



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
SECRETARÍA DE SALUD

*ANÁLISIS DE CONCORDANCIA ENTRE LA FÓRMULA CKD-EPI Y LA
ESTÁNDAR EN LA MEDICIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL RESIDUAL EN
PACIENTES CON DIÁLISIS PERITONEAL*

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA UNIVERSITARIO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DRA. BETZAIDA ARIANNE ROMERO SALAS

DR. ARTURO REYES MARÍN
DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

JULIO 2012





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

NÚMERO DE REGISTRO: HJM 2029/12-R

**ANÁLISIS DE CONCORDANCIA ENTRE LA FÓRMULA CKD-EPI Y LA
ESTÁNDAR EN LA MEDICIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL RESIDUAL EN
PACIENTES CON DIÁLISIS PERITONEAL**

DR. ARTURO REYES MARIN
DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE MEDICINA INTERNA

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
JEFE DE ENSEÑANZA
DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por acompañarme en cada etapa de mi vida y darme la fuerza necesaria para realizar mis metas.

A mis Padres, por darme la vida, y por su esfuerzo para darme todo lo necesario para terminar mis estudios.

A mi esposo José Saúl D. Leco Romero, el amor de mi vida, por estar a mi lado, por su apoyo incondicional, por su paciencia, su amor y por ser mi principal motivación.

Al Dr. José Manuel Conde Mercado por darme la oportunidad de realizar la especialidad de Medicina Interna en el Hospital Juárez de México, por su dedicación al curso y enseñanzas.

Al Doctor Arturo Reyes Marín por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección, por su confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas.

El misterio es la cosa más bonita que podemos experimentar. Es la fuente de todo arte y ciencia verdaderos.

Albert Einstein

La verdadera grandeza de la ciencia acaba valorándose por su utilidad.

Gregorio Marañón

INDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCION	6
MARCO TEORICO	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACION	15
OBJETIVOS	16
MATERIAL Y METODOS	17
RESULTADOS	19
DISCUSION	23
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFIA	29
ANEXOS	32

RESUMEN

La función renal residual es aquella función que mantienen los pacientes con enfermedad renal crónica incluidos en un programa de diálisis, incide positivamente en la dosis y adecuación de la misma, control de la anemia, estado nutricional y morbimortalidad. **Objetivo:** Hacer un análisis de concordancia entre la fórmula CKD-EPI y la estándar (promedio de la depuración de urea y creatinina) para estimar la función renal residual en pacientes en diálisis peritoneal. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, comparativo, ambispectivo, transversal. Se incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5, con tratamiento sustitutivo de la función renal en el programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria con función renal residual (uresis mayor a 60 cc en 24 horas), ambos sexos, de 16 a 70 años en el Hospital Juárez de México de abril del 2011 a junio del 2012. Asumiendo un alfa del 0.05, potencia de 80% y concordancia entre las pruebas de al menos 50%, y para una hipótesis unilateral se necesitaron 73 pacientes. Se utilizaron la media y la desviación estándar para la expresión de las variables cuantitativas. Se utilizó el coeficiente de concordancia para analizar la concordancia entre la función renal residual y la fórmula CKD-EPI. Se utilizaron los gráficos de Bland-Altman para expresar la concordancia y dispersión de la asociación entre la medición estándar y la CKD-EPI. Se consideró el valor de $P < 0.05$ como estadísticamente significativo e intervalos de confianza al 95%. **Resultados.** Se incluyeron un total de 73 casos, 36 varones, 37 mujeres con un promedio de edad de 39 años. Al emplear la fórmula de CKD-EPI se obtuvo un promedio de 6 ml/min/1.73m^2 y una DE de ± 2.94 , teniendo un rango de función renal residual de $1.7\text{-}17 \text{ ml/min/1.73m}^2 \text{ SC}$. Con la fórmula estándar se obtuvo un promedio de $2.69 \text{ ml/min/1.73m}^2$, con una DE ± 2.41 y un rango entre $0.26\text{-}12.5 \text{ ml/min/m}^2 \text{ SC}$. Se obtuvo un coeficiente de correlación de concordancia de 0.31 (IC 0.18-0.42), considerándose que hay una correlación regular, aunque el valor de $P=0.56$ no fue estadísticamente significativa. **Conclusiones:** Se puede utilizar la fórmula CKD-EPI para valorar la FRR en los pacientes en diálisis peritoneal, pero en caso de requerir una monitorización estrecha es necesario utilizar el promedio de la depuración de urea y creatinina en orina de 24 horas para estimarla.

INTRODUCCIÓN

El filtrado glomerular (FG) es el mejor marcador de función renal, pero no puede ser medido fácilmente en la práctica clínica, por lo que se necesita estimar mediante la depuración de creatinina o a partir de ecuaciones y fórmulas. Las guías KDOQI/NKF y la SEN recomendaban para estimar el FG el empleo de la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), la cual ha ganado amplia aceptación, pero recientemente un grupo de investigación, establecido por el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, ha desarrollado una nueva ecuación (CKD-EPI) más exacta. En los datos de validación, la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) se realizó mejor que la del estudio MDRD, especialmente para TFG más altas, con menos sesgos. En pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal, la función renal residual (FRR) ayuda al equilibrio del volumen extracelular, de los electrolitos, la función endocrina y renal. Esta función se debe tomar en cuenta cuando se necesite un incremento de la diálisis, por lo que se necesita medir regularmente, suponiendo que la tasa media de disminución produce riesgos infra diálisis. Junto con la preservación de una adecuada diálisis peritoneal, la remoción de moléculas intermedias es el beneficio más reconocido de la FRR. Dada la importancia de esta función es necesario tener una herramienta para su medición de manera rápida y sin necesidad de recolección de orina de 24 horas, ya que hasta el momento no existe una fórmula para calcularla, por lo que en este proyecto se analiza la concordancia de la prueba estándar y la fórmula CKD-EPI para validar su uso.

MARCO TEORICO

Antecedentes

Los pacientes con enfermedad renal crónica etapa 5, sometidos a diálisis, pueden conservar durante un tiempo un cierto grado de función renal que se denomina residual ⁽¹⁾. El filtrado glomerular (FG) es el mejor marcador de la función renal, pero éste no puede ser medido fácilmente en la práctica clínica. El estándar de oro para medir la TFG (tasa de filtrado glomerular) requiere la depuración urinaria o plasmática de marcadores exógenos, sin embargo estas mediciones son difíciles de realizar y por lo tanto la TFG generalmente se estima a partir de los niveles séricos de marcadores endógenos de la filtración. Las ecuaciones de estimación incorporan las variables demográficas y clínicas como sustitutos de los procesos fisiológicos que afectan también a la concentración sérica ^{2,3}. Aunque las ecuaciones son más precisas que los niveles séricos del marcador, sólo ocupan la relación media entre el marcador y sus determinantes que no intervengan en la tasa de filtrado glomerular (TFG), y esta relación varía entre las poblaciones y con el tiempo, por lo tanto las ecuaciones pueden ser inexactas cuando se aplica a diferentes poblaciones ³.

