

Ver original en página 185

## Nuevas fórmulas para estimar el filtrado glomerular. Hacia una mayor precisión en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica

R. Alcázar, M. Albalade

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Leonor. Madrid

Nefrología 2010;30(2):143-6

La clasificación en estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) propuesta por las KDOQI en el año 2002<sup>1</sup> constituyó toda una revolución para la Nefrología clínica, ya que permitió unificar criterios y comparar resultados de ensayos clínicos y estudios poblacionales. Gracias a esta clasificación, se sabe que la ERC es muy prevalente (según los datos del estudio EPIRCE, la prevalencia de ERC en la población española es del 9,17%)<sup>2</sup> y de elevada morbilidad vascular. Además, ha permitido confirmar la relación estrecha entre enfermedad cardiovascular y ERC, mayor que la simplemente casual por compartir factores de riesgo y de progresión comunes. De hecho, las guías clínicas y los documentos de consenso recientes, así como las guías sobre el manejo y el tratamiento del paciente con hipertensión arterial, reconocen como importantes factores de riesgo cardiovascular<sup>3-5</sup> tanto al descenso del filtrado glomerular (FG) como a la albuminuria.

La incorporación a la práctica clínica de la clasificación de la ERC y la necesidad de identificar a estos pacientes ha puesto de manifiesto dos importantes debilidades:

- La inexactitud de las estimaciones del FG.
- Lo inadecuado que resulta basar la toma de decisiones únicamente en el cálculo del FG, desestimando factores de gran importancia pronóstica como la albuminuria.

La valoración del FG es el mejor índice para evaluar la función renal. Hay múltiples formas de valorar con exactitud el FG (aclaramiento de inulina, iotalamato, iohexol), si bien representan técnicas complejas. Es por ello por lo que en la práctica clínica se recomienda la estimación del FG mediante fórmulas basadas en la creatinina sérica.

En el año 2006, la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) y la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) publicaron un documento de consenso en el que, al igual que otras sociedades científicas, se recomendaba la utilización de la ecuación MDRD-4 o MDRD-IDMS (en función de si el método para la determinación de creatinina presenta o no trazabilidad respecto al método de referencia de espectrometría de masas con dilución isotópica [IDMS]). En este mismo documento se detallan las limitaciones de estas fórmulas, especialmente de la creatinina sérica, insistiéndose en la necesidad de estandarizar la creatinina, en este caso al método IDMS<sup>6</sup>. Una de las principales limitaciones de la estimación del FG por MDRD es su escasa correlación con el FG real de los valores superiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, por lo que los informes de laboratorio establecen como rango de normalidad el valor cualitativo >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

La generalización en la utilización del FG estimado mediante el MDRD ha suscitado muchas críticas, fundamentalmente por dos razones. En primer lugar, por el aumento de las derivaciones a los servicios de Nefrología de pacientes mayores, con poco riesgo de progresión de la enfermedad renal y que de poco se benefician de la atención especializada<sup>7</sup>. En segundo lugar, por adscribir la condición de enfermo renal a pacientes con FG cercanos a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sin otros datos de afectación renal, en los que puede estar infraestimada la verdadera función renal, lo que puede llevar a administrar fármacos a dosis insuficientes, limitar la oferta de pruebas diagnósticas (con contrastes iodados o angiorresonancias magnéticas) o terapéuticas (quimioterapia), y a tratar de forma agresiva e innecesaria otros factores de riesgo vascular.

Es por este motivo por lo que recientemente se han diseñado otras fórmulas que permiten estimar de forma más adecuada y precisa el FG. El Dr. Levey, del grupo CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK) y creador de la ecuación MDRD, ha publicado recientemente con mayor precisión, y con validez en población

**Correspondencia:** Roberto Alcázar Arroyo  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Infanta Leonor. Madrid.  
ralcazar@senefro.org  
roberto.alcazar@salud.madrid.org

americana, una nueva ecuación, la CKD-EPI, basada en la creatinina estandarizada y que utiliza los mismos parámetros de la ecuación MDRD (sexo, raza y edad)<sup>8</sup>.

