

**Correlación de clearance de creatinina en
orina 24 hs con clearance de creatinina
estimado por formula de CKD-EPI y MDRD-4
en pacientes diabéticos internados con
hiperfiltración glomerular**

TRABAJO FINAL CARRERA DE POSGRADO CLINICA MEDICA UNR

Autor: Caravaca Jonatan Javier

Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica. UNR.

Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez.

Contacto: jony_caravaca@hotmail.com

Tutor: Aranalde Gabriel

Co-tutor: Santiago Adriani

Estadista: Ana Pendino

Índice

Introducción.....	4
Objetivos primarios.....	6
Objetivos secundarios.....	6
Materiales y métodos.....	7
Criterios de inclusión.....	8
Criterios de exclusión.....	8
Variables y definiciones.....	8
Resultados.....	10
Tabla 1. Pacientes por sexo.....	10
Tabla 2. Pacientes por edad.....	10
Tabla 3. Pacientes por tipo de diabetes.....	11
Tabla 4. Pacientes por requerimiento de Insulina.....	11
Tabla 5. Estadísticas descriptivas de medidas de función renal.....	11
Tabla 6. Correlación entre clearance de creatinina en orina 24 hs con CKD-EPI y clearance de creatinina en orina 24 hs con MDRD-4.....	12
Gráfico 1. Correlación entre clearance de creatinina en orina 24 hs y clearance de creatinina CKD-EPI.....	12
Gráfico 2. Correlación entre clearance de creatinina en orina 24 hs y clearance de creatinina MDRD-4.....	12
Tabla 7. Pacientes con riñón hiperfiltrante y no hiperfiltrante según clearance de creatinina por orina 24 hs.....	13
Tabla 8. Pacientes con riñón hiperfiltrante y no hiperfiltrante según clearance de creatinina por CKD-EPI.....	13
Tabla 9. Pacientes con riñón hiperfiltrante y no hiperfiltrante según clearance de creatinina por MDRD-4.....	13
Tabla 10. Correlación entre clearance de creatinina en orina 24 hs mayor a 130 ml/ min con CKD-EPI y clearance de creatinina en orina 24 hs mayor a 130 ml/ min con MDRD-4.....	13
Gráfico 3. Correlación entre clearance de creatinina en orina 24 hs mayor a 130 ml/ min y clearance de creatinina con MDRD-4.....	14
Gráfico 4. Correlación entre clearance de creatinina en orina 24 hs mayor a 130 ml/ min y clearance de creatinina con CKD-EPI.....	14
Discusión.....	15
Limitaciones y proyecciones futuras.....	18
Conclusión.....	19
Bibliografía.....	20
Anexo 1. Modelo de consentimiento informado.....	22
Anexo 2. Ficha de trabajo.....	24
Anexo 3. Formulas predictivas utilizadas.....	25

Anexo 4. Diagnóstico de diabetes.....	26
Anexo 5. Parámetros bioquímicos, clínicos y estructurales necesarios para establecer las entidades de enfermedad renal.....	27

Abreviaturas

TFG: tasa de filtrado glomerular

CICr: clearance de creatinina

CrS: creatinina sérica

ERC: enfermedad renal crónica

IDMS: isotope dilution mass spectrometry (espectrometría de masas por dilución isotópica)

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

MDRD-4: Modification of Diet in Renal Disease

CG: Cockcroft y Gault

TRR: terapia de remplazo renal

AKI: acute kidney injury (injuria renal aguda)

IRA: insuficiencia renal aguda

UCI: unidad de cuidados intensivos

Palabras clave: glomerular hyperfiltration, augmented renal clearance, diabetes, cronic kidney disease

Introducción

El riñón normal está dotado de una variedad de mecanismos regulatorios, incluyendo filtración, reabsorción y secreción que participan en la regulación hemodinámica, además de estar implicado en la hemopoyesis y metabolismo óseo entre otras funciones. Aunque el riñón posea fundamental importancia en estos procesos, hoy en día la tasa de filtración glomerular (TFG) continúa siendo el parámetro más usado para definir la función renal, constituyendo un parámetro que cambia de acuerdo con la demanda del organismo, afectado continuamente por alteraciones hemodinámicas, dieta, fármacos, etc.¹

La mayoría de las pruebas destinadas a examinar la capacidad renal de excreción de una sustancia que se elimine por orina usan la noción de aclaramiento renal de una determinada sustancia, idealmente administrada de forma exógena siendo el más exacto el aclaramiento de inulina. Este método es complejo y costoso por lo que se opta por el uso de aclaramiento de sustancias endógenas tales como el clearance de creatinina (CICr), siendo su medida en orina 24 hs un método universalmente aceptado.²

Respecto al aclaramiento de Inulina, es un método práctico y más común para evaluar la TFG se realiza con una recolección de orina de 24 horas cronometrada para la evaluación del CICr. Se sabe que la estimación de TFG mediante fórmulas basadas en creatinina es un medio rápido y fiable de aproximación del CICr, no obstante no hay consenso definido sobre que fórmula predictiva es más recomendable.³

Dentro de la patología y con el objeto de detectar precozmente la enfermedad renal crónica (ERC), se ha incorporado la TFG en los informes de laboratorio, estimada por fórmulas asociadas a creatinina sérica (Crs) como marcador de función renal, encontrando el dilema de cual método utilizar. Cada uno con sus ventajas y desventajas para cuantificar dicho parámetro, pero con la posibilidad de usarlo no solo para detectar decremento de la TFG.

No obstante poco de esto es tan medible en pacientes que cursan un evento agudo. Además de que la Crs es sumamente influenciada por la ingesta, síntesis muscular, secreción tubular y eliminación digestiva, otros elementos pueden verse afectados al no haber condiciones de estado estable lo que dificulta la evaluación de la función renal.⁴

A lo largo de la historia han surgido ecuaciones para estimar la TFG basadas en la Crs que proveen una evaluación más segura. Las que poseen mayor exactitud son aquellas que fueron diseñadas utilizando determinaciones de Crs con trazabilidad, respecto al método estándar de referencia internacional (espectrometría de masas por dilución isotópica o IDMS).