La forma más exacta de medir la TFG es por depuración de inulina, marcadores radioactivos, o agentes con radiocontraste ⁴, pero estos no son prácticos para el uso diario y no están disponibles. En su lugar se han utilizado marcadores de la TFG, estos incluyen la fórmula MDRD, ^{5,6} la depuración de creatinina, usando la fórmula de Cockcroft and Gault, ajustada o no al peso corporal ideal ⁷, la depuración de urea (Kt/V) y la fórmula CKD-EPI.

En los últimos años las guías KDOQI/NKF y la SEN recomendaban para estimar el FG el empleo de la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ⁽⁸⁻¹⁰⁾, pero recientemente un grupo de investigación, establecido por el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, ha desarrollado una nueva ecuación (CKD-EPI) más exacta. En los datos de validación, la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) se realizó mejor que la del estudio MDRD, especialmente para TFG mas altas, con menos sesgos (diferencia media entre

medición y estimación de TFG, 2.5 Vs. 5.5 ml/min por 1.73m²) mejoró la precisión con rango intercuartilo (IQR) de las diferencias, 16.6 Vs 18.3 ml/min por 1.73m², y con un porcentaje de la TFG estimada en un 30% de la TFG medida, 84.1% vs 80.6%. En el NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), la TFG media estimada fue de 94.5 ml/min por 1.73 m², y la prevalencia de la enfermedad renal crónica fue de 11.5% (95% CI, 10.6% a 12.4%) versus 13.1 % (CI, 12.1% a 14.0%). Cuando esta nueva ecuación se utiliza la prevalencia de ERC se reduce en mujeres y personas de raza blanca, manteniéndose la prevalencia elevada en personas ancianas (11).

Tabla 1. Ecuaciones basadas en creatinina para estimar la tasa de filtrado glomerular (TFG) en adultos.

Ecuación de Cockcroft-Gault (12)

$$TFG = [140 - edad (años) \times peso corporal (kg)] / [72 \times creatinina sérica (mg/dl)] \times 0.85 \text{ si es mujer}$$

Ecuación simplificada de MDRD (13)

$$TFG [mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73 (m^2)^{-1}] = 186.3 \times [creatinina sérica (mg/dl)]^{-1.154} \times [edad (años)]^{-0.203} \times (0.742 \text{ si es mujer}) \times (1.210 \text{ si es Américo- africano})$$

Ecuación simplificada MDRD trazada con isotopos de dilución con ensayo de espectrometría de masas (14)

$$TFG [mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73 (m^2)^{-1}] = 1.75 \times [creatinina sérica (mg/dl)]^{-1.154} \times [edad (años)]^{-0.203} \times (0.742 \text{ si es mujer}) \times (1.212 \text{ si es Américo-africano})$$

Ecuación de CKD-EPI (11)

$$TFG [mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73 (m^2)^{-1}] = 141 \times \min (SCr/k, 1)^\alpha \times \max (SCr/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Edad} \times 1.018 \text{ (si es mujer)} \times 1.159 \text{ (raza negra)}$$

SCr = creatinina sérica; k = 0.7 para mujeres y 0.9 para hombres; α = -0.329 para mujeres y -0.411 para hombres; min indica el mínimo de SCr/k or 1; max indica el máximo de SCr/k or 1. MDRD = Modification of Diet in Renal Disease Study.

Debido a que la secreción tubular de la creatinina sobreestima en promedio un 15% la depuración de creatinina cuando hay enfermedad renal crónica y la reabsorción tubular de urea infraestima la depuración de urea en un 15%, el promedio de estas dos medidas representa la prueba no invasiva más precisa para calcular la TFG en los pacientes con una TFG baja ^{4,5,15-19}

FUNCION RENAL RESIDUAL

La función renal residual (FRR) es aquella función renal que mantienen los pacientes con insuficiencia renal crónica una vez que han sido incluidos en un programa de diálisis. La FRR incluye otras funciones distintas a la meramente depurativa, dentro de las cuales se encuentran el mantenimiento del volumen extracelular a través de la eliminación de sodio y agua y la función endocrina renal, que engloba tanto la producción de eritropoyetina (EPO), como la transformación de la vitamina D en su forma activa. La contribución de la FRR a la salud y calidad de vida de los pacientes con diálisis está bien establecida. Es necesario desarrollar estrategias de tratamiento para preservarla. Los beneficios de la FRR preservada es importante para mantener una adecuada DPCA (diálisis peritoneal continua ambulatoria) de tal manera que la técnica no es viable una vez que la FRR se ha perdido ⁽²¹⁻²²⁾. Existe una tendencia al incremento progresivo en el volumen de la diálisis peritoneal a medida que disminuye la FRR ⁽²²⁻²³⁾. El papel de la FRR en pacientes con hemodiálisis (HD) ha sido descuidado, la depuración de solutos pequeños en la HD puede mejorar al incrementar la duración de las sesiones de diálisis, el área de superficie del dializador y el flujo sanguíneo. Morduchowicz et al. ⁽²⁴⁾ en 1994 notaron que los pacientes con FRR tienen menor duración de las sesiones de hemodiálisis. Así la FRR se debe tomar en cuenta cuando se necesite un incremento de la diálisis y se necesita medir regularmente, suponiendo que la tasa media de disminución produce riesgos infra diálisis. Junto con la preservación de una adecuada DPCA, la remoción de moléculas intermedias es el beneficio más reconocido de la FRR ⁽²⁵⁾. Los pacientes con FRR significativa han mostrado tener niveles más bajos de B2-microglobulina ⁽²⁶⁾ y así una posibilidad más reducida de depósito de amiloide ⁽²⁷⁾.

La FRR confiere otros beneficios metabólicos, desempeña un papel importante en mejorar el equilibrio del fosfato en pacientes en diálisis peritoneal (DP) ^(26,28) y en hemodiálisis (HD) ⁽²⁴⁾. La

FRR preservada se asocia con niveles de potasio, urato y aluminio bajo ⁽²⁴⁾. En una pequeña serie de pacientes ha mostrado niveles altos de bicarbonato sérico con una buena FRR ⁽²⁹⁾. Existen también beneficios hematológicos en pacientes con FRR preservada. Los niveles de hemoglobina son más altos ^(26,30), tal vez debido a los niveles más altos de eritropoyetina endógena ⁽³¹⁾. Se podría anticipar un menor requerimiento de eritropoyetina terapéutica en estos pacientes. LA FRR también es importante para mantener el estado nutricional, se ha asociado con la preservación del apetito ⁽³²⁾ y con marcadores bioquímicos de nutrición adecuada como albumina sérica ^(26,29,33) y transferrina ⁽³³⁾. El adecuado balance hídrico es otro beneficio de la FRR. La capacidad para la eliminación de sodio es considerablemente mayor ⁽²⁴⁾. LA FRR reduce la necesidad de restricción hídrica, juega un papel crucial en el control y la sobrecarga de líquidos en pacientes con HD y DP ⁽²⁴⁾, y de esta manera puede ser útil en el control de la presión arterial ⁽³⁰⁾. La falta de FRR se ha asociado con hipertrofia ventricular izquierda ⁽³⁰⁾.

