



COMUNICACIÓN BREVE

Concordancia entre las fórmulas de Cockcroft Gault y del estudio MDRD para estimar la tasa de filtración glomerular en pacientes con diabetes tipo 2

J. A. Gimeno*, L. M. Lou**, E. Molinero***, B. Campos**, B. Boned**** y R. Sánchez Vañó***
 Endocrinología*, Nefrología**, Medicina Interna***, Bioquímica****. Hospital de Alcañiz.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética afecta al 25-40% de pacientes con diabetes¹. El incremento de la excreción de albúmina urinaria en el rango de microalbuminuria se ha considerado el marcador más precoz de afectación renal, además de un marcador de riesgo vascular².

Aunque la excreción de albúmina urinaria (EAU) es la clave del diagnóstico de la nefropatía diabética, hasta un 30% de diabéticos tipo 2 normoalbuminúricos³ pueden tener una tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 ml/minuto. La TFG es un excelente indicador de la masa renal funcionando, con valores por debajo de 65 ml/minuto siendo capaces de predecir un incremento de eventos vasculares⁴. Por ello la American Diabetes Association (ADA) recomienda la determinación simultánea de la EAU y de la TFG como herramientas de *screening* de afectación renal⁵.

La estimación de la TFG a partir exclusivamente de la cifra de creatinina plasmática es inexacta⁶, por lo que se ha recomendado su cálculo a partir de distintas fórmulas, principalmente las de Cockcroft-Gault⁷ (fórmula CG) y las del estudio Modification of Diet and Renal Disease⁸ (fórmula MDRD). Hay pocos estudios que hayan comparado la validez de estas fórmulas en pacientes con diabetes tipo 2⁹.

Los objetivos de nuestro estudio fueron:

1. Evaluar la concordancia entre las fórmulas de CG y del MDRD para estimar la TFG de pacientes con diabetes tipo 2.

2. Determinar la validez de ambas fórmulas para predecir la existencia de afectación cardiovascular en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Estudio descriptivo transversal.

Correspondencia: Dr. Luis Miguel Luis Arnal
 Servicio de Nefrología
 Hospital de Alcañiz
 Avda. Maestranzo, 4 - Alcañiz
 4460 Teruel

Población a estudio: Entre el 1 de junio de 1994 y el 1 de junio de 1998 se seleccionaron pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en consultas externas de endocrinología del Hospital Comarcal de Alcañiz. Dicho hospital tiene una población de referencia de 70.000 personas.

Los criterios de inclusión fueron: diabetes diagnosticada por los criterios de la OMS vigentes en ese momento¹⁰, edad superior a 35 años en el momento del diagnóstico de la diabetes e independencia de insulina al menos 1 año tras el diagnóstico de la enfermedad. Los criterios de exclusión fueron enfermedad somática grave, gestación, situación de hipertiroidismo o hipotiroidismo, tratamiento con corticoides sistémicos y enfermedad renal crónica grado 5 de la National Kidney Foundation (NKF)¹¹.

Variables basales: Para cada paciente se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, peso en kg (medido en ropa ligera y sin zapatos con precisión de 500 g), talla (precisión de 1 cm), índice de masa corporal (IMC) definido como peso en kg/talla al cuadrado en metros, tiempo de evolución conocido de la enfermedad, tratamiento para la diabetes y presencia de enfermedad cardiovascular inicial (macroangiopatía). Se definió presencia de macroangiopatía como historia clínica confirmada de cardiopatía isquémica (infarto de miocardio o angina), accidente cerebrovascular o isquemia de extremidades inferiores.

Se recogió orina de 24 horas y, tras excluir infección urinaria, se determinó la EAU, con clasificación de las muestras como normoalbuminúricas (< 30 mg), microalbuminúricas (30-300 mg) y macroalbuminúricas o proteinúricas (> 300 mg). Se realizó extracción de muestra de sangre venosa tras ayuno nocturno de 10 horas y antes de la administración de la medicación antidiabética. Se analizaron glucemia, hemoglobina glicada (HbA1c) y creatinina.

Se calculó la TFG mediante las fórmulas de CG y MDRD.

TFG (fórmula CG) = $\{(140 - \text{edad}) \square \text{peso} / (\text{creatinina} \times 72) \square 0,85 \text{ sí mujer}\}$

TFG (fórmula MDRD) = $\{186 \square (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \square 0,742 \text{ sí mujer}\}$

Métodos bioquímicos: Las mediciones de glucosa y creatinina se realizaron mediante autoanalizador Shimadzu CL 7200. La HbA1c se midió en analizador automáti-

co Cobas Mira Plus, con un rango de normalidad entre 4,5 y 5,7%. La microalbuminuria se determinó con un método inmunoturbidimétrico.

