

# ¿Es válido el valor crítico de filtrado glomerular estimado de 60 ml/min para etiquetar de insuficiencia renal a personas mayores de 70 años? Consecuencias de su aplicación indiscriminada

Joaquín Álvarez-Gregori<sup>1</sup>, Carlos G. Musso<sup>2</sup>, Nicolás R. Robles<sup>3</sup>, Julio Herrera<sup>4</sup>, Juan F. Macías-Núñez<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Urgencias. Hospital de Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Geriátría Clínica. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires (Argentina)

<sup>3</sup> Cátedra de Riesgo Cardiovascular. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca

<sup>4</sup> Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

<sup>5</sup> Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca

NefroPlus 2011;4(3):7-17

doi:10.3265/NefroPlus.pre2011.Nov.11231

## RESUMEN

Aunque existe la opinión cada vez más extendida en la literatura médica de que un filtrado glomerular (FG) de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no indica necesariamente la existencia de insuficiencia renal crónica (IRC), en la práctica clínica diaria, un filtrado glomerular estimado (eFG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> es considerado como tal, lo que ha hecho que se produzca un aumento de diagnósticos erróneos de IRC, especialmente en personas con 70 años o más. En el caso de la enfermedad renal, si elegimos la cifra de FG de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> como «valor crítico» para determinar que existe IRC, complicaciones asociadas a este síndrome tales como la anemia, la hiperfosfatemia, la acidosis o la hipercalcemia podrían no acontecer. Debemos decir que las estimaciones de FG de la fórmula MDRD son, sin ninguna duda, válidas para la estadificación y el seguimiento de la progresión en pacientes ya diagnosticados de IRC. Sin embargo, el uso del eFG para el cribado en pacientes sin diagnóstico conocido de IRC no sólo es controvertido sino quizá desaconsejado. Establecer un diagnóstico incorrecto de IRC mediante estimaciones del FG menores de 60 ml/min obtenidas de análisis rutinarios de laboratorio basados en la creatinina sérica podría tener, al menos, tres efectos adversos a tener en cuenta. El primero es que el diagnóstico equivocado de IRC puede crear una lógica angustia y preocupación en el paciente. El segundo, la derivación innecesaria a consulta especializada de nefrología lo que, además de las molestias para el paciente, genera un mayor gasto sanitario en tiempo, personal y recursos y, finalmente, y muy importante, el error diagnóstico como insuficiente renal de un paciente que no lo es podría producir, como de hecho así sucede en muchos casos, que éste no recibiese un tratamiento adecuado para alguna enfermedad (p. ej., hematológica, oncológica u otras) o, particularmente en personas ancianas, no ser incluidos en ciertos ensayos clínicos debido a la tendencia que existe a asimilar FG estimado <60 ml/min con IRC, con el consiguiente perjuicio que ello supone. Por todo lo anterior, recientemente, hemos ideado la fórmula HUGE, que ofrece un método sencillo, económico y de disponibilidad universal para detectar IRC y diferenciarla de un eFG menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lo que podría prevenir que un número considerable de personas mayores sanas (tantas como 1.700.000 personas en España o 2.600.000 en Gran Bretaña) sean excluidas de ensayos clínicos o tratamientos contraindicados por padecer IRC diagnosticada exclusiva y arbitrariamente como eFG menores de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Palabras clave:** Insuficiencia renal crónica. Filtrado glomerular. Envejecimiento renal. Aclaramiento de creatinina.

**CRITERIOS DE LA REVISIÓN:** Este manuscrito es el resultado de muchos años de estudio e investigación sobre la fisiología y el envejecimiento renal; por ello, se ha recopilado información tanto de libros de referencia y sobrado prestigio sobre el tema (ver Bibliografía), como en Pubmed en inglés y castellano con las palabras clave que se citan con anterioridad, seleccionando los artículos que hemos creído que contaban con el mayor rigor científico y que aportaban mayor información, originalidad e innovación sobre el tema.

## INTRODUCCIÓN

El envejecimiento renal se conoce bien desde el ángulo anatómico; sin embargo, la fisiología del riñón del anciano sano

todavía se encuentra en debate teniendo en cuenta que la tenue línea que separa la salud de la enfermedad y de la normalidad aún no está bien delimitada. Sin embargo, hemos de dejar claro que envejecimiento, en ningún caso, significa enfermedad. Desde los albores del siglo xx los anatómicos<sup>1,2</sup> describen al riñón senil como un riñón pequeño y de contor-

**Correspondencia:** Joaquín Álvarez Gregori

Servicio de Urgencias. Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo. jaag@usal.es

no «liso»; en palabras de Alberto Furno (1909): «un riñón famélico pero no corrupto... suficiente para mantener la modesta vida de un hombre anciano»<sup>3,4</sup>.

El envejecimiento, en general, se define como un proceso intrínseco, progresivo y universal condicionado por factores raciales, hereditarios, ambientales, higiénico-dietéticos y sanitarios. Es multifactorial, multiforme y asincrónico, no sigue una ley única que lo explique, y su característica fundamental es la disminución del rendimiento funcional cuando lo comparamos con el del adulto joven, que se traduce en una lentitud e incluso en una incapacidad de adaptarse a situaciones de restricción o sobrecarga biológicas, físicas, psicológicas, ambientales y sociales<sup>5</sup>.

La definición de enfermedad puede hacerse o bien basada en el «valor crítico» o cifra que marca estadísticamente una mayor probabilidad de que aparezca algún contratiempo que aumente la morbimortalidad del individuo, o bien en el valor de referencia asociado a parámetros de «buena salud»<sup>6</sup>.