Con la mejoría de la nutrición, hemoglobina, balance hídrico, así como menor dependencia para la restricción de la dieta y líquidos, un efecto benéfico de la FRR sobre la calidad de vida puede ser anticipado ⁽³⁴⁾. Por todo lo anterior no es sorprendente que la FRR conservada se asocia con una mejoría en la supervivencia. FRR baja al inicio, se asocio con altos índices de inflamación y alta mortalidad ⁽³⁵⁾.

Medición de función renal residual

Lo más simple es con el volumen urinario, desafortunadamente, su utilidad es limitada para indicar la presencia o ausencia de función renal ⁽²⁹⁾. La recolección de orina (24 h para DP, interdialítica para HD) para medir urea y depuración de creatinina se debe realizar cada 1-3 meses para valorar la diálisis, ya que podría ser insuficiente sin la contribución de la FRR. La media aritmética (promedio) de la depuración de urea y creatinina, corregida por área de superficie corporal, es actualmente la formula estándar para la estimación de la FRR ⁽³⁶⁾ ya que proporciona una medida casi exacta de la TFG en la enfermedad renal crónica en estadio 5⁽⁴⁶⁾, de acuerdo al estudio fase 2 de la Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD-2), parece haber muy poco margen para elegir entre estas estimaciones, especialmente en TFG de

menos de 1ml/min ⁽³⁷⁾. La cimetidina bloquea la secreción de la creatinina y su administración durante los estudios de depuración han mostrado mejorar la precisión de la depuración de creatinina como indicador de la TFG en pacientes con DPCA ⁽³⁹⁾ pero no en pacientes con HD ⁽⁴⁰⁾. El iohexol ha sido usado también para medir la FRR en pacientes con HD, sin la necesidad de recolección de orina ⁽⁴¹⁾, con una ventaja adicional de estimar la eficiencia de la diálisis ^(42,43). El uso de otros métodos tales como el iotalamato, el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y la depuración de inulina aun esta en investigación.

La recolección de orina de 24 horas, o incluso durante un intervalo interdialítico completo, es un procedimiento pesado para los pacientes en diálisis crónica. Por lo tanto es necesario un método alternativo para estimar la TFG_r (tasa de filtración glomerular residual) basada en una fórmula utilizando parámetros plasmáticos o un marcador bioquímico.

En el 2007, Frans J. Hoek et. al., realizaron un estudio para evaluar si los niveles plasmáticos de cistatina C, podrían calcular la TFG_r en enfermedad renal crónica en estadio 5 en pacientes con hemodiálisis o diálisis peritoneal, comparándola con la fórmula MDRD. La media estimada de la TFG_r obtenida con la fórmula de la Cistatina C en el grupo de validación no fue significativamente diferente de la media de la TFG_r medida: diferencia de 0.19 ml/min/1.73m², con un intervalo de confianza (CI) de 95% -2.73 a 2.75 ml/min/1.73m². La fórmula MDRD mostro una gran diferencia de la media de la TFG_r medida (3.13 ml/min/1.73m²) y un intervalo de confianza de 95% mucho más amplio (1.29 a 7.55 ml/min/1.73m²). Se concluyó que la fórmula de la Cistatina C mostró más exactitud y precisión que la fórmula MDRD ⁽⁴⁷⁾. La fórmula de la MDRD ofrece una forma alternativa para estimar la TFG_r en ausencia de una recolección de orina de 24 horas adecuada, y en ausencia de cistatina C. Es de esperarse que la fórmula sobreestime la TFG_r como consecuencia de una excreción tubular de creatinina, pero aun no se ha validado correctamente en esta categoría de pacientes. Sin embargo la ecuación ha sido desarrollada para pacientes con TFG menores de 10-15 ml/min/1.73m², y se sabe que el error de medición es menor a menor tasa de filtración glomerular. Debajo de 18 ml/min/1.73m² la contribución de la excreción tubular de

creatinina disminuye. Por lo tanto una TFG estimada debajo de 10-15 l/min/1.73m² podría ser más exacta que con niveles mayores.

En el 2008, A. Almond y colaboradores realizaron un estudio prospectivo de 97 pacientes con ERC (enfermedad renal crónica) y creatinina mayor a 2.26 mg/dl, con 388 recolecciones de orina de 24 horas, su propósito fue examinar la medida en que las diferentes pruebas de la función renal residual predijo una TFG <15 ml / min usando la media de la depuración de urea y creatinina como un sustituto de la TFG.

El estudio se realizó en un hospital general de Reino Unido, se obtuvieron los siguientes parámetros de todos los pacientes con creatinina mayor a 2.26 mg/dl: peso y talla, creatinina y urea sérica, recolección de orina de 24 h, concentración de urea y creatinina urinaria. Se usó la ecuación MDRD de 4 variables, la ecuación de Cockcroft and Gault, con y sin ajuste para el peso ideal usando el índice de masa corporal de 22.5. Semanalmente se corrigió la depuración de urea para el agua corporal total (Kt/V). La media de la depuración de urea y creatinina fue corregida por área de superficie corporal. Se usó esta medición como sustituto de la TFG, las otras mediciones de la FRR se compararon con ésta. Se estimó la TFG con la variable 4 de la fórmula MDRD <15ml/min; se calculó la depuración de creatinina usando la fórmula de Cockcroft and Gault con y sin ajuste para el peso corporal ideal <15ml/min, y semanalmente Kt/V <2. En este estudio, usando las mediciones más altas de creatinina sérica para cada paciente, la mejor de las ecuaciones de predicción fue la variable 4 de la ecuación MDRD, seguida de Kt/V y Cockcroft –Gault con o sin corrección con el peso corporal ideal. El análisis mostró que la variable 4 de la ecuación MDRD tuvo un valor predictivo negativo alto (64%) pero con un valor predictivo positivo más bajo (89%) que la ecuación de Cockcroft –Gault con (VPN 49%, VPP 92%) y sin corrección para el peso corporal ideal (VPN 40% y VPP 100%) y que la Kt/V (VPN 45%, VPP 96%) para identificar a los pacientes en quienes la depuración combinada fue <15 ml/min. Todas estas ecuaciones tienden a sobreestimar la TFG cuando es baja. La fórmula de MDRD es menos probable que la Cockcroft and Gault y la Kt/V para hacerlo, pero sin embargo sobreestima la función renal residual en más del 36% de los casos (VPN 36%). Hubo una pequeña diferencia entre el VPP y el VPN para 71

