

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**VALIDACIÓN DE LAS ECUACIONES PREDICTIVAS
DEL FILTRADO GLOMERULAR EN PACIENTES
ADULTOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.**

NÉSTOR FONTSERÉ BALDELLOU

Barcelona, 2007

A *Eva*, compañera de viaje en el sendero de la vida por su amor y apoyo incondicional en los momentos difíciles.

A mis padres, por el gran esfuerzo depositado en mi formación como persona y como médico. A mi hermano Darío y a las familias Abril Chavarri y Fontseré Baldellou por estar a mi lado en todo momento.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ramón Romero González, Profesor Titular de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Universitari “Germans Trias i Pujol”, Director de esta tesis, por sus importantes consejos, ayuda y supervisión en la dirección de este trabajo.

Al Dr. Jordi Bonal Bastons, Doctor en Medicina y Médico Adjunto del Servicio de Nefrología del Hospital Universitari “Germans Trias i Pujol”, Codirector de esta tesis, por sus prácticas enseñanzas, ayuda y gran amistad.

A la Dra. Isabel Salinas Vert, Doctora en Medicina y Médico Adjunta del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitari “Germans Trias i Pujol”, por su importante colaboración y apoyo incondicional, imprescindibles para el inicio de este proyecto.

A Ferran Torres Benítez y José Ríos Guillermo, Profesores Asociados de la Unidad de Bioestadística de la Universidad Autónoma de Barcelona, por su gran ayuda y colaboración desinteresadas en la elaboración del análisis estadístico.

A los coautores de los artículos que han permitido la presentación de la Tesis Doctoral como compendio de publicaciones, los Drs. Ramón Romero, Jordi Bonal, Isabel Salinas, Beatriz Bayés, Joaquim Riba, Manel Fraile, Ferran Torres, José Ríos, Maru Navarro y Ana Sanmartí por su ayuda y por permitirme colaborar en un equipo multidisciplinario encaminado al avance de la investigación médica.

A los médicos del Servicio de Nefrología del Hospital Universitari “Germans Trias i Pujol” los Drs. Ramón Romero, Josep Bonet, Josep Teixidó, Ricardo Lauzurica, Beatriz Bayés, Assumpta Serra, Jordi Ara y Jordi Bonal por sus enseñanzas durante el período de residencia y apoyo profesional.

Al Dr. Manel Ramirez de Arellano, Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital de Terrassa, al Dr. Xavier de las Cuevas (Jefe de Servicio Emérito) y compañeros adjuntos, por haberme facilitado la continuación y finalización de este proyecto.

A Antonio López, Supervisor del Servicio de Nefrología del Hospital Universitari “Germans Trias i Pujol”, equipo de enfermería y personal administrativo y a todo al Servicio de Nefrología por su ayuda y colaboración.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	pag 8
• Enfermedad Renal Crónica. Concepto	pag 9
• Importancia del problema	pag 16
• Diferentes métodos para la medición de la función renal	pag 21
OBJETIVOS	pag 38
ESQUEMA DEL 1 ^{er} TRABAJO	pag 42
ESQUEMA DEL 2 ^o TRABAJO	pag 43
RESULTADOS	pag 44
• Análisis general del 1 ^{er} trabajo	pag 45
- Aplicación de las ecuaciones predictivas en pacientes diabéticos tipo 2 en normofunción renal, hiperfiltración y Enfermedad Renal Crónica estadios 2-3	
• Análisis general del 2 ^o trabajo	pag 51
- Evaluación de las ecuaciones predictivas según el estado nutricional	
- Evaluación de las ecuaciones predictivas según la edad	
DISCUSIÓN	pag 60
• Estimación del FG en distintos grupos poblacionales	pag 63
• Limitaciones prácticas en la aplicación de las ecuaciones predictivas	pag 78
• Plan de actuación en Atención Primaria. Nefrología Extrahospitalaria	pag 88
• Nuevos marcadores de función renal: Cistatina C	pag 90
CONCLUSIONES	pag 92
TABLAS	pag 98
BIBLIOGRAFIA	pag 113

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) representa una patología con elevada prevalencia e incidencia en los sistemas sanitarios actuales, situándose el porcentaje de enfermos renales en un 11% de la población general, de entre los cuales aproximadamente un 6-8% iniciaran tratamiento renal sustitutivo. Según los recientes datos epidemiológicos, se estima que en Estados Unidos dicho incremento puede representar un aumento desde los 340.000 pacientes en el año 1999 hasta los 651.000 en el año 2010.¹ En España el coste anual asociado al tratamiento de las fases más avanzadas de ERC se estima en más de 800 millones de euros. Esta evolución exponencial obedece a factores tan importantes como la mayor longevidad de la población actual y la mayor prevalencia de patología cardiovascular metabólica, especialmente a expensas de la hipertensión arterial y la diabetes.

A pesar de la relevancia del problema no está todavía definido un método simple y no costoso, para evaluar la función renal sin necesidad de utilizar la orina de 24 horas ni los métodos isotópicos.

- ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA _____

La ERC se define, como: (i) La presencia de daño renal durante un periodo superior a tres meses, definido como anomalías estructurales o funcionales con función renal normal o disminuida, manifestada por la existencia de lesión renal histológica o presencia de marcadores de lesión renal (anomalías en el sedimento urinario: proteinuria y/o microhematuria) o alteraciones estructurales en pruebas de imagen; (ii) O por la

detección de un filtrado glomerular estimado inferior o igual a $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, durante un período superior a tres meses, con o sin evidencia de lesión renal.²

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Con el principal objetivo de establecer una homogeneidad de conceptos y un cribaje precoz en el diagnóstico y tratamiento de la ERC, la “Kidney Disease Outcomes Quality Initiative” (K/DOQI), ha clasificado dicha entidad en los siguientes estadios (Tabla 1):³

(a) *No ERC*: es la presencia de un Filtrado Glomerular (FG) normal o aumentado ($\text{FG} \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$), sin existencia de lesión renal histológica, presencia de marcadores de daño renal (anomalías en el sedimento urinario: proteinuria y/o microhematuria) o alteraciones estructurales en las pruebas de imagen.

Medidas terapéuticas: cribaje, tratamiento y reducción de los factores de riesgo cardiovascular.

(b) *Estadio 1*: es la presencia de un Filtrado Glomerular normal o aumentado ($\text{FG} \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$), con existencia de lesión renal histológica, marcadores de daño renal (anomalías en el sedimento urinario: proteinuria y/o microhematuria) o alteraciones estructurales en pruebas de imagen.

Medidas terapéuticas:

- Diagnóstico y tratamiento de los factores de comorbilidad.
- Intentar reducir los factores de riesgo cardiovascular y la progresión de enfermedad renal.²

(c) *Estadio 2*: es la reducción leve del Filtrado Glomerular (FG: 89-60 ml/min/1,73m²) y existencia de lesión renal histológica, presencia de marcadores de daño renal (anomalías en el sedimento urinario: proteinuria y/o microhematuria) o alteraciones estructurales en pruebas de imagen.

Medidas terapéuticas:

- Iniciar las medidas de prevención en la progresión de la ERC y de la patología cardiovascular.^{2,4}
- Empezar a realizar la medición y monitorización ambulatoria del funcionalismo renal mediante la aplicación de las ecuaciones predictivas del filtrado glomerular.

Especial énfasis merece, destacar que en los estadios iniciales (1 y 2) el valor del filtrado glomerular no es diagnóstico por sí mismo y precisa de la presencia de algún marcador asociado de lesión renal. En el estadio 1 el valor del filtrado glomerular puede incluso hallarse aumentado, mientras que un valor correspondiente al estadio 2, en ausencia de otros marcadores de lesión renal, se catalogará como descenso del filtrado glomerular y no de ERC.

(d) *Estadio 3*: es la reducción moderada del Filtrado Glomerular (FG: 59-30 ml/min/1,73m²).

Medidas terapéuticas:

- Evaluación y tratamiento de las complicaciones asociadas a la progresión de la ERC: anemia y/o alteraciones del metabolismo Calcio/Fósforo.
- Prevención primaria de las complicaciones cardiovasculares.
- Remisión a un servicio de Nefrología.

(e) *Estadio 4*: es la reducción severa del Filtrado Glomerular (29-15 ml/min/1,73m²).

Medidas terapéuticas:

- Intensificar las medidas de control de las complicaciones cardiovasculares.
- Empezar la consulta de prediálisis e iniciar la preparación para el tratamiento renal sustitutivo.

(f) *Estadio 5*: representa el estadio final o de fallo renal (FG < 15 ml/min/1,73m²).

Medidas terapéuticas: inicio del tratamiento renal sustitutivo.²

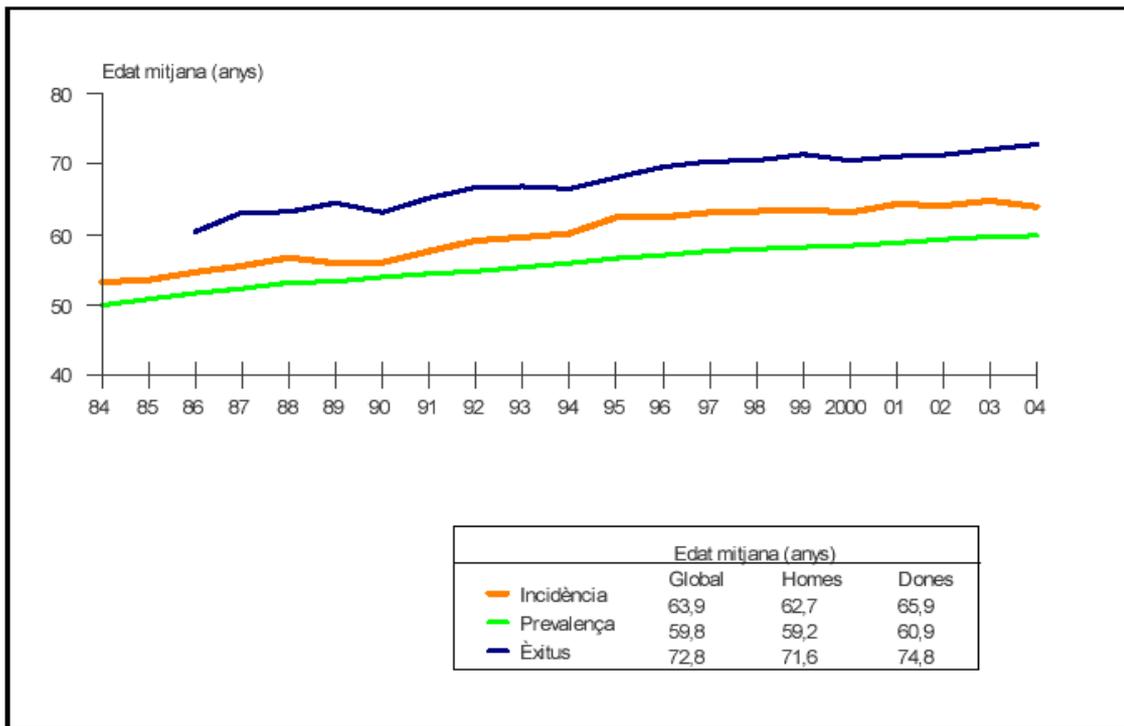
DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Desafortunadamente, la información epidemiológica disponible sobre las etapas iniciales de la enfermedad renal resulta escasa. Según los resultados del estudio NHANES III,⁵ la prevalencia de la ERC con $FG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ es del 4,5%, pero si englobamos la presencia de proteinuria, la prevalencia total se encuentra próxima al 11%. En España y según los datos aportados por diferentes estudios epidemiológicos de carácter descriptivo (Tabla 2), la incidencia de ERC varía entre el 7,5% y 30,7%, dependiendo del método utilizado para la estimación del filtrado glomerular.⁶⁻⁸

Históricamente, los diferentes datos epidemiológicos sobre la enfermedad renal hacen referencia a los pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis o trasplante renal, siendo aportados por los diferentes registros de las sociedades científicas. Según los datos del registro Español,⁹ la incidencia aproximada es de 126 pacientes por millón de población (pmp), preferentemente en los grupos de mayor edad, especialmente entre los 65 y 74 años, seguido del grupo mayor de 74 años con un incremento anual del 5%. Estos resultados resultan equiparables a los obtenidos por el registro Europeo.¹⁰ Según los datos del RMRC (Registre de malalts renals de Catalunya), existe en los últimos años un aumento progresivo en la edad de los pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo (Figura 1).¹¹ En los datos aportados por este registro en el año 2004, la prevalencia de pacientes con insuficiencia renal terminal tratados en Cataluña se situó en el entorno de los 1.052,9 por millón de población (pmp), con una incidencia de 136,1 pmp, una tasa de trasplante renal próxima a 64,4 pmp y una mortalidad anual del 9%. Los datos generales y evolutivos de la

insuficiencia renal terminal tratada en Cataluña entre los años 1999 y 2004, se resumen en la Tabla 3.

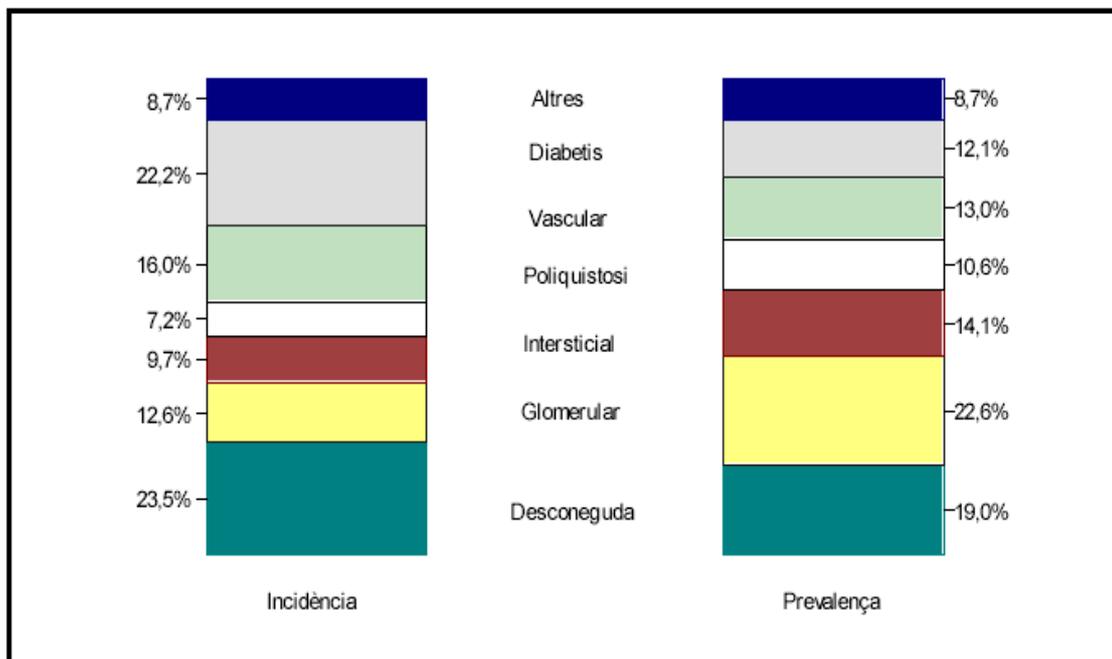
Figura 1. Evolución de la edad media de los pacientes con Tratamiento Renal Sustitutivo. Período 1984-2004.¹¹



Respecto a la incidencia de la enfermedad renal primaria (Figura 2), se observa un ligero incremento de la nefropatía diabética y de etiología desconocida. Estas dos entidades, representan la primera causa de ERC terminal (22,2% y 23,5% respectivamente), seguidas de la nefropatía vascular (16%). Cada grupo de edad presenta una distribución diferente de la enfermedad renal primaria ($p < 0,0001$). Así pues, entre los pacientes que han iniciado en Cataluña tratamiento renal sustitutivo en el año 2004, la enfermedad de causa desconocida tiene una gran importancia en el grupo

de mayor edad (30,4% en los mayores de 74 años), a causa de la dificultad que implica determinar con claridad la etiología de la enfermedad renal. Las enfermedades glomerulares predominan en el grupo de 15 a 44 años (24,8% de los enfermos de esta edad) y las poliquistosis aumentan a partir de los 44 años. En la etapa infantil, el 33% tienen una enfermedad intersticial, y el 22% tienen una enfermedad renal primaria incluida en la categoría de otras enfermedades, en donde figuran la enfermedad quística medular, la cistinosis, el síndrome de prune belly y, sobretodo, las hipoplasias renales, y el resto de enfermedades glomerulares y poliquísticas.

Figura 2. Incidencia y prevalencia según la enfermedad renal primaria. Año 2004.¹¹



- **IMPORTANCIA DEL PROBLEMA** _____

DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL COMO MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Diferentes estudios han evidenciado en los últimos años, la existencia de una relación directa entre el deterioro del funcionalismo renal y la aparición de eventos cardiovasculares.^{12, 13} En este sentido y de acuerdo a los recientes resultados aportados en el 7º informe del Joint National Committee (JNC-7),¹⁴ resulta imprescindible la estimación de la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) y la detección precoz de microalbuminuria por representar dos de los factores independientes más importantes de morbimortalidad cardiovascular.

La Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología consideran,¹⁵ pequeñas elevaciones de la creatinina sérica y/o la presencia de microalbuminuria, entre los factores que influyen en el paciente hipertenso, equiparándolas a la existencia de lesión sobre órgano diana. Además, conforme evoluciona el grado de ERC aumenta el riesgo de presentar un evento de tipo cardiovascular. Este reconocimiento, puede tener importantes implicaciones prácticas en la estratificación de pacientes con factores de riesgo moderado o bajo, ante la presencia de excreción urinaria de albúmina o presencia de ERC ($FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Actualmente, es bien conocida como la patología cardiovascular representa la principal causa de mortalidad en pacientes con ERC,^{2, 16} y que ajustada por edad, resulta 30 veces mayor que la población general. Desafortunadamente, carecemos de grandes estudios

epidemiológicos, que analicen la prevalencia de factores de riesgo vascular asociados a pacientes con ERC estadios 2 y 3. Según la experiencia de Otero et al,⁶ la prevalencia de factores de riesgo vascular (Tabla 4), resulta elevada en pacientes con ERC estadios 3 y 4 (FG < 60 ml/min/1,73m²). Es precisamente este subgrupo poblacional, el que podría obtener un mayor beneficio derivado de la implantación de diferentes medidas de prevención.

El estudio “Hypertension Detection and Follow-up Program”,¹⁷ demostró por primera vez que la presencia de valores basales elevados de creatinina sérica (> 1,7 mg/dl) eran un predictor muy potente de mortalidad de cualquier causa a los 5 y 8 años de seguimiento. Los datos del estudio “Hypertension Optimal Treatment” (HOT),¹⁸ mostraron como concentraciones de creatinina plasmática superiores a 1,5 mg/dl se acompañaban de un riesgo relativo ajustado de eventos mayores cardiovasculares de 2,05 y de mortalidad cardiovascular de 3,24. La capacidad predictiva de la creatinina sérica, también ha sido confirmada por los datos de los estudios “Intervention as a Goal in Hypertension Treatment” (INSIGHT),¹⁹ “Systolic Hypertension in Europe” (Syst-EUR),²⁰ “Systolic Hypertension in China” (Syst-China),²¹ y “Systolic Hypertension in the Elderly Program” (SHEP).²² De hecho, la capacidad de la creatinina plasmática también ha sido comparable a la de otros factores de riesgo cardiovascular bien establecidos (clásicos), como la presencia de diabetes o la existencia de antecedentes de infarto agudo de miocardio.²³ Resultados similares también fueron obtenidos en el estudio “Heart Outcomes and Prevention Evaluation” (HOPE).²⁴

Los actuales datos epidemiológicos han demostrado una asociación directa entre la existencia de microalbuminuria (MAL; 30-299 mg/día) y una elevación en las tasas de morbimortalidad de tipo cardiovascular. Las evidencias iniciales procedían de estudios observacionales que incluían a pacientes de alto riesgo. Los datos del estudio HOPE,²⁴ confirmaron el valor predictivo de la microalbuminuria respecto a la aparición de eventos coronarios, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. Resultados similares han aparecido más recientemente en la población general.²⁵

Estos estudios,^{24, 25} han descrito que la relación entre la Excreción Urinaria de Albúmina (EUA) y la aparición de riesgo cardiovascular es continuo y se inicia incluso por debajo del punto límite de los 30 mg/día de albúmina en orina (o 30 mg/g de cociente albuminuria-creatinuria) que habitualmente admite la clasificación para un paciente con MAL. Resulta de vital importancia señalar que el descubrimiento de una EUA elevada por debajo del límite de detección de proteinuria puede ocurrir antes del desarrollo de cualquier cambio en la creatinina sérica y ante la existencia de una TFG normal o elevada. De hecho, un aumento del aclaramiento de creatinina por encima de los rangos de normalidad (hiperfiltración) asociado a MAL, puede preceder al desarrollo de insuficiencia renal en pacientes no diabéticos de forma similar a como ocurre en los diabéticos,²⁵ y ha demostrado su asociación con daño en órganos diana tales como la presencia de hipertrofia ventricular izquierda.

Una EUA elevada por debajo del límite de detección de proteinuria predice asimismo un deterioro progresivo de la función renal y el desarrollo de proteinuria clínica, tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos, como demostraron los datos del estudio HOPE.²⁴ Así pues, la presencia de MAL hace esperable un aumento progresivo en el riesgo cardiovascular y renal.

La relevancia de la proteinuria establecida (≥ 300 mg/día) para el pronóstico cardiovascular en la población general ha sido demostrada en el estudio Framingham.²⁶ El estudio INSIGHT¹⁹ analizó el papel de la proteinuria como factor de riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos, y reveló que la presencia de pequeñas cantidades de proteinuria (< 1 g/día) se asociaban a un riesgo muy elevado, similar a los más potentes predictores de riesgo cardiovascular, como el infarto agudo de miocardio previo. Otros estudios recientes,²⁷ también han demostrado la existencia de una asociación continua entre la EUA y el riesgo cardiovascular, con un claro aumento cuando se alcanza el rango de proteinuria.

Así pues y a modo de conclusión, actualmente existen un gran número de estudios y de evidencias científicas, que recomiendan la estimación de la TFG y la detección precoz de la microalbuminuria, con el principal objetivo de iniciar aquellas medidas terapéuticas de prevención, encaminadas a conseguir una reducción de la morbimortalidad cardiovascular asociada a este subgrupo de pacientes.

REMISIÓN TARDÍA: CAUSAS Y CONSECUENCIAS

El inicio tardío del control nefrológico empeora el pronóstico renal y aumenta la morbimortalidad.²⁸⁻³⁰ Desafortunadamente, en Europa un 35% de los pacientes son remitidos de forma tardía,^{31, 32} situándose esta cifra en nuestro país cercana al 23%.^{33, 34} Estos pacientes llegan a consultas de Nefrología con aclaramiento de creatinina medio de 30 ml/min (ERC estadio 3-4), pero entre un 20-30% son remitidos un mes antes del inicio de diálisis. La remisión tardía de pacientes representa un factor de riesgo para el

inicio de diálisis no programada y para una mayor mortalidad tras el inicio de la técnica.²⁹ Por dicho motivo, las guías y pautas de actuación actuales, aconsejan que los pacientes con estadio 3 de ERC (FG: 30-59 ml/min/1,73m²) sean remitidos al nefrólogo con el objetivo de realizar una primera valoración que no quiere decir seguimiento. En el estadio 4 de ERC (FG: 15-29 ml/min/1,73m²), el paciente deberá ser remitido de forma preferente, con el principal objetivo de establecer y corregir factores tan importantes como la hipertensión arterial, la anemia, el hiperparatiroidismo secundario y la desnutrición. En este rango de funcionalismo renal, el paciente deberá ser remitido a la consulta de prediálisis para realizar una correcta evaluación, preparación y programación del tratamiento renal sustitutivo.

