

COMPORTAMIENTO DE LAS FÓRMULAS MDRD Y CKD-EPI CON RESPECTO AL CLEARANCE DE CREATININA EN UNA POBLACIÓN DIABÉTICA Y/O HIPERTENSA Y DETECCIÓN DE ALBUMINURIA COMO MARCADOR PRECOZ DE ENFERMEDAD RENAL

Malacalza, P¹
Ruiz Pecchio, A M¹ Ponte, M G¹
Meunier, E¹

1-Laboratorio de Nefrología y Medio Interno, Hospital Nacional de Clínicas,
Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.
Año 2016- Santa Rosa 1564, 5003 Córdoba, Argentina -
labnefrohnc@hotmail.com

Correspondencia: Pauli_m6@yahoo.com.ar- 0351-153456771

RESUMEN

Introducción: Evaluar la función renal (FR) en individuos con Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensión Arterial (HTA) mediante la medición del índice de filtración glomerular (IFG), es importante para la detección precoz de la enfermedad renal crónica (ERC) y evitar así su progresión. **Objetivos:** Comparar las fórmulas para estimación del clearance de creatinina (Clcr), con el clearance de creatinina medido (Clcrm) en una población diabética y/o hipertensa para evaluar su utilidad clínica y determinar la presencia de albuminuria como otro indicador de enfermedad renal precoz. **Materiales y métodos:** Se midieron la creatinina sérica y urinaria y calcularon; Clcrm y fórmulas: Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) y Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Se evaluaron 230 pacientes, 109 hombres (47.39%) con una media de 57 años y 121 mujeres (52.61%) con una media de 56 años, diabéticos y/o hipertensos. Cada grupo se dividió en: función renal normal (FRN), Clcrm 60-120 ml/min/1.73m², (58.72% hombres, 66.12% mujeres); Hiperfiltración, Clcrm > 120 ml/min/1.73m² (22.93% hombres y 18.18% mujeres) e insuficiencia renal crónica (IRC), Clcrm < 60 ml/min/1.73m² (18.35% hombres y 17.70% mujeres). Se evaluó la presencia de Albuminuria clínica mediante la relación Albúmina/Creatinina (mgAlb/grCreat). **Resultados:** Los pacientes con FRN e hiperfiltración, para ambos sexos, obtuvieron una diferencia significativa (p<0.05) entre el Clcrm y fórmulas. En el grupo con IRC la diferencia entre Clcrm y fórmulas no fue significativo (p>0.05) en ambos sexos. Hubo Albuminuria clínica (30-300mg/g), en un 30% para ambos sexos sin diferencia significativa. **Conclusiones:** El Clcrm demostró ser mejor opción frente a las fórmulas en el grupo con FRN e hiperfiltración para ambos sexos. En los pacientes con IRC, el Clcrm se muestra similar a las fórmulas. La Albuminuria encontrada incluye a este grupo en riesgo precoz cardiovascular y renal.

Palabras Claves: Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial, Clearance de creatinina, MDRD, CKD-EPI, Sobrepeso.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es un problema de salud que está alcanzando cifras muy elevadas en todo el mundo, según datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2003-2006, la prevalencia de la diabetes es de aproximadamente un 11% en el mundo (23.6 millones de personas). En lo que se refiere a América del Sur, el número estimado actual de diabéticos es 15.6 millones y el aumento estimado será 44% para el 2020. Más del 90% de los diabéticos sufren DM tipo 2 (1).

La valoración de la función renal en individuos con DM es muy importante, debido a que la nefropatía diabética (ND) constituye la mayor causa de enfermedad renal crónica (ERC) en el mundo. Aproximadamente el 46% de los pacientes diabéticos desarrollan ND, siendo este el diagnóstico más común entre los pacientes que requieren terapia de reemplazo renal (2). Con respecto a la hipertensión arterial (HTA), el riñón es uno de los órganos diana que sufre las consecuencias del mal control de la misma. En los últimos años se ha incrementado el porcentaje de pacientes que ingresan en programa de diálisis crónica con el diagnóstico de nefroangiosclerosis hipertensiva. Aunque el control de la presión arterial (PA) reduce la morbilidad renal en el hipertenso esencial, diversos estudios indican que no siempre basta con el control de la misma para prevenir el daño renal (3). Está claramente demostrado que la coexistencia de DM y de HTA, aumenta en forma sustancial el riesgo de daño a órgano blanco, especialmente el riñón, y son mayores las posibilidades de adquirir enfermedades cardiovasculares (4). La detección precoz y el buen diagnóstico de estas enfermedades, a través de una correcta evaluación de la función renal y su interpretación, favorecen la posibilidad de un mejor tratamiento y son esenciales para evitar o disminuir su progresión a una ERC. En este contexto la medición del índice de filtración glomerular (IFG) en formas directas o indirectas, contribuye en parte a esta evaluación.

