

Nueva fórmula para estimar creatininuria en población chilena

JUAN PABLO HUIDOBRO ESPINOSA^{1,3},
RODRIGO ANDRÉS SEPÚLVEDA¹, GONZALO MAURICIO MUÑOZ²

A new equation to predict urine creatinine values using data from Chilean population

Background: Evaluation of 24-hour collection accuracy is based on urinary creatinine excretion (UCr), usually using wide ranges indexed by weight. Equations that predict the expected UCr are also available. **Aim:** To generate an equation for estimating UCr in Chilean population and evaluate its performance in comparison to existing formulas. **Material and Methods:** A total of 464 24-hour urine collections from outpatients aged between 15 and 88 years old were used. Ninety percent of collections ($n = 418$) were randomly extracted to assess the association between absolute UCr values with sex, age, height and weight of participants. A formula was created to estimate the 24-hour UCr using a multiple linear regression model. In the remaining 10% of urine collections ($n = 46$), the performance of this formula and others reported in the literature were tested. **Results:** Age, sex and weight were significantly associated with 24-hour UCr values. The new equation was able to predict UCr values with a similar accuracy than CKD-EPI and Walser equations and outperformed other equations. **Conclusions:** Our equation developed with Chilean values predicts 24-hour UCr values accurately.

(Rev Med Chile 2020; 148: 734-739)

Key words: Creatinine; Glomerular Filtration Rate; Kidney Function Tests; Renal Elimination.

¹Departamento de Nefrología. Escuela de Medicina, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Medicina Interna. Escuela de Medicina, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Sección de Nefrología. Hospital Naval Almirante Nef. Viña del Mar, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 8 de enero de 2020, aceptado el 4 de junio de 2020.

Correspondencia a:
Dr. Juan Pablo Huidobro
Diagonal Paraguay 362 4to piso.
Santiago, Chile.
jphuidob@uc.cl

Las recolecciones de orina de 24 h son una herramienta ampliamente utilizada en nefrología desde comienzos del siglo XX¹, utilizándose para estimar la tasa de filtración glomerular, cuantificar proteinuria, estudiar funciones tubulares, realizar estudio de litiasis urinaria y evaluar adherencia a recomendaciones nutricionales. No obstante, el principal reparo para esta herramienta es la necesidad de lograr una adecuada recolección, con series que describen recolecciones óptimas incluso en menos de 50% de los casos².

La evaluación de la validez de la recolección se realiza habitualmente a partir de los valores de creatininuria (UCr), utilizándose frecuentemente

rangos amplios y normalizados por peso, que subestiman errores en la recolección. Existen, además de los rangos de referencia ajustados por peso, fórmulas que predicen la UCr esperada y que incorporan edad, sexo y datos antropométricos. Hasta la fecha, sin embargo, no hay reportes de los valores normales de UCr en población chilena (ni latina) ni tampoco una fórmula para estimarla.

El objetivo primario de este trabajo fue desarrollar una fórmula que permita predecir los valores de UCr de 24 h en población chilena. El objetivo secundario fue comparar la capacidad de predicción de la UCr de 24 h de la nueva fórmula propuesta con las 8 fórmulas actualmente disponibles en la literatura.

Pacientes y Métodos

Se incluyeron todas las recolecciones de orina de 24 h realizadas entre enero de 2015 y junio de 2019 en el Laboratorio Clínico de la Red de Salud UC-Christus. Se registraron la edad, sexo, lugar de recolección (ambulatorio u hospitalizado), volumen urinario, peso y talla de los pacientes. En todas las muestras de orina se midió creatinina.

Para el desarrollo y validación de la fórmula se excluyeron aquellas recolecciones de pacientes menores de 15 años y las que no cumplían con los rangos esperados de UCr ajustados por peso establecidos por el laboratorio de la Clínica Mayo: 13-29 mg/kg/24 h para hombres y 9-26 mg/kg/24 h para mujeres³. También, se excluyeron las recolecciones realizadas en pacientes hospitalizados y aquellos que tuvieron más de una recolección en un plazo menor de 12 meses.