En el trabajo de Montañés et al., publicado en este número de *Nefrología*<sup>9</sup>, se compara esta fórmula CKD-EPI con la MDRD-IDMS en una cohorte de 14.427 adultos del área urbana de Barcelona. El estudio muestra que la media del FG estimado por CKD-EPI es superior al obtenido por MDRD-IDMS, lo que permite reclasificar a estadios de la clasificación de ERC con FG superior a un número importante de individuos, especialmente mujeres jóvenes. Así, un 9,8% de los casos catalogados como ERC 3B (FG estimado entre 30 y 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pasan a ser ERC 3A (FG estimado entre 45 y 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), y un 17% de ERC 3A pasa a ser clasificado como ERC 2. Si bien el estudio no se compara con métodos de medida directa del FG, por lo que no permite definir qué ecuación es más precisa, los resultados son muy similares a los descritos por Levey et al. en población americana, esto es, la reasignación a estadios superiores de ERC<sup>8</sup>, por lo que los autores consideran que los resultados son extrapolables; por tanto, esta fórmula sería, en nuestro medio, más precisa para estimar el FG y más útil para clasificar con mayor precisión a los pacientes con ERC, evitando que un número considerable de individuos, especialmente mujeres, se diagnostiquen de ERC estadio 3 y sean tratados o derivados de forma inadecuada.

Es un trabajo que tiene sus limitaciones, ya que no se compara con un método exacto de determinación del FG y no describe características de la población analizada que son importantes a la hora de interpretar los resultados de las fórmulas que estiman el FG, como son, entre otros, la raza, el peso o el contexto clínico. Sin embargo, representa la primera aproximación de esta nueva fórmula en una cohorte española y abre la puerta a otros estudios que permitan confirmar las ventajas que se le presuponen respecto a las fórmulas actualmente en uso.

La ecuación CKD-EPI está siendo analizada por otros grupos en varios contextos clínicos. En un estudio retrospectivo, similar en el diseño al de Montañés et al., en la cohorte AusDiab, que incluye a 11.247 adultos, representativa de la población de Australia, se analiza además la mortalidad total. Con la nueva fórmula, la prevalencia de ERC fue del 11,5%, respecto al 13,4% con MDRD. Un total de 266 pacientes diagnosticados de ERC por FG estimado por MDRD <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tenían un FG superior con CKD-EPI, por lo que no habrían sido diagnosticados de ERC. Este grupo de individuos «reclasificados» era de bajo riesgo vascular y no presentó mayor mortalidad que el grupo con MDRD >60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (HR: 1,01; IC 95%: 0,62-1,97)<sup>10</sup>.

En una cohorte canadiense de 207 trasplantados renales, en comparación con el aclaramiento de <sup>99</sup>mTC-dietilentriamina pentacético como medida real del FG, la fórmula CKD-EPI

fue superior al MDRD, especialmente en FG superiores a 60 ml/min, en los que la precisión (definida como una variación inferior al 30% respecto al valor del FG real) fue del 89% con la ecuación CKD-EPI respecto a sólo el 77% con la fórmula MDRD. Los autores concluyen que esta fórmula debería reemplazar al MDRD, al menos en los trasplantados renales, si bien la precisión sigue siendo subóptima<sup>11</sup>.

En otra serie reciente se analizan distintas fórmulas en 219 pacientes sometidos a nefrectomía y se utiliza el aclaramiento de <sup>125</sup>I-Na iotalamato como FG de referencia. La fórmula CKD-EPI mostró la mejor precisión (correlación de 0,86) y concordancia (0,85) con el FG medido. Además, disminuyó en un 42% la tasa de clasificación errónea a estadios más graves de ERC<sup>12</sup>.

Por último, en 101 pacientes con enfermedad poliquística del adulto, en los que se midió el FG mediante el aclaramiento de <sup>51</sup>Cr-EDTA, la precisión de la fórmula CKD-EPI fue del 90%, frente al 83% del MDRD<sup>13</sup>.