Durante muchos años en la práctica clínica la medición de la creatinina en plasma ha sido el método más utilizado para evaluar funcionalismo renal en forma genérica. Sin embargo se ha demostrado que niveles normales de ésta pueden ser acompañados por una función renal disminuída, convirtiéndola en un parámetro menos sensible para la detección de disfunción renal (4). Hoy se sabe que es necesaria una reducción del 50% de la función renal para que los valores de creatinina superen los límites considerados normales (5).

Habitualmente se calcula el clearance de creatinina (Clcr) a partir de la creatinina contenida en la orina de 24hs con una única medición de creatinina sérica: $Clcr = Cr_u \times V / Cr_s$ (Cr_u : creatininuria en mg/dl, V : volumen minuto urinario en ml/min. y Cr_s : concentración sérica de creatinina en mg/dl). No obstante, asumiendo que la excreción de creatinina está en equilibrio con su producción y como la producción de creatinina puede valorarse a partir de la edad, del sexo y del tamaño corporal, conociendo estas variables y el nivel sérico de creatinina, puede calcularse el Clcr sin recolección de orina, a través de fórmulas.

El principal antecedente se remonta a 1976 cuando Cockcroft y Gault propusieron su fórmula para estimar el IFG. Ésta, en conjunto con la depuración de creatinina en orina de 24 horas, fue durante mucho tiempo la única alternativa utilizada en la práctica clínica. Sin embargo, ambas sobrestiman el IFG en pacientes con ERC (6). Con el tiempo Levey y col. crearon una nueva fórmula derivada del estudio Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) en la cual incluyeron factores como: edad, raza, sexo, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre y albúmina sérica. La MDRD fue originalmente desarrollada en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), lo cual limita su validez ya que la mayoría de las personas fueron de raza blanca, sin DM y con un IFG menor a 60 ml/min/1.73m². El principal sesgo que se demostró fue que el funcionamiento de la

fórmula disminuye conforme aumenta la IFG, lo cual sobrestima la prevalencia de la IRC (7).

Por ese motivo, el mismo grupo de investigadores creó una nueva fórmula, CKD-EPI. El 71% de las personas incluidas en este estudio eran consideradas de alto riesgo para ERC y el 29% presentaba DM tipo 2. Por otra parte el 60% eran de raza blanca y la edad promedio fue de 47 años. Las variables significativas al análisis fueron: edad, sexo, raza y creatinina sérica estandarizada. Como resultado del análisis se observó un comportamiento similar al de la MDRD en población con ERC (definida como un IFG < 60 ml/min/1.73m²), pero mejor en población con IFG > 60 ml/min/1.73m². CKD-EPI mostró una reducción del sesgo de la ecuación MDRD-4 con mejora de la imprecisión global, especialmente importante en el rango de valores entre 60-89 ml/min/1.73 m²; según estos autores la ecuación CKD-EPI podría reemplazar a la MDRD-4 IDMS en el uso clínico rutinario en el futuro (8).

Estas consideraciones y escasos estudios epidemiológicos a nivel nacional impulsaron la realización de este trabajo, donde se evaluó el comportamiento de las fórmulas MDRD y CKD-EPI frente al Clcr en pacientes diabéticos y/o hipertensos. Por último se determinó la presencia de albuminuria clínica para estos pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo observacional de corte transversal sobre una población diabética y/o hipertensa ambulatoria que concurrió al Hospital Nacional de Clínicas de la ciudad de Córdoba desde el año 2011 al 2015 para evaluación de parámetros de funcionalismo renal. Los criterios de exclusión fueron pacientes de edad menor a 45 años (corresponden a < del 1% de la población que concurre a dicho hospital) y presencia de patologías diferentes a DM o HTA. Se incluyó en el estudio un paciente

con pre-eclampsia y otro con amputación por complicaciones diabéticas. Se registraron datos antropométricos de edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y superficie corporal (SC). Los datos se obtuvieron de la base de datos del Laboratorio de Nefrología y Medio Interno del Hospital Nacional de Clínicas de la ciudad de Córdoba y se analizaron un total de 230 pacientes, dividiéndose en dos grupos de 109 hombres (47.39%) y 121 mujeres (52.61%). A su vez, cada grupo se dividió en aquellos con FRN ($Cl_{cr} 60-120$ ml/min/1.73m²), los que hiperfiltraban ($Cl_{cr} > 120$ ml/min/1.73m²) y los que presentaban IRC ($Cl_{cr} < 60$ ml/min/1.73m²).