Así la ecuación inicialmente recomendada para la estimación del TFG fue la del estudio "Modification of Diet in Renal Disease", conocida como MDRD-4, que utiliza para el cálculo cuatro variables (Crs, edad, sexo y raza). Consistió en dos ensayos clínicos aleatorios que investigaron si la restricción de proteínas y el control de la presión arterial tenían un efecto sobre la progresión ERC. Se tomaron 1585 pacientes con TFG de 25-55 ml/min/1,73 m². Estos ya padecían ERC y ambulatorios, marcándose en la literatura su imprecisión cuando los valores del TFG son superiores a 60 ml/min/1,73 m².⁵

Luego se desarrolló una modificación de MDRD, la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), que mostró una reducción del sesgo de la ecuación anterior con mejora de la imprecisión global, especialmente en el rango de valores entre 60-89 ml/min/1,73 m². Se publicó para mejorar la estimación del cálculo del TFG, particularmente entre individuos con TFG mayor a 60 ml/min/1.73m². Se desarrolló utilizando datos de 8254 individuos de 10 estudios, incluido el estudio MDRD y validados en 16 estudios adicionales que contienen 3896 individuos. Así la ecuación CKD-EPI fue más precisa para estimar la TFG medido en general y entre individuos con función renal normal o ligeramente reducida en comparación con MDRD-4.⁶

Múltiples trabajos examinan el rendimiento de dichas ecuaciones de estimación basadas en creatinina, por ejemplo un trabajo publicado en 2016 en Saudi Journal of Kidney Disease Transplantation, se realizó en un centro de trasplante renal en Pakistán, en el cual se estudiaron 207 posibles donantes de riñón vivos, comparando la precisión de las fórmulas para calcular la TFG mediante CKD-EPI, MDRD-4 y Cockcroft y Gault (CG) en comparación con la recolección de orina de 24 horas.

Todos los participantes estaban sanos y concurrieron desde todo el país a donar riñones a sus familiares cercanos afectados por insuficiencia renal. Hubo 126 (60.9%) varones y 81 (39.1%) mujeres y la mayoría tenían menos de 40 años de edad.

La exactitud de la TFG calculada por MDRD-4 y CG contra la creatinina en Orina de 24 hs. fue de 48.3% y 41.5%, respectivamente. Tanto la fórmula de MDRD-4 como la de CG subestimaban la TFG, mientras que la fórmula CG lo sobreestimó en el 14,5% de los casos. Concluye que CKD-EPI predice mejor la TFG que el MDRD-4 y la fórmula CG en individuos sanos pero ninguno de estos puede ser recomendado para la evaluación de la función renal en potenciales donantes de riñón.⁷

Como se sabe en el paciente cursando un evento agudo, especialmente en el paciente crítico, es fundamental el mantenimiento de ciertos fármacos en estrecho margen terapéutico, persiguiendo concentraciones estables en plasma. Esto se aplica principalmente a los antibióticos y se ve dificultado por el aumento del índice cardíaco, la hiperhidratación y el aumento del flujo sanguíneo renal en el paciente crítico, lo que puede llevar a concentraciones subóptimas. Es así que se llega al concepto de hiperfiltración glomerular, definido como TFG mayor a 130 ml/min/1,73 m², cuya incidencia varía en la literatura de 30% al 85%. La edad joven y el sexo masculino se le han asociado.

Se han realizado diversos trabajos, como este estudio observacional descriptivo en una UCI en Bélgica, en el cual se seleccionaron 128 pacientes, bajo tratamiento antibiótico, con monitoreo periódico de los mismos. Duro 599 días y se midió e CICr en orina 24 hs, correlacionando grupos con y sin hiperfiltración glomerular en relación a la falla terapéutica. La falla terapéutica se presentó en el 33,3% de los pacientes con hiperfiltración vs el 17,4% de los pacientes sin hiperfiltración. En el estudio los pacientes con ARC expresaron valores de normales de Crs de 0,7-1,1 mg/dL y bajos o menores a 0,7 mg/dL en el 18 y 76% respectivamente.⁴

En el caso de los pacientes diabéticos, dicha entidad toma mayor peso. La nefropatía diabética es la principal causa de muerte en el diabético y es un factor de riesgo cardiovascular. En sus fases avanzadas afecta al 10% de los diabéticos, alrededor de un tercio de diabéticos tipo I y la quinta parte de los diabéticos tipo II.⁸

El clásico modelo de las 5 etapas de la nefropatía diabética se centra en la albuminuria, sin embargo la fase inicial se caracteriza por un aumento de la TFG dado por incremento de la permeabilidad capilar del glomérulo. Esto es resultado de cambios estructurales y factores dinámicos inducidos por la diabetes. Se han informado prevalencias de hiperfiltración glomerular que varían del 10 al 67%, denotando incrementos de hasta el 27% en diabéticos tipo 1 y prevalencia del 6 al 73%, con incrementos de hasta 16% en diabéticos tipo 2.⁹

Vale destacar que la obesidad ha sido implicada en la fisiopatología de la misma, como se expresa en un trabajo realizado en Estados Unidos que duro desde 1999 al 2016 en pacientes de 12 a 29 años (N: 18698). Se detectó una prevalencia en los pacientes clasificados como de peso saludable, sobrepeso y obesidad clases 1 a 3 fue 4.9%, 4.7%, 6.5%, 8.7% y 11.8%, respectivamente (P < 0.001). La diabetes también se asoció con hiperfiltración glomerular. Se concluyó que las clases de obesidad 2 a 3 están asociadas con la hiperfiltración en la juventud.¹⁰

Así tomando a los pacientes diabéticos como una población de riesgo de presentar hiperfiltración glomerular sino también de contraer distintas entidades nosológicas y transformarse en pacientes críticos o potencialmente críticos se decide realizar el presente trabajo.

Se analizara la correlación entre las fórmulas predictivas del CICr obtenido por MDRD-4 y CKD-EPI con el CICr determinado por recolección de orina de 24 horas en pacientes diabéticos internados en los cuales se diagnostica hiperfiltración glomerular por orina 24 hs.

Objetivo primario

- Relacionar el valor de CICr calculado mediante las ecuaciones predictivas (CKD-EPI y MDRD-4) con el valor del CICr con orina de 24 horas en pacientes diabéticos internados en el servicio de clínica médica.

Objetivo secundario

- Determinar la epidemiología del riñón hiperfiltrante en pacientes diabéticos internados en área de cuidados intermedios.

Material y métodos

Se diseñó un estudio transversal, descriptivo-analítico, desde el 1º de Diciembre del 2018 al 31 de Mayo del 2019. Para el mismo se obtuvieron de una serie de parámetros utilizados para calcular la TFG y su análisis según distintas fórmulas basadas en Crs (Orina 24 hs, CKD-EPI y MDRD-4), correlacionando las mismas entre si dentro del contexto clínico-patológico que se presenten.

Este fue llevado a cabo en el Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez (H.E.C.A.) de la ciudad de Rosario, Provincia de Santa Fe. Entidad pública de tercer nivel de complejidad, dependiente de fondos municipales, con apoyo provincial para la alta complejidad. Referente en emergencias y trauma en la ciudad, ordenado funcionalmente en la modalidad de atención de Cuidados Progresivos. Dispone de 132 camas, incluyendo Terapia Intensiva, Coronaria y Sala de Quemados. La Sala General de internación está dividida según la complejidad del paciente a tratar en cuidados intermedios altos y bajos. Los pacientes están al cuidado de las diferentes especialidades médicas.

