



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO  
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**Correlación del aclaramiento de creatinina con el promedio del aclaramiento de urea y creatinina y las fórmulas MDRD-6, Cockcroft-Gault y CKD-EPI<sub>creat</sub>**

*Correlation of creatinine clearance with average urea and creatinine clearance and MDRD-6, Cockcroft-Gault and CKD-EPI<sub>creat</sub> formulas*

**ALUMNOS**

**Carlos Alberto Izaguirre Rojas**

**Jean Pierre Lavado Rioja**

**Paola Daniela Llaguno Rubio**

**ASESOR**

Dr. Cristian Paul León Rabanal

**LIMA - PERÚ**

**2020**



**JURADOS:**

Coordinador: Dr. César Antonio Loza Munarriz

Profesor Calificador: Dra. María Elena Hurtado García

Profesor Calificador: Dr. Carlos Raúl Valenzuela Córdova

**ASESOR:**

- Dr. Cristian Paul León Rabanal
  - Médico Nefrólogo de Hospital Nacional Cayetano Heredia
  - Profesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

## **DEDICATORIA**

“A mi familia que fue la principal fuente de motivación y de apoyo incondicional”

Paola Llaguno

“A mis padres, Maritza y Guillermo, por siempre apoyarme y por confiar en mi a pesar de las adversidades, y a Karen por animarme a culminar con éxito esta etapa.”

Jean Pierre Lavado

“A mi familia, por todo el apoyo brindado a lo largo de esta ardua carrera”

Carlos Izaguirre

## **AGRADECIMIENTOS**

A nuestro maestro, el Dr. Javier Cieza, por el apoyo brindado para la realización de este trabajo y a nuestras amistades por ser un gran apoyo durante estos años.

## **FINANCIAMIENTO**

Todos los gastos para la realización del proyecto fueron autofinanciados

## **DECLARACIÓN DEL AUTOR**

En el presente estudio no ha habido ningún conflicto de interés por parte de los investigadores o por el asesor, respetando las pautas del protocolo, además de no alterar la estructura metodológica o los resultados de éste.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

INTRODUCCIÓN.....	1
MATERIALES Y MÉTODOS.....	7
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	21
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22
TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS.....	26

## RESUMEN

**Antecedente:** La principal forma de medir el daño funcional renal es la tasa de filtración glomerular (TFG), siendo el aclaramiento de inulina el *gold standard*; sin embargo, es caro. Anteriormente, se comparó el promedio del aclaramiento de la urea y creatinina con el aclaramiento de inulina, demostrándose una excelente correlación entre ambos, superior al aclaramiento de creatinina. Las fórmulas más recomendadas son las de Cockcroft-Gault (C-G), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) y Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Estas son fáciles de calcular; sin embargo, son inexactas y no se encuentran validadas en nuestro país. **Objetivos:** Estimar la correlación entre la TFG medida mediante el promedio del aclaramiento de urea y creatinina con el aclaramiento de creatinina y comparar esta última con las fórmulas de C-G, MDRD y CKD-EPI<sub>creat</sub>. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo mediante correlación de Pearson en 105 personas con diversos estadios de función renal (sanas y pacientes ambulatorios) captados a través del Hospital Cayetano Heredia entre 2017 y 2019. **Resultados:** El promedio del aclaramiento de urea y creatinina tuvo un coeficiente de correlación  $R$  de 0.96 con el aclaramiento de creatinina, además, esta última al correlacionarse con las fórmulas de C-G, MDRD y CKD-EPI<sub>creat</sub> obtuvo coeficientes  $R$  de 0.54, 0.35 y 0.48 respectivamente. **Conclusiones:** Existe una correlación lineal positiva entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento promedio de urea y creatinina tanto en TFG altas como bajas. Las fórmulas utilizadas para estimar la TFG no guardan una buena correlación con el aclaramiento de creatinina.

**Palabras clave:** Enfermedad renal crónica, tasa de filtración glomerular, creatinina, urea, inulina.



## **SUMMARY**

**Background:** The main manner to measure renal functional damage is the glomerular filtration rate (GFR), being inulin clearance the gold standard; however, it is expensive. Previously, the mean clearance of urea and creatinine was compared with inulin clearance, showing an excellent correlation between both, and being superior to creatinine clearance. The most recommended formulas are Cockcroft-Gault (C-G), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). These formulas are easy to calculate; however, they are inaccurate and are not validated in our country.

**Objectives:** Estimate the correlation between the GFR measured by the mean urea and creatinine clearance with the creatinine clearance and compare the latter with the formulas of C-G, MDRD and CKD-EPI<sub>creat</sub>. **Materials and methods:**

Descriptive study using Pearson's correlation in 105 people with various states of renal function (healthy and outpatients) enrolled in the Cayetano Heredia Hospital between 2017 and 2019. **Results:** The mean urea and creatinine clearance had a correlation's coefficient  $R$  of 0.96 with creatinine clearance, in addition, when the latter is correlated with the formulas of C-G, MDRD and CKD-EPI<sub>creat</sub> obtained  $R$  coefficients of 0.54, 0.35 and 0.48 respectively. **Conclusions:** There is a positive linear correlation between creatinine clearance and the mean clearance of urea and creatinine in both high and low GFR. The formulas used to estimate GFR do not correlate with creatinine clearance.

**Key words:** Chronic Kidney Disease, Glomerular filtration rate, creatinine, urea, inulin.

## 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la alteración estructural y/o funcional, tanto glomerular como tubular, que limita irreversiblemente el adecuado desempeño del órgano para mantener la homeostasis del medio interno. (1, 2) La ERC es un problema de salud mundial que se asocia con otras morbilidades como enfermedad cardiovascular y muerte prematura, por lo que identificar y categorizar el riesgo y/o daño renal en los pacientes es importante en la práctica clínica. (3) La forma relevante de estudiar la ERC es la tasa de filtración glomerular (TFG), considerada como el mejor marcador para medirla en personas sanas y enfermas. (1, 3, 4) El cálculo de la TFG se realiza mediante el aclaramiento de sustancias que pasan por el riñón, es decir, el volumen de plasma que queda libre de la sustancia elegida en su paso por el riñón por unidad de tiempo. (5)

La Insuficiencia Renal Crónica (IRC) se establece cuando la TFG es menor de  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , mientras que la ERC puede implicar la presencia de daño renal estructural sin importar la causa, por al menos 3 meses, aun cuando no exista IRC. La ERC se clasifica en estadios según el valor de la TFG como se menciona en Anexo 1. (2) A pesar de las dificultades para medir la TFG y determinar la ERC y sus estadios, se han recolectado datos que estiman la incidencia y prevalencia de ésta de manera global. En el 2015 la organización Global Burden of Disease (GBD) estimó que la prevalencia global de la ERC era 10% en población adulta y que ésta se había incrementado en un 26.9% con respecto al 2005. (6) En el Perú no existen estudios de prevalencia de ERC; sin embargo, se han reportado tasas referenciales, por ejemplo, la tasa de prevalencia de ERC nacional en 1992, fue de 122 por millón

de población (pmp). (7) Asimismo, según el análisis situacional de la ERC en el Perú de 2015, en una población aproximada de 19 196 944 personas mayores de 20 años se realizaron aproximaciones en cuanto a la prevalencia, estimando que 2 507 121 personas tendrían ERC, en pre diálisis; mientras que 19 197 se encontrarán en ERC estadio 5. (8) Adicionalmente, según la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión, los reportes al 2013 indican que en Perú existen 315,3 pmp en terapia renal de reemplazo. (9)

