

Utilidad y relevancia clínica de la determinación del filtrado glomerular calculado

J. M. Peña Porta

Unidad de Nefrología. Hospital de Barbastro. Huesca.

La determinación aislada de la creatinina sérica es insuficiente para la valoración adecuada de la función renal. La estimación del filtrado glomerular (FG) mediante fórmulas, conociendo sus limitaciones, amplía de modo considerable la información obtenida. Es recomendable que los laboratorios clínicos incluyan en sus informes una estimación del FG cada vez que se realice una determinación de creatinina sérica.

Peña Porta JM. Utilidad y relevancia clínica de la determinación del filtrado glomerular calculado. *Rev Clin Esp.* 2007; 207(5):249-52.

Utility and clinical relevance of the measurement of calculated glomerular filtration

Isolated measurement of serum creatinine is insufficient for the adequate evaluation of renal function. The estimation of GF with formulae, known for its limitations, considerably increases the information obtained. It is recommendable that the clinical laboratories include an estimation of GF in their reports whenever a serum creatinine measurement is made.

La enfermedad renal crónica (ERC) es considerada hoy en día un problema de salud pública mundial dada su progresiva incidencia y prevalencia¹. La presencia de ERC representa unos costes económicos importantes y se ha relacionado con un riesgo elevado de insuficiencia renal crónica (IRC) terminal, enfermedad cardiovascular y muerte². Según los datos preliminares del estudio EPIRCE (Epidemiología de la IRC en España) aproximadamente el 11% de la población adulta sufre algún grado de ERC³. De acuerdo a los criterios de la K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) de la *National Kidney Foundation* publicados en 2002¹ y de amplia aceptación entre las sociedades científicas, se entiende por ERC: a) la presencia de un filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1,73 m² durante un período de tiempo igual o superior a tres meses; b) la presencia de lesión renal con o sin descenso del FG durante un período de tiempo igual o superior a tres meses. El concepto de lesión renal hace referencia a la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón puestas de manifiesto directamente a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal, o indirectamente por la presencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o mediante técnicas de imagen. La combinación de ambos criterios es la base para la clasificación de la ERC en 5 estadios (tabla 1). Para la detección de la ERC en las poblaciones de riesgo las guías clínicas recomiendan la medición de la albuminuria como marcador de lesión

renal y estimar el FG mediante una ecuación basada en el nivel de creatinina sérica⁴.

Métodos de estimación del filtrado glomerular

La valoración del FG es el mejor índice para evaluar la función renal. Los valores normales, que están en relación con la edad, sexo y tamaño corporal, son aproximadamente de 130 ml/min/1,73 m² para el hombre joven sano, y 120 ml/min/1,73 m² para la mujer joven sana⁴. Los valores medios disminuyen con el envejecimiento. El FG no puede medirse directamente, pero puede ser estimado a través de la medición del aclaramiento urinario de sustancias exógenas como la inulina (considerada como el «gold-estándar»), 99Tm-DTPA, ⁵¹Cr-EDTA, iohexol o iotalamato. Todas ellas son de elevado coste y de difícil realización en la práctica clínica habitual, por lo que generalmente se recurre a la estimación del FG a través de sustancias endógenas como la creatinina sérica. No obstante, la creatinina sérica no debería utilizarse de modo aislado para estimar el FG o para detectar la presencia de ERC, dado que sus niveles se ven afectados tanto por el FG como por otros factores independientes de éste, como son la edad, el sexo, la raza, el tamaño corporal, la dieta, ciertas drogas y los métodos analíticos de laboratorio⁵. Además, la relación entre la concentración sérica de creatinina y el FG no es lineal sino hiperbólica, lo que se traduce en una baja sensibilidad en la detección de ERC. Se precisan descensos del FG de al menos el 50% para que la concentración sérica de creatinina se eleve por encima del intervalo de referencia. Este hecho es de especial importancia en determinados grupos de población, como mujeres y ancianos, que pueden presentar la denominada «insu-

Correspondencia: J. M. Peña Porta.
Unidad de Nefrología.
Hospital de Barbastro.
Ctra. Nacional 240 s/n.
22300 Barbastro. Huesca.
Correo electrónico: pporta@hispavista.com

Aceptado para su publicación el 12 de enero de 2007.

TABLA 1
Clasificación en estadios de la enfermedad renal crónica según las guías de la National Kidney Foundation¹