hombres y 26 mujeres (VPN 74% y 67%, VPP 79% y 95% respectivamente). No hubo indicios de que la fórmula MDRD se realizara de forma diferente en 40 sujetos con IMC >30 (VPN 75% y VPP 80%) que en 57 sujetos con IMC <30 (VPN 71%, VPP 88%). En este estudio los principales hallazgos es que la evaluación no invasiva de la función renal residual se asocian con muchas dificultades. En el presente estudio se documentó que la fórmula MDRD sobreestima la TFG en estadios finales de la enfermedad renal, resultados similares con los estudios de Froissart y colaboradores ⁵⁰. En un estudio de 2065 adultos europeos, 128 de los que tuvieron TFG <15 ml/min, la fórmula MDRD tuvo una tasa de falsos negativos de 35.2%. ⁵⁰. Otros estudios tuvieron un resultado similar, Kuan y colaboradores ⁵¹, en un estudio de 26 sujetos diabéticos, en quienes la creatinina inicial fue de 4.52mg/dl, se encontró que la fórmula MDRD infraestima la TFG cuando la depuración de la inulina fue >8ml/min/1.73m² y sobreestima la TFG cuando la depuración de la inulina fue <8ml/min/1.73m². ⁵¹. Una de las posibles explicaciones de que las concentraciones de creatinina sérica para un determinado nivel de TFG en estos pacientes es resultado de la masa muscular reducida y una pobre nutrición cuando se comparo con la población de edad media de la cual se derivó la fórmula. Hallan y colaboradores concluyeron que la fórmula MDRD puede ser útil solo para decidir el mejor tiempo de una preparación predialítica, como la construcción de una fístula arterio venosa, la colocación de un catéter de diálisis peritoneal o para la preparación de un trasplante³⁰, pero no para medir la función renal residual de manera precisa.

Podemos concluir que hasta el momento no existe una fórmula para calcular de manera precisa la función renal residual, de ahí la originalidad del presente estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La función renal residual (FRR) es importante en la práctica clínica; ya que incide en la dosis y adecuación de la diálisis, control de la anemia, estado nutricional y morbimortalidad.

La FRR se determina con la depuración promedio de la creatinina y urea en 24 horas. Hasta el momento no se ha hecho una concordancia entre la fórmula estándar (promedio de la depuración de urea y creatinina en orina de 24 horas) y otro método diagnóstico para estimar la función renal residual en los pacientes en diálisis peritoneal (DP), se hará un análisis de coeficiente de concordancia entre la fórmula CKD-EPI y la estándar para obtener la FRR y evitar la recolección de orina en 24 horas que da sesgos en su interpretación.

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

Es necesario disponer de un método diagnóstico útil y sencillo, para estimar la función renal residual en los pacientes en diálisis peritoneal; ya que las actuales son imprecisas. Para evitar la recolección de orina de 24 horas (imprecisa) y hacer el cálculo de la depuración de creatinina, proponemos hacer el cálculo con la fórmula CKD EPI, que es la que ha mostrado mayor precisión diagnóstica en el cálculo de la función renal y hasta el momento no se ha realizado.

OBJETIVO GENERAL

- Hacer un análisis de coeficiente de concordancia entre la fórmula CKD-EPI y la estándar (promedio de la depuración de urea y creatinina) para estimar la función renal residual en pacientes en diálisis peritoneal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la función renal residual por ambas fórmulas.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, comparativo, ambispectivo, transversal, en el Hospital Juárez de México, en el periodo de Abril del 2011 a junio 2012 para analizar la concordancia entre la fórmula CKD-EPI y la estándar en la medición de la función renal residual en pacientes con diálisis peritoneal. No se consideró una hipótesis debido a las características del estudio pues solo se pretende describir una situación. Se identificaron a los pacientes con enfermedad renal crónica, en tratamiento sustitutivo de la función renal del servicio de Nefrología en el programa de diálisis peritoneal con función renal residual (uresis mínima de 60 ml en 24 horas).

Para el cálculo de tamaño de muestra asumimos un alfa del 0.05, potencia del 80%. Concordancia entre las pruebas del al menos 50%. Usamos la fórmula de coeficiente de concordancia entre dos variables cuantitativas (Depuración de creatinina medida en ml/min/1.73 m² de SC). Con un resultado final de 65 pacientes.

Se incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5, en diálisis peritoneal continua ambulatoria con función renal residual (uresis mayor a 60 cc en 24 horas), pacientes prevalentes, ambos sexos (hombres y mujeres), con edades entre 15 y 70 años de edad. Se excluyeron pacientes con uresis menor a 50 cc en 24 horas y depuración de Cr < a 0.2 ml/min, pacientes menores de 15 años y mayores de 70 años, pacientes con desnutrición severa, ICCV, IAM, peritonitis. Y se eliminaron a los pacientes que no se realizaron los estudios pertinentes durante el periodo de estudio o que no contaran con depuración de creatinina y urea en el expediente.

Una vez identificados a los pacientes, se solicitó la recolección de orina de 24 horas para obtener la depuración de creatinina (ml/min/1.73m²SC) y depuración de urea, ajustada al área de superficie corporal, así como la creatinina y urea sérica. Debido al escaso número de pacientes identificados con los criterios de inclusión antes mencionados, se procedió a la búsqueda y análisis detallado de los expedientes clínicos basándose en los registros del servicio de Diálisis peritoneal en el periodo comprendido del 2008 a 2012. La base de datos del presente estudio comprendía un

registro de datos antropométricos (edad, género, peso y talla) así como urea sérica y urinaria, creatinina sérica y urinaria y uresis en 24 horas.

A todos los pacientes se les determinó la depuración de urea $[\text{Vol.urinario (ml)} \times \text{urea urinaria (mg/dl)} \times 1.73 / \text{tiempo de recolección (min)} \times \text{urea sérica} \times \text{Sc}]$ y creatinina $[\text{Vol.urinario (ml)} \times \text{creatinina urinaria (mg/dl)} \times 1.73 / \text{tiempo de recolección (min)} \times \text{creatinina sérica} \times \text{Sc}]$, mediante la recolección de orina de 34 horas, corregida por superficie corporal, y posteriormente se procedió a la realización del promedio para el cálculo de la función renal residual con la fórmula estándar (Depuración de creatinina+ depuración de urea/2). Se calculó también la función renal residual con la fórmula CKD-EPI de manera electrónica.

Aunque el estudio es observacional y no requirió intervención, el Comité de Ética e Investigación Clínica de nuestro hospital aprobó el protocolo.

Análisis estadístico. Para expresar las variables cuantitativas se realizó la media y desviación estándar. Se utilizó el coeficiente de concordancia para analizar la concordancia entre la función renal residual medida con la fórmula estándar y la fórmula CKD-EPI. La relación entre medidas se muestra mediante gráficos de dispersión. Para la representación visual de los resultados se emplearon los gráficos de Bland-Altman, para expresar la concordancia y dispersión de la asociación entre la medición estándar y la CKD-EPI. Se consideró el valor de $P < 0.05$ como estadísticamente significativo e intervalos de confianza al 95%. Se utilizó el programa Medcalc (versión 16) para el análisis de datos.

