



Insuficiencia renal oculta: estudio EPIRCE

A. L. M. de Francisco* y A. Otero**

*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Valdecilla. Santander. **Servicio de Nefrología. Hospital Cristal Piñor. Ourense.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un problema de salud pública extraordinariamente importante. En sus estadios avanzados, aquellos que requieren una sustitución de la función renal, el incremento de la prevalencia en los países que ofrecen este tratamiento es considerable. Si en el año 2004 más de un millón de personas en el mundo se encuentran viviendo gracias a un tratamiento sustitutivo de la función renal, se piensa que esta cifra se duplicará en 10 años con los consiguientes problemas socioeconómicos que esto conlleva. Los factores que determinan este incremento son fundamentalmente el envejecimiento progresivo de la población en los países desarrollados, y el aumento de la diabetes y sus efectos devastadores.

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En el momento actual, la clasificación de la enfermedad renal crónica sigue la publicación de la

National Kidney Foundation a través de las guías K-DOQI¹. La definición del K-DOQI para enfermedad renal crónica contempla:

- Daño renal durante al menos 3 meses definido por anomalías estructurales o funcionales del riñón con o sin disminución del filtrado glomerular y manifestado por alteraciones patológicas o marcadores de daño renal (alteraciones en la composición de la sangre u orina o alteraciones en las imágenes renales).
- Filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m² durante más de 2 meses con o sin daño renal (tabla I).

Sin embargo, estas definiciones están siendo motivo de intentos de modificación que definan más claramente la progresión de la enfermedad renal entre los diferentes estadios o la diversidad de los mismos. Por ejemplo, la enfermedad renal crónica estadio 5 debería tener varios subgrupos que definen si el paciente se encuentra en hemodiálisis, en diálisis peritoneal o con un trasplante renal, o si se trata de pacientes con un filtrado glomerular inferior a 15 ml/min, que aún no están incluidos en

Tabla I. Clasificación de la enfermedad renal crónica (referencia 1)

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m ²)	Acción
1	Daño renal con FG normal o elevado	≥ 90	Diagnóstico y tratamiento. Tratamiento de las condiciones comórbidas, enlentecimiento de la progresión y reducción del riesgo cardiovascular
2	Daño renal con ligero descenso del FG	60-89	Estimación de la progresión
3	Moderado descenso del FG	30-59	Evaluación y tratamiento de las complicaciones
4	Descenso severo del FG	15-29	Preparación para el tratamiento renal sustitutivo
5	Fallo renal	< 15 (o diálisis)	Tratamiento sustitutivo

Correspondencia: Ángel L. Martín de Francisco
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Valdecilla
Avda. Valdecilla, s/n.
39008 Santander
E-mail: martinal@unican.es

un programa de sustitución de la función renal. En los estadios 1 y 2 con un filtrado glomerular > 60 ml/min/1,73 m² debería ser especificado el motivo de su inclusión, bien sea microalbuminuria, hialinosis segmentaria y focal, enfermedad poliquística, u otra causa, puesto que se trata de enfermedades de evolución muy diferente.

CREATININA PLASMÁTICA Y FUNCIÓN RENAL

La correcta identificación de la enfermedad renal y la derivación hacia los especialistas en Nefrología depende en gran medida de los métodos utilizados para la identificación de la función renal. La mayoría de los pacientes con enfermedad renal en primeros estadios se encuentran asintomáticos, y habitualmente su identificación se hace como consecuencia de un análisis rutinario generalmente en pacientes de alto riesgo como hipertensos y diabéticos. La mayoría de los médicos de Atención Primaria utilizan la creatinina sérica como método de evaluación de la función renal. Sin embargo los niveles de creatinina sérica pueden permanecer dentro del rango normal incluso cuando la función renal está muy afectada^{2,3}.