En resumen, la ERC es una patología de alta prevalencia en la población general, especialmente en aquellos pacientes que presentan otros factores de riesgo cardiovascular. Supone un problema creciente en el que la detección precoz, remisión adecuada de los pacientes a Nefrología y el trabajo en equipos multidisciplinares (especialmente con Atención Primaria), podrían conseguir un retraso en el inicio del tratamiento renal sustitutivo, una reducción de los costes sociosanitarios,^{32, 35} así como una disminución de la morbimortalidad cardiovascular asociada y una mejoría considerable en la calidad de vida de estos pacientes. A pesar de estas consideraciones, actualmente no está claro cuál es el método más simple, económico y validado para la estimación y seguimiento de la función renal.

- DIFERENTES MÉTODOS PARA LA MEDICIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL _____

Los pacientes que desarrollan ERC cursan frecuentemente con escasos signos y síntomas clínicos, por lo cual la utilización de técnicas que permitan una depurada cuantificación de la función renal tiene una gran importancia en nefrología.

Estas determinaciones deben detectar precozmente las alteraciones de la función renal para iniciar tratamiento y prevenir la morbilidad y mortalidad asociadas a la enfermedad renal. También deberán permitir una correcta clasificación, monitorizar la progresión de la insuficiencia renal, determinar la eficacia de los tratamientos utilizados, y finalmente predecir el momento de inicio del tratamiento renal sustitutivo.

FILTRADO GLOMERULAR

Los estudios complementarios que mejor detectan las anomalías en la función renal son los que miden el filtrado glomerular (FG), ya que es en la nefrona dónde tiene lugar la función principal del riñón, la filtración de la sangre, eliminando los diferentes productos de desecho tales como la urea y la creatinina. Aunque en la función del riñón como órgano excretor, así como en sus funciones endocrinas y metabólicas, participan el resto de los elementos renales como los túbulos y el intersticio, en la práctica clínica la función renal se ha considerado como equivalente a FG.

La medida precisa del FG puede suministrar información pronóstica fiable y ser particularmente útil en el seguimiento clínico de los pacientes con ERC conocida. Sin embargo, la medida del FG puede no ser útil como cribaje en pacientes con enfermedad renal incipiente. En esta situación el FG puede estar normal o incluso aumentado, a

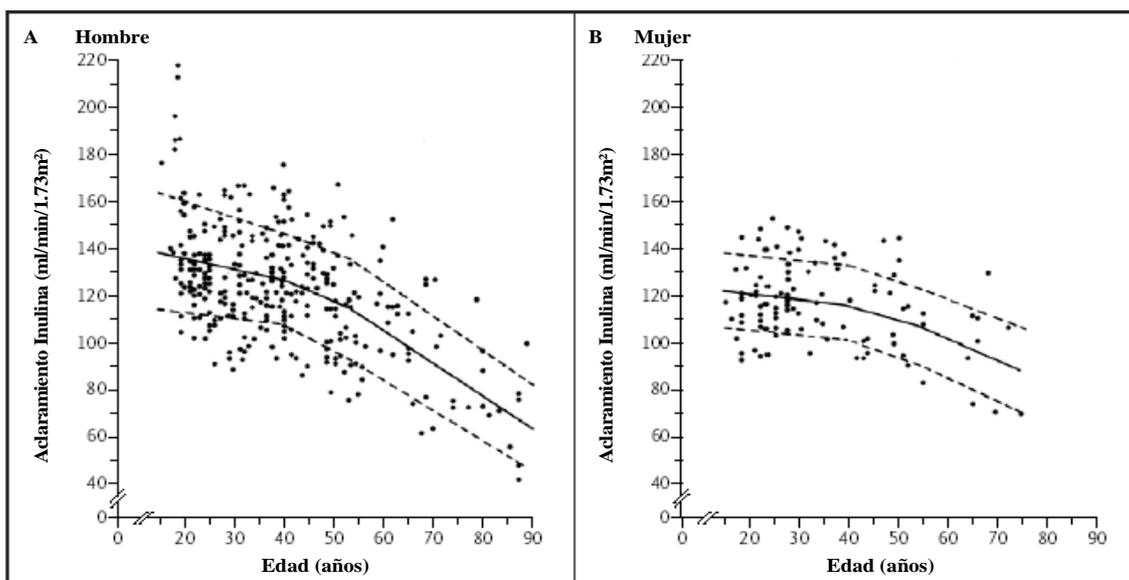
expensas fundamentalmente de la expresión de la reserva funcional del órgano. Además, existe una elevada variabilidad fisiológica entre individuos, siendo imposible definir los límites para el FG “normal”. Para disminuir esta variabilidad interindividual, el FG se expresa en relación con la superficie corporal (con 1,73 m², el área de superficie media de adultos jóvenes).

El filtrado glomerular (FG), se mide tradicionalmente como el aclaramiento de una sustancia en el plasma. El aclaramiento se puede definir como el volumen de plasma que se depura completamente de una sustancia en relación al tiempo. Bajo unas condiciones concretas, la determinación en plasma y orina de una determinada sustancia puede permitir el cálculo preciso del FG. Si asumimos que no existe eliminación extrarrenal, reabsorción ni secreción tubular:

$FG = (U \times V) / (P)$; en función de T.

U: concentración urinaria; V: volumen minuto urinario; P: concentración plasmática media y T el tiempo de recogida de la orina.³⁶

Con la edad y de forma fisiológica, el FG desciende 10 ml/min/1,73m² por década a partir de los 40 años, llegando a ser de casi la mitad a los 80 años.³⁷ Los valores de normalidad del FG se encuentran influenciados por la edad, sexo y superficie corporal. Las cifras de normofunción renal en sujetos jóvenes (≤ 30 años), se encuentran en el entorno de los 130 ml/min/1,73m² para hombres y 120 ml/min/1,73m² en mujeres.



Los valores de normalidad de FG calculados mediante el aclaramiento de Inulina se representan en relación con la edad para hombres (A) y mujeres (B). El valor de FG de $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ representa el umbral para la definición de enfermedad renal crónica. Las líneas sólidas representan el descenso medio del FG por cada década de edad y las líneas discontinuas $\pm 1 \text{ DS}$ [Adaptación de Wesson].³⁸

El aclaramiento de Inulina y de para-aminohipurato, son considerados clásicamente como las técnicas “patrón oro” (métodos exógenos) para la determinación de la función renal y del flujo plasmático renal (FPR).³⁹⁻⁴¹ Estas dos sustancias deben ser administradas exógenamente, motivo por el cual su determinación analítica resulta altamente compleja e inviable en la práctica clínica habitual.⁴² La cuantificación del FG puede ser simplificada mediante la utilización del ^{125}I -iotalamato en lugar de la Inulina.⁴³ También se han ido desarrollando otros radioisótopos (^{51}Cr -EDTA, ^{131}I -iotalamato, ^{99}Tc -DTPA y ^{169}Y -DTPA) o el iohexol,^{44, 45} que también han sido utilizados como métodos de referencia para la estimación del funcionalismo renal.

Algunas de las principales características que debería cumplir un hipotético buen radioisótopo como marcador de función renal, son las siguientes:

1. No ser metabolizado ni excretado por otro órgano diferente del riñón.
2. Ser una sustancia libremente filtrada a nivel de la membrana capilar glomerular.
3. No estar sujeto a mecanismos de reabsorción o secreción tubular.
4. No ser una sustancia tóxica, sin alterar la propia función renal.

Numerosos estudios concluyen como el ^{125}I -iotalamato cumple todos los criterios anteriormente citados.⁴⁶⁻⁴⁹ Desgraciadamente, en el momento actual dicho radioisótopo no está disponible en nuestro país por problemas en su distribución (Amersham Health SA por GE Health care Bio Science).

Diferentes estudios han demostrado como la simple administración de una solución de Inulina por vía sistémica tiene una buena correlación y reproducibilidad respecto al aclaramiento urinario de dicha sustancia (método clásico).^{50, 51} Así mismo, existe una excelente correlación entre el aclaramiento de ^{125}I -iotalamato respecto a la Inulina (método de referencia), mediante la aplicación de modelos farmacocinéticos mono y bicompartimentales utilizando la administración por vía intravenosa.^{44, 52-55} La principal ventaja en la aplicación de dicha metodología, es que no resulta necesaria la recogida de la muestra urinaria.

A pesar de todo ello, la aplicación de la Inulina y del resto de radioisótopos como marcadores de la función renal, resulta altamente limitada por ser técnicamente difícil, ser métodos económicamente costosos y tan sólo estar disponibles en determinados centros hospitalarios con departamentos de Medicina Nuclear. Estas

técnicas se consideran siempre de referencia en los diversos estudios, si bien no tienen utilidad práctica a nivel del ámbito hospitalario y extra-hospitalario, en donde hay que recurrir a la determinación del aclaramiento de diferentes marcadores endógenos.

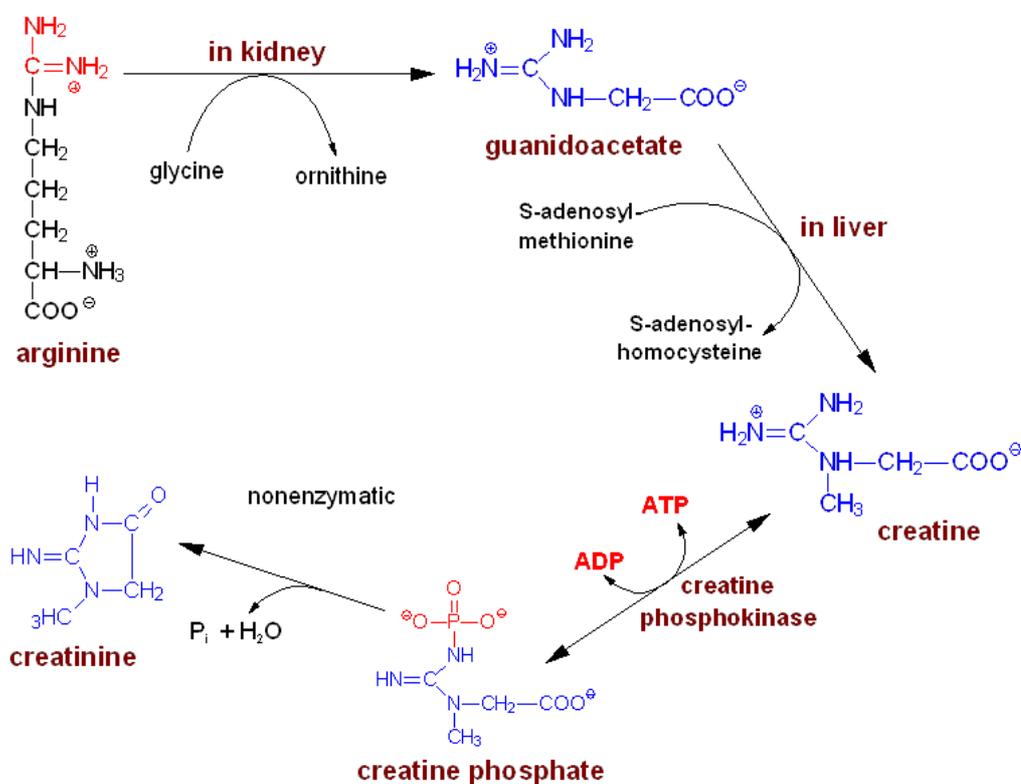
Las principales características de un hipotético marcador endógeno ideal del funcionalismo renal, deberían ser las siguientes:

1. Tasa de producción constante.
2. Seguridad.
3. Difusión instantánea en el espacio extracelular.
4. Ausencia de unión a proteínas plasmáticas.
5. Filtración libre, sin secreción ni reabsorción tubular.
6. Sin eliminación ni degradación extrarrenal.
7. Técnica de medida precisa y reproducible.
8. Sin interferencia con otros componentes.
9. Barata.
10. No altere la propia función renal.

Con todas estas características, una única determinación plasmática bastaría para medir con precisión el FG, a no ser que la función renal fuera cambiando tan rápidamente que no se alcanzara un estado de equilibrio. Todos los métodos utilizados hasta el momento violan estos principios básicos en uno u otro aspecto. Por tanto la cuestión no es que test es mejor, sino que test es más adecuado para cada situación clínica.⁵⁶

CREATININA SÉRICA

La creatinina es una sustancia derivada del metabolismo de la creatina y la fosfocreatina (113 daltons), que se encuentra casi exclusivamente en el tejido muscular y se filtra libremente a nivel glomerular. Se produce en el músculo a partir de dos reacciones espontáneas e irreversibles: la creatina ciclándose pasa directamente a su anhídrido, la creatinina o la creatina-fosfoquinasa se desfosforila espontáneamente y pasa a creatinina.



Diariamente y de forma constante, entre un 1-2% de la creatina muscular es convertida a creatinina. Así, la producción de creatinina es proporcional a la masa muscular y, como esta, varía poco de día a día.⁵⁷ La producción puede cambiar a lo largo de largos períodos de tiempo si cambia la masa muscular.⁵⁸ La creatinina libre pasa a la sangre, en

dónde se obtienen concentraciones constantes a lo largo del día, y después en la orina, principalmente por filtración glomerular. Sólo una pequeña cantidad es reabsorbida por los túbulos y un 7% secretada a este nivel. La excreción renal es relativamente constante y paralela a la producción endógena en situación de normalidad. Tanto los niveles plasmáticos como la depuración renal de la creatinina dependen directamente de la masa muscular, y su producción varía en función de la edad, sexo y en patologías musculares tales como las distrofias progresivas, poliomielitis, dermatomiositis, miastenias, necrosis y atrofas. La creatinina plasmática experimenta variaciones diurnas, con valores mínimos a las 7 de la mañana y máximos a las 7 de la noche, siendo estos valores un 20-40% más elevados.^{59, 60}

Durante mucho tiempo, se ha utilizado la creatinina sérica como marcador rápido y sencillo para la medición de la función renal. Sin embargo, actualmente sabemos como la creatinina plasmática se encuentra asociada a todo un conjunto de errores que limitan su utilización (Tabla 5).

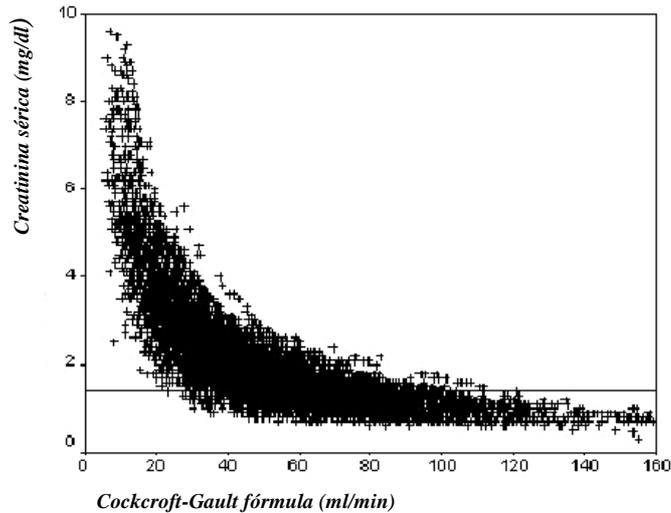
La creatinina se filtra libremente en el glomérulo y no se une a proteínas plasmáticas, pero es secretada en el túbulo renal.⁵⁶ Si la secreción tubular fuera constante, los cambios en la creatinina sérica reflejarían las variaciones en el FG, pero la secreción tubular de creatinina varía con el tiempo en el mismo individuo y entre individuos.⁶¹ Especial énfasis merece, el hecho que al descender el FG, aumenta la proporción de creatinina excretada en la orina; así, el FG puede disminuir más rápidamente de lo que indica la creatinina sérica o su aclaramiento.

Otro de los problemas de la medida de la creatinina como indicador de la función renal es que también se encuentra sujeta a mecanismos de eliminación extrarrenal. Cuando el FG disminuye, el aumento proporcional del metabolismo extrarrenal, fundamentalmente

intestinal, hace que la creatinina plasmática se eleve en menor medida de lo previsto, infraestimando el deterioro del FG.

La propia determinación analítica de la creatinina puede presentar problemas de laboratorio. La reacción de Jaffé, tradicionalmente utilizada, puede verse interferida por distintas sustancias, denominados cromógenos (glucosa, fructosa, piruvato, acetoacetato, ácido ascórbico y proteínas plasmáticas), que dan un valor falsamente alto de la creatinina en el plasma y no en la orina.⁶²⁻⁶⁴ Esta falsa elevación plasmática puede llegar a ser de hasta un 20%, en algunas situaciones tales como la cetoacidosis diabética, ocasionando una falsa infraestimación en el cálculo del FG estimado por aclaramiento de creatinina. También algunos fármacos, tales como las cefalosporinas, pueden interferir la reacción de Jaffé.⁶⁵ Por dicho motivo, se han desarrollado diversos métodos para evitar estas limitaciones. Los autoanalizadores que utilizan la reacción de Jaffé separan la creatinina de los cromógenos por la tasa de desarrollo de color.⁶⁶ Incluso así, niveles muy altos de bilirrubina pueden continuar interfiriendo la reacción.

La creatinina sérica continúa siendo el método más extendido de medida indirecta del FG por su conveniencia y bajo coste económico. Desafortunadamente, la relación entre la concentración sérica de creatinina y el FG no es lineal sino hiperbólica, lo que se traduce en una baja sensibilidad diagnóstica 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.⁶⁷

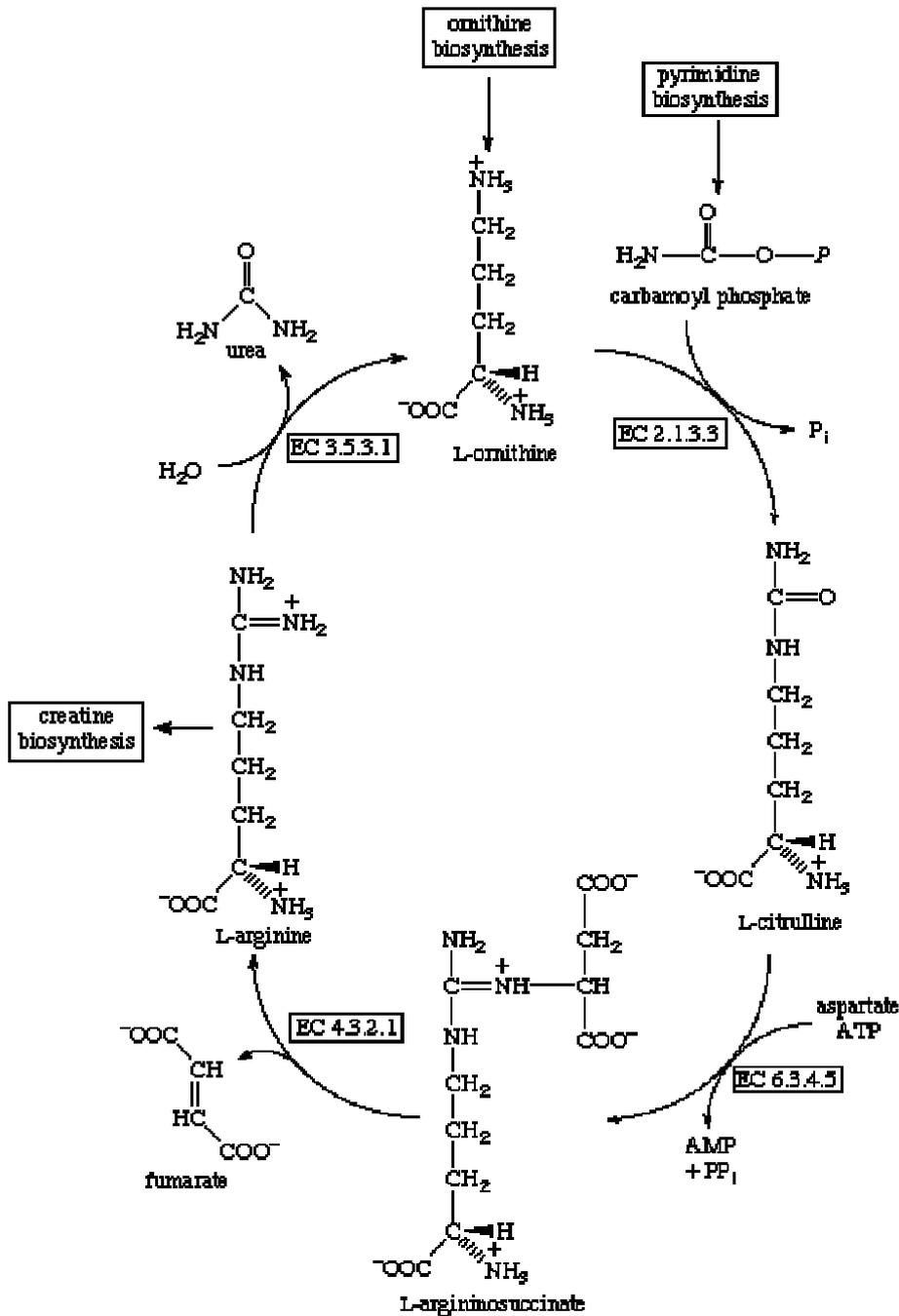


Relación entre la creatinina plasmática y el filtrado glomerular: con valores de creatinina plasmática de 1.4 mg/dl, existen una amplia variedad de FG comprendidos entre 30 y 120 ml/min.

Así pues y a modo de conclusión, el clínico no debe emplear la creatinina plasmática como único marcador de función renal.

UREA PLASMÁTICA

El primer parámetro para medir la función renal fue la urea plasmática, medida en muchos laboratorios como nitrógeno ureico en sangre (BUN). La urea supone el 75% del nitrógeno no proteico del organismo y se sintetiza íntegramente y exclusivamente en el hígado en una vía metabólica cíclica a partir del ión amonio, el anhídrido carbónico y el aspartato. Es un metabolito no tóxico, altamente soluble, que se difunde ampliamente por todos los compartimentos líquidos del organismo consiguiendo en todos ellos una concentración similar.



El 90% de la urea es eliminada en el riñón por filtrado glomerular y el resto en el tracto gastrointestinal y por la piel. En el riñón la urea no es objeto de ningún proceso activo de reabsorción ni secreción tubular. No obstante, en el riñón normal el 40-70% de la urea es difundida pasivamente del túbulo al intersticio para volver al plasma en un

proceso que depende del flujo urinario, de manera que se incrementa cuando más lento sea este flujo. En consecuencia, la disminución del volumen urinario comporta un aumento de la reabsorción pasiva de urea y una disminución en su eliminación. Por este motivo, las situaciones fisiológicas o patológicas que comportan disminución en la diuresis como las reducciones en la ingesta hídrica, deshidratación, etc.; causan disminución en la eliminación de urea e incrementos en su concentración plasmática. Por otro lado, los valores plasmáticos de urea no dependen solamente de la función renal, sino de otros factores relacionados en su formación como la dieta y la integridad del tejido hepático.

Desafortunadamente, posee pocos de los atributos de un buen marcador endógeno ideal y es una mala medida del FG. Por una parte su producción es muy variable, dependiendo en gran medida de la ingesta proteica. Por otra parte la urea, se filtra libremente por el glomérulo, pero se reabsorbe a nivel tubular y, además, de forma variable.^{68, 69} La reabsorción de urea está ligada funcionalmente a la reabsorción de agua. En situaciones con buena diuresis y bajos niveles de ADH, el túbulo colector medular es relativamente impermeable al agua, y, por tanto a la urea. Sin embargo, al descender el volumen circulante efectivo y reducirse el flujo tubular de orina, la reabsorción de urea puede ser importante.