RESULTADOS

Se incluyeron en el presente estudio un total de 73 casos cuyas características se presentan en el tabla 1. 36 varones (49.3%), encontrándose un promedio de edad de 33 años (rango entre 16 a 65 años), y 37 mujeres (50.7%) con un promedio de edad de 39 años (rango entre 17 a 74 años). Al emplear la formula de CKD-EPI se obtuvo un promedio de 6 ml/min/1.73m² y una DE de ± 2.94, teniendo un rango de función renal residual de 1.7-17 ml/min/1.73m² SC. Con la formula estándar se obtuvo un promedio de 2.69 ml/min/1.73m², con una DE ±2.41 y un rango entre 0.26-12.5 ml/min/m²SC, la cual no sigue una distribución normal.

Tabla 1. Características de la población.

VARIABLE	
Número	73
Mujeres N (%)	37 (51.7%)
Edad media±DE,años	39±18.9
Hombres N (%)	36 (49.3%)
Edad media ± DE, años	33±15.5
Edad, años	36±17.47 (16-69)
Causa de enfermedad renal	
No determinada	35 (48%)
DM2/HAS	18 (24.6%)
HAS	4 (5.5%)
DM2	5 (6.8%)
Preeclampsia	4 (5.5%)
Hipoplasia renal	2 (2.7%)
GMN membranosa	2 (2.7%)
Litiasis renal	1 (1.4%)
Nefroangioesclerosis	1 (1.4%)
Nefritis Lupica	1 (1.4%)
IMC	1.55 ± 0.15

Tabla 2. Características bioquímicas

VARIABLE	MEDIA, DE, RANGO
Urea sérica	155.16± 67.24 (51-370)
Creatinina sérica	10.58± 4.68 (3.6-23.1)
Creatinina urinaria	58.03± 22.68 (26-126.6)
Urea urinaria	364.47± 120.39 (89.4-755)
Uresis	791± 631 (60-2940)
Depuración de creatinina	3.69±3.4 (0.25-15.15)
Depuración de urea	1.53± 1.5 (0.23-9.85)
FRR CKD-EPI	6±2.94 (1.1-17)
FRR Estándar	2.69 ± 2.41 (0.26-12.5)

Datos expresados en media ± (min-max)

Se utilizo el coeficiente de correlación de concordancia para analizar la concordancia entre la función renal residual medida con la fórmula estándar y la fórmula CKD-EPI, obteniendo un Coeficiente de correlación de concordancia de 0.31 (IC 0.18-0.42) , considerando la interpretación de estos datos se mantiene en un rango de 0.21-0.50 considerándose que hay una correlación regular (tabla 2) , aunque el valor de P=0.56 no fue estadísticamente significativa.

Tabla 2.

INTERPRETACIÓN DE COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE CONCORDANCIA:
r= 0.25-0 =No hay relación.
0.21-0.50= Regular
0.50-0.75= Aceptable
0.75-1= Buena
1= excelente

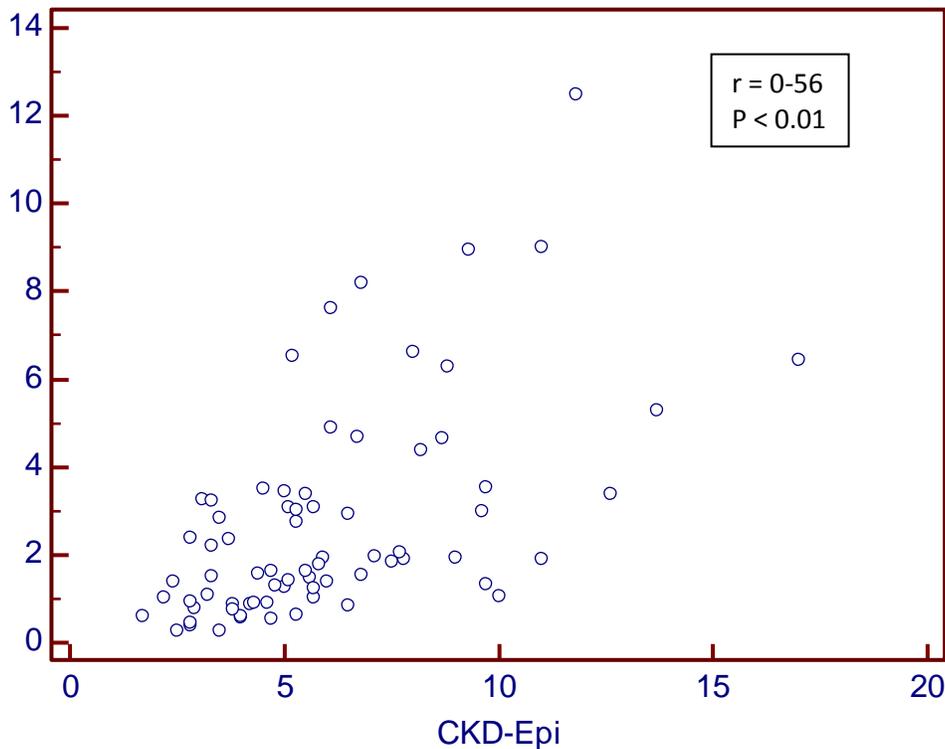
Al emplear el Coeficiente de correlación se obtuvo una $r=0.56$, con un IC (0.38-0.70) siendo estadísticamente significativo.

Mediante los gráficos de Bland-Altman, podemos visualizar de manera grafica la concordancia y dispersión de la asociación entre la medición estándar y la CKD-EPI.

Tabla 3 Resultados de la FRR con la fórmula CKD-EPI y fórmula estándar.

