pacientes con comorbilidad (17%).

En conclusión, el filtrado glomerular estimado por la ecuación MDRD es muy similar al Ccr-Cu en pacientes jóvenes sin comorbilidad. Sin embargo, en ancianos con procesos comórbidos, la ecuación MDRD sobreestima significativamente el Ccr-Cu.

Palabras clave: **Aclaramiento creatinina. Filtrado glomerular. Insuficiencia renal.**

THE GLOMERULAR FILTRATION RATE ESTIMATED BY MDRD PREDICTIVE EQUATION IN UNSELECTED END-STAGE RENAL FAILURE PATIENTS: DIFFERENCES FROM AVERAGE OF CREATININE AND UREA CLEARANCES

SUMMARY

From the results of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study, a prediction equation for a more accurate estimate of glomerular filtration rate (GFR) was developed. The present study aims to compare the GFR estimated by MDRD formula and that calculated by the average of creatinine and urea clearances in unselected patients with advanced renal failure.

The study group consisted of 320 (163 males) with advanced renal failure not yet on dialysis. Their mean age was 63 ± 14 years. Diabetic nephropathy was the most common etiology of renal failure (25%). Significant comorbidity was observed in 115 patients. Serum creatinine (Cr), urea and albumin were determined in all patients. Creatinine (Ccr) and urea clearance (Cu) were calculated on a 24-hour urine collection. The GFR was estimated by summing Ccr and Cu, and dividing by two (Ccr-Cu). The clearances were corrected for a body surface area of 1,73 m². The MDRD formula for the estimation of GFR included the following parameters: serum Cr, BUN, age, gender and serum albumin. Linear regression analysis and Bland-Altman plot were utilized to establish the degree of correlation and agreement between both estimations of GFR. The percent differences between the two estimations of GFR was especially analyzed in those subgroups of patients which were not included in the MDRD study (patients older than 70 years, diabetics and those with comorbid conditions).

The mean GFR estimated by Ccr-Cu and by MDRD formula were 10.04 ± 3.10 ml/min and 10.55 ± 3.60 ml/min, respectively ($p < 0.0001$). The two parameters correlated significantly ($R = 0.76$, $p < 0.0001$). GFR by the MDRD formula tended to overestimate the highest values of Ccr-Cu. The mean percent difference between both methods was 6.5 ± 23.6 . MDRD predictive equation overestimated significantly Ccr-Cu in patients older than 70 years (mean overestimation of 15%), males (10%), diabetics (10%), and mainly in patients with comorbidity (17%).

In conclusion, the GFR estimated by MDRD formula is very similar to Ccr-Cu in young uremic patients without comorbidity. However, major discrepancies between these two methods could be observed in older patients, and mainly in those with comorbidity.

Key words: **Chronic renal failure. Creatinine clearance. Glomerular filtration rate.**

INTRODUCCIÓN

El filtrado glomerular es el parámetro más preciso para valorar la función renal. El grado de precisión de la creatinina sérica como marcador indirecto del filtrado glomerular es muy limitado^{1,2}. En 1976, Crockcroft y Gault publicaron una ecuación predictiva del aclaramiento de creatinina en la que la creatinina sérica, la edad, el peso corporal y el sexo se incluyeron como variables predictivas³. Aunque esta fórmula ha tenido una amplia difusión, su utilización en pacientes con insuficiencia renal avanzada ofrece resultados poco fiables.

Las características de la población que desarrolla insuficiencia renal terminal ha experimentado cambios notables en las últimas dos décadas. En el momento actual, una gran proporción de pacientes que inician tratamiento con diálisis son ancianos, están más desnutridos y sufren un mayor número y severidad de procesos comórbidos que los pacientes que iniciaban diálisis hace dos décadas. Estos factores podrían explicar las discrepancias que se pueden encontrar en la actualidad entre el aclaramiento de creatinina real y el estimado con la fórmula de Crockcroft y Gault, basada originalmente en una población sin las características antes mencionadas.

A principios de la década de los 90 se realizó un amplio estudio multicéntrico para evaluar el efecto de la restricción proteica en la dieta sobre la progresión de la insuficiencia renal: the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study⁴. Durante el período preliminar del estudio, se midió el filtrado glomerular mediante el aclaramiento renal de ¹²⁵I-iothalamato a 1.628 pacientes. Utilizando esta medida del filtrado glomerular como estándar de máxima fiabilidad, se desarrolló una ecuación predictiva en la que la edad, el sexo, la raza, la creatinina, el nitrógeno ureico, y la albúmina sérica, fueron las mejores variables predictivas⁵.