Como población de estudio se realizó en pacientes diabéticos internados en área de cuidados intermedios en un efector de tercer nivel de complejidad. De todos los diabéticos internados, se fueron seleccionando aquellos que ingresaban al servicio de Clínica Médica por alguna intercurencia.

En cuanto a analítica de laboratorio, fue necesario que estos presenten creatininemia normal, en los rangos de 0.7-1.3 mg/dL en el sexo masculino, 0.6-1.1 mg/dL en sexo femenino, para el reactivo utilizado (Línea Líquida Creatinina enzimática AA de Wiener Laboratorios ®).

Este valor determinado por el reactivo utilizado se usó como parámetro y criterio de exclusión (pacientes con valores de Crs mayores a 1.3 mg/dL).

La extracción de la muestra fue realizada entre en 1er y 3er día de internación en condiciones de estabilidad hemodinámica, sin requerimientos de inotrópicos ni de hiperhidratación. Vale destacar que dicha muestra se tomó al día derivar la muestra de orina a laboratorio para su posterior análisis.

La orina 24 hs se obtuvo por recolección en brocal desde las 7 am del día de inicio descartando la primera orina, hasta las 7 am del día siguiente.

Respecto a la Crs, la determinación analítica se realiza por dos métodos diferentes: colorimétricos y enzimáticos ó cinéticos. El método colorimétrico se basa en la reacción de la creatinina con el picrato alcalino en medio tamponado (reacción de Jaffé), previamente desproteinizado con ácido pícrico obteniéndose un cromógeno rojo que es medido por espectrometría a 510 nm. Una variedad de sustancias presentes en plasma, denominados pseudocromógenos, tales como glucosa, proteínas, ácido ascórbico, cetoácidos, piruvato y ácido úrico reaccionan con el ácido pícrico ocasionando una sobreestimación de la concentración de creatinina. A su vez, concentraciones elevadas de bilirrubina, hemoglobina fetal y hemoglobina (presente en muestras hemolizadas) enmascaran el color desarrollado por la reacción ocasionando una infraestimación de su concentración. El método enzimático

presenta menos interferencias que el de Jaffé, aunque no están totalmente exentos de las mismas; particularmente, las debidas a concentraciones elevadas de bilirrubina.

Con los datos analíticos obtenidos de laboratorio y por anamnesis, se utilizaron las fórmulas de las ecuaciones predictivas en base a la Crs¹¹ cuyos resultados fueron facilitados por una calculadora de libre acceso provista por la Sociedad Española de Nefrología en el siguiente link: <https://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>²

Las ecuaciones se detallan en el anexo 3.

Para los resultados, se realizó un análisis descriptivo y analítico mediante tablas, gráfico, medidas de posición central y dispersión. Esto nos permite resumir y visualizar con mayor claridad la información que disponible.

Se utilizó el índice de correlación de Pearson para examinar la fuerza y la dirección de la relación lineal entre los dos métodos de estudio de función renal, en comparación con el método patrón.

Software utilizado GraphPad Prism 8, prueba de Chi-cuadrado y Fisher para el análisis estadístico. Diferencia significativa $p \leq 0,05$.

El protocolo cuenta con la aprobación del Comité de Bioética del Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez de la ciudad de Rosario, Provincia de Santa Fe.

Todos los pacientes fueron informados de los propósitos del estudio.

Criterios de inclusión

- Mayor de 18 años
- Diagnóstico de diabetes previo o durante la internación
- Internados en cuidados intermedios
- Aceptación de participar en el estudio
- Firma de consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas
- Creatinina plasmática mayor a 1,3 mg/dL en hombres y 1,1 mg/dL en mujeres (determinado por límites establecidos en el reactivo utilizado)
- Pacientes cuyo tratamiento crónico con diuréticos sufrió modificación de dosis en las últimas 48 horas

VARIABLES Y DEFINICIONES

Diabetes: definido por criterios de la ADA 2019, tanto la diabetes tipo 1, como tipo 2, son enfermedades metabólicas heterogéneas en las que la presentación y la progresión de la enfermedad pueden variar. Determinada por la pérdida progresiva de masa o función de células beta que se manifiesta clínicamente como hiperglucemia (ver anexo 4).¹²

Tasa de filtrado glomerular: volumen ultrafiltrado por los glomérulos renales, determinado por diferencias entre presión hidrostática y coloidosmótica. El filtrado glomerular normal es de alrededor de 120 ml/min/1,73 m².²

Clearence de creatinina: prueba utilizada para estimar la TFG aproximada a partir del volumen plasmático depurado de creatinina por minuto, basándose en que la misma se elimina mayormente por filtración. En condiciones normales el CICr es de 90-130 ml/min/1,73 m².²

Riñón hiperfiltrante: el concepto de hiperfiltración es generalmente aceptado pero no está definido de manera consistente.¹³ Las definiciones de hiperfiltración glomerular varían a lo largo de la revisión, por lo que se decidió tomar como valor al CICr mayor a 130 ml/min/1,73 m² el cual además de ser el valor más encontrado en los artículos incluidos, se corresponde con el límite superior definido en Farreras XVIII edición.²

Injuria renal aguda: disminución abrupta en la función renal que incluye, pero no se limita a falla renal aguda. Deterioro rápido y sostenido, potencialmente reversible, con acumulación de metabolitos, secundario al compromiso de la capacidad excretora y eventual imposibilidad de mantener diuresis adecuada.¹⁴ Se ha acuñado a este término en su anglosajón, Acute Kidney Injury o AKI para sustituir al clásico de IRA (insuficiencia renal aguda).²

Enfermedad renal crónica: se define como la presencia de lesión o daño renal (anormalidades en la estructura ó función) presente durante más de 3 meses con implicancias para la salud. Estos últimos tres conceptos se resumen en el anexo 5.¹⁵

Falla renal: se define como una TFG menor a 15 ml/min/1,73 m² ó necesidad de terapia de reemplazo renal.¹⁶

Resultados

Se analizaron 50 pacientes internados en la sala de cuidados intermedios a cargo del servicio de clínica médica que cumplían con los criterios de inclusión.