Estadio	Descripción	Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)	Actitudes clínicas
1	Lesión renal con filtrado glomerular normal o aumentado	≥ 90	Diagnóstico y tratamiento. Tratamiento de la comorbilidad. Retrasar progresión. Reducir riesgo cardiovascular
2	Lesión renal con disminución leve del filtrado glomerular	60-89	Estimar y enlentecer la progresión
3	Disminución moderada del filtrado glomerular	30-59	Evaluación y tratamiento de complicaciones
4	Disminución importante del filtrado glomerular	15-29	Preparación para terapia sustitutiva renal
5	Fallo renal o diálisis	< 15	Terapia sustitutiva (si uremia)

ficiencia renal oculta», es decir, la coexistencia de unos niveles de creatinina sérica normales junto con un FG ya inferior a 60 ml/min/1,73 m² que puede pasar desapercibido⁶. Otras sustancias endógenas, como la cistatina C, todavía no han sido evaluadas suficientemente como marcadores de FG⁷. Otro método de estimación del FG es el cálculo del aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina sérica y su excreción en orina de 24 horas. Sin embargo, presenta una serie de limitaciones importantes como son su incomodidad, los frecuentes errores en la recogida de la orina y, sobre todo, la existencia de un proceso variable de secreción de creatinina a nivel del túbulo proximal que hace que se sobreestime el FG. Por todo ello actualmente las guías clínicas recomiendan la estimación del FG a través del uso de ecuaciones que combinan la información que proporciona la creatinina sérica con otras variables demográficas y antropométricas, evitando la recolección de orina de 24 horas^{1,4}.

Ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular

Entre más de 40 ecuaciones publicadas hasta la fecha, las más conocidas y validadas en distintos grupos de población son la ecuación de Cockcroft-Gault (C-G) y la del estudio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) (tabla 2). La ecuación de C-G fue publicada en 1976⁸, se desarrolló para valorar el aclaramiento de creatinina y ha sido habitualmente utilizada en el ajuste de dosis de fármacos, de hecho se recomienda que hasta que se disponga de más datos basados en la ecuación MDRD se siga utilizando con este fin^{4,9}. La ecuación C-G tiene el inconveniente de precisar el peso para su cálculo además de la altura si se quiere expresar el resultado ajustado a la superficie corporal. La ecuación MDRD se publicó en 1999 y es el resultado de un análisis de regresión múltiple en el que intervinieron 6 variables, por ello se conoce también como MDRD-6¹⁰. El mismo grupo publicó un año después una versión abreviada de la fórmula con 4 variables (MDRD-4), manteniendo la misma eficacia diagnóstica que la fórmula original, pero de más fácil aplicación¹¹. La ecuación MDRD valora el FG y no el aclaramiento de creatinina y el resultado queda expresado en ml/min/1,73 m². Ambas ecuaciones han sido evaluadas en numerosos grupos de población distintos a los utilizados para la

obtención de las mismas. En algunos estudios la ecuación MDRD ha demostrado ser más precisa que la C-G, mientras que en otros la eficacia ha sido similar⁹. En la actualidad MDRD-4, debido a su facilidad de aplicación y a su sensibilidad en la detección precoz de la ERC es la ecuación recomendada por la mayoría de las sociedades científicas¹².

Utilidad de la estimación del filtrado glomerular mediante fórmulas

La estimación del FG mediante fórmulas proporciona una mejora importante en la información que se puede extraer de la creatinina sérica aislada. Este hecho se traduce en una serie de aplicaciones prácticas de utilidad⁴.

1) Detección de la ERC y monitorización de su progresión. Con la aplicación de las fórmulas se puede clasificar a los pacientes en los diferentes estadios de ERC en función del FG estimado, teniendo en cuenta la presencia o no de otros marcadores de lesión renal. El término clásico de IRC corresponde a una disminución persistente del FG por debajo de 60 ml/min/1,73 m².

2) Evaluación y manejo de las complicaciones de la ERC, como la anemia, hipertensión, malnutrición, osteodistrofia renal, etc., que pueden ser tratadas de modo eficaz si se detectan precozmente. Se recomienda evaluar su presencia a partir del estadio 3 de ERC.

3) Referencia precoz a nefrología. La referencia tardía de los pacientes con ERC antes de iniciar diálisis se asocia a elevadas tasas de morbilidad^{13,14}. Es importante referir a Nefrología a todo paciente con un FG estimado inferior a 30 ml/min/1,73 m².

4) Empleo de fármacos en la ERC. Muchos fármacos se excretan por los riñones y requieren un ajuste de su dosificación cuando el FG está disminuido y otros se deben manejar con precaución, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ante la posibilidad de exacerbar el fallo renal que puede estar «oculto» a través de su interferencia en la hemodinámica glomerular.

5) Evaluación del riesgo cardiovascular. Los pacientes con un FG estimado inferior a 60 ml/min/1,73 m² son portadores de un riesgo cardiovascular elevado y deben ser evaluados y tratados de modo intensivo res-

TABLA 2
Ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular

Cockcroft-Gault

Aclaramiento de creatinina estimado = $[(140 - \text{edad}) \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina}] \times (0,85 \text{ si mujer})$

MDRD-4

FG estimado = $186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

MDRD-4 IDMS

FG estimado = $175 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

MDRD-6

FG estimado = $170 \times (\text{creatinina})^{0,999} \times (\text{edad})^{0,176} \times (\text{urea} \times 0,467)^{0,170} \times (\text{albúmina})^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$

Filtrado glomerular: ml/min/1,73 m². Aclaramiento de creatinina: ml/min. Edad: en años. Peso: en kg. Creatinina: concentración sérica de creatinina. Urea: concentración sérica de urea. Albúmina: concentración sérica de albúmina. FG: filtrado glomerular; IDMS: espectrometría de masas por dilución isotópica; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*.

pecto a los factores de riesgo cardiovascular. En estos pacientes la muerte por eventos cardiovasculares es más frecuente que la progresión hacia la insuficiencia renal terminal¹⁵.