En el caso de la enfermedad renal, si elegimos la cifra de filtrado glomerular de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> como «valor crítico» para determinar que existe insuficiencia renal crónica (IRC), complicaciones asociadas a este síndrome tales como la anemia, la hiperfosfatemia, la acidosis o la hipercalcemia podrían no estar presentes<sup>7</sup>. Por ello se ha argumentado que filtrados glomerulares inferiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> conllevan mayor morbilidad cardiovascular, aumento de la mortalidad o aparición de enfermedad renal terminal<sup>8</sup>; sin embargo, es interesante reseñar que, actualmente, no se conoce de qué manera o en qué grado un filtrado glomerular menor de 60 ml/min *per se* (en ausencia de hipertensión, diabetes u otras patologías asociadas) constituye o no un factor de riesgo independiente para llegar a desarrollar una enfermedad renal terminal, y lo que es mucho más significativo, si es o no reversible y prevenible en personas mayores de 70 años.

Algunos autores no apoyan, al menos tajantemente, un «valor crítico» de filtrado glomerular estimado (FGe) menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> como factor de riesgo independiente para desarrollar en el futuro una IRC. En primer lugar, de acuerdo con lo publicado por Go, et al.<sup>9</sup>, los factores independientes de mortalidad no aumentan con valores de FGe entre 45 y 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> cuando la cronicidad se ha establecido a partir de mediciones seriadas de creatinina sérica. En segundo lugar, se ha demostrado una disminución del riesgo de mortalidad en personas de más de 45 años con FGe entre 50 y 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al establecerse la cronicidad en un período de tres a seis meses<sup>8,10</sup>. En tercer lugar, en el estudio PREVEND se revela que aproximadamente dos tercios de los pacientes en estadio 3 de enfermedad renal crónica no presentaban albuminuria y su riesgo de complicaciones cardiovasculares, según las tablas ajustadas

por edad y sexo, eran similar al de aquellas personas que no presentaban insuficiencia renal<sup>11</sup>.

Por todo ello, uno de los desafíos más difícil y a la vez importante para los profesionales que lidian con las enfermedades renales, particularmente en personas mayores de 70 años, es el de definir los límites que caracterizan a la enfermedad renal crónica, teniendo en cuenta que lo que se considera «función normal» puede evolucionar, cambiar a lo largo de la vida y no tiene por qué tener criterios fijos y constantes.

## FILTRADO GLOMERULAR

El filtrado glomerular en el momento de nacer oscila entre 16 y 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y alcanza su pico máximo de 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (rango 90-120) en mujeres y 130 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (rango 90-130) en hombres alrededor de los 30 años de edad, disminuyendo aproximadamente a un ritmo constante de 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en la mayoría de las personas<sup>12</sup>. En personas de edades comprendidas entre 70 y 110 años<sup>13</sup>, el filtrado glomerular disminuye anualmente 1,05 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

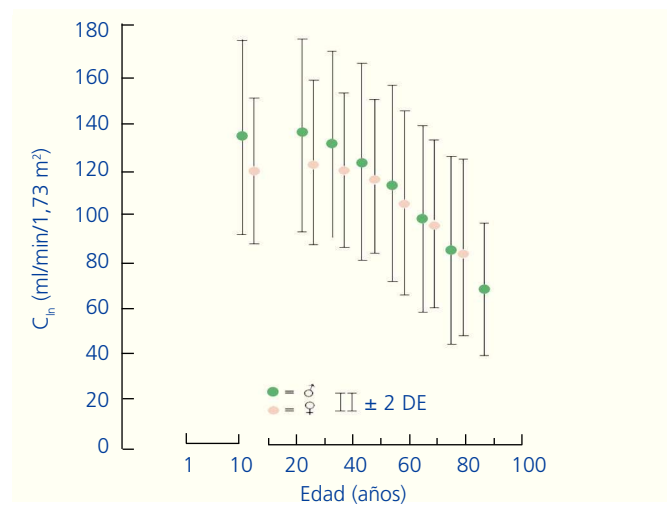
## MARCADORES DE FUNCIÓN RENAL

### Aclaramiento de inulina en el riñón senescente

Estudios realizados por Davies y Shock<sup>12</sup> demostraron que el aclaramiento de inulina aumenta desde 20 ml/min en el momento del nacimiento hasta los 122 ml/min a los 30 años. Desde ese momento comienza un lento descenso hasta llegar a los 65 ml/min a los 89 años de edad (figura 1).

#### ■ Figura 1

Evolución del filtrado glomerular (FG) calculado como aclaramiento de inulina con el paso del tiempo.



## Manejo renal de creatinina

### Estudios en humanos

La creatinina se filtra libremente por el glomérulo y, según la gran mayoría de la bibliografía al respecto, no es reabsorbida ni apenas secretada por el túbulo renal. Sin embargo, se sabe que entre un 15 y un 30% de la creatinina presente en la orina proviene de la secreción tubular que tiene lugar en los transportadores catiónicos del túbulo proximal<sup>14</sup>. En humanos, está probada la reabsorción y secreción de creatinina en el túbulo renal<sup>15</sup>. La secreción tubular de creatinina puede ser modificada, entre otras circunstancias, por el volumen circulante. En este sentido, un grupo de individuos sanos fue sometido a deshidratación seguida de rehidratación. En ambas situaciones se midieron el flujo urinario, aclaramiento de creatinina, aclaramiento de PAH, aclaramiento de creatinina y fracciones de excreción de dichas sustancias. En condiciones basales el aclaramiento de creatinina fue de 130 ml/min, descendiendo hasta 96 ml/min en deshidratación y aumentando hasta 160 ml/min tras la rehidratación. De manera similar, la fracción de excreción de creatinina varió de 124% en condiciones basales a 147% después de rehidratar. Estos datos se han interpretado de diferente manera por los distintos autores, y pueden atribuirse a un aumento de la secreción de creatinina, a un descenso en la reabsorción de la misma o a ambas causas a la vez.