La manera idónea de medir la TFG es el aclaramiento de la inulina, el cual es aceptado como *gold standard*; sin embargo, la medición de dicho marcador no es aplicable en la práctica clínica cotidiana debido a su alto costo y la baja disponibilidad para su ejecución. (3, 10, 11) Por lo anterior, durante mucho tiempo uno de los métodos más usados fue el aclaramiento de urea. (12) Posteriormente, este se vio reemplazado por el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas; no obstante, esta puede verse alterada debido a errores en la recolección de orina y a un incremento en la secreción tubular de creatinina a medida que la función renal cae en pacientes enfermos, volviéndose más errática y por ello sobrestima el valor de la TFG. (10, 13, 14) Por otra parte, la creatinina es una sustancia endógena de 113 Dalton (Da) producto de la conversión de la creatina y fosfocreatina en el músculo y varía según el sexo, edad, raza, dieta y diferencia en masa muscular, ya que 1-2% de creatina muscular se convierte en creatinina por día. (4, 5) Esta se filtra libremente a través del glomérulo y es secretada en el túbulo proximal por lo que su aclaramiento excede la TFG. (15) Asimismo, también presenta eliminación extrarrenal a nivel intestinal que se incrementa cuando la TFG es baja. (14, 16, 17)

Por lo anterior, existe una relación no lineal recíproca entre la creatinina sérica y la TFG, haciendo que las concentraciones de esta no se puedan cuantificar en disminuciones leves o moderadas de la TFG y genere mediciones inexactas. (17, 18)

Debido a lo engorroso que puede ser la medición de la función renal con los métodos ya mencionados, diversas fórmulas han aparecido como alternativas, entre las principales y más usadas a nivel internacional son la de Cockcroft-Gault (C-G), la Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) y la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Dichas fórmulas se basan en el nivel de creatinina sérica y las características demográficas y antropométricas para estimar el aclaramiento de creatinina e inferir la TFG. (4, 5, 10) No obstante, estas fórmulas difieren entre ellas porque se hicieron en diferentes poblaciones y se usaron métodos distintos para su validación, generando que varíe el rendimiento según la población en la que se aplique. (5)

KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) recomienda el uso dichas fórmulas para definir el estadio de pacientes con ERC. (19) La fórmula de Cockcroft-Gault es actualmente la más usada a nivel global. (4) Esta fue creada en 1976 y se basa en el cálculo del aclaramiento de creatinina usando de base a una población de 236 personas con un aclaramiento de creatinina promedio de 72.7 ml/min. (5) No obstante, esta fórmula tiene el inconveniente de que presenta diferencias según el sexo y peso de los pacientes, sobreestimando el cálculo del aclaramiento de creatinina en pacientes con peso mayor a 80 kg. (11) Además, la

comparación con valores normales de aclaramiento de creatinina requiere ajuste con la superficie corporal del individuo de  $1.73\text{m}^2$ . (20)

Por otro lado, la fórmula MDRD-6 creada a principios de los 90s, fue diseñada usando una población de 1628 personas con un aclaramiento de creatinina medio de  $40\text{ ml/min}$ . (5) Tiene como ventaja que utiliza más variables que la fórmula de C-G como raza y nitrógeno ureico en sangre. (21) No obstante, el MDRD-6 proviene de una población con ERC y no involucró personas sanas ni ancianas en el estudio, (22) por lo que hacer inferencia en poblaciones generales es controversial. Asimismo, la estimación de esta fórmula no es muy certera en pacientes malnutridos. (21) La fórmula MDRD estima que, en pacientes con ERC terminal, la TFG disminuye  $1\text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$  con respecto al aclaramiento de inulina. (20) Posteriormente, se creó una fórmula abreviada de 4 variables MDRD-4; sin embargo, según Poggio et al. esta tiende a sobreestimar la TFG en  $6.8\text{ ml/min}$  por  $1.73\text{m}^2$ . (23)

En el año 2009, el grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration diseñó una ecuación en una población de 5504 con una tasa de filtración promedio de  $69\text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ . (24) Actualmente KDIGO recomienda el uso de la fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration basada en creatinina (CKD-EPI<sub>creat</sub>) por ser un mejor predictor que el MDRD, sobre todo en pacientes con función renal conservada. (19, 25) Asimismo, desde el 2012 KDIGO recomienda la medición de cistatina C en pacientes con TFG  $45\text{--}59\text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$ , creándose una fórmula derivada de la CKD-EPI, pero basada en el valor sérico de cistatina C.

(25) No obstante, la medición de dicho marcador es costosa y no es fácilmente accesible para poblaciones de bajos recursos, (25) como la nuestra.

En 1967, Lubowitz, et al. midieron la TFG utilizando el aclaramiento de inulina de 15 pacientes entre 16 a 65 años con una TFG media de 10.68 ml/min, encontrando que cuando el aclaramiento de inulina se acerca al valor de 0, tanto el aclaramiento de creatinina como el aclaramiento de urea tienden a igualar el valor de aclaramiento de inulina. (12) Asimismo comparó el promedio de la suma del aclaramiento de urea y el aclaramiento de creatinina con el aclaramiento de inulina, obteniéndose que estos dos se relacionan linealmente. (12) La explicación a esta observación es que un porcentaje de la creatinina es secretada a nivel del túbulo proximal sobreestimando el aclaramiento de la misma a medida que la función renal cae; y, por otro lado, un porcentaje de la urea filtrada es reabsorbida a nivel tubular, subestimando el aclaramiento de creatinina. (14) Por lo tanto, se puede suponer que el promedio de estos dos aclaramientos es la mejor opción no invasiva, para medir la TFG en pacientes con ERC, principalmente en estadios avanzados. (5, 14)

Por lo expuesto, los métodos sugeridos para definir la TFG presentan restricciones diversas. Por ejemplo, Botev R. observó que tanto la fórmula de C-G como el MDRD subestimaron TFG altas y sobre estimaron TFG bajas, siendo poco precisas. (26) Es también importante resaltar que estos métodos no han sido validados en todas las poblaciones sino en poblaciones europeas y norteamericanas. Resulta importante obtener una medición más precisa de la TFG que se ajuste mejor a nuestra población tanto en pacientes sanos como enfermos, ya que el manejo de la

ERC, así como la corrección de dosis de fármacos y el inicio de diálisis se determina en torno a la TFG. Por ello se planteó un estudio que compare mediante estudios de correlaciones las fórmulas de estimación de TFG y los métodos de aclaramiento de creatinina, urea y el promedio del aclaramiento de urea y creatinina que como se mencionó anteriormente, es el parámetro que más se aproxima al aclaramiento de inulina.