Limitaciones de la estimación del filtrado glomerular mediante fórmulas

La estimación del FG mediante ecuaciones resulta menos fiable en determinadas situaciones. Para aplicar las fórmulas se requiere que la concentración de creatinina sérica sea estable. Por ello resultan inadecuadas en cuadros de fracaso renal agudo o en personas que siguen determinadas dietas especiales o con alteraciones importantes en la masa muscular. Tampoco se deberían aplicar en menores de 18 años, en pacientes graves hospitalizados¹⁶, en embarazadas, en pacientes afectados de hepatopatías graves, edemas generalizados o ascitis, y en situaciones que requieran el ajuste de fármacos con elevada toxicidad y de eliminación por vía renal¹². En estos casos se precisa una medida directa del FG a través del aclaramiento de un marcador exógeno, o en su defecto mediante la recogida de orina de 24 horas. Finalmente, la principal limitación en la utilización de las ecuaciones proviene de la falta de estandarización de los métodos para la medición de la creatinina y de los diferentes grados de inexactitud, imprecisión y susceptibilidad a interferencias de los mismos, lo que puede traducirse en una elevada variabilidad interlaboratorio. Este hecho tiene su mayor repercusión en aquellos valores de concentración de creatinina sérica próximos a los límites de referencia, lo que se traduce en una elevada inexactitud en la estimación de FG superiores a 60 ml/min/1,73 m², lo que convierte en problemática la aplicación de la fórmula MDRD en individuos sanos¹⁷. Para afrontar este problema se han llevado a cabo iniciativas internacionales con el objetivo de promover la estandarización de los métodos de determinación de la creatinina. Actualmente se considera como método de referencia la espectrometría de masas por dilución isotópica (IDMS)¹⁸. Basándose en este método en el año 2005 los autores de la ecuación MDRD reexpresaron la misma¹⁹ (ecuación MDRD-IDMS) (tabla 2) recomendando que los laboratorios clínicos que dispongan de métodos con trazabilidad respecto a IDMS utilicen esta nueva fórmula.

Informes del laboratorio clínico

Recientemente la Sociedad Española de Nefrología (SEN) en el marco de su acción estratégica frente a la ERC²⁰ y la Sociedad Española de Bioquímica y Patología Molecular (SEQC) han elaborado un documento de consenso en el que se recogen las recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del FG en adultos¹². Siguiendo la tendencia iniciada en otros países como Estados Unidos (en algunos estados de esa nación se han promulgado leyes específicas con este objeto) se recomienda que los informes de laboratorio incluyan una estimación del FG mediante la aplicación de la ecuación MDRD cada vez que se realice una determinación de creatinina sérica. Lógicamente es una medida que necesitará un tiempo para poder ser implantada dadas las adaptaciones que se requerirán en la infraestructura de los laboratorios y que también precisará de un progresivo cambio en la mentalidad de los clínicos a la hora de interpretar los resultados. No obstante, es un esfuerzo que merece la pena dadas las indudables ventajas que se desprenden de esta nueva estrategia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Ann Intern Med*. 2003; 139:137-47.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
3. Otero A, Gayoso P, García F, De Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: Results of the pilot Spanish EPIR-CE study. *Kidney Int Suppl*. 2005;(99):S16-S9.
4. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354:2473-83.
5. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1042-6.
6. Fernández-Fresnedo G, de Francisco ALM, Rodrigo E, Piñera C, Herráez I, Ruiz C, et al. Insuficiencia renal «oculta» por valoración de la función renal mediante creatinina sérica. *Nefrología*. 2002;22:144-51.
7. Stevens LA, Levey AS. Chronic Kidney disease in the elderly – How to assess risk? *N Engl J Med*. 2005;352:2122-4.
8. Cockcroft DW, Gault MG. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
9. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y, 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;145:247-54.
10. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.

11. Levey AS, Greene T, Kusec JW, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:A0828.
12. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, De Francisco ALM, et al. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos [revista on line] 2006. [acceso el 6 de enero de 2007]. Disponible en: http://www.senefro.org/modules/subsection/files/documento_consenso_seq-sen.pdf?check_idfile=2434
13. Peña JM, Logroño JM, Pernaute R, Laviades C, Virto R, Vicente de Vera C. La referencia tardía al nefrólogo influye en la morbi-mortalidad de los pacientes en hemodiálisis. Un estudio provincial. *Nefrología.* 2006;26:84-97.
14. Stack AG. Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the united states. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:310-8.
15. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Int Med.* 2004;164:659-63.
16. Poggio ED, Nef PC, Wang X, Greene T, Van Lente F, Dennis VW, et al. Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:242-52.
17. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in Health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:459-66.
18. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the laboratory working group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* 2006;52:5-18.
19. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek J, et al. Expressing the MDRD Study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values [Abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:69A.
20. Alcázar R, De Francisco ALM. Acción estratégica de la SEN frente a la enfermedad renal. *Nefrología.* 2006;26:1-4.