Las muestras de orinas para las prácticas del Cl_{cr} fueron de 24 horas, verificándose la recolección respecto al peso de cada paciente multiplicado por un factor, según sea Hombre/Mujer (18 a 23mg/kg; 15 a 19mg/kg respectivamente según ecuación de Welsler) (9). Cada paciente recibió las instrucciones para la recolección de orina y el material necesario para la misma, y se le realizó la extracción de sangre en ayunas, siempre atendidos por personal entrenado.

Se hicieron ensayos de urea, creatinina y albúmina en sangre, para lo cual se obtuvo suero por punción venosa periférica. Se utilizó para urea el método enzimático acoplado a ureasa/glutamato, para creatinina la técnica cinética de Jaffé y la albúmina se determinó por colorimetría con Púrpura de Bromocresol, todas ellas automatizadas (Dimension RXL Max de Siemens). En orina se valoró creatinina y albuminuria. La primera se realizó tanto en las muestras de 24 horas como en la primera de la mañana correspondiente al mismo periodo de 24 horas, mientras que la albuminuria se valoró sólo en esta última, bajo automatización por inmunoensayo turbidimétrico (Dimension RXL Max – Siemens).

El clearance medido se realizó mediante la fórmula $Cl_{cr} = Cr_u \times V / Cr_s$ (Cr_u : creatininuria en mg/dl, V : volumen minuto urinario en ml/min. y Cr_s : concentración sérica de creatinina en mg/dl). La corrección por superficie corporal solo se realizó en aquellos pacientes con $IMC < 30$. El IMC fue considerado para evaluar el comportamiento de las

fórmulas según el peso de los pacientes, teniendo en cuenta que un IMC entre 25-29 indica sobrepeso y un IMC \geq a 30 indica obesidad.

El cálculo del clearance medido se obtuvo por las fórmulas: Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) y Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

MDRD-4 = $186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

MDRD-6 = $170 \times (\text{creatinina})^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times (\text{urea} \times 0,467)^{-0,170} \times (\text{albúmina})^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$

CKD-EPI Etnia blanca =

Mujeres

- Si creatinina ≤ 62 : FG estimado = $144 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7] - 0,329) \times 0,993^{\text{edad}}$
- Si creatinina > 62 : FG estimado = $144 \times (\text{creatinina}/88,4/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{edad}}$

Hombres

- Si creatinina ≤ 80 : FG estimado = $141 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,9] - 0,411) \times 0,993^{\text{edad}}$
- Si creatinina > 80 : FG estimado = $141 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7] - 1,209) \times 0,993^{\text{edad}}$

Pacientes con valores de Clcr $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ y estimado por MDRD y CKD-EPI fueron considerados con presencia de IRC. Para la detección de hiperfiltración se consideró un valor de Clcr $> 120 \text{ ml/min/1.73m}^2$. La albuminuria fue estudiada a través del cociente albúmina/creatinina y valores mayores a 30 mg/g ($30\text{-}300 \text{ mg/g}$) fueron considerados como albuminuria clínica.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa InStat y MedCalc. Para la comparación de las fórmulas se utilizó test T para muestras apareadas; una $P < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa. Se realizó un histograma de muestras agrupadas para la representación gráfica.

RESULTADOS

Hombres con FRN:

En este grupo se analizaron 64 pacientes; 58.72% (64/109) del total, para los cuales la edad media fue de 59 ± 12 años y se analizaron diferentes analitos como urea, albúmina, creatinina, cuyas medias \pm ds se exponen en la tabla 1. El valor medio del Clcr en este grupo fue de 86.1 ± 15.9 ml/min/1.73m², mientras que por MDRD4 fue de 76.7 ± 14.2 ml/min/1.73m², por MDRD6 78.7 ± 16.1 ml/min/1.73m² y por CKD-EPI 76.0 ± 13.3 ml/min/1.73m². Es importante destacar que el valor medio del IMC fue de 28.2 ± 4.3 Kg/m², lo que indica que la mayoría de los pacientes presentaban sobrepeso. Se obtuvieron los siguientes resultados: entre el Clcr y MDRD4 la diferencia fue significativa ($p < 0.05$), observándose lo mismo al comparar el Clcr con MDRD6 y CKDEPI (Figura I).