**OBJETIVO:**

- Estudiar la correlación del aclaramiento de creatinina en relación con el promedio del aclaramiento de urea y creatinina, así como con las fórmulas MDRD-6, C-G y  $CKD-EPI_{creat}$  en una población con diferentes estadios de función renal.

## 2. MATERIAL Y MÉTODO

**Diseño:** Estudio de corte transversal de correlación. **Muestra:** Los datos fueron tomados de una base de datos elaborada entre el 2017 y 2019 para otros estudios relacionados a la nefrología. Se incluyó personas con y sin antecedente de enfermedad crónica conocida de cualquier etiología. Los participantes fueron captados tanto en consulta externa del Hospital Cayetano Heredia como de manera voluntaria a personas sanas en su vida normal, incluyéndose a los familiares de los pacientes, así como a médicos, estudiantes de medicina y familiares de estos dos últimos grupos que accedieron a la toma de muestras. **Criterios de inclusión:** Personas con edad mayor o igual a 18 años. Pacientes con enfermedad renal en los distintos estadios de TFG. Personas que accedieron voluntariamente a participar. **Criterios de exclusión:** Pacientes con enfermedad renal crónica terminal en diálisis. Pacientes con IMC menor de  $18.5 \text{ kg/m}^2$  o mayor de  $29.9 \text{ kg/m}^2$ . Pacientes con gestación activa conocida. **Tamaño muestral:** Se usó el programa Power and Sample Size Program, mediante el cual se realizó el cálculo de regresión lineal, aceptando un intervalo de confianza de 95%, una potencia de 80% y una desviación estándar de 0.35, con lo cual se determinó que la muestra mínima debería ser de 66 participantes. El tipo de muestreo utilizado fue muestreo no sistemático, por conveniencia, obteniéndose 105 participantes.

### **Definición operacional de variables:**

#### **Variables independientes:**

- **Creatinina sérica:** Variable cuantitativa, continua. Se registra según el valor sérico de creatinina medido (mg/dl).



- **Urea sérica:** Variable cuantitativa, continua. Se registra según el valor sérico de urea medido (mg/dl).
- **Aclaramiento de creatinina:** Variable cuantitativa, continua. Se registra como el volumen de plasma que queda libre de creatinina a través del filtrado glomerular por unidad de tiempo, ajustado a  $1.73\text{m}^2$  de superficie corporal, por lo que esta medido en  $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ .
- **Aclaramiento de urea:** Variable cuantitativa, continua. Se registra como el volumen de plasma que queda libre de urea a través del filtrado glomerular por unidad de tiempo, ajustado a  $1.73\text{m}^2$  de superficie corporal, por lo que esta medido en  $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ .
- **Condición de paciente:** Variable cualitativa, dicotómica. Se registra como sano o enfermo. Se registró como sanos a aquellos carentes de enfermedad aguda o crónica evidente o no detectada, y que desarrolla sus actividades diarias de forma normal e independiente. Por otra parte, se registró como enfermos a aquellos con antecedentes conocidos de cualquier enfermedad aguda o crónica.

### **Variables dependientes**

- **Promedio del aclaramiento de creatinina y urea:** Variable cuantitativa, continua. Se registra como el promedio de la suma del aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de urea. Ajustado a  $1.73\text{m}^2$  de superficie corporal.

- **Fórmula Cockcroft-Gault:** Variable cuantitativa, continua. Se registra como la estimación del aclaramiento de creatinina, calculada según la fórmula:  

$$[(140 - \text{edad}) * (\text{peso})] / (72 * Cr_{\text{sérica}}(\text{mg/ml})), \text{ donde } Cr \text{ es creatinina.}$$
 Asimismo, la fórmula está ajustada a 1.73m<sup>2</sup> de superficie corporal
- **Fórmula MDRD-6:** Variable cuantitativa, continua. Se registra como la estimación de la TFG, calculada según la fórmula:  $170 * Scr^{-0.999} * edad^{-0.176} * (0.762 \text{ en mujeres}) * (1.180 \text{ si raza negra}) * S_u^{-0.170} * Alb^{0.318}$ , donde *SCR* es creatinina sérica, *S<sub>u</sub>* es urea en sangre y *Alb* es albúmina.
- **Fórmula CKD-EPI<sub>creat.</sub>:** Variable cuantitativa, continua. Estimación de la TFG, calculada según la fórmula:  

$$141 * \min(SCr/k, 1)^\alpha * \max.(SCr/k, 1)^{-1.209} * 0.993^{\text{Edad}} [*1.018 \text{ si es mujer}]$$

$$[*1.159 \text{ si es raza negra}], \text{ donde: } SCr \text{ es creatinina sérica (en mg/dl), } k \text{ es } 0.7 \text{ para mujeres y } 0.9 \text{ para hombres. } \alpha \text{ es } -0.329 \text{ en mujeres y } -0.411 \text{ en hombres. Min es el mínimo de } SCr/k \text{ o } 1, \text{ y } \max. \text{ es el máximo de } SCr/k \text{ o } 1.$$

### Covariables

- **Edad:** Variable cuantitativa, continua. Se registra como la edad cronológica establecida en años
- **Sexo:** Variable cualitativa, dicotómica. Se registra como el sexo de paciente, el cual puede ser femenino o masculino.
- **Peso:** Variable cuantitativa, continua. Se registra como el peso de paciente medido en Kg.

- **IMC:** Variable cualitativa, ordinal. Se registra como el peso en Kg dividido entre la potencia cuadrada de la talla del paciente medida en metros, metros, siendo categorizada para fines de este estudio como normal si presenta valores entre 18.5 y 24.9 kg/m<sup>2</sup> o con sobrepeso si presenta valores entre 25.0 y 29.9 kg/m<sup>2</sup>.

### **Procedimientos y Técnicas:**

En cada persona se evaluó las variables edad, sexo, peso, urea sérica, creatinina sérica, albúmina, aclaramiento de creatinina y aclaramiento de urea. Identificando además a aquellos con antecedente de enfermedad conocida o no. Dichos valores fueron obtenidos de una base de datos que fue elaborada en el programa “Microsoft Excel 2016” entre los años 2017 y 2019.

Durante la recolección de datos, cada participante recolectó orina en 24 horas, aceptando una muestra sérica tomada en la mañana. En los pacientes sanos, se consideró una muestra adecuada, al mostrar una filtración glomerular conservada para edad y sexo y con ausencia de otros marcadores de enfermedad renal (albuminuria y hematuria). Terminada la recolección de orina de 24 horas, las muestras obtenidas fueron procesadas en un laboratorio no hospitalario, perteneciente a la Clínica Renal Oncológica (CREO), el cual está acreditado por la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Posteriormente, con algunos de estos datos (creatinina, edad, sexo, peso corporal) se realizó el cálculo indirecto del aclaramiento de creatinina y de la tasa filtración glomerular según las fórmulas Cockcroft-Gault, y MDRD-6 y CKD-EPI<sub>creat</sub> respectivamente. Además, se ajustó a

1.73m<sup>2</sup> de superficie corporal los resultados del aclaramiento de creatinina, del aclaramiento de urea y de la fórmula Cockcroft-Gault.