Métodos estadísticos: Las variables cuantitativas se describen mediante sus medias y desviación estándar y las cualitativas mediante distribución de frecuencias.

El estudio de la concordancia entre la TFG por las fórmulas de CG y de MDRD se realizó mediante el coeficiente de correlación intraclass que evalúa acuerdo (CCI). La presencia de sesgo entre las medidas se comprobó mediante test de *t* de Student para datos pareados y gráficamente mediante método de Bland y Altman (representación de la recta de regresión resultante de utilizar como variable dependiente la diferencia de valores entre los dos procedimientos (fórmula CG – fórmula MDRD) y como variable independiente la media de valores entre los mismos). Los pacientes se consideraron inicialmente agrupados en su totalidad y posteriormente estratificados por sexo, edad e IMC. La estratificación por variables cuantitativas se realizó tomando como punto de corte la mediana de la distribución.

La validez de ambos métodos de estimación de la TFG para predecir presencia de macroangiopatía se analizó mediante curvas ROC.

RESULTADOS

Se incluyeron 451 pacientes, 274 mujeres (60,8%) y 177 varones (39,2%). La edad media fue 65 años (desviación estándar (DE) 9,3), el tiempo medio de evolución de la diabetes de 10,5 años (DE 7,5), el IMC 29,3 (DE 4,7), la glucemia basal 188 mg/dl (DE 58) y la HbA1c 7,7% (DE 1,5). Hubo 18 pacientes tratados con dieta (4%), 241 con antidiabéticos orales (53,4%) y 192 con insulina (42,6%). Respecto a la EAU hubo 319 pacientes normoalbuminúricos (70,7%), 105 microalbuminúricos (23,3%) y 27 proteinúricos (6%). Las prevalencias respectivas de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular previo e isquemia de extremidades inferiores fueron de 10,4%, 6,9% y 7,5%, dando una prevalencia global de cualquier afectación macroangiopática del 21,5% (97 pacientes).

La TFG media estimada por la fórmula CG fue de 68,6 ml/minuto (DE 20,5) y por la fórmula MDRD de 66,7 (DE 13,5). La diferencia media de 1,9 (intervalo de confianza del 95% (IC 95%) 0,5-3,2) fue significativa ($p = 0,007$). El CCI entre ambos procedimientos fue de 0,63 (IC 95% 0,57-0,68; $p < 0,001$). La pendiente de la recta de regresión entre la media y la diferencia de los valores fue de 0,49 (IC 95% 0,41-0,56; $p < 0,001$) (fig. 1). Los respectivos valores de diferencias medias de TFG estimada, CCI y pendiente de la recta de regresión para los pacientes estratificados por sexo, edad e IMC quedan reflejados en la tabla I.

La TFG estimada por ambos métodos fue capaz de predecir la presencia de enfermedad cardiovascular. El área bajo la curva ROC para la fórmula CG fue de 0,58 (IC 95% 0,54-0,63; $p < 0,05$) y para la fórmula MDRD de 0,54 (IC 95% 0,5-0,59; $p = 0,05$). La diferencia entre las áreas de 0,04 [IC 95% (-0,008) – 0,09] no fue significativa, indicando similar poder predictivo para ambas. El punto de corte de TFG que mejor fue capaz de predecir la presencia de macroangiopatía fue de 65 ml/minuto, con sensibilidad de 60% y especificidad de 54%.

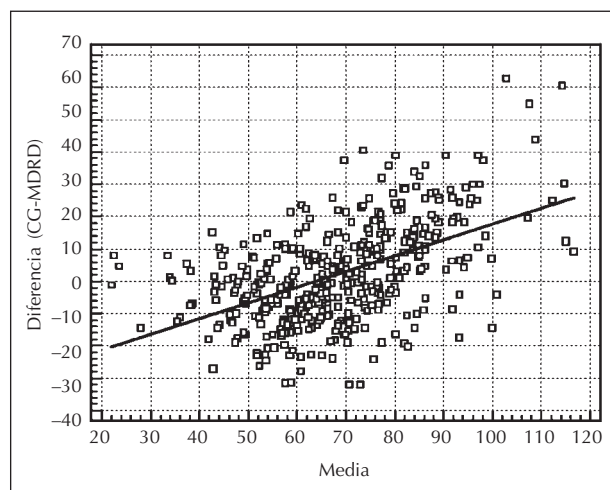


Fig. 1.—Gráfico de Bland y Altman de las diferencias en TFG estimadas por las fórmulas de CG y de MDRD, como una función del promedio de la TFG entre ambos métodos. TFG = tasa de filtración glomerular.

