



ORIGINAL BREVE

## Estimación del filtrado glomerular en personas de 69 años o más: concordancia entre diferentes métodos de cálculo

Manuel Heras <sup>a,\*</sup>, María Teresa Guerrero <sup>b</sup>, María José Fernández-Reyes <sup>a</sup>, Rosa Sánchez <sup>a</sup>, Angélica Muñoz <sup>b</sup>, María Cruz Macías <sup>b</sup>, Álvaro Molina <sup>a</sup>, Astrid Rodríguez <sup>a</sup>, Florentino Prado <sup>b</sup> y Fernando Álvarez-Ude <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital General de Segovia, Segovia, España

<sup>b</sup> Servicio de Geriatría, Hospital General de Segovia, Segovia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 21 de agosto de 2009

Aceptado el 7 de octubre de 2009

On-line el 21 de febrero de 2010

*Palabras clave:*

Filtrado glomerular estimado

Aclaramiento de creatinina

Cockcroft-Gault

Modification of Diet in Renal Disease

Ancianos

RESUMEN

**Introducción:** El filtrado glomerular (FG) es el marcador de función renal más aceptado. Su cálculo exacto no se hace habitualmente en la clínica. Para su estimación se han desarrollado diversos métodos: *clearance creatinina* (CCr, 'aclaramiento de creatinina') o con fórmulas derivadas de la creatinina sérica (Crs). En este trabajo analizamos la concordancia del FG estimado (FGe) con diferentes métodos.

**Material y métodos:** Estudio transversal entre enero y abril de 2006, de 32 ancianos estables, con una edad de 69 años o más, valorados en una consulta de nefrología general. El FGe se calcula con CCr (se considera *gold* estándar), Cockcroft-Gault (CG) y *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). Utilizamos comparación de medias (U de Mann-Whitney), coeficiente de correlación de Spearman y la concordancia entre los diferentes métodos se hace con el coeficiente kappa.

**Resultados:** La media  $\pm$  DE global de FGe por CCr es de  $36,14 \pm 16$  ml/min (rango: 11,75–69,6); CG de  $37,02 \pm 16$  ml/min (rango: 13,3–72,3), y MDRD de  $45,52 \pm 16$  ml/min (rango: 19,2–75,36). Las variaciones en el FGe al comparar los métodos son CCr frente a MDRD:  $-9,37$  ml/min (IC 95%:  $-13,85$ ,  $-4,9$ ); CCr frente CG:  $-2,54$  ml/min (IC 95%:  $-6,95$ ,  $1,80$ ), y MDRD frente CG:  $9,0$  ml/min (IC 95%:  $5,96$ ,  $12$ ). El grado de correlación entre el *gold* estándar (CCr) y las fórmulas matemáticas derivadas de la Crs es para MDRD:  $r = 0,74$  ( $p < 0,001$ ) y para CG:  $r = 0,77$  ( $p < 0,001$ ). El valor kappa de CCr con CG es de 0,44 y de CCr con MDRD es de 0,35. En la clasificación por estadios de enfermedad renal crónica, encontramos discrepancias en el porcentaje de pacientes según el método: un estadio 5 (FGe < 15 ml/min) por CCr en un 9,37%, por CG en un 13,67% y ningún paciente por MDRD.

**Conclusiones:** En la estimación de la función renal en el anciano, los niveles de FGe pueden variar en un mismo paciente según el método empleado: dado el grado de concordancia del CG con el CCr, puede ser preferible el uso de esta fórmula matemática frente al MDRD.

© 2009 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Estimation of glomerular filtration rate in persons aged 69 years or older: Agreement between distinct calculation methods

ABSTRACT

**Material:** Estimation of glomerular filtration rate (eGFR) is the most widely accepted marker of renal function. Precise calculation is not routinely performed in clinical practice. Several methods have been developed for eGFR: creatinine clearance (CCr) calculation or the use of formulae derived from serum creatinine (sCr). The present study aimed to analyze the agreement between distinct methods of calculating eGFR.

**Material and methods:** We performed a cross-sectional study between January and April, 2006 in 32 stable elders, aged 69 years or older, evaluated in a general nephrology unit. eGFR was calculated by CCr (considered the gold standard), Cockcroft-Gault (CG) and Modification of Renal Diet in Disease (MDRD) equations. The Mann Whitney U-test, Spearman's correlation coefficient and the Kappa coefficient were used to compare means and determine the concordance between methods.