Hombres con hiperfiltración:

Del total de hombres estudiados, 25; 22.93% (25/109) presentaban hiperfiltración. La edad media de este grupo fue de 47 ± 9 años. Los analitos estudiados se exponen en la tabla 1. El valor medio del Clcr en este grupo fue de 146.9 ± 28.7 ml/min/1.73m², mientras que por MDRD4 fue de 92.2 ± 16.8 ml/min/1.73m², por MDRD6 92.4 ± 15.2 ml/min/1.73m² y por CKD-EPI 93.3 ± 14.2 ml/min/1.73m². Del análisis estadístico resultó, que la diferencia entre el Clcr y cada una de las fórmulas fue significativa ($p < 0.05$) (Figura I). La media del IMC indica que en este grupo muchos pacientes presentan obesidad.

Hombres con IRC:

Por último se analizaron 20 hombres; 18.35% (20/109) con IRC. La edad promedio de los pacientes fue de 63 ± 9 años (tabla 1). La media del Clcr fue de 48.8 ± 12.1 ml/min/1.73m², mientras que por MDRD4 fue de 51.8 ± 14.6 ml/min/1.73m², por MDRD6 fue de 53.3 ± 16.8 ml/min/1.73m² y por CKD-EPI 51.8 ± 16.7 ml/min/1.73m². Al comparar

las fórmulas con el Clcr se encontró que entre éste y las fórmulas no hay diferencia significativa ($P > 0.05$) (Figura I).

TABLA 1. Analitos estudiados en una población masculina con FRN (Clcr 60-120/ml/min/1.73m²); Hiperfiltración (Clcr > 120/ml/min/1.73m²) y con IRC (Clcr < 60/ml/min/1.73m²).

Analitos	Valor medio \pm ds con FRN	Valor medio \pm ds Hiperfiltración	Valor medio \pm ds con IRC
Urea (gr/l)	0.36 \pm 0.12	0.31 \pm 0.10	0.52 \pm 0.32
Albúmina (gr/%)	4.3 \pm 0.4	4.3 \pm 0.4	4.3 \pm 0.4
Creatinina plasmática (mg/dl)	1.08 \pm 0.18	0.96 \pm 0.14	1.66 \pm 0.66
Creatinina en orina (mg/dl)	75.23 \pm 34.98	101.70 \pm 39.30	56.39 \pm 20.22
Clearance de creatinina medido (ml/min/1.73m ²)	86.1 \pm 15.9	146.9 \pm 28.7	48.8 \pm 12.1
Clearance por MDRD4 (ml/min/1.73m ²)	76.7 \pm 14.2	92.2 \pm 16.8	51.8 \pm 14.6
Clearance por MDRD6 (ml/min/1.73m ²)	78.7 \pm 16.1	92.4 \pm 15.2	53.3 \pm 16.8
Clearance por CKDEPI (ml/min/1.73m ²)	76.0 \pm 13.3	93.3 \pm 14.2	51.8 \pm 16.7
Índice de masa corporal (IMC) (Kg/m ²)	28.2 \pm 4.3	32.9 \pm 7.1	27.1 \pm 4.7

Mujeres con FRN:

En este grupo se analizaron 80 mujeres; 66.12 % (80/121) con una edad media de 58 \pm 4 años. Las medias \pm ds de los analitos estudiados se observan en la tabla 2. La media del Clcr fue de 84.5 \pm 15.4 ml/min/1.73m², para MDRD4 fue de 75.8 \pm 14.5 ml/min/1.73m², para MDRD6 fue de 78.1 \pm 14.5 ml/min/1.73m² y para CKD-EPI 78.1 \pm 4.2 ml/min/1.73m². Se observó que entre el Clcr y las tres fórmulas, la diferencia fue

significativa ($p < 0.05$). La media del IMC fue > 30 para la mayoría de las pacientes en este grupo dejando en evidencia la presencia de obesidad (Figura II).

Mujeres con hiperfiltración:

En este grupo se estudiaron 22 mujeres; 18.18% (22/121). La edad promedio fue de 47 ± 8 años. La media del Clcr fue de 139.1 ± 19.5 ml/min/1.73m², 95.8 ± 17.7 ml/min/1.73m² para MDRD4, 99.0 ± 17.8 ml/min/1.73m² para MDRD6 y 97.8 ± 13.3 ml/min/1.73m² para CKD-EPI. Se obtuvo una diferencia significativa ($p < 0.05$) entre el Clcr y las tres fórmulas (Figura II). La media del IMC demuestra la presencia de obesidad en algunas de estas pacientes.