La creatinina se comporta como un catión que se mueve entre la luz tubular y el polo vascular mediante una proteína que actúa como transportador transmembrana de cationes orgánicos bloqueable por cimetidina en el adulto sano. En algunos estudios comparativos del FG usando aclaramiento de inulina y creatinina, se ha propuesto que cuando el cociente aclaramiento de creatinina/aclaramiento de inulina (Ccr/Cin) supera 1 existe secreción tubular, mientras que si es menor a 1, significa que existe reabsorción tubular<sup>15</sup>. De acuerdo con dichos datos, si miramos los cocientes obtenidos por Musso, et al. del aclaramiento de creatinina antes y después de bloquear el transportador catiónico con cimetidina (tabla 1), en el caso de las personas ancianas el cociente de Guyton es de 0,9, lo que indicaría que hay reabsorción neta de creatinina en el túbulo<sup>16</sup>. Es-

tos hallazgos reforzarían aún más que la creatinina no es un marcador tan fiable para determinar el filtrado glomerular en todas las posibles situaciones.

También deberíamos recordar que rutinariamente se recomienda reducir la ingesta de sal a los ancianos sanos. Esto, en conjunción con la capacidad renal reducida para retener sodio y la disminución de la sensación de la sed, puede llevar a una situación «permanente» de bajo volumen circulante, que puede modificar la eliminación urinaria de creatinina y, consiguientemente, los valores de su aclaramiento.

### Aclaramiento de creatinina en ancianos

El valor normal de aclaramiento de creatinina es de  $95 \pm 20$  ml/min en mujeres y de  $120 \pm 25$  ml/min en hombres jóvenes y sanos. Salvo excepciones, la mayoría de los autores aceptan que el filtrado glomerular disminuye con la edad, de acuerdo con las pruebas que usan para su medición. Sin embargo, algunos estudios cuestionan que el descenso del filtrado glomerular sea universal e inevitable. El aclaramiento de creatinina puede estar influido no sólo por el volumen circulante, sino también por el estado nutricional. En este sentido, Kimmel, et al.<sup>17</sup> han demostrado que sujetos mayores que comen más de 1 gramo de proteína por kg y día tienen un aclaramiento de creatinina comprendido entre 90 y 100 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mientras que los que ingerían cantidades menores tienen valores más bajos de aclaramiento.

En el *Baltimore Longitudinal Study*, un importante estudio longitudinal en el que algunos sujetos fueron observados durante más de 30 años, se vio que aunque el filtrado glomerular disminuyó una media de 0,75 ml/min/año, 92 de los 254 sujetos del estudio no sufrieron reducción en el aclaramiento de creatinina, e incluso algunos aumentaron sus valores<sup>18,19</sup>.

Usando el aclaramiento de creatinina como índice del filtrado glomerular, Kampmann, et al.<sup>20</sup> y Rowe, et al.<sup>21</sup>, entre otros autores, observaron lo mismo en diferentes estudios: el filtrado glomerular desciende con la edad. Uno de los problemas a la hora de interpretar dichos estudios fue que no se usaron muestras de población lo suficientemente repre-

#### ■ Tabla 1

#### Diferencias entre el aclaramiento de creatinina con y sin cimetidina entre personas sanas jóvenes y ancianas

	Jóvenes	Ancianos	p (test)
Aclaramiento de creatinina SIN cimetidina	153 ml/min	74 ml/min	0,0184
Aclaramiento de creatinina CON cimetidina	122 ml/min	82 ml/min	0,0275
Cociente Ccr/Cin	1,3	<b>0,9</b>	0,0139

sentativas. Rowe, et al.<sup>21</sup> examinaron a ancianos sanos de la comunidad, mientras que Kampmann, et al.<sup>20</sup> estudiaron una población hospitalaria de la cual excluyeron a aquellos pacientes con niveles de creatinina en sangre elevados respecto a los de los adultos sanos. Cockcroft y Gault<sup>22</sup> usaron para su estudio a pacientes hospitalizados, sin descartar ninguno con independencia de su función renal.

Un punto importante que debe tenerse en cuenta es que a pesar de que el aclaramiento de creatinina disminuye con la edad en individuos sanos, no se corresponde con un aumento de la creatinina en sangre<sup>21</sup>. Así, los valores normales de creatinina en plasma son los mismos a los 20 que a los 80 años<sup>20,21</sup>, aunque dichos valores normales pueden coincidir con una disminución fisiológica del filtrado glomerular. Esta aparente paradoja puede explicarse en función de las observaciones referentes a la disminución de la producción de creatinina endógena y su manejo renal.

Por una parte, sabemos que la producción de creatinina disminuye progresivamente con la edad debido a la pérdida de masa muscular y peso corporal, y por otra parte, puede pensarse en un diferente manejo tubular de creatinina, algo a lo que no se le ha prestado atención, aunque hay datos en la literatura que así lo sugieren. Por todo lo anterior, pequeños aumentos de la creatinina en sangre en ancianos reflejarían un mayor descenso del filtrado glomerular que el mismo aumento de la creatinina plasmática en jóvenes sanos.

A tenor de lo comentado, parece claro que el aclaramiento de creatinina no es un método adecuado para estimar el filtrado glomerular, por lo que se han desarrollado fórmulas que permitan su estimación aproximada.

### FÓRMULAS USADAS PARA ESTIMAR EL FILTRADO GLOMERULAR

Existen varias fórmulas que usan la creatinina en sangre junto a otros factores tales como la edad, sexo, peso, altura y otros para calcular el filtrado glomerular (tabla 2).

Kampmann, et al. (1974), Cockcroft y Gault (1976) y Rowe, et al. (1976) idearon normogramas que, teóricamente, permiten una mejor estimación del filtrado glomerular en la práctica clínica. El normograma de Cockcroft y Gault (1976) es el más usado, aunque ha sido cuestionado debido al hecho de que exagera el declive del filtrado glomerular, al menos en personas mayores de 80 años. Sin embargo, Nicoll, et al.<sup>23</sup> hallaron una buena correlación en 18 individuos de edades comprendidas entre los 66 y los 82 años entre el filtrado glomerular calculado según la fórmula de Cockcroft y Gault y el obtenido con <sup>99</sup>Tc-DTPA.