**Results:** The overall means  $\pm$  SD of GFR for CCr were  $36,14 \pm 16$  ml/min (range 11,75–69,6); CG:  $37,02 \pm 16$  ml/min (range 13,3–72,3) and MDRD:  $45,52 \pm 16$  ml/min (range 19,2–75,36). Variations in eGFR on comparison of methods were CCr and MDRD:  $-9,37$  ml/min (95% CI:  $-13,85$ ,  $-4,9$ ); CCr and CG:  $-2,54$  ml/min (95% CI:  $-6,95$ ,  $1,80$ ); MDRD and CG:  $9,0$  ml/min (95% CI:  $5,96$ ,  $12$ ). The correlation

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: mheras@hgse.sacyl.es, manuhebe@hotmail.com (M. Heras).

between the gold standard (CCr) and sCr-derived formulae was  $r=0.74$  for MDRD ( $P<0.001$ ) and  $r=0.77$  for CG ( $P<0.001$ ). The Kappa value for CCr and CG was 0.44 and was 0.35 for CCr and MDRD. When patients were classified by stage of chronic renal disease, discrepancies were found according to the method used: stage 5 (eGFR < 15 ml/min) was diagnosed in 13.63% with CG while none were diagnosed with stage 5 with MDRD.

**Conclusions:** In the estimation of the renal function in the elderly, eGFR levels can differ in the same patient according to the method used: in view of the degree of concordance between CG and CCr, this mathematical formula should be used in preference to MDRD.

© 2009 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El envejecimiento está asociado con cambios funcionales en el riñón, entre ellos el descenso del filtrado glomerular (FG)<sup>1</sup>. La creatinina sérica (Crs) no es considerada un buen marcador de función renal en el anciano al estar afectada por la edad, el sexo, la raza y la masa muscular<sup>2</sup>. Por tanto, el FG es el marcador de función renal más aceptado<sup>3</sup>. Su medición exacta usando infusiones de inulina o iothalamate es costosa y no se utiliza habitualmente en la clínica<sup>4</sup>. Otras formas de medir el FG son a través del *clearance creatinine* (CCr, 'aclaramiento de creatinina')<sup>5</sup> y recientemente a través de fórmulas matemáticas derivadas de la Crs, como son Cockcroft-Gault (CG)<sup>6</sup> y *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)<sup>7</sup>. Sin embargo, ninguna de estas fórmulas se ha validado en la población mayor de 70 años<sup>8</sup>.

Considerando que en la práctica cotidiana es necesario disponer de un FG estimado (FGe), en el presente trabajo pretendemos conocer la concordancia en el FGe de los ancianos obtenido por diferentes métodos. También analizamos el grado de FGe de los ancianos y la proporción de pacientes en los diferentes estadios de enfermedad renal crónica (ERC) atendiendo a las guías KDOQI<sup>9</sup>.

## Pacientes y métodos

### Pacientes

Estudiamos a 32 personas con una edad de 69 años o más, estables, que acuden a una consulta externa de nefrología general. Tienen una edad media de  $82,15 \pm 8$  años (rango: 69-97) y 19 son mujeres (59,4%). De estas personas, un 25% tiene el diagnóstico de diabetes mellitus y un 87,5% de hipertensión arterial. La ERC asociada a estas patologías (diabetes mellitus e hipertensión arterial) es el motivo más frecuente por el que son seguidos estos pacientes en esta consulta (62,5%). Un 9,3% de los pacientes tiene uropatía obstructiva/nefropatía tubulointersticial. Un 6,25% tiene patología glomerular (un paciente por seguimiento de una nefropatía por cambios mínimos resuelta y otro por alteraciones urinarias persistentes) y un 6,25% nefropatía isquémica. Un 3,2% es seguido por tener un riñón único y un 12,5% es diagnosticado de insuficiencia renal crónica no filiada.

### Métodos

Realizamos un estudio transversal en el período enero-abril de 2006. En sangre se determina la Crs y el FGe con las fórmulas de CG y MDRD. En orina de 24 h se realiza el CCr, considerándose éste como el *gold* estándar del FGe. Para conocer el grado de concordancia entre los diferentes métodos de estimación del FG en el diagnóstico de daño renal, establecemos 3 categorías de daño renal: ausencia de daño renal ( $FGe \geq 60$  ml/min), daño renal moderado ( $FGe = 30-59,9$  ml/min) y daño renal severo ( $FGe < 30$  ml/min).