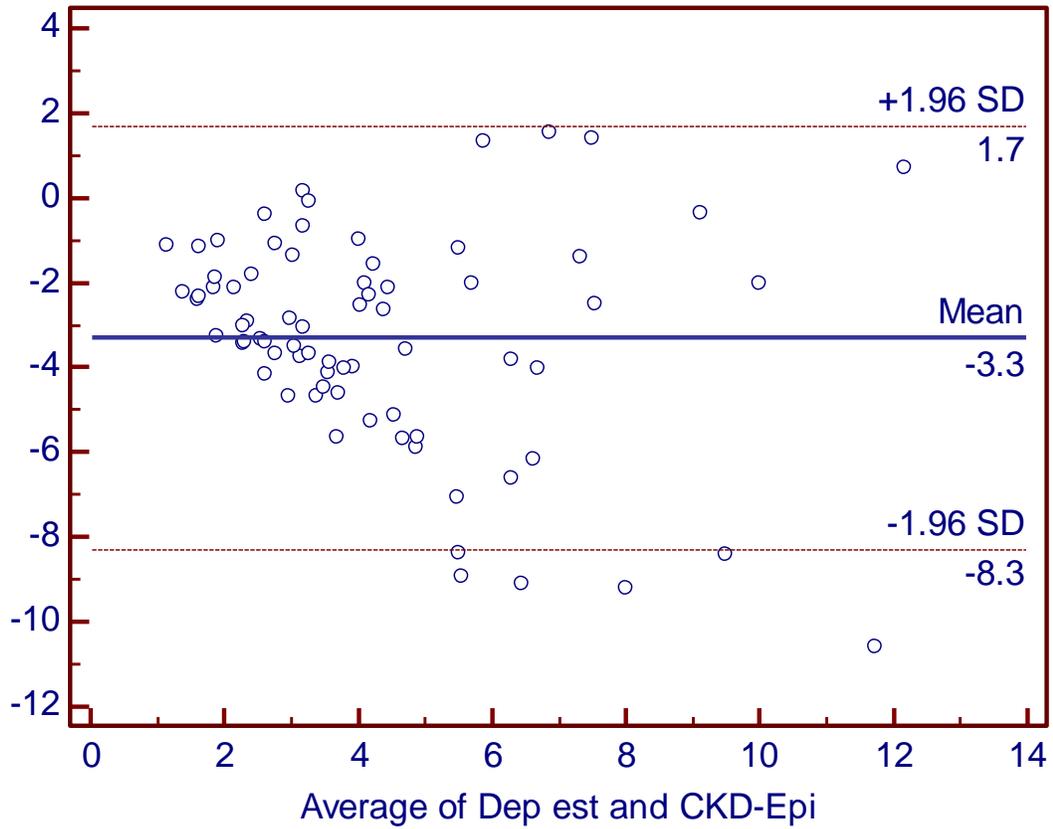
FÓRMULA	MEDICIÓN	R	P	CONCORDANCIA	P
CKD-EPI	6 ± 2.94	0.56	0.01	0.31	ns
Fórmula estándar	2.69 ± 2.41	0.56	0.01	0.31	ns

Fig. 1 Correlación entre la Fórmula CKD-EPI y Depuración de Cr en la estimación de la Función renal residual.



Asociación entre dos métodos de estimar la FRR: La fórmula de la CKD-Epi y la Depuración estándar, con una $r=0.56$ y $p < 0.01$. La asociación es aceptable entre los dos métodos de estimar la FRR en una muestra de pacientes en DPA.

Fig. 2 Gráfica de Bland-Altman de la Concordancia entre la fórmula de la CKD-EPI y la Depuración de Creatinina, en la estimación de la Función Renal Residual.



La concordancia entre estos dos métodos de estimar la FFR en pacientes en DPA es aceptable, la dispersión de la estimación se encuentra en las dos desviaciones estándar.

DISCUSIÓN

La función renal residual se reconoce como un factor significativo que influye en la morbilidad, mortalidad y calidad de vida en pacientes con diálisis crónica. En el estudio Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD-2) la TFG residual es uno de los parámetros registrados en la inclusión y seguimiento de pacientes que participaron en el estudio.

En la práctica clínica, la FRR se mide estimando el filtrado glomerular (FG), que en la mayor parte de los casos se determina a través de la depuración de creatinina. Sin embargo, cuando el FG es muy bajo, como ocurre en los pacientes en diálisis, el aclaramiento de creatinina lo sobreestima, debido a la secreción tubular de creatinina. Se han propuesto otras formas de medir el FG, una de ellas consiste en la determinación del aclaramiento de creatinina después de la administración de cimetidina, que inhibe su secreción tubular. El aclaramiento residual de urea, al contrario de la creatinina, tiende a infravalorar el FG por la reabsorción tubular de urea. Por lo tanto una forma más exacta de medir la FRR en diálisis peritoneal, consiste en calcular el promedio del aclaramiento residual de urea y creatinina. La cinética de la urea, expresada como Kt/V , constituye la forma más habitual de medir la cantidad de diálisis que recibe un paciente. La determinación de urea en la diuresis residual nos permite calcular el Kt/V residual. Éste, sumado al Kt/V aportado por la técnica, da como resultado el Kt/V total. Según Ravid y cols demostraron que cada ml/min de FRR representa aproximadamente el 8% de un Kt/V equivalente a 1 o lo que es igual cada ml/min de aclaración residual de creatinina equivale aproximadamente a un Kt/V de 0,8 así que la FRR es muy importante a la hora de valorar la cantidad de diálisis que se debe prescribir a un paciente y se podrá reducir el tiempo necesario para obtener el Kt/V deseado. El uso de técnicas isotópicas tales como la inyección de iotalamato, o de un material de contraste como el iohexol, o la inulina pueden ser más exactas a la hora de medir la tasa de FG. Sin embargo, también resultan más caras y complejas, por lo que no son utilizadas en la práctica clínica y han quedado relegadas a los trabajos de investigación.

La finalidad de utilizar formulas para estimar la FRR es poder contar con un método que nos permita obtenerla de manera inmediata, en este caso al emplear la formula estándar es necesario la recolección de orina de 24 horas, siendo el tiempo una limitante para realizar una adecuada valoración de los pacientes con diálisis peritoneal, pero al utilizar una formula en la cual solo sea necesario los niveles séricos de creatinina, edad, raza y genero, nos permite obtener en forma mas rápida la FRR y decidir modificaciones al tratamiento.

Hasta el momento no existe un método rápido para estimar la FRR, en pacientes en diálisis peritoneal, nuestro estudio comparó la formula estándar que es el promedio de la depuración de urea y creatinina en orina de 24 horas, ya que se cree el método mas exacto de las pruebas no invasivas para la TFG cuando el FG es bajo, con la fórmula CKD-EPI, ya que hasta el momento es la fórmula más exacta para estimar la TFG.

La fórmula CKD-EPI se realizó con la finalidad de desarrollar una nueva ecuación para estimar la TFG para evaluar la función renal ya que las previas tenían una limitada precisión, el estudio fue un análisis transversal de grupos de datos obtenidos del MEDLINE, de estudios de investigación, poblaciones clínicas y del NHANES de 1999 al 2006, fueron 8254 participantes de 10 estudios para el desarrollo de la ecuación a los que se midió el FG mediante aclaramiento de iotalamato (media 68 ml/min/1,73 m², DE 40 ml/min/1,73 m²) y valores de creatinina sérica (media de 145umol/l). La media de edad de la población fue de 47 años, con una muestra pequeña de pacientes ancianos, 9% entraban en un rango de 66 a 70 años y solo un 3% fueron mayores de 71. La fórmula incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza, con distintas versiones en función de la etnia, el sexo y el valor de la creatinina. En la validación de los datos la ecuación CKD-EPI obtuvo mejores resultados que la fórmula MDRD-IDMS (Modification of Diet in Renal Disease- Isotopic Dilution Mass Spectrometry), sobre todo con TFG mayores a 60 ml/min/1,73 m² en un grupo de 3896 individuos, tomados de 16 estudios (P<0.001). Al mismo tiempo es más exacta para valores de TFG menores a 60 ml/min/1.73m² , con una desviación menor (diferencia media entre la TFG medida y estimada de 2.5 vs 5.5 ml/min/1.73m²), mejor precisión y mayor exactitud (porcentaje de estimación de TFG en un 30%o menos de la TFG medida, de 84.1% vs 80.6%),