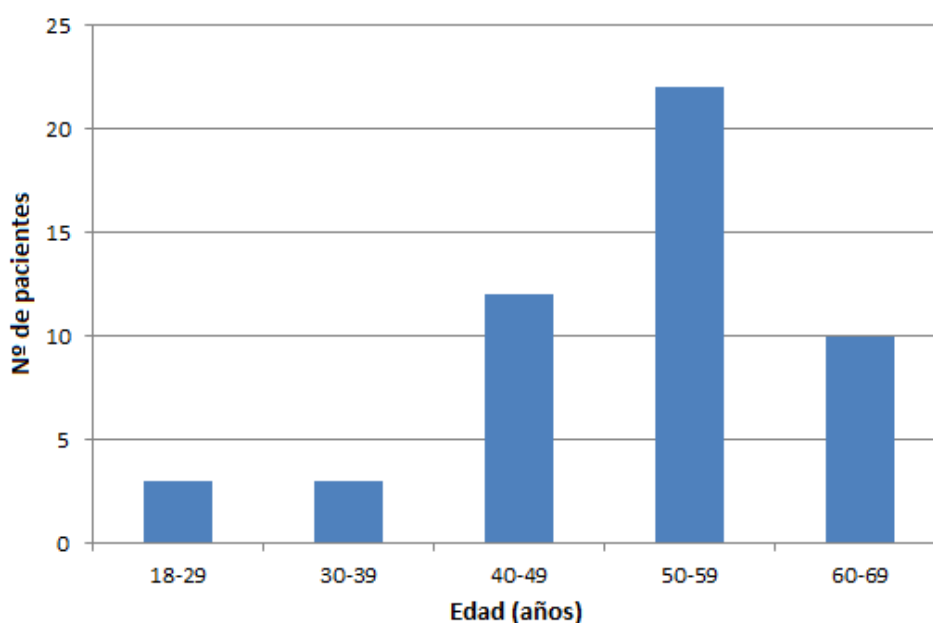
Se realizó un análisis descriptivo y analítico de esta población para identificar a los pacientes con hiperfiltración glomerular, seguido de la comparación de fórmulas predictivas en función de la detección de dicha entidad.

Tabla 1. Pacientes por sexo

Sexo	N° pacientes	% pacientes
Femenino	19	38
Masculino	31	62
Total	50	100

Se presenta el total de los pacientes de la muestra agrupados por sexo (tabla 1), predominando el sexo masculino con el 62% del total contra el 38% del sexo femenino.

Tabla 2. Pacientes por edad



Se agrupó la cantidad de pacientes (eje de las ordenadas) en relación al grupo etéreo en años al que pertenecían (eje de las abscisas). La edad promedio fue de 50,9 años (rango de 18 a 68 años). Por ende encontramos la gran mayoría entre los 40-49 años (12 pacientes o 24% de la población estudiada), 50-59 años (22 pacientes; 44%) y 60-69 años (10 pacientes; 20%), encontrando al 12% restante distribuido entre los dos grupos etéreos de menos de 40 años.

La edad promedio en las pacientes de sexo femenino fue 51,4 años (rango de 18 a 68 años) y la edad promedio en los pacientes de sexo masculino fue 50,6 años (rango de 18 a 65 años).

Tabla 3. Pacientes por tipo de diabetes

Tipo de diabetes	N° pacientes	% pacientes
1	7	14
2	42	84
Otras	1	2
Total	50	100

Tabla 4. Pacientes por requerimiento de Insulina

Insulinorequiriente	N° pacientes	% pacientes
No	15	30
Sí	35	70
Total	50	100

Como ya se mencionó, la población en estudio son pacientes diabéticos internados diagnosticados previamente o diagnosticados durante de la internación. Siete de ellos diabéticos tipo I (14%), 42 diabéticos tipo II (84%) y uno con dicha enfermedad como consecuencia de una cirugía pancreática (tabla 2). De ellos, 35 (70%), eran insulinorequirientes.

Tabla 5. Estadísticas descriptivas de medidas de función renal

Estadística descriptiva	Clearence creatinina en orina 24 hs (ml/min)	Clearence creatinina CKD-EPI (ml/min)	Clearence creatinina MDRD-4 (ml/min)
Mínimo	38	63	61
Máximo	245	158	266
Media ± DE	113,4 ± 45,5	108 ± 21,8	136,5 ± 54,2
Mediana	105	107	116,5
Cuartil 25 %	77,75	95,75	94,75
Cuartil 75 %	153	124	176,75
Rango intercuartil	77,25	28,25	82

Se observó una gran variabilidad en los resultados obtenidos, desde mínimos valores de 38 hasta 266 ml/min. Esto resulto más evidente en la formula MDRD-4 y en orina 24 hs

(rango intercuartil de 82 y 77,25 ml/min respectivamente), siendo la que otorgo resultados con extremos más acotados la fórmula de CKD-EPI (rango intercuartil de 28,25).

Por otro lado los promedios entre las 3 formulas se mantuvieron en un rango de 108 a 136,5 ml/min.

Tabla 6. Correlación entre clearance de creatinina en orina 24 hs con CKD-EPI y clearance de creatinina en orina 24 hs con MDRD-4

Clearance de creatinina	Coefficiente de correlación	Significancia estadística **
CKD-EPI	r = 0,503	p < 0,0001
MDRD-4	r = 0,480	p < 0,0001

** significación bilateral a 0,01

Gráfico 1. Correlación entre clearance de creatinina en orina 24 hs y clearance de creatinina CKD-EPI

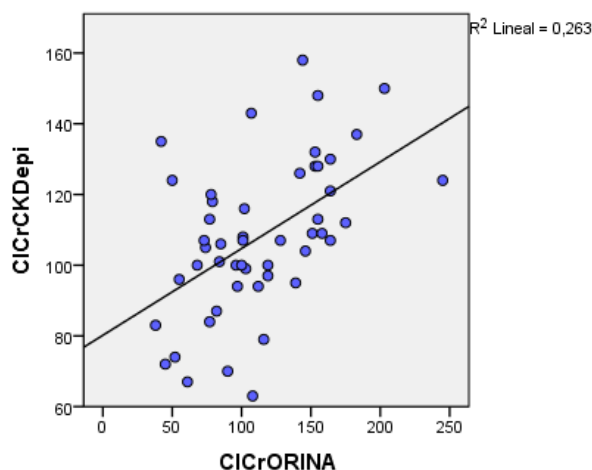
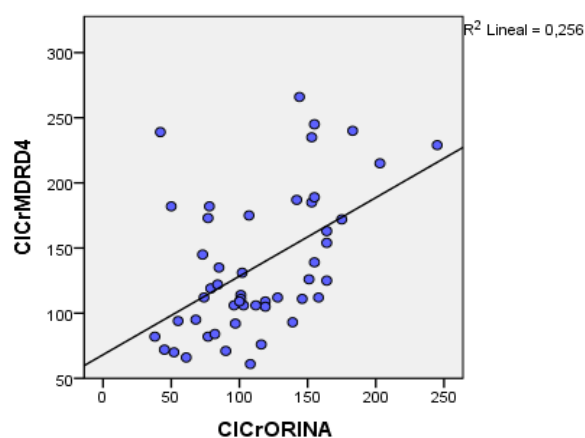


Gráfico 2. Correlación entre clearance de creatinina en orina 24 hs y clearance de creatinina MDRD-4



Se observa una correlación entre los resultados obtenidos por las formulas de CKD-EPI y MDRD-4 con orina 24 hs cuando tenemos en cuenta todos los resultados, incluido los

hiperfiltrantes (tabla 5). Esta correlación tiene una tendencia positiva para ambas (grafico 1 y 2).