Todos estos estudios sugieren que la nueva ecuación CKD-EPI representa un avance en las fórmulas para estimar la función renal, y si se confirman estas impresiones iniciales, sustituirá al MDRD en los informes de laboratorio, siempre que éstos utilicen una creatinina sérica estandarizada, ya sea mediante la trazabilidad al método de referencia IDMS o mediante otros métodos validados de estandarización, como el enzimático de Roche<sup>8</sup>.

Sin embargo, hay que tener siempre presente que todas estas fórmulas son estimaciones y que siempre deben interpretarse junto al contexto clínico de cada paciente. La toma de decisiones basada únicamente en la determinación del FG estimado, como veremos a continuación, tiene muchas limitaciones.

En primer lugar, el propio concepto de ERC implica cronicidad, por lo que toda estimación del FG debe confirmarse antes de adscribir a un individuo el diagnóstico de una patología crónica, por los riesgos que implica de infrautilización de fármacos o de sobreutilización de terapias para disminuir riesgos vasculares inexistentes. Hay muchas circunstancias, como errores de laboratorio, situaciones de depleción de volumen o de inestabilidad hemodinámica, o toma de determinados fármacos, entre otras, que pueden condicionar un descenso transitorio del FG estimado. Además, para el diagnóstico de ERC es imprescindible no sólo estimar el FG, sino medir la albuminuria, ya que ésta, aparte de ser un importante factor de riesgo vascular, es el principal marcador de progresión de la propia enfermedad renal. Por tanto, y en la mayoría de los contextos clínicos, debería tenerse en cuenta esta recomendación: «*Si pide usted una creatinina sérica para estimar la función renal, pida además el cociente albúmina/creatinina en muestra simple de orina*».

En segundo lugar, hay una serie de contextos clínicos en los que deben utilizarse medidas directas del FG y no fórmulas. El propio Dr. Levey, «padre de las fórmulas CKD-EPI y MDRD», así lo considera en una revisión reciente, en la que establece una serie de circunstancias (étnicas, antropométricas y clínicas), recogidas en la tabla 1, en las que debe calcularse con exactitud el FG real mediante métodos no basados en la creatinina sérica<sup>14</sup>.

La clasificación actual de la ERC se publicó en el año 2002 y, en este tiempo, ha aportado una gran información sobre incidencia, prevalencia y comorbilidad de la ERC. Sin embargo también ha puesto de manifiesto la necesidad de su revisión. Cada vez hay más consenso en que con los criterios actuales se está sobreestimando el diagnóstico de ERC y, por tanto, utilizando de forma ineficiente los recursos de la atención especializada. Por otra parte, resulta problemático utilizar sólo el término de «enfermedad renal crónica» sin hacer alusiones a la etiología de la enfermedad, de la que se sabe que tiene claras implicaciones pronósticas. Además, no está claro que los estadios 1 y 2, en ausencia de proteinuria franca, o el estadio 3 en ancianos sin otras alteraciones, tengan entidad suficiente como para etiquetarlos de «enfermedad».

Las instituciones KDIGO y KDOQI están revisando de forma conjunta la clasificación actual y consideran que el análisis del **pronóstico de los pacientes con ERC** representa la

estrategia apropiada para comprobar la validez de la clasificación actual y para definir los probables cambios que se hagan en esta clasificación<sup>15</sup>.

Mientras tanto, se debe seguir avanzando en todos los procedimientos que permitan estimar de forma más precisa el FG, ya sea mediante fórmulas más exactas, como la CKD-EPI, como con el uso de otros biomarcadores, como la cistatina, que ha demostrado en varios estudios de cohorte ser superior como predictor de mortalidad a las fórmulas basadas en la creatinina sérica<sup>16</sup>.