Para la confección del modelo predictivo se buscó que los coeficientes β de las variables predictoras tuvieran una elevada precisión (intervalos de confianza 95% estrechos). Considerando un error alfa de 5%, una potencia estadística de 95%, 6 predictores en la fórmula y un tamaño del efecto pequeño para el coeficiente de determinación (0,05); se estimó un tamaño muestral para la regresión lineal múltiple de 408. De las múltiples formas existentes para validar modelos de regresión⁴, actualmente se recomienda utilizar métodos de división de datos⁵. Por lo tanto, del total de la población estudiada, se extrajo aleatoriamente 90% (n = 418) para la creación de la ecuación (población de formulación) y el 10% (n = 46) restante se utilizó como muestra para validación.

En la población de formulación se evaluó la asociación de los valores absolutos de UCr de 24 h con: sexo, edad, talla y peso de los pacientes y se desarrolló una fórmula para estimar la UCr de 24 h mediante un modelo de regresión lineal múltiple con selección *backward* de las variables.

La capacidad de predicción de la UCr de 24 h con la fórmula propuesta y las 8 existentes se probó en 10% de los pacientes de la base de datos no utilizados para la construcción de la nueva fórmula.

Para el análisis univariado de variables cuantitativas se emplearon promedios con su respectiva desviación estándar o rango, y frecuencias en el caso de variables cualitativas. El análisis bivariado se realizó mediante correlación lineal de Pearson o

t de student según el caso. Para el análisis multivariado se empleó regresión lineal múltiple.

El rendimiento de las fórmulas se realizó mediante análisis de asociación, a través de correlación lineal de Pearson y análisis de concordancia, para lo cual se utilizaron el coeficiente de correlación de Lin y gráficos de Bland-Altman. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

El análisis estadístico se realizó con el software Stata V.14.

Este estudio cuenta con la aprobación del comité de ética-clínico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resultados

Se analizaron 692 recolecciones de orina realizadas en el período de estudio. Luego de aplicados los criterios de exclusión se obtuvieron 464 recolecciones de orina, de las cuales se seleccionó aleatoriamente el 90% (n = 418) para análisis estadísticos y creación de la fórmula, y sobre el 10% restante (n = 46) se realizaron pruebas de rendimiento y validación interna.

La población analizada incluyó pacientes entre 15 y 88 años (media y desviación estándar (DS) 51,8 y 17,2, respectivamente, con 63% de mujeres y una media de creatinina de 1 mg/dL (DS 0,46, rango 0,33-4,99) (Tabla 1).

La media de UCr de 24 h fue de 1.590 mg (19,9 mg/kg) con un rango entre 840-2.900 mg (13,7-28,7 mg/kg) para hombres y 1.029 mg (15,97 mg/kg), con rango entre 370-1.710 mg (9-25,5 mg/kg) para mujeres. La UCr de 24 h promedio de las mujeres fue significativamente menor que la de los hombres ($p < 0,01$). La edad presentó correlación lineal inversa con los valores de UCr de

Tabla 1. Características de los 418 pacientes utilizados para elaboración de la fórmula

Edad (años) (media \pm DS, rango)	51,8 \pm 17,2 (15-88)
Sexo femenino, n (%)	264 (63,2%)
Peso (kg) (media \pm DS, rango)	70,8 \pm 14,5 (28-130)
Talla (cm) (media \pm DS, rango)	164 \pm 9,7 (134-194)
Creatinina plasmática (mg/dL) (media \pm DS, rango)	1,00 \pm 0,46 (0,33-4,99)

24 h ($r = -0,23$; $p < 0,01$) mientras que el peso y talla tuvieron correlación lineal positiva ($r = 0,67$; $p < 0,01$; $r = 0,62$; $p < 0,01$, respectivamente).