Tabla 7. Pacientes con riñón hiperfiltrante y no hiperfiltrante según clearance de creatinina por orina 24 hs

Estadística descriptiva	Nº pacientes	% pacientes
Riñón hiperfiltrante	18	36
Riñón no hiperfiltrante	32	64

Tabla 8. Pacientes con riñón hiperfiltrante y no hiperfiltrante según clearance de creatinina por CKD-EPI

Estadística descriptiva	Nº pacientes	% pacientes
Riñón hiperfiltrante	7	14
Riñón no hiperfiltrante	43	86

Tabla 9. Pacientes con riñón hiperfiltrante y no hiperfiltrante según clearance de creatinina por MDRD-4

Estadística descriptiva	Nº pacientes	% pacientes
Riñón hiperfiltrante	21	42
Riñón no hiperfiltrante	29	58

Se observó una disparidad en cuanto al diagnóstico de riñón hiperfiltrante por las distintas fórmulas. Se diagnosticaron 18 pacientes (36%) por orina 24 hs (tabla 6), 7 por CKD-EPI (tabla 7) y 21 por MDRD-4 (tabla 8).

Tabla 10. Correlación entre clearance de creatinina en orina 24 hs mayor a 130 ml/ min con CKD-EPI y clearance de creatinina en orina 24 hs mayor a 130 ml/ min con MDRD-4

Clearance de creatinina	Coefficiente de correlación	Significancia estadística **
CKD-EPI	r = 0,022	p = 0,905 (NS)
MDRD-4	r = 0,002	p = 0,990 (NS)

** significación bilateral a 0,01

Gráfico 3. Correlación entre clearance de creatinina en orina 24 hs mayor a 130 ml/ min y clearance de creatinina con MDRD-4

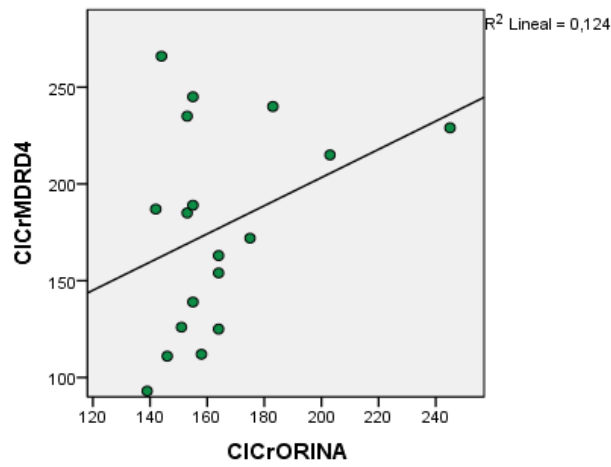
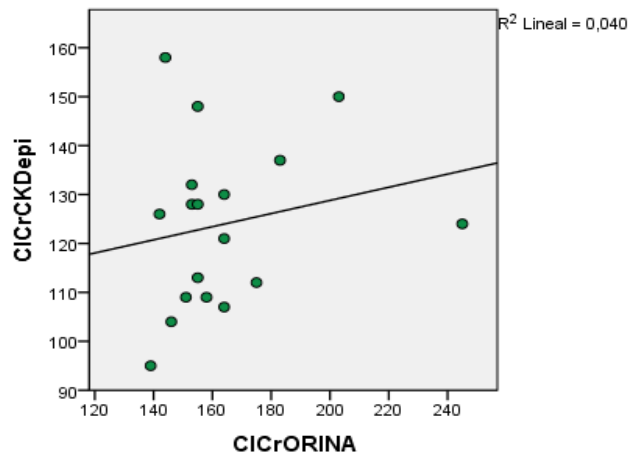


Gráfico 4. Correlación entre clearance de creatinina en orina 24 hs mayor a 130 ml/ min y clearance de creatinina con CKD-EPI



Se observa cómo se pierde correlación entre las formulas antes mencionadas en hiperfiltrantes.

Discusión

El rendimiento aumentado de un órgano suele ser menos preocupante que la disminución de su función, basándonos en la premisa de que es poco probable que esto conduzca a resultados adversos. Sin embargo, los cambios en la función renal pueden distorsionar significativamente el perfil farmacocinético de muchos agentes.¹⁶

Si bien es común realizar ajustes de la dosis del fármaco en la función renal, hay cada vez más pruebas que respaldan la existencia de la hiperfiltración glomerular, más frecuente de ver en pacientes críticos.

El examen clínico regular y uso de biomarcadores seleccionados, dominan la práctica moderna, siendo principalmente empleados para identificar y controlar la disfunción orgánica en evolución.¹⁷

Entre estas herramientas se encuentran las formulas predictivas para calcular la TFG a partir de la Crs entre otros parámetros las cuales fueron usadas en este trabajo de investigación para detectar pacientes con riñón hiperfiltrante tomando como punto de comparación el CICr medido por orina 24 hs.

Como se observó la población de estudio, son pacientes diabéticos, en gran mayoría de sexo masculino, diabéticos tipo 2 e insulinoquirientes.

A modo de comparar con la bibliografía en cuanto a incidencia de riñón hiperfiltrante, detectada por orina 24 hs en nuestra muestra de pacientes (36% de la muestra, expresado en la tabla 6), podemos decir que los datos disponibles a la fecha son variables, no solo por las distintas poblaciones empleadas (en relación a edad, comorbilidades por ejemplo), sino también por la falta de consenso en cuanto a la definición de hiperfiltración glomerular.

Por ejemplo un estudio prospectivo en 363 pacientes ingresados durante un año a una UCI del Sanatorio Otamendi y Miroli (Buenos Aires, Argentina) con Crs menor a 1,3 mg/dL a los cuales se les realizó el cálculo de CICr en orina 24 hs. La hiperfiltración estuvo presente en 103 pacientes (28%). Por un lado se detectó un aumento de la incidencia en pacientes jóvenes, embarazadas y politraumatizados. Por otro lado doce de los 46 pacientes que habían recibido vancomicina, presentaron hiperfiltración glomerular y a pesar de dosis más altas, en los dosajes de control tuvieron concentraciones plasmáticas más bajas. En este caso la ausencia de diabetes pareció ser un predisponente. Se concluyó que en pacientes jóvenes y sanos se podrían requerir dosis mayores de vancomicina.¹⁸

Otro estudio, multicentrico realizado en Australia, Singapur, Hong Kong y Portugal en 932 pacientes de los cuales se tomaron 281 para medir el CICr utilizando el método standard. Se encontró una incidencia 65,1% de hiperfiltración glomerular en la primer semana.