Esta fórmula ha sido ampliamente aceptada, y está siendo utilizada en investigaciones clínicas como único método para estimar el filtrado glomerular⁶⁻⁸. No obstante, cuando se utiliza esta fórmula en una población no seleccionada con insuficiencia renal debe tenerse en cuenta el hecho de que la población incluida en el estudio MDRD fue muy seleccionada⁴. Pacientes mayores de 70 años, diabéticos en tratamiento con insulina, pacientes con creatinina superior a 7 mg/dl, y aquellos que padecían otro «proceso crónico», no fueron incluidos en este estudio.

El objetivo del presente estudio es comparar el filtrado glomerular estimado mediante la fórmula MDRD con el obtenido a través de la medición del aclaramiento de creatinina y urea en 320 pacientes

no seleccionados con insuficiencia renal avanzada en situación prediálisis. El grado de similitud entre ambas formas de estimar el filtrado glomerular y los principales determinantes de las diferencias son analizados.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron 320 pacientes (163 varones), con insuficiencia renal avanzada que no habían comenzado tratamiento con diálisis. Estos pacientes habían sido remitidos a la consulta prediálisis durante el período comprendido entre octubre 1996 y febrero 2001. La edad media fue de 63 ± 14 años, con rangos entre 16 y 86 años.

La etiología de la insuficiencia renal fue: origen no filiado (56), glomerulonefritis primarias (59), nefropatía diabética (82), nefritis intersticial crónica (65), enfermedad poliquística (27), nefropatía isquémica (21), y otras nefropatías (10). Además de los 82 pacientes con nefropatía diabética, otros 16 pacientes con otras nefropatías padecían diabetes mellitus. Así el total de pacientes diabéticos fue de 98 (30,4%), 90 de los cuales recibían tratamiento con insulina.

Cuarenta y tres pacientes presentaban síndrome nefrótico, y 10 de ellos tenían una proteinuria superior a 10 g/24 horas. En 115 pacientes se diagnosticaron otros procesos comórbidos asociados a la insuficiencia renal. Estos procesos incluían: aterosclerosis severa con complicaciones isquémicas, procesos inflamatorios o infecciosos crónicos, tumores malignos, amiloidosis, u otro fallo de órgano (insuficiencia cardíaca, hepática o enfermedad pulmonar). Catorce pacientes se encontraban en tratamiento con corticoides.

Determinación del filtrado glomerular

Todos los pacientes recogieron la orina durante las 24 horas previas a la realización de las pruebas analíticas. Antes de la recogida de la orina, cada paciente fue instruido sobre como recoger correctamente esta orina. En la consulta, el paciente fue interrogado sobre la incidencia de algún fallo en la recogida de la orina. Finalmente, cuando se obtuvo el estudio analítico, se determinó el cociente de excreción total de creatinina urinaria / peso ideal del paciente. Si el paciente reconocía algún fallo en la recolección de orina, o si existió discrepancia entre el cociente excreción de creatinina / peso ideal con las medidas antropométricas, o si el cultivo de orina detectó infección o contaminación urinaria, el estudio fue rechazado y repetido.

Las concentraciones de urea, creatinina y proteínas fueron medidas en muestras de la orina recogida las 24 horas previas al análisis. La determinación de urea y creatinina en suero (Hitachi, Boehringer, Alemania) fueron utilizadas para calcular el aclaramiento de creatinina (Ccr) y de urea (Cu) mediante la fórmula convencional. La media aritmética del Ccr y Cu (Ccr-Cu) fue considerada como parámetro más aproximado al filtrado glomerular real⁹. Este aclaramiento fue corregido a una superficie corporal de 1,73 m².

La fórmula MDRD utilizada para estimar el filtrado glomerular fue⁵:

$$\text{Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 170 \times [\text{creatinina sérica, mg/dl}]^{-0,999} \times [\text{Edad, años}]^{-0,176} \times [0,762 \text{ si sexo femenino}] \times [\text{nitrogen ureico sérico, mg/dl}]^{-0,170} \times [\text{albumin sérica, g/dl}]^{+0,318}$$

No hubo diferencias raciales entre los pacientes estudiados, y ninguno de ellos era de raza negra. La albúmina sérica fue determinada mediante nefelometría.