Keller<sup>24</sup>, en 1987, apuntó que la fórmula más sencilla para estimar el filtrado glomerular para personas de edades comprendidas entre 25 y 100 años, con valores de creatinina en plasma dentro de la normalidad, es: (130 – edad [en años]

■ **Tabla 2**

Diferentes fórmulas para estimar el filtrado glomerular a partir de datos demográficos y analíticos

Año	Autor	Fórmula de FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1973	Jellife	$FG = 98 - [0,8 \times (edad-20)/Creat. \text{ sérica} \times (superf. \text{ corporal}/1,73) \times [0,9 \text{ si mujer}]$
1974	Kampmann	$FG = Creat. \text{ orina} \times peso \times 100 / Creat. \text{ sérica}$
1976	Rowe	$FG = 133 - 0,64 \times edad$
1976	Cockcroft	$FG = (140 - edad) \times peso \times (0,85 \text{ si mujer}) / (Creat. \text{ sérica} \times 72)$
1987	Keller	$FG = 130 - edad$
1993	Walser	$FG = 7,57 \times (Creat. \text{ sérica} \text{ mmol/l})^{-1} - 0,103 \times edad + 0,096 \times peso^{0,66}$
1995	Nankivell	$FG = 6,7 / Creat. \text{ sérica} \text{ (mmol/l)} + 0,25 \times peso - 0,5 \times urea - 0,01 \times altura^2 + 35 \text{ (25 si mujer)}$
1997	Baracksky	$FG = 1/2 [100 / Creat. \text{ sérica}] + 88 - edad$
1999	MDRD	$FG = 170 \times [Creat. \text{ sérica}]^{-0,999} \times [edad]^{-0,175} \times [0,762 \text{ si mujer}] \times [1,180 \text{ afroamericano}] \times [BUN]^{-0,170} \times [Alb]^{+0,318}$
2004	MDRD-4	$FG = 186,3 \times [Creat. \text{ sérica}] - 1,154 \times [edad] - 0,203 \times [0,742 \text{ si mujer}] \times [1,142 \text{ si afroamericano}]$
2005	MDRD-IDMS	$FG = 175 \times (Creat./88,4)^{-1,154} \times (edad)^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$
2007	MDRD-6	$FG \text{ estimado} = 170 \times (Creat./88,4)^{-0,999} \times (edad)^{-0,176} \times (urea \times 2,8)^{-0,170} \times (albúmina/10)^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$
2009	CKD-EPI	$FG = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{edad} \times 1,018 \text{ [si mujer]}, \text{ donde Scr es creatinina sérica, } \kappa \text{ es } 0,7 \text{ para mujeres y } 0,9 \text{ para hombres, } \alpha \text{ es } -0,329 \text{ para mujeres y } -0,411 \text{ para hombres}$
2010	DAF	$FG = 80 / Creat. \text{ sérica} \text{ (70 si mujer)}$

ml/min). En los últimos 20 años se han desarrollado otras fórmulas para predecir el filtrado glomerular mediante cálculos indirectos a partir de la creatinina sérica, como la de Nankivell<sup>25</sup> (1995), Baracskay<sup>26</sup> (1997) o varias desarrolladas por el grupo MDRD (*Modified Diet in Renal Disease*)<sup>27</sup>.

Recientemente, en el año 2009, el grupo de investigación del *National Institute of Diabetes* ha desarrollado una nueva fórmula llamada CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) con el objetivo de tener una mayor fiabilidad que el MDRD para el cálculo del FGe a partir de los niveles de creatinina en sangre, y ha concluido que, aunque es más fiable y ajustada que la MDRD, presenta limitaciones importantes, ya que no cuenta con una muestra significativa de personas mayores de 70 años, ni de raza negra, ni con datos fiables ni completos sobre tipo de diabéticos, uso de agentes inmunosupresores en pacientes sometidos a trasplantes, masa muscular u otro tipo de condiciones o medicaciones que podrían hacer variar sustancialmente los niveles de creatinina en sangre<sup>28</sup>.

Es interesante que a pesar de que la fórmula del grupo MDRD (validada para pacientes con filtrados glomerulares bajos debidos a IRC)<sup>29</sup> no está validada para personas mayores de 70 años, nefropatía diabética, embarazo, pacientes muy enfermos, individuos sanos y filtrados glomerulares altos, ésta se ha impuesto para calcular el filtrado glomerular en todas las circunstancias citadas anteriormente. Aunque el FGe con alguna de las fórmulas de la tabla 2 es válido en general, la variación indivi-

dual obtenida para personas mayores con dichas fórmulas puede ser considerable<sup>30</sup>.

Como podemos ver en la tabla 3, existen diferencias al calcular el filtrado glomerular usando aclaramiento de creatinina, <sup>51</sup>Cr-EDTA y la fórmula MDRD.

Se puede ver, al final de la tabla, que dos hombres de 80 años con la misma creatinina sérica tienen valores de filtrado glomerular sustancialmente diferentes según el método usado. Como ambos son hombres de la misma edad y la misma creatinina sérica, tienen el mismo valor de filtrado glomerular calculado con la fórmula del MDRD (98,8 ml/min). Si usamos el aclaramiento de creatinina en vez del MDRD, uno de ellos tiene un filtrado glomerular de 99 ml/min, mientras que el otro alcanza sólo un valor de 56,3 ml/min. Nótese que la diferencia entre esos dos ancianos sanos se encuentra en la eliminación de la creatinina urinaria, 120 mg/dl en uno y 65 mg/dl en el otro. Esto lleva a la discusión sobre el papel del manejo tubular de creatinina como posible factor para influir sobre el aclaramiento de creatinina en las personas mayores. Es interesante observar cómo ambos tienen un valor de filtrado glomerular comparable (76 y 60 ml/min) cuando se usa <sup>51</sup>Cr-EDTA.

## INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

La IRC es un síndrome derivado del progresivo y generalizado deterioro irreversible de la función renal secundaria a la destrucción de la masa nefronal.

■ **Tabla 3**

Comparación del aclaramiento de creatinina con diferentes métodos en individuos jóvenes y ancianos

Edad	Sexo	Cr. sérica	Cr. orina	Ccr	<sup>51</sup> Cr-EDTA	MDRD
14	H	0,8	70	152,72	102,48	140,83
25	H	0,9	55	79,51	114,73	109,28
27	H	0,8	305	102,27	100,34	123,25
32	H	1	175	125,42	95,3	92,04
38	H	0,8	45	126,7	81,83	114,99
42	M	0,7	40	121,53	101,9	97,53
46	H	0,8	138	115,66	86,53	110,61
48	H	0,8	80	132,53	128,45	109,66
52	H	0,8	185	165,27	96,72	107,89
68	H	0,9	118	105,94	83,51	89,19
71	M	0,8	72	84,39	85,38	75,15
72	H	1	85	75,14	89,04	78,07
73	M	0,7	70	83,12	75,99	87,18
73	H	0,8	120	69,64	68,42	100,71
73	M	1	70	79,07	75,99	57,76
74	H	0,9	50	142,32	78,54	87,67
78	H	1	85	63,99	80,71	76,81
79	H	0,9	112	89,18	85,61	86,52
<b>80</b>	<b>H</b>	<b>0,8</b>	<b>120</b>	<b>99,4</b>	<b>76,05</b>	<b>98,86</b>
<b>80</b>	<b>H</b>	<b>0,8</b>	<b>65</b>	<b>56,32</b>	<b>60,55</b>	<b>98,86</b>

La prevalencia de la IRC varía según los países y los estudios existentes.

El primer dato relevante que debemos señalar es que en todos estos estudios se utiliza como criterio de IRC un FGe menor de 60 ml/min según las recomendaciones de la NKF-KDOQI (*The National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*)<sup>31</sup> (tabla 4) en las que se estratifica la IRC en cinco estadios según las cifras de FGe a partir de distintas fórmulas, ya descritas anteriormente en el texto (Cockcroft-Gault, MDRD, etc.), y a pesar de que desde su publicación estas guías han sufrido amplias críticas basadas en algunas de sus principales características, que conducen a imprecisiones y a dificultades en la clasificación de la IRC tales como:

1. Los estadios 1 y 2 se definen por el FGe y por signos de daño renal (en los estudios poblacionales, fundamentalmente la albuminuria). Sin embargo, los estadios 3, 4 y 5 se definen exclusivamente por el descenso del FGe, sin tener en cuenta otros signos de enfermedad renal.

2. No se consideran otros datos en la definición de enfermedad renal crónica (ERC), como la edad o el sexo.
3. No se contemplan aspectos como la etiología de la ERC, el grado de proteinuria o la patología asociada.
4. Las fórmulas empleadas para estimar el filtrado glomerular no han sido validadas en ciertos grupos de población, especialmente en personas mayores de 70 años.

Así, el estudio EPIRCE<sup>32</sup> llevado a cabo en nuestro país y publicado el año 2010, señala una prevalencia global de IRC en estadios 3 a 5 (según las recomendaciones NKF-K/DOQI con FGe <60 ml/min) del 6,8%, elevando esta cifra al 21,4% en personas mayores de 64 años (tabla 5).

En el estudio EROCAP<sup>33</sup>, publicado en 2007, se estudió la prevalencia de IRC con el mismo criterio de FGe <60 ml/min obtenido en 9.233 pacientes mayores de 18 años que acudieron a consulta de atención primaria gracias a las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD. Según sus resultados, la prevalencia global oscilaba, dependiendo de la fórmula utilizada, entre el 21,3% y el 22,7%, mientras que en la población de más de 70 años alcanzaba el 33,7% (el 40,1% atendiendo al concepto de insuficiencia renal oculta, es decir, personas con FGe menores de 60 ml/min que presentan cifras de creatinina sérica en el rango de la normalidad) (tabla 6).

En el año 2008, Zhang y Rothenbacher<sup>34</sup> realizaron una revisión sistemática de 26 estudios sobre la prevalencia de la IRC llevados a cabo en diferentes zonas geográficas del mundo. Atendiendo a los mismos criterios de estimación del filtrado glomerular y el diagnóstico de IRC a cifras inferiores a 60 ml/min obtuvieron que la prevalencia global media en la población adulta joven mayor de 30 años era del 7,2%, mientras que en personas de 64 o más años oscilaba entre el 23,4% y el 35,8% (figura 2).

En este contexto, los conceptos de IRC y enfermedad renal terminal no se encuentran definidos de manera universal. De hecho, el concepto de enfermedad renal terminal en los Estados Unidos es un término administrativo que indica que un paciente se encuentra en tratamiento renal sustitutivo, ya sea en diálisis o esperando trasplante renal. En consecuencia, la expresión enfermedad renal terminal clasifica a los pacientes de acuerdo con el tratamiento que reciben y no con su capacidad funcional renal. Así, una persona con un filtrado glomerular de menos de 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> estaría encuadrada en el estadio previo a precisar tratamiento renal sustitutivo, pero no cumpliría los requisitos estadounidenses de enfermo renal terminal<sup>35</sup>.

En España, los criterios de diagnósticos de IRC, independientemente de la edad, se han establecido a partir de un docu-

■ **Tabla 4**

**Estratificación de la enfermedad renal crónica según NKF-K/DOQI**

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
–	Riesgo aumentado de ERC	≥60 con factores de riesgo <sup>a</sup>
1	Daño renal <sup>b</sup> con FG normal	≥90
2	Daño renal <sup>b</sup> con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	<15 o diálisis

K/DOQI: *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*; FG: *filtrado glomerular*.