DISCUSION

En nuestro trabajo hemos encontrado una correlación aceptable entre las fórmulas de Cockcroft-Gault y del MDRD para estimar la TFG de pacientes con diabetes tipo 2. Además ambas eran capaces de predecir de modo similar la presencia de enfermedad cardiovascular en nuestros pacientes.

Como reconocido por la NKF¹¹, la creatinina plasmática no es un estimador exacto de la función renal, ya que depende de la masa muscular, la cual puede estar disminuida en pacientes con insuficiencia renal¹². También hay problemas derivados de la utilización del aclaramiento de creatinina, porque la excreción tubular de creatinina varía con el grado de insuficiencia renal¹³. La utilización del aclaramiento de inulina, iohexol y diversos marcadores radiactivos es costosa y no ampliamente disponible en la práctica clínica diaria¹⁴. Para evitar todos estos problemas se ha sugerido, como alternativa más racional, la estimación de la TFG mediante fórmulas basadas en la creatinina plasmática. Las más usadas son la fórmula CG⁷ y la fórmula MDRD⁸.

La American Diabetes Association, en sus últimas guías de práctica clínica¹⁵, recomienda utilizar indistintamente cualquiera de ellas. No obstante hay pocos estudios que las hayan comparado directamente en población general^{16,17} y en pacientes diabéticos⁹. En general se han detectado problemas con su utilización en pacientes con enfermedad renal crónica prediálisis^{18,19}. Por ello en nuestro estudio la presencia de una TFG inferior a 15 ml/minuto fue un motivo de exclusión.

En la mayoría de los trabajos^{9,16,17} la fórmula MDRD se ha mostrado más precisa que la fórmula CG. En nuestro grupo total de pacientes, la correlación entre ambas fórmulas (CCI de 0,63) fue aceptable. También detectamos que la fórmula de CG sobreestimaba la TFG en aproxi-

CONCORDANCIA ENTRE LAS FÓRMULAS DE COCKCROFT GAULT Y DEL ESTUDIO MDRD

Tabla 1. Comparación de los valores de TFG entre las fórmulas CG y MDRD con estratificación de los pacientes por edad, sexo e índice de masa corporal

| | TFG (CG) | TFG (MDRD) | DIFERENCIA | CCI | PENDIENTE |
|------------|----------|------------|------------|--------|-----------|
| IMC < 28,6 | 61,6 | 68,5 | -6,9** | 0,7** | 0,3** |
| IMC > 28,6 | 76,1 | 65,3 | 10,8** | 0,6** | 0,48** |
| Edad < 66 | 79,3 | 70,8 | 8,5** | 0,52** | 0,5** |
| Edad > 66 | 56,9 | 62,3 | -5,4** | 0,64** | 0,12* |
| Mujeres | 66,5 | 63,8 | 2,7* | 0,58** | 0,58** |
| Varones | 71,9 | 71,3 | 0,6 | 0,68** | 0,43** |
| Todos | 68,6 | 66,7 | 1,9* | 0,63** | 0,49** |

TFG = tasa de filtración glomerular; CG = fórmula Cockcroft-Gault; MDRD = fórmula MDRD; CCI = coeficiente de correlación intraclass; PENDIENTE = valor de la pendiente de la recta de regresión entre las medias y las diferencias de las estimaciones de TFG por ambos métodos; IMC = índice de masa corporal; *p < 0,05; **p < 0,01.

madamente 2 ml/ minuto respecto a la fórmula MDRD; esta diferencia, aunque estadísticamente significativa, no es clínicamente importante. No obstante, mediante el método de Bland y Altman, pudimos comprobar cómo la sobreestimación de la TFG mediante la fórmula CG era tanto mayor cuanto mayor era la TFG. Este hecho también fue constatado en el estudio de Hallan y cols.²⁰. La estratificación de los resultados en distintos subgrupos nos permitió comprobar que no había diferencias sustanciales por sexo, pero sí por edad y IMC. En primer lugar, la fórmula de MDRD, respecto a la fórmula CG, dio valores más elevados en personas de más de 66 años y menores en pacientes de menos de 66 años; este fenómeno también apareció en el estudio de Otero y cols.¹⁷. En segundo lugar, la fórmula de CG dio estimaciones superiores en los sujetos de mayor IMC, lo cual no es sorprendente dado que en su cálculo influye de forma directamente proporcional el peso; este hecho puede representar un problema en pacientes diabéticos, ya que el incremento de peso corporal deriva fundamentalmente de un aumento del compartimento graso⁹.

