

Estimación de la función renal mediante cuatro ecuaciones

Autor:

Armando Coca Rojo, Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Directores:

Najaty S. Jabary, Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Alfonso Carvajal, Catedrático de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.

ÍNDICE

1: Introducción.

1.1: Filtrado Glomerular.

1.2: Pruebas de funcionamiento renal.

1.2.1: Análisis de sangre.

1.2.2: Aclaramiento.

1.2.2.1: Aclaramiento de Urea.

1.2.2.2: Aclaramiento de Inulina.

1.2.2.3: Medida del filtrado glomerular mediante Isótopos Radiactivos.

1.2.3: Aclaramiento de creatinina.

1.3: Cálculo del filtrado glomerular mediante el aclaramiento de creatinina.

1.4: Cálculo indirecto del filtrado glomerular mediante fórmulas.

1.4.1: Ecuación MDRD.

1.4.2: Ecuación Cockcroft-Gault.

1.4.3: Ecuación de Rule (Mayo Quadratic).

1.4.4: Ecuación CKD-EPI.

2: Objetivos.

3: Material y Métodos.

4: Resultados.

5: Discusión.

6: Conclusiones.

7: Bibliografía.

1: INTRODUCCIÓN

Los riñones son dos órganos localizados en el retroperitoneo, a ambos lados de la columna vertebral. En condiciones normales, el riñón derecho se sitúa en una posición más caudal que el riñón izquierdo. Es posible identificar dos regiones principales en este órgano: Una zona externa, la corteza, y una zona interior más oscura, la médula, dividida a su vez en pirámides renales.

La función principal de los riñones es la de regular el volumen y la composición del líquido extracelular y eliminar productos de desecho. Este proceso es realizado por la unidad funcional principal del riñón, la nefrona, a través de dos fases que suceden de forma consecutiva: la filtración glomerular y el transporte tubular, que dan origen a la formación de orina. Además, el riñón cumple con otras funciones, como la regulación de la presión arterial, el control de la eritropoyesis y el metabolismo de la vitamina D ^(1, 2).

1.1: Filtrado Glomerular

Se denomina filtración glomerular (FG) al proceso de formación de un filtrado libre de macromoléculas que se produce en el glomérulo renal gracias únicamente a la interacción de fuerzas físicas. El volumen de este FG queda definido por la diferencia entre la presión hidrostática y la presión coloidosmótica transcapiulares y por el denominado coeficiente de ultrafiltración ^(1, 3).

La diferencia entre la presión hidrostática en el interior del capilar glomerular y la existente en el espacio de Bowman favorece el proceso de formación del filtrado glomerular. La diferencia entre la presión coloidosmótica en el interior del capilar glomerular y la existente en el espacio de Bowman tiende a oponerse a la filtración glomerular.

Como el ultrafiltrado plasmático apenas contiene proteínas, la presión neta de ultrafiltración es el resultado de la diferencia entre la presión hidrostática en el capilar glomerular y las presiones hidrostática en el espacio de Bowman y coloidosmótica en el capilar glomerular.

La presión hidrostática en el capilar glomerular permanece relativamente estable a lo largo del mismo, mientras que la presión coloidosmótica aumenta en forma progresiva debido a la filtración continuada de un líquido libre de proteínas. De este modo, la presión neta de ultrafiltración disminuye a lo largo del capilar y cesa cuando la suma de las presiones hidrostática en el espacio de Bowman y coloidosmótica en el capilar glomerular igualan a la presión hidrostática en el capilar glomerular.

Aunque el flujo plasmático renal (FPR) no aparece explícitamente en las fórmulas que definen el FG, su intervención es evidente, ya que influye de modo decisivo en los cambios de la presión coloidosmótica a lo largo de los capilares. Por consiguiente, el volumen de FG es muy dependiente de los flujos sanguíneo y plasmático renales. A pesar de esto, el FPR y el FG se mantienen relativamente constantes gracias a la existencia de mecanismos de autorregulación para valores de presión arterial media situadas entre 80 y 180 mmHg.

El otro factor que interviene como determinante del FG es el coeficiente de ultrafiltración, el cual está en función del área total de la superficie filtrante y de la permeabilidad hidráulica de la pared capilar. Como corresponde a un órgano destinado a producir un gran volumen de filtración, la permeabilidad hidráulica de los capilares del glomérulo es muy superior a la de otros tejidos ^(1, 3).

En resumen, el volumen de FG es el resultado de la presión neta de ultrafiltración (P_{UF}) ejercida sobre una superficie que posee unas características intrínsecas definidas por el coeficiente de ultrafiltración (K_f), según esta fórmula:

$$FG = P_{UF} \times K_f.$$

La filtración de macromoléculas depende tanto de su tamaño como de su carga eléctrica. La existencia de cargas negativas (polianiones) se ha comprobado tanto en las láminas rara interna y externa de la membrana basal glomerular como en la superficie de las células epiteliales del capilar glomerular, y se supone que también existen en el revestimiento

endotelial de los glomérulos. Dado que la mayoría de las proteínas séricas tienen carga negativa al pH normal de la sangre, éstas tienden a ser rechazadas por fuerzas electrostáticas cuando intentan atravesar la pared de los capilares glomerulares, incluso con independencia de su peso molecular.

En el hombre, el FG normal es de alrededor de 120 ml/min/1,73m² de superficie corporal. Situaciones patológicas ocasionan modificaciones acusadas de los determinantes del FG.

Entre las causas que pueden provocar un descenso del FG destacan:

- Descenso de la presión hidrostática intracapilar (hipotensión).
- Aumento de la presión coloidosmótica del plasma (deshidratación).
- Aumento de la presión hidrostática en el espacio de Bowman (obstrucción urinaria).
- Disminución del flujo sanguíneo renal (insuficiencia cardíaca).
- Disminución del coeficiente de ultrafiltración (enfermedad renal intrínseca).

El FG aumenta, por el contrario, de modo característico durante la gestación, asociado a una elevación de flujo plasmático renal ⁽¹⁾. El FG se puede ver afectado por la presencia de numerosas sustancias vasoactivas, como son: angiotensina II, noradrenalina o prostaglandinas.

Existen además enfermedades con aumento y disminución del FG en el curso de su evolución, como es el caso de la diabetes mellitus; los primeros cambios consisten en un incremento en la excreción urinaria de albúmina y la elevación del filtrado glomerular (>120 ml/min/1,73 m²). Estos cambios funcionales ocurren poco después del diagnóstico de la diabetes, pero una vez que el control glucémico es adecuado, la función renal vuelve a la normalidad. No obstante, algunos pacientes presentan hiperfiltración glomerular mantenida, y se ha descrito que un 50% de estos pacientes desarrolla nefropatía diabética ⁽⁴⁾.

A medida que el ultrafiltrado glomerular progresa a lo largo del túbulo renal, la mayor parte del agua y de los solutos filtrados se reabsorben desde la luz tubular hasta los capilares peritubulares. Esta reabsorción se caracteriza por ser cuantitativamente muy elevada y muy

selectiva. Algunas sustancias como la glucosa, los aminoácidos y el bicarbonato son reabsorbidos casi en su totalidad. Otras como la urea se reabsorben sólo parcialmente y aparecen en la orina en cantidades variables. El agua y la mayor parte de los iones presentes en el ultrafiltrado glomerular, como el sodio, el cloro, el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio; también se reabsorben en su mayor parte, para mantener constante el volumen y la composición del medio extracelular. Un pequeño porcentaje de la cantidad filtrada es, sin embargo, eliminado por la orina. Algunas sustancias son, por el contrario, secretadas desde los capilares hacia el interior de la luz tubular, como sucede con diversos ácidos y bases orgánicas.

La secreción tubular es, además, una vía de eliminación particularmente eficaz para las sustancias extrañas al organismo. La cantidad filtrada de una sustancia puede calcularse multiplicando su concentración plasmática por el volumen de FG. La cantidad excretada es, a su vez, el producto de su concentración urinaria por el volumen minuto de la orina. Cuando una sustancia es reabsorbida en algún segmento del túbulo y secretada en otro, la cantidad excretada refleja el resultado neto de sus tasas respectivas de reabsorción y secreción tubulares.

1.2: Pruebas de funcionamiento renal

En la mayoría de los casos, la orientación preliminar del enfermo con una nefropatía puede conseguirse con un número limitado de análisis de sangre y orina. En primer lugar destacan la urea, la creatinina y el ácido úrico y el aclaramiento de creatinina, herramientas que permiten realizar una aproximación diagnóstica básica del estado de la función renal. Más adelante hablaremos de la tasa estimada de filtrado glomerular (eFG), su utilidad en la clínica y los diferentes métodos de cálculo disponibles actualmente.

1.2.1: Análisis de sangre

La urea es el principal metabolito de las proteínas y constituye alrededor del 50% de los solutos contenidos en la orina. La concentración de urea en la sangre oscila entre 10-40 mg/dl (1,7-6,7 mmol/l) y sólo aumenta de modo significativo cuando se ha perdido más del 50% de la función

renal. En la actualidad, la mayoría de los laboratorios expresa su concentración en términos de nitrógeno ureico en sangre (BUN o blood urea nitrogen) y, como el nitrógeno es alrededor de la mitad de la molécula de urea, su concentración normal se halla entre 5 y 20 mg/dl (0,8-3,3 mmol/l). La concentración de urea o nitrógeno ureico en sangre es, sin embargo, una medida bastante imperfecta de la función renal. Depende, entre otros factores, del aporte de proteínas de la dieta, del catabolismo proteico y del volumen de la diuresis. Pueden hallarse cifras algo elevadas aun cuando la función renal sea por completo normal ⁽¹⁾.