Es por ello que es necesario introducir métodos baratos de estimación del filtrado glomerular que clarifiquen a los médicos de Atención Primaria y especialistas el grado de función renal que tienen los pacientes, incluso con niveles de creatinina sérica normales, especialmente mujeres mayores de 65 años. Esto es importante por tanto que nos enfrentamos a una epidemia de insuficiencia renal que requiere una identificación con un tiempo suficiente para utilizar medidas que controlen la progresión de la misma, o para facilitar el traslado a los Servicios de Nefrología. La utilización de fórmulas como el Cockcroft-Gault o el MDRD^{4,5} pueden facilitar el conocimiento de la función renal en lugar de los valores de creatinina.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

No existen muchos datos en el mundo que estudien la cantidad de personas que tienen enfermedad renal crónica en sus diversos estadios. El estudio NHANES III se realizó en los EE.UU. entre 1988 y 1994 en 15.626 adultos para conocer la prevalencia de los diferentes grados de ERC y utilizaron una tira de detección urinaria de albúmina y valores de creatinina sérica calibrados. La prevalencia de todos los grupos de ERC fue de 19 millones de personas,

aproximadamente un 11% de la población⁶. Este estudio determinó la existencia de un gran número de casos de enfermedad renal crónica asintomáticos en la población general considerada sana.

El estudio australiano sobre la diabetes, obesidad y estilo de vida (Ausdiar) determinó la prevalencia de diabetes, obesidad, factores de riesgo cardiovascular e indicadores de enfermedad renal en pacientes australianos⁷. Asimismo encontraron que un 11,2% tenían una alteración de la función renal significativa (GFR < 60 ml/min) y un 2,4% tenían proteinuria.

El programa de evaluación de la función renal (KEEP) se realizó en los EE.UU. sobre poblaciones de riesgo entre 1997 y 1999. Este estudio, todavía en marcha, que ya ha integrado más de 22.000 participantes encontró una prevalencia de un 50% de diferentes estadios de enfermedad renal crónica. De todos ellos, el 27% tenían albuminuria, aproximadamente un 16% elevaciones de la creatinina sérica, y 3% otras alteraciones urinarias incluida hematuria⁸.

En España se desconoce cual es la prevalencia de la afectación renal en nuestra población. Algunos estudios han orientado hacia un mejor conocimiento de esta situación. Así Simal y cols., en un estudio realizado entre 1997 y 2000 en personas entre 15 y 85 años, en un área de Valladolid, calcularon el aclaramiento de creatinina usando cuatro métodos: la concentración de creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina usando recogidas de orina de 24 horas, mediante la fórmula de Cockcroft-Gault y aplicando la fórmula de la modificación de la dieta en la enfermedad renal abreviada (MDRD). Su conclusión fue que la prevalencia de los estadios 2 y 3 de ERC está influenciada claramente por el método de cálculo que se use. La prevalencia en estadio 2 afecta al menos a 1/3 de la población general mientras que aquellos incluidos en el estadio 3 representan entre el 3,3% y 8,5%⁹.

En un estudio epidemiológico realizado a 1.069 personas por A. Otero y cols., encuentran que la tasa de enfermedad renal crónica grado 4 es del 1,5% si se emplea la fórmula de Cockcroft-Gault, frente al 0,7% si se utiliza el MDRD¹⁰.

Es evidente que existe un vacío de conocimiento de algo tan importante como la enfermedad renal crónica y sus complicaciones asociadas que precisaran un estudio epidemiológico en nuestro país.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Uno de los aspectos más importantes en conocer la insuficiencia renal oculta es que está muy bien

establecido que los pacientes que tienen afectación renal tienen un alto riesgo de mortalidad cardiovascular¹¹. Los pacientes que llegan a diálisis tienen hipertrofia ventricular izquierda y con mucha frecuencia insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica. En estadios más tempranos, con insuficiencia renal incipiente, se sabe que la mayoría de los pacientes no progresan hasta el estadio 5 que requiere la entrada en diálisis, sino que probablemente en su gran mayoría mueren por otras complicaciones. En dos artículos recientes del *New England Journal Medicine*^{12,13} se demuestra una relación inversa entre la función renal inicial y los riesgos posteriores de muerte y complicaciones por enfermedad cardiovascular.

La importancia del deterioro de la función renal y su correcta determinación se deriva del hecho de que probablemente ello sea un índice de la salud vascular del organismo, a lo que hay que unir el hecho de que las personas con enfermedad renal tienen generalmente un exceso de factores de riesgo cardiovasculares como la hipertensión, la diabetes o la hiperlipidemia.

Así pues la importancia de la determinación temprana de la enfermedad renal crónica no solamente está basada en la posibilidad de enlentecer la progresión, sino también de identificar los factores de riesgo cardiovasculares.