Un trabajo realizado en el Centro de Investigación de Quemados, Trauma y Cuidados Críticos en la Universidad de Queensland, analizo una cohorte de 77 ingresados con diagnóstico de sepsis o politrauma que recibían terapia antibiótica durante su estancia, con valores de Crs menores a 1,1 mg/dL. Se determinó la prevalencia de riñón hiperfiltrante, presentándose en el 56% de dichos pacientes. De estos la mayoría eran hombres jóvenes. De

esta forma la edad menor a 50 años, un SOFA menor a 4 y el politrauma como etiología se relacionaron con mayor riesgo de padecer esta entidad.¹⁹

Dentro de la epidemiología del riñón hiperfiltrante en esta población de pacientes, correlacionar dicha entidad con la edad, tipo de diabetes y la terapéutica con insulina fue una opción.

La insulina en ayunas, ha sido involucrada en aumento de la TFG o por tener efectos neutrales, que parecen depender de la sensibilidad a la insulina. Este efecto estaría mediado por óxido nítrico.⁹

Por ejemplo, en un trabajo realizado en Viena (Austria), en 2002 en el cual se administró somatostatina en un grupo de pacientes saludables, y somatostatina con insulina en bajas y altas dosis en otros 2 grupos se observó el efecto sobre la disminución de la TFG que tiene la somatostatina en el primer grupo y la conservación de la TFG en los otros 2 grupos pero sin una influencia significativa. Esto se atribuyó a la inhibición del factor de crecimiento similar insulina, cuyo efecto neto derivaría en vasodilatación renal por lo antes expuesto.²⁰

Otros datos epidemiológicos fueron analizados, pero al tener una n pequeña con respecto al total y más aún al número de pacientes con riñón hiperfiltrante según la definición tomada (CICr mayor a 130 ml/min/1,73 m²), no se pudo correlacionar la incidencia de este evento con los pacientes por edad, sexo, tipo de diabetes y necesidad de insulino terapia quedando pendiente para investigaciones futuras.

También se ha asociado dicha entidad a la obesidad como en el estudio citado en la introducción de este trabajo.¹⁰ Hubiese sido interesante analizar esta relación en nuestra población, pero por características heterogéneas en los pacientes (comorbilidades, postración, lesiones en miembros inferiores), resultaba engorroso realizar un pesaje confiable.

Volviendo a las formulas predictivas, el análisis inicial muestra una disparidad entre los valores calculados de la velocidad de filtración glomerular mediante orina de 24 horas con los valores estimados mediante la utilización de la fórmula CKD-EPI y MDRD-4.

Comparamos el 36% de los pacientes que se diagnosticaron con hiperfiltración glomerular encontrado por orina 24 hs (tabla 6), con el 14% por CKD-EPI (tabla 7) y el 42% por MDRD-4 (tabla 8).

Como ya mencionamos y a modo de buscar una asociación entre valores tan distintos obtenidos en la incidencia de riñón hiperfiltrante, destacamos primero que estas fórmulas funcionan mejor en pacientes estables y con CICr disminuido, por ejemplo en el caso de CKD-EPI que mostró una mejora de la imprecisión global en el rango de valores entre 60-89 ml/min/1,73 m². Así la ecuación CKD-EPI fue más precisa para estimar la TFG medido en general y entre individuos con función renal normal o ligeramente reducida en comparación con MDRD-4,⁵ marcándose en la literatura la imprecisión de esta última cuando los valores del TFG son superiores a 60 ml/min/1,73 m².⁵

Del análisis comparativo de estas dos fórmulas y tomando a todos los pacientes de la muestra expresado en la tabla 5, se constata mejor correlación con significancia estadística entre los valores obtenidos con la fórmula CKD-EPI y el filtrado glomerular estimado por orina

de 24 horas ($r= 0,503$; $p < 0,0001$), respecto a la relación de los datos obtenidos por la fórmula MDRD-4 con éste último ($r= 0,480$; $p < 0,0001$). Dicha correlación positiva se expresa en el gráfico 1 y 2.

Esta disparidad es más acentuada cuando tomamos el subgrupo de pacientes con riñón hiperfiltrante (tabla 9). En el caso de CKD-EPI muestra mayor correlación con la medición de la TFG por orina 24 hs en pacientes con riñón hiperfiltrante ($r= 0,022$; $p= 0,905$), que en el caso de MDRD-4 ($r= 0,002$; $p= 0,990$), lo cual se expresa en los gráficos 3 y 4. No obstante carecen de significancia estadística. En este último se acentúa aún más la escasa correlación positiva.

Por todo lo expuesto, es de suponer una esperable disminución de la correlación en los resultados de la medición de la TFG por estos métodos en pacientes con función renal normal y más aun con hiperfiltración.

No obstante se encontraron trabajos al respecto, pero en este ejemplo realizado en China, en el cual se comparó el rendimiento de las ecuaciones con la medida de la TFG por filtración de ácido dietilentriaminopentaacético marcado con tecnecio 99 en 3492 pacientes diabéticos, en función de su hemoglobina glicosilada, se detectaron 340 pacientes con riñón hiperfiltrante por el método standard en el estudio.

Por otro lado y comparando con este método, la ecuación CKD-EPI fue significativamente mejor para la detección de hiperfiltración en pacientes con hemoglobina glicosilada de menos de 7,2% ($r= 0.588$ para CKD-EPI; $r= 0.635$ para MDRD-4). En el subgrupo con hemoglobina glicosilada $\geq 10,5\%$, la ecuación MDRD exhibió superior desempeño pero en el diagnóstico de insuficiencia renal moderada. Aquí siguió dominando CKD-EPI ($r= 0.634$ para MDRD-4; $r= 0.647$ para CKD-EPI). Se llegó a la conclusión de que la ecuación CKD-EPI se puede utilizar como herramienta de detección de hiperfiltración y parece ser una ecuación más generalizable y precisa para estimar la TFG en pacientes diabéticos.²¹

Es importante considerar que la utilización de ecuaciones para estimar la TFG encuentran varias limitaciones que deben ser siempre tenidas en cuenta.