Los niveles plasmáticos aumentan al descender el flujo urinario con la depleción intravascular, como por ejemplo tras el uso de diuréticos o en situación de insuficiencia cardíaca.^{70, 71} También aumenta el valor plasmático cuando se incrementa su producción, como por ejemplo ante una elevada ingesta proteica, situaciones de sangrado gastrointestinal o al utilizar ciertos fármacos como las tetraciclinas.⁷²⁻⁷⁴ Una reducción en los niveles plasmáticos de urea se puede ver en los pacientes con abuso del

alcohol y hepatopatía crónica, al disminuir su síntesis.⁷⁵ Además algunas sustancias interfieren con la determinación de urea. Valores falsamente altos los dan la bilirrubina a altos niveles, sulfamidas, derivados de hidantoínas, lípidos, tetraciclinas y el ácido úrico. Valores falsamente bajos los producen el ácido ascórbico, la levodopa, los lípidos y la estreptomicina.⁶⁵

De todas formas y a pesar de las limitaciones de la urea plasmática como marcador de la función renal, su utilización resulta útil en la valoración de situaciones de hipercatabolismo, desnutrición o determinados hábitos dietéticos.

FÓRMULAS DERIVADAS DEL ACLARAMIENTO EN ORINA DE 24 HORAS

La creatinina se obtiene a través de la metabolización fundamentalmente de la creatina a nivel del músculo esquelético y de la ingesta diaria de proteínas, siendo constante su eliminación al torrente circulatorio. En condiciones de equilibrio, la excreción de creatinina es proporcional a la producción de la misma, si bien varía inversamente con el FG (curva hiperbólica). Dentro de las fórmulas derivadas de la recogida en orina de 24 horas, el aclaramiento de creatinina ha sido la más utilizada para la estimación de la función renal.

Fórmulas derivadas del aclaramiento en orina de 24 horas: ml/min/1,73m².

- Aclaramiento de Creatinina: $UCr \times V_o / Cr$.
- Aclaramiento de Urea: $UUr \times V_o / Ur$.
- Media del aclaramiento de creatinina-urea: $(\text{Aclaramiento de Creatinina} + \text{Aclaramiento de Urea}) / 2$.

Cr: creatinina plasmática (mg/dl); UCr: creatinina urinaria (mg/dl); Ur: urea plasmática (mg/dl); UUr: urea urinaria (mg/dl); Vo: volumen orina minuto (diuresis 24 horas en ml / 1440 minutos).

Medir el aclaramiento de creatinina resuelve algunos de los problemas derivados de la utilización de la creatinina sérica como marcador de FG, pero también genera otros de nuevos. La fiabilidad en la estimación del FG mediante la utilización de fórmulas derivadas del aclaramiento en orina de 24 horas, cuenta con importantes limitaciones, fundamentalmente a expensas de la variabilidad en los mecanismos de secreción tubular de creatinina, errores en la recogida de la muestra y mecanismos de eliminación extrarrenal.

En situaciones de ERC estadio 4 (15-29 ml/min/1,73m²), el aclaramiento de creatinina produce una sobrestimación del FG como consecuencia de un aumento en la secreción tubular de creatinina.^{76, 77} En contrapartida, se ha demostrado que en este rango de funcionalismo renal, el aclaramiento de urea infraestima el FG, ya que el 40-50% de la urea filtrada es reabsorbida a nivel tubular. Por dicho motivo, en situaciones de insuficiencia renal crónica avanzada, resulta más acertado el cálculo de la media del aclaramiento de ambos ajustados a 1,73m² de superficie corporal.⁷⁸

En situaciones de enfermedad renal, también se ha utilizado la cimetidina como mecanismo de bloqueo en la secreción tubular de creatinina, lo que mejora la estimación del FG, si bien en muchos pacientes sigue sobrestimando la función renal al no conseguir un efecto completo. Además, se han estudiado sólo un reducido número de pacientes con estos métodos y no existe actualmente una pauta clara en la administración de dicha sustancia.⁷⁹

La precisión de cualquier método de aclaramiento, depende de la obtención de una muestra adecuada en orina de 24 horas. Sin duda alguna, esta representa la principal limitación en la aplicación de dichas fórmulas, ya que la recogida de 24 horas, resulta incómoda y difícil de realizar para la mayoría de los pacientes. Los pacientes deberán ser instruidos para vaciar correctamente la vejiga, anotar la hora, recoger la orina en las próximas 24 horas y guardar la muestra en frío. El vaciado incompleto de la orina reduce la precisión de la recogida. El sondaje vesical obvia el vaciado incompleto de la orina, pero el riesgo de infecciones del tracto urinario y el discomfort para el paciente lo convierten en un método inaceptable.

Se puede estimar si la recogida de orina ha sido adecuada a partir de la eliminación de creatinina. En pacientes en situación estable la eliminación de creatinina debe estar entre 20 y 25 mg/kg/día en varones y 15 a 20 mg/kg/día en mujeres. El aclaramiento de creatinina produce una sobreestimación del FG en individuos con función renal normal, entre un 10-20% respecto al obtenido mediante el aclaramiento de inulina, debido a la secreción de creatinina a nivel del túbulo proximal. Dicha secreción es, además, variable para un mismo individuo y entre individuos y aumenta a medida que disminuye el FG, llegando a valores de incluso el 70% para FG inferiores a 40 ml/min/1,73m².

A parte de la recogida de orina, se pueden introducir errores en su manejo. El almacenamiento prolongado puede alterar los niveles urinarios de creatinina. La alta temperatura y un pH urinario bajo aumentan la conversión de creatina urinaria a creatinina. El mal almacenado puede aumentar en un 20% la creatinina urinaria medida. Estos problemas se resuelven refrigerando las muestras de orina y procesándolas sin retraso.⁸⁰

El incremento en la degradación extrarrenal, es otro de los factores que pueden alterar la exactitud del aclaramiento de creatinina. El aclaramiento extrarrenal, aparece incrementado en situaciones de insuficiencia renal avanzada con concentraciones de creatinina superiores a 6 mg/dl, como consecuencia de un aumento en la actividad de las bacterias intestinales.

Por tanto, en base a estas consideraciones y a diferentes estudios,^{81, 82} podemos concluir que los cálculos que dependen de la recogida en orina de 24 horas, resultan poco útiles en la práctica clínica para la estimación del FG, fundamentalmente en pacientes con enfermedad renal avanzada.

ECUACIONES PREDICTIVAS DEL FILTRADO GLOMERULAR

En base a las importantes limitaciones para la estimación del filtrado glomerular mediante la utilización de las técnicas isotópicas, se han desarrollado a partir de grandes estudios epidemiológicos diferentes fórmulas derivadas de los valores de la creatinina plasmática, que intentan relacionar matemáticamente diversas variables sociodemográficas, analíticas y nutricionales para el cálculo de la función renal. Sin duda alguna, una de sus principales ventajas es que son fácilmente aplicables por el clínico en la práctica asistencial sin necesidad de realizar la recogida en orina de 24 horas. Estas ecuaciones se basan en la idea de que la excreción de creatinina se mantiene constante al igual a su producción, que, a su vez, es proporcional a la masa muscular, y se pueden estimar a partir de diversas variables del individuo.⁸³ En la Tabla 6, se muestran las principales ecuaciones predictivas del FG.

La Inversa de la creatinina⁸⁴ representa por sí misma, la variable independiente con mayor peso para el cálculo del filtrado glomerular utilizada por las diferentes ecuaciones predictivas. Su interés reside en la facilidad para su cálculo y estimación de la pendiente de la función renal en relación al tiempo, independientemente a factores tales como la edad, peso o estado nutricional.

La ecuación de Jelliffe⁸⁵, representa probablemente una de las fórmulas predictivas más sencillas de aplicar en la práctica habitual con una aceptable aproximación al verdadero FG, si bien no resulta útil en los valores extremos del mismo.

Entre más de 40 ecuaciones de estimación del FG publicadas hasta la fecha, las más conocidas y recomendadas por las actuales guías clínicas en pacientes adultos,^{78, 86} son la fórmula de Cockcroft-Gault y la ecuación del estudio MDRD (“Modification of Diet in Renal Disease”).

La fórmula de Cockcroft-Gault,⁸⁷ es probablemente una de las ecuaciones predictivas más utilizadas para el seguimiento ambulatorio de la función renal y ajuste de dosis en la administración de fármacos potencialmente nefrotóxicos. Esta ecuación se obtuvo de la estimación del aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas en una población de 236 pacientes canadienses de raza blanca (209 varones) con normofunción renal o estadios 2-3 de ERC (aclaramiento medio de creatinina de 72,7 ml/min). Esta fórmula tiene en cuenta el incremento de la creatinina plasmática, que tiene lugar con el aumento del peso y el género, de acuerdo a la disminución de creatinina que se produce con la edad. La fórmula de Cockcroft-Gault presenta una buena correlación con el verdadero

FG, si bien se produce una cierta sobrestimación en situaciones de insuficiencia renal avanzada y sobre todo en pacientes obesos.⁸⁸

Más recientemente se elaboró la ecuación MDRD-7,⁸⁹ que representa la fórmula más novedosa para la estimación del FG. Se obtuvo a partir de los datos obtenidos en un estudio epidemiológico americano; el “Modification of Diet in Renal Disease Study”.⁹⁰ Esta ecuación combina todo un conjunto de variables sociodemográficas, analíticas y nutricionales para la estimación de la función renal. La fórmula MDRD-7, se desarrolló a partir de la estimación del FG calculado con ¹²⁵I-iotalamato en una población de 1628 adultos, de ambos sexos, con predominio de raza blanca y afectados de ERC estadios 3 y 4 (FG: $39,8 \pm 21,2$ ml/min/1,73m²). La ecuación es el resultado de un análisis de regresión múltiple en el que intervinieron 6 variables: las concentraciones plasmáticas de urea, creatinina y albúmina, la edad, el sexo y la etnia. Finalmente, se validó en una población de 558 individuos con ERC, distintos de los utilizados para la obtención de la misma. Posteriormente Levey, desarrolló la versión simplificada del MDRD⁹¹ para la estimación de la función renal en pacientes no diabéticos con insuficiencia renal, fundamentalmente de raza blanca. Estudios transversales recientes, han validado la aplicación de la ecuación MDRD-7 en pacientes diabéticos con ERC estadios 3-4⁹² y afro-americanos no diabéticos con insuficiencia renal crónica terminal.⁹³

OBJETIVOS

Objetivo general

1. Establecer el diagnóstico de ERC a través de la estimación de la función renal mediante la aplicación de ecuaciones predictivas y fórmulas derivadas del aclaramiento en orina de 24 horas.
2. Análisis de la exactitud “accuracy” (sesgo y precisión) de diferentes ecuaciones predictivas del filtrado glomerular y fórmulas derivadas del aclaramiento en orina de 24 horas en pacientes adultos con hiperfiltración, normofunción renal y Enfermedad Renal Crónica.
3. Estudio y evaluación de las principales limitaciones derivadas de la aplicación práctica de las ecuaciones predictivas y fórmulas derivadas del aclaramiento en orina de 24 horas como métodos de estimación de la función renal.

Objetivo por artículos

1^{er} artículo: “Are prediction equations for glomerular filtration rate useful for the long-term monitoring of type 2 diabetic patients?”.

- Establecer el valor del filtrado glomerular isotópico y el descenso anual durante el seguimiento ambulatorio de una cohorte de pacientes diabéticos tipo 2.
- Estudiar y evaluar la exactitud (sesgo y precisión) de las diferentes ecuaciones predictivas y aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas en el grupo de pacientes diabéticos tipo 2 con normofunción renal (FG: 140-90 ml/min/1,73m²), hiperfiltración (FG > 140 ml/min/1,73m²) y Enfermedad Renal Crónica estadios 2-3 (FG: 30-89 ml/min/1,73m²).
- Establecer las principales limitaciones en la aplicación práctica de dichas fórmulas durante el seguimiento ambulatorio de pacientes diabéticos tipo 2.

2º artículo: “A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adult patients with chronic kidney disease stages 4-5. Effect of nutritional status and age”.

- Estudiar y evaluar la exactitud (sesgo y precisión) de las diferentes ecuaciones predictivas del filtrado glomerular y fórmulas derivadas del aclaramiento en orina de 24 horas, en una cohorte de pacientes con Enfermedad Renal Crónica estadios 4-5 (FG: 30-8 ml/min/1,73m²).
- Realizar un análisis de la exactitud de las diferentes ecuaciones predictivas y fórmulas derivadas del aclaramiento en orina de 24 horas en base a la valoración del estado nutricional y la edad.
- Establecer las principales limitaciones en la aplicación práctica de dichas fórmulas en situaciones extremas de estado nutricional y edad.

ARTÍCULOS

ARE PREDICTION EQUATIONS FOR GLOMERULAR FILTRATION RATE USEFUL FOR THE LONG-TERM MONITORING OF TYPE 2 DIABETIC PATIENTS?

Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2152-2158 (A1)

87 pacientes diabéticos tipo 2

Sexo: 34 hombres y 53 mujeres; Edad: $54 \pm 8,5$ años (31-69 años)

Estudio prospectivo

Período de seguimiento medio: $10,2 \pm 2,2$ años (7-15 años)

Determinación de 525 filtrados glomerulares isotópicos con ^{125}I -iotalamato

Ecuaciones predictivas analizadas: MDRD, MDRD simplificada (sMDRD), Cockcroft-Gault (CG), Inversa de la Creatinina ($100/\text{SCr}$) y aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas (Creatinine clearance)

Inicio \longrightarrow Seguimiento: $10,2 \pm 2,2$ años

FG ^{125}I -iotalamato

FG ^{125}I -iotalamato / Descenso anual vs. Ecuaciones

1.- Normofunción renal: 140-90 ml/min/1,73m ²	x
294 FG ^{125}I -iotalamato; 47 pacientes DM2	
2.- Hiperfiltración: > 140 ml/min/1,73m ²	x
144 FG ^{125}I -iotalamato; 27 pacientes DM2	
3.- Enfermedad Renal Crónica 2-3	x
87 FG ^{125}I -iotalamato; 13 pacientes DM2	

A COMPARISON OF PREDICTION EQUATIONS FOR ESTIMATING GLOMERULAR FILTRATION RATE IN ADULT PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGES 4-5. Effect of Nutritional Status and Age.

Nephron Clinical Practice 2006; 104: c160-c168 (A2)

87 pacientes con Enfermedad Renal Crónica estadios 4-5 (FG: 30-8 ml/min/1,73m²)

Sexo: 55 hombres y 32 mujeres; Edad: 63,6 ± 12,1 años (28-83)

Estudio de corte transversal

Determinación del Filtrado Glomerular con ⁵¹Cr-EDTA

Ecuaciones predictivas analizadas: Cockcroft-Gault (CG), MDRD, MDRD simplificada (sMDRD) y fórmulas derivadas del aclaramiento en orina de 24 horas (Aclaramiento de Creatinina –CrCl-, Aclaramiento de Urea –Urea clearance- y media del aclaramiento de ambos –Mean Cr-Ur-)

Subanálisis en función del estado nutricional (Tasa de producción de creatinina –CP-)⁹⁴ y edad

$$CP = (Cr Cl (ml/min) \times Cr (mg/dl)) / 70$$

(a) Estado Nutricional

- Elevada CP > 0,90; n = 44 pacientes
- Bajo CP ≤ 0,90; n = 43 pacientes

(b) Edad

- Edad ≤ 64 años; n = 44 pacientes
- Edad > 64 años; n = 43 pacientes

RESULTADOS

ARE PREDICTION EQUATIONS FOR GLOMERULAR FILTRATION RATE USEFUL FOR THE LONG-TERM MONITORING OF TYPE 2 DIABETIC PATIENTS?

Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2152-2158 (A1)

- La cohorte de pacientes diabéticos tipo 2 fue seguida mediante la determinación del FG isotópico calculado con ^{125}I -iotalamato, una media de $10,2 \pm 2,2$ años (7-15 años). Cada paciente resultó monitorizado durante el período de seguimiento con una media de 6 filtrados glomerulares isotópicos (4-8).
- El valor medio del FG isotópico con ^{125}I -iotalamato durante el periodo de seguimiento fue de $101,8 \pm 35,6$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ (30-225 ml/min/ $1,73\text{m}^2$).
- La exactitud “accuracy” de las diferentes ecuaciones predictivas y del aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas, fue calculado mediante el descenso anual del FG (ml/min/año). Los resultados obtenidos en cada uno de los 3 grupos de estudio: Normofunción renal (FG: 140-90 ml/min/ $1,73\text{m}^2$), Hiperfiltración (FG > 140 ml/min/ $1,73\text{m}^2$) y Enfermedad Renal Crónica estadios 2-3 (FG: 30-89 ml/min/ $1,73\text{m}^2$), son resumidos a continuación.

En el grupo de pacientes diabéticos con Normofunción renal [FG: 140-90 ml/min/1,73m² (294 determinaciones con ¹²⁵I-iotalamato durante el periodo de seguimiento en 47 pacientes diabéticos tipo 2)], la media basal del FG isotópico fue de 115,3 ± 14 ml/min/1,73m² (90-140), con una edad media de 58 ± 8,5 años (31-77 años; 14 hombres /33 mujeres) y un valor medio de creatinina plasmática de 90,1 ± 19,4 μmol/l (53,4-191,8). En este grupo, el descenso medio del FG fue de - 3,0 ± 2,3 ml/min/año. Tal y como se resume en la Tabla A, todas las ecuaciones predictivas resultaron imprecisas en comparación al método isotópico, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas durante el período de seguimiento (p<0,01).

En el grupo de pacientes diabéticos con Hiperfiltración [FG > 140 ml/min/1,73m² (144 determinaciones con ¹²⁵I-iotalamato durante el periodo de seguimiento en 27 pacientes diabéticos tipo 2)], la media basal del FG isotópico fue de 159 ± 18,6 ml/min/1,73m² (140-208,8), con una edad media de 52 ± 9,2 años (31-71 años; 13 hombres/14 mujeres) y un valor medio de creatinina plasmática de 81,3 ± 17,6 μmol/l (35,3-142,3). En este grupo, el descenso medio del FG fue de - 4,8 ± 4,7 ml/min/año. Tal y como se resume en la Tabla A, todas las ecuaciones predictivas resultaron imprecisas en comparación al método isotópico, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas durante el período de seguimiento (p<0,01).

Finalmente, en el grupo de pacientes diabéticos con Enfermedad Renal Crónica estadios 2-3 [FG: 89-30 ml/min/1,73m² (87 determinaciones con ¹²⁵I-iotalamato durante el periodo de seguimiento en 13 pacientes diabéticos tipo 2)], la media basal del FG isotópico fue de 71,2 ± 13,9 ml/min/1,73m² (30-87), con una edad media de 63 ± 7,9

años (44-79 años; 7 hombres/6 mujeres) y un valor medio de creatinina plasmática de $133,4 \pm 50,3 \mu\text{mol/l}$ (51,2-302,3). En este grupo, el descenso medio del FG fue de $-1,4 \pm 1,8 \text{ ml/min/año}$. Tal y como se resume en la Tabla B, ninguna de las ecuaciones predictivas excepto el aclaramiento de creatinina, presentó diferencias estadísticamente significativas respecto al método isotópico ($p > 0,05$). En esta situación clínica, el mejor resultado fue el obtenido por la ecuación MDRD, presentando una estimación del descenso anual del FG de $-1,4 \pm 1,3 \text{ ml/min/año}$ (p: NS) en comparación a la fórmula de Cockcroft-Gault que obtuvo un valor de $-1,0 \pm 0,9 \text{ ml/min/año}$ (p: NS).

Tabla A.- Comparación de las ecuaciones predictivas de los pacientes diabéticos tipo 2 con normofunción renal e hiperfiltración durante el período de seguimiento.

Método de FG	Media del valor basal	Descenso del FG ^b (ml/min/año)	P-value ^c
<i>Normofunción</i> (294 determinaciones; 47 pacientes)			
¹²⁵ I-iotalamato ^a	115,3 ± 14,0	- 3,0 ± 2,3	-
MDRD	67,7 ± 15,0	- 1,0 ± 1,9	0,0005
sMDRD	69,1 ± 15,0	- 0,7 ± 1,5	0,0005
CG	74,1 ± 14,0	- 0,9 ± 1,4	0,0005
100/SCr	102,2 ± 17,2	- 0,3 ± 1,9	0,0005
Aclaramiento Cr	78,1 ± 40,1	+ 0,1 ± 4,9	0,0005
<i>Hiperfiltración</i> (144 determinaciones; 27 pacientes)			
¹²⁵ I-iotalamato ^a	159,0 ± 18,6	- 4,8 ± 4,7	-
MDRD	78,2 ± 16,8	- 0,8 ± 2,3	0,0010
sMDRD	88,5 ± 31,9	- 1,0 ± 2,5	0,0010
CG	98,0 ± 25,3	- 1,2 ± 2,5	0,0015
100/SCr	122,5 ± 37,9	- 0,9 ± 3,1	0,0005
Aclaramiento Cr	77,3 ± 31,4	+ 1,8 ± 9,2	0,0345

^aFG estimado por ¹²⁵I-iotalamato (ml/min/1,73m²)

^bDescenso anual del FG (ml/año) calculado como ml/min/1,73m²/año

^cStudent's t-test: Descenso anual del FG obtenido por diferentes ecuaciones comparado con ¹²⁵I-iotalamato FG [método de referencia (Bonferroni adjusted)]

MDRD (ml/min/1,73m²); sMDRD (ml/min/1,73m²); CG (ml/min/1,73m²); 100/SCr: inversa de la creatinina; Aclaramiento Cr: aclaramiento de creatinina en orina 24 horas (ml/min/1,73m²)

Tabla B.- Comparación de las ecuaciones predictivas de los pacientes diabéticos tipo 2 con Enfermedad Renal Crónica estadios 2-3 durante el período de seguimiento.