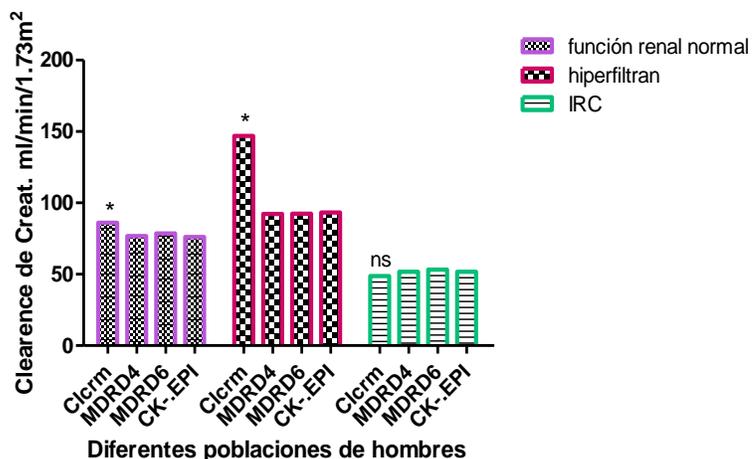
Mujeres con IRC:

En este grupo se analizaron 19 mujeres; 15.70% (19/121), el promedio de edad fue de 62 ± 8 años. La media fue de 47.8 ± 10.1 ml/min/1.73m² para el Clcr, 50.5 ± 8.0 ml/min/1.73m² para MDRD4, 51.3 ± 8.8 ml/min/1,73m² para MDRD6 y 50.2 ± 9.3 ml/min/1.73m² para CKD-EPI (Tabla 2). Al comparar las fórmulas con el Clcr no se obtuvo diferencia significativa ($p > 0.05$) (Figura II).

TABLA 2. Analitos estudiados en una población femenina con FRN (Clcrm 60-120/ml/min/1.73m²); con Hiperfiltración (Clcrm > 120/ml/min/1.73m²) y con IRC (Clcrm < 60/ml/min/1.73m²)

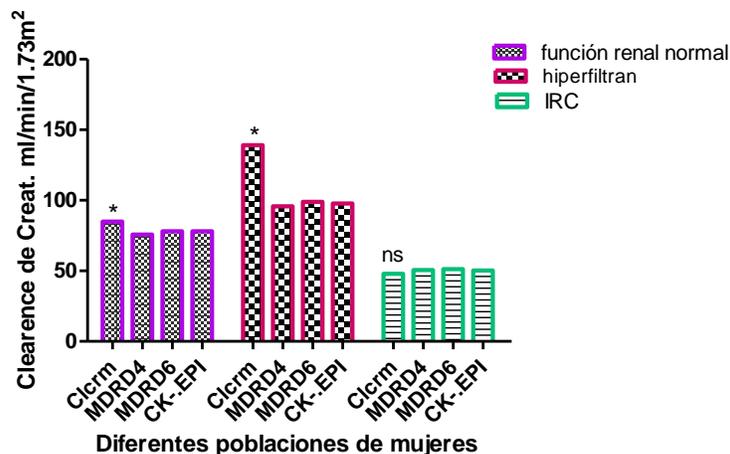
Analitos	Valor medio ± ds	Valor medio ± ds	Valor medio ± ds
	con FRN	Hiperfiltración	con IRC
Urea (gr/l)	0.31 ± 0.10	0.25 ± 0.10	0.43 ± 0.17
Albúmina (gr/%)	4.3 ± 0.3	4.1 ± 0.3	4.3 ± 0.4
Creatinina plasmática (mg/dl)	0.85 ± 0.15	0.72 ± 0.11	1.14 ± 0.20
Creatinina en orina (mg/dl)	46.29 ± 17.71	63.99 ± 18.69	37.46 ± 15.23
Clcrm (ml/min/1.73m ²)	84.5 ± 15.4	139.1 ± 19.5	47.8 ± 10.1
Clearance por MDRD4 (ml/min/1.73m ²)	75.8 ± 14.5	95.8 ± 17.7	50.5 ± 8.0
Clearance por MDRD6 (ml/min/1.73m ²)	78.1 ± 14.5	99.0 ± 17.8	51.3 ± 8.8
Clearance por CKDEPI (ml/min/1.73m ²)	78.1 ± 4.2	97.8 ± 13.3	50.2 ± 9.3
Índice de masa corporal (IMC) (kg/m ²)	30.8 ± 5.9	35.0 ± 11.3	28.2 ± 3.9

Fig. I Comparación del clearance de creat. medido con las fórmulas empíricas en diferentes poblaciones de hombres



*: diferencia significativa $p < 0.05$
 ns: diferencia no significativa $p > 0.05$

Fig. II Comparación del clearance de creat. medido con las fórmulas empíricas en diferentes poblaciones de mujeres



*: diferencia significativa $p < 0.05$
 ns: diferencia no significativa $p > 0.05$

La presencia de albuminuria clínica evaluada como la relación albumina/creatinina en orina en rango de 30-300mg/g fue, en hombres 18.35% (20/109) y en mujeres de 15.70% (19/121). No se observa diferencia estadísticamente significativa entre estos porcentajes ($p = 0.905$).