Al realizar una regresión lineal múltiple para la UCr de 24 h; el sexo femenino, edad y peso mantenían las asociaciones anteriormente mencionadas.

El modelo de regresión lineal múltiple desarrollado fue el siguiente:

$$\text{UCr 24 h (mg)} = 345 + (\text{peso [kg]} * 12) + (\text{talla [cm]} * 3) - (\text{edad [años]} * 5) - 340 (\text{si mujer})$$

Se probó el rendimiento de la fórmula creada (de aquí en adelante "fórmula propuesta") y el de otras reportadas en la literatura (Tanaka⁶, Ix-CKD-EPI⁷, Cockcroft-Gault⁸, Walser⁹, Gerber and Mann¹⁰, Goldwasser et al.¹¹, Rule¹² y Kawasaki¹³), en una población de validación de 46 pacientes (56,5% de mujeres y 43,5% de hombres), con una media de creatinina de 1,05 mg/dL (DS 0,43, rango 0,58-2,47 mg/dL).

La UCr de 24 h estimada por la fórmula propuesta tuvo una correlación lineal con la UCr de 24 h medida de $r = 0,802$ ($p < 0,01$) (Figura 1). Este valor fue similar a las correlaciones obtenidas por las fórmulas de Ix (grupo CKD-EPI) y Walser; y mejor que el resto de las ecuaciones (Tabla 2). En el análisis de concordancia, todas las fórmulas arrojaron rangos considerables de dispersión (cerca a 500 mg), siendo la fórmula propuesta la

que posee la menor diferencia promedio (Figura 2 y Tabla 2). Sin considerar las ecuaciones de Rule y Kawasaki, las que no tuvieron correlación lineal estadísticamente significativa con la UCr medida en nuestra población, las fórmulas de Cockcroft-Gault y Gerber-Mann son las que tienen mayor diferencia promedio respecto a las mediciones. La fórmula propuesta subestima mínimamente el valor de la creatininuria real, mientras que las fórmulas de Ix, Walser, Goldwasser y Cockcroft-Gault la subestiman en mayor medida. La ecuación de Tanaka sobreestima el valor de la creatininuria (Tabla 2).

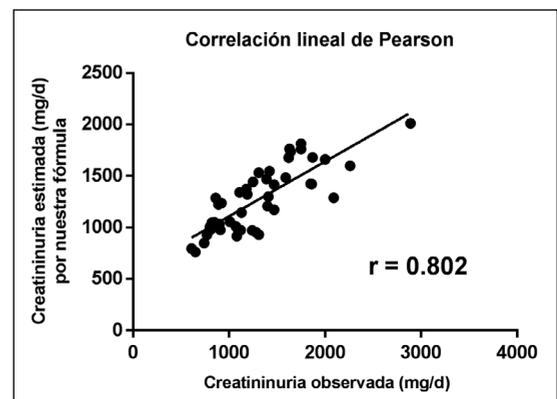


Figura 1. Correlación de nuestra fórmula con la creatininuria medida en población de validación.

Tabla 2. Rendimiento (correlación de Pearson y Lin, P30 y P15) de la fórmula propuesta y las existentes en población chilena

Fórmula	Correlación lineal (Pearson)	Coefficiente correlación (Lin)	Diferencia promedio entre creatinina estimada y medida (mg)	P30	P15
Fórmula propuesta	0,80	0,74	36,9	86,9%	45,6%
Tanaka ⁶	0,73	0,68	-56,9	78,2%	39,1%
Ix (CKD-EPI) ⁷	0,80	0,74	63,9	89,1%	50%
Cockcroft-Gault ⁸	0,77	0,71	142	78,2%	45,6%
Walser ⁹	0,82	0,78	53,9	91,3%	47,8%
Goldwasser ¹⁰	0,72	0,65	60,3	76,1%	46,5%
Gerber-Mann ¹¹	0,78	0,69	-196,6	65,2%	32,1%
Rule ¹²	0,22*	*	*	54,3%	23,9%
Kawasaki ¹³	0,20*	*	*	47,8%	21,7%

*Dada ausencia de asociación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) no se realizaron análisis de concordancia. P30: Porcentaje de las estimaciones con variación menor al 30% con respecto al valor medido. P15: Porcentaje de las estimaciones con variación menor al 15% con respecto al valor medido.