La creatinina es un producto del metabolismo muscular de la creatina. Su concentración en suero o plasma es notablemente más constante y depende mucho menos de la ingesta proteica y del catabolismo que la urea. Por este motivo es más fiable como índice de retención nitrogenada. Su concentración en suero depende de la masa muscular de cada individuo, pero, en los adultos, la concentración normal es $\leq 1,3$ mg/dl (≤ 105 μ mol/l) en el varón y $\leq 0,9$ mg/dl (79 μ mol/l) en la mujer. Como la creatinina procede del metabolismo muscular, los estados de rhabdomiolisis pueden provocar aumentos de la creatinina que no guardan paralelo con la cifra de urea en sangre. Se obtienen cifras bajas de creatinina cuando existe emaciación muscular debido a caquexia, en las miopatías y cuando hay una inmovilización total. A pesar de ello, la concentración de creatinina es un índice de funcionalismo renal que goza de aceptación universal ^(1, 5).

La creatinina es filtrada por el glomérulo y, además, secretada en un pequeño porcentaje por el túbulo renal. La concentración de creatinina sérica sólo aumenta por encima del límite normal cuando la función renal ha disminuido al menos a la mitad. Es sabido que pequeñas elevaciones de la creatinina plasmática en las fases iniciales de la insuficiencia renal crónica pueden suponer importantes descensos del filtrado glomerular, los cuales pueden pasar desapercibidos cuando se usa únicamente como marcador la creatinina plasmática. Ello se debe a que la relación entre la concentración sérica de creatinina y el filtrado glomerular es de tipo hiperbólico ^(1, 5, 6).

El ácido úrico aumenta también su concentración sérica cuando se deteriora la función renal. Sin embargo, como su elevación puede estar relacionada con alteraciones primarias del metabolismo de las purinas, la uricemia por sí sola no se emplea para valorar la función renal (1).

Además de las determinaciones citadas en el análisis de sangre básico para la orientación preliminar del enfermo renal y para alcanzar un diagnóstico sindrómico son de utilidad el hematocrito, sodio, cloro, potasio, pH, pCO₂ y HCO₃, calcio y fósforo y albúmina sérica. En los pacientes cuya historia o cuyos hallazgos previos sugieren un origen inmunológico de la enfermedad renal, pueden estar indicados los siguientes exámenes complementarios: Ac antinucleares y anti-DNA, C3, C4 y CH50; inmunocomplejos circulantes; factor C3 y anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) y anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA).

1.2.2: Aclaramiento

En la clínica diaria se identifica el FG con el aclaramiento de creatinina; por ello es conveniente, antes de abordar las pruebas que lo valoran, puntualizar qué se entiende por aclaramiento.

El aclaramiento (3) se refiere a la capacidad que tienen algunos órganos de "limpiar" un determinado volumen de sangre de una sustancia concreta en una unidad de tiempo durante el paso de la sangre. Por consiguiente, cierta cantidad de sangre queda totalmente "aclarada" de esa sustancia en un minuto. Por esta razón, el aclaramiento se expresa en ml de sangre aclarada en un minuto (ml/min). Una sustancia se "aclara" por eliminación al exterior de la sustancia inmodificada por orina, heces y pulmón, o por degradación (metabolización, destrucción, transformación); algunos órganos como el riñón tienen la capacidad de utilizar una y otra vía según el tipo de compuesto a "aclarar".

Las características que debe cumplir una sustancia para poder evaluar el filtrado glomerular son: debería llegar por la sangre a una concentración estable, ser filtrada por el glomérulo, no sufrir modificaciones en su tránsito por el túbulo (no secreción, reabsorción o transformación

metabólica tubular), ser eliminada intacta por la orina y, por supuesto, ser el riñón el único órgano por el que se elimine. La sustancia que reúna estas características sería la ideal para evaluar la capacidad de filtración glomerular.

Uno de los problemas que plantea el aclaramiento es su variabilidad y la constancia de llegada de la sustancia a la sangre cuando se trata de aclaramientos de elementos endógenos, como la creatinina, ya que en el caso de estudiar aclaramientos de sustancias exógenas, como la inulina, su concentración plasmática se mantiene constante mediante el control de la velocidad de perfusión.

El FG no es constante y así se sabe que durante el final de la mañana y primeras horas de tarde es 25-30% mayor que a otras horas. El FG aumenta con la ingesta proteica y es sensible a modificaciones del flujo sanguíneo renal que varía con el grado de actividad y la posición; de ahí que sea necesario realizar filtrados glomerulares con episodios largos de recogida de muestra; es conveniente que abarque 24 horas cuando se utilice como marcador la creatinina. Cada minuto llega a los riñones 1 litro de sangre que se distribuye aproximadamente en 2.000.000 de ovillos glomerulares con una superficie total de filtración de 1m^2 . Los glomérulos, según las características de peso molecular, carga y estructura de las moléculas, dejan pasar libremente, sin restricción de ningún tipo, agua, electrolitos, glucosa y en general aquellas sustancias cuyo radio sea igual o inferior a 2 nm y 15,000 D de peso molecular. De esa manera se filtran de 180 a 200 litros de plasma /24 h (130 ml/min o 2ml/segundo) de los que alrededor de 178 son devueltos a la circulación sanguínea por reabsorción tubular; se eliminan entre 1.500-2.000 ml/día de orina.

1.2.2.1: Aclaramiento de Urea

Fue una de las primeras pruebas de aclaramiento utilizadas para medir el funcionamiento renal. La urea se filtra por el glomérulo y luego experimenta una reabsorción parcial en los túbulos, al tiempo que es también secretada, aunque en menor grado. En cualquier caso, la reabsorción tubular de la urea filtrada está muy influida por el volumen de la diuresis, el cual depende a su

vez del grado de hidratación. Por esta y otras razones, el aclaramiento de la urea prácticamente se ha abandonado ⁽³⁾, aunque aún a día de hoy se utiliza de forma conjunta con otros parámetros en ciertos métodos de cálculo del FG.

1.2.2.2: Aclaramiento de Inulina

El mejor método para medir el FG es el aclaramiento de inulina, cuya exactitud ya se preconizó en 1935. La inulina es un polímero de la fructosa con un peso molecular de 5.000 D (radio de 1,5 nm Einstein-Stokes) y, por tanto, pasa el filtro glomerular sin restricción y no es secretada ni reabsorbida por los túbulos, lo cual le confiere las características ideales como marcador de FG. El método consiste en un sondaje previo vesical; se prepara una solución de 100 gr de inulina en 1 litro de agua (100g/l), se calienta hasta que se disuelva totalmente. Después se administra una dosis inicial rápida i.v. y se inicia la infusión de inulina a velocidad constante mediante una bomba de perfusión continua para mantener estable la concentración plasmática. Después de un período de estabilización necesario para que se distribuya uniformemente en todos los compartimentos, se hacen extracciones de sangre y la correspondiente recogida de orina.

El método analítico clásico mediante fotolorimetría era muy laborioso. Recientemente se ha simplificado la técnica analítica mediante la puesta a punto de métodos enzimáticos capaces de ser automatizados en autoanalizadores. Uno de ellos es el de hidrólisis enzimática de inulina fructosa mediante una inulinasa. Otros métodos más recientes son los que utilizan cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y refractometría ^(3, 5, 6).

1.2.2.3: Medida del filtrado glomerular mediante Isótopos Radiactivos

Otros métodos para determinar el FG emplean isótopos radiactivos; los más utilizados son el Cr⁵¹ EDTA de uso en el hombre en Europa, pero no en EEUU, el Yodotalamato¹²⁵ y el Tecnecio^{99m} DTPA.

Todos ellos se utilizan como sustitutos del aclaramiento de creatinina para medición del FG, pero el hecho más interesante es que evitan la colección de orina y las perfusiones. La técnica en general consiste en una inyección en bolo de un elemento no metabolizable ni tratado por los túbulos y de excreción única por vía renal con paso libre a través del glomérulo. En estas circunstancias es posible deducir del ritmo de desaparición del plasma mediante un análisis compartimental ⁽³⁾. Estos métodos son utilizados con menor frecuencia en la práctica clínica diaria.

Así pues, la estimación más precisa de la función renal solamente puede establecerse con determinaciones de sustancias exógenas, como el aclaramiento de inulina o el de determinados isótopos; pero éstas son determinaciones tan costosas o complejas que sólo se utilizan en la práctica con fines de investigación o en casos clínicos especiales y concretos. En la clínica diaria, el seguimiento de la función renal es fundamental y se efectúa mediante la medición del aclaramiento de creatinina. Pero incluso esta medición es tan compleja y está sometida a tantos errores que resulta impracticable para la mayoría de situaciones clínicas y el gran número de pacientes que requieren de ella. El parámetro universalmente utilizado es la medición de la creatinina plasmática, de gran especificidad y con una gran correlación con la función renal. Pero aun así este parámetro tiene varias limitaciones, que trataremos a continuación.

1.2.3: Aclaramiento de Creatinina

A pesar de que es el marcador más utilizado en clínica, la creatinina presenta ciertos inconvenientes para ser considerado el ideal para la FG: su producción no es constante, su determinación en plasma puede verse modificada por otros cromógenos, hay una pequeña secreción tubular de creatinina, en situaciones de insuficiencia renal avanzada tiene un importante aclaramiento extrarrenal (entérico) sobreestimando por tanto el FG real y, finalmente, la dificultad de recogida de un volumen urinario exacto en un tiempo exacto^(3,7).