**Aspectos éticos del estudio:**

El presente estudio es un estudio secundario. Asimismo, cabe resaltar que el estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, y se ejecutó una vez obtenida la aprobación de dicho comité.

Los participantes del presente estudio provienen de una base datos utilizados para dos proyectos de nefrología realizados entre 2017 y 2019. El estudio original para la elaboración de la base de datos fue “*Características de la estructura corporal, hábitos dietéticos y función renal a través de la vida, de personas saludables de clase media entre los 20 y 80 años de edad de Lima*”. En este estudio se incluyó a estudiantes de medicina, médicos y familiares de ambos grupos. Se buscó describir los cambios en agua corporal, masa magra, contenido de grasa, aclaramiento de creatinina y características dietéticas en las personas. Sus criterios de inclusión fueron personas mayores de edad que acepten la toma de muestras y que firmen el consentimiento informado, mientras que sus criterios de exclusión fueron un IMC menor a 20 o mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> y que presenten antecedentes de enfermedades conocidas.

Posteriormente, se realizó otro estudio con el título “*Cambios de la estructura corporal y la función renal a través de la vida de pacientes con enfermedades crónicas sin azoemia, comparada con la persona sana*”, dicho proyecto buscó

determinar si hay diferencia entre la persona crónicamente enferma sin azoemia respecto al sano en estructura corporal y función renal. Sus criterios de inclusión fueron personas mayores de edad que acepten la toma de muestras y que firmen el consentimiento informado, mientras que sus criterios de exclusión fueron un IMC menor a 20 o mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> y un valor de creatinina sérica mayor a 1.1 mg/dl. Se incluyó pacientes captados en consulta externa del Hospital Cayetano Heredia, familiares de los pacientes captados, estudiantes de medicina, médicos y familiares de estos últimos. No obstante, cabe aclarar que, durante la recolección de datos, se captaron también pacientes que presentaban IMC menor a 20 y mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> y/o con creatinina mayor a 1.1 mg/dl, así como edad distinta a la del grupo de estudio; sin embargo, no se les incluyó al momento del análisis, pero se conservó sus datos.

Ambos estudios fueron financiados de manera particular por el autor de los proyectos antes descritos, siendo estos proyectos aprobados por el Hospital Cayetano Heredia. Cada individuo que accedió a participar en los estudios anteriores firmó un consentimiento informado aceptado por el comité de ética del Hospital Cayetano Heredia, especificándose que los resultados obtenidos podrían ser usados en proyectos posteriores. Asimismo, la identidad de los participantes se mantuvo en anonimato.

#### **Plan de análisis:**

Para el análisis y recolección de los resultados se utilizó el programa SPSS PASW Statistics Versión 18. Para el análisis descriptivo, los datos obtenidos fueron

analizados según edad, sexo, IMC y función renal. Al comparar los grupos de personas sanas y enfermas se usó la prueba t de Student para las variables cuantitativas y la prueba chi-cuadrado para las variables cualitativas, obteniéndose un p menor de 0.05. Asimismo, para el análisis estadístico de las variables a correlacionar se utilizó la correlación de Pearson, ya que estos datos siguieron una distribución normal comprobada con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Además, se consideró estadísticamente significativo un p menor de 0.05. Todos los pacientes en los distintos niveles de filtración glomerular fueron ajustados para edad y sexo; de tal manera que cada grupo analizado fue homogéneo.

### 3. RESULTADOS

Se analizó una base de datos compuesta por 105 personas sanas y enfermas, que fueron captadas a través del Hospital Cayetano Heredia. El rango de edades fue de 18 a 89 años, con una media de 45 años. En total participaron 53 mujeres (50.5%) y 52 hombres (49.5%). Además, el valor mínimo de IMC fue 19.0 kg/m<sup>2</sup>, mientras que el máximo fue 27.3 kg/m<sup>2</sup>, con un promedio de 23.56 kg/m<sup>2</sup> ± 2.1. Asimismo, se contó con 57 personas sanas (54.3%) y con 48 enfermos (45.7%). (Ver Tabla 1)

Al analizar las poblaciones de sanos y enfermos, se observó que ambas comparten las mismas características tanto en sexo, edad e IMC. Además, ambos grupos son estadísticamente comparables (Ver Tabla 2).

En nuestra muestra la TFG promedio calculada con el aclaramiento de creatinina fue de 108.8 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Asimismo, se calculó la TFG promedio según los distintos métodos como se puede ver en la Tabla 3. A partir de los datos obtenidos, se calculó la TFG con los métodos ya mencionados, obteniendo valores distintos con cada uno para la misma persona. Al utilizar el aclaramiento de creatinina, se observa que la mayoría de personas se podrían estratificar según el valor de la TFG en los primeros tres estadios. En el primer estadio hubo 66 personas (62.9%); en el segundo 23 personas (21.9%); y en el tercero 13 personas (12.4%); adicionalmente en los estadios 4 y 5 hubo un total de 3 personas (2.9%). Sin embargo, el promedio de aclaramiento de urea y creatinina, estratifica más personas en el estadio 2, siendo estas 44 (41.9% del total), mientras que el estadio 1 presenta 31 personas (29.5%) y el estadio 3 presenta 24 personas (22.8%) y entre el estadio 4 y 5, el 5.8% de la población, con 6 personas. Mientras que, con las fórmulas, se puede observar que

tanto la de Cockcroft-Gault y la  $CKD-EPI_{creat}$  tienen una distribución similar. Con un mayor porcentaje de personas en estadio 1 (72.4% y 77.1% respectivamente). Al analizar la distribución con la fórmula MDRD-6, tanto en el estadio 1 como en estadio 2, hay la misma cantidad de personas 44 (41.9%) en cada estadio (Ver Tabla 4).

Como ya se mencionó la muestra siguió una distribución normal, por lo que se aplicó la correlación de Pearson entre las tasas de filtración calculadas mediante las fórmulas y el aclaramiento de creatinina, así como entre el aclaramiento de creatinina y el promedio del aclaramiento de urea y creatinina. Dichas correlaciones muestran un  $p < 0.05$ . El resultado de las correlaciones se observa en la Tabla 5. Al correlacionar el promedio del aclaramiento de urea y creatinina con el aclaramiento de creatinina se obtuvo una correlación de Pearson ( $R$ ) de 0.96 (Gráfico 1). Asimismo, cuando se correlacionó el aclaramiento de creatinina con la estimación de la fórmula de C-G se obtuvo un  $R$  de 0.54 (Gráfico 2). Cuando se correlacionó el aclaramiento de creatinina con la estimación de la fórmula MDRD-6 se obtuvo un  $R$  de 0.35 (Gráfico 3), y al correlacionarse el aclaramiento de creatinina con la fórmula de  $CKD-EPI_{creat}$  se obtuvo un  $R$  de 0.48 (Gráfico 4).