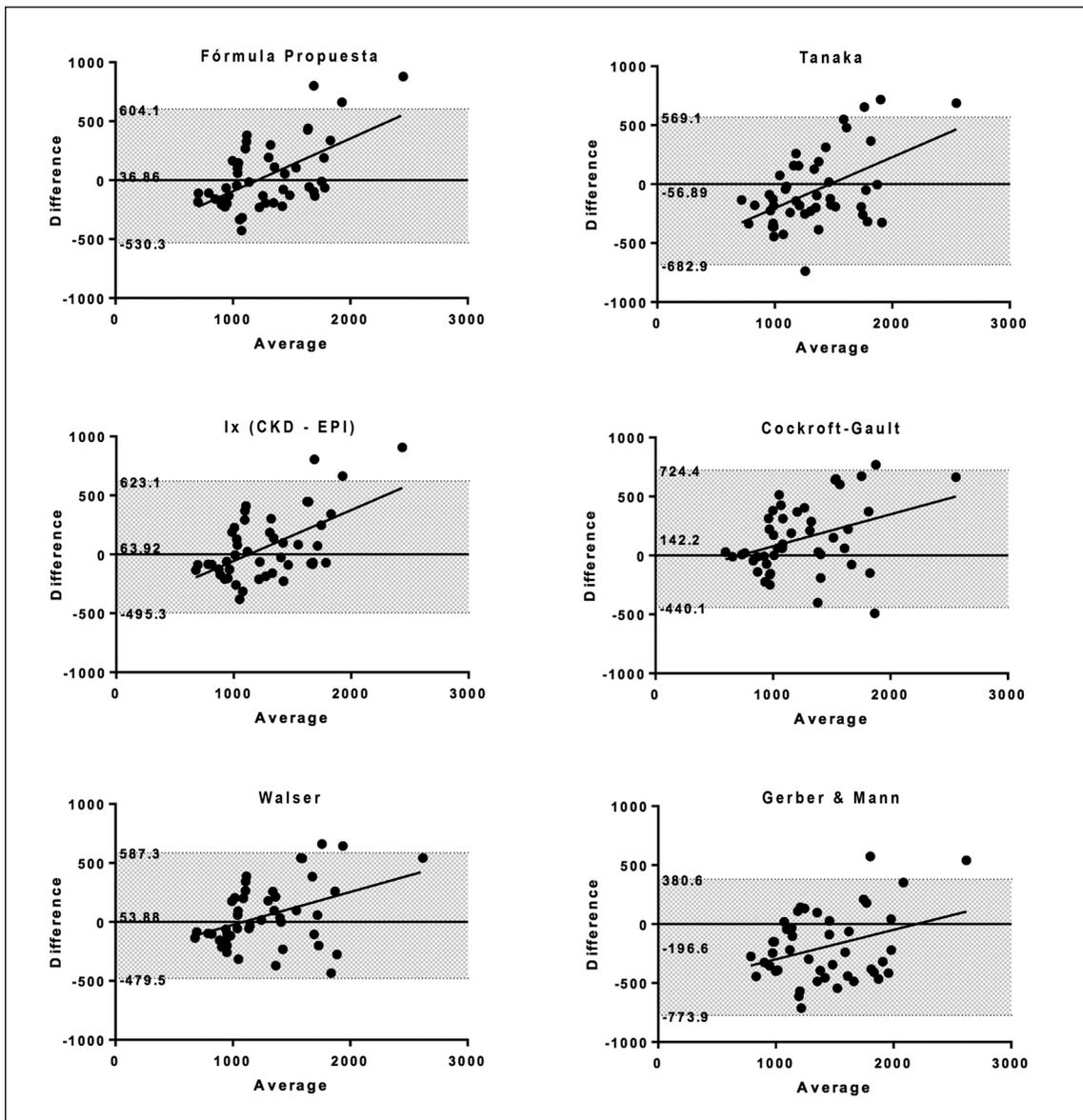


Figura 2. Análisis de concordancia (Bland-Altman) entre creatininuria observada y creatininuria estimada por las diferentes ecuaciones. Se muestra la diferencia entre la creatininuria medida y la observada (eje y) y el promedio entre estos dos parámetros (eje x).

Todas las fórmulas subestiman el valor de creatininuria a valores altos de creatininuria medida (Figura 2).

Las fórmulas del grupo CKD-EPI, Walser y la nuestra predijeron valores con menos de 30% de variación con respecto al valor medido de UCr de 24 h (P30) en un porcentaje mayor a 85% de las

observaciones. Similar a lo que se ha reportado en la literatura en otras poblaciones¹⁴, la capacidad de las diferentes ecuaciones para predecir un valor con menos de 15% de variación con respecto al valor medido de UCr de 24 h (P15) fue baja, no superando el 50% de las observaciones para todas las fórmulas (Tabla 2).

Discusión

La recolección de orina de 24 h es ampliamente utilizada en clínica, pero su interpretación está habitualmente limitada por la incertidumbre acerca de la adecuada recolección de orina. Para evaluar la validez de la recolección generalmente se utilizan rangos amplios de UCr ajustados por peso. Estos se basan en datos existentes desde las décadas de los 60-70^{8,9}. En estos estudios, y otros que los sucedieron, se describió que la creatininuria diaria era variable y dependía de factores nutricionales a emocionales⁹. También, se demostró que a medida que las personas envejecen excretan menos creatinina independiente de su peso⁸ y que las personas de raza negra excretan una mayor cantidad de creatinina diaria que las de origen caucásico¹⁰.