<sup>a</sup> Factores de riesgo de ERC: edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes, pielonefritis de repetición, litiasis urinaria, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, historia familiar de ERC, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, razas afroamericana y otras minoritarias en EE.UU. y bajo nivel educativo o social.

<sup>b</sup> Daño renal: alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente una proteinuria/albuminuria persistente (índice albúmina/creatinina >30 mg/g, aunque se han propuesto cortes sexo específicos en >17 mg/g en hombres y 25 mg/g en mujeres); otros marcadores pueden ser las alteraciones en el sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen.

■ **Tabla 5**

Prevalencia de insuficiencia renal crónica (IRC) en el estudio EROCAP (2007)

	Población española		Prevalencia según filtrado glomerular estimado (ml/min) (IC 95%)						
	N	IC 95 (%)	Normal (≥90)	Estadio 1 (≥90 con proteinuria)	Estadio 2 (60-89)	Estadio 3a (45-59)	Estadio 3b (30-44)	Estadio 4 (15-29)	Estadio 5 (<15)
Total	2.746		90,8 (89,1 a 92,5)	0,99 (0,57 a 1,4)	1,3 (0,84 a 1,8)	5,4 (4,3 a 6,6)	1,1 (0,65 a 1,5)	0,27 (0,06 a 0,48)	0,03 (0,00 a 0,08)
Edad (años)	885	36,50 (34,60 a 38,40)	98,1 (96,8 a 99,3)	0,86 (0,15 a 1,6)	0,97 (0,18 a 1,8)	0,10 (0,00 a 0,30)	–	–	–
20-39									
40-64	1.283	37,70 (35,50 a 39,90)	93,8 (92,1 a 95,5)	1,0 (0,32 a 1,7)	1,8 (0,32 a 2,8)	2,8 (1,8 a 3,9)	0,37 (0,04 a 0,69)	0,09 (0,00 a 0,27)	0,07 (0,00 a 0,22)
>64	578	25,80 (23,82 a 27,78)	76,3 (72,2 a 80,5)	1,1 (0,32 a 1,9)	1,1 (0,30 a 2,0)	16,8 (13,6 a 20,0)	3,7 (2,1 a 5,2)	0,92 (0,13 a 1,7)	–

mento de consenso entre la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular<sup>36</sup>, basados en un FGe menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mantenido durante un período no inferior a tres meses, criterio que también ha sido adoptado en Gran Bretaña<sup>37</sup>, donde los médicos de atención primaria deben llevar un registro de pacientes que presenten un FGe inferior a la citada cifra de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sin embargo, queremos destacar que el anterior criterio no se aplica a las personas mayores ya que, en este grupo etario, se ha definido arbitrariamente el fallo renal como filtrados glomerulares menores de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> estimados según el nomograma de Cockcroft y Gault<sup>38</sup>.

Tradicionalmente, la IRC se ha identificado como el descenso del filtrado glomerular, considerado como el mejor marcador de función renal global, calculado mediante técnicas de aclaramiento de sustancias<sup>39</sup>.

■ **Tabla 6**

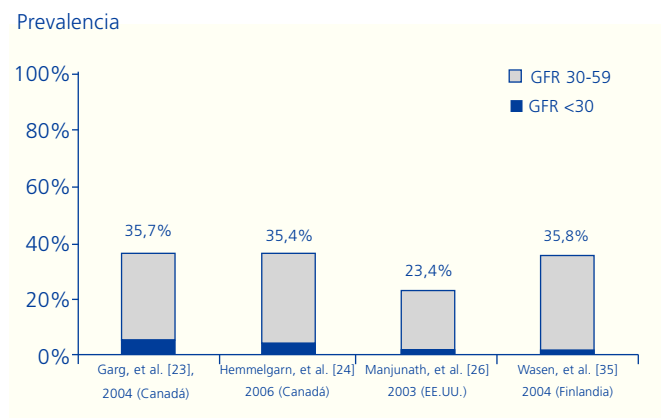
Prevalencia de insuficiencia renal crónica (IRC) según el estudio EPIRCE (2010)

Variabes	FG ≥60 ml/min (%)	FG <60 ml/min (%)	p
Sexo			<0,001
Hombres	86,6	13,4	
Mujeres	71,7	28,3	
Edad (años)			<0,001
<40	96,5	3,5	
41-60	86,1	13,9	
61-70	75,8	24,2	
71 y más	66,3	33,7	

Los elementos que se han usado históricamente para medir el filtrado glomerular han ido evolucionando con el tiempo desde las primeras décadas del siglo xx. Austin, en 1921, comparó la habilidad de excreción renal de urea entre sujetos sanos y enfermos<sup>40</sup>. Ya en 1917, Addis había ideado la primera fórmula de «aclaramiento», término que se usó por primera vez en 1929 para estudiar el manejo renal de la urea<sup>41</sup>. Se descubrió que los valores de urea en plasma encontrados en los pacientes con enfermedad renal eran superiores a los presentes en los individuos sanos, pero el aclaramiento de urea era considerado como un método poco fiable para valorar el filtrado glomerular debido al hecho de que el manejo tubular y la síntesis de urea variaban demasiado de unos individuos a otros.

■ **Figura 2**

Prevalencia de insuficiencia renal crónica (IRC) en personas mayores de 64 años usando la ecuación MDRD (FGe <60 ml/min) en un metanálisis internacional.



El siguiente elemento que se empezó a usar para evaluar el filtrado glomerular fue la creatinina; sin embargo, está bien documentado que a pesar de ser un aceptable marcador de filtrado glomerular en perros no lo es tanto en humanos<sup>42</sup>.