Método de FG	Media del valor basal	Descenso del FG ^b (ml/min/año)	P-value ^c
<i>Enfermedad Renal Crónica estadios 2-3 (87 determinaciones; 13 pacientes)</i>			
¹²⁵ I-iotalamato ^a	71,2 ± 13,9	- 1,4 ± 1,8	-
MDRD	52,6 ± 23,8	- 1,4 ± 1,3	1,000
sMDRD	53,7 ± 22,6	- 1,3 ± 1,4	1,000
CG	57,6 ± 20,4	- 1,0 ± 0,9	1,000
100/SCr	79,8 ± 33,9	- 1,0 ± 1,4	1,000
Aclaramiento Cr	68,3 ± 46,2	+ 2,3 ± 8,1	0,0005

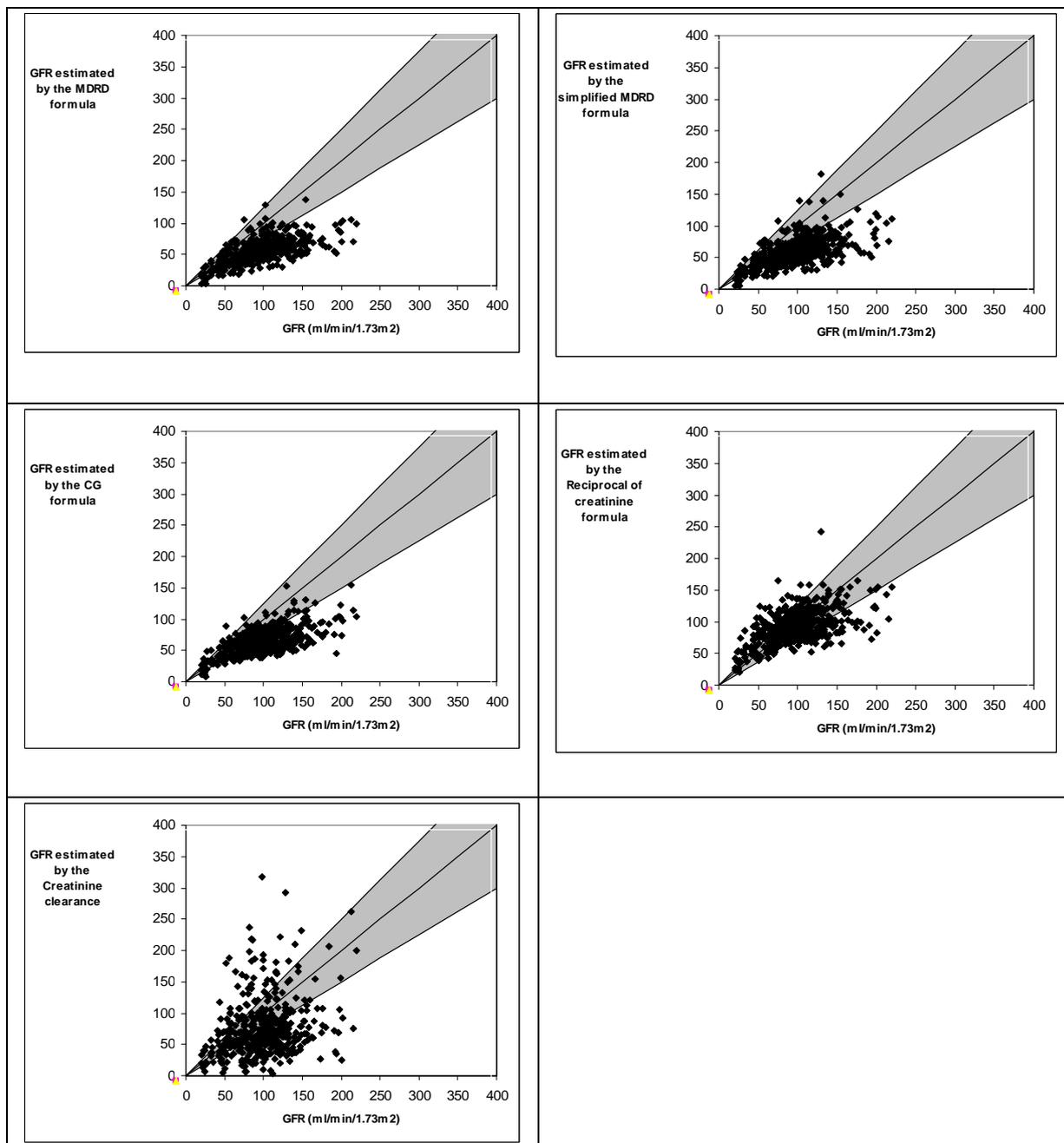
^aFG estimado por ¹²⁵I-iotalamato (ml/min/1,73m²)

^bDescenso anual del FG (ml/año) calculado como ml/min/1,73m²/año

^cStudent's t-test: Descenso anual del FG obtenido por diferentes ecuaciones comparado con ¹²⁵I-iotalamato FG [método de referencia (Bonferroni adjusted)]

MDRD (ml/min/1,73m²); sMDRD (ml/min/1,73m²); CG (ml/min/1,73m²); 100/SCr: inversa de la creatinina; Aclaramiento Cr: aclaramiento de creatinina en orina 24 horas (ml/min/1,73m²)

Figura 1. Representación gráfica entre el aclaramiento de ^{125}I -iotalamato y los cinco métodos indirectos de estimación de la función renal en los 87 pacientes DM2.



El área en color gris representa el error marginal $\pm 30\%$ de la estimación entre los cinco métodos y el ^{125}I -iotalamato (método de referencia). El 95% de distribución de las ecuaciones y el método de referencia, se expresa en porcentaje según el método de Bland-Altman.⁹⁵ MDRD -68,4 a -4,1%, SMDRD -69,1 a -0,4%, CG -63 a 3,5%, Inversa de creatinina -53,8 a 50,1% y Aclaramiento de creatinina -94,5 a 56,6%.

A COMPARISON OF PREDICTION EQUATIONS FOR ESTIMATING GLOMERULAR FILTRATION RATE IN ADULT PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGES 4-5. Effect of Nutritional Status and Age.

Nephron Clin Pract 2006; 104: c160-c168 (A2)

- ***Análisis General*** _____

La media del FG calculado con $^{51}\text{Cr-EDTA}$ fue de $22,2 \pm 6,9$ ml/min/1,73m² (8-30; n = 87 pacientes). En la Tabla C se resume la exactitud “accuracy” (sesgo y precisión) obtenida por las diferentes ecuaciones predictivas y fórmulas derivadas del aclaramiento en orina de 24 horas. Tal y como se observa en los resultados obtenidos, la fórmula de Cockcroft-Gault (CG) y la ecuación MDRD simplificada (sMDRD) fueron las ecuaciones con mayor precisión en la estimación del FG isotópico, obteniendo un sesgo “bias” de $-1,1$ y $-3,8$ ml/min/1,73m² y un coeficiente de concordancia de Lin (Rc)⁹⁶ de 0,52-0,50, respectivamente.

En esta situación clínica, la media del aclaramiento de creatinina y urea (Cr-Ur) en orina de 24 horas, fue la peor fórmula predictiva al presentar un mayor intervalo de confianza y un menor coeficiente de concordancia de Lin.

En la figura 2, se representa gráficamente la exactitud obtenida por las diferentes ecuaciones predictivas del FG mediante la utilización del método de Bland-Altman.⁹⁵

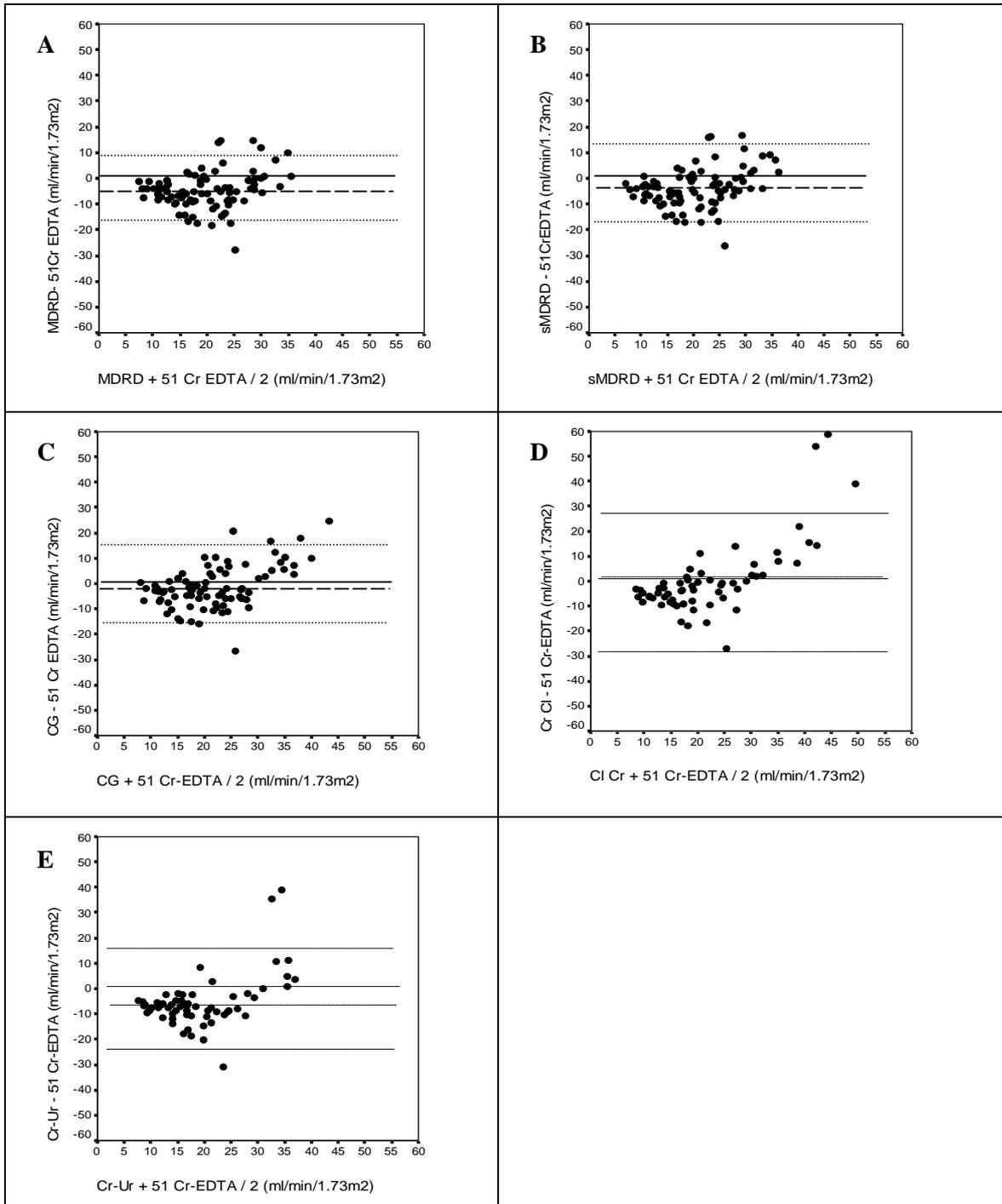
Tabla C.- Análisis general: sesgo “bias”, 95% del intervalo de confianza y coeficiente de concordancia de Lin (Rc)⁹⁶ obtenido entre las diferentes ecuaciones predictivas y el ⁵¹Cr-EDTA. N = 87 pacientes.

Método de FG	FG (media ± DT)	Bias (ml/min 1,73m ²)	95% intervalo de confianza		Lin coef *
			LI	LS	
⁵¹ Cr-EDTA	22,2 ± 6,9 (8-30)				
MDRD	17,4 ± 8,5	- 4,7	- 19,3	9,8	0,47
sMDRD	18,4 ± 9,1	- 3,8	- 19,0	11,2	0,50
CG	21,2 ± 10,6	- 1,1	- 18,5	16,2	0,52
Cr Cl	21,9 ± 15,7	- 0,03	- 28,7	28,6	0,31
Media Cr-Ur	16,5 ± 11,3	- 5,4	- 26,5	15,6	0,32

LI: límite inferior del intervalo de confianza (CI 95%); LS: límite superior del intervalo de confianza (CI 95%). Cr Cl: aclaramiento creatinina (ml/min/1,73m²). Media Cr-Ur: Media del aclaramiento de creatinina-urea (ml/min/1,73m²).

* Coeficiente de concordancia de Lin (Rc).

Figura 2. Representación gráfica según el método de Bland-Altman⁹⁵ entre las ecuaciones predictivas y el ⁵¹Cr-EDTA.



La línea sólida representa la diferencia media obtenida entre cada ecuación predictiva y el método isotópico (sesgo o “bias”). Las líneas discontinuas representan los intervalos de confianza (IC 95%). (a) MDRD. (b) sMDRD. (c) CG fórmula. (d) Cr Cl. (e) Media Cr-Ur.

- ***Evaluación según el Estado Nutricional*** _____

En el análisis de los pacientes con alta tasa de producción de creatinina ($CP > 0,90$; $n = 44$), el valor obtenido con $^{51}\text{Cr-EDTA}$ fue de $23,5 \pm 7,3 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (11-30). En este subgrupo de pacientes, la fórmula de Cockcroft-Gault (CG) y la ecuación MDRD simplificada (sMDRD) fueron las ecuaciones con mayor precisión respecto al método isotópico, obteniendo un sesgo “bias” de 1,2 y $- 2,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$ y un Rc de 0,54-0,53, respectivamente. La media del aclaramiento de creatinina y urea (Cr-Ur) en orina de 24 horas, fue la fórmula predictiva con mayor imprecisión, obteniendo un sesgo de $6,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$ y un Rc de 0,22.

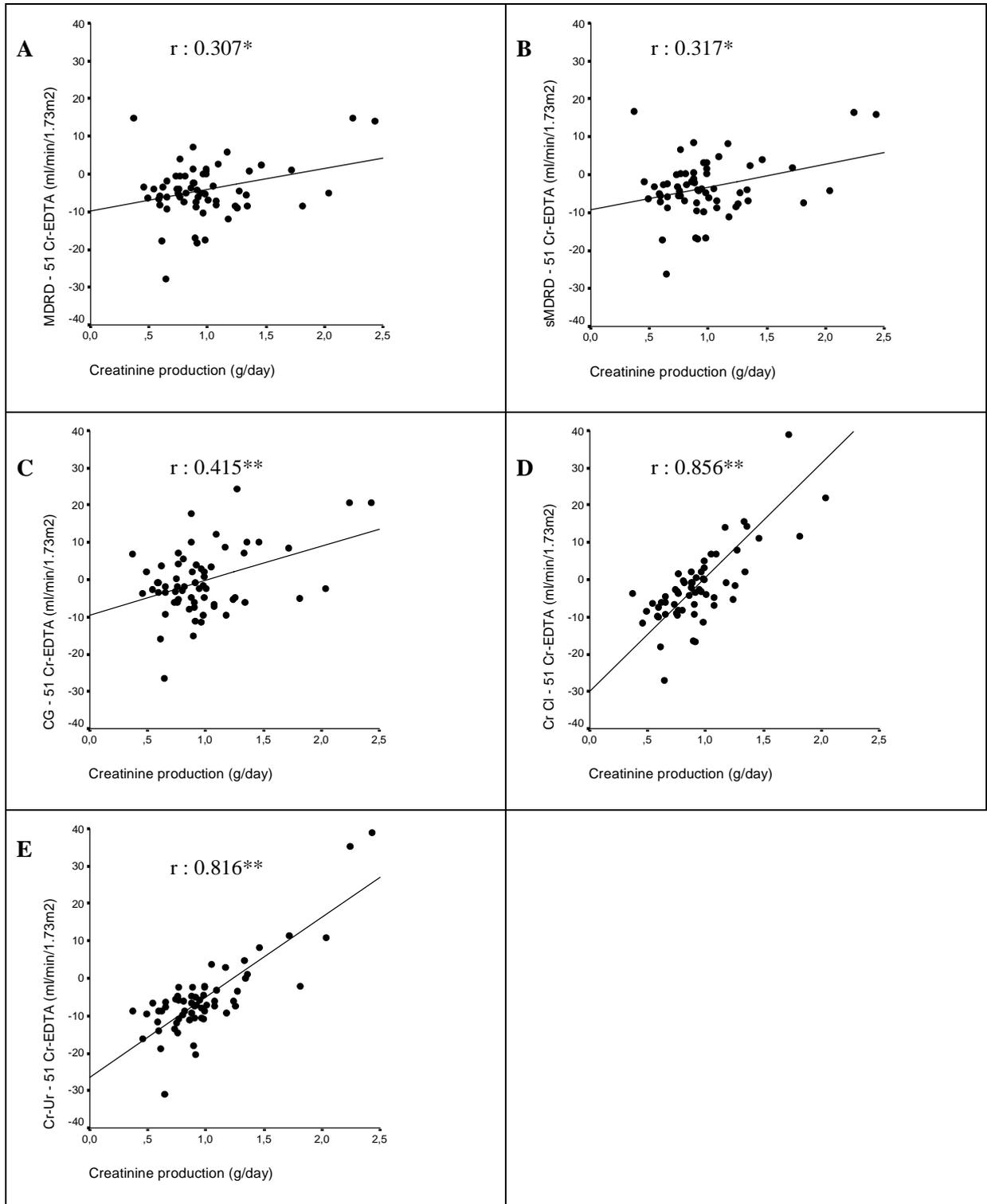
En el análisis de los pacientes con baja tasa de producción de creatinina ($CP \leq 0,90$; $n = 43$), el valor obtenido con $^{51}\text{Cr-EDTA}$ fue de $20,4 \pm 6,2 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (10-30). En esta situación clínica, todas las ecuaciones predictivas infraestimaron significativamente el valor obtenido por la técnica isotópica. El sesgo obtenido con la fórmula de Cockcroft-Gault (CG) fue de $- 2,2 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (Rc 0,29) y con la ecuación MDRD simplificada (sMDRD) de $- 4,0 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (Rc 0,35). En esta situación, la media del aclaramiento de creatinina y urea (Cr-Ur) en orina de 24 horas, fue la fórmula predictiva con mayor imprecisión, obteniendo un sesgo de $- 10,1 \text{ ml/min/1,73m}^2$ y un Rc de 0,14.

En la figura 3, se representan gráficamente las correlaciones obtenidas entre los sesgos de las diferentes ecuaciones predictivas y la tasa de producción de creatinina (CP).

Todos los resultados fueron marcadamente positivos y estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

En conclusión, el deficiente estado nutricional dificulta, sino impide, la correcta interpretación y aplicación de las diferentes ecuaciones predictivas del filtrado glomerular.

Figura 3. Correlaciones entre el estado nutricional (CP) y los sesgos obtenidos por las diferentes ecuaciones predictivas del filtrado glomerular.



* $p < 0,05$ y ** $p < 0,01$.

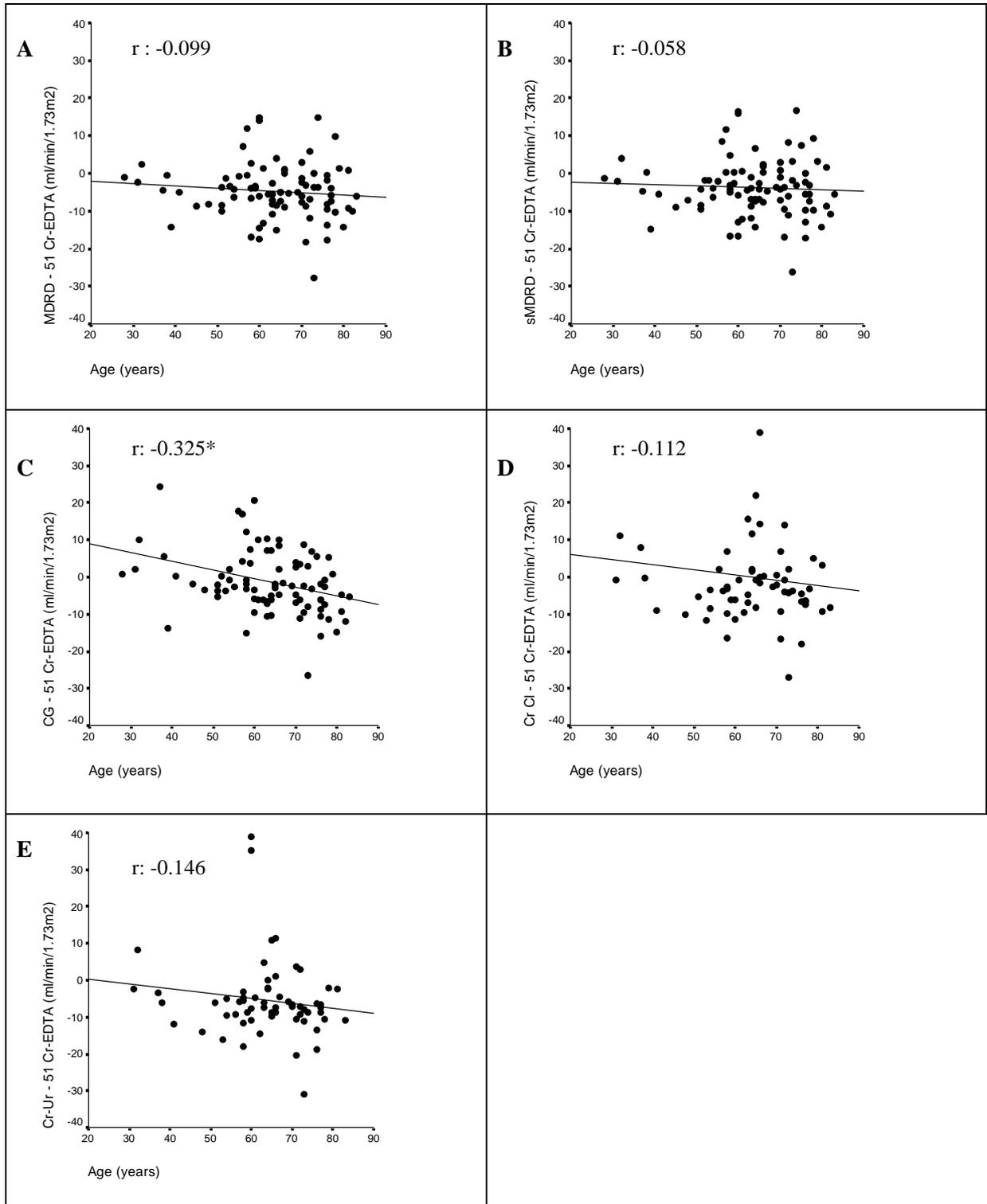
- ***Evaluación según la edad*** _____

En el análisis de los pacientes con edad \leq 64 años (n = 44 pacientes), el FG isotópico fue de $21,4 \pm 7$ ml/min/1,73m² (8-30). En esta situación, las ecuaciones predictivas con mayor precisión fueron la fórmula de Cockcroft-Gault (CG) y la ecuación MDRD simplificada (sMDRD), obteniendo un sesgo “bias” de 1,1 y - 3,6 ml/min/1,73m² y un Rc de 0,50-0,49, respectivamente. La media del aclaramiento de creatinina y urea (Cr-Ur) en orina de 24 horas, fue la fórmula predictiva con mayor imprecisión, obteniendo un sesgo de - 8,7 ml/min/1,73m² y un Rc de 0,21.

En el grupo de pacientes con edad $>$ 64 años (n = 43 pacientes), el valor del FG calculado con ⁵¹Cr-EDTA fue de $22,9 \pm 6,8$ ml/min/1,73m² (10-30). En esta situación clínica, las ecuaciones predictivas con mayor precisión fueron la fórmula de Cockcroft-Gault (CG) y la ecuación MDRD simplificada (sMDRD), obteniendo un sesgo de - 3,6 y - 4,1 ml/min/1,73m² y un Rc de 0,56-0,51, respectivamente. La media del aclaramiento de creatinina y urea (Cr-Ur) en orina de 24 horas, resultó nuevamente la fórmula predictiva con mayor imprecisión, obteniendo un sesgo de - 13,2 ml/min/1,73m² y un Rc de 0,16.

En la figura 4, se representan gráficamente las correlaciones obtenidas entre los sesgos de las diferentes ecuaciones predictivas y la edad. A mayor edad, las ecuaciones predictivas resultan más imprecisas por infraestimar en mayor medida el valor del FG calculado mediante la aplicación de técnicas isotópicas.

Figura 4. Correlaciones entre la edad y los sesgos obtenidos por las diferentes ecuaciones predictivas del filtrado glomerular.



* $p < 0.01$.

Considerando las limitaciones existentes en la aplicación de las ecuaciones predictivas en situaciones extremas de estado nutricional y edad, se realizó un subanálisis del grupo de estudio en función de estos dos factores. En el análisis del subgrupo de pacientes con un CP elevado y edad ≤ 64 años (n = 13 pacientes), las ecuaciones predictivas con mayor precisión fueron la ecuación MDRD simplificada (sMDRD) y la fórmula de Cockcroft-Gault (CG), obteniendo un sesgo de $-2,0$ y $-4,0$ ml/min/1,73m² y un Rc de 0,50, respectivamente. En el análisis de los pacientes con menor CP y edad > 64 años (n = 14 pacientes), todas las ecuaciones predictivas infraestimaron el método isotópico en mayor o menor medida, con unos sesgos de $-5,3$ (sMDRD), $-6,0$ (CG) y $-11,6$ ml/min/1,73m² (Cr-Ur) y Rc $< 0,20$.

DISCUSIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) representa actualmente un importante problema de salud de ámbito mundial. Los datos del Registro de Enfermos Renales de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) coinciden en señalar que España se encuentra entre los países europeos con una mayor prevalencia de ERC terminal, factor estrechamente relacionado con la mayor longevidad de la población actual y la mayor prevalencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial.⁹⁷ Según los resultados preliminares del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España), diseñado para conocer la prevalencia de la ERC en España, aproximadamente el 11% de la población adulta sufre algún grado de ERC.⁹⁸

La presencia de ERC se relaciona con un riesgo elevado de insuficiencia renal crónica terminal, enfermedad cardiovascular y mortalidad. Distintos estudios han evidenciado la existencia de una relación directa entre aparición de eventos cardiovasculares y riesgo de mortalidad en individuos con una disminución, incluso moderada, de la función renal; este riesgo aumenta gradualmente a medida que se deteriora el filtrado glomerular.⁹⁹⁻¹⁰¹

Por otra parte, la ERC presenta unos costes económicos importantes que se calcula superan los 800 millones de euros al año en España. Todo ello ha generado un creciente interés de los sistemas sanitarios por el diagnóstico y tratamiento precoz de la ERC dando lugar a iniciativas paralelas de ámbito internacional.¹⁰²⁻¹⁰⁸

La estimación de la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) representa un parámetro de vital importancia para establecer una clasificación homogénea, un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado en cada uno de los diferentes estadios de la Enfermedad Renal Crónica.^{2, 3}

En base a las importantes limitaciones para la estimación del Filtrado Glomerular (FG) mediante la aplicación de las técnicas isotópicas e imprecisiones asociadas a la utilización de la creatinina plasmática, se han desarrollado a partir de grandes estudios epidemiológicos diferentes fórmulas predictivas que intentan relacionar matemáticamente diferentes variables sociodemográficas, analíticas y nutricionales para el cálculo de la función renal. Actualmente representan los métodos más sencillos, económicos y recomendados para la estimación del funcionalismo renal. Estas ecuaciones tratan de obtener una estimación del FG a partir de la concentración de creatinina sérica, y de algunas variables demográficas y antropométricas (edad, sexo, peso, talla y etnia), obviando la necesidad de recoger la orina de 24 horas. Las ecuaciones de estimación del FG son más exactas y precisas que la valoración exclusiva a partir de la creatinina.

Entre más de 40 ecuaciones de estimación del FG publicadas hasta la fecha, las más conocidas y validadas en distintos grupos poblacionales son la fórmula de Cockcroft-Gault⁸⁷ y la ecuación del estudio MDRD “Modification of Diet in Renal Disease”.⁸⁹

En los últimos años, sobre todo a raíz de la divulgación de las guías K/DOQI,² se han publicado numerosos estudios que tratan de valorar el comportamiento de ambas ecuaciones en distintos grupos poblacionales de los utilizados para la obtención de las mismas. Los resultados obtenidos por los diferentes estudios varían en función de las características de la población estudiada, de la técnica “patrón oro” utilizada para valorar el FG y sobre todo del método de determinación de la creatinina plasmática.

- **ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR EN DISTINTOS GRUPOS POBLACIONALES**

En los últimos años se han publicado diferentes estudios que evalúan la capacidad predictiva de estas fórmulas en distintos grupos poblacionales y diferentes rangos de FG. La metodología estadística utilizada por la mayoría de estos trabajos, puede resumirse principalmente en tres parámetros:

1. Sesgo (“Bias”): representa la diferencia entre la estimación (ecuación predictiva) y la medida del FG (método isotópico). En algunos estudios se expresa como porcentaje y en otros en forma de valor absoluto.
2. R^2 (“R-square statistic”): representa el porcentaje de la variación del FG obtenida mediante la utilización de las fórmulas predictivas explicada por el FG estimado por el método isotópico. Resulta un parámetro útil para establecer las comparaciones entre los valores medidos dentro de un estudio así como la precisión en la población estudiada.
3. Exactitud al 30% de la estimación (“Accuracy 30%”): representa el porcentaje de las estimaciones del FG obtenidas mediante la aplicación de las ecuaciones predictivas respecto al método isotópico con un margen de error del $\pm 30\%$ (P_{30}).

Las guías K/DOQI² establecieron este parámetro como estándar apropiado de la exactitud recomendada para las ecuaciones, reconociendo que una predicción más

exacta no era posible y asumiendo que la toma de decisiones clínicas no debería cambiar al establecerse diferencias porcentuales más pequeñas respecto a la estimación del FG.

PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La ecuación del estudio americano MDRD,⁸⁹ fue desarrollada en una población con Enfermedad Renal Crónica (ERC) con estadios 3 y 4 (FG: 40 ml/min/1.73m²).

En las Tablas 7 y 8, se resumen los resultados obtenidos por los principales estudios que analizan la aplicación de las diferentes ecuaciones predictivas en pacientes con enfermedad renal. En el estudio publicado por Lewis et al.¹⁰⁹ realizado sobre población afro-americana con ERC e hipertensión arterial, la ecuación MDRD obtuvo un bajo sesgo (“bias”) y una elevada exactitud “accuracy” en la estimación del FG isotópico. En el análisis de los pacientes de la clínica Mayo con ERC,¹¹⁰ esta fórmula obtuvo un sesgo de -6,2% pero con una aceptable precisión (R²: 0,79) y exactitud (P₃₀: 75%).

Tres importantes estudios poblacionales fueron publicados en el año 2005 en pacientes con ERC. En el análisis de los 249 pacientes diabéticos y 579 no diabéticos de Poggio et al.⁹² la ecuación del estudio MDRD obtuvo un menor sesgo y una mejor precisión en comparación a la fórmula de Cockcroft-Gault. A pesar de ello, entre los resultados generales cabe remarcar como la exactitud global en la estimación resultó inferior en el subgrupo de los pacientes diabéticos. Froissart et al.¹¹¹ analizaron a dos subgrupos que incluyeron a 2095 pacientes franceses con ERC y potenciales donantes renales. Se utilizaron métodos de calibración para la determinación de la creatinina plasmática, y se demostró como la ecuación MDRD se ajustaba más correctamente a los diferentes

rangos de FG. En el subgrupo de los 1051 pacientes con ERC definidos por un FG inferior a $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, el sesgo resultó de $1,3 \text{ ml/min/1,73m}^2$ y la exactitud (P₃₀) del 83%. En el análisis de los subgrupos de Cirillo et al.¹¹² realizado en 380 pacientes, se demostró como la fórmula de Cockcroft-Gault infraestimaba al FG isotópico en el grupo de pacientes con mayor edad y lo sobrestimaba en aquellos con mayor índice de masa corporal (IMC). La aplicación de la ecuación MDRD simplificada en poblaciones con ERC conocida o pacientes remitidos por un deterioro de la función renal, obtuvo un menor sesgo, una razonable precisión y una aceptable exactitud en comparación a la fórmula de Cockcroft-Gault. Zuo et al.¹¹³ analizaron el comportamiento de las fórmulas predictivas en población China con ERC. En dicho estudio no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la estimación del FG isotópico entre la fórmula de Cockcroft-Gault y la ecuación del estudio MDRD.

Enfermedad Renal Crónica Severa

Kuan et al.⁹³ analizaron a 26 pacientes no diabéticos con ERC terminal con un FG isotópico de $8,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (2,2-18,8). En dicho estudio la ecuación del estudio MDRD fue superior a la fórmula de Cockcroft-Gault. El MDRD obtuvo un sesgo de 1 ml/min/1,73m^2 (10%) inferior al aclaramiento de Inulina. A diferencia la fórmula de Cockcroft-Gault sobrestimó en un 35% el método isotópico. Resultados similares, también se obtuvieron con la utilización de la ecuación MDRD en el análisis de 79 pacientes checoslovacos con ERC estadio 4 (FG isotópico: $19 \text{ ml/min/1,73m}^2$).¹¹⁴

En el estudio transversal de Poggio et al.⁹² se analizaron un total de 1285 pacientes, 828 con ERC estadios 3-4 (FG calculado mediante ¹²⁵I-iotalamato de $32 \pm 28 \text{ ml/min/1,73m}^2$) y 457 potenciales donantes renales. Entre los pacientes con FG inferior

a 60 ml/min/1,73 m², la ecuación MDRD resultó superior a la fórmula de Cockcroft-Gault, obteniendo un menor sesgo (-0,5 versus 3,5 ml/min/1,73m²) y una mejor exactitud (P₃₀) (71 versus 60%), en comparación al método isotópico. Resultados similares se obtuvieron en el subanálisis de los 279 pacientes diabéticos con ERC de esta cohorte. La aplicación de las ecuaciones predictivas resultó limitada en el análisis del subgrupo de pacientes sanos con normofunción renal.

Tanto en nuestro estudio (A2) como en el de Barroso et al.¹¹⁵ realizados en pacientes caucasianos con ERC estadios 4-5, no se encontró que la nueva ecuación del estudio MDRD fuera superior a la fórmula de Cockcroft-Gault en la estimación del FG isotópico. Las diferencias obtenidas en relación a los otros estudios, podrían explicarse por diferentes factores tales como diferentes grados de ERC, pacientes no caucasianos, menor edad y diferencias significativas en relación a los parámetros antropométricos y nutricionales. Sin embargo y de acuerdo a los resultados de Poggio et al.⁹² y en base a nuestro estudio (A2), creemos interesante y útil la aplicación de la ecuación MDRD en el grupo de pacientes adultos con ERC moderada-avanzada con buen estado nutricional.

Algunos estudios como el de Beddhu et al.⁹⁴ realizado en pacientes afro-americanos con ERC avanzada, sugieren que la ecuación MDRD no resulta mejor ecuación en pacientes con mal estado nutricional. En este sentido Poggio et al.¹¹⁶ también analizaron la aplicación de las ecuaciones predictivas en una cohorte de 107 pacientes hospitalizados con ERC avanzada (FG: 17 ml/min/1,73m²). La ecuación del estudio MDRD resultó superior a la fórmula de Cockcroft-Gault en la estimación del FG

isotópico, obteniendo un sesgo de 6,8 ml/min/1,73m² y una precisión de 0,71. Especial énfasis merece, remarcar que la capacidad predictiva resultó peor en el subgrupo de pacientes con un cociente BUN/Creatinina superior a 20. La mayoría de estos sujetos se encontraban ingresados en la unidad de cuidados intensivos (54 versus 28%) y tenían una menor masa muscular y peor estado nutricional. Al igual que otros estudios,¹¹⁷ la aplicación de las fórmulas predictivas resulta inacurada en este subgrupo de pacientes en base al desequilibrio en la tasa de producción de creatinina secundaria a diferentes procesos patológicos agudos y mayor deterioro de los parámetros antropométricos y nutricionales.

En esta línea y de acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro estudio (A2), resulta imprescindible conocer el estado nutricional de nuestros pacientes con ERC avanzada en base a las limitaciones existentes en la aplicación de estas fórmulas en situaciones de mal estado nutricional (menor masa muscular) con o sin edad avanzada. En este sentido cabe remarcar que un número considerable de pacientes ancianos tienen una disminución de la masa muscular, no solamente debido a una reducción de la ingesta proteica sino también a una menor actividad física y limitación funcional. Diferentes trabajos,^{118, 119} han evidenciado la importancia del análisis de la masa muscular y su influencia respecto a las variables demográficas y antropométricas utilizadas por las ecuaciones predictivas respecto a la estimación del filtrado glomerular. Otros estudios,¹²⁰ realizados en pacientes ancianos con ERC moderada (FG: 53,3 ml/min/1,73m²), tampoco han demostrado que la nueva ecuación MDRD resulte mejor que la fórmula de Cockcroft-Gault en la estimación del filtrado glomerular.

Estas consideraciones resultan de vital importancia, si consideramos los datos actuales del registro de enfermos renales de Cataluña¹¹ que muestran un aumento progresivo en

la edad de los pacientes que inician diálisis. La aplicación errónea de estas fórmulas en este subgrupo poblacional, puede implicar importantes errores de programación en cuanto a la preparación e inicio del tratamiento renal sustitutivo.

PACIENTES DIABÉTICOS

La diabetes mellitus (DM) representa en la actualidad un importante problema socio-sanitario de ámbito mundial, ya que su prevalencia se estima en torno a los 140 millones de pacientes.¹²¹ Algunos estudios recientes, han reportado que podría englobar hasta el 4,4% de la población mundial en el año 2030, representando una prevalencia aproximada de 366 millones de personas.¹²² La nefropatía diabética, representa en los países desarrollados la primera causa de insuficiencia renal crónica terminal con requerimientos de tratamiento renal sustitutivo. En Estados Unidos, esta cifra se encuentra cercana al 44,4%, mientras que según los datos del registro catalán, la incidencia y prevalencia se sitúan en nuestro ámbito asistencial en torno al 22 y 12% respectivamente.¹¹

El incremento de la excreción de albúmina urinaria en el rango de microalbuminuria se ha considerado el marcador más precoz de afectación renal, además de un marcador de riesgo vascular.¹²³ Es bien conocido como la existencia de albuminuria en los pacientes diabéticos representa un importante factor de riesgo evolutivo y de morbimortalidad cardiovascular, fundamentalmente cuando coexiste con una disminución del filtrado glomerular.¹²⁴

Aunque la excreción de albúmina urinaria (EAU) es la clave del diagnóstico de la nefropatía diabética, hasta un 30% de diabéticos tipo 2 normoalbuminúricos¹²⁵ pueden tener una tasa de filtrado glomerular (TFG) inferior a 60 ml/min. El filtrado glomerular

es un excelente indicador de masa renal funcionante, con valores por debajo de 65 ml/min/1,73m² siendo capaces de producir un incremento de eventos vasculares.¹²⁶ Por ello la “American Diabetes Association” (ADA) recomienda la determinación simultánea de la EUA y de la TFG como herramientas de cribaje de afectación renal.¹²⁷ Así pues, no existe duda alguna de que la detección y monitorización precoz de la función renal en los pacientes diabéticos, implica un beneficio asistencial derivado de la implantación precoz de aquellas medidas terapéuticas encaminadas a retrasar la evolución de la enfermedad renal.¹²⁸⁻¹³¹

En las Tablas 9 y 10, se resumen los resultados obtenidos por los principales estudios que analizan la aplicación de las diferentes ecuaciones predictivas en pacientes diabéticos.

Existen tres grandes estudios poblacionales de corte transversal, que analizan la aplicación de las ecuaciones predictivas del FG en pacientes con diabetes mellitus. Los estudios de Poggio et al.⁹² y Rigalleau et al.¹³² realizados en diabéticos con insuficiencia renal, concluyeron que la ecuación MDRD resulta superior a la fórmula de Cockcroft-Gault en la estimación del FG. En el análisis de los 249 pacientes diabéticos de Cleveland⁹² con un FG medio de 24 ml/min/1,73m², el sesgo obtenido con la ecuación MDRD fue de tan solo un 1% respecto al método isotópico. Una de las principales limitaciones en la aplicación de la fórmula de Cockcroft-Gault en este subgrupo de pacientes, fue la sobrestimación de la función renal en relación al índice de masa corporal (IMC).

En este sentido el estudio de Rigalleau et al.⁸⁸ demostró como la fórmula de Cockcroft-Gault producía una sobrestimación del FG con un sesgo próximo al 15% de los pacientes diabéticos con sobrepeso y del 55% en los obesos. La estimación del FG obtenido mediante la ecuación MDRD no se modificó en relación al peso corporal.

En un pequeño estudio de corte transversal realizado por Vervoort et al.¹³³ se comparó la aplicación de las ecuaciones predictivas en 46 pacientes diabéticos tipo 1 no complicados. En los sujetos con normofunción renal e hiperfiltración, no se evidenció que la ecuación del estudio MDRD fuera superior a la fórmula de Cockcroft-Gault en la estimación de la función renal. En el “Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)”, Ibrahim et al.¹³⁴ compararon la ecuación MDRD respecto a la fórmula de Cockcroft-Gault en la estimación del FG calculado mediante aclaramiento de Iotalamato. En los pacientes con valores normales de creatinina, la ecuación MDRD infraestimó al FG isotópico y por lo tanto su aplicación resultó limitada para la detección precoz de caídas iniciales de la función renal. En este sentido Perkins et al.¹³⁵ publicaron un estudio de 4 años de seguimiento realizado en 30 pacientes diabéticos tipo 2 con normofunción renal e hiperfiltración. El FG fue calculado mediante el aclaramiento de Iotalamato y se comparó la capacidad predictiva de las ecuaciones convencionales respecto a la Cistatina C en la monitorización ambulatoria del funcionalismo renal. Según los resultados obtenidos en este estudio, la Cistatina C fue un marcador más precoz para la detección de pérdidas iniciales de la función renal.

En el estudio original de Levey et al.⁸⁹ para la validación de la ecuación MDRD no se especificó el número de pacientes diabéticos tipo 2 entre los 558 con insuficiencia

renal. El mismo autor sugiere la necesidad de realizar diferentes estudios encaminados a evaluar el comportamiento de esta ecuación en este subgrupo de pacientes.

Existen muy pocos estudios de seguimiento descritos en la literatura, que tengan como principal objetivo analizar la capacidad predictiva de las ecuaciones durante la monitorización de una cohorte de pacientes diabéticos tipo 2. En este sentido y de acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro estudio (A1) realizado en 87 pacientes diabéticos tipo 2 con una media de seguimiento a 10 años y 525 determinaciones isotópicas, la aplicación de las ecuaciones predictivas no resulta útil en situaciones de normofunción renal e hiperfiltración. Es a partir de ERC estadios 2-3 (FG: 89-30 ml/min/1,73m²), cuándo la ecuación MDRD puede comenzarse a utilizar para la monitorización ambulatoria en este subgrupo de pacientes.

De acuerdo con esta línea Rossing et al.¹³⁶ publicaron también en el año 2006 un estudio de seguimiento sobre la aplicación de las ecuaciones predictivas en una doble cohorte de 156 pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria y 227 con proteinuria establecida. En el subgrupo de pacientes diabéticos con microalbuminuria el seguimiento medio fue de 8 años y el FG basal calculado mediante ⁵¹Cr- EDTA de 117 ± 24 ml/min/1,73m². La función renal estimada mediante la ecuación MDRD fue de 92 ± 20 ml/min/1,73m² y con la fórmula de Cockcroft-Gault de 103 ± 24 ml/min/1,73m², ambas con diferencias estadísticamente significativas respecto al método isotópico (p<0,001). En el subgrupo de pacientes diabéticos con proteinuria establecida el seguimiento medio fue de 6,5 años y el FG isotópico basal de 84 ± 30 ml/min/1,73m². La función renal estimada por el MDRD y el Cockcroft-Gault fue de 73 ± 24

ml/min/1,73m², ambas con diferencias estadísticamente significativas respecto al método isotópico ($p < 0,001$). La caída anual calculada mediante el FG isotópico fue de $-5,2 \pm 4,1$ ml/min/año. La estimación obtenida mediante el MDRD fue de $-4,2 \pm 3,8$ ml/min/año y con el Cockcroft-Gault de $-4,6 \pm 4,1$ ml/min/año, ambas con diferencias estadísticamente significativas respecto al ⁵¹Cr-EDTA ($p < 0,001$).

La detección de un FG inferior a 60 ml/min, resulta el marcador clínico más sensible para establecer la transición entre los estadios 2 y 3 de ERC. En este subgrupo de pacientes, la capacidad para detectar un FG < 60 ml/min fue del 51% con la ecuación MDRD y del 66% con la fórmula de Cockcroft-Gault. Por lo tanto y a modo de conclusión, la aplicación de dichas fórmulas predictivas resultó inexacta durante la monitorización ambulatoria de pacientes diabéticos tipo 2 con normofunción renal e hiperfiltración. En pacientes con nefropatía diabética establecida y ERC estadio 2, las ecuaciones predictivas infraestimaron significativamente el valor del FG isotópico.

Al igual que otros estudios,¹³⁷ encontramos que los pacientes diabéticos con hiperfiltración tenían una mayor caída del FG en comparación a los normofiltradores (A1), implicando un mayor deterioro de la función renal y peor pronóstico evolutivo. En base a las importantes limitaciones en la aplicación de estas fórmulas en pacientes diabéticos tipo 2 con normofunción renal e hiperfiltración, un reciente estudio de Rigalleau et al.¹³⁸ sugiere que la nueva ecuación de la Clínica Mayo “Mayo Clinic Quadratic equation” (MCQ)¹¹⁰ podría estimar de una forma más precisa el FG en este subgrupo de pacientes.

MCQ: $\exp [1,911 + 5,249 / \text{SCr} - 2,114 / \text{SCr}^2 - 0,00686 \times \text{edad (años)} - 0,205 \text{ sí femenino}]$.

SCr: creatinina plasmática (mg/dl). Si $\text{SCr} < 0,8 \text{ mg/dl}$, utilizar 0,8 para la SCr.

En este estudio de corte transversal se analizaron un total de 200 pacientes diabéticos con un FG medio de $56,5 \pm 34,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$ calculado mediante $^{51}\text{Cr-EDTA}$. La fórmula de Cockcroft-Gault sobrestimó la función renal en relación al peso corporal (30% en los diabéticos obesos). Las diferencias absolutas respecto al método isotópico fueron inferiores con las ecuaciones MDRD y MCQ en comparación a la fórmula de Cockcroft-Gault. Estas dos fórmulas clasificaron correctamente el 65% de los pacientes diabéticos según el estadio de ERC (Cockcroft-Gault: 55%; $p < 0,05$). A diferencia de la ecuación del estudio MDRD, la ecuación de la Clínica Mayo (MCQ) no infraestimó el valor del FG en los pacientes con normofunción renal e hiperfiltración glomerular. A pesar de que resultan necesarios la realización de un mayor número de estudios encaminados al análisis de esta ecuación, podría resultar interesante su aplicación en pacientes diabéticos sin ERC, reservándose la utilización de la ecuación MDRD cuando la TFG resulte inferior a $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

PACIENTES TRASPLANTADOS

En el trasplante renal, como en el resto de pacientes con insuficiencia renal resulta imprescindible el poder disponer de métodos de medida de la función renal cómodos y fiables, que permitan detectar el FG, la velocidad de progresión del fallo renal o el momento adecuado en el que se debe iniciar el tratamiento renal sustitutivo. La importancia de una correcta medición del FG para iniciar diálisis, se relaciona

inversamente con la morbimortalidad y los días de ingreso hospitalario.¹³⁹ En los pacientes con trasplante renal podemos encontrar determinadas situaciones clínicas de “hipercatabolismo”, como las infecciones frecuentes o los episodios de rechazo renal, en tales circunstancias no resulta infrecuente la existencia de alteraciones en la masa muscular secundarias a situaciones de desnutrición o a la utilización de corticoesteroides. En estos casos las alteraciones en los valores de creatinina sérica dificultan la aplicación y la interpretación de las diferentes fórmulas predictivas del FG.¹⁴⁰ Durante el primer año tras el trasplante renal existen determinadas variaciones en la composición corporal que afectan a la masa muscular en relación al sexo, la ingesta calórica, las dosis de esteroides y la aparición de rechazo agudo y necrosis tubular.¹⁴¹ Nankivell et al.¹⁴⁰ desarrollaron una fórmula en trasplantados renales que se correlacionaba con el FG medido por los valores de creatinina y urea plasmáticas, el peso, la altura y el sexo. Se han llevado a cabo pocos estudios para conocer cuál es la mejor fórmula para estimar el FG en este subgrupo de pacientes.¹⁴¹⁻¹⁴³ Diferentes estudios,¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ realizados en pacientes portadores de un trasplante renal y ERC estadios 3-4, han evidenciado la superioridad de la ecuación del estudio MDRD en la estimación de la función renal. En el trabajo realizado por Mariat et al.¹⁴⁵ se analizaron 284 trasplantados renales franceses con un total de 476 determinaciones isotópicas calculadas mediante aclaramiento de Inulina. El FG isotópico fue de 47 ml/min/1,73m² (rango: 15-85 ml/min/1,73m²). La ecuación MDRD simplificada resultó superior a la fórmula de Cockcroft-Gault, resultando el sesgo obtenido del 8,1 y 14%, respectivamente. La exactitud respecto al método isotópico (P₃₀) fue del 73% para la ecuación del estudio MDRD y del 59% para la fórmula de Cockcroft-Gault. En el análisis de 95 trasplantados renales alemanes¹⁴⁶ con un FG isotópico calculado

mediante $^{99}\text{Tc-DTPA}$ de $37 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (rango: $12\text{-}71 \text{ ml/min/1,73m}^2$), la ecuación MDRD resultó sustancialmente superior a la fórmula de Cockcroft-Gault en términos de sesgo, precisión y exactitud.