FÓRMULAS PARA LA DETERMINACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR

El estudio del filtrado glomerular en la clínica diaria, no contempla métodos isotópicos ni tampoco la recogida de orina de 24 horas que produce una enorme cantidad de errores. En la actualidad se utilizan ecuaciones de predicción que incorporan la creatinina sérica, la edad, el género y la raza en la estimación del filtrado glomerular. De todas ellas, la fórmula derivada del estudio sobre la modificación de la dieta de la enfermedad renal (MDRD) es en la actualidad la mejor validada¹⁴. Los laboratorios pueden perfectamente incorporar de forma automática el cálculo del filtrado glomerular simplemente ajustando estos parámetros de suerte que los médicos puedan recibir un filtrado glomerular estimado conjuntamente con su valor de creatinina plasmática.

ESTUDIO EPIRCE

Considerando la importancia de la identificación de las personas con enfermedad renal crónica en España, muchos de ellos desconocidos, la necesidad

de intervenir en la progresión de la enfermedad renal y así mismo la llegada de los pacientes a los Servicios de Nefrología que permitan una preparación y al mismo tiempo la elección por parte del paciente del tipo de tratamiento renal sustitutivo que se va a realizar, la Sociedad Española de Nefrología desarrolló el estudio EPIRCE: Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España, que es un estudio epidemiológico de base poblacional con las siguientes características:

Objetivos

El objetivo principal es estudiar la prevalencia poblacional de insuficiencia renal crónica definida por la reducción de los valores del filtrado glomerular determinados por la fórmula MDRD, en una muestra representativa de la población española de edad igual o superior a 20 años.

Los objetivos secundarios son los siguientes:

- Estudiar los factores asociados a la enfermedad renal crónica en nuestra población (índice de masa corporal, nivel socioeconómico, ocupación, consumo de tabaco y alcohol, antecedentes familiares y personales de patología renal, consumo de drogas, consumo de analgésicos y otras enfermedades asociadas diagnosticadas).
- Evaluar la prevalencia de microalbuminuria-proteinuria en la población general adulta española.

Diseño

Definición de la población de estudio: sujetos de ambos sexos de edad igual o superior a 20 años, residentes (inscritos en el censo correspondiente y que habitualmente vivan más de 6 meses al año) en la zona de estudio, y no estén institucionalizados (ingresados en residencias, establecimientos sanitarios de larga estancia, instituciones penitenciarias etc.) en el momento del estudio.

Se incluirán como criterios de inclusión los sujetos que cumplan los criterios de selección que sean seleccionados de forma aleatoria y que tras ser contactados acepten participar en el estudio firmando el correspondiente consentimiento informado.

Entre los criterios de exclusión se encuentra la edad menor de 20 años en el momento de realizar el estudio, residencia actual fuera del municipio de estudio en situación que impida acudir a las citas programadas. No se considera criterio de exclusión si la persona aunque inscrita en un determinado do-

micilio habita en otro de la misma ciudad o municipio. Ningún sujeto podrá ser excluido del estudio sin haberse solicitado tres veces su participación y obtener respuesta negativa. Las negativas no podrán ser sustituidas por nuevos sujetos. En el caso de negativa se intentará realizar el sujeto una breve entrevista telefónica u obtener información a través de su médico de atención primaria para intentar registrar sus características básicas (peso, talla y presencia de patología conocida asociada). Con esta información se realizará un análisis para detectar posibles riesgos entre la población que acepta y la que rechaza participar en el estudio.

En aquellos casos en los que se detecte un índice de filtración glomerular (GFR < 60 ml/min/1,73 m² se remitirá, para su control, un informe a su médico de cabecera, si así lo desea el sujeto.

Selección de la muestra

La selección de puntos de muestreo se ha diseñado en forma de un proceso estratificado por conglomerados y porlletápicos.

En las Comunidades Autónomas que contribuyen a la muestra con más de mil sujetos se han determinado cuatro puntos de muestreo, uno de ellos rural (Andalucía, Cataluña, Madrid). En las CCAA que contribuyen con 800 ó 1.000 sujetos tres puntos de muestreos uno de ellos rural (Comunidad Valenciana). En el resto de CCAA dos puntos de muestreo uno rural y uno urbano, excepto en Ceuta y Melilla donde se selecciona un solo punto (ver tabla II).