La creatinina, de la que ya hemos hablando extensamente con anterioridad (véase el apartado «Métodos de cálculo de filtrado glomerular»), es ampliamente criticada, entre otras razones, debido a que sus valores en plasma no sólo reflejan el resultado de la filtración glomerular de la misma sino también su manejo tubular, que puede llegar a ser responsable de hasta el 28% de la creatinina que se excreta en la orina<sup>43,44</sup>. Además, el uso del aclaramiento de creatinina para medir el FG en personas mayores entraña, al menos, dos dificultades añadidas:

1. No refleja el manejo tubular de creatinina, el cual varía significativamente con la edad<sup>43,45</sup>.
2. La poca fiabilidad que tiene la recogida de orina de 24 horas, especialmente en personas mayores que, en un porcentaje significativo, sufren de incontinencia urinaria o deterioro cognitivo.

Teniendo en cuenta que la medición directa del filtrado glomerular es dificultosa y muy cara se han desarrollado, como ya hemos visto con anterioridad, ecuaciones para estimar el filtrado glomerular basadas en los niveles de creatinina en sangre. La primera que se empezó a usar de una manera extendida y aceptada internacionalmente fue el nomograma de Cockcroft-Gault de 1976 y no sólo para tomar decisiones puramente clínicas sino también para definir los criterios de inclusión y exclusión en protocolos de tratamiento (geriátricos, oncológicos, quirúrgicos) o en ensayos clínicos donde se contraindicaba la participación de aquellos sujetos con IRC definida como FGe menores de 60 ml/min.

En 1999, con el objetivo de ser más precisos a la hora de medir el filtrado glomerular, el grupo MDRD (*The Modification of Diet in Renal Disease*) publicó una nueva ecuación para estimar el filtrado glomerular basada en el aclaramiento de creatinina y en la concentración de creatinina sérica teniendo en cuenta las características demográficas y clínicas en pacientes ya previamente diagnosticados de IRC<sup>27</sup>. En ese artículo se dice textualmente:

«Esta ecuación no ha sido probada en personas sin enfermedad renal, personas con diabetes tipo 1 y 2 en tratamiento con insulina, personas menores de 18 años, ancianos (mayores de 70 años), mujeres embarazadas, pacientes con comorbilidad importante y trasplantados...».

En el año 2001, Lewis, et al. recalcularon la fórmula, añadiendo a pacientes sometidos a trasplantes renales y a afroamericanos

con nefroesclerosis<sup>46</sup>. Sin embargo, ninguna de las dos fórmulas<sup>47</sup> se aplicó a los subgrupos anteriormente referidos en la cita textual (diabéticos, sanos, o personas mayores de 70 años). En consecuencia, dichas ecuaciones no tienen validez en la población general. A pesar de todos estos hallazgos, a pacientes con descenso moderado del filtrado glomerular entre 30 y 59 ml/min, se les sigue considerando en el umbral de la IRC. Si atendemos a ese criterio de diagnosticar IRC con FGe menores de 60 ml/min esto significaría que aproximadamente el 17% de los mayores de 60 años estarían afectados de IRC<sup>48</sup>. La ecuación MDRD se recalculó posteriormente en el año 2004 en una población de 580 individuos sanos y 320 enfermos renales mediante una prueba de aclaramiento de iohalamato diseñada específicamente para el programa de donantes de riñón de la Clínica Mayo; de nuevo, los autores afirmaron textualmente<sup>49</sup>:

«La nueva ecuación no ha sido desarrollada en una muestra representativa de la población general...».

En 2009, la fórmula CKD-EPI nació con el objetivo de tener mayor fiabilidad para el cálculo del FGe a partir de los niveles de creatinina en sangre; sin embargo, a pesar de ser más fiable y ajustada que la MDRD, parece tener limitaciones importantes en cuanto a la representatividad poblacional y, especialmente, no cuenta con una muestra significativa de personas mayores de 70 años.

Como la estimación del FG no parece ser todo lo fiable que cabría esperar como marcador de la función glomerular, los valores de creatinina en plasma se han postulado como un método mejor para evaluar y monitorizar la evolución hacia la ERC. Algunos autores la consideran apropiada, sin embargo otros cuestionan su validez, particularmente en personas mayores<sup>50,51</sup>. Algunos artículos argumentan que la creatinina sérica es un marcador deficiente para valorar la función renal en los ancianos y sugieren que los valores de urea en plasma son un mejor parámetro para medir el filtrado glomerular en este grupo de edad, añadiendo, además, que sus niveles se correlacionan mejor que los de la creatinina con los aclaramientos de iohexol<sup>13</sup>.

En todo caso, cuando usemos las fórmulas o tests basados en los valores de creatinina plasmática deberíamos tener en cuenta que dichos valores *per se* no son un marcador óptimo de la filtración glomerular. Como ya hemos visto, existen datos bien documentados que apuntan a que los valores de creatinina en sangre pueden variar significativamente en múltiples escenarios tales como el estado metabólico de los pacientes, su masa muscular, estados de hiperhidratación o deshidratación, diversas medicaciones (p. ej., cimetidina) y el manejo tubular (fenómenos de reabsorción y secreción tubular). Obviamente, todos estos factores podrían producir errores en aquellas fórmulas que utilizan la concentración de creatinina sérica para estimar el filtrado glomerular.



Por todo ello, desde hace años, se está investigado sobre otros marcadores (cistatina C, beta-2-microglobulina, etc.) y otras fórmulas no basadas en la creatinina sérica para la detección de IRC. A tal efecto, recientemente, nuestro grupo de investigación ha obtenido una nueva fórmula para el cribado de la IRC en la población general a partir del hematocrito, la urea sérica y el género, con alto valor predictivo, sensibilidad y especificidad: la fórmula HUGE<sup>52</sup>.