Además de la interpretación de la idoneidad de la recolección de orina basada en rangos de UCr ajustados por peso, se han desarrollado hasta la fecha 8 fórmulas para estimar la UCr en poblaciones caucásicas y asiáticas⁶⁻¹³, las que también permiten evaluar la validez de una muestra contra valores esperados más precisos de UCr (absolutos o ajustados por peso). Análisis posteriores de las diferentes fórmulas han demostrado que el rendimiento de éstas es en general aceptable, con correlación de Pearson que va entre 0,72 y 0,84 y un rendimiento predictivo con valores estimados con una variación menor a 30% del valor medido (P30) en general mayores a 75%, dependiente de los criterios de inclusión utilizados para el análisis¹⁴. También es importante destacar que el rendimiento de las ecuaciones es dependiente de la población a partir de la cual se formuló¹⁴. Incluso, grupos más específicos de pacientes, como aquellos con glomerulopatías con pérdida de proteínas, podrían excretar cerca del 50% de la UCr predicha por fórmulas¹⁵.

Por estas razones, establecer valores de referencia y una fórmula para estimar UCr en población chilena era una necesidad no resuelta.

En este trabajo desarrollamos una fórmula que permite predecir los valores de UCr de 24 h en población chilena a partir de datos demográficos y antropométricos. Concordante a lo descrito en la literatura, la UCr de 24 h se asoció directamente al peso e inversamente a la edad. El género femenino también se asoció a una menor creatininuria. El determinante más importante de la creatininuria

fue el peso, probablemente al ser el factor más asociado a la masa muscular.