Síntesis de Creatinina

La producción o síntesis de creatinina se realiza mediante deshidratación por vía no enzimática de la creatina muscular en el hígado, con posterior transporte de nuevo al músculo en donde se almacena, constituyendo el 98% de la creatina. La otra fuente de creatina es la dieta, particularmente la carne, aportando entre 600-800 mg de creatina/día. Aproximadamente el 1,6% de ésta se transforma en creatinina diariamente. Por tanto, las enfermedades consuntivas, parálisis e ingesta cárnica, influyen en la concentración plasmática de creatinina⁽³⁾.

Determinación de Creatinina

La creatinina se mide mediante la reacción de Jaffé utilizando la reacción de la creatinina con el picrato alcalino originando un color amarillento-anaranjado conocido como complejo de Janowsky. Otros compuestos endógenos ausentes en la orina pero presentes en plasma, como proteínas, cetonas, cetoácidos, glucosa y otros azúcares, bilirrubina, ácidos grasos, uratos y urea a concentraciones elevadas y ciertas sustancias exógenas, como cefalosporinas, 5-fluorocitosina fenilacetilurea y los metabolitos del metanol, interfieren en mayor o menor medida con la formación de cromógenos de características similares al complejo de Janowsky, y en consecuencia, sobrevaloran la creatinina plasmática. Como en la orina no existen los compuestos citados, el aclaramiento de creatinina en un sentido estricto sería menor que el FG real⁽³⁾.

Control tubular de Creatinina

En el hombre, la creatinina puede secretarse por los túbulos con lo cual excede al FG medido como aclaramiento de inulina a aclaramientos superiores a 90 ml/min. De mayor trascendencia es el hecho de que la relación anterior aumenta a medida que el FG disminuye y aumenta la creatinina plasmática; el resultado es que el aclaramiento de creatinina puede ser el doble del de inulina. La importancia de la secreción tubular de creatinina se fundamenta en la observación de que el aclaramiento de creatinina se reduce a valores próximos al FG real mediante la administración de cimetidina que, como es sabido, inhibe la secreción tubular de creatinina^(3,6). No sólo la cimetidina altera la secreción tubular de creatinina, sino también otros

fármacos, como salicilatos, trimetopim, elevan ligeramente la creatinina sérica, pero siempre menos de 0,5 mg/dl, aunque en pacientes con función renal alterada esta elevación puede ser superior.

La secreción tiende a aumentar a medida que se elevan las concentraciones de creatinina sérica. Por esta razón, cuando existe insuficiencia renal avanzada, el aclaramiento de creatinina es algo superior al filtrado glomerular verdadero; no obstante, a pesar de estas limitaciones, se ha demostrado su utilidad clínica y es aceptado de forma universal⁽³⁾.

Eliminación extrarrenal de Creatinina

Los estudios de Mitch (Mitch, 1980) en enfermos con insuficiencia renal avanzada establecieron que hay una secreción intestinal de creatinina, ácido úrico y urea, que se degradan y metabolizan por acción de las bacterias intestinales antes de su eliminación por vía fecal. Estos autores sugieren que la media de aclaramiento extrarrenal de creatinina en casos de insuficiencia renal avanzada es de 400 ml/Kg/24h, aproximadamente 2 ml/min para una persona de 70 Kg de peso.

Conocidas estas salvedades, el aclaramiento de creatinina es la prueba clínica más utilizada y fiable para medir el FG⁽³⁾. La generación de creatinina es mayor en el hombre que en la mujer, en jóvenes que en individuos de edad y en individuos de raza negra que en los de raza caucásica⁽⁷⁾.

1.3: Cálculo del filtrado glomerular mediante el aclaramiento de creatinina

El aclaramiento de cualquier sustancia que se elimine por vía renal es el resultado de dividir la cantidad de esta sustancia eliminada por orina entre su concentración plasmática.

Para la creatinina en particular debemos hacer una recogida de orina de periodos largos, tres horas como mínimo, pero preferiblemente de 12 ó mejor 24 horas haciendo una extracción de sangre el mismo día de la recogida de orina. Su cálculo se hace con la siguiente fórmula:

$$Ccr = \frac{Cru * V}{Crp}$$

Dónde Ccr es el aclaramiento de creatinina, expresado en ml/min, Cru es la concentración urinaria de creatinina expresada en mg/dl, V es el volumen de orina en tiempo de recogida expresado en ml/min y Crp es la concentración plasmática de creatinina expresada en mg/dl.

Si hacemos aclaramientos de 24 horas, V sería el resultado de dividir el volumen urinario entre 1440 (24 x 60) que son los minutos que tiene un día, a su vez resultado de transformar las 24 (horas) en minutos. Si el aclaramiento fuera de 12 horas habría que dividir el volumen urinario eliminado durante esas 12 horas por 720, que son los minutos que hay en 12 horas, y si fuera de 3 horas se dividiría el volumen por 180. El resultado se expresa en ml/min y equivale al volumen de plasma que es completamente depurado de la sustancia "x" durante su paso por los riñones en la unidad de tiempo ^(1, 3, 5, 6).

1.4: Cálculo indirecto del filtrado glomerular mediante fórmulas

La determinación del aclaramiento de creatinina requiere la recogida cuidadosa de orina de 24 horas y su posterior medición y la determinación de creatinina en sangre y orina. Todo ello complica la metodología requerida para realizar correctamente esta prueba analítica. Con la finalidad de simplificar la evaluación clínica de la función renal sin perder la exactitud que confiere la medición del filtrado glomerular, diversos autores han intentado elaborar fórmulas que combinan la creatinina plasmática y diversas medidas antropométricas con diferentes índices. De esta forma considerando el sexo, el peso, la talla y otros parámetros y determinando únicamente la creatinina plasmática se obtiene una valoración indirecta del filtrado glomerular que ha demostrado correlacionarse muy bien con el aclaramiento de creatinina corregido para la superficie corporal, sin estar sometido a sus errores y su complicación metodológica.

Surge de esta forma el concepto de estimación del filtrado glomerular (eFG), una herramienta de gran utilidad tanto para médicos como para pacientes, ya que permite expresar la función

renal de una forma numérica, fácilmente comprensible y calculable de una forma sencilla, tanto en laboratorios especializados como en consultas de Atención Primaria.

1.4.1: Ecuación MDRD

La ecuación MDRD se ideó a partir del estudio *Modifications in Diet on Renal Disease*⁽¹⁰⁾, un ensayo controlado y multicéntrico que buscaba analizar el efecto de la restricción de proteínas en la dieta y de un estricto control de la tensión arterial en los últimos estadios de la enfermedad renal crónica.

$$eFG = 186 * Crp^{-1.154} * E^{-0.203}$$

Dónde Crp es la concentración plasmática de creatinina expresada en mg/dl y E es la edad en años. El resultado obtenido es multiplicado por 1,212 si se trata de un individuo de raza negra, y por 0,742 si se trata de una mujer.

Dicha fórmula fue el producto de un análisis estadístico multivariante a partir de los datos recogidos en 1785 pacientes, tomando como patrón de oro la eliminación de iotalamato. Durante el desarrollo de la ecuación, se descartaron aquellas variantes que incluían como factor el aclaramiento urinario de creatinina, ya que se mostraron menos precisas que el resto. Según sus autores, la ecuación MDRD presentaba numerosas ventajas. La ecuación utiliza un método de medición de creatinina sérica ampliamente aceptado entre los laboratorios hospitalarios. Fue validada por una cohorte de pacientes diferente de la cohorte a partir de la cual fue diseñada y además permite obtener un amplio rango de valores de eFG, por lo que puede ser utilizada para diversos fines, como ajuste de dosis en enfermos con lesión renal, screening de pacientes en busca de enfermedad renal crónica, evaluación del progreso del fallo renal y detección precoz de la enfermedad renal crónica terminal. La ecuación MDRD fue validada posteriormente en otras poblaciones, como receptores de trasplante renal o individuos afroamericanos con hipertensión arterial, en su mayoría esencial.

1.4.2: Ecuación Cockcroft-Gault

La fórmula de Cockcroft-Gault⁽¹¹⁾ fue diseñada en para predecir el valor del aclaramiento de creatinina, a diferencia de la mayoría del resto de ecuaciones que buscan estimar la tasa de filtrado glomerular, y se derivó a partir de los resultados obtenidos de una muestra de 249 pacientes de edades comprendidas entre los 18 y los 92 años.

$$Ccr = \frac{[(140 - E) * P]}{72 * Crp}$$

Dónde Ccr es el aclaramiento de creatinina expresado en ml/min, E es la edad expresada en años, P es el peso expresado en kg y Crp es la creatinina plasmática expresada en mg/dl. El resultado de la fórmula deberá multiplicarse por un factor de corrección de 0,85 si el individuo es mujer.

Para la creación de esta fórmula se tomó como patrón de oro el aclaramiento urinario de creatinina de 24 horas, realizado en dos ocasiones en 236 sujetos. Se consiguió una ecuación que presentaba unas diferencias respecto al aclaramiento urinario de creatinina de 24h que no eran mayores que las observadas entre las dos muestras de orina de 24h recogidas.

La eficacia de la fórmula ha sido estudiada por multitud de autores, buscando comprobar su utilidad en distintas subpoblaciones según raza o rango de edad. En ciertos trabajos se comprobó como la ecuación de Cockcroft-Gault proporcionaba unos valores muy cercanos al aclaramiento de inulina en la muestra observada mientras, por el contrario, presentaba diferencias estadísticamente significativas al compararlo con el aclaramiento de creatinina⁽¹²⁾.