Una importante variable es que la Crs sea estable, motivo por el cual no deben ser utilizadas en el contexto de una enfermedad renal aguda, en fases de recuperación o en la exacerbación de ERC. En ciertas entidades clínicas, tales como malnutrición, vegetarianos, suplementación con creatina o creatinina, alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares, parálisis), índice de masa corporal inferior a 19 kg/m² o superior a 35 kg/m², hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis, embarazo, evaluación de potenciales donantes de riñón y fármacos con elevada toxicidad y de eliminación por vía renal, el filtrado glomerular no debe ser estimado mediante el empleo de ecuaciones sino mediante el CICr con orina de 24 horas o por la administración de algún marcador exógeno. Una última variable de importante trascendencia es la falta de estandarización de los métodos de medida de la creatinina y de los diferentes grados de inexactitud, imprecisión y susceptibilidad a interferencias de los mismos.²²

Limitaciones y proyecciones futuras

Si bien el tamaño muestra es pequeño, este trabajo sirve como puntapié para proyectos futuros en pacientes que padecen diabetes y presentan valores normales de creatininemia , y de esa forma mejorar la significación estadística en los resultados obtenidos.

La medición de CICr en orina 24 horas no es el método estándar de oro para medir filtración glomerular.²

Conclusión

Si bien hay amplia bibliografía sobre la utilidad de las formulas predictivas para estimar disminuciones de la TFG, en el análisis realizado en esta población que tomamos como muestra, estas fórmulas no lo fueron para predecir incrementos la misma.

En base a los datos obtenidos, la estimación de la TFG en riñones hiperfiltrantes no podría ser estimada por las fórmulas predictivas discutidas en este trabajo.

Reiteramos la importancia del incremento del tamaño muestral lo cual ayudaria a clarificar la presente disparidad.

Bibliografía

- 1) Macedo E, Ravindra, Mehta L R. Measuring renal function in critically ill patients: tools and strategies for assessing glomerular filtration rate. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19: 560-566.
- 2) Farreras P, Rozman C. *Medicina interna*. XVIII edición. España: Elsevier; 2017. Cap 84.
- 3) Vinodh K, Mohan T. Retrospective Comparison of Estimated GFR using 2006 MDRD, 2009 CKD-EPI and Cockcroft-Gault with 24 Hour Urine Creatinine Clearance. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2017; 11 (5): 9-12.
- 4) Barbara O M, Claus Pharm D, et al. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *Journal of Critical Care*, 2013, 28, 695-700.
- 5) National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [internet] Consultado 20 de enero de 2019. URL disponible en; <https://repository.niddk.nih.gov/studies/mdrd/>
- 6) Matsushita K, Selvin E, et al. Risk Implications of the New CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation as Compared With the MDRD Study Equation for Estimated GFR: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010 April ; 55(4): 648-659.
- 7) Abdul Rauf H, Muhammad Khalid I, et al. Accuracy of GFR Estimation Formula in Determination of Glomerular Filtration Rate in Kidney Donors: Comparison with 24 H Urine Creatinine Clearance. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016; 27(2): 320-325.
- 8) Farreras P, Rozman C. *Medicina interna*. XVIII edición. España: Elsevier; 2017. Cap 222.
- 9) Tonneijck L, Muskiet M, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 1023-1039,.
- 10) Turer C B, Baum M, et al. Prevalence of hyperfiltration among US youth/ young adults with overweight and obesity: A population-based association study. *Obes Sci Pract*. 2019; 5: 570-580.
- 11) Salvador-González B, Rodríguez-Latre L M. Estimación del filtrado glomerular según MDRD-4 IDMS y CKD-EPI en individuos de edad igual o superior a 60 años en Atención Primaria. *Nefrología* 2013; 33(4): 552-63.
- 12) Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2019 Jan; 42, Supplement 1.
- 13) Levey A S, Eckardt K, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International*. 2020; 97: 1117-1129.
- 14) KDIGO: Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. 2012 March; 2, Supplement 2.
- 15) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013 Jan; 3, Supplement 2.
- 16) Aranalde G. *Medicina interna: Trastornos hidroelectrolíticos y del estado ácido base*. 1ª edición. Buenos Aires: Corpus; 2017. Cap 31.

- 17) Andrew A. Udy, João P Baptista, et al. Augmented Renal Clearance in the ICU: Results of a Multicenter Observational Study of Renal Function in Critically Ill Patients With Normal Plasma Creatinine Concentrations. 2014 March; 42 (3): 520-527.
- 18) Campassi M L, Gonzalez M C. Augmented renal clearance in critically ill patients: incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment. Rev Bras Ter Intensiva. 2014; 26(1): 13-20.
- 19) Andrew A Udy, Jason A Roberts, et al. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients. Udy et al. Critical Care. 2013; 17: R35.
- 20) Schmidt A, Pleiner J, et al. Renal hemodynamic effects of somatostatin are not related to inhibition of endogenous insulin release. Kidney International. 2002; 61: 1788-1793.
- 21) Zhao F, Zhang L, et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation improves the detection of hyperfiltration in Chinese diabetic patients. Int J Clin Exp Med 2015; 8(12): 22084-22097.
- 22) Skorecki K, Chertow M G, et al. Brenner & Rector. El riñón + Expert Consult. 10ª edición. Boston Massachusetts: Saunders Company Editorial; 2016. Cap 30.

Anexo 1

Modelo de consentimiento informado

Correlación de clearance de creatinina en orina 24 hs con clearance de creatinina estimado por formula de CKD-EPI y MDRD-4 en pacientes diabéticos internados con hiperfiltración glomerular

Consideraciones éticas

El estudio se efectuará siguiendo las recomendaciones para la investigación biomédica (XVIII Asamblea Médica Mundial, Helsinki/1964, Venecia/1983, Edimburgo 2000). El protocolo cuenta con la aprobación de la Comisión de Bioética del Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez de la ciudad de Rosario, Provincia de Santa Fe. Todos los pacientes deberán ser informados de los propósitos del estudio.

Compromiso de utilización de los datos del investigador principal o Director/ Codirector

Nosotros, tenemos conocimiento y cumpliremos lo establecido en la Ley de Habeas Data (Ley de Protección de Datos personales N°25.326). Como investigadores responsables del estudio “Correlación de clearance de creatinina en orina 24 hs con clearance de creatinina estimado por formula de CKD-EPI y MDRD-4 en pacientes diabéticos internados con hiperfiltración glomerular”, nos comprometemos a mantener la privacidad y confidencialidad de los datos utilizados de las historias clínicas de los pacientes, de los cuales hemos de obtener el consentimiento informado previamente, preservando integralmente el anonimato de los pacientes y del equipo de salud involucrado en la atención de los mismos.

Rosario,.....de.....