Por el contrario, la aplicación de las formulas predictivas en pacientes con trasplante renal y filtrados glomerulares superiores a 60 ml/min , resulta limitada.¹⁴⁷ Son necesarios la realización de un mayor número de estudios controlados y multicéntricos que tengan como principal objetivo analizar las variables socio-demográficas, antropométricas, nutricionales y analíticas con mayor peso específico respecto a la estimación del FG en este subgrupo de pacientes. Estos estudios deberán ir encaminados a establecer nuevas fórmulas para estimar la función renal en pacientes con trasplante renal normofuncionante.

PACIENTES CON HIPERFILTRACIÓN GLOMERULAR Y NORMOFUNCIÓN RENAL

Diferentes estudios realizados en pacientes sin ERC como diabéticos tipo 1 normoalbuminúricos o potenciales donantes renales, han evidenciado que la aplicación del MDRD y del Cockcroft-Gault resulta menos precisa en la estimación de la función renal. En estos individuos una estimación del FG inferior a los $90 \text{ ml/min/1,73m}^2$, generalmente suele infraestimar el verdadero valor del funcionalismo renal. Así pues, la aplicación de dichas fórmulas predictivas resulta limitada para valorar y cuantificar la magnitud de la hiperfiltración o las caídas del FG en torno a los $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$.¹⁴⁸⁻

¹⁵⁰ La aplicación de estos métodos de estimación en este grupo de pacientes induce a la existencia de un número no despreciable de falsos positivos, es decir individuos

diagnosticados erróneamente de ERC. A pesar de ello, la existencia de un FG inferior a 60 ml/min/1,73m² en población general con insuficiencia renal, se asocia a un riesgo más elevado de presentar eventos de tipo cardiovascular.^{151, 152} Así pues y de acuerdo a estas limitaciones prácticas, resulta incorrecto metodológicamente la elaboración de estudios epidemiológicos en pacientes sin insuficiencia renal, que utilicen fórmulas predictivas con el objetivo de establecer la estratificación de los diferentes estadios de ERC y sus posibles asociaciones con factores de riesgo cardiovasculares.^{153, 154}

Donantes de Trasplante Renal

La estimación del FG resulta un parámetro imprescindible y rutinario en el estudio de pacientes potenciales para un trasplante renal. Diferentes estudios han puesto de manifiesto como la aplicación de las ecuaciones predictivas en pacientes sin enfermedad renal crónica, infraestima la verdadera función renal.^{92, 110, 155-157} Esta infraestimación resulta variable en función de los diferentes estudios analizados, así pues la ecuación del estudio MDRD infraestimó el FG en un 29% en el análisis de la población de la clínica Mayo¹¹⁰ y en un 9% de la cohorte de Cleveland.⁹² Una de las principales razones que pueden explicar estos resultados, es la utilización de diferentes métodos de laboratorio para la calibración de la creatinina plasmática. Por dicho motivo y en base a las recomendaciones actuales de las guías clínicas, se aconseja la aplicación de fórmulas derivadas del aclaramiento en orina de 24 horas (aclaramiento de creatinina), para realizar el estudio inicial del FG en este subgrupo de pacientes. Si bien y de acuerdo a las limitaciones metodológicas y errores asociados a estos métodos, sería más recomendable la aplicación de técnicas isotópicas.

ESTUDIO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN GENERAL

Existen muy pocos estudios que analicen en población general la relación entre la función renal y la aparición de patología cardiovascular en potenciales donantes renales. Con este objetivo principal, Verhave et al.¹⁵⁸ analizaron en el año 2005 el riesgo cardiovascular existente en un subgrupo de 850 pacientes con un valor de creatinina plasmática inferior a 1,5 mg/dl. El valor del FG isotópico calculado con ⁹⁹Tc-DTPA fue de 99 ml/min/1,73m² y la estimación de la función renal obtenida con la fórmula de Cockcroft-Gault y la ecuación MDRD fue de 94 y 87 ml/min/1,73m², respectivamente. Tanto el Cockcroft-Gault como el MDRD obtuvieron una baja precisión respecto a la estimación del método isotópico (R²: 0,32 y 0,34). La creatinina plasmática fue determinada mediante método enzimático (Randox, France). El sesgo obtenido con la fórmula de Cockcroft-Gault fue de -4,9 ml/min/1,73m² y con la ecuación MDRD de -12 ml/min/1,73m². La exactitud (P₃₀) obtenida por ambas ecuaciones resultó del 87 y 89%, respectivamente. El sesgo obtenido con la fórmula de Cockcroft-Gault respecto al método isotópico, se correlacionó inversamente con la edad y positivamente con el índice de masa corporal (IMC). A diferencia, la ecuación MDRD se asoció de forma positiva con estas dos variables.

En el análisis de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, también se confirmó la infraestimación de la función renal obtenida por las diferentes ecuaciones predictivas. Por lo tanto y considerándose los resultados de los diferentes estudios que analizan la aplicación de las fórmulas predictivas en potenciales donantes renales, y las limitaciones metodológicas derivadas de la utilización de diferentes métodos indirectos de calibración en la determinación de la creatinina plasmática, resultan necesarios la aplicación de métodos de conversión y validación del método de Jaffé. La

homogenización y estandarización de estas técnicas de laboratorio tiene como objetivo fundamental, aumentar la exactitud y disminuir el sesgo en la estimación de la función renal.

- **LIMITACIONES PRÁCTICAS EN LA APLICACIÓN DE LAS ECUACIONES PREDICTIVAS**

Cuando se utilizan las ecuaciones predictivas del filtrado glomerular (FG) en pacientes con enfermedad renal crónica debe tenerse en cuenta, el hecho de que las poblaciones incluidas en los estudios epidemiológicos originales estaban muy seleccionadas. Pacientes diabéticos en tratamiento con insulina, mayores de 70 años, creatinina superior a 7 mg/dl, y aquellos con algún “proceso crónico” intercurrente, no fueron incluidos en el estudio MDRD.⁸⁹ Por otra parte, en el estudio original de Cockcroft-Gault,⁸⁷ el 90% de los 236 pacientes eran varones a los que se les midió el aclaramiento de creatinina como técnica “patrón oro” sin corrección a superficie corporal estándar. Además, recientemente nuevos trabajos han puesto en duda la precisión de estas ecuaciones cuando se valora la estimación de la función renal en pacientes de forma individualizada.¹³⁶

En la Tabla 11, se comparan las principales características de los pacientes y la metodología utilizada para la obtención de ambas fórmulas predictivas.

Las guías clínicas actuales de la “European Renal Association” [ERA-EDTA],⁷⁸ recomiendan la utilización de la ecuación MDRD y de la media del aclaramiento de creatinina y urea en orina de 24 horas, para la estimación del FG en pacientes adultos

con ERC estadio 4 (FG: 29-15 ml/min/1,73m²). Por otro lado, las guías americanas de la “Kidney Disease Outcomes Quality Initiative” [K/DOQI],⁸⁶ aconsejan la utilización de la ecuación MDRD y el Cockcroft-Gault fórmula.

Por lo tanto y a pesar de las recomendaciones actuales, debemos enumerar y matizar cuáles son las principales limitaciones derivadas de la utilización de estas fórmulas en aquellos grupos poblacionales no incluidos en los estudios epidemiológicos originales.

Tal y como demostramos en nuestro estudio (A1), la aplicación de estas ecuaciones no resulta útil durante la monitorización ambulatoria de pacientes diabéticos tipo 2 con normofunción renal e hiperfiltración. Es a partir de estadios 2-3 de ERC (FG: 89-30 ml/min/1,73m²) y con una creatinina plasmática $\geq 133 \mu\text{mol/l}$, cuando la ecuación MDRD puede comenzarse a utilizar en el seguimiento ambulatorio de este subgrupo de pacientes.

A pesar de ello, en pacientes con FG entorno a los 60 ml/min/1,73m², deberá valorarse la existencia de otros marcadores de daño renal tales como la presencia de proteinuria, microhematuria y/o la existencia de lesiones histológicas renales. Tampoco resultan útiles, en pacientes inestables con desequilibrio en la tasa de producción de creatinina.¹¹⁶ El cálculo del FG mediante la utilización de ecuaciones requiere que la concentración sérica de creatinina sea estable, por lo que no deben utilizarse para la estimación de la función renal durante el fracaso renal agudo, la resolución del mismo o situaciones de agudización en pacientes con ERC conocida. Tampoco resultan válidas en situaciones extremas de edad, peso o estado nutricional muy frecuentes en ancianos, durante el periodo de gestación, enfermedades hepáticas graves o enfermedades músculo-esqueléticas. Tal y como demostramos en nuestro estudio (A2) realizado en

pacientes con ERC en estadios 4-5, la aplicación de las ecuaciones predictivas, produce una importante infraestimación del FG en sujetos estables con baja tasa de producción de creatinina (menor masa muscular) y edad avanzada. Por dicho motivo, resulta importante la consideración de los parámetros nutricionales en los pacientes añosos a partir del cálculo diario de la ingesta proteica, mediante la aplicación de la fórmula de Maroni¹⁵⁹ o de la tasa de producción de creatinina.⁹⁴ En pacientes hospitalizados es posible realizar una valoración del FG a partir de ecuaciones si bien hay que tener en cuenta su posible inexactitud en casos asociados a procesos comórbidos que cursen con malnutrición o en aquellos pacientes que reciban fármacos que produzcan interferencias en la determinación de la creatinina.^{160, 161}

En determinadas circunstancias clínicas (Tabla 12), la estimación del FG a partir de una ecuación resulta inadecuada, precisándose una medida indirecta mediante la valoración del aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas, si no fuera posible la aplicación de métodos isotópicos.

En los últimos años, sobre todo a raíz de la divulgación de las guías K/DOQI, se han publicado numerosos trabajos que tratan de valorar el comportamiento de ambas ecuaciones en grupos de población distintos de los utilizados para la obtención de las mismas. Los resultados obtenidos varían en función de la población estudiada, de la técnica isotópica y del método de laboratorio utilizado para la determinación de la creatinina plasmática, lo que dificulta la posibilidad de comparar resultados entre ellos.

En general el comportamiento de las ecuaciones predictivas resulta distinto en función del valor del FG:

1. Sobreestiman el FG para valores inferiores a $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (especialmente el Cockcroft-Gault fórmula).
2. Presentan mayor exactitud diagnóstica para valores de FG entre 15 y 60 ml/min/1,73m^2 , correspondientes a estadios de ERC 3 y 4 (en especial MDRD).
3. Para valores de FG entre 60 y 90 ml/min/1,73m^2 el comportamiento de las ecuaciones es variable en función del tipo de población estudiada y del método de creatinina utilizado.
4. En el caso de población sana, con FG iguales o superiores a $90 \text{ ml/min/1,73m}^2$, o en pacientes con nefropatía diabética incipiente que cursan con hiperfiltración, las ecuaciones infraestiman el valor real del filtrado (sobre todo MDRD)
5. Para cualquier valor de FG, la ecuación MDRD es más precisa que la fórmula de Cockcroft-Gault.

En la actualidad la ecuación MDRD-4 o simplificada, debido a su facilidad de implementación en los informes de laboratorio y sensibilidad en la detección precoz de la ERC, es la ecuación recomendada por la mayoría de sociedades científicas.^{104, 108, 162-}

165

Finalmente, una de las principales limitaciones en la aplicación de las ecuaciones predictivas proviene de la falta de estandarización de los métodos de medida de la creatinina y de los diferentes grados de inexactitud, imprecisión y susceptibilidad a interferencias de los mismos. Todo ello, es responsable de una importante variabilidad

interlaboratorio en los resultados de la concentración de creatinina con diferencias clínicamente significativas en las estimaciones del FG obtenidas a partir de las ecuaciones.^{81, 165, 166-170} Este hecho tiene su mayor repercusión en aquellos valores de concentración de creatinina próximos a los límites de referencia, lo que se traduce en una elevada inexactitud en la estimación de FG superiores a 60 ml/min/1,73m².

Otra consecuencia importante de la falta de estandarización, radica en la dificultad en conocer el grado de desviación del método de creatinina de un determinado laboratorio en relación al del laboratorio en que se estimó la ecuación MDRD. El método utilizado en el laboratorio del estudio MDRD fue un método de Jaffé cinético modificado (Beckman ASTRA CX-3) que produce resultados inferiores, aproximadamente de 20 µmol/l (0,23 mg/dl), con respecto a otros métodos cinéticos.

Posibles soluciones a la falta de estandarización de la creatinina serían la utilización de materiales de calibración con trazabilidad respecto al método de referencia y la utilización de materiales conmutables, en programas de control de calidad, que permitan conocer el grado de desviación de los distintos métodos comerciales con respecto al valor verdadero.

El creciente interés y relevancia de este tema ha dado lugar a la creación de distintos grupos de trabajos de ámbito internacional con el principal objetivo de promover la estandarización de los métodos de medida de creatinina y su armonización. Durante el año 2006, el “National Institute of Standards” (NIST) dispondrá de un material de calibración (SRM 967) conmutable y con trazabilidad respecto al método de referencia de espectrometría de masas por dilución isotópica (IDMS).

Recientemente, el “Laboratory Working Group” del “National Kidney Disease Education Program” (NKDEP) ha efectuado unas recomendaciones a los laboratorios clínicos sobre el tipo de ecuación de estimación del FG a utilizar.¹⁶⁴ Así, aquellos laboratorios clínicos que utilicen métodos con trazabilidad respecto a IDMS deberán utilizar una nueva ecuación desarrollada a partir de la revaloración de la ecuación MDRD-4 (simplificada) y que ha sido denominada como MDRD-IDMS; los laboratorios que utilicen métodos sin trazabilidad respecto al método de referencia deberán utilizar la ecuación de MDRD-4.

MDRD-4⁹¹

FG estimado: $186 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$.

MDRD-IDMS¹⁷¹

FG estimado: $175 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$.

FG: filtrado glomerular (ml/min/1,73m²); Edad (años); Creatinina, concentración sérica de creatinina (μmol/l); Urea, concentración sérica de urea (mmol/l).

Estas recomendaciones surgen como resultado de una calibración del método de Jaffé cinético modificado, utilizado para la medición de creatinina en el estudio MDRD, frente a un método enzimático de elevada exactitud, observada a partir del procesamiento de distintos materiales conmutables (CAP 2003 C-02, CAP 2004 LN-24) valorados por IDMS y que demostró la existencia de una desviación de +4,56% tras el

reanálisis de 253 muestras congeladas de pacientes incluidos en la obtención de la ecuación original.¹⁷¹

RECOMENDACIONES SOBRE LA UTILIZACIÓN DE ECUACIONES PARA LA ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR EN ADULTOS

La Sociedad Española de Nefrología (SEN) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), elaboraron un documento de consenso sobre la aplicación de las ecuaciones predictivas para la estimación del FG en adultos.¹⁷²

El principal objetivo fue elaborar unas recomendaciones para la estimación del FG en individuos adultos (mayores de 18 años) no considerando otros factores de lesión renal crónica tales como la presencia de albuminuria persistente, proteinuria o alteraciones del sedimento urinario.

Los niveles de evidencia científica y fuerza de las recomendaciones utilizadas en este documento, se resumen en la Tabla 13.¹⁷³

Evaluación de la función renal

1. La estimación del filtrado glomerular es el mejor índice para evaluar la función renal.

2. La concentración de creatinina sérica no debe ser utilizada como única magnitud biológica para evaluar la función renal. (*Fuerza de recomendación A*)

3. El filtrado glomerular debe ser estimado a partir de ecuaciones que tengan en cuenta la concentración sérica de creatinina y algunas de las siguientes variables: edad, sexo, etnia, peso y talla. Estas ecuaciones son más exactas que la determinación exclusiva de creatinina en la evaluación de la función renal. (*Fuerza de recomendación A*)

Las ecuaciones de Cockcroft-Gault, MDRD-7 y MDRD-4 (versión simplificada) proporcionan estimaciones adecuadas del filtrado glomerular en adultos. De acuerdo con la mayoría de sociedades científicas se recomienda la utilización de la ecuación MDRD-4 o MDRD-IDMS en función de si el método para la medida de creatinina presenta o no trazabilidad respecto al método de referencia de espectrometría de masas por dilución isotópica.

4. La medida del aclaramiento de creatinina mediante la recogida de orina de 24 horas no mejora, salvo en determinadas circunstancias (Tabla 12), la estimación del filtrado glomerular obtenido a partir de las ecuaciones. (*Fuerza de recomendación A*)

5. En aquellas circunstancias en que se precise una medida más exacta del filtrado glomerular, por ejemplo el estudio de la función renal en potenciales donantes renales, sería aconsejable la utilización de marcadores exógenos.

Informes del laboratorio clínico

1. En los informes del laboratorio clínico la determinación de creatinina sérica debe acompañarse de una estimación del filtrado glomerular obtenido a partir de ecuaciones de estimación. (*Fuerza de recomendación C*)
2. Los laboratorios que utilizan el Sistema Internacional de Unidades informarán del resultado de creatinina sin decimales (p.ej. 84 $\mu\text{mol/l}$). Aquellos laboratorios que expresan la concentración de creatinina sérica en unidades convencionales informarán los resultados de creatinina con una aproximación de 2 decimales (p.ej. 0,95 mg/dl).
3. Mientras no exista una estandarización del método de la creatinina, los laboratorios deberían indicar en el informe clínico que método han utilizado para su determinación.
4. Los informes del laboratorio clínico deben indicar qué ecuación se ha utilizado para la estimación del filtrado glomerular.
5. Los resultados del filtrado glomerular estimado deben informarse del siguiente modo:
 - a. Los valores de FG superiores a $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ deben ser informados como “ $>60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ” y no con el valor numérico calculado a partir de la ecuación de estimación. Ello es así por los siguientes motivos:

- La ecuación MDRD ha sido obtenida en individuos con cierto grado de insuficiencia renal.
- Las diferencias metodológicas observadas en la medida de la creatinina son más importantes para aquellos valores de concentración próximos a los límites de referencia, lo que se traduce en una mayor dispersión de los resultados de las estimaciones para valores de FG superiores a 60 ml/min/1,73m².

Por otro lado, los valores de filtrado glomerular superiores a 60 ml/min/1,73m² no son diagnósticos, por si mismos, de ERC.

- b. Los valores de filtrado glomerular estimado inferiores o iguales a 60 ml/min/1,73m² deben expresarse con el valor numérico calculado a partir de la ecuación de estimación.

6. Los resultados del FG se deberían acompañar de un comentario que facilite su interpretación clínica (Tabla 14).

7. En caso de FG estimados < 60 ml/min/1,73m² al resultado debería añadirse el comentario de que el resultado debe ser reconfirmado en una nueva analítica realizada al menos 1 mes después.

En conclusión y al igual que otros autores,^{115, 136} creemos que las ecuaciones predictivas son instrumentos útiles para determinar el grado de severidad de la insuficiencia renal, si bien deben ser aplicadas de forma individualizada y con cierta flexibilidad, en el momento de tomar decisiones tan importantes como es el inicio del tratamiento renal sustitutivo o la prescripción de fármacos potencialmente nefrotóxicos.

- **PLAN DE ACTUACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA. NEFROLOGÍA EXTRAHOSPITALARIA**

La ERC es una alteración progresiva, con un ritmo de deterioro variable en función de la etiología de la enfermedad renal y del propio paciente. Estudios observacionales han mostrado de forma uniforme un incremento en la morbilidad, en la estancia hospitalaria y en los costes de los pacientes con estadios más avanzados de ERC (ERC 4-5) que son remitidos de forma tardía a las consultas de nefrología.¹⁷⁴⁻¹⁷⁹

Esta evolución hacia la pérdida de función renal tiene un curso progresivo, en el que podemos influir mediante una actuación precoz sobre las principales causas: hipertensión arterial y diabetes mellitus. El control de las complicaciones debe ser estricto y adecuado de acuerdo a las recomendaciones de las guías clínicas actuales,^{86, 108, 180-182} no solo para retrasar su progresión y tratar las complicaciones asociadas a la insuficiencia renal, sino también para reducir el riesgo cardiovascular asociado a la ERC.

Con el principal objetivo de promover el manejo óptimo de los pacientes con ERC en el Sistema Nacional de Salud y apoyar criterios unificados, homogéneos y concisos sobre

la derivación a los diferentes servicios de nefrología, se ha elaborado un documento de consenso entre la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC).¹⁸³ En este documento se propone que la derivación a nefrología se realice considerándose el estadio de la ERC, la edad del paciente, la velocidad de progresión de la insuficiencia renal, el grado de albuminuria y la presencia de signos de alarma (hematuria no urológica asociada a proteinuria o incremento de la creatinina > 1 mg/dl en menos de un mes). (*Evidencia C*).¹⁸⁴ En líneas generales:

- Edad > 70 años, ERC estadios 1-3 estable (FG > 30 ml/min) y albuminuria < 500 mg/g, pueden seguirse en Atención Primaria sin necesidad de derivación, siempre que se mantenga un adecuado control de la tensión arterial y del resto de factores de riesgo cardiovascular.
- Edad < 70 años
 - FG > 45 ml/min: Remitir si albuminuria progresiva o > 500 mg/g, o complicaciones (anemia con Hemoglobina < 11 g/dl tras corregir ferropenia, o imposibilidad de controlar factores de riesgo cardiovasculares como hipertensión arterial refractaria). Seguimiento por Atención Primaria o seguimiento conjunto, según los casos.
 - FG < 45 ml/min: remisión a Nefrología. Seguimiento conjunto o, en casos seleccionados, por Atención Primaria.
- Estadios 4-5: Remitir a Nefrología en todos los casos.

A pesar de estas consideraciones, la derivación especializada deberá consensuarse específicamente en cada área de salud entre los Médicos de Atención Primaria y el Servicio de Nefrología de referencia, mediante la elaboración de protocolos de actuación y revisiones periódicas.

- **NUEVOS MARCADORES DE LA FUNCIÓN RENAL: CISTATINA C**

La Cistatina C es una proteína de bajo peso molecular (13,4 kDa), sintetizada por todas las células nucleares del organismo, que contiene 122 aminoácidos y pertenece a la familia de los inhibidores de la cisteína proteinasa.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ Dicha sustancia no se encuentra sujeta a modificaciones en función de la edad, sexo, la masa muscular, la ingesta proteica o los parámetros de laboratorio que pueden alterar la determinación de la creatinina plasmática (cromógenos). En el riñón, este marcador endógeno se filtra y cataboliza en el túbulo contorneado proximal, y supuestamente no está sujeto a mecanismos de secreción tubulares.

Recientemente numerosos estudios realizados en distintos grupos de pacientes han considerado que la Cistatina C es el mejor marcador de función renal.^{135, 188-194} Sin embargo, varios autores han demostrado importantes limitaciones en pacientes con trastornos tiroideos,¹⁹⁵ tratamiento con glucocorticoides,¹⁹⁶ cirrosis hepática,¹⁹⁷ modificaciones relacionadas con la composición corporal,¹⁹⁸ o en personas tratadas con fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.¹⁹⁹

Por todo lo mencionado anteriormente, resultan necesarios la realización de un mayor número de estudios controlados que tengan como principal objetivo determinar si la Cistatina C resulta un marcador mejor y más precoz en el deterioro del funcionalismo renal, fundamentalmente en las situaciones extremas en que la aplicación de las ecuaciones predictivas convencionales resulte limitada.

CONCLUSIONES

1. Las ecuaciones predictivas, especialmente el MDRD y la fórmula de Cockcroft-Gault, resultan útiles para el diagnóstico precoz, la clasificación y el control ambulatorio de los pacientes con ERC.