#### 4. DISCUSIÓN

Este trabajo es innovador a nivel local, ya que antes no se había analizado el comportamiento de los métodos utilizados para estimar la TFG. En 1967 Lubowitz et al. compararon el promedio del aclaramiento de urea y el aclaramiento de creatinina con el aclaramiento de inulina, obteniéndose que el promedio del aclaramiento de urea y del aclaramiento de creatinina se relacionan linealmente con el aclaramiento de inulina. (12) Sin embargo, en ese estudio la población tenía una TFG promedio de 10.68 mL/min y estos resultados no podrían extrapolarse a personas con una TFG mayor, por lo que el promedio de ambos aclaramientos quedó como un método de mayor relevancia para el cálculo de la TFG en estadios avanzados. (14) No obstante, en el presente trabajo se observa que la correlación entre el promedio del aclaramiento de urea y creatinina y el aclaramiento de creatinina arroja un coeficiente de correlación  $R$  de 0.96, siendo este valor muy cercano a 1, por lo que ambos presentan una correlación casi perfecta incluyendo las TFG altas (Gráfico 1).

Además, como se observa en los resultados, al estratificar a las personas, tanto sanos como enfermas dentro de los estadios de ERC según el valor de TFG, se observa que en la muestra del estudio el aclaramiento de creatinina presenta mayor porcentaje de personas estratificadas en Estadio 1 (62.9%), mientras que al compararse con el promedio del aclaramiento de urea y creatinina en todos los estadios, se ve una diferencia significativa, observándose más pacientes estratificados en estadio 2 (41.9%). Esto último se relaciona con lo observado en el gráfico 1, en el cual se observa que, con el promedio del aclaramiento de urea y

creatinina, los valores de TFG se ubican en puntos más bajos con respecto al aclaramiento de creatinina. Esto último se debería a que, al ser una comparación lineal, se infiere que a medida que disminuye el valor del aclaramiento de creatinina, lo hará también el promedio de aclaramiento de urea y creatinina, pero con valores más bajos de TFG debido a que con el promedio del aclaramiento de urea y creatinina disminuiría el sesgo de la secreción tubular de creatinina con la reabsorción de urea, ya que conforme disminuye la función renal del paciente, aumenta la reabsorción de esta por difusión pasiva a nivel tubular, de hasta 40 a 50%. (5)

Asimismo, como se mencionó anteriormente, la correlación lineal entre el aclaramiento de creatinina y el promedio del aclaramiento de urea y creatinina, dentro de nuestra muestra, se mantiene tanto para valores altos y bajos de TFG. La explicación a lo anterior es que la compensación entre la secreción tubular de creatinina y la reabsorción tubular de urea descrita en estadios avanzados de ERC, (20) también se observaría en los pacientes con estadios iniciales de ERC y TFG conservada. Por lo tanto, el promedio del aclaramiento de urea y creatinina podría usarse como un método más acertado para medir la TFG en nuestro medio en personas con un IMC entre  $18.5 \text{ kg/m}^2$  y  $29.9 \text{ kg/m}^2$ .

En cuanto a las fórmulas, se observó que las tres tienen una correlación baja con el aclaramiento de creatinina. De estas la de C-G fue la que obtuvo la mejor correlación (R de 0.54). Esto se puede deber a que en el diseño de esta fórmula se incluyó a pacientes con un aclaramiento de creatinina promedio de  $73 \text{ mL/min}$ , (3)

y es el que más cerca está a el de nuestra muestra (108.8 mL/min) a diferencia de las otras fórmulas. Sin embargo, esta fórmula tampoco demuestra precisión con respecto a la estimación de la TFG, ya que hay estudios que muestran que la sobrestima o subestima. (10) Asimismo, el estudio realizado por Cockcroft y Gault, fue realizado sin considerar antecedentes previos de enfermedad, que podrían afectar la función renal. (27)

Por otro lado, la fórmula CKD-EPI<sub>creat</sub> mostró una baja correlación con el aclaramiento de creatinina ( $R$  de 0.48), esto podría deberse a que en esta fórmula se hace un ajuste si la persona es de raza negra, y al ser nuestra población de estudio mestiza, no existe un factor de corrección. Lo anterior difiere de las recomendaciones de KDIGO, quienes recomiendan el uso de fórmulas, en especial la CKD-EPI<sub>creat</sub>, para el cálculo de la TFG. (25) Un caso similar ocurre con la fórmula MDRD-6, que también incluye un ajuste de acuerdo a la raza, siendo esta la que presenta la peor correlación ( $R$  de 0.35). Esto puede deberse, además de lo ya antes mencionado, a que esta fórmula fue diseñada en pacientes con ERC con un promedio de TFG de 40 mL/min. (5, 22) y no se incluyeron pacientes sanos como en nuestra población de estudio.

En un estudio realizado en India en personas sanas, con una TFG media de 83 mL/min el sesgo promedio para la fórmula de C-G fue de -14 mL/min y para la fórmula MDRD-6 fue de +18 mL/min, haciendo que estas fórmulas sean subóptimas para el uso clínico en esta población. (28) En dos estudios hechos en China en pacientes con ERC, cuando se utilizó la fórmula de MDRD de 4 variables,

se sobreestimó la TFG en pacientes en estadios 4 y 5, subestimando a los que estaban en el estadio 1. (3) Con lo anterior, se podría decir que, en nuestra población, no se deberían usar estas fórmulas para el cálculo de la TFG, ya que estas dan resultados inexactos que podrían inducir a una incorrecta clasificación de los estadios de ERC y, por consiguiente, un retraso del uso de terapia renal de reemplazo.

### **Fortalezas y limitaciones**

El presente estudio es el primero de este tipo en el país, se observa la buena correlación entre el promedio del aclaramiento de urea y creatinina con el aclaramiento de creatinina, con la ventaja de que el primero disminuye el sesgo de la secreción tubular de creatinina. Por lo tanto, el presente trabajo podría incentivar a los médicos a utilizar el promedio del aclaramiento de urea y creatinina incluso en estadios normales, en nuestra población. Además, es importante resaltar que el costo del promedio del aclaramiento de urea y creatinina no difiere mayormente del costo del aclaramiento de creatinina solo.

Dentro de las limitaciones se debe mencionar que no se calculó la TFG a través del *gold standard* (aclaramiento de Inulina) debido al costo elevado de este. (3) En un estudio posterior, se podría comparar el promedio del aclaramiento de urea y creatinina con el de Inulina en una población de sujetos sanos y enfermos para observar si correlacionan a TFG mayores a la descrita por Lubowitz et al. y establecer este método como el más idóneo para el cálculo de la TFG.

## **Recomendaciones**

Con los resultados del presente estudio se podría recomendar el uso del promedio del aclaramiento de urea y creatinina en nuestro medio como mejor método para el cálculo de la TFG tanto en estadios avanzados como en estadios tempranos.