Diseño del estudio y análisis estadístico

Se realizó un análisis de correlación lineal entre ambas estimaciones del filtrado glomerular. El método de Bland-Altman, en el que la diferencia entre el filtrado glomerular estimado por el Ccr-Cu y la fórmula de MDRD, es correlacionado con la media de ambas estimaciones del filtrado glomerular, fue utilizado para analizar la similitud de los resultados obtenidos por ambos métodos¹⁰.

Las diferencias entre las medias obtenidas por ambos métodos se compararon utilizando el test t para datos pareadas. Para la comparación entre subgrupos de las diferencias porcentales obtenidas entre ambos métodos se utilizó el t test para datos no pareados, o el test de Mann-Whitney, cuando las variables no tenían una distribución normal.

Algunas variables fueron analizadas como potenciales determinantes de la discrepancia entre ambos métodos. Estas variables fueron escogidas por ser las características clínicas no recogidas en el estudio MDRD⁴: edad superior a 70 años, diabéticos con insulina, y presencia de comorbilidad. Además, se estudiaron las diferencias según el sexo y la presencia de síndrome nefrótico.

RESULTADOS

Las principales características bioquímicas del grupo estudiado se muestran en la tabla I. La tasa media de filtrado glomerular estimada mediante Ccr-

Tabla I. Principales parámetros bioquímicos del grupo estudiado

Creatinina sérica (mg/dl)	5,55 ± 1,87
Nitrógeno ureico (mg/dl)	83,9 ± 24,1
Albúmina sérica (g/dl)	3,83 ± 0,52
Aclaramiento creatinina (ml/min/1,73 m ²)	13,53 ± 4,49
Aclaramiento urea (ml/min/1,73 m ²)	6,57 ± 2,05
Media aclaramiento creatinina y urea (ml/min/1,73 m ²)	10,04 ± 3,10
Filtrado glomerular estimado por MDRD (ml/min/1,73 m ²)	10,55 ± 3,60

Cu y la fórmula MDRD fueron: 10,04 ± 3,10 y 10,55 ± 3,60 ml/min, respectivamente (p < 0,0001, t test datos pareados).

Ambas formas de estimación del filtrado glomerular se correlacionaron entre sí de forma muy significativa (r = 0,76, p < 0,0001) (fig. 1). El gráfico de Bland-Altman (fig. 2), mostró una tendencia a la sobreestimación de los valores más elevados de Ccr-Cu por el obtenido mediante la ecuación MDRD.

La diferencia porcentual media entre la tasa de filtrado glomerular estimada por la fórmula MDRD y el Ccr-Cu en el total de pacientes estudiados fue de 6,5 ± 23,6%. La diferencia porcentual media entre la tasa de filtrado glomerular estimada por la fórmula MDRD y el Ccr-Cu en los 104 pacientes mayores de 70 años fue 15,2 ± 22,2%, mientras que en el resto de pacientes más jóvenes fue 2,3 ± 23,1 (p < 0,0001). En mujeres, la diferencia porcentual

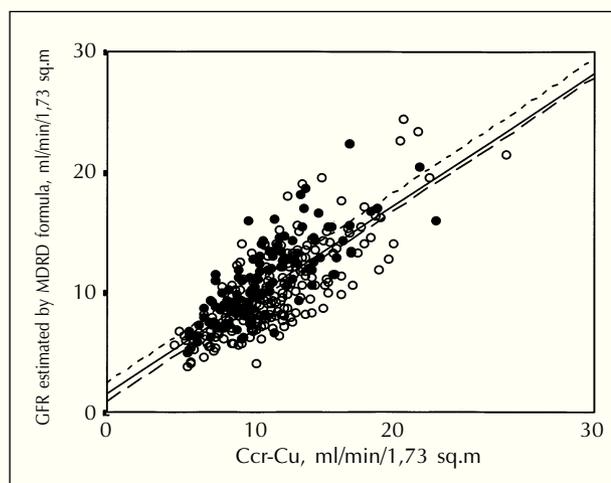


Fig. 1.—Correlación entre el filtrado glomerular estimado por la ecuación MDRD y la media de los aclaramientos de creatinina y urea (Ccr-Cu). En el gráfico pueden identificarse los pacientes con comorbilidad (círculos negros y línea de guiones cortos). La línea continua representa la recta de regresión del grupo total (r = 0,76, p < 0,0001).