El rendimiento de nuestra fórmula es al menos comparable al de las fórmulas publicadas en la literatura. Es destacable que las fórmulas desarrolladas en población predominantemente caucásica (grupo CKD-EPI y Walser) tienen un muy buen rendimiento en nuestra población, lo que no ocurre con las fórmulas desarrolladas en población asiática. Esto reafirma la importancia de que las ecuaciones deben ser validadas en las diferentes poblaciones antes de utilizarse a discreción.

Nuestro trabajo tiene varias fortalezas, entre las que se encuentran entregar rangos de creatininuria para población chilena a partir de un número de datos adecuado, con un amplio rango etario y de función renal. Nuestra fórmula, además, predice los valores de UCr de 24 h con un excelente rendimiento en comparación a las fórmulas existentes.

La principal limitación de este trabajo es que el desarrollo de la ecuación y su validación se realizaron en poblaciones que, aunque independientes y aleatorias, correspondían al mismo centro de estudios. El tamaño de la población de validación también es limitado. Por lo anterior sería ideal poder probar el rendimiento de esta nueva fórmula en población de otros centros de salud para evaluar su validez externa.

Conclusiones

En suma, en este trabajo hemos formulado una ecuación para predecir la creatininuria de 24 h en población chilena. Además, hemos evaluado el rendimiento de las ecuaciones existentes en nuestra población, encontrando que la fórmula propuesta tiene un rendimiento comparable con las fórmulas del grupo CKD-EPI y Walser y superior al del resto de las ecuaciones.

Referencias

1. Möller E, Mcintosh JF, Van Slyke DD. Studies of urea excretion II: Relationship between urine volume and the rate of urea excretion by normal adults. *J Clin Investig.* 1928; 6: 427-65.
2. Boyd C, Wood K, Whitaker D, et al. Accuracy in 24-hour Urine Collection at a Tertiary Center. *Rev Urol.* 2018; 20: 119-24.

3. Mayo Clinic, Mayo Medical Laboratories. Creatinine, 24 hour, urine. <https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/8513> (revisado el 14 de enero de 2020).
4. Snee R. Validation of regression models: methods and examples. *Technometrics* 1977; 19: 415-28.
5. Xu Y, Goodacre R. On Splitting Training and Validation Set: A Comparative Study of Cross-Validation, Bootstrap and Systematic Sampling for Estimating the Generalization Performance of Supervised Learning. *J Anal Test* 2018; 2: 249-62.
6. Tanaka T, Okamura T, Miuria K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakawawa H, et al. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 97-103.
7. Ix JH, Wassel CL, Stevens LA, Beck GJ, Froissart M, Navis G, et al. Equations to estimate creatinine excretion rate: the CKD epidemiology collaboration. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 184-91.
8. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
9. Walser M. Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *J Parenter Enteral Nutr.* 1987; 11: 73S-78S.
10. Goldwasser P, Aboul-Magd A, Maru M. Race and creatinine excretion in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Di* 1997; 30: 16-22.
11. Gerber LM, Mann, SJ. Development of a model to estimate 24-hour urinary creatinine excretion. *J Clin Hypertens* 2014; 16: 367-71.
12. Rule AD, Bailey KR, Schwartz GL, Khosla S, Lieske JC, Melton III LJ. For estimating creatinine clearance measuring muscle mass gives better results than those based on demographics. *Kidney Int* 2009; 75: 1071-8.
13. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993; 20: 7-14.
14. Jędrusik P, Symonides B, Gaciong Z. Performance of 24-hour urinary creatinine excretion-estimating equations in relation to measured 24-hour urinary creatinine excretion in hospitalized hypertensive patients. *Sci Rep.* 2019; 9: 3593.
15. Hogan MC, Reich HN, Nelson PJ, Adler SG, Cattran DC, Appel GB, et al. The relatively poor correlation between random and 24-hour urine protein excretion in patients with biopsy-proven glomerular diseases. *Kidney Int* 2016; 90: 1080-9.