Por otro lado, en el presente trabajo vemos que las 3 fórmulas usadas para estimar la TFG, además de no estar validadas en nuestra población, no se correlacionan bien con el aclaramiento de creatinina, por lo que no recomendamos su uso. Asimismo, por otro lado, sabemos que la recolección de orina en 24 horas para el cálculo del promedio aclaramiento de urea y creatinina puede ser engorroso y haber errores en la recolección, sobre todo en pacientes ambulatorios y en los que presentan oliguria; sin embargo, al no encontrarse un mejor método podría utilizarse para estratificar los estadios de ERC y la toma de decisiones terapéuticas hasta la aparición de un mejor método para el cálculo de la TFG; o en su defecto, la creación de una fórmula que pueda aplicarse en nuestra población que la estime prolijamente .

## **5. CONCLUSIONES**

1. Existe una correlación directa lineal, próxima a 1, entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento promedio de urea y creatinina, y se mantiene en TFG altas como bajas.
2. Las fórmulas utilizadas para estimar la TFG no guardan una buena correlación con el aclaramiento de creatinina. Asimismo, por no estar validadas en nuestro medio, su uso no es recomendable.
3. Hay una gran variación entre los valores de TFG estimados con cada uno de los métodos para una misma persona, lo que hace difícil la clasificación adecuada para el paciente.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:1839–1848
2. Webster AC, Nagler EV, et al. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017; 389: 1238–52
3. Prigent A. Monitoring renal function and limitations of renal function tests. *Semin Nucl Med.* 2008; 38:32-46
4. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney Disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2140–2144
5. Castaño I, Sion MF, García-Fernández N. Estudios de función renal: función glomerular y tubular. Análisis de la orina. *NefroPlus.* 2009; 2(1): 17-30
6. Global Burden of Disease. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 388: 1545–602
7. Cieza J, Huaman C, et al. Prevalencia de insuficiencia renal crónica en la ciudad de Lima- enero 1990. *Revista Peruana de Epidemiología.* 1992; 5 (1)
8. Ministerio de Salud. Análisis de la situación de la enfermedad renal crónica en el Perú: Enfermedad renal crónica en el Perú. DGE. 2015; 37 - 39.
9. Gonzalez-Bedat MC, Rosa-Diez G, Ferreiro A. El registro latinoamericano de diálisis y trasplante renal: la importancia del desarrollo de los registros

nacionales en Latinoamérica. *Nefrología Latinoamericana*. 2017; 14 (1): 12-21

10. Burkhardt H, Bojarskya G, et al. Creatinine clearance, Cockcroft-Gault formula and Cystatin C: Estimators of true glomerular filtration rate in the elderly? *Gerontology* 2002; 48:140–146
11. Jabary NS, Martín D, et al. Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos esenciales. *Rev Nefrología: Sociedad Española de Nefrología*. 2006; 26 (1)
12. Lubowitz H, Slatopolsky E, et al. Glomerular filtration rate: Determination in patients with chronic renal disease. *JAMA*. 1967; 199 (4)
13. Luke DR, Halstenson CE, et al. Validity of creatinine clearance estimates in the assessment of renal function. *Clin Pharmacol Ther*. 1990; 48 (5): 503-8
14. Almond A, Siddiqui S, et al. Comparison of combined urea and creatinine clearance and prediction equations as measures of residual renal function when GFR is low. *Q J Med* 2008; 101:619–624
15. Stevens LA, Coresh J, et al. Assessing kidney function: Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2473-83.
16. Heinz-Rahn K, Heidenreich S, Bruckner E. How to assess glomerular function and damage in humans. *Journal of Hypertension*. 1999, 17: 309-317
17. Thomas L, Huber AR. Renal function – estimation of glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med*. 2006; 44 (11): 1295–1302
18. Stevens LA, Levey AS. Measurement of Kidney Function. *Med Clinics North America*. 2005; 89: 457–473



19. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013; 3 (1)
20. Coresh J, Stevens LA. Kidney function estimating equations: where do we stand? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006; 15: 276–284.
21. Beddhu S, Samore MH, et al. Creatinine production, nutrition, and glomerular filtration rate estimation. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 1000–1005
22. Rule AD, Larson TS, et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 929-937.
23. Poggio E, Patrick C, et al. Performance of the Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005; 46 (2): 242-252
24. Levey AS, Lesley A, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150 (9): 604–612.
25. Moodley N, Hariparshad S, et al. Evaluation of the CKD-EPI creatinine based glomerular filtration rate estimating equation in Black African and Indian adults in KwaZulu-Natal, South Africa. *Clinical Biochemistry*. 2018
26. Botev R, Mallie JP, et al. Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft–Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 899–906

27. Cockcroft D, Gault H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31-41
28. Mahajan S, Mukhiya GK, Singh R, et al: Assessing glomerular filtration rate in healthy Indian adults: A comparison of various prediction equations. *J Nephrol*. 2005; 18:257-261

## 7. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

**Tabla 1: Características generales de la población**

<b>Variable</b>	<b>Total</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Edad</b>	<b>45.05 ± 20.86</b>	
<b>Peso</b>	<b>62.13 ± 9.51</b>	
<b>Sexo</b>		
<b>Femenino</b>	<b>53</b>	<b>50.5%</b>
<b>Masculino</b>	<b>52</b>	<b>49.5%</b>
<b>Condición de paciente</b>		
<b>Sano</b>	<b>57</b>	<b>54.3%</b>
<b>Enfermo</b>	<b>48</b>	<b>45.7%</b>
<b>IMC</b>		
<b>Normal</b>	<b>84</b>	<b>80.0%</b>
<b>Sobrepeso</b>	<b>21</b>	<b>20.0%</b>

**Tabla 2: Características clínicas según sanos y enfermos**

Variable	Sanos		Enfermos		Significancia estadística (p)
	n= 57		n= 48		
	Total	Frecuencia	Total	Frecuencia	
<b>Edad</b>	<b>43.96 ± 20.77</b>		<b>46.33 ± 21.11</b>		<b>0.001</b>
<b>Peso</b>	<b>63.35 ± 8.85</b>		<b>60.68 ± 10.15</b>		<b>0.001</b>
<b>Sexo</b>					
<b>Femenino</b>	<b>30</b>	<b>53.6%</b>	<b>23</b>	<b>47.9%</b>	<b>0.001</b>
<b>Masculino</b>	<b>27</b>	<b>47.4%</b>	<b>25</b>	<b>52.1%</b>	<b>0.001</b>
<b>IMC</b>					
<b>Normal</b>	<b>47</b>	<b>82.5%</b>	<b>37</b>	<b>77.1%</b>	<b>0.001</b>
<b>Sobrepeso</b>	<b>10</b>	<b>17.5%</b>	<b>11</b>	<b>22.9%</b>	<b>0.001</b>