VARIABLES Y ELEMENTOS DE MEDIDA

- Variables primarias (dependientes): tasa de filtrado glomerular (GFR) calculado mediante la fórmula MDRD.

- Variables secundarias (independientes):

1. Características demográficas y epidemiológicas:

- Edad
- Sexo
- Hábitat (rural-urbano)
- Nivel de estudios
- Situación laboral
- Hipertensión arterial
- Diabetes
- Dislipemia
- Gota
- Litiasis renal

Tabla II. Estudio EPIRCE. Provincias representadas en la muestra por CCAA

Provincia	Pacientes	Centros	Pacientes/ centros
ANDALUCÍA	1.513	19	
Almería	110	2	55
Cádiz	230	3	76/77
Córdoba	157	2	78/79
Granada	169	2	84/85
Huelva	95	1	95
Jaén	133	2	66/67
Málaga	264	3	88
Sevilla	355	4	88/89
ARAGÓN	248	3	
Huesca	82	1	82
Zaragoza	166	2	83
ASTURIAS	218	2	109
BALEARES	173	2	86/87
CANARIAS	349	4	
Las Palmas	183	2	91/92
Santa Cruz	166	2	83
CANTABRIA	110	1	110
CASTILLA Y LEÓN	505	5	
Burgos	101	1	101
León	101	1	101
Salamanca	101	1	101
Valladolid	202	2	101
CASTILLA-LA MANCHA	362	4	
Albacete	90	1	90
Ciudad Real	90	1	90
Toledo	182	2	91
CATALUÑA	1.305	15	
Barcelona	990	10	99
Girona	116	2	58
Lleida	74	1	74
Tarragona	125	2	62/63
COM. VALENCIANA	856	9	110
Alicante	300	3	100
Castellón	100	1	100
Valencia	456	5	91/92
EXTREMADURA	218	3	
Badajoz	135	2	67/68
Cáceres	83	1	83
GALICIA	554	12	
A Coruña	225	3	75
Lugo	74	1	74
Ourense	70	1	1
Pontevedra	185	2	92/93
MADRID	1.153	12	96/97
MURCIA	246	3	82
NAVARRA	114	2	57
PAÍS VASCO	428	6	
Álava	59	1	59
Guipúzcoa	138	2	69
Vizcaya	231	3	71
LA RIOJA	59	1	59
CEUTA Y MELILLA	27	1	27

- Insuficiencia renal en familiares directos de primer orden.
- Antecedentes personales (hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, gota, litiasis, insuficiencia renal, trasplante renal, menopausia, cardiopatía isquémica, ACVA o enfermedad vascular periférica).
- Hábitos higiénico-dietéticos: (no fumador, fumador diario, fumador no diario, con consideración del número de cigarrillos y edad de comienzo o ex-fumador).
- Consumo de alcohol, actividad física, consumo de fármacos.

2. Datos antropométricos:

El peso se determinará utilizando básculas portátiles electrónicas de baño y la talla usando el tallímetro que son suministrados para realización del estudio.

- Talla de pie y sentado
- Circunferencia de la cintura
- Cálculo de índice de masa corporal
- Medición de presión arterial con un esfigmomanómetro suministrado para el estudio en condiciones específicas.

3. Datos bioquímicos:

- Hemograma completo
- Glucemia
- Insulinemia
- Test para la resistencia a la insulina (insulina \times glucosa/22,5)
- Perfil lipídico completo
- Urea
- Ácido úrico
- Sideremia
- Ferritina
- Creatinina (muestra centralizada)
- Proteinuria
- Cociente albúmina-creatinina. Microalbuminuria

Aspectos éticos

El protocolo ha sido elaborado conforme a directrices de la Comunidad Económica Europea, declaración de Helsinki, con hoja de información y formulario de consentimiento y con la confidencialidad de los datos que se requieren.

Estudio Piloto

Los crecimientos de estudio y en particular las tasas de participación de sujetos, la aplicabilidad del

cuestionario, las técnicas de extracción, el manejo y análisis de las muestras de sangre y orina y la posibilidad de obtener datos mínimos de los sujetos no comparecientes han sido validados en un estudio piloto realizado en Ourense a finales del año 2004.