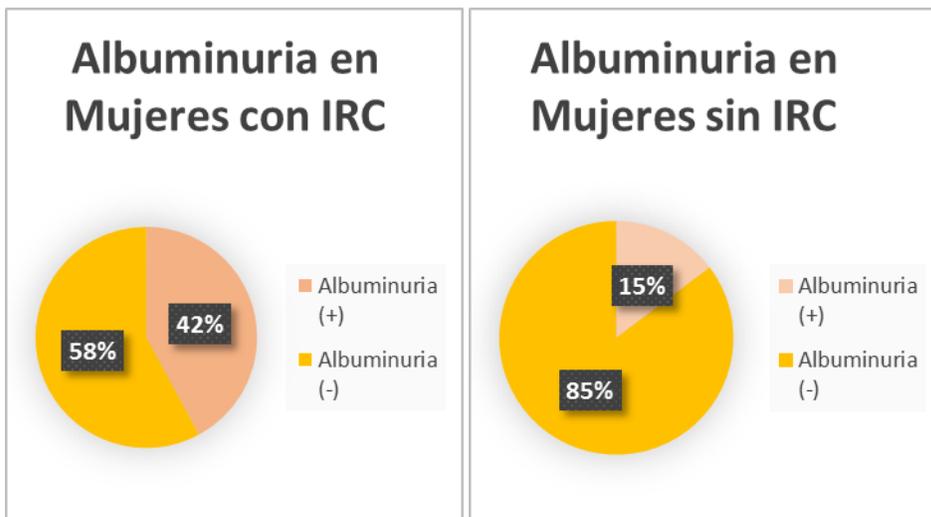
En hombres, el 15.00 % (3/20) de los pacientes con IRC tuvieron albuminuria clínica. El 23.60% (21/89) de los hombres sin IRC tuvieron albuminuria clínica; esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0.760$) (Figura III).

Con respecto a las mujeres, el 42.10% (8/19) de las pacientes con IRC tuvieron albuminuria clínica. El 14.71% (15/102) de las mujeres sin IRC tuvieron albuminuria clínica; esta diferencia resulta estadísticamente significativa ($p = 0.048$) (Figura IV).

Figura III. Albuminuria en Hombres con IRC y sin IRC



Figura IV. Albuminuria en mujeres con IRC y sin IRC



DISCUSIÓN

Existen diferentes métodos y fórmulas para estimar el IFG, pero debe destacarse que la determinación del Clcr no es equivalente a la función de filtración glomerular. Diferentes estudios han puesto en evidencia que el Clcr convencional se correspondería con el IFG cuando la FR se halla en límites normales, pero en la IRC, al aumentar la creatinemia se incrementa su secreción tubular que al sumarse a la creatinina filtrada, sobrevalora el IFG. Dado que la excreción de creatinina está en equilibrio con su producción, surgieron varias

fórmulas basadas en la creatininemia asociada a variables antropométricas y demográficas.

En nuestro estudio se pudo observar que en la población con FRN, tanto hombres como mujeres diabéticos y/o hipertensos, las fórmulas subestiman el IFG, siendo el Clcr la mejor opción para estimar el mismo.

Un estudio realizado por Di Bernanrdo J. y col. tuvo como objetivo valorar la utilización del Clcr convencional conjuntamente con fórmulas que estiman el IFG por la creatinina sérica en una población que concurre habitualmente a la consulta clínica y nefrológica, a fin de decidir en qué pacientes y en qué fase de la IRC utilizar una u otra herramienta bioquímica. Ellos encontraron que tanto el clearance convencional como el de Cockcroft-Gault (C-G) reflejan mejor el IFG que las fórmulas de Walser-Drew (W-D) y MDRD, para pacientes con niveles de creatinina sérica en rango normal, pero tienden a sobreestimar el filtrado en los estadios avanzados de la IRC. Las ecuaciones de W-D y MDRD indican con mayor aproximación el IFG inferido en pacientes con IRC con creatinina sérica > 3 mg/dl que los cálculos de Clcr y de C-G. Las cifras del Clcr y de C-G sobrepasan en todos los grupos estudiados a las calculadas por las fórmulas de W-D y MDRD, brecha que se ensancha a medida que aumenta el nivel sérico de creatinina y se estrecha en los pacientes >60 años al reducirse la masa muscular y la generación de creatinina, induciendo una sobreestimación del filtrado cuando el clearance se calcula a partir de la creatininemia aislada (10).