**Tabla 1.** Indicaciones para medir con exactitud el filtrado glomerular

- Alteraciones importantes de la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares, paraplejia, cuadriplejia)
- Desviaciones extremas del índice de masa corporal
- Evaluación de potenciales donantes de riñón
- Individuos que siguen dietas vegetarianas estrictas
- Monitorización del impacto o de la toxicidad de determinados tratamientos farmacológicos de eliminación renal
- Etnias en las que no se haya estudiado la validez de las ecuaciones

## CONCEPTOS CLAVE

1. La valoración del FG es el mejor índice para evaluar la función renal. En la práctica clínica, esta valoración se hace mediante fórmulas basadas en la creatinina sérica. La fórmula más recomendada hasta la fecha es la MDRD-4 o la MDRD-IDMS.
2. La evaluación inicial de la nueva fórmula para estimar el FG, CKD-EPI, sugiere que es más precisa que el MDRD, ya que infraestima menos el FG, especialmente en FG superiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y permite clasificar mejor a los pacientes con ERC, evitando que un número considerable de individuos, especialmente mujeres, se diagnostiquen de ERC y sean tratados o derivados de forma inadecuada.
3. La utilización de la fórmula CKD-EPI necesita que el laboratorio utilice una creatinina sérica estandarizada.
4. Para el diagnóstico de ERC es imprescindible no sólo estimar el FG, sino también medir la albuminuria (habitualmente mediante el cociente albúmina/creatinina en muestra simple de orina), por su importancia pronóstica como marcador de progresión renal y de riesgo vascular.
5. A pesar de la generalización de las estimaciones de la función renal mediante fórmulas, hay una serie de contextos clínicos en los que sigue siendo necesario medir directamente el FG.
6. El conocimiento generado en los últimos años sobre la ERC hace necesario plantearse la idoneidad de modificar la clasificación de la ERC actualmente vigente.

## ANEXO

En los siguientes enlaces pueden encontrarse calculadoras *on-line* del FG mediante la fórmula CKD-EPI (último acceso: 01/03/2010).

- <http://mdrd.com/>
- <http://www.qxmd.com/renal/Calculate-CKD-EPI-GFR.php>
- <http://www.hdcn.com/calc.htm>
- <http://www.nephromatic.com/egfr.php>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S46-75.
2. Otero A, De Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010;30(1):78-86.
3. Guías SEN: Riñón y Enfermedad Cardiovascular. *Nefrología* 2004;24(Supl 6):13-235.
4. Alcázar R, Orte L, Górriz JL, Navarro JF, Martín de Francisco AL, Egocheaga MI, et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008;28:273-282.
5. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension* 2009;27:2121-58.
6. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, et al. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología* 2006;26:658-65.
7. Jain AK, McLeod I, Huo C, Cuerden M, Akbari A, Tonelli M, et al. When laboratories report estimated glomerular filtration rates in addition to serum creatinines, nephrology consults increase. *Kidney Int* 2009;76:318-23.
8. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
9. Montañés R, Samper AO, Gracia S, Bover J, Ballarín JA. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrología* 2010;30(2):185-94.
10. White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Comparison of the Prevalence and Mortality Risk of CKD in Australia Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR Estimating Equations: The AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *Am J Kidney Dis* 2010;4.
11. White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Knoll GA. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: Is the new chronic kidney disease epidemiology collaboration equation any better? *Clin Chem* 2010;56:474-7.
12. Lane BR, Demirjian S, Weight CJ, Larson BT, Poggio ED, Campbell SC. Performance of the Chronic Kidney Disease-Epidemiology Study Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate Before and After Nephrectomy. *J Urol* 2010;183:896-902.
13. Orskov B, Borresen ML, Feldt-Rasmussen B, Østergaard O, Laursen I, Strandgaard S. Estimating glomerular filtration rate using the new CKD-EPI equation and other equations in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010;31:53-7.
14. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2305-13.
15. Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, Kasiske BL. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis – a position statement from KDOQI AND KDIGO. *Am J Kidney Dis* 2009;53:915-20.
16. Reese PP, Feldman HI. More evidence that cystatin C predicts mortality better than creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2088-90.