1.4.3: Ecuación de Rule (Mayo Quadratic)

La ecuación de Rule⁽¹⁵⁾ nace a partir de un pormenorizado estudio acerca del comportamiento de MDRD y su forma abreviada en una población mucho más heterogénea que la que participaba en el estudio que dió origen a la fórmula.

$$eFG = \exp \left(1.911 + \frac{5.249}{Crp} + \frac{2.114}{Crp^2} - 0.00686 * E - 0.205 \right)$$

Dónde eFG es la tasa estimada de filtrado glomerular, Crp es la creatinina plasmática expresada en mg/dl, E es la edad expresada en años, y el último componente, 0,205, sólo se aplica si el individuo es femenino.

Para ello se utilizó el registro de posibles donantes de la clínica Mayo en un periodo de 6 años, así como una selección de pacientes que habían realizado un test de aclaramiento de iotalamato, excluyendo tan sólo aquellos menores de 17 años y aquellos pacientes con pérdidas de registro, incluyendo finalmente 320 pacientes.

La ecuación de Rule se concibió por tanto a partir de una muestra de enfermos renales e individuos sanos, tratando de evitar como hemos dicho el sesgo de selección que presentaba MDRD debido a la población a partir de la cual se construyó.

1.4.4: Ecuación CKD-EPI

La ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) fue publicada en Mayo de 2009 y se desarrolló con el objetivo de idear una fórmula más precisa que MDRD, especialmente en pacientes que presentasen un valor de FG superior a 60 ml/min 1,73 m².

Masculino:

$$eFG = 141 \times \min(Crp/0.9, 1)^{0.4111} \times \max(Crp/0.9, 1)^{1.298} \times 0.993^E \times 1.159 \text{ (si raza negra).}$$

Femenino:

$$eFG = 144 \times \min(Crp/0.7, 1)^{0.329} \times \max(Crp/0.7, 1)^{1.298} \times 0.993^E \times 1.159 \text{ (si raza negra).}$$

Dónde Crp es la creatinina plasmática expresada en mg/dl y E es la edad expresada en años.

Para deducir esta ecuación, el grupo de investigadores extrajeron información de múltiples estudios, con el objetivo de desarrollar y validar el nuevo método de estimación de FG. De esta forma, se utilizaron como fuente los datos recogidos de diez trabajos diferentes que incluían globalmente 8254 pacientes, dividiendo la muestra en dos subgrupos separados con el fin de desarrollar por un lado la ecuación y validarla por otro con una muestra diferente. Además, se incluyeron 3896 enfermos de 16 estudios adicionales para proporcionar a la ecuación validez externa.

2: OBJETIVOS

Los objetivos son del estudio son:

- Realizar una revisión de la literatura, analizando los puntos fuertes y débiles de cada una de las ecuaciones de estimación de la tasa de filtrado glomerular disponibles hasta la fecha.
- Aplicar y estudiar el comportamiento de las fórmulas en una población heterogénea procedente de nuestra base de datos.

3: MATERIAL Y MÉTODOS

Planteamos un estudio observacional y retrospectivo. La población de base fueron todos aquellos pacientes que precisaron atención en la Consulta de Litiasis Renal del Hospital Clínico Universitario de Valladolid desde Enero de 2009 hasta Diciembre de 2011. Se trata de una población heterogénea, sin datos sugestivos de insuficiencia renal y fácilmente comparable a la población general. Como parte del estudio para el diagnóstico y el tratamiento médico de la litiasis renal los pacientes fueron instruidos por la misma enfermera en el método de recolección y almacenamiento de la diuresis de 24 horas.

El estudio se completó con una historia médica. Se elaboró una base de datos analíticos y antropométricos. Se excluyeron todos aquellos individuos cuyos datos no estaban completos, obteniendo una muestra final de 1067 individuos. Se calculó asimismo la prevalencia en la muestra de hipertensión arterial, diabetes mellitus e hiperuricemia. Calculamos asimismo el aclaramiento de creatinina corregido por superficie corporal, a través de la siguiente fórmula:

- $CICr = [Cru * Vol * 1.73] / [Crs * 1.44 * BSA]$, donde Cru es la creatinina urinaria en mg/dl, Vol es volumen de orina en ml, Crs es la creatinina sérica en mg/dl y BSA es el área de superficie corporal.

La tasa estimada de FG se calculó a través de cuatro ecuaciones diferentes: la ecuación MDRD en su versión abreviada, la ecuación de Cockcroft-Gault ajustada por área de superficie corporal, la ecuación de Rule y por último la ecuación CKD-EPI. Las ecuaciones son las siguientes:

- MDRD Abreviada = $186 * Crs^{-1,154} * E^{-0,203} * 0,742$ si mujer, donde Crs es creatinina sérica en mg/dl y E es la edad en años.
- Cockcroft-Gault = $[(140 - E) * P * k * c] / Crs$, donde E es la edad en años, P es el peso en kg, k es 1,23 en varones y 1,04 en mujeres, c es 1,73/ASC (área de superficie corporal) y Crs es la creatinina sérica en micromoles/l.
- Rule = $\exp [1,911 + (5,249/Crs) - (2,114/Crs^2) - (0,00686 * E) - 0,205]$ si mujer, donde Crs es la creatinina sérica en mg/dl y E es la edad en años.
- CKD-EPI = $141 * \min (Crs/k, 1)^a * \max (Crs/k, 1)^{-1,209} * 0,993^E * 1,018$ si mujer, donde Crs es la creatinina sérica en mg/dl, k es 0,7 para mujeres y 0,9 para varones y a es -0,329 para mujeres y -0,411 para varones.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa IBM SPSS Statistics V.19.

4. RESULTADOS

La edad media de los pacientes fue de $53,3 \pm 14,2$ años. La distribución por sexos fue de un 57,5% de varones y un 42,5% de mujeres.

La Tabla 1 recoge los parámetros analíticos y antropométricos de mayor relevancia:

	Media	Desviación Estándar
Altura (cm)	163,7	9,5
Peso (kg)	72	13,2
TAS (mmHg)	131,4	18,7
TAD (mmHg)	78,8	10,5
Urea (mg/dl)	37,7	12,5
Creatinina (mg/dl)	0,93	0,24
Glucosa (mg/dl)	103,6	20,6
Ácido Úrico (mg/dl)	4,8	1,3
Triglicéridos (mg/dl)	106,7	59
Colesterol Total (mg/dl)	205	38,4
Proteínas Totales (g/dl)	7,3	0,5

Albúmina (g/dl)	4,5	0,3
Calcio (mg/dl)	9,6	0,5
Fósforo (mg/dl)	3,3	1,3
Sodio (mEq/l)	140,5	4,7
Potasio (mEq/l)	4,2	0,4
Cloro (mEq/l)	102,8	4,1
Hemoglobina (g/dl)	13,9	3,9
Hematocrito (%)	41,6	11,3
Leucocitos (x10 ³ /ul)	6,7	2,7
Plaquetas (x10 ³ /ul)	215,3	133,3
PTH (pg/ml)	53,9	52,55
Diuresis 24h (ml)	2464	1036
Creatinina urinaria (mg/dl)	62,4	51
Úrico urinario (mg/dl)	24,1	17,2
Sodio urinario (mEq/l)	81,7	42,7
Potasio urinario (mEq/l)	36	17,2

La Tabla 2 recoge el número de pacientes según su sexo con tensión arterial elevada (TAS>135 mmHg y/o TAD>85 mmHg), intolerancia a los hidratos de carbono (glucosa en ayunas >120 mg/dl), hiperuricemia (Ácido Úrico > 6 mg/dl en mujeres o 6,8 mg/dl en varones) y de enfermedad renal crónica según el concepto clásico (Creatinina sérica > 1,3 mg/dl en mujeres o 1,5 mg/dl en varones). La Tabla 3 recoge el valor de Chi-cuadrado calculado para las diferencias observadas en cuanto al sexo y su significación:

	Varones		Mujeres	
	N	%	N	%
TA elevada	155	25,2	82	18,2
Intolerancia HdC	81	13,1	62	13,7
Hiperuricemia	68	11,1	46	10,1
ERC	28	4,5	11	2,4

		HTA	DM	HU	ERC
Sexo	Chi cuadrado	10,931	,221	,661	7,741
	gl	1	1	1	1
	Sig.	,001	,638	,416	,005

La Tabla 4 recoge el valor medio del aclaramiento de creatinina corregido por área de superficie corporal (ml/min 1,73m²) y de las cuatro ecuaciones de estimación del filtrado glomerular:

	Media	Desviación Estándar
Aclaramiento de Creatinina	96,3	37,5
MDRD (abreviada) (ml/min)	85,5	20,8
Cockroft-Gault BSA (ml/min)	90,7	24,2
Rule (ml/min)	96,1	22
CKD-EPI (ml/min)	85,6	19

Según las guías KDOQI, se considera como enfermos renales crónicos a todos aquellos individuos con una tasa estimada de filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min. Teniendo este criterio en cuenta, en la Tabla 5 se resumen el número de individuos con un filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min según los diferentes métodos de cálculo:

	N	Porcentaje del total
Aclaramiento de creatinina	133	12,5
MDRD (abreviada)	99	9,4
Cockroft-Gault	84	7,9
Rule	70	6,6
CKD-EPI	97	9,1