En otro estudio de una población diabética llevado a cabo por Fontela P, Winkelmann E, Ott J, Uggeri D, se utilizaron las fórmulas MDRD y CKD-EPI para evaluar el daño renal de los pacientes. Se encontró que la prevalencia de éste midiendo el Clcr y usando las fórmulas fue homogénea. Sin embargo los resultados son más similares entre ambas fórmulas, obteniendo un IFG superior en el medido. La mayor prevalencia de IRC se obtuvo por MDRD (4).

En nuestro trabajo, al evaluar los pacientes con IRC de esta población diabética y/o hipertensa, no se obtuvo diferencia significativa entre las fórmulas y el Cl_{cr}m. En este caso el uso de las fórmulas sería una opción para estimar el IFG. A diferencia de la mayoría de los estudios realizados, donde los valores de Cl_{cr}m superan a los estimados por fórmula en pacientes renales, nuestros resultados muestran valores de Cl_{cr}m menores que los obtenidos por fórmulas. Esto resulta considerable si tenemos en cuenta que estamos frente a una población con sobrepeso y que evidentemente muestra un comportamiento distinto en la excreción/producción de creatinina. También debe considerarse que la media poblacional de creatinina plasmática, tanto en hombres como en mujeres clasificados con IRC, no supera los 2 mg/dl, ubicándolos en un estadio 3 de la ERC, donde la secreción tubular de creatinina no llega a ser lo suficientemente elevada para que la medición del Cl_{cr} sobreestime al calculado por las fórmulas.

Mc Farlane y col realizaron un estudio donde a partir de un grupo de pacientes con ERC calcularon la prevalencia de diabéticos y a su vez evaluaron el comportamiento de las fórmulas CKD-EPI y MDRD en los diferentes estadios de la ERC. Este estudio fue uno de los primeros en descubrir una alta prevalencia de ERC en las primeras etapas de la DM. A su vez determinaron que el comportamiento de ambas fórmulas fue similar en todos los estadios de la ERC (11).

En nuestro trabajo no se dividió a los pacientes renales crónicos en estadios de ERC, pero se comparó las fórmulas empíricas con el Cl_{cr}m en este grupo, dividiéndolos por sexo, y se encontró que la diferencia no fue significativa entre las mismas para ambos sexos.

El diagnóstico precoz de la ERC a través del uso de las fórmulas y la medición del Cl_{cr} en los estadios iniciales de la DM y la HTA, es de suma importancia, no solo para prevenir la ERC sino también para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular

(ECV). A esto debería sumarse un estricto control de factores de riesgo como la dislipemia y otros componentes del síndrome metabólico.

En personas diabéticas y/o hipertensas, la hiperfiltración observada en etapas tempranas de la enfermedad es un factor de riesgo para el desarrollo de ND (12). La hiperfiltración ha sido reportada en numerosos estudios en la obesidad y el síndrome metabólico; en sujetos con alteración de la glucemia en ayuno la hiperfiltración ocurre antes del diagnóstico de la DM (13). Es por eso que nuestro estudio evaluó la capacidad de detección de este estadio a través de las diferentes fórmulas de IFG.

En un estudio realizado por Servet A. y col en un grupo de pacientes con creatininas séricas bajas, se estudió el filtrado por MDRD y CKD-EPI para clasificar la hiperfiltración y se obtuvo resultados concordantes entre ambas fórmulas. El objetivo de estos autores fue evaluar el riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares y pulmonares de individuos sanos con niveles de creatinina sérica disminuida. Se encontró que estas personas sanas pero que hiperfiltraban eran generalmente jóvenes, fumadores, con un alto índice de actividad aterogénica (elevados triglicéridos) y los resultados demostraron el riesgo de muerte y/o evento cardiopulmonar de los mismos (14).