Consentimiento escrito informado (Paciente)

Se lo invita a colaborar en el estudio observacional, transversal titulado “Correlación de clearance de creatinina en orina 24 hs con clearance de creatinina estimado por formula de CKD-EPI y MDRD-4 en pacientes diabéticos internados con hiperfiltración glomerular”, encaminado a describir la correlación entre formulas predictivas de medida de tasa de filtración glomerular basadas en creatinina sérica. Estos son parámetros de función renal medibles con valores obtenidos en una sola muestra de sangre extraída por veno-punción y en el análisis de la orina recolectada a lo largo de 24 hs.

Debido a la causa que motivó su internación y su diagnóstico ya conocido o reciente de diabetes mellitus, en caso de aprobar su participación, quedara incluido en este estudio que además nos permitirá conocer datos acerca de su función renal como se mencionó anteriormente. Esta función como se describe en la bibliografía, puede verse comprometida incluso en forma asintomática en pacientes que padecen diabetes mellitus, transformándolos en pacientes de riesgo y susceptibles al daño renal o disfunción renal ante un evento agudo.

Ud. Puede negarse a participar o puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin la necesidad de informar la razón de su decisión y sin que esto influya de manera alguna sobre su atención médica actual o futura.

Si Ud. decide participar del estudio se le preguntarán datos básicos para acceder a su expediente en caso de ser necesario. También sobre la causa que motivó la internación, sobre su medicación en general, etc.

Todos lo evaluado se encuentra dentro de los cuidados habituales de un paciente internado en sala de cuidados intermedios. No deberá afrontar gasto alguno a Ud. o a su obra social por participar en el estudio.

Los resultados serán presentados como trabajo final en la Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica de la Universidad Nacional de Rosario. Además, para que otros médicos puedan ampliar sus conocimientos en la enfermedad nos gustaría presentar los resultados del estudio en congresos y publicarlos en revistas científicas. Sin embargo, todos sus datos serán guardados en forma confidencial y su nombre no será revelado en ningún caso.

Si usted tiene dudas respecto a su participación en el estudio y a sus derechos como paciente incorporado a esta investigación puede comunicarse con el Comité de Bioética del Hospital de lunes a viernes de 8 a 12hs.

Yo,.....manifiesto que he sido informado de lo expresado más arriba y otorgo mi consentimiento de participar voluntariamente en la investigación titulada "Correlación de clearance de creatinina en orina 24 hs con clearance de creatinina estimado por formula de CKD-EPI y MDRD-4 en pacientes diabéticos internados con hiperfiltración glomerular". Sé que el proyecto fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética del Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez.

.....

Firma del Paciente Firma del Investigador Responsable Firma de un testigo

Rosario,.....de.....

Anexo 2

Ficha de trabajo

Correlación de clearance de creatinina en orina 24 hs con clearance de creatinina estimado por formula de CKD-EPI y MDRD-4 en pacientes diabéticos internados con hiperfiltración glomerular

Nombre	
Apellido	
DNI	
Edad	

Raza	No afroamericano	Afroamericano
Peso (kg)		
Talla (mts)		
IMC		

Motivo de internación	
Diabético tipo 1	
Diabético tipo 2 insulinorequiriente	
Diabético tipo 2 NO insulinorequiriente	
Otro tipo de Diabetes	
Otras enfermedades	
Otros tratamientos	

Creatininemia (mg/dL)		CICr orina 24 hs (ml/min)	
		CICr CKD-EPI (ml/min)	
		CICr MDRD-4 (ml/min)	

Observaciones

Anexo 3

Formulas predictivas utilizadas

CKD-EPI

Para mujeres:

Si creatinina \leq 62 $\mu\text{mol/l}$, $\text{VFG} = 144 \times ([\text{Crp}/ 88,4/ 0,7] \wedge 0,329) \times 0,993 \wedge \text{edad}$

Si creatinina $>$ 62 $\mu\text{mol/l}$, $\text{VFG} = 144 \times ([\text{Crp}/ 88,4/ 0,7] \wedge 1,209) \times 0,993 \wedge \text{edad}$

Para varones:

Si creatinina \leq 80 $\mu\text{mol/l}$, $\text{VFG} = 141 \times ([\text{Crp}/ 88,4/ 0,9] \wedge 0,411) \times 0,993 \wedge \text{edad}$

Si creatinina $>$ 80 $\mu\text{mol/l}$, $\text{VFG} = 141 \times ([\text{Crp}/ 88,4/ 0,9] \wedge 1,209) \times 0,993 \wedge \text{edad}$

Orina 24 hs

$\text{VFG} = (\text{creatinina urinaria en mg/ dL} \times \text{volumen urinario en ml/ min}) / \text{Crs en mg/dL}$

MDRD-4

$\text{VFG} = 175 \times (\text{creatinina}/ 88,4) - 1,154 \times (\text{edad}) - 0,203 \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

Anexo 4

Diagnóstico de diabetes

Table 2.2—Criteria for the diagnosis of diabetes

FPG ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*

OR

2-h PG ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75-g anhydrous glucose dissolved in water.*

OR

A1C $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*

OR

In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

*In the absence of unequivocal hyperglycemia, diagnosis requires two abnormal test results from the same sample or in two separate test samples.

Anexo 5

Parámetros bioquímicos, clínicos y estructurales necesarios para establecer las entidades de enfermedad renal

Tabla 31.4a: Parámetros bioquímicos, clínicos y estructurales necesarios para establecer las entidades de "acute kidney injury" (AKI), "acute kidney disease" (AKD), chronic kidney disease (CKD) y "no kidney disease". Las variables diagnósticas utilizadas para las definiciones de las cuatro entidades son la tasa de filtración glomerular (TFG), creatinina sérica, oliguria y lesión renal

Definiciones de AKI, AKD y CKD		
Entidad	Criterio funcional	Criterio estructural
AKI	<ul style="list-style-type: none">Incremento de la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 mmol/l) dentro de las 48 horas óIncremento de la creatinina sérica $\geq 1,5$ veces del valor de referencia en el lapso de 7 días óDiuresis $< 0,5$ ml/kg/hr por más de 6 horas consecutivas	Sin criterio
AKD	<ul style="list-style-type: none">Presencia de AKI óTFG < 60 ml/min por $1,73$ m² de superficie corporal por < 3 meses óDisminución de la TFG $\geq 35\%$ ó incremento en la creatinina sérica $> 50\%$ por < 3 meses	Lesión renal por menos de 3 meses
CKD	<ul style="list-style-type: none">TFG < 60 ml/min por $1,73$ m² de superficie corporal por más de 3 meses	Lesión renal por más de 3 meses
NKD	<ul style="list-style-type: none">TFG ≥ 60 ml/1,73 m² de superficie corporal ó creatinina estable	Sin daño