La Tabla 6 recoge el número de individuos clasificados como ERC según las diferentes ecuaciones y en relación con el sexo:

	Varones		Mujeres	
	N	%	N	%
CiCr	45	7,3	24	5,2
MDRD	29	4,7	21	4,7
CGBSA	43	4	41	3,8
Rule	16	2,6	6	1,3
CKD-EPI	31	5	19	4,1

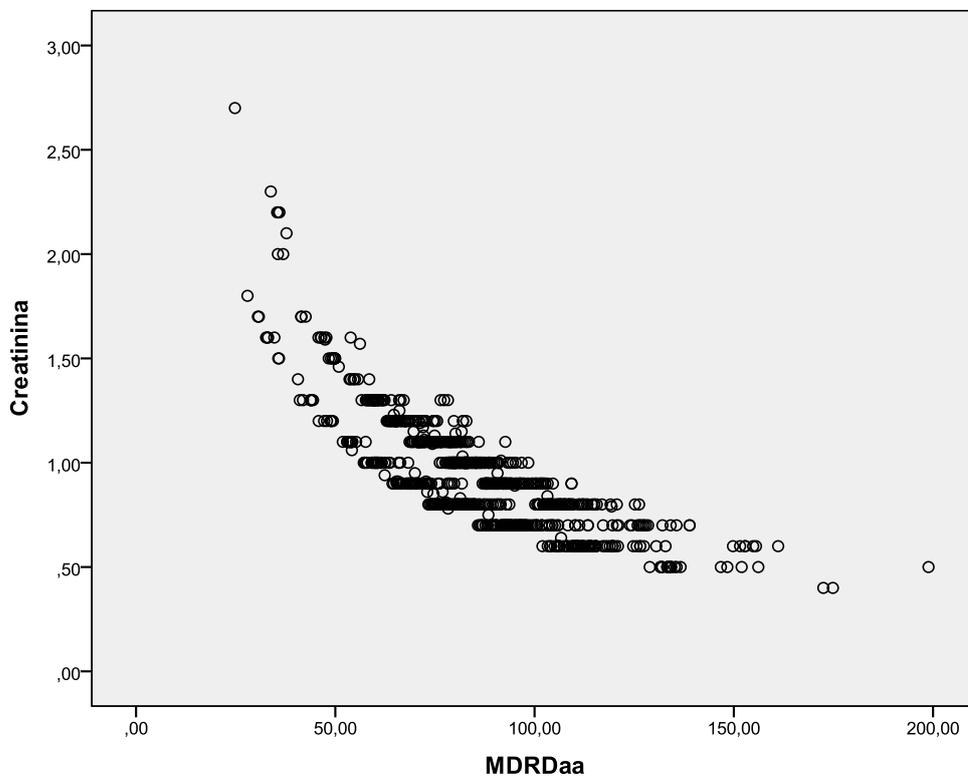
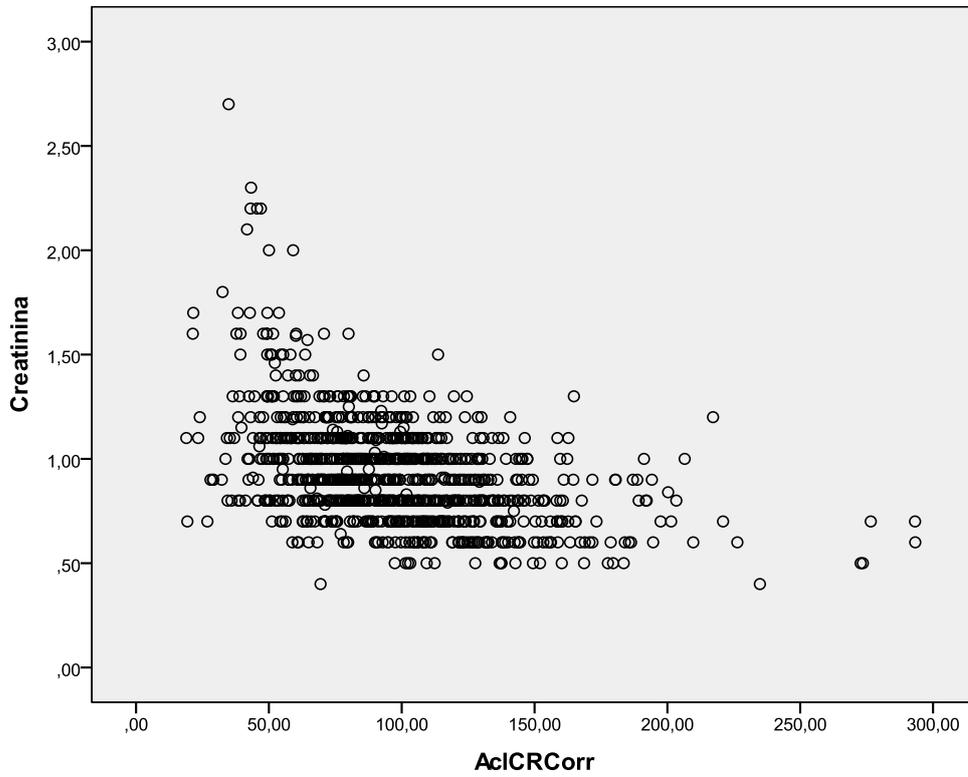
La Tabla 7 recoge el porcentaje de pacientes clasificados como ERC según el rango de edad y el método de estimación. La Tabla 8 recoge el grado de significación de dichas diferencias:

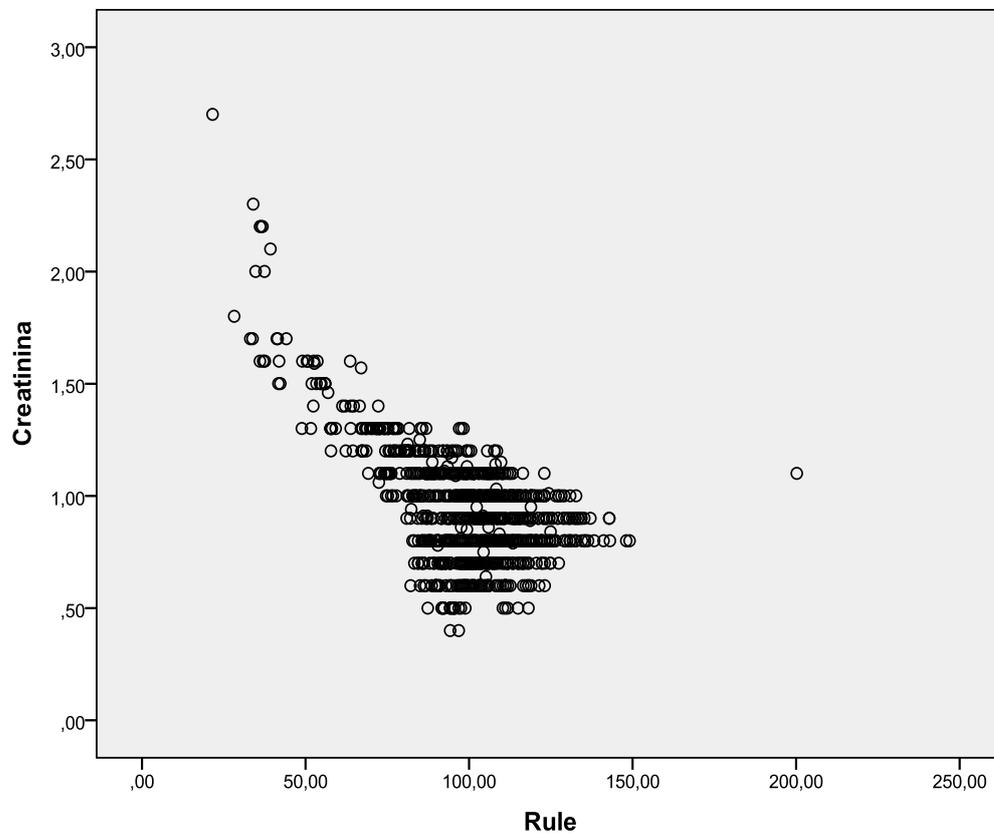
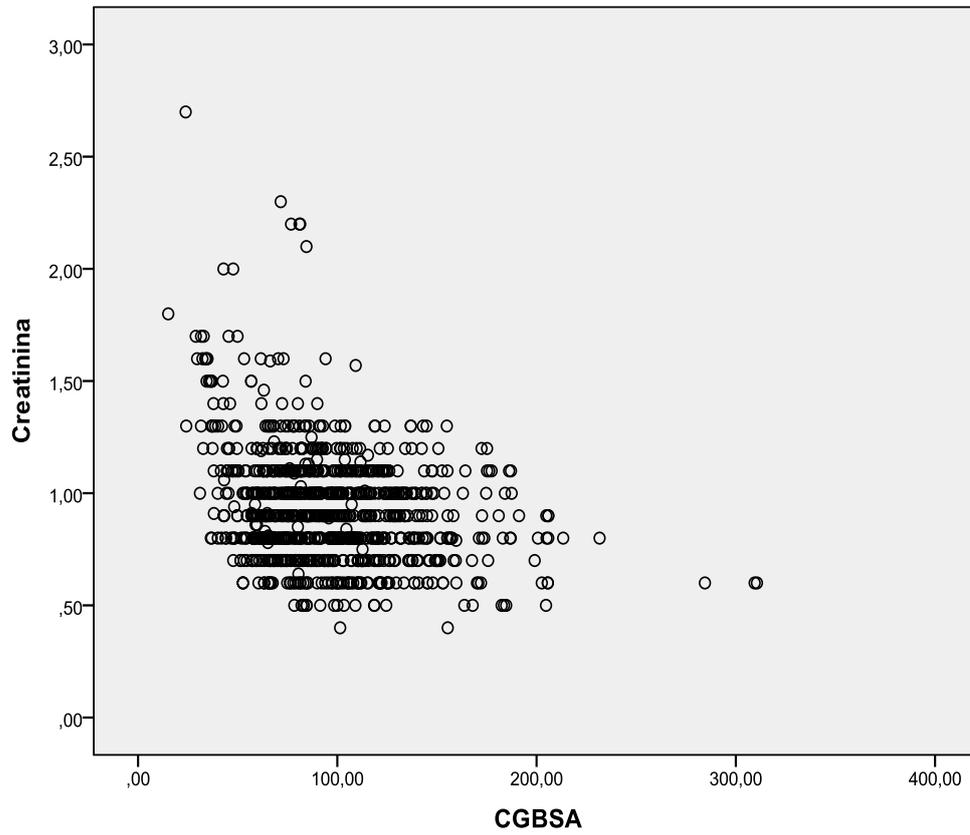
		CiCr	MDRD	CGBSA	Rule	CKDEPI
Edad (años)	<30	0,70%	0,10%	0,00%	0,00%	0,10%
	31-45	2,40%	1,10%	1,20%	0,60%	0,70%
	45-55	1,70%	0,50%	1,20%	0,10%	0,50%
	55-65	3,40%	4,20%	4,20%	1,20%	3,90%
	65-75	2,90%	2,00%	3,30%	0,70%	2,20%
	>75	1,40%	1,50%	1,90%	1,10%	1,50%