2. Es a partir de ERC estadios 2 y 3 (FG: 89-30 ml/min/1,73m²) y valores de creatinina plasmática ≥ 133 $\mu\text{mol/l}$, cuando la ecuación MDRD puede comenzarse a utilizar para la monitorización ambulatoria de pacientes diabéticos tipo 2.
 - En pacientes diabéticos con ERC estadios 2 y 3, el valor de la caída anual del filtrado glomerular calculado con ¹²⁵I-iotalamato fue de $-1,4 \pm 1,8$ ml/min/1,73m². En este subgrupo de pacientes el valor obtenido con la ecuación MDRD fue de $-1,4 \pm 1,3$ ml/min/1,73m² (P: NS) en comparación a la fórmula de Cockcroft-Gault que resultó de $-1,0 \pm 0,9$ ml/min/1,73m² (P: NS).

3. En los pacientes con ERC estadios 4 y 5 (FG: 8-30 ml/min/1,73m²), buen estado nutricional (CP > 0,90) y edad ≤ 64 años, no se evidenció que la ecuación del estudio MDRD fuera superior a la fórmula de Cockcroft-Gault en la estimación del filtrado glomerular calculado mediante la aplicación del método isotópico.

- En el análisis de los pacientes con buen estado nutricional, el Cockcroft-Gault y el MDRD simplificado obtuvieron un sesgo respecto al $^{51}\text{Cr-EDTA}$ de 1,2 y -2,7 ml/min/1,73m² y un coeficiente de concordancia de Lin (Rc) de 0,54 y 0,53, respectivamente.
 - En los pacientes con edad ≤ 64 años, estas ecuaciones obtuvieron un sesgo de 1,1 y -3,6 ml/min/1,73m² y un Rc de 0,50 y 0,49 respecto al método isotópico.
4. Las fórmulas derivadas del aclaramiento en orina de 24 horas son los métodos con mayor variabilidad e imprecisión en la estimación del filtrado glomerular.
- En los pacientes diabéticos tipo 2 con ERC estadios 2 y 3, el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas presentó diferencias estadísticamente significativas respecto a la caída anual obtenida con el método isotópico (P<0,001).
 - En los pacientes con ERC estadios 4 y 5, la media del aclaramiento de creatinina y urea en orina de 24 horas fue la fórmula más inexacta en la estimación del filtrado glomerular, especialmente en situaciones extremas de mal estado nutricional (CP $\leq 0,90$) y edad avanzada (>64 años). En dichas circunstancias clínicas se obtuvo un sesgo respecto al método isotópico de -10,1 y -13,2 ml/min/1,73m² y un Rc de 0,14 y 0,16, respectivamente.

5. La aplicación de las ecuaciones predictivas no resulta útil durante la monitorización ambulatoria de los pacientes diabéticos tipo 2 con normofunción renal e hiperfiltración.

- En ambas situaciones clínicas, todas las ecuaciones predictivas infraestimaron significativamente la caída anual calculada mediante el método isotópico ($P < 0,01$; $P < 0,05$).

6. Los pacientes diabéticos tipo 2 con hiperfiltración presentan un mayor descenso del filtrado glomerular anual durante el periodo de seguimiento. Estos resultados quizás implican en este subgrupo de pacientes un mayor deterioro de la función renal y peor pronóstico evolutivo.

- Los pacientes diabéticos con hiperfiltración obtuvieron una caída anual del filtrado glomerular calculado con ^{125}I -iotalamato de $-4,8 \pm 4,7$ ml/min/1,73m². En los pacientes con normofunción renal fue de $-3,0 \pm 2,3$ ml/min/1,73m² y en los sujetos con ERC estadios 2 y 3 de $-1,4 \pm 1,8$ ml/min/1,73m².

7. La aplicación de todas las ecuaciones predictivas resulta inexacta e imprecisa en pacientes con ERC estadios 4 y 5 y mal estado nutricional ($CP \leq 0,90$) con o sin edad avanzada (>64 años). Su aplicación en estas circunstancias clínicas implica importantes errores de programación e inicio prematuro del tratamiento renal sustitutivo. En estos casos está indicada la determinación de la función renal mediante la aplicación de técnicas isotópicas.

- En el análisis de los pacientes con mal estado nutricional y edad avanzada, todas las ecuaciones predictivas infraestimaron el valor del filtrado glomerular. En estas situaciones, el sesgo obtenido con el Cockcroft-Gault fue de $-2,2$ y $-3,6$ ml/min/1,73m² (Rc 0,29-0,56) y con el MDRD simplificado de $-4,0$ y $-4,1$ ml/min/1,73m² (Rc 0,39-0,51).

CONCLUSIÓN FINAL

La aplicación de las ecuaciones predictivas resulta útil para el diagnóstico precoz, la clasificación y el control ambulatorio de pacientes con ERC. Sin embargo, la utilización de dichas fórmulas, resulta imprecisa al introducir importantes sesgos en situaciones de normofunción renal e hiperfiltración, situaciones de estado nutricional deficiente y edad avanzada. Estas ecuaciones resultan instrumentos útiles para determinar el grado de severidad de la insuficiencia renal, si bien deberán aplicarse de forma individualizada y con cierta flexibilidad, en el momento de tomar decisiones tan importantes como es el inicio del tratamiento renal sustitutivo o la prescripción de fármacos potencialmente nefrotóxicos. En aquellas circunstancias clínicas que limitan su utilización, deberá estimarse el filtrado glomerular mediante la utilización de técnicas isotópicas.

TABLAS

Tabla 1: Clasificación y plan de actuación de la Enfermedad Renal Crónica según K/DOQI.³

Estadio	Descripción	Filtrado Glomerular [FG]* ml/min/1.73m ²	Actuación
No ERC	Pacientes con riesgo	> 90 con factor de riesgo	a
1	FG normal y con daño renal	> 90	b
2	Daño renal con leve ↓ FG	60-89	c
3	Moderada ↓ FG	30-59	d
4	Severa-Grave ↓ FG	15-29	e
5	Fallo renal	< 15 (o diálisis)	f

* FG establecido y estimado mediante la fórmula MDRD simplificada.^{2,91}

Tabla 2: Principales estudios epidemiológicos Españoles sobre la prevalencia de la Enfermedad Renal Crónica.

	Muestra	Descripción	Prevalencia FG* (<60 ml/min/1,73m ²)	Prevalencia CCr** (<60 ml/min/1,73m ²)
Otero ⁶	1059	Población > 18 años Ourense	13,1%	17,8%
Simai ⁷	476	Población > 14 años Valladolid	7,5%	8,5%
Gorostidi ⁸	343	Población > 60 años Asturias	18,4%	30,7%

*FG: filtrado glomerular estimado por la fórmula MDRD simplificada.⁹¹

**CCr: aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula Cockcroft-Gault.⁸⁷

Tabla 3: Evolución de la insuficiencia renal terminal tratada en Cataluña. Período 1999-2004. ¹¹

		1999	2000	2001	2002	2003	2004
Prevalencia	n	5.917	6.130	6.359	6.622	6.891	7.179
	pmp	953,2	978,9	999,6	1.017,8	1.027,8	1.052,9
Incidencia	n	920	890	908	955	984	927
	pmp	148,3	142,3	142,9	146,9	146,9	136,1
Trasplantes	n	354	366	393	372	425	439
	pmp	57,0	58,4	61,8	56,7	63,4	64,4
Mortalidad	n	667	675	691	718	708	709
	pmp	10,1	9,9	9,8	9,8	9,3	9,0

pmp: por millón de población.

población de referencia: actualización anual del empadronamiento.

Tabla 4: Prevalencia de factores de riesgo vascular (FRV) en pacientes con Enfermedad Renal Crónica estadios 3 y 4. ⁶

FRV	GFR (CG) < 60 ml/min/1,73m ²		GFR (MDRD) < 60 ml/min/1,73m ²	
	%	IC	%	IC
HTA	33,3	26,7-40,5	37	28,9-45,6
HTSA	39,6	32,5-47	37	28,9-45,8
PP	68,8	61,7-75,3	69,6	61,2-77,1
Anemia	8,5	4,9-13,4	8,7	4,6-14,7
Obesidad	24,9	18,9-31,7	36,2	28,2-44,8
Diabetes	10,6	6,6-15,9	10,9	6,2-17,3
HiperCT	46,0	38,8-53,4	48,6	40-57,2
HiperTG	12,7	8,3-18,3	15,9	10,3-23,1
HiperAcU	46,6	39,3-53,9	52,2	43,5-60,7
HipoHDL	1,6	0,3-4,6	2,2	0,5-6,2
HiperLDL	22,8	17,4-28,5	19,2	11,7-24,6
IA	29,6	23,2-36,7	39,1	30,9-47,8
Alcohol	8,4	3,8-16,3	2,9	0,3-7,1
Tabaquismo	21,6	23,2-36,7	27,5	20,3-35,8

HTA: hipertensión arterial; HTSA. hipertensión sistólica aislada; PP: presión de pulso elevada; HiperCT: hipercolesterolemia; HiperTG: hipertrigliceridemia; HiperAcU: hiperuricemia; IA: índice aterogénico.

Tabla 5: Factores que influyen sobre la concentración de la creatinina plasmática.

Factor	Efecto sobre Creatinina	Mecanismo de acción
Edad	Disminución	Reducción de la tasa de producción de creatinina secundaria a la disminución de masa muscular relacionada con la edad.
Sexo femenino	Disminución	Reducción de la tasa de producción de creatinina por la menor masa muscular existente en el sexo femenino.
Raza Afro-americana	Incremento	Aumento en la tasa de producción de creatinina, en base a la mayor masa muscular en comparación a la raza caucasiana.
Dieta		
- Vegetariana	Disminución	Reducción en la tasa de producción de creatinina.
- Rica en carne	Incremento	Aumento transitorio en la tasa de producción de creatinina; a pesar de que en etapas iniciales puede producir un incremento transitorio del FG.
Constitución corporal		
- Musculoso	Incremento	Aumento en la tasa de producción de creatinina y/o incremento de la ingesta proteica.
- Malnutrición	Disminución	Reducción en la tasa de producción de creatinina debido a una disminución de la masa muscular y/o ingesta proteica.
Situaciones patológicas		
- Amputación	Disminución	Reducción en la tasa de producción de creatinina debido a una disminución de la masa muscular y/o ingesta proteica.
- Obesidad	Sin cambios	Exceso de masa grasa no de masa muscular.
Fármacos		
Trimetoprim	Incremento	
Cimetidina		Reducción en la secreción tubular de creatinina.
Ácido fíbrico		
Cetoácidos	Incremento	Interferencias con los métodos analíticos convencionales.
Cefalosporinas		

Tabla 6: Ecuaciones predictivas para la estimación de la función renal.

1.- Inversa de la creatinina.⁸⁴

$$100 / \text{Cr.}$$

2.- Ecuación de Jelliffe.⁸⁵

a.- Hombres: $(100 / \text{Cr}) - 12$.

b.- Mujeres: $(80 / \text{Cr}) - 7$.

3.- Fórmula de Cockcroft-Gault⁸⁷: ml/min.

a.- Hombres: $(140 - \text{edad}) \times \text{Peso (Kg)} / 72 \times \text{Cr}$.

b.- Mujeres: $[(140 - \text{edad}) \times \text{Peso (Kg)} / 72 \times \text{Cr}] \times 0,85$.

4.- Fórmula MDRD-7⁸⁹: ml/min/1,73m².

$$170 \times (\text{Cr})^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times (\text{BUN})^{-0,170} \times (\text{Alb})^{0,318} \times 0,762 \text{ (sexo femenino) y/o } 1,180 \text{ (raza afro-}$$

americana).

5.- Fórmula MDRD simplificada⁹¹: ml/min/1,73m².

$$186 \times (\text{Cr})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times 0,762 \text{ (sexo femenino) y/o } 1,210 \text{ (raza afro americana).}$$

Cr: creatinina plasmática (mg/dl); Alb: albúmina (g/dl); BUN: nitrógeno ureico [Urea (mg/dl) / 2.14];

Cálculo de superficie corporal: m². Mosteller: $\sqrt{\text{talla (cm)} \times \text{peso (kg)} / 3600}$

Tabla 7: Estudios que evalúan la aplicación de las ecuaciones predictivas en pacientes con ERC.

Autor	Año	Población Subpoblación	N	Marcador	Media (rango) (ml/min/1,73m ²)	Calibración Cr	MDRD vs CG	MDRD				
								Bias	R ²	P30		
Lewis ¹⁰⁹	2001	Afro-americanos con hipertensión	1703	¹²⁵ I-iotalamato (U)	57 (10-140)	Si	MDRD	-3%	0,82	88%		
Rule ¹¹⁰	2004	ERC Clínica Mayo	320	Iotalamato	48 (5-133)	No	MDRD	-6,2%	0,79	75%		
		Potenciales donantes	580		101 (63-177)		Ninguna	-29%		0,19	54%	
Poggio ⁹²	2005	Población Cleveland	1285	¹²⁵ I-iotalamato (U)		Indirecta						
		- ERC con diabetes	249				24 (9-52)	MDRD	1 ^m %	0,81	63%	
		- ERC sin diabetes	579				36 (10-81)	MDRD	-4 ^m %		74%	
		- Potenciales donantes	457				106 (85-130)	Ninguna	-9 ^m %	0,13	86%	
Froissart ¹¹¹	2005	Población Francia	2095	⁵¹ Cr-EDTA (U)	61 (2-170)	Si	MDRD	-1,0	0,83	87%		
		- FG < 60	1051							1,3	N/R	83%
		- FG > 60	1044							-3,3	N/R	92%
Cirillo ¹¹²	2005	Pacientes adultos	380	Inulina (U)	76 (8-159)	No	MDRD	-6,1%	0,75	N/R		
		- FG < 60	149							-3,1%		
		- FG > 60	198							-10,7%		

ERC, enfermedad renal crónica; U, orina; Cr, creatinina plasmática; CG, Cockcroft-Gault; FG, filtrado glomerular; m, media; N/R, no reportado. Bias (FG estimado-FG medido) expresado en porcentaje o en ml/min/1,73m².

Tabla 8: Estudios que evalúan la aplicación de las ecuaciones predictivas en pacientes con ERC.

Autor	Año	Población Subpoblación	N	Marcador	Media (rango) (ml/min/1,73m ²)	Calibración Cr	MDRD vs CG	MDRD		
								Bias	R ²	P30
Zuo ¹¹³	2005	Población China	261	⁹⁹ Tc-DTPA (P)	68 (1-186)	No	Similar	N/R	0,59	58%
Kuan ⁹³	2005	ERC terminal	26	Inulina (U)	8,83 (2,2-18,8)	Si	MDRD	-0,79	0,49	69%
Fontseré	2006	ERC 4-5	87	⁵¹ Cr-EDTA (P)	22,2 (8-30)	Si	Similar	-4,7	0,47	*(-19,3/9,8)
		- CP > 0,90	44		23,5 (11-30)		Similar	-2,7	0,53	
		- CP ≤ 0,90	43		20,4 (10-30)		Ninguna	-4,0	0,35	
		- Edad ≤ 64	44		21,4 (8-30)		Similar	-3,6	0,49	
		- Edad > 64	43		22,9 (10-30)		Similar	-4,1	0,51	
Barroso ¹¹⁵	2006	ERC 4-5	99	⁹⁹ Tc-DTPA (P)	16,2	Si	CG	N/R	N/R	N/R
Poggio ¹¹⁶	2005	ERC hospital	107	¹²⁵ I-iothalamato	17 (2-75)	Indirecto	MDRD	6,8	0,50	31%

ERC, enfermedad renal crónica; U, orina; Cr, creatinina plasmática; CG, Cockcroft-Gault; FG, filtrado glomerular; m, media; N/R, no reportado. Bias (FG estimado-FG medido) expresado en ml/min/1,73m². *Coeficiente de concordancia de Lin⁹⁶ (95% del intervalo de confianza).

Tabla 9: Estudios que evalúan la aplicación de las ecuaciones predictivas en pacientes diabéticos.

Autor	Año	Población Subpoblación	N	Marcador	Media (rango) (ml/min/1,73m ²)	Calibración Cr	MDRD vs CG	MDRD		
								Bias	R ²	P30
Poggio ⁹²	2005	Cleveland - ERC con diabetes	249	¹²⁵ I-iotalamato (U)	24 (9-52)	Indirecta	MDRD	1 ^m %	0,81	63%
Rigalleau ¹³²	2005	Diabéticos tipo 1 y 2	160	⁵¹ Cr-EDTA (P)	61 (5-170)	No	MDRD	N/R	0,66	N/R
Rigalleau ⁸⁸	2005	Diabéticos tipo 1 y 2	122	⁵¹ Cr-EDTA (P)	44,6	No	MDRD	N/R	N/R	N/R
Ibrahim ¹³⁴	2005	Diabéticos tipo 1	1286	¹²⁵ I-iotalamato (U)	122 (75-140)	En 2004*	Ninguna	-22	0,13	78%

ERC, enfermedad renal crónica; U, orina; Cr, creatinina plasmática; CG, Cockcroft-Gault; FG, filtrado glomerular; m, media; N/R, no reportado. Bias (FG estimado-FG medido) expresado en porcentaje o ml/min/1,73m². * Calibración de la Cr según el laboratorio del DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) en el año 2004.

Tabla 10: Principales estudios de seguimiento (“follow-up”) que evalúan la aplicación de las ecuaciones predictivas en pacientes diabéticos.

Autor	Año	Población Subpoblación	N	Marcador	Media (rango) (ml/min/1,73m ²)	Calibración Cr	MDRD vs CG	Caída del FG			
								FG ¹	MDRD	Pvalue	
Fontseré	2006	Diabéticos tipo 2	87	¹²⁵ I-iotalamato (P) n = 525 determinaciones	101 (30-225)	Si					
		10,2 ± 2,2 años de seguimiento									
		- Normofunción	47		n = 294		115,3 (90-140)	Ninguna	-3,0 ± 2,3	-1,0 ± 1,9	0,0005*
		- Hiperfiltración	27		n = 144		159 (140-208,8)	Ninguna	-4,8 ± 4,7	-0,8 ± 2,3	0,0010*
		- ERC 2-3	13	n = 87	71,2 (30-87)	MDRD	-1,4 ± 1,8	-1,4 ± 1,3	1,0 (NS)		
Rossing ¹³⁶	2006	Diabéticos tipo 2	383	⁵¹ Cr-EDTA (P)		No					
		- Microalbuminuria (7,8 años)	156				117	Ninguna	N/R	N/R	N/R
		- Nefropatía (6,5 años)	227				84	Ninguna	-5,2 ± 4,1	-4,2 ± 3,8	< 0,001*

ERC, enfermedad renal crónica; U, orina; Cr, creatinina plasmática; CG, Cockcroft-Gault; FG, filtrado glomerular; N/R, no reportado. ¹Caída anual del FG calculado con el método isotópico (ml/min/año). * P < 0,05 (diferencias estadísticamente significativas entre el FG isotópico y la ecuación MDRD).

Tabla 11: Comparación de las características de los pacientes y metodología utilizada en la obtención de las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD (modificado de Lamb).²⁰⁰

	<i>Cockcroft-Gault</i>	<i>MDRD</i>
País y año de publicación	Canadá, 1976	EEUU, 1999 (MDRD-7), 2000 (MDRD-4)
Número de individuos	236	1070
Mujeres (%)	4%	40%
Raza afro-americana (%)	No consta	12%
Edad; m (DS)	No consta. Intervalo edad 18 a 92 años	51 (13)
Peso; m (DS)	72 Kg (no consta)	79,6 Kg (16,8)
Superficie corporal; m (DS)	No consta	1,91 m ² (0,23)
Filtrado glomerular; m (DS)	72,7 ml/min (36 ml/min)	40 ml/min/1,73m ² (21 ml/min/1,73m ²)
Método de referencia	Aclaramiento de creatinina (por duplicado)	¹²⁵ I-iotalamato
Método de determinación creatinina	Jaffé (Technicon N-11B)	Jaffé cinético (Beckman Astra CX3)
Variables demográficas necesarias	Sexo, edad, peso	Sexo, edad, etnia
Unidades expresión resultados	ml/min	ml/min/1,73m ²
Ajuste por superficie corporal	No	Si
R ² respecto al método de referencia	0,69	0,90 (MDRD-7); 0,89 (MDRD-4)
Exactitud (veracidad y precisión)	La diferencia entre FG estimado y el medido fue inferior al 20% en el 67% de los casos	La diferencia entre FG estimado y el medido fue inferior al 30% en el 90% de los casos

Tabla 12: Situaciones clínicas en las que la estimación del filtrado glomerular mediante ecuaciones resulta inadecuada.

- Individuos con dietas especiales (vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina).
 - Individuos con alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares, parálisis).
 - Individuos con un índice de masa corporal inferior a 19 kg/m^2 o superiores a 35 kg/m^2 .
 - Situaciones extremas de estado nutricional.
 - Pacientes con normofunción renal o hiperfiltración (diabéticos).
 - Fracaso renal agudo.
 - Presencia de hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis.
 - Embarazo.
 - Trasplantados renales.
 - Estudio de potenciales donantes de riñón.
 - Ajuste de dosis de fármacos con elevada toxicidad y de eliminación por vía renal.
-

Tabla 13: Niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones.

Niveles de evidencia

S: Análisis de datos de pacientes individuales provenientes de un único estudio amplio, o de un estudio de gran calidad metodológica.

C: Recopilación de artículos originales (tablas de evidencia).

R: Revisión de revisiones y artículos especiales.

O: Opinión.

Fuerza de las recomendaciones

A: Existe una fuerte evidencia científica para recomendar dicha práctica en la población diana; existe fuerte evidencia científica de que dicha práctica produce una mejora de los resultados.

B: Se recomienda que los clínicos sigan esta guía en la población diana; existe una evidencia científica moderada de que dicha práctica produce una mejora de los resultados en salud.

C: Se recomienda a los clínicos que consideren seguir la guía en la población diana; esta recomendación se basa en una débil evidencia científica o en la opinión de los miembros del K/DOQI Work Group y revisores en que dicha práctica puede producir una mejora de los resultados en salud.

Tabla 14: Sugerencias de comentarios a los resultados del filtrado glomerular estimado.

<i>Filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73m²)</i>	<i>Comentario</i>
≥ 60	Los valores de filtrado glomerular estimado ≥ 60 ml/min/1,73m ² son inexactos. Filtrado glomerular estimado normal ó compatible con ERC estadio 1 ó 2.
30-50	Filtrado glomerular estimado indicador de ERC estadio 3.
15-29	Filtrado glomerular estimado indicador de ERC estadio 4.
< 15	Filtrado glomerular estimado indicador de ERC estadio 5.

BIBLIOGRAFÍA

1. United States Renal Data System. Excerps from the 2000 U.S Renal data System Annual Data Report: Atlas of End Stage renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: S1-S279.
2. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266.
3. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139(2):137-47.
4. Locatelli F, Vecchio LD, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 11:2-7.
5. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(1):1-12.
6. Otero A, Abelleira A, Camba MJ, Perez C, Armada E, Esteban J, et al. Prevalencia de la insuficiencia renal oculta en la provincia de Ourense. *Nefrologia* 2003; 23 (S6).
7. Simai F, Martin JC, Bellido J, Ardua D, Mena FJ, Gonzalez I. Prevalencia de la enfermedad renal crónica leve y moderada en la población general. Estudio Hortega. *Nefrologia* 2004; 24(4):329-32.