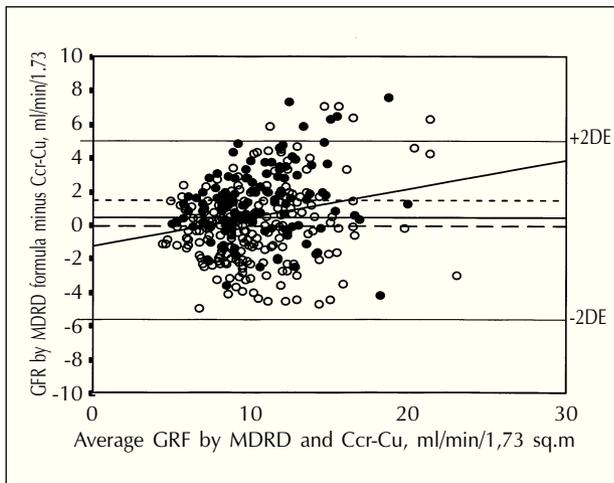


Fig. 2.—Gráfico de Bland-Altman. Se observa una correlación significativa entre la media y la diferencia entre ambos métodos ($r = 0,24$, $p < 0,0001$), indicando un sesgo sistemático en los pacientes con Ccr-Cu más elevados. En el gráfico se pueden identificar la media de la línea de referencia Y para pacientes con comorbilidad (círculos negros y línea de guiones cortos), y para pacientes sin comorbilidad (círculos blancos y línea guiones largos). Los límites de dos desviaciones estándar están indicados en el gráfico.

fue $2,4 \pm 22,30\%$, mientras que en varones fue $10,4 \pm 24,2\%$ ($p = 0,0004$). En pacientes diabéticos fue $10,5 \pm 24,4$, y en los no diabéticos de $4,6 \pm 23,0\%$ ($p = 0,038$). Las mayores diferencias entre ambas estimaciones de la tasa de filtrado glomerular se observaron entre los pacientes con o sin comorbilidad (figs. 1 y 2). La diferencia porcentual media entre la tasa de filtrado glomerular estimada por la fórmula MDRD y el Ccr-Cu en pacientes con comorbilidad fue de $17,2 \pm 21,3\%$, mientras que en los pacientes sin comorbilidad fue de $0,50 \pm 22,7\%$ ($p < 0,0001$). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con o sin síndrome nefrótico.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio indican que la estimación de la tasa de filtrado glomerular mediante la fórmula MDRD se correlaciona muy significativamente y es bastante similar al método más convencional de estimar el filtrado glomerular, como es el Ccr-Cu. Sin embargo, pueden observarse diferencias notables entre ambas estimaciones del filtrado glomerular en pacientes mayores de 70 años, en varones, en diabéticos, y principalmente en aquellos con procesos comórbidos asociados a la insuficiencia renal.

Ya que en el presente estudio no se midió la tasa de filtrado glomerular por alguno de los métodos que pueden considerarse estándar de máxima fiabilidad, no es posible concluir que uno de estos métodos es mejor que el otro para estimar el filtrado glomerular. No obstante, el hecho de que exista una diferencia sistemática y significativa entre estos dos métodos en varios subgrupos del total de pacientes estudiados, sugiere que uno de los dos ofrece resultados que podrían estar sesgados cuando se utiliza en una población no seleccionada con insuficiencia renal avanzada.

El aclaramiento de creatinina y la media del aclaramiento de creatinina y urea suelen sobreestimar el filtrado glomerular cuando éste se determina mediante el aclaramiento renal de ^{125}I -thalamato^{5,11}. Ya que la ecuación predictiva MDRD intenta reflejar el aclaramiento renal de ^{125}I -thalamato, hubiera sido esperable que el Ccr-Cu sobreestimara el filtrado glomerular calculado por la fórmula MDRD. Sin embargo, los resultados del presente estudio muestran lo contrario.