## CONCLUSIONES

A la luz de las anteriores consideraciones debemos decir que las estimaciones de filtrado glomerular, en especial las obtenidas con la fórmula MDRD o CKD-EPI son, sin ninguna duda, válidas para la estadificación y el seguimiento de la progresión en pacientes ya diagnosticados de IRC. Sin embargo, el uso del FGe menor de 60 ml/min para el rastreo en pacientes sin diagnóstico conocido de IRC no sólo es controvertido sino quizá desaconsejado<sup>50</sup>.

Por otra parte, establecer un diagnóstico incorrecto de IRC mediante estimaciones del filtrado glomerular menores de 60 ml/min obtenidas de análisis rutinarios de laboratorio podría ser considerado arbitrario e insuficiente y especialmente inadecuado en la población anciana (mayores de 70 años).

Como resultado, y teniendo en cuenta las cifras de prevalencia de IRC derivadas de los estudios previamente citados en el texto con diagnósticos basados en filtrados glomerulares

menores de 60 ml/min, podríamos inferir que en una población como la española de 45.000.000 de habitantes, de los cuales el 20% son mayores de 70 años (INE 2010) y cuyas cifras de prevalencia oscilan entre el 21,4% y el 33,7%, estaríamos hablando de aproximadamente entre 1,9 y 3 millones de personas con IRC erróneamente diagnosticadas.

Todo ello podría derivar en, al menos, tres efectos adversos que deben tenerse en cuenta:

1. El diagnóstico equivocado de IRC puede crear una lógica angustia y preocupación en el paciente.
2. La derivación innecesaria a consulta especializada de nefrología lo que, además de las molestias para el paciente, genera un mayor gasto sanitario en tiempo, personal y recursos.
3. Finalmente, y muy importante, el error diagnóstico como insuficiente renal de un paciente que no lo es, podría producir, como de hecho así sucede en muchos casos, que éste no recibiese un tratamiento adecuado para alguna enfermedad (p. ej., hematológica, oncológica u otras) o, particularmente en personas ancianas, no ser incluidos en ciertos ensayos clínicos debido a la tendencia que existe a asimilar FGe <60 ml/min con IRC, con el consiguiente perjuicio que ello supone.

Para evitar en lo posible las consecuencias de este grave error diagnóstico, nuestro grupo ha creado una nueva fórmula de

## Puntos clave

1. Como ya es sabido, la creatinina no se filtra libremente sino que sufre procesos de secreción y reabsorción tubular que podrían variar con el envejecimiento renal, por lo que su aclaramiento podría no ser un método óptimo para calcular el filtrado glomerular.
2. El uso del valor crítico de filtrado glomerular estimado menor de 60 ml/min como criterio diagnóstico de IRC es arbitrario e inadecuado, especialmente en la población anciana, cuyos filtrados glomerulares pueden ser, y de hecho habitualmente lo son por el envejecimiento fisiológico, menores a dicha cifra, sin por ello tener un síndrome de insuficiencia renal.
3. Diagnosticar de IRC a una persona por tener un filtrado glomerular menor de 60 ml/min sin realizar un estudio médico clínico completo que lo confirme genera preocupación en el paciente, aumento del gasto sanitario e inequidad socio-sanitaria, al excluir a una parte de la población (generalmente mayores de 70 años) de poder participar en ensayos clínicos o de recibir ciertos tratamientos contraindicados en pacientes con IRC.
4. El diagnóstico de IRC se debe basar en criterios médicos basados en los hallazgos clínicos y analíticos y no en un valor arbitrario de filtrado glomerular sin tener en cuenta las particularidades de cada individuo. Por ello proponemos que se utilicen otras herramientas, no basadas en la creatinina sérica o en estimaciones de filtrado glomerular basadas en ella, para el rastreo de IRC, como por ejemplo la fórmula HUGE, para, una vez detectada la sospecha, estudiar clínicamente al sujeto para descartar o confirmar su condición de afectado por una IRC.

cribado de IRC poblacional derivada de los parámetros de salud (clínica, bioquímica, imagen y en algunos casos biopsia renal) y no en el valor crítico de FGe menor de 60 ml/min, basada en las cifras de hematocrito, urea sérica y corregida según género, la fórmula HUGe = 2,505458 – (0,264418 x Hematocrito) + (0,118100 x Urea) [+ 1,383960 si es hombre], que permite diferenciar entre FGe <60 ml/min e IRC con alta sensibilidad y especificidad, especialmente en personas mayores de 70 años<sup>52</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Libro de referencia: Macias Nunez JF, Cameron JS, Oreopoulos DG. The aging. *Kidney in health and disease*. New York: Springer; 2008.

1. Councilman W. The conditions presented in the heart and in the kidney and in described biological research. Dedicated to Sir Williams Osler. New York: PB Hoeber; 1919. p. 918-28.
2. Furno A. Ricerche anatomo-patologiche intorno al rene atrofico senile. *La Sperimentale* 1909;63:99-129.
3. Allbutt C. Diseases of the arteries including angina pectoris. London: MacMillan; 1915. p. 309-373.
4. McLachlan M. Anatomical and structural and vascular changes. In: Macias Nunez JF, Cameron JS (eds.). *The aging kidney. Renal function and disease in the elderly*. London: Butterworth; 1987. p. 3-26.  
(•••) Este capítulo muestra de manera resumida e integral los cambios anatómicos y funcionales que ocurren con el envejecimiento renal.
5. Macias Nunez JF, Ribera Casado JM, De la Fuente del Rey M. Biology of the ageing process and its clinical consequences. In: Macias Nunez JF, Cameron JS, Oreopoulos DG (eds.). *The aging kidney in health and disease*. New York: Springer; 2008. p. 55-91.  
(•••) En este libro se abordan los cambios biológicos del envejecimiento renal y las consecuencias clínicas que conllevan.
6. Wayne PA. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline-second edition. *NCCLS*; 2000. p. C28-A2.
7. Clase CM, Kiberd BA, Garg AX. Relationship between glomerular filtration rