

Utilidad de la ecuación MDRD para detectar insuficiencia renal oculta y disminuir el riesgo de sobredosificación digitalica

J. Cepeda Piorno, A. Pobes Martínez de Salinas, M.E. González García, E. Fernández Rodríguez

Hospital de Cabueñes (SESPA). Gijón

Nefrología 2009;29(2):150-155.

RESUMEN

Introducción: la Enfermedad Renal Crónica plantea importantes problemas de sobredosificación digitalica y hace necesario el ajuste de dosis y la valoración de la función renal, que se realiza habitualmente mediante la creatinina sérica. Nuestro objetivo fue valorar las ventajas de la creatinina sérica y de la ecuación MDRD para detectar insuficiencia renal oculta y poder reducir el riesgo de sobredosificación digitalica. **Material y métodos:** estudio descriptivo transversal durante un año, en el que se analizaron las determinaciones de digoxina desde la base de datos del laboratorio. Se excluyeron pacientes infra-dosificados y menores de 18 años. Se emplearon las pruebas chi cuadrado ($p < 0,05$), curvas ROC, así como análisis de regresión logística, mediante el programa SPSS. **Resultados:** se realizaron 1.228 determinaciones de digoxina a 679 pacientes (273 varones 77 ± 10 años, y 406 mujeres 82 ± 8 años), de los que el 14% estaba sobredosificado (28 varones y 67 mujeres). Se observan diferencias significativas en sobredosificación en los que tienen creatininas elevadas respecto a creatinina normal (31 vs. 10% en varones, 44 vs. 15% en mujeres). Mediante curvas ROC, la mayor eficacia diagnóstica se obtendría en varones, con cifras de MDRD $< 56 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, y mujeres MDRD $< 52 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. El 68% de varones sobredosificados tenían descensos de MDRD, frente al 61% con creatininas elevadas; el 81% de las mujeres sobredosificadas tenían descendido MDRD frente al 51% con elevación de creatinina. **Conclusiones:** cifras de creatinina normales esconden insuficiencias renales que aumentan el riesgo de sobredosificación. Utilizar el descenso de la tasa de filtrado glomerular estimado mediante la ecuación MDRD es mejor que utilizar las cifras de creatinina elevadas para detectar sobredosificación digitalica, por lo que constituye una herramienta muy útil para poder reducir el riesgo de sobredosificación, sobre todo en mujeres.

Palabras clave: Creatinina. Ecuación MDRD. Digoxina. Enfermedad renal crónica.

Correspondencia: Francisco Javier Cepeda Piorno
Servicio de Nefrología.
Hospital de Cabueñes (SESPA). Gijón.
j_cepada_p@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Digoxin overdose is closely related to Chronic Kidney Disease and creatinine dosage adjustment is usually needed. Our goal was to assess the advantages of serum creatinine and the MDRD equation to detect hidden renal insufficiency to reduce the overdose Digital risk. **Methods:** We describe all digoxin samples processed and registered in our hospital laboratory database for a year. Patients under 18 years and samples bellow therapeutic ranges were excluded. Chi square ($p < 0, 05$), ROC curves and logistic regression analysis were conducted. SPSS software was used. **Results:** Between 1228 digoxin samples taken to 679 patients (273 men, 77 ± 10 years old, and 406 women 82 ± 8 years old), 14% were over therapeutic range (28 men and 67 women). Significant differences were observed in over dosage between high creatinine group regarding to normal creatinine group (31% vs. 10% in men, 44% vs. 15% in women). ROC curves showed that the most accurate levels to predict digoxin over dosage were MDRD $< 56 \text{ ml/min/1,73m}^2$ in men and MDRD $< 52 \text{ ml/min/1,73m}^2$ in women. 68% of over dosage men had declines of MDRD levels, compared to 61% with high creatinine levels, 81% of over dosage women had declines of MDRD compared to 51% with elevated creatinine levels. **Conclusions:** Even in patients with normal creatinine levels, chronic kidney disease enhances digoxin over dose risk. Using the decline of glomerular filtration rate estimated by the MDRD equation is better than elevated creatinine levels to detect digoxin overdose, thus constituting a very useful tool to reduce the risk of overdose, especially among women.

Key words: Creatinine. MDRD Equation. Digoxin. Chronic Kidney Disease.

INTRODUCCIÓN

La carga de enfermedad cardiovascular que presentan las sociedades avanzadas se hace más acusada a medida que au-

menta la esperanza de vida y hace coincidir una alta prevalencia de ERC sobre pacientes de edad avanzada con Insuficiencia Cardíaca Crónica (ICC).¹

La digoxina es un fármaco coadyuvante en el tratamiento de la ICC, en el control de los síntomas cuando éstos son rebeldes al tratamiento convencional² y utilizado para el control de la frecuencia cardíaca en los casos de fibrilación auricular con respuesta ventricular no controlada, demostrando una reducción en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca aguda sin efecto sobre la mortalidad global.³ Su uso plantea problemas, sobre todo de dosificación, lo que obliga a determinar sus niveles para evitar efectos indeseados, muy influenciados por su mecanismo de eliminación, predominantemente renal. Además, su efecto farmacológico varía en presencia de alteraciones hidroelectrolíticas, comunes en estadios avanzados de ERC, lo que obliga a calcular la dosis de acuerdo con la función renal.

La Tasa de Filtración Glomerular (TFG) es la mejor medida de la función renal, aunque en la práctica diaria la más utilizada es la Creatinina sérica (Cr) y, más recientemente, la Tasa de Filtrado Glomerular estimada (TFGe) a través de la ecuación derivada del estudio MDRD,⁴ lo cual evita los sesgos derivados de la recogida de orina de 24 horas y permite aflorar los casos de Insuficiencia Renal Oculta (IRO) en individuos con Cr aparentemente normal.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la utilidad de los niveles de Cr o los valores de la TFGe mediante la ecuación MDRD, para descubrir la IRO y así poder reducir el riesgo de sobredosificación digitalica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal durante un período de un año (de enero de 2006 a enero de 2007) en el que se analizaron, desde la base de datos del laboratorio, las determinaciones de digoxina realizadas en un hospital comarcal de 500 camas que da cobertura aproximada a 300.000 habitantes. En los pacientes con varias dosis de digoxina medidas sólo se tomó en consideración la primera dosificación realizada, pues a partir de ésta suponemos que se realizaron los ajustes de dosis del fármaco. Incluimos sólo pacientes mayores de 18 años para poder utilizar la ecuación MDRD-4 para determinar la TFGe (MDRD [ml/min/1,73 m²] = 186x [creatinina/88,4]^{-1,154} x edad^{0,203} x 0,742 si es mujer). Se excluyeron del estudio a los pacientes infradosificados, al comprobar que muchos de ellos no presentaban niveles de fármaco en sangre, por lo que sospechamos que no tomaban la medicación, incluyendo para los cálculos solamente a los pacientes bien dosificados o sobredosificados.

Consideramos que existe IRO cuando se presentan cifras de Cr normales (<1,3 mg/dl en mujeres y <1,4 mg/dl en varo-

nes) y niveles de TFGe inferiores a 60 ml/min/1,73 m². La determinación de Cr se realizó con un método cinético (autoanalizador Dimension RXL, de Dade Behring).

Los resultados se expresaron mediante la media y desviación estándar y mediante proporciones. Para las comparaciones se empleó la prueba de Chi cuadrado, considerando una significación estadística de p <0,05. Para conocer el punto de corte de MDRD y Cr, con mejor sensibilidad/especificidad para la detección de sobredosificación, se emplearon curvas ROC. Para conocer el parámetro que mejor definía los niveles de digoxina se utilizó un análisis de regresión logística en un solo paso, que incluyó las variables más utilizadas para el cálculo de la función renal (edad, sexo, Cr y MDRD). Todo el análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS (versión 12.0).

RESULTADOS

Durante el año 2006 se realizaron 1.228 determinaciones de digoxina, correspondientes a 679 pacientes (273 varones, edad 77 ± 10 años, Cr 1,54 ± 1,36 y 406 mujeres, edad 82 ± 8 años, Cr 1,19 ± 0,57). Del total de determinaciones, 314 (46%) se encontraron fuera del rango terapéutico (0,8-2 ng/ml); 32% infradosificados, frente a 14% sobredosificados. De los sobredosificados, 28 fueron varones y 67 mujeres. Los bien dosificados o sobredosificados fueron 166 varones y 294 mujeres.

El porcentaje de pacientes con IRC fue mayor en el grupo de los sobredosificados que en el grupo de los no sobredosificados, tanto en varones (73 vs. 40%, p = 0,0003) como en mujeres (81 vs. 52%, p <0,0001).

En el grupo de los varones, 111 tuvieron Cr normales y se encontraron sobredosificados el 11% de los que estaban libres de IRO, frente a un 7% de sobredosificados en el grupo de pacientes con IRO, sin diferencias significativas entre ellos. Del mismo modo, de las 217 mujeres con Cr normales, presentaron digoxinemias por encima del rango superior de normalidad el 12% de las que estaban libres de IRO, frente a un 19% en el grupo que sí presentaron IRO, aunque sin diferencias significativas (tabla 1).

Utilizando la Cr como marcador de función renal, el 10% de los varones con Cr normal (MDRD 80 ± 35 ml/min/1,73 m²) se encontraron sobredosificados, frente al 31% de los que presentaban cifras de Cr elevadas (MDRD 30 ± 14 ml/min/1,73 m²), con diferencias significativas entre ellos (p = 0,0015). Una Cr elevada en el varón incrementaba el riesgo de sobredosificación 3,10 veces (tabla 2).

Entre las mujeres con cifras de Cr normales (MDRD 65 ± 22 ml/min/1,73 m²) se encontraron sobredosificadas el 15% frente a un 44% de las que tenían Cr altas (MDRD 28 ± 8 ml/min/1,73 m²), con diferencias estadísticamente significa-

Tabla 1. Comparación entre los pacientes sobredosificados según el grado de afectación renal (IRO incluye pacientes con creatinina normal y MDRD <60 ml/min/1,73 m². Sin IRO, son pacientes con creatinina normal y MDRD ≥60 ml/min/1,73 m²)

	IRO	Sin IRO	p
VARONES (n)	27	84	
Sobredosificación (%)	2 (7)	9 (11)	0,815
MUJERES (n)	106	111	
Sobredosificación (%)	20 (19)	13 (12)	0,215
TOTAL (%)	22 (16)	22 (11)	0,248

tivas (p <0,0001) (tabla 2). Una Cr elevada en la mujer incrementaba el riesgo de sobredosificación 2,93 veces.

Mediante curvas ROC obtuvimos que el punto de corte que presentaba mejor eficacia diagnóstica de sobredosificación digitalica en mujeres fue MDRD ≤52 ml/min/1,73 m² (sensibilidad 76%, especificidad 60%, AUC 0,702; 0,727-0,777), o creatinina >1,05 mg/dl (sensibilidad 76%, especificidad 56%, AUC 0,694; IC 95% 0,618-0,771) (figuras 1 y 2). En varones, el punto de corte fue MDRD ≤56 ml/min/1,73 m² (sensibilidad 68%, especificidad 59%, AUC 0,687; 0,570-0,804), o creatinina >1,25 mg/dl (sensibilidad 68%, especificidad 54%, AUC 0,687; IC 95% 0,570-0,803) (figuras 3 y 4). Utilizando este punto de corte de la fórmula MDRD, el 29% de las mujeres sobredosificadas presentaban cifras de MDRD descendido, frente a un 12% de ellas con MDRD normal, con diferencias significativas (p = 0,046). En los varones, un 23% presentaba cifras de MDRD disminuido frente a un 10% con MDRD normal, también con diferencias significativas (p = 0,0013) (tabla 2).

De este modo, el 68% de varones con sobredosificación de digoxina (19 de 28) tenían cifras de MDRD descendido, frente a 61% de varones (17 de 28) con cifras de Cr elevadas. El 81% de las mujeres con sobredosificación de digoxina (54 de 67) tenían cifras de MDRD descendido, frente al 51% de ellas (34 de 67) con Cr elevadas.

El análisis de regresión logística mostró que el parámetro que mejor definía los niveles de digoxina fue la ecuación MDRD (B -0,022, exp[B] 0,978, p = 0,005) y no la creatinina (B 0,131, exp[B] 1,139, p = 0,368), edad (B 0,025, exp[B] 1,025, p = 0,110) o el sexo (B 0,339, exp[B] 1,403, p = 0,247).

DISCUSIÓN

El aspecto más importante de la esfera clínica del paciente a tener en cuenta a la hora de la dosificación de digoxina es la función renal. La Cr se viene usando habitualmente como testigo de la función renal, aun sabiendo que se encuentra muy influenciada por la edad, el sexo y la masa muscular, de forma que valores normales pueden traducir funciones renales muy dispares. En ancianos, debido a la malnutrición y a la poca masa muscular, cifras normales de creatinina esconden verdaderas alteraciones de la función renal. Como es lógico, nuestros pacientes entran en su casi totalidad dentro de la categoría de ancianos, población más sujeta al uso de digoxina. En esta población seleccionada de pacientes con cardiopatía, el 23% de los varones y el 48% de las mujeres presentaron algún grado de IRO, y se sabe que la IRC de cualquier grado y origen es uno de los factores limitantes al uso de digital.

La estimación de la función renal mediante fórmulas ha supuesto una mejora importante en el conocimiento de la enfermedad renal⁵ y ha permitido observar, no sólo la alta prevalencia de la ERC,⁶ sino el exceso de riesgo vascular que confiere,⁷ así como la morbilidad añadida,⁸ lo cual permite que la conjunción de cardiopatía y nefropatía sea habitual.

Tabla 2. Diferencias en la sobredosificación de pacientes según creatininas normales o elevadas, y según valores de MDRD normal o descendido

	CREA* normal	CREA elevada	p	MDRD** normal	MDRD descendido	p
Varones (n)	111	55		83	83	
Sobredosificados (%)	11 (10)	17 (31)	0,0015	9 (10)	19 (23)	0,046
Mujeres (n)	217	77		109	185	
Sobredosificadas (%)	33 (15)	34 (44)	<0,0001	13 (12)	54 (29)	0,0013

* CREA, valores de creatinina normales en mujeres hasta 1,3 mg/dl y en varones hasta 1,4 mg/dl.

** MDRD, valores de normalidad de MDRD utilizando el punto de corte encontrado en curvas ROC para identificar sobredosificación digitalica. En mujeres, un descenso de MDRD ≤52 ml/min/1,73 m² o creatinina >1,05 mg/dl se consideraría patológico. En varones, un descenso de MDRD ≤56 o una creatinina >1,25 mg/dl serían patológicos.

La proporción de pacientes sobredosificados en nuestro estudio (14%) resulta acorde con la de otros autores, que varía entre el 5-23% según las características del estudio y la población estudiada.^{9,10}

En nuestro caso, comprobamos que la presencia de IRC es un factor presente mayoritariamente en los casos de sobredosificación digitalica, como es bien conocido.

En los pacientes con cifras de Cr normales no encontramos diferencias significativas en los porcentajes de IRO, entre los que tuvieron o no sobredosificación digitalica. Una explicación a este hecho podría ser porque en estos pacientes con Cr normales ya se parte inicialmente de un porcentaje importante de sobredosificación, y por ello las diferencias no llegan a ser significativas en la IRO.

Las cifras de Cr elevadas suponen un incremento del riesgo de sobredosificación, como recogen las distintas guías² y constatamos en nuestro estudio. Sin embargo, la estimación más exacta de la función renal mediante la ecuación MDRD nos ofrece ventajas con respecto a la Cr. En nuestro caso, utilizando el punto de corte de MDRD en curvas ROC, el 68% de los varones con sobredosificación de digoxina tendría descendido MDRD, frente a un 61% con cifras de Cr elevadas, y un 81% de las mujeres sobredosificadas tendrían descendido

MDRD frente a un 51% con cifras de Cr altas. De este modo, un 7% de sobredosificaciones en varones y un 30% en mujeres podrían detectarse con la utilización de la ecuación MDRD y no con la Cr, con lo que se podría disminuir el riesgo de sobredosificación en estos pacientes de un modo considerable.

Actualmente, todos los laboratorios clínicos informan de la TFGe a través de la ecuación MDRD siempre que se solicita la Cr¹¹, indicando rango patológico en cifras inferiores a 60 ml/min/1,73 m², alertando al clínico de la posible presencia de IRC para así poder adoptar las medidas de precaución oportunas.

La decisión del ajuste de dosis no debería realizarse exclusivamente con estos valores de TFGe, sino que sería conveniente, además, realizar una buena historia clínica, examen físico, conocer altura, peso, estado nutricional y la toma de otras medicaciones, para valorar la exactitud de la ecuación o contrastarla con la ecuación de Cockcroft-Gault, que sigue siendo la recomendada para la dosificación de fármacos.¹²

Hay que tener presente que la ecuación MDRD deriva de un estudio donde sólo se incluyeron pacientes menores de 70 años, por lo que está descrito que en pacientes mayores de esa edad la ecuación presenta limitaciones y hay que in-

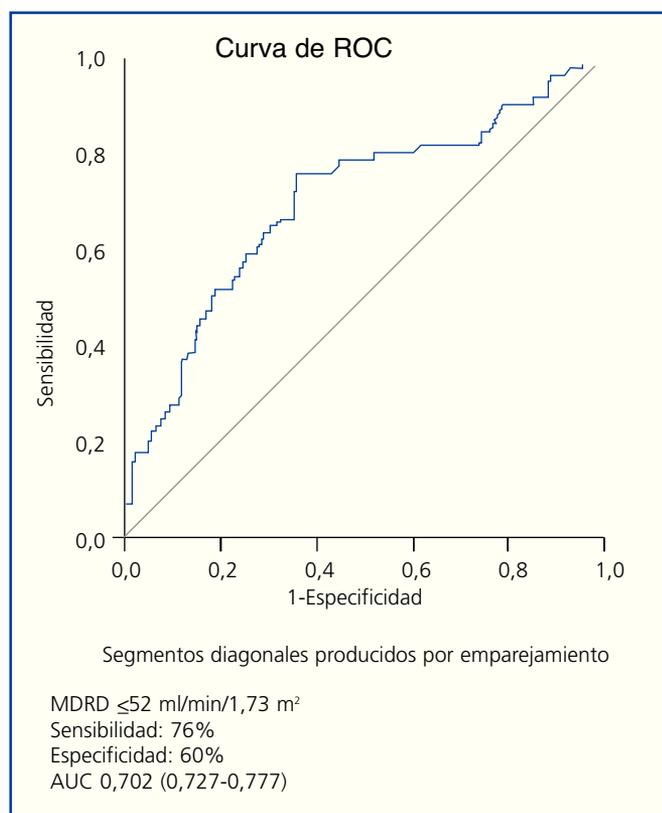


Figura 1. Curva ROC de MDRD en mujeres para el diagnóstico de sobredosificación digitalica.

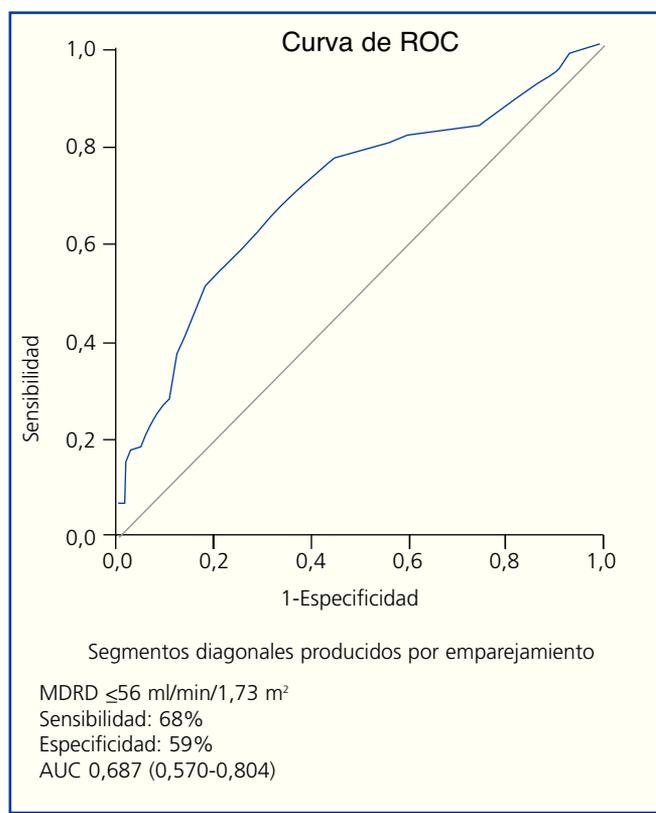


Figura 2. Curva ROC de creatinina en mujeres para el diagnóstico de sobredosificación digitalica.

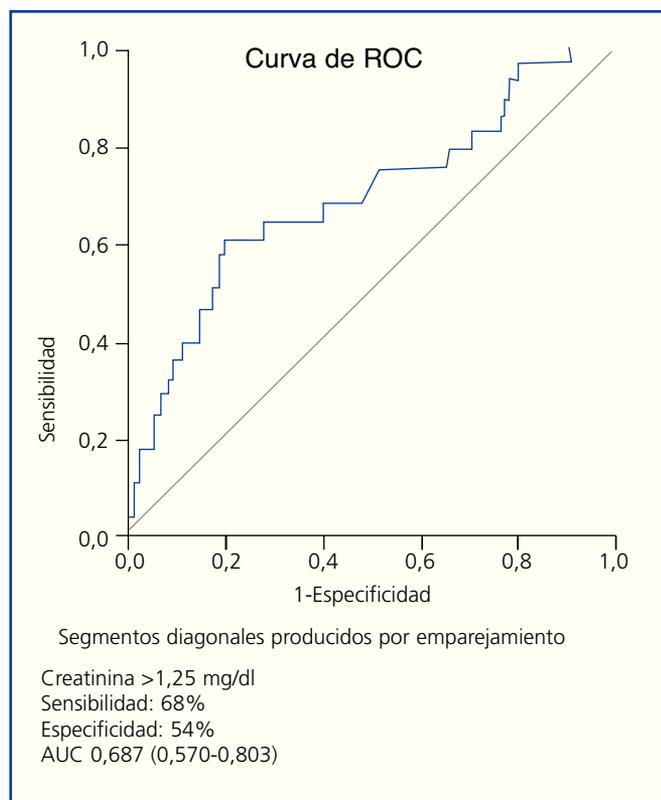


Figura 3. Curva ROC de MDRD en varones para el diagnóstico de sobredosificación digitalica.

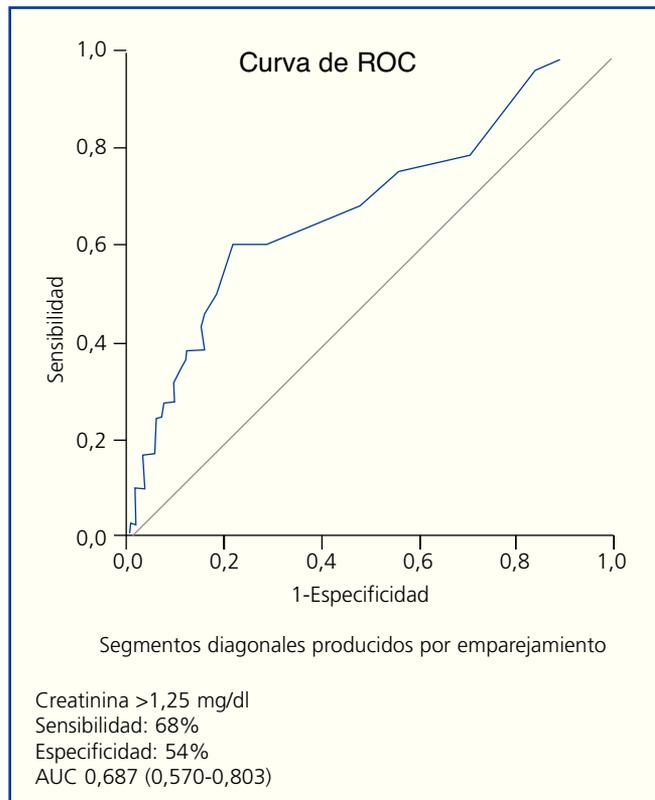


Figura 4. Curva ROC de creatinina en varones para el diagnóstico de sobredosificación digitalica.

terpretar con prudencia sus resultados.^{4,12} Por este motivo y por la falta de estandarización en los métodos de medición de la Cr, la estimación de la función renal de manera exacta se ve dificultada, sobre todo en ancianos. Sin embargo, a efectos clínicos, no parece necesaria tanta exactitud en la medida del FG y la ecuación MDRD se demuestra como una herramienta muy útil, pues ayuda a identificar los pacientes en riesgo de presentar ERC, que se sabe que son pacientes en los que el riesgo de desarrollar toxicidad por fármacos es muy elevado.

La influencia de la edad en la frecuencia de intoxicación digitalica no está clara. Hay autores que siguen defendiendo su influencia favorecedora.¹³ Otros encuentran diferencias en dicha frecuencia en los grupos de mayor edad, pero sin significación estadística.¹⁰ Finalmente, hay estudios que demuestran la independencia del factor edad con la frecuencia de intoxicación digitalica,¹⁴ lo que estaría de acuerdo con nuestros resultados, en los que los niveles de digoxina se vieron influenciados por los niveles de la TFGe por la ecuación MDRD y no por la edad.

Nuestro estudio presenta limitaciones. Por un lado, no conocemos las dosis administradas ni su frecuencia, por lo que asumimos que los pacientes reciben tratamiento estándar según su edad y patologías asociadas sin conocer la presencia

o no de enfermedad renal. Por otro lado, no podemos hablar de casos de intoxicación, pues no conocemos las manifestaciones clínicas de los pacientes. Además, la extrapolación de nuestros resultados a otros pacientes se ve dificultada por la falta de estandarización de los métodos de creatinina. A pesar de todo ello, consideramos de interés los resultados mostrados, pues ponen de manifiesto las limitaciones de la creatinina como marcador de función renal y la importancia de conocer las cifras de MDRD inferiores a 60 ml/min/1,73 m² como indicador de enfermedad renal y su repercusión en el manejo clínico de los pacientes.

En definitiva, a la hora de pautar la dosis de digoxina, se deberá prestar especial atención a las cifras de creatinina normales, ya que en ancianos esconden verdaderas insuficiencias renales, que motivarán un incremento del riesgo de sobredosificación digitalica. Los descensos en la TFGe mediante la ecuación MDRD detectan más pacientes sobredosificados que las cifras elevadas de creatinina, por lo que constituyen una herramienta muy útil para poder reducir el riesgo de sobredosificación.

El empleo generalizado de la ecuación MDRD para identificar pacientes en riesgo de padecer ERC demuestra una gran utilidad y permitirá optimizar el manejo clínico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevensdans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005;26(1):7-11.
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult —Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2005;112:1825-52.
3. Garg R, Gorlin R, Smith T, Yusuf S. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997;336(8):525-33.
4. Levey AS, Bosch JP, 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* 1999;130:461-70.
5. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(S1-200).
6. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41(1):1-12.
7. Go As, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Eng J Med* 2004;351(13):1296-305.
8. Herrero P, Marín R, Fernández F, Gorostidi M, Riesgo A, Vázquez M, et al. Función renal y riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial esencial. Estudio FRESH. *Nefrología* 2006;26(3):330-8.
9. Marik PE, From L. A cases series of hospitalized patients with elevated digoxin level. *Am J Med* 1998;105:110-5.
10. Steiner JF, Robbins LS, Hammermeister KE, Roth SC, Hammond WS. Incidente of digoxin toxicity in outpatients. *West J Med* 1994;161:474-8.
11. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, et al. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología* 2006;26(6):658-65.
12. Gary L, Myers W, Miller G, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, et al. Eckfeldt for the National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement: A Report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52(1):5-15.
13. Miura T, Kojima R, Sugiura Y, Mizutani M, Takatsu F, Suzuki Y. Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity. *Ann Pharmacother* 2000;34:427-32.
14. Rich MW, McSherry F, Williford WO, Yusuf S (Digitalis Investigation Group). Effect of age on mortality hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: the DIG study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:806-13.