**Tabla 3: TFG promedio estimada según los distintos métodos**

<b>Método de estimación de la TFG</b>	<b>TFG promedio</b>
<b>Aclaramiento de creatinina</b>	<b>108.80 ± 47.85 ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>
<b>Promedio del aclaramiento de creatinina y urea</b>	<b>79.39 ± 30.05 ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>
<b>Cockcroft-Gault</b>	<b>119.00 ± 40.42 ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>
<b>MDRD-6</b>	<b>87.78 ± 28.54 ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>
<b>CKD-EPI<sub>creat</sub></b>	<b>105.79 ± 19.13 ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>

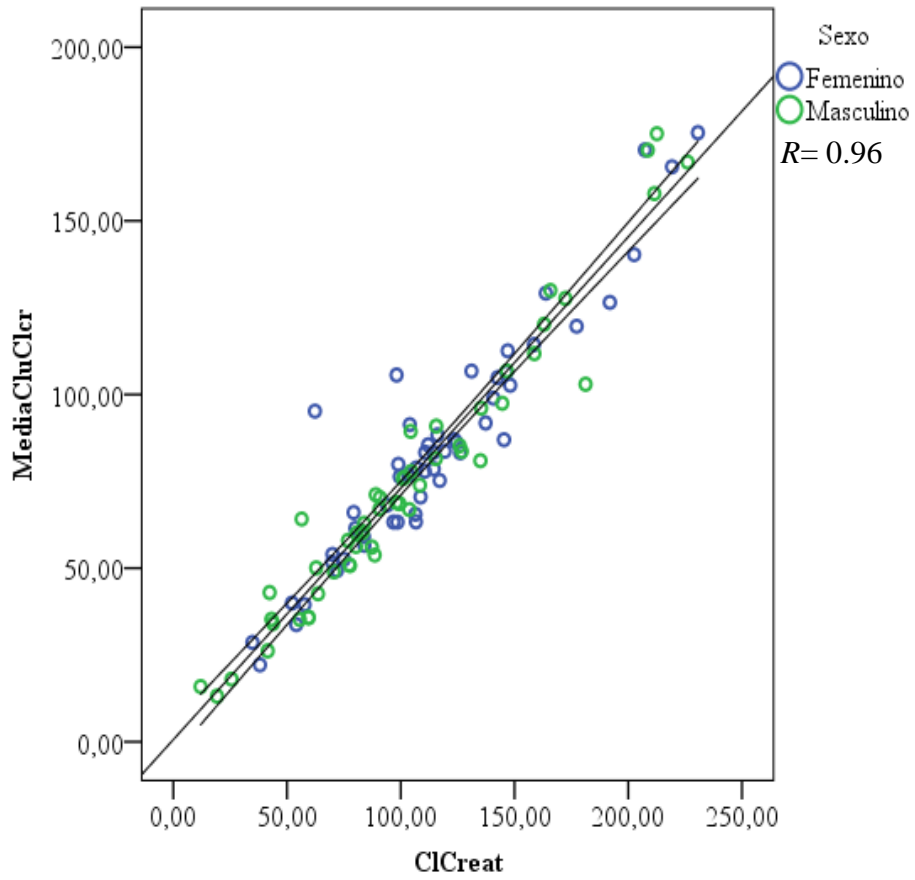
**Tabla 4: Estratificación según valor de TFG**

<b>Estadios según TFG estimada</b>	<b>Aclara- miento de creatinina (%)</b>	<b>Promedio del aclaramiento de creatinina y urea (%)</b>	<b>Cockcroft -Gault (%)</b>	<b>MDRD-6 (%)</b>	<b>CKD- EPI<sub>creat</sub> (%)</b>
<b>Estadio 1</b>	<b>62.9%</b>	<b>29.5%</b>	<b>72.4%</b>	<b>41.9%</b>	<b>77.1%</b>
<b>Estadio 2</b>	<b>21.9%</b>	<b>41.9%</b>	<b>21.0%</b>	<b>41.9%</b>	<b>21.0%</b>
<b>Estadio 3a</b>	<b>6.7%</b>	<b>13.3%</b>	<b>3.8%</b>	<b>13.3%</b>	<b>1.9%</b>
<b>Estadio 3b</b>	<b>5.7%</b>	<b>9.5%</b>	<b>1.0%</b>	<b>1.9%</b>	<b>0%</b>
<b>Estadio 4</b>	<b>1.9%</b>	<b>4.8%</b>	<b>1.0%</b>	<b>0.9%</b>	<b>0%</b>
<b>Estadio 5</b>	<b>1.0%</b>	<b>1.0%</b>	<b>1.0%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>

**Tabla 5: Correlación de Pearson y significancia estadística del aclaramiento de creatinina con el promedio del aclaramiento de creatinina y urea, y las fórmulas**

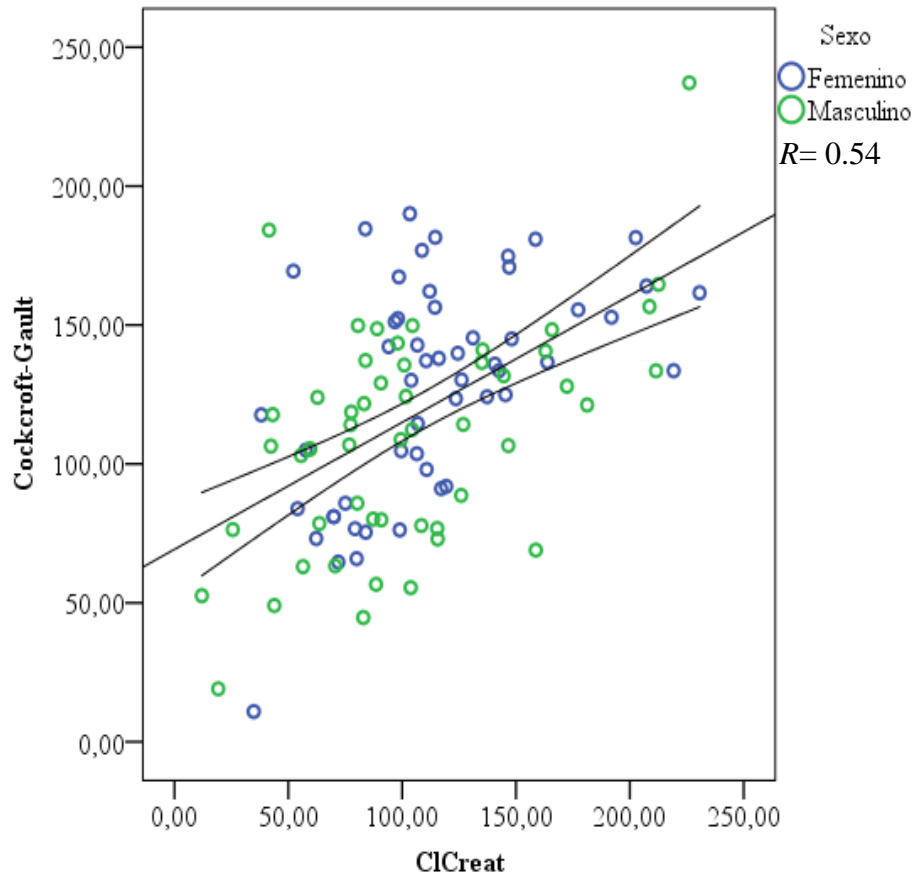
<b>Aclaramiento de creatinina</b>		
	<b>Correlación de Pearson (<i>R</i>)</b>	<b>Significancia estadística (<i>p</i>)</b>
<b>Promedio del aclaramiento de creatinina y urea</b>	<b>0.96</b>	<b>0.01</b>
<b>Cockcroft-Gault</b>	<b>0.54</b>	<b>0.01</b>
<b>MDRD-6</b>	<b>0.35</b>	<b>0.01</b>
<b>CKD-EPI<sub>creat</sub></b>	<b>0.48</b>	<b>0.01</b>