además el uso de la CKD-EPI en el NHANES mostro que la TFG media estimada fue de 94.5ml/min/1.73m² comparada con 85.0 estimada, usando la MDRD-IDMS, obteniendo una prevalencia de ERC de 11.5% Vs 13.1%. Esta disminución, en la prevalencia, disminuye el número de casos clasificados como ERC estadio 3 por la MDRD-IDMS. Por otra parte la reclasificación de los pacientes por CKD-EPI incrementa la prevalencia de la ERC estadio 1 y disminuye la prevalencia de ERC 2 y 3. Por lo tanto se concluyó que la ecuación CKD-EPI es más exacta que la MDRD y puede remplazarla para el uso clínico rutinario. (Andrew S. Levey et. Al.)

Hasta el momento, son escasos los estudios que intentan validar algún método para la medición de FRR en pacientes en diálisis peritoneal. F.J. Hoek et.al, realizaron un estudio donde investigaron si la Cistatina C plasmática podría dar una buena estimación de la TFG_r en pacientes en diálisis peritoneal y la compararon con la TFG_r medida y también con la obtenida con la fórmula MDRD. Se incluyeron 465 pacientes, se tomaron los niveles de Cistatina C en 215 pacientes en hemodiálisis y 95 en diálisis peritoneal. La fórmula fue evaluada en un grupo de validación de 107 en HD y 48 pacientes en DP. Los resultados mostraron que la media de la TFG_r obtenida con la fórmula $rGFR = -0.70 + 22 \times (1/cysC)$ no fue significativamente diferente de la media de la TFG_r medida: diferencia 0.19ml/min/1.73m², con IC de 95% (-2.37 a 2.75 ml/min/1.73m²). La fórmula MDRD mostro una gran diferencia de la media de la TFG_r medida (3.13ml/min/1.73m²) con IC al 95% (-1.29 a 7.55). Se concluyó que la fórmula con cistatina C mostró mayor exactitud y precisión que la fórmula MDRD. Por lo tanto la fórmula con la cistatina C puede ser usada para medir la TFG_r cuando la muestra de orina de 24 horas no este disponible.

Otras ecuaciones utilizadas para la predicción de la TFG_r son la MDRD propuesta por Levy y colaboradores y la de Cockcroft and Gault. La fórmula MDRD fue validada con depuración de iotalamato estimando la TFG ajustada a la superficie corporal y la segunda con la depuración de creatinina. La fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) se validó en una población de 1628 adultos de edad media con enfermedad renal conocida con una TFG media de 40 ml/min/1.73m², se observó que infraestima la TFG cuando esta normal o ligeramente disminuida y la sobreestima cuando esta severamente alterada. Resultados semejantes obtuvieron Froissart y

colaboradores en un estudio de 2065 adultos europeos, 128 de ellos con TFG $<15\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, tuvieron una tasa de 35.2% de falsos negativos con la fórmula MDRD. Muchos otros han tenido resultados similares, Kuan y colaboradores en un estudio de 27 sujetos no diabéticos con creatinina sérica mayor a 4.52 mg/dl, encontraron que la fórmula MDRD infraestima la TFG cuando la depuración de inulina era $>8\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ y la sobreestima cuando la depuración de inulina es $<8\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. Rule estudió 320 pacientes con ERC (enfermedad renal crónica), de los cuales, 22 tuvieron TFG $<15\text{ml}/\text{min}$ por depuración de iotalamato. Por lo tanto concluyeron que la MDRD sobreestima la FRR en este grupo. Hallan y colaboradores mostraron que la fórmula MDRD infraestima la TFG a niveles normales, y la sobreestima cuando es baja, concluyendo que la fórmula puede ser útil solo para una preparación predialítica.

Considerando los estudios anteriores, el objetivo de nuestro estudio fue comparar la fórmula Estandar y CKD-EPI para la medición de la FRR, se evidenció que existe una concordancia regular entre los resultados obtenidos esto de acuerdo a los rangos, pero no siendo estadísticamente significativa por el valor obtenido ($P= 0.56$), por lo tanto consideramos que para demostrar la correlación de concordancia de manera más significativa debemos de considerar un mayor tamaño de muestra a evaluar y así poder justificar el empleo de la fórmula de CKD-EPI para estimar con mayor prontitud la FRR.

La medición de la función renal residual de manera rápida es de interés para todos aquellos especialistas que se dedican al manejo del paciente nefropatía con tratamiento sustitutivo de la función renal, para la adecuación de la diálisis y para monitoreo general del paciente.

El hecho de no contar hasta este momento con una fórmula en la cual no sea necesaria la recolección de orina de 24 horas para realizar algún cambio en el tratamiento de los pacientes con Diálisis Peritoneal y de acuerdo a los resultados en el presente estudio, nos obliga a considerar la realización de un estudio multicéntrico y así corroborar su eficacia para validar su uso como método alternativo y rápido para la estimación de la función renal residual.

La fortaleza del estudio consiste en la originalidad del mismo, ya que hasta el momento no se ha estudiado la concordancia entre la fórmula estándar y la CKD-EPI para la estimación de la FRR. Nuestra principal limitación fue el tamaño de muestra, debido a las características de la población a estudiar y el universo de trabajo ya que se realizó en el Hospital Juárez de México donde la población de pacientes en diálisis peritoneal es muy limitada, pues no cuenta con un programa establecido para población abierta, además de que muchos pacientes al ingresar, su uresis residual es de cero.

CONCLUSIONES

La preservación de la FRR se asocia con mejores resultados de nutrición, dosis de EPO en anemia y ganancia de peso interdiálisis.

Dado el grado de concordancia entre la formula CKD-EPI y la fórmula estándar, y debido a que solo existe una correlación regular entre ambos métodos, se puede utilizar la fórmula CKD-EPI para valorar la FRR en los pacientes en diálisis peritoneal, pero en caso de requerir una monitorización estrecha es necesario utilizar el promedio de la depuración de urea y creatinina en orina de 24 horas para estimarla.