En nuestros pacientes, tanto hombres como mujeres, la hiperfiltración solo fue detectada por el Cl_{cr}, observándose una diferencia significativa con las fórmulas. Los valores medios obtenidos por fórmulas en este grupo, para ambos sexos, se encuentran dentro de los valores normales de IFG, dejando en evidencia la incapacidad de las mismas para la detección de la hiperfiltración. En este grupo de pacientes, donde la media del IMC resulta ser la más elevada, y son los más jóvenes, la detección temprana de la hiperfiltración que acompaña tanto la HTA como los estados hiperglucémicos de la DM y estadio I de la ND, es de significancia clínica respecto a la estadificación, evolución y control de su enfermedad de base. El uso de la fórmula MDRD no permite incluir valores numéricos; y el hecho de informar según normas $>60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ no colabora en la

distinción o diferenciación de este grupo. La CKD-EPI en cambio ha demostrado ser mejor para valores de $\text{Cl}_{\text{crm}} > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (15).

Dado que la DM y la HTA son dos patologías que afectan al sistema renal y cardiovascular, y que la mayoría de nuestros pacientes presentan un IMC elevado, se evaluó además la presencia de albuminuria en estos pacientes. Se observó que aproximadamente el 30% de la población, tanto hombres como mujeres, presentan albuminuria clínica, independientemente del valor de Cl_{cr} , coincidiendo con muchos autores en que la albuminuria puede ser un indicador precoz de daño renal y cardiovascular.

CONCLUSIONES

En el presente estudio, el Cl_{crm} ha demostrado ser de mejor opción frente a las fórmulas en el grupo de pacientes con FRN y en aquellos que hiperfiltran para ambos sexos. Las limitaciones más importantes en el uso de MDRD y de CKD-EPI son la imprecisión y la subestimación sistemática cuando los valores de clearance son superiores a $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. En los pacientes con IRC el Cl_{crm} se muestra similar al obtenido por las fórmulas, validando la utilidad de las mismas en este tipo de población. La albuminuria clínica está presente en un elevado porcentaje de estos pacientes, independientemente del valor del Cl_{cr} , poniendo en evidencia su utilidad como marcador precoz de daño renal y riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2008; 13: 782-7.
2. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. The state of chronic kidney disease, ESRD, and morbidity and mortality in the first year of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 5-11.
3. Aranda P, Ruilope L.M, Marín R, Aljama P. Estudio transversal sobre prevalencia de insuficiencia renal en la hipertensión arterial esencial. *Estudio Laennec. Nefrología* 1995; 15: 134-40.
4. Fontela P, Winkelmann E, Ott J, Uggeri D. Estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras* 2014; 60: 531-7.
5. Traynor J, Mactier R, Geddes C, Fox J. How to measure renal function in clinical practice. *British Medical Journal* 2006; 333: 733-7.
6. Madero M, Sarnak MJ. Creatinine-based formulae for estimation glomerular filtration rate: is it time to change to chronic kidney disease epidemiology collaboration aquation? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 622-30.
7. Levey AS, Coresh J, Greene T. Using standardized serum creatinine values in the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247-54.
8. Arreola-Guerra JM, Rincón-Pedrero R, Rivera-Cruz C, Belmont-Pérez T, Correa-Rotter R, Cruz-Niño J. Funcionamiento de las fórmulas MDRD-IDMS y CKD-EPI, en individuos mexicanos con función renal normal. *Sociedad Española de Nefrología-Revista de Nefrología* 2014; 34:591-8.
9. Walser M. Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *JPEN* 1987;11:73-8.

10. Di Bernardo, J.J, Puyol, R.B, Graciela R, et al. Clearance de Creatinina Convencional versus Clearance Calculado a partir de Creatinina Sérica. Facultad de Cs. Exactas y Naturales y Agrimensura - UNNE 2014; 22: 14-8.
11. McFarlane SI, McCullough PA, Sowers JR, et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations: Prevalence of and Risk Factors for Diabetes Mellitus in CKD in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Am J Kidney Dis. 2011; 57: 24-31.
12. Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, Hunter SJ, Kee F, Forgarty DG. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. Diabetología 2009; 52: 691-7.
13. Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, McClure J, Crawford L, Grzeszak W, Sattar N, Zukowska SE, Dominiczak AF. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk. Kidney Int 2007; 71: 816-21.
14. Servet A, Altan O, Fatma OK, Yusuf K, Tugba KO, Günay C. Renal “hyperfiltrators” are at elevated risk of death and chronic diseases. BMC, Nephrology 2014; 15:160.
15. Zuo L, Ma YC, Zhou Yh, Wang M, Hu GB, Wang HY. Application of GFR-estimating equations in Chinese patients with chronic kidney disease. American Journal Kidney Disease 2005; 45: 463-72.