## Análisis estadístico

Medias  $\pm$  SD y proporciones se utilizan para describir los datos. Para comparar proporciones usamos exacta de Fisher. Para comprobar los niveles de variación en el FGe entre los diferentes métodos estudiados utilizamos una comparación de medias para muestras relacionadas no paramétricas (U de Mann-Whitney). Para establecer correlaciones usamos el coeficiente de correlación de Spearman. La concordancia entre los grupos según grados de función renal se establece con el coeficiente kappa. La estadística se hace con el programa SPSS 11.0. Significación del 95%.

## Resultados

Los niveles de Crs son de  $1,53 \pm 0,6$  mg/dl (rango: 0,8-3). Las mujeres tienen menor cifra de Crs que los varones:  $1,27 \pm 0,47$  vs.  $1,90 \pm 0,67$  ( $p=0,004$ ). Las medias  $\pm$  SD global de FGe son las siguientes: CCr de  $36,14 \pm 16$  ml/min (rango: 11,75-69,6); CG de  $37,02 \pm 16$  ml/min (rango: 13,3-72,3), y MDRD de  $45,52 \pm 16$  ml/min (rango: 19,2-75,36). Los niveles de variaciones en el FGe al comparar los métodos estudiados son CCr frente a MDRD:  $-9,37 \pm 12$  ml/min (IC 95%: -13,85, -4,9); CCr frente CG:  $-2,54 \pm 9,9$  ml/min (IC 95%: -6,95, 1,80), y MDRD frente CG:  $9,0 \pm 6,9$  ml/min (IC 95%: 5,96, 12). El grado de correlación entre el *gold* estándar (CCr) y las fórmulas matemáticas derivadas de la Crs son para MDRD:  $r=0,74$  ( $p<0,001$ ) y para CG:  $r=0,77$  ( $p<0,001$ ). En la **tabla 1** se muestra la proporción de pacientes en los diferentes estadios de ERC según los métodos estudiados. En la **tabla 2** se refleja el grado de concordancia en el diagnóstico de daño renal según el método de estimación de la función renal.

## Discusión

Una de las aplicaciones prácticas de conocer el FGe de los ancianos es realizar un correcto ajuste de dosis de fármacos<sup>10</sup>. Otra aplicación más reciente es conocer la prevalencia de ERC así como el estadio de esta enfermedad atendiendo a la clasificación KDOQI<sup>9</sup>.

El CCr es la herramienta frecuentemente usada para evaluar el FG. Sin embargo, el CCr sobreestima ligeramente el FG

**Tabla 1**

Porcentaje de pacientes según estadios de enfermedad renal crónica por diferentes métodos de estimación de filtrado glomerular

	Estadio 1, %	Estadio 2, %	Estadio 3, %	Estadio 4, %	Estadio 5, %
CCr, ml/min	0	9,37	50	31,25	9,37
CG, ml/min	0	9,09	54,54	22,72	13,63
MDRD, ml/ min	0	15,62	65,62	18,75	0

CCr: *clearance creatinine*, 'aclaramiento de creatinina'; CG: Cockcroft-Gault; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*.

**Tabla 2**

Concordancia en el diagnóstico de daño renal (ausente: FGe  $\geq 60$  ml/min; moderado: FGe=30-59,9 ml/min, y severo: FGe  $< 30$  ml/min) determinado acorde a las medidas del aclaramiento de creatinina (*gold* estándar) y las fórmulas de Cockcroft-Gault y Modification of Diet in Renal Disease

Daño renal acorde a las medidas del aclaramiento de creatinina				Valor kappa
Ausente (n=2)	Moderado (n=16)	Severo (n=14)		
Daño renal acorde a las fórmulas				
Cockcroft-Gault				0,44
Ausente (n=3)	n=1	n=2	n=0	
Moderado (n=16)	n=1	n=11	n=4	
Severo (n=13)	n=0	n=3	n=10	
MDRD				0,35
Ausente (n=5)	n=1	n=3	n=1	
Moderado (n=21)	n=1	n=13	n=7	
Severo (n=6)	n=0	n=0	n=6	

FGe: filtrado glomerular estimado; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

En este trabajo podemos ver cómo cerca de un 14% debería ser diagnosticado de un estadio 5 de ERC si utilizamos el CG, mientras que si utilizáramos el MDRD, ningún paciente estaría en el estadio 5 (FGe  $< 15$  ml/min).