RESUMEN

Las enfermedades renales se asume que tienen proporciones epidémicas y junto a las enfermedades cardíacas, cerebrovasculares, y el cáncer constituyen una de las mayores causas de mortalidad de las enfermedades crónicas. Ello se debe, en principio, al número de pacientes que de forma progresiva padece insuficiencia renal en estadio 5 y que requieren diálisis o trasplante y cuyo pronóstico es comparable al cáncer metastásico. Además, se sabe que la inmensa mayoría de estos pacientes no progresan hasta la insuficiencia renal en estadio 5, sino que fallecen sin llegar a esa situación. Por consiguiente, la presencia de enfermedad renal ha sido considerada como un factor independiente de riesgo cardiovascular y es preciso un conocimiento de la misma. En España carecemos de los datos epidemiológicos suficientes para poder establecer las bases con las que enfrentarnos a esta epidemia. Los objetivos de la Sociedad Española de Nefrología con respecto a este problema son los siguientes:

- Definir mediante el estudio EPIRCE cuál es la prevalencia de la enfermedad renal crónica en nuestro país.
- Incorporar en los resultados analíticos en los que se evalúe la función renal, junto a la creatinina plasmática los parámetros necesarios que permitan un cálculo teórico del filtrado glomerular. Se establecerán reuniones con otras Sociedades Científicas (Química Clínica, Atención Primaria, Geriátrica, etc.) para la incorporación de estos datos sobre la función renal en la práctica clínica habitual.

Es necesaria la colaboración con las Sociedades de Atención Primaria para discutir la enfermedad renal como principal factor de riesgo cardiovascular organizando talleres de formación para el cálculo de la función renal.

Existen una serie de medidas que pueden permitir un retraso en la progresión de la insuficiencia renal (ver tabla III) sobre los que es necesario actuar. Los criterios de derivación hacia los Servicios de Nefrología deben ser consensuados, discutidos y aceptados por los responsables de estos pacientes. La finalidad es una intervención más intensa en la

Tabla III. Medidas posibles para retrasar la progresión de la insuficiencia renal

Intervención	Objetivo terapéutico
Tto. renoprotector específico IECA o ARA II	Proteinuria < 2 g/día Caída de FG < 2ml/min
Tto. cardiorrenal adyuvante	
Tto. antiHTA	< 130/80 mmHg
Restricción proteica	0,6-0,8 g/kg/día
Restricción sal	3-5 g/día
Control glucémico en diabetes	Hb glicada < 6,5%
Reducir Ca x P	Normalizar
Tto. hipolipemiente	LDLc < 100 mg/dl
Tto. antiagregante	Profilaxis trombosis
Corrección de la anemia	Hb > 12 g/dl
Abandono tabaco	Cesar hábito
Control del peso	Peso ideal

progresión, y conseguir que el paciente que vaya a ser introducido en un programa de sustitución de la función renal pueda decidir el método de sustitución y esté en condiciones (acceso vascular, catéter peritoneal o trasplante renal) para enfrentarse a ese tratamiento con las mayores garantías posible. Esperamos que con la colaboración de los nefrólogos españoles se pueda contribuir a una mejoría en la atención al paciente con enfermedad renal crónica.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 (Supl. 1): S46-S75, 2002.
2. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A: *Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing?* *Nephrol Dial Transplant* 16: 1042-6, 2001.
3. Fernández-Fresnedo G, de Francisco AL, Rodrigo E y cols.: «Occult» renal insufficiency due to evaluating renal function using only serum creatinina. *Nefrología* 22: 144-51, 2002.
4. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41, 1976.
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB y cols.: 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* 130: 461-470, 1999.
6. 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 Disease* 41: 1-12, 2003.
7. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG y cols.: Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol* 14 (Supl. 2): S131-8, 2003.
8. Brown WW, Collins A, Chen SC y cols.: Identification of persons at high risk for kidney disease via targeted *screening*: the NKF Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int* (Supl.) 83: S50-5, 2003.
9. Simal F, Martín Escudero JC, Bellido J y cols.: Prevalence of mild to moderate chronic kidney disease in the general population of Spain. Horteiga study. *Nefrología* 24: 329-32, 334, 336-7, 2004.
10. Otero A: Comunicación personal.
11. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 9 (12 Supl.): S16-23, 1998.
12. 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* 351: 1296-305, 2004.
13. Anavekar NS, McMurray JJ, Velázquez EJ y cols.: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 351: 1285-95, 2004.
14. 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* 16: 763-73. Epub 2005 Jan 19, 2005.