8. Gorostidi M, Alonso JL, Gonzalez de Cangas B, Jiménez F, Vaquero F, Moina MJ. Prevalencia de la insuficiencia renal en población de edad avanzada y factores asociados. Resultados preliminares XXXIV Congreso Nacional de la SEN en Nefrología 24.
9. Amenabar JJ, Garcia Lopez F, Robles NR, Saracho R, Pinilla J, Gentil MA. Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos año 2000. *Nefrologia* 2002; 22(4):310-7.
10. Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, Jager KJ, Dekker FW, Simpson K, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(9):1824-33.
11. Department of Public Health: Catalonia registry. Barcelona, 2004. <http://www.ocatt.net>
12. Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Luscher TF. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(7):1782-7.
13. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(12 Suppl):S16-23.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42(6):1206-52.

15. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(6):1011-53.
16. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 3): S112-9.
17. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989; 13(5 Suppl):I80-93.
18. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(2):218-25.
19. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356(9227):366-72.
20. van Zwieten PA; SYST-EUR Study. The SYST-EUR study and beyond: immediate versus delayed treatment of isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2004; 22(4):689-90.

21. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Arch Intern Med 2000; 160(2):211-20.
22. Young JH, Klag MJ, Muntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). J Am Soc Nephrol 2002; 13(11):2776-82.
23. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998; 351(9118):1755-62.
24. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. J Am Soc Nephrol 2003; 14(3):641-7.
25. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation 2002; 106(14):1777-82.
26. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Proteinuria: an underappreciated risk factor in cardiovascular disease. Curr Cardiol Rep 2002; 4(6):458-62.
27. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NE, et al. Microalbuminuria and stroke in a British population: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. J Intern Med 2004; 255(2):247-56.

28. Lameire N, Wauters JP, Teruel JL, Van Biesen W, Vanholder R. An update on the referral pattern of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2002; (80):27-34.
29. Winkelmayr WC, Owen WF Jr, Levin R, Avorn J. A propensity analysis of late versus early nephrologist referral and mortality on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(2):486-92.
30. Kazmi WH, Obrador GT, Khan SS, Pereira BJ, Kausz AT. Late nephrology referral and mortality among patients with end-stage renal disease: a propensity score analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(7):1808-14.
31. Lamiere N, Van Biesen W. The pattern of referral of patients with end-stage renal disease to the nephrologist--a European survey. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 Suppl 6:16-23.
32. Jungers P, Choukroun G, Robino C, Massy ZA, Taupin P, Labrunie M, et al. Epidemiology of end-stage renal disease in the Ile-de-France area: a prospective study in 1998. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(12):2000-6.
33. Gallego E, Lopez A, Lorenzo I, Lopez E, Llamas F, Illescas ML, et al. Referencia precoz y tardía al nefrólogo, su influencia en la morbimortalidad en hemodiálisis. *Nefrologia* 2003; 23(3):234-42.
34. Gorriz JL, Sancho A, Pallardo LM, Amoedo ML, Martin M, Sanz P, et al. Significado pronóstico de la diálisis programada en pacientes que inician tratamiento sustitutivo renal. Un estudio multicéntrico español. *Nefrologia* 2002; 22(1):49-59.
35. McLaughlin K, Manns B, Culleton B, Donaldson C, Taub K. An economic evaluation of early versus late referral of patients with progressive renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(5):1122-8.

36. Arias M. Estudio de la función renal. Nefrología clínica. Editorial Panamericana, Madrid 1998.
37. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950; 29(5):496-507.
38. Wesson L. Physiology of the human kidney. New York: Grune and Stratton, 1969.
39. Schumann L, Wustenberg PW. An improved method to determine renal function using inulin and p-aminohippurate (PAH) steady-state kinetic modeling. *Clin Nephrol* 1990; 33(1):35-40.
40. Groth T, Tengstrom B. The usefulness of 125I-sodium iothalamate as a GFR-indicator in single intravenous injection tests. *Ups J Med Sci* 1978; 83(1):53-63.
41. Jagenburg R, Attman PO, Aurell M, Bucht H. Determination of glomerular filtration rate in advanced renal insufficiency. *Scand J Urol Nephrol* 1978; 12(2):133-7.
42. Brochner-Mortensen J. Current status on assessment and measurement of glomerular filtration rate. *Clin Physiol* 1985; 5(1):1-17.
43. Donker AJ, van der Hem GK, Sluiter WJ, Beekhuis H. A radioisotope method for simultaneous determination of the glomerular filtration rate and the effective renal plasma flow. *Neth J Med* 1977; 20(3):97-103.

44. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1990; 16(3):224-35.
45. Rocco MV, Buckalew VM Jr, Moore LC, Shihabi ZK. Measurement of glomerular filtration rate using nonradioactive Iohexol: comparison of two one-compartment models. *Am J Nephrol* 1996;16(2):138-43.
46. Blafox MD, Cohen A. Single-injection clearances of iothalamate-131-I in the rat. *Am J Physiol* 1970; 218(2):542-4.
47. Elwood CM, Sigman EM. The measurement of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in man by iothalamate 125-I and iodopyracet 131-I. *Circulation* 1967; 36(3):441-8.
48. Riep RJ, Nelp WB. Mechanism of excretion of radioiodinated sodium iothalamate. *Radiology* 1969; 93(4):807-11.
49. Sigman EM, Elwood CM, Knox F. The measurement of glomerular filtration rate in man with sodium iothalamate 131-I (Conray). *J Nucl Med* 1966; 7(1):60-8.
50. Florijn KW, Barendregt JN, Lentjes EG, van Dam W, Prodjosudjadi W, van Saase JL, et al. Glomerular filtration rate measurement by "single-shot" injection of inulin. *Kidney Int* 1994; 46(1):252-9.
51. Schumann L, Wustenberg PW, Hortian B, Kuhnle HF. Determination of glomerular filtration rate (GFR) on two consecutive days using inulin in a single-sample plasma clearance method. *Clin Nephrol* 1993; 39(2):65-9.

52. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Application of newer clearance techniques for the determination of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7(6):675-80.
53. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate. *Kidney Int Suppl* 1997; 63:S151-4.
54. Groth T, Tengstrom B. A simple method for the estimation of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37(1):39-47.
55. Barbour GL, Crumb CK, Boyd CM, Reeves RD, Rastogi SP, Patterson RM. Comparison of inulin, iothalamate, and ^{99m}Tc-DTPA for measurement of glomerular filtration rate. *J Nucl Med* 1976; 17(4):317-20.
56. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis, and renal biopsy. Brenner and Rector. *The Kidney*, sixth edition.
57. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983; 37(3):478-94.
58. James GD, Sealey JE, Alderman M, Ljungman S, Mueller FB, Pecker MS, et al. A longitudinal study of urinary creatinine and creatinine clearance in normal subjects. Race, sex, and age differences. *Am J Hypertens* 1988; 1(2):124-31.
59. Blanco F, Cortés M, González F. Urea y creatinina plasmática como parámetros diagnósticos de la insuficiencia glomerular. *Medicina Clínica* 1986; 87: 617-622.
60. Cohen PE, Lemann J. The role of the laboratory in evaluation of kidney function. *Clinical Chemistry* 1991; 37(6): 785-796.

61. Levey AS, Berg RL, Gassman JJ, Hall PM, Walker WG. Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *Kidney Int Suppl* 1989; 27:S73-80.
62. Gerard SK, Khayam-Bashi H. Characterization of creatinine error in ketotic patients. A prospective comparison of alkaline picrate methods with an enzymatic method. *Am J Clin Pathol* 1985; 84(5):659-64.
63. Mascioli SR, Bantle JP, Freier EF, Hoogwerf BJ. Artifactual elevation of serum creatinine level due to fasting. *Arch Intern Med* 1984; 144(8):1575-6.
64. Mali B, Nicholas PC. Jaffe's reaction for creatinine: kinetic study and spectrophotometric characteristics of the product of the reactions of creatinine, acetoacetate and creatinine and acetoacetate with alkaline picrate. *Biochem Soc Trans* 1988; 16: 549-550.
65. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory test, 3rd ed. American Association for Clinical Chemistry Press, Washington, DC, 1990.
66. Fabiny DL, Ertingshausen G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the CentrifChem. *Clin Chem* 1971; 17(8):696-700.
67. Norden G, Bjorck S, Granerus G, Nyberg G. Estimation of renal function in diabetic nephropathy. Comparison of five methods. *Nephron* 1987; 47(1):36-42.
68. Chasis H, Smith HW. The excretion of urea in normal man and in subjects with glomerulonephritis. *J Clin Invest* 1938; 17(3):347-58.
69. Steinitz K, Turkand H. The determination of the glomerular filtration by the endogenous creatinine clearance. *J Clin Invest* 1940; 19(2):285-98.

70. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide treatment in hypertension. Results of short-term titration with emphasis on racial differences in responses. *JAMA* 1982; 248: 1996-2003.
71. Thomas RD, Newill A, Morgan DB. The cause of the raised plasma urea of acute heart failure. *Postgrad Med J* 1979; 55(639):10-4.
72. Cohn TD, Lane M, Zuckerman S. Induced azotemia in humans following massive protein and blood ingestion and the mechanism of azotemia in gastrointestinal hemorrhage. *Am J Med Sci* 1956; 231(4):394-401.
73. Cottini EP, Gallina DL, Dominguez JM. Urea excretion in adult humans with varying degrees of kidney malfunction fed milk, egg or an amino acid mixture: assessment of nitrogen balance. *J Nutr* 1973; 103(1):11-9.
74. Shils ME. Renal disease and the metabolic effects of tetracycline. *Ann Intern Med* 1963; 58:389-408.
75. Shaper AG, Pocock SJ, Ashby D, Walker M, Whitehead TP. Biochemical and haematological response to alcohol intake. *Ann Clin Biochem* 1985; 22 (1):50-61.
76. DeSanto NG, Coppola S, Anastasio P, Coscarella G, Capasso G, Bellini L, et al. Predicted creatinine clearance to assess glomerular filtration rate in chronic renal disease in humans. *Am J Nephrol* 1991; 11(3): 181-5.
77. Carrie BJ, Golbetz HV, Michaels AS, Myers BD. Creatinine: an inadequate filtration marker in glomerular diseases. *Am J Med* 1980; 69(2): 177-82.
78. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis: Section I: measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (suppl 7): 7-15.

79. Van Acker BA, Koomen GC, Koopman MG, de Waart DR, Arisz L. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *Lancet* 1992; 340(8831): 1326-9.
80. Fuller NJ, Elia M. Factors influencing the production of creatinine: implications for the determination and interpretation of urinary creatinine and creatine in man. *Clin Chim Acta* 1988; 175(3): 199-210.
81. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(5): 920-9.
82. Lemann J, Bidani AK, Bain RP, Lewis EJ, Rohde RD. Use of the serum creatinine to estimate glomerular filtration rate in health and early diabetic nephropathy. Collaborative Study Group of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition in Diabetic Nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1990; 16(3): 236-43.
83. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38(10): 1933-53.
84. Anger G, Senf L, Schmidt U, Macheleidt S. The clinical value of 51 chrome-EDTA clearance. *Z Gesamte Inn Med* 1976; 31(2): 308-10.
85. Jelliffe RW, Jelliffe SM. Estimation of creatinine clearance from changing serum creatinine levels. *Lancet* 1971; 2: 710.
86. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification: part 5: evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (suppl 1): S76-S110.

87. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31-41.
88. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Chauveau P, et al. Cockcroft-Gault formula is biased by body weight in diabetic patients with renal impairment. *Metabolism* 2005; 55: 108-112.
89. 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(6): 461-70.
90. The Modification of Diet in Renal Disease Study: design, methods, and results from the feasibility study. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 18-33.
91. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: AO 828.
92. 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(2): 459-66.
93. Kuan Y, Hossain M, Surman J, El Nahas AM, Haylor J. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(11): 2394-401.
94. Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, Stoddard GJ, Pappas LM, Cheung AK. Creatinine production, nutrition, and glomerular filtration rate estimation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(4):1000-5.

95. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995; 346: 1085-1087.
96. Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 1989; 45: 255-268.
97. Consultores en Ciencias Humanas. Grupo de Registro de Enfermos Renales. Sociedad Española de Nefrología. Unidad de información de registros de enfermos renales. Fase I (on line). Obtenido el 22 de noviembre de 2005 en: <http://www.senefro.org/modules/subsection/files/unidad.pdf>
98. Otero A, Gayoso P, Garcia F, de Francisco AL; on behalf of the EPIRCE study group. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl* 2005; S16-S19.
99. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2004; S11-S15.
100. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13):1296-305.
101. Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(10):1270-7.
102. National Kidney Foundation (on line). Obtenido el 22 de noviembre de 2005 en: <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/index.cfm>
103. European Best Practice Guidelines (on line). Obtenido el 22 de noviembre de 2005 en: <http://www.era-edta.org/ebpg.htm>

104. The CARI guidelines-Caring for Australians with Renal Impairment (on line).
Obtenido el 22 de noviembre en: <http://www.cari.org>
105. The Renal Association (on line). Obtenido el 22 de noviembre
de 2005 en: <http://www.renal.org/eGFR/eguide.html>
106. Canadian Society of Nephrology (on line). Obtenido el 22 de noviembre de
2005 en :
<http://csnscn.ca/english/professional%20practice/guidelines/default.asp?s=1>
107. Parker TF, III, Blantz R, Hostetter T, Himmelfarb J, Kliger A, Lazarus M, et
al. The chronic kidney disease initiative. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 708-16.
108. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (on line). Obtenido el 22 de
noviembre en: <http://www.kdigo.org/>
109. Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D, et al.
African-American Study of Hypertension and Kidney Disease. 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; 38(4):744-53.
110. 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; 141(12):929-37.
111. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive
performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault
equations for estimating renal function. J Am Soc Nephrol 2005; 16(3):763-
73.

112. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(9):1791-8.
113. Zuo L, Ma YC, Zhou YH, Wang M, Xu GB, Wang HY. Application of GFR-estimating equations in Chinese patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(3):463-72.
114. Schuck O, Teplan V, Mareckova O, Skibova J, Stollova M. Estimation of glomerular filtration rate based on the modification of diet in renal disease equation in patients with chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28(2):63-7.
115. Barroso S, Martínez JM, Martín MV, Rayo I, Caravaca F. Exactitud de las estimaciones indirectas del filtrado glomerular en la insuficiencia renal avanzada. *Nefrologia* 2006; 26(3):344-50.
116. 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(2):242-52.
117. Hoste EA, Damen J, Vanholder RC, Lameire NH, Delanghe JR, Van den Hauwe K, et al. Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(4):747-53.
118. Kim J, Wang Z, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Gallagher D. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(2):378-83.

119. Macdonald JH, Marcora SM, Kumwenda MJ, Jibani M, Roberts G, Glover R, et al. The relationship between estimated glomerular filtration rate, demographic and anthropometric variables is mediated by muscle mass in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(12):3488-94.
120. Lamb EJ, Webb MC, Simpson DE, Coakley AJ, Newman DJ, O'Riordan SE. Estimation of glomerular filtration rate in older patients with chronic renal insufficiency: is the modification of diet in renal disease formula an improvement?. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(7):1012-7.
121. McKinlay J, Marceau L. US public health and the 21st century: diabetes mellitus. *Lancet* 2000; 356(9231):757-61.
122. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(10):2568-9.
123. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157(13):1413-8.
124. Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 1976; 36(4):383-8.
125. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289(24):3273-7.

126. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134(8):629-36.
127. Kramer H, Molitch ME. Screening for kidney disease in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(7):1813-6.
128. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12):870-8.
129. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351(19):1952-61.
130. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12):861-9.
131. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12):851-60.
132. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Liu C, et al. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or modification of Diet in Renal Disease study equation?. *Diabetes Care* 2005; 28(4):838-43.

133. Vervoort G, Willems HL, Wetzels JF. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(11):1909-13.
134. Ibrahim H, Mondress M, Tello A, Fan Y, Koopmeiners J, Thomas W. An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the modification of diet in renal diseases formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(4):1051-60.
135. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(5):1404-12.
136. Rossing P, Rossing K, Gaede P, Pedersen O, Parving HH. Monitoring kidney function in type 2 diabetic patients with incipient and overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2006; 29(5):1024-30.
137. Jones SL, Wiseman MJ, Viberti GC. Glomerular hyperfiltration as a risk factor for diabetic nephropathy: five-year report of a prospective study. *Diabetologia* 1991; 34(1):59-60.
138. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, Chauveau P, et al. The Mayo Clinic quadratic equation improves the prediction of glomerular filtration rate in diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(3):813-8.
139. Arias M, Escallada R, de Francisco AL, Rodrigo E, Fernandez-Fresnedo G, Setien MA, et al. Return to dialysis after renal transplantation. Which would be the best way?. *Kidney Int* 2002; (80):85-8.

140. Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD, Chapman JR. Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation* 1995; 59(12):1683-9.
141. El Haggan W, Vendrely B, Chauveau P, Barthe N, Castaing F, Berger F, et al. Early evolution of nutritional status and body composition after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(3):629-37.
142. Stoves J, Lindley EJ, Barnfield MC, Burniston MT, Newstead CG. MDRD equation estimates of glomerular filtration rate in potential living kidney donors and renal transplant recipients with impaired graft function. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(11):2036-7.
143. Mourad A, Carney S, Gillies A. Measurement of glomerular filtration rate in transplant recipients: A comparison of methods. *Nephrology* 2002; 7: 77-82.
144. Poggio ED, Wang X, Weinstein DM, Issa N, Dennis VW, Braun WE, et al. Assessing glomerular filtration rate by estimation equations in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6(1):100-8.
145. Mariat C, Alamartine E, Afiani A, Thibaudin L, Laurent B, Berthoux P, et al. Predicting glomerular filtration rate in kidney transplantation: are the K/DOQI guidelines applicable?. *Am J Transplant* 2005; 5(11):2698-703.
146. Poge U, Gerhardt T, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. MDRD equations for estimation of GFR in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5(6):1306-11.
147. Raju DL, Grover VK, Shoker A. Limitations of glomerular filtration rate equations in the renal transplant patient. *Clin Transplant* 2005; 19(2):259-68.

148. Grubb A, Bjork J, Lindstrom V, Sterner G, Bondesson P, Nyman U. A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65(2):153-62.
149. Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005; 51(8):1420-31.
150. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(10):2573-80.
151. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108(17):2154-69.
152. Shik J, Parfrey PS. The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14(6):550-7.
153. Viktorsdottir O, Palsson R, Andresdottir MB, Aspelund T, Gudnason V, Indridason OS. Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(9):1799-807.

154. Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, Cheung CM, McElduff P, Gibson JM, et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 88-92.
155. Mahajan S, Mukhiya GK, Singh R, Tiwari SC, Kalra V, Guleria S, et al. Assessing suitability for renal donation: can equations predicting glomerular filtration rate substitute for a reference method in the Indian population?. *Nephron Clin Pract* 2005; 101(3):c128-33.
156. Rule AD, Gussak HM, Pond GR, Bergstralh EJ, Stegall MD, Cosio FG, et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(1):112-9.
157. Mahajan S, Mukhiya GK, Singh R, Tiwari SC, Kalra V, Bhowmik DM, et al. Assessing glomerular filtration rate in healthy Indian adults: a comparison of various prediction equations. *J Nephrol.* 2005; 18(3):257-61.
158. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(2):233-41.
159. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1985; 27(1):58-65.
160. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem* 1991; 37(5):695-700.
161. Kenny D. A study of interferences in routine methods for creatinine measurement. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1993; 212:43-7.

162. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6):2089-100.
163. The Renal Association. The UK CKD Guidelines (2005). <http://www.renal.org/CKDguide/ckd.html>. 2005. 21-11-2005
164. National Kidney Disease Education Program, Suggestions for Laboratories, and (on line) December 2005. Obtenido el 2 de Enero de 2006 en. http://nkdep.nih.gov/resources/NKDEP_Suggestn4Labs_1205.pdf.
165. Myers GL, Millar 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.
166. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(1):84-93.
167. Coresh J, Eknoyan G, Levey AS. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine assay calibration. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(11):2811-2.
168. Chan MH, Ng KF, Szeto CC, Lit LC, Chow KM, Leung CB, et al. Effect of a compensated Jaffe creatinine method on the estimation of glomerular filtration rate. *Ann Clin Biochem* 2004; 41(Pt 6):482-4.
169. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM, et al. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129(3):297-304.

170. Lamb EJ, Wood J, Stowe HJ, O'Riordan SE, Webb MC, Dalton RN. Susceptibility of glomerular filtration rate estimations to variations in creatinine methodology: a study in older patients. *Ann Clin Biochem* 2005; 42(Pt 1):11-8.
171. Levey AS, Coresh J, Greene J, Marsh J, Stevens LA, Kusek J, et al. Expressing the MDRD Study Equations for Estimating GFR with IDMS Traceable (GoldStandard) Serum Creatinine Values. (on line) 2005 en. http://nkdep.nih.gov/labprofessionals/F_FC142.pdf
172. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martin de Francisco AL, et al. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrologia* 2006; 26(6):658-65.
173. Steinberg EP, Eknoyan G, Levin NW, Eschbach JW, Golper TA, Owen WF, et al. Methods used to evaluate the quality of evidence underlying the National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines: description, findings, and implications. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(1):1-11.
174. Cass A, Cunningham J, Snelling P, Ayanian JZ. Late referral to a nephrologist reduces access to renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(5):1043-9.
175. Caskey FJ, Wordsworth S, Ben T, de Charro FT, Delcroix C, Dobronravov V, et al. EURODICE group. Early referral and planned initiation of dialysis: what impact on quality of life?. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(7):1330-8.

176. Kessler M, Frimat L, Panescu V, Briancon S. Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in ESRD: EPidemiologie de l'Insuffisance RENale chronique terminale en Lorraine (EPIREL): results of a 2-year, prospective, community-based study. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(3):474-85.
177. Huisman RM. The deadly risk of late referral. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(9):2175-80.
178. Khan SS, Xue JL, Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, Pereira BJ, et al. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis?. *Kidney Int* 2005; 67(3):1038-46.
179. Stack AG, Molony DA, Rahman NS, Dosekun A, Murthy B. Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United States. *Kidney Int* 2003; 64(3):1071-9.
180. Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AEN-PED). Sociedad Española de Diabetes (SEDIAB). Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Sociedad Española de Hipertensión Arterial, y Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC). Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN). Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrologia* 2002; 22: 521-530.
181. Guías Sociedad Española de Nefrología: Riñón y Enfermedad Cardiovascular. *Nefrologia* 2004; 24 (Suppl 6): 13-235.

182. Marín R, Goicoechea MA, Gorostidi M, Cases A, Diez J, Escolar G, et al. Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre Riñón y Enfermedad Cardiovascular. Versión abreviada. *Nefrologia* 2006; 26 (1): 31-44.
183. Documento de Consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica. Sociedad Española de Nefrología (SEN). Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC). *Pendiente de publicación*.
184. Uhlig K, Macleod A, Craig J, Lau J, Levey AS, Levin A, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 70(12):2058-65.
185. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jansson O, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990; 268(2): 287-94.
186. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?. *Clin Chem* 2002; 48(5): 699-707.
187. Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2002; 39(Pt 2): 89-104.
188. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(1): 79-83.
189. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, et al. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002; 48(5): 729-36.
190. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002; 61(4): 1453-61.

191. Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, Silva KH, Weinberg J, Warram JH, et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(4):1353-61.
192. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66(3): 1115-22.
193. Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem* 2000; 46(8 Pt 1): 1206-7.
194. White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(12):3763-70.
195. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003; 63(5): 1944-7.
196. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000; 300(1-2): 83-95.
197. Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(3): 660-4.
198. Macdonald J, Marcora S, Jibani M, Roberts G, Kumwenda M, Glover R, et al. GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(5):712-9.

199. van Rossum LK, Zietse R, Vulto AG, de Rijke YB. Renal extraction of cystatin C vs 125I-iothalamate in hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(5): 1253-6.
200. Lamb EJ, Tomson CR, Roderick PJ; Clinical Sciences Reviews Committee of the Association for Clinical Biochemistry. Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem* 2005; 42(Pt 5): 321-45.