Por tanto, considerando que no hay consenso en la validación de estas fórmulas matemáticas derivadas de la Crs en los ancianos y que muchos pacientes «sanos» presentan un FGe disminuido simplemente por efecto de la edad, sin presentar otras manifestaciones típicas de la insuficiencia renal crónica, la aplicación sistemática de estas fórmulas en los ancianos para clasificarlos según estadio de ERC no se debería de hacer, evitando la preocupación para los pacientes y los profesionales, evitando derivaciones innecesarias a los servicios de nefrología, simplemente por presentar un FGe disminuido.

En conclusión, en la estimación de la función renal en el anciano, los niveles de FGe y, por tanto, el estadio de ERC pueden variar en un mismo paciente según el método empleado: dado el grado de concordancia del CG con el CCr, puede ser preferible el uso de esta fórmula matemática en los ancianos frente al empleo de la fórmula MDRD.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Beck LH. Changes in renal function with aging. Clin Geriatr Med. 1998;14: 199-202.
2. Campbell KH, O'Hare AM. Kidney disease in the elderly: Update on recent literature. Curr Opin Nephrol Hypert. 2008;17:298-303.
3. Smith H. Comparative physiology of the kidney. En: Kidney: Structure and function in health and disease. Nueva York: Oxford University Press; 1951: 5250.
4. De Jong PE, Halbesma N, Gansevoort RT. Screening for early chronic kidney disease-what method fits best? Nephrol Dial Transplant. 2006;21:2358-61.
5. Douville P, Martel AR, Talbot J, Desmeules S, Langlois S, Agharazii M. Impact of age on glomerular filtration estimates. Nephrol Dial Transplant. 2009;24: 97-103.
6. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16:31-41.
7. 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).
8. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND, Silva FG, et al. The aging kidney. Kidney Int. 2008;74:710-20.
9. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39:S1-266.
10. Gill J, Malyuk R, Djurdjev O, Levin A. Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group-a cautionary tale. Nephrol Dial Transpl. 2007;22:2894-9.
11. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2007;18: 2758-65.
12. Berman N, Hostetter TH. Comparing the Cockcroft-Gault and MDRD equations for calculation of GFR and drug doses in the elderly. Nat Clin Practice. 2007;3:644-5.

debido a la secreción tubular de creatinina, teniendo, además, el inconveniente de tener que realizar una recogida laboriosa de orina de 24 h<sup>4,5</sup>. Por ello, para facilitar la estimación del FG se han desarrollado varias fórmulas derivadas de la Crs: la fórmula de CG ha sido validada frente al CCr como *gold* estándar y ha sido el método tradicional de conocer el FGe para el ajuste de fármacos<sup>10</sup>. Recientemente, con la clasificación KDOQ se ha pretendido simplificar aun más este cálculo a través de la fórmula MDRD (utiliza la Crs, la edad, el sexo, la raza pero no el peso), siendo este resultado proporcionado muchas veces por el propio laboratorio<sup>10</sup>. Sin embargo, ninguna de estas fórmulas ha sido validada en la población anciana y, por tanto, los resultados obtenidos pueden variar, con implicaciones pronósticas diferentes<sup>8,11</sup>.

Diversos estudios demuestran que el FGe obtenido por el MDRD es superior al obtenido por la fórmula de CG<sup>10,12</sup>. En nuestro trabajo encontramos cómo los niveles de FGe por MDRD son significativamente superiores a los obtenidos con CG y con CCr. Igualmente, no hemos encontrado diferencias significativas entre los niveles de FGe por CG y CCr (ambos similares: el CG ha sido validado frente al CCr como *gold* estándar y también usado en nuestro estudio). Por tanto, la generalización de la fórmula MDRD en el anciano, con la consiguiente sobreestimación del FG, puede conducir a que se administre más dosis de los fármacos y producirse una toxicidad farmacológica inesperada<sup>8</sup>. En cambio, la similitud entre los niveles de FGe por CG y el CCr podría hacer que la fórmula de CG fuera de más utilidad en la clínica para estimar el FG en ancianos, evitándoles tener que hacer una recogida de orina de 24 h para calcular el CCr<sup>10</sup>.

Por otra parte, la elección de una fórmula matemática para el cálculo de la función renal en el paciente mayor puede tener su repercusión en el estadiado de la ERC, según la clasificación KDOQI.