La mayor edad de los pacientes, la diabetes, y los procesos comórbidos son determinantes potenciales del desarrollo de grados más severos de desnutrición y reducción de la masa magra en pacientes con insuficiencia renal¹². La pérdida de masa muscular altera la relación entre creatinina sérica y función renal. Una de las variables con más peso en la ecuación MDRD es la creatinina sérica. Debido a que las características clínicas anteriormente citadas fueron excluidas en el estudio MDRD, la ecuación predictiva derivada de esta población de pacientes con insuficiencia renal podría ofrecer resultados sesgados cuando se aplica en determinados subgrupos de pacientes.

En la actualidad, la decisión de cuando comenzar diálisis se basa fundamentalmente en los datos del filtrado glomerular o aclaramiento de creatinina junto con las manifestaciones clínicas del paciente¹³. Estudios clínicos recientes en los que la fórmula MDRD fue utilizada en población no seleccionada con insuficiencia renal como único método para determinar el filtrado glomerular⁶⁻⁸, sugieren que podrían existir diferencias significativas en la tasa de filtrado glomerular con la que se inicia la diálisis según el sexo o la existencia de procesos comórbidos. Según estos estudios, las mujeres empezarían diálisis con una tasa de filtrado glomerular significativamente menor que la de los varones (según la fórmula MDRD). También los pacientes con procesos comórbidos iniciarían diálisis con unas tasas de filtrado glomerular significativamente más altas que los pacientes sin comorbilidad.

Si asumimos que las diferencias entre las estimaciones del filtrado glomerular mediante la fórmula MDRD y el Ccr-Cu observadas en el presente estudio hubieran sido similares en los estudios antes citados, no se habrían encontrado diferencias significativas en el Ccr-Cu con el que comienzan diálisis las mujeres o los hombres, o los pacientes con o sin procesos comórbidos.

Si en el futuro esta fórmula es adoptada como método único de estimación del filtrado glomerular en población no seleccionada con insuficiencia renal avanzada, podría existir el riesgo de iniciar diálisis con Ccr-Cu más reducidos en varones, añosos y con procesos comórbidos.

En conclusión, el método de estimación del filtrado glomerular mediante la fórmula MDRD es muy similar al Ccr-Cu en pacientes jóvenes sin procesos comórbidos. Sin embargo en pacientes ancianos y con procesos comórbidos, la fórmula MDRD sobreestima significativamente el Ccr-Cu. Estos resultados sugieren que en pacientes ancianos con procesos comórbidos se debería utilizar algún método adicional a la fórmula MDRD para la estimación del filtrado glomerular. Desde un punto de vista práctico, no obstante, diferencias del 15-20% en las tasas de filtrado glomerular inferiores a 10-15 ml/min suponen cifras absolutas despreciables, que no deberían influir importantemente en decisiones tales como la necesidad de inicio de diálisis en un determinado paciente. Por el contrario, el uso de la fórmula MDRD como único método de estimación del filtrado glomerular en grandes grupos de pacientes con insuficiencia renal terminal no seleccionados podría generar confusión por la potencial discrepancia con otros métodos de estimación del filtrado glomerular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levey AS: Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 38: 167-184, 1990.
2. Perrone RD, Madias NE, Levey AS: Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38: 1933-1953, 1990.
3. Crockcroft D, Gault M: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41, 1976.
4. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330: 877-884, 1994.
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: a more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 130: 461-470, 1999.
6. Obrador GT, Arora P, Kausz AT, Ruthazer R, Pereira BJG, Levey AS: Level of renal function at the initiation of dialysis in the U.S. end-stage renal disease population. *Kidney Int* 56: 2227-2235, 1999.
7. Kausz AT, Obrador GT, Arora P, Ruthazer R, Levey AS, Pereira BJG: Late initiation of dialysis among women and ethnic minorities in the United States. *J Am Soc Nephrol* 11: 2351-2357, 2000.
8. Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA, Hulbert-Shearin T, Jones CA, Bloembergen WE: Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 11: 556-564, 2000.
9. Lubowitz H, Slatopolsky E, Shankel S, Rieselbach RE, Bricker NS: Glomerular filtration rate. Determination in patients with chronic renal disease. *JAMA* 199: 252-256, 1967.
10. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1: 307-310, 1986.
11. Brouhard BH, Travis LB, Cunningham RJ, Berger M, Carvajal HF: Simultaneous iothalamate, creatinine and urea clearances in children with renal disease. *Pediatrics* 59: 219-223, 1977.
12. Ikizler TA, Hakim RM: Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 50: 343-357, 1996.