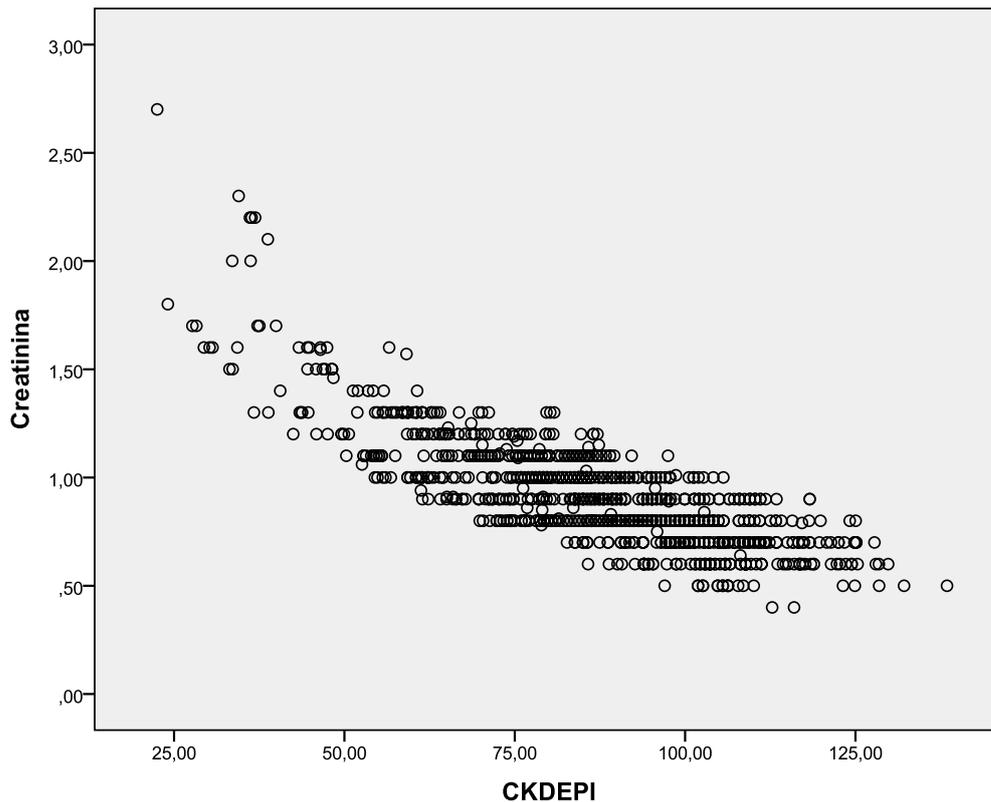
		CiCr	MDRD	CGBSA	Rule	CKDEPI
Edad	Chi cuadrado	112,716	273,274	331,646	274,958	305,427
	Gl	5	5	5	5	5
	Sig.	,000*	,000*	,000*	,000*	,000*

Se realizó un análisis en busca de correlaciones de relevancia y con significación estadística ($p < 0,05$) entre las diferentes variables recogidas. Se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre la eliminación de Na, Mg, P y Ca urinario y los métodos de estimación de FG, de K urinario y el aclaramiento de creatinina, MDRD y Cockcroft-Gault. Todas las ecuaciones de estimación de FG se correlacionaban entre sí positivamente, así como con el valor del aclaramiento de creatinina ajustado por superficie corporal. Existía una correlación negativa de todos estos métodos y la creatinina sérica, la glucosa plasmática y la edad.

Finalmente, en los siguientes gráficos de dispersión se representa la relación entre la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina y las ecuaciones empleadas en el estudio:







5: DISCUSIÓN

Las guías K/DOQI, publicadas en 2002, establecen formalmente una serie de criterios para definir la enfermedad renal crónica. Estos criterios se basan en la existencia de un FG por debajo de 60 ml/min/1,73 m² durante un periodo de tiempo igual o superior a 3 meses o la presencia de lesión renal, con o sin descenso del FG durante un periodo de tiempo igual o superior a 3 meses, objetivada a través de hallazgos histológicos fruto de una biopsia renal o mediante la presencia de alteraciones en la analítica (proteinuria, albuminuria o alteraciones en el sedimento urinario) o en las pruebas de imagen.

La estimación del filtrado glomerular (eFG) es una herramienta de gran utilidad tanto para médicos como para pacientes, ya que permite expresar la función renal de una forma numérica y fácilmente comprensible.

El mayor problema a la hora de utilizar el eFG radica en que, a diferencia de otros parámetros biológicos de gran importancia como la presión arterial o los niveles plasmáticos de colesterol,

no puede ser medido de forma directa, por lo que hemos de recurrir a las herramientas que hemos mencionado anteriormente para realizar una estimación lo más cercana posible al valor real. Los métodos indirectos simplifican en la práctica la medida del aclaramiento de creatinina, especialmente a nivel de Atención Primaria.

Nuestra muestra se caracteriza por estar compuesta por individuos en su mayoría de mediana edad y de raza blanca, con predominio del sexo masculino y con un índice de masa corporal por encima del recomendado. Esta población es similar a la evaluada en otros estudios ⁽³³⁾, aunque con una distribución diferente respecto a la edad. La prevalencia de tensión arterial elevada y de creatinemia por encima de la normalidad es algo mayor de forma significativa entre varones, no hallando diferencias entre sexos en cuanto a la prevalencia de diabetes mellitus e hiperuricemia.

En cuanto a los diferentes métodos de estimación del filtrado glomerular, en nuestra muestra es el aclaramiento de creatinina el que ofrece un valor medio de eFG más alto, seguida de la ecuación Mayo Quadratic, Cockcroft-Gault corregido por BSA, CKD-EPI y MDRD. Dichas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Estos resultados son similares a los observados en otros estudios dónde también se comparaban las ecuaciones MDRD y Mayo Quadratic ⁽³³⁾

El aclaramiento de creatinina clasifica como ERC a un 12,5% del total de individuos estudiados, sin diferencias significativas en cuanto al sexo. Este porcentaje es notablemente elevado, especialmente si lo comparamos con la prevalencia de ERC obtenida en el reciente estudio EPIRCE, de un 6,8% de la población española (eFG < 60 ml/min). La causa de esta infraestimación del eFG real de los enfermos probablemente se deba más a una mala recogida de la diuresis de 24h que a la inexactitud intrínseca del aclaramiento de creatinina. La complejidad que requiere el cálculo del aclaramiento de creatinina de 24h conlleva un aumento de la posibilidad de errores al acumular todos los de las distintas determinaciones y de la recogida y medición de la orina.

Por otro lado la creatinina plasmática aun siendo el mejor parámetro para evaluar la función renal y su evolución en cada individuo, al no tener una correlación lineal con el filtrado glomerular sino que aumenta muy lentamente mientras el FG disminuye hasta el 40-50% y acelera luego su aumento a partir de ahí, es difícil de correlacionar linealmente con la función renal. Además un mismo valor de creatinina plasmática refleja un filtrado glomerular diferente para individuos de distinto sexo o con distinto tamaño, masa muscular, etc...

La ecuación MDRD proporciona unos resultados más cercanos a los observados en otros estudios, clasificando como ERC a un 9,4% de la población, de nuevo sin diferencias significativas en cuanto al sexo. La ecuación MDRD presenta numerosas ventajas, pero también serios inconvenientes: fue ideada para el cálculo del valor del eFG en la población con ERC (valor medio FG 40 ml/min 1,73m²), de los cuales la mayoría eran sujetos caucásicos con nefropatía no diabética, por lo que no es útil en el fracaso renal agudo ni tampoco en individuos que conserven un FG > 60ml/min, siendo éste el principal inconveniente de la ecuación. Este hecho se deriva del sesgo introducido al obtener la ecuación a partir de los datos obtenidos de una población con enfermedad renal crónica conocida y es probablemente la causa de que MDRD infraestime el valor de eFG en nuestra muestra. Diversos estudios ^(30, 32, 33) apuntan a que MDRD infraestima el valor de FG en un 6% de los pacientes con enfermedad renal crónica y casi un 30% de la población sana. MDRD proporcionaba un valor medio de FG estimado menor en pacientes con enfermedad renal crónica comparados con individuos sanos cuando los valores séricos de creatinina de ambos eran similares.