**Gráfico 1: Correlación entre el aclaramiento de creatinina y el promedio del aclaramiento de urea y creatinina**

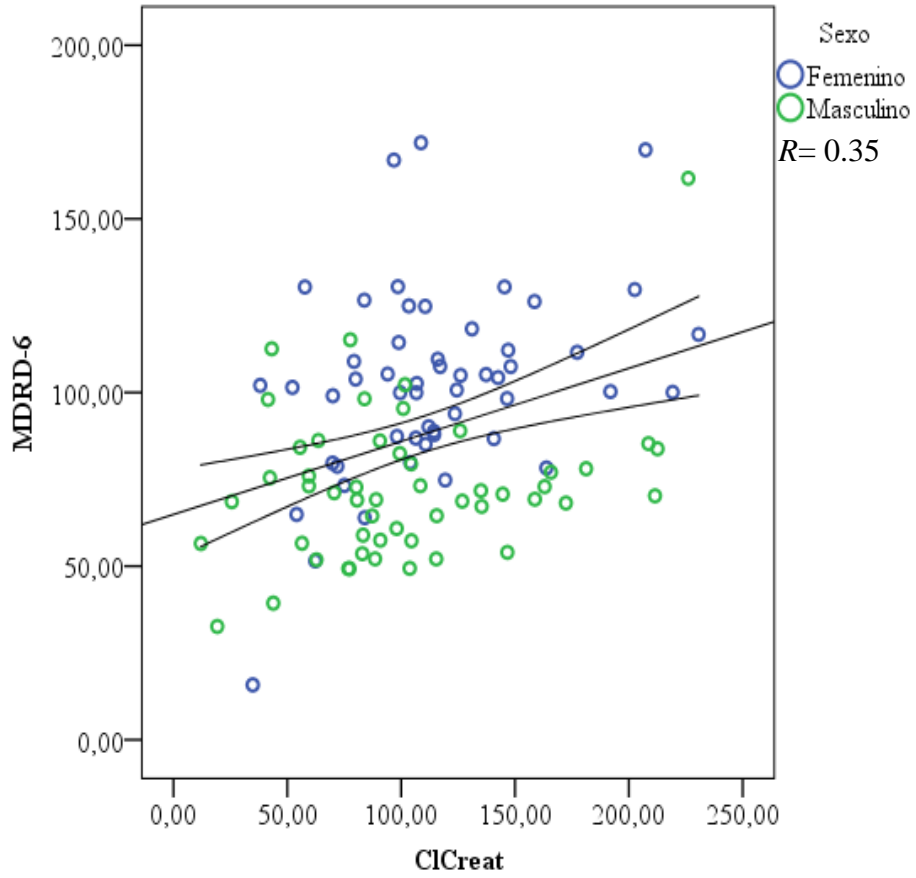




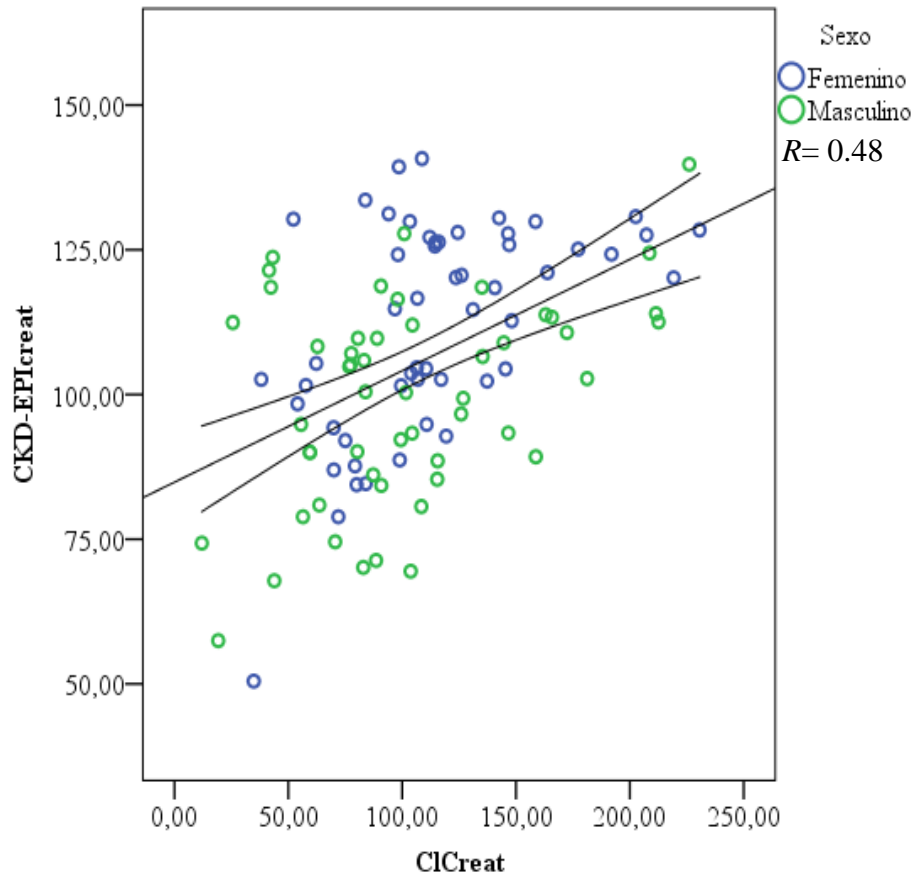
**Gráfico 2: Correlación entre el aclaramiento de creatinina y la fórmula Cockcroft – Gault**



**Gráfico 3: Correlación entre el aclaramiento de creatinina y la fórmula MDRD-6**



**Gráfico 4: Correlación entre el aclaramiento de creatinina y la fórmula  
CKD-EPI<sub>creat</sub>**



## 8. ANEXOS

### ANEXO 1: Clasificación por estadios de Enfermedad renal crónica (2)

Estadio de ERC		TFG
G1	Normal o alta	$\geq 90$
G2	Levemente disminuido	60-89
G3a	Leve- moderadamente disminuido	45-59
G3b	Moderado- severamente disminuido	30-44
G4	Severamente disminuido	15-29
G5	Falla renal terminal	<15