BIBLIOGRAFIA

1. Churchill DN. An evidence-based approach to earlier initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 230: 899- 906.
2. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2305–2313.
3. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473– 2483.
4. Traynor J, Mactier R, Geddes CC, Fox JG. How to measure renal function in clinical practice. *Br Med J* 2006; 333:733–7.
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. For the modification of diet in renal dialysis study group. A more accurate method to estimate GFR from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130:461–70.
6. Levey AS, Coresh J, Greene J, et al. Expressing the MDRD study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values. *J Am Soc Nephrol* 2006; 16:69A.
7. Cockcroft DW, Gault MW. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31–41.
8. Kidney Disease Outcome Quality Initiative: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39 Suppl 1:S1—266.
9. Documento de consenso sobre la enfermedad renal crónica. SEN-sem-FYC. *Nefrología*. 2008;28:272—82.
10. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. Simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:828(A).
11. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604—12.

12. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
13. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155A.
14. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247-254.
15. Jacobs C. At which stage of renal failure should dialysis be started? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:305–7.
16. Ledebro I, Kessler M, Van Biesen W, Wanner C, Wiecek A, Prichard S, et al. Initiation of dialysis – opinions from an international survey: report on the Dialysis Opinion Symposium at the ERA-EDTA Congress, 18 September 2000, Nice. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1132–8.
17. European Best Practice Guidelines. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl. 7):7–15.
18. Douma CE, Smit W. When to start dialysis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(Suppl. 2):ii20–4.
19. Herget-Rosenthal S, Bokenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR – serum creatinine, serum cystatin C or equations. *Clin Biochem* 2007; 40:153–6.
20. Tiiller.sall JE, Doyle S, Greenwood RN, Farrington K: Kinetic modeling and underdialysis in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 8:535-538. 1993
21. Gao H, Lew SQ, Ronco C, Mishkin GJ, Bosch JP: The impact of residual renal function and total body water volume on achieving adequate dialysis in CAPD. *Nephrol* 12:184-189, 1999
22. Burkart JM, Satko SG: Incremental initiation of dialysis: one center's experience over a two-year period. *Perit Dial Int* 20:418-422, 2000

23. Nolph KD: Rationale for early incremental dialysis with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 13(suppl 6): 117-119 1998
24. Morduchowicz G, Winkler J, Zabudowski JR, Boner G: Effects of residual renal function in haemodialysis patients. *Urol Nephrol* 26:125-131 1994
25. Montini G, Amici G, Milan S, Mussap M, Naturale M, Ratsch IM, AtiitHcanti A, Sorino P, Vcrrina E, Andreetta B, Zacchclo G: Middle molecule and small protein removal in children on peritoneal dialysis. *Kidney Int* 61:1153-1159, 2002
26. Lopez-Menchero R, Miguel A, Garcia-Ramon R, Perez-Contreras J, Girbes V: Importance of residual renal function in continuous ambulatory peritoneal dialysis: its influence on different parameters of renal replacement treatment. *Nephron* 83:219-225, 1999
27. Copley JB, Lindberg JS: Nontransplant therapy for dialysis-related amyloidosis. *Semin Dial* 14:94-98, 2001
28. Page DE, Knoll GA, Cheung V: The relationship between residual renal function, protein catabolic rate, and phosphate and magnesium levels in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 18:189-191, 2002
29. Suda T, Hiroshige K, Ohta T, Watanabe Y, Iwamoto M, Kanegae K, Ohtani A, Nakashitna Y: The contribution of residual renal function to overall nutritional status in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 15:396-401, 2000
30. Wang AY, Wang M, Woo J, Law MC, Chow KM, Li PK, Lui SF, Sanderson JE: A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 62:639-647, 2002
31. Erkan E, Moritz M, Kaskel F: Impact of residual renal function in children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 16:858-861, 2001
32. Aguilera A, Codoceo R, Bajo MA, Diez JJ, del Peso G, Pavone M, Ortiz J, Valdez J, Cirugeda A, Fernandez-Perpen A, Sanchez-Totnero JA, Selgas R: *Helicobacter pylori* infection: a new cause of anorexia in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 21(suppl 3):S152-S156, 2001

33. Scanziani R, Dozio B, Bonforte G, Surian M: Residual renal function and nutritional parameters mCAVD. *Adv Perit Dial* 11:106-109, 1995
34. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, Boeschoten EW, Stevens P, Krediet RT: Quality of life in patients on chronic dialysis: self-assessment 3 months after the start of treatment. The Necosad Study Group, *Am J Kidney Dis* 29:584-592, 1997
35. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Qureshi AR, Lindholm B: Association between residual renal function, inflammation and patient survival in new peritoneal dialysis patients, *Nephrol Dial Transplant* 18:590-597 2003
36. Caravaca F, Arrobas M, Pizarro JL, Sanchez-Casado E: Uraemic symptoms, nutritional status and renal function in pre-dialysis end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 16:776-782, 2001
37. Milutinovic J, Cutler RE, Hoover P, Meijssen B, Seribner BH: Measurement of residual glomerular filtration rate in the patient receiving repetitive hemodialysis, *Am J Kidney Dis* 8:185-190, 1975
38. Caravaca F, Arrobas M, Pizarro JL, Sanchez-Casado E: Uraemic symptoms, nutritional status and renal function in pre-dialysis end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 16:776-782, 2001
39. Van Olden RW, Krediet RT, Struijk DG, Arisz L: Measurement of residual renal function in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 7:745-750, 1996
40. Van Olden RW, van Acker BA, Koomen GC, Krediet RT, Arisz L: Time course of inulin and creatinine clearance in the interval between two haemodialysis treatments, *Nephrol Dial Transplant* 10:2274-2280, 1995
41. Swan SK, Halstenson CE, Kasiske BL, Collins AJ: Determination of residual renal function with iothexol clearance in hemodialysis patients, *Kidney Int* 49:232-235, 1996

42. Steiner G, Frennby B, Mansson S, Ohlsson A, Prutz KG, Altnen T: Assessing residual renal function and efficiency of hemodialysis—an application for urographic contrast media, *Nephron* 85:324-333, 2000
43. Sacatnay TE, Bolton WK: Use of iohexol to quantify hemodialysis delivered and residual renal function: technical note, *Kidney Int* 54:986-991 1998
44. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW et al. Predictors of poor outcome in chronic dialysis patients: the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. The NECOSAD Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 69–79
45. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW et al. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1293–1302
46. Van Olden RW, Krediet RT, Struijk DG, Arisz L. Measurement of residual renal function in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 745–750
47. Frans J. Hoek¹, Johanna C. Korevaar², Friedo W. Dekker³, Elisabeth W. Boeschoten⁴ and Raymond T. Krediet. Estimation of residual glomerular filtration rate in dialysis patients from the plasma cystatin C level. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 1633–1638
48. D. Giavarina¹, D.N. Cruz², G. Soffiati¹ and C. Ronco². Comparison of estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the MDRD and CKD-EPI equations for CKD screening in a large population. *Clinical Nephrology, Vol. 74 – No. 5/2010 (358-363)*
49. Almond, S.Siddiqui, S. Robertson, J. Norrie, C. Isles. 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
50. 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* 2005; 16:763–73.

51. 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* 2005; 20:2394–401.