Otra de las desventajas de la ecuación MDRD deriva del hecho de no considerar como factor influyente en el cálculo del eFG la masa corporal del individuo, lo que ocasiona una infraestimación del valor del FG en individuos con sobrepeso (como es el caso de nuestra muestra) y una sobreestimación del valor en individuos con un índice de masa corporal reducido.

La ecuación de Cockcroft-Gault ajustada por superficie corporal clasifica como ERC a un 7,9% del total de individuos, sin diferencias entre sexos. Este resultado es más cercano al ofrecido por EPIRCE, aunque persisten diferencias notables. La exactitud de los resultados de la ecuación de Cockcroft-Gault utilizada en este estudio podría ser superior al introducir un ajuste según superficie corporal del que carecen el resto de ecuaciones. En recientes trabajos ⁽¹⁴⁾ se comprobó como Cockcroft-Gault era un método de estimación del FG más exacto que MDRD en población anciana al depender en menor medida que ésta de los diferentes parámetros nutricionales gracias a su ajuste. La principal fuente de error que presenta la fórmula de Cockcroft-Gault a la hora de estimar el valor de FG deriva del hecho de que la creatinina se filtra y se secreta a lo largo del túbulo renal, por lo que la fórmula tiende a sobreestimar el valor real del FG, debido a que el método de Cockcroft-Gault estima el aclaramiento de creatinina y no el valor del FG propiamente dicho como ya hemos comentado. En nuestro estudio y si consideramos como acertado lo dicho anteriormente, el resultado obtenido podría indicar una media de eFG inferior en nuestra muestra a lo observado en el estudio EPIRCE.

La ecuación de Rule ofrece el valor medio más alto de todos los métodos indirectos de medida de eFG estudiados (excluyendo el aclaramiento de creatinina). La ecuación Mayo Quadratic califica en nuestra muestra a un 6,6% de la misma como enfermos renales crónicos. La finalidad de la ecuación de Rule fue proporcionar un método indirecto para valorar la función renal que fuese útil y preciso, teniendo especialmente en cuenta la población sana. La utilidad de una ecuación válida tanto en población sana como en enfermos renales crónicos es obvia, ya que en la práctica diaria no es posible saber de antemano a cuál de los dos grupos pertenece un paciente concreto. El trabajo de Rule presenta también varias limitaciones. La primera es que la población sana fue representada a partir de una muestra de potenciales donantes de riñón, por lo que podría no ser todo lo representativa de lo que sería deseable. Además, subgrupos como ancianos o pacientes no caucásicos estaban pobremente representados. Comparado con el estudio MDRD la muestra era más reducida y se realizaron las estimaciones partiendo de un menor número de muestras por paciente. Esta nueva ecuación ha sido ensayada en otras poblaciones pertenecientes a hospitales de Francia e Israel por poner

dos ejemplos. En estos estudios se observó que el comportamiento de dichas ecuaciones no mejora aquel de MDRD y que incluso versiones alteradas de ésta diseñadas para población sana pasan de infraestimar a sobreestimar claramente el valor del FG en dicha población. En el caso del estudio israelí (Maaravi y col.) se aplicaron las ecuaciones MDRD y Rule a población anciana comprobando que la ecuación cuadrática, pese a que clasificaba a un menor número de pacientes como ERC respecto a MDRD, conseguía ser un predictor de mortalidad más fuerte.

La ecuación CKD-EPI ofrece un valor medio de aclaramiento de creatinina en la muestra de 85,6 ml/min, clasificando como enfermos renales crónicos a un 9,1% de los individuos. La ecuación CKD-EPI proporciona unos valores superiores a la ecuación Mayo Quadratic y Cockcroft-Gault, aunque inferiores a lo observado mediante MDRD. La ecuación CKD-EPI fue ideada por el grupo de investigación Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, cuyo objetivo era desarrollar ecuaciones para calcular el eFG a partir de datos procedentes de diversos estudios. La ecuación CKD-EPI se diseñó a partir de una muestra de 8.254 individuos a los que se midió FG mediante aclaramiento de iotalamato. Esta ecuación presenta distintas variantes en función de la etnia, el sexo y el valor de la creatinina. Entre las ventajas de CKD-EPI destaca que la ecuación fue ideada a partir de una población amplia y diversa, tanto con enfermedad renal crónica como sin ella. Además se utilizaron kits de laboratorio calibrados, junto con diferentes sets de validación. Entre sus limitaciones, la ecuación se desarrolló a partir de diferentes poblaciones, por lo que no se puede descartar que algunas de las diferencias observadas puedan deberse a diferencias de diseño entre los estudios. Asimismo, pueden existir sesgos en la selección de los individuos, causando que la población muestreada pueda no ser representativa de la población general. Stevens y colaboradores ⁽¹⁶⁾ comprobaron como la nueva ecuación CKD-EPI mostraba un mejor comportamiento al compararla con MDRD, especialmente en $FG > 60$ ml/min, aunque la precisión de la ecuación seguía constituyendo un problema. Los autores postularon que la adición de nuevos valores predictores podría aumentar la precisión de la ecuación al añadir nuevas variables que no habían sido consideradas al introducir hasta el momento tan solo raza, edad y sexo. De esta forma se introdujeron a priori tres nuevos parámetros, peso, diabetes y trasplante renal como posibles factores que influyen

en el metabolismo muscular. Pese a introducir leves mejoras, el aumento de precisión que aportaban estas tres nuevas variables no fue tan sustancial como se esperaba. Además se observó una notable variación del comportamiento de CKD-EPI entre los diferentes centros que participaron en el estudio, por lo que se recomienda aplicar dicha ecuación con precaución. Finalmente, en relación con el peso, la ecuación mostró una sobreestimación de la tasa de FG en pacientes con IMC bajo, aunque no se recomendó añadir el peso en pacientes con bajo IMC a la hora de calcular la tasa de FG.

En nuestra muestra observamos asimismo una diferencia en cuanto a la prevalencia de ERC entre ambos sexos, con un mayor porcentaje de enfermos renales crónicos en la población masculina. Asimismo, al estratificar en rangos de edad, observamos diferencias significativas, con un aumento de la prevalencia de ERC por encima de los 55 años.

Se han intentado aclarar las razones por las que la mayoría de ecuaciones de cálculo de eFG presentan una gran inexactitud al compararlas con las determinaciones de aclaramiento de inulina y otros isótopos como el Tecnecio^{99m} DTPA o el iotalamato, consideradas el patrón de oro, especialmente en pacientes con eFG > 60 ml/min 1,73m².

La primera razón para esta falta de exactitud es el hecho de que el kit de laboratorio que realiza el análisis de creatinina sérica debe estar calibrado considerando el kit del laboratorio donde se ideó la ecuación a utilizar. Idealmente, deberían utilizarse las mismas herramientas y kits, con el objetivo de evitar la aparición de un error sistemático cuya importancia se magnifica especialmente con tasas superiores de eFG.

Otra de las razones es el empleo del análisis de regresión a la hora de construir las ecuaciones para calcular el valor del eFG. Esto provoca que el uso de una ecuación desarrollada a partir de pacientes con enfermedad renal crónica tenderá a infraestimar la tasa de eFG en la población sana, de la misma forma que una ideada a partir de una muestra de sujetos sanos introduciría un error al ser empleada en población enferma. Dicho sesgo puede deberse quizá en parte a

que la población sana presenta una mayor masa muscular y una mayor ingesta de proteínas en la dieta, mientras que el aumento en los niveles de creatinina en enfermos renales crónicos debido al descenso del FG puede verse atenuado por la atrofia muscular que suelen presentar y por una dieta deficitaria en proteínas.

Otra de las posibles explicaciones es que la relación entre creatinina sérica y FG no sea la misma en enfermos renales crónicos y en la población sana. Esto se debe a que en población sana como ya hemos comentado, los valores séricos de creatinina dependen principalmente de la masa muscular y la ingesta proteica, mientras que el factor principal del que depende el valor de la creatinina sérica en población enferma es el FG.

Si esta suposición es real, no existirá una ecuación que estime de forma adecuada el valor de eFG en ambos grupos. Además, como se ha señalado ya, los valores séricos de creatinina pueden verse alterados por factores como la dieta, la masa muscular, la administración de ciertos fármacos como cimetidina, trimetoprim o ciertos quimioterápicos e incluso la interferencia de componentes utilizados en el propio laboratorio encargado de la cuantificación. Otro dato a tener en cuenta es que las ecuaciones basadas en la creatinina sérica no deberían de aplicarse a la ligera en pacientes con un metabolismo inestable (por ejemplo en pacientes con fracaso renal agudo) o con una relación de masa/superficie corporal alterada, como ancianos y niños, cirróticos, obesos y desnutridos.