La pérdida de masa renal funcionante es ampliamente reconocida como un potente factor de riesgo vascular²¹⁻²³. Recientemente nuestro grupo ha constatado que incluso grados leves de disfunción renal son predictores de eventos vasculares²⁴. Dado que no disponíamos de métodos directos para estimar la TFG, decidimos evaluar la validez de ambas fórmulas determinando su poder predictivo para detectar presencia de enfermedad cardiovascular. Mediante esta aproximación constatamos cómo ambas fórmulas eran igualmente válidas. Fue interesante detectar cómo el punto de corte de TFG que mejor predecía la presencia de enfermedad cardiovascular clínica fue de 65 ml/minuto, similar al utilizado en el estudio HOPE⁴. Por todo ello consideramos fundamental la implicación de la atención primaria en la estimación sistemática de la TFG en los pacientes con diabetes tipo 2.

Como ventajas en nuestro estudio podemos destacar el haber podido comparar las dos fórmulas en una amplia muestra de pacientes con diabetes tipo 2. La principal limitación fue no disponer de métodos directos de estimación de la TFG; nuestra aproximación de evaluar la validez mediante curvas ROC para predecir presencia de macroangiopatía debe considerarse con precaución. Res-

pecto a la validez externa, hay que subrayar que excluimos pacientes con TFG < 15 ml/minuto, por lo que nuestros resultados no pueden aplicarse a pacientes con este grado avanzado de insuficiencia renal.

Como conclusión podemos destacar que, en pacientes con diabetes tipo 2, las fórmulas de CG y de MDRD muestran una correlación aceptable para estimar la TFG y son igualmente válidas para predecir la presencia de enfermedad cardiovascular clínica. No obstante hay que tener en cuenta que la fórmula MDRD dará estimaciones más elevadas en ancianos y la fórmula CG estimaciones más elevadas en pacientes obesos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parving HH: Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic risk factors and treatment. *Diabetologia* 41: 745-59, 1998.
2. Dinneen SF, Gerstein HC: The association of microalbuminuria and mortality in non insulin dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 157: 1413-8, 1997.
3. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY: Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 289: 3273-7, 2003.
4. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 134: 629-36, 2001.
5. Kramer H, Molitch ME: Screening for kidney disease in adults with diabetes. *Diabetes Care* 28: 1813-6, 2005.
6. Levey AS: Assessing the effectiveness of therapy to prevent progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 22: 207-14, 1993.
7. Gault MH, Longrich LL, Harnett JD, Wesolowski C: Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron* 62: 249-56, 1992.
8. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130: 461-70, 1999.
9. Rigalleu V, Lasseur C, Perlemonne C, Barthe N, Raffaitin C, Liu C y cols.: Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects. *Diabetes Care* 28: 838-43, 2005.
10. World Health Organization Study Group on Diabetes Mellitus. Technical report series 727. WHO, Geneva, 1985.

11. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW y cols.: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 139: 137-47, 2003.
12. Mitch WE: Mechanisms causing loss of lean body mass in kidney disease. *Am J Clin Nutr* 67: 359-66, 1999.
13. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 28: 830-8, 1985.
14. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M y cols.: Utility of radioscopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DPTA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Diseases Study. *Am J Kidney Dis* 16: 224-35, 1990.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 29 (Supl. 1): S4-42, 2006.
16. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P: Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 16: 763-73, 2005.
17. Otero A, Abelleira A, Gayoso P: Occult chronic kidney disease (OCKD), and cardiovascular risk factors. Epidemiologic study. *Nefrología* 25: 275-87, 2005.
18. García-Naveiro R, Rodríguez-Carmona A, Pérez-Fontán M: Agreement between two routine methods of estimation of glomerular filtration rate in patients with advanced and terminal chronic renal failure. *Clin Nephrol* 64: 271-80, 2005.
19. Kuan Y, Hossain M, Surman J, El Nahas AM, Haylor J: GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 20: 2394-401, 2005.
20. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H: Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 44: 84-93, 2004.
21. Hall WD: Abnormalities of kidney function as a cause and a consequence of cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 317: 176-82, 1999.
22. Crook ED, Flack JM, Salem M, Salahudeen AK, Hall J: Primary renal disease as a cardiovascular risk factor. *Am J Med Sci* 324: 138-45, 2002.
23. Ritz E, Dikow R, Ruilope LM: Renal dysfunction as a cardiovascular risk factor. *Curr Hypertens Rep* 4: 365-8, 2002.
24. Gimeno-Orna JA, Lou-Arnal LM, Boned-Juliani B, Molinero-Herguedas E: Mild renal insufficiency as a cardiovascular risk factor in non-proteinuric type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 64: 191-9, 2004.