Las guías K/DOQI tratan de evitar los errores inherentes a estas ecuaciones dándolas una importancia relativa y siempre considerando otros factores como la presencia de proteinuria y otras alteraciones analíticas a la hora de clasificar el estadio de ERC en el que se encuentra el enfermo. Algunos autores como Rule⁽⁸⁾ han señalado la necesidad de utilizar las fórmulas que tratamos sólo ante situaciones clínicas especiales o con enfermos renales crónicos conocidos, ya que el error que presentan al aplicarse a la población general es demasiado grande como para que conserven su utilidad clínica. Clark y colaboradores⁽⁹⁾ comprobaron cómo efectivamente, las ecuaciones de eFG tienden a infraestimar el valor del FG en la población sana, error que se

dispara en el caso de individuos sin ningún antecedente de disfunción renal, comprobando además como existe una relación estadísticamente significativa y ya conocida entre el desarrollo de enfermedad renal crónica y la presencia de factores como la edad avanzada, la hipertensión arterial o la diabetes mellitus.

6: CONCLUSIONES

1: Todos los métodos de estimación del aclaramiento de creatinina miden dicho parámetro de forma indirecta y ninguno recoge su valor real. El estándar de oro para la evaluación de la función renal es el aclaramiento de inulina, una prueba reservada en la práctica debido a su complejidad a la investigación médica.

2: Existen valores extremos que hacen del aclaramiento de creatinina un parámetro menos fiable de lo que cabría esperar, especialmente en aquellos pacientes con edades o pesos extremos o con una insuficiencia renal avanzada.

3: La definición de la enfermedad renal crónica mediante el aclaramiento de creatinina aumenta de una forma desproporcionada el porcentaje de enfermos calificados como insuficientes renales, que muchos de ellos con valores normales de creatinina plasmática. Este sobreestimación probablemente sea sólo el reflejo del envejecimiento renal.

4: La función renal debe ser medida no sólo mediante el aclaramiento de creatinina sino teniendo en cuenta asimismo el valor de la creatinina plasmática, así como una valoración global del paciente. El aclaramiento de creatinina en personas mayores es una herramienta válida para valorar la función renal especialmente a la hora de ajustar la dosis de los fármacos que administramos a dichos pacientes, especialmente aquellos que tienen un efecto nefrotóxico.

5: Como hemos explicado previamente, la estimación del aclaramiento de creatinina a través de los métodos indirectos es muy útil a la hora de orientar a los pacientes, especialmente en Atención Primaria, pero el clínico siempre tiene que considerar este parámetro dentro de un contexto en el que la historia médica y la situación actual del enfermo tienen vital importancia. Ninguno de los métodos utilizados tiene una fiabilidad al 100%.

7: BIBLIOGRAFÍA

1. Darnell Tey A. Exploración y orientación diagnóstica del enfermo renal., en Medicina Interna. Farreras-Rozman eds. Decimotercera edición. Ed Doyma, Barcelona, 1997. 850-9.
2. Berne R., Levy M.. "Fisiología, el Sistema Renal". 1995.
3. "Diagnóstico sindrómico y exploraciones diagnósticas". Normas de actuación clínica en Nefrología. Sociedad Española de Nefrología, 1998.
4. Consenso 2002, sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la Nefropatía Diabética en España.
5. Brady H.R., Brenner B.M., Lieberthd W. Acute renal failure. en Brenner and Rector`s ed, The Kidney, Fifth Edition, 1996.
6. Edelstein C.L., y Cronin R.E. Insuficiencia Renal Aguda; y Fisch B.J. Insuficiencia Renal Crónica. en: Nefrología. Robert W. Schrier ed. Quinta edición, 2000. Pg 132-157.
7. DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification. National Kidney Foundation DOQI. Guidelines. Part 5.- Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of Kidney disease. Guideline 4.- Estimation of GFR.
8. Rule AD. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2007 May;16(3):242-9.
9. Clark WF, Macnab JJ, Chen SJ, Suri R, Moist L, Garg AX. Evaluation of GFR estimating equations in the general community: implications for screening. Clin J Am Soc Nephrol. 2006 Jul;1(4):787-95.
10. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (March 1999). "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group". Annals of Internal Medicine 130 (6): 461-70.
11. Cockcroft D W & Gault M H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16:31-41, 1976.

12. Annick Pierrat, Elisabeth Gravier, Claude Saunders, Marie-Véronique Caira, Zakia Aït-Djafer, Bernard Legras and Jean-Pierre Mallié. Predicting GFR in children and adults: A comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and Modification of Diet in Renal Disease formulas. *Kidney International* 2003 64, 1425–1436
13. Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D, Ojo A, Phillips R, Sika M, Wright J Jr. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis.* 2001 Oct;38(4):744-53.
14. Fabre EE, Raynaud-Simon A, Golmard JL, Gourgouillon N, Beaudoux JL, Nivet-Antoine V. Interest and limits of glomerular filtration rate (GFR) estimation with formulae using creatinine or cystatin C in the malnourished elderly population. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010 May-Jun;50(3):e55-8. Epub 2009 Jun 23.
15. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004 Dec 21;141(12):929-37.
16. Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Coresh J, Manzi J, Landis R, Bakoush O, Contreras G, Genuth S, Klintmalm GB, Poggio E, Rossing P, Rule AD, Weir MR, Kusek J, Greene T, Levey AS. Development and validation of GFR-estimating equations using diabetes, transplant and weight. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Feb;25(2):449-57. Epub 2009 Sep 30.
17. Rhodes PJ, Rhodes RS, Mc Clelland GH, Culbertson VL, Jahnigen DW, Bloedow DC. "Evaluation of eight methods for estimating creatinine clearance in men". *Clin Pharm* 1987; 6:399-406.
18. Jones CA, Mc Quillan GM, Kusek HW, Eberhardt MS, Herman WH, Salive M, Hones CP, Agodoa LY. "Serum creatinine levels in the US population: third National and Nutrition Examination Survey ". *Epidemiology, Clinical Trials, and End-Stage Renal Disease and Minority, Programs, DKUHD, NIDDK, NIH, Bethesda, MD 20892-6600, USA.* *Am J. Kidney Disease* 1998 Dec: 32(6):992-9.

19. Brochner-Mortensen J, Jensen S, Rodbro P. "Delimitation of plasma creatinine concentration values for assessment of relative renal function in adult patients". Scand J. Urol Nephrol 1977; 11:257-62.
20. Bertno JS Jr. "Measured versus estimated creatinine clearance in patients with low serum creatinine values". Ann Pharmacother 1994; 28:811.
21. Fliser D, Ritz E. "Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly". Am J. Kidney Dis 2001; 37: 79-83.
22. Kazama JJ, Kutsuwada K, Ataka K, Maruyana H, Gyyo F. " Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases". Nephron. 2002; 91:13-20.
23. Van Den Noortgate NJ, Janssens WH, Delanghe JR, Afschrift MB, Lameire NH. "Serum cystatin C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old". J. Am. Geriatr. Soc 2002; 50:1278-82.
24. Bukhardt H, Bojarsky G, Gretz N, Gladish R. "Creatinine clearance, Cockcroft-Gault formula and cystatin C: estimators of true glomerular filtration rate in the elderly?". Gerontology 2002; 48:140-6.
25. Martin Tidman, Per Sjöström and Ian Jones. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. Nephrol Dial Transplant (2008) 23: 154–160
26. Tarif N, Alwakeel JS, Mitwalli AH, Durdana H, Memon NA, Askar A, Chaudhary AR, Isnani AC. Serum cystatin C as a marker of renal function in patients with acute renal failure. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2008 Nov;19(6):918-23.
27. Kim BJ, Sung KC, Kim BS, Kang JH, Lee KB, Kim H, Lee MH. Effect of N-acetylcysteine on cystatin C-based renal function after elective coronary angiography (ENABLE Study): a prospective, randomized trial. Int J Cardiol. 2010 Feb 4;138(3):239-45. Epub 2008 Sep 14.
28. Linzbach S, Samigullin A, Yilmaz S, Tsioga M, Zeiher AM, Spyridopoulos I. Role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cystatin C to estimate renal function in

- patients with and without heart failure. *Am J Cardiol.* 2009 Apr 15;103(8):112833.
Epub 2009 Mar 4.
29. Mauss S, Berger F, Kuschak D, Henke J, Hegener P, Wolf E, Schauseil S, Schmutz G. Cystatin C as a marker of renal function is affected by HIV replication leading to an underestimation of kidney function in HIV patients. *Antivir Ther.* 2008;13(8):1091-5.
30. Li HX, Xu GB, Wang XJ, Zhang XC, Yang JM. Diagnostic accuracy of various glomerular filtration rates estimating equations in patients with chronic kidney disease and diabetes. *Chin Med J (Engl).* 2010 Mar 20;123(6):745-51.
31. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, Miccoli R, Del Prato S, Penno G. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem.* 2007 Mar;53(3):480-8.
Epub 2007 Jan 26.
32. Louvar DW, Rogers TB, Bailey RF, Matas AJ, Ibrahim HN. Cystatin C is not superior to creatinine-based models in estimating glomerular filtration rate in former kidney donors. *Transplantation.* 2007 Nov 15;84(9):1112-7.
33. Tsinalis D, Thiel GT. An easy to calculate equation to estimate GFR based on inulin clearance. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Oct;24(10):3055-61. Epub 2009 Apr 25.
34. Maillard N, Mariat C, Bonneau C, Mehdi M, Thibaudin L, Laporte S, Alamartine E, Chamson A, Berthoux F. Cystatin C-based equations in renal transplantation: moving toward a better glomerular filtration rate prediction? *Transplantation.* 2008 Jun 27;85(12):1855-8.
35. Nakai K, Kikuchi M, Koyama T, Saito K, Suwabe A. Evaluation of glomerular filtration rate in children, serum markers and prediction equations. *Rinsho Byori.* 2009 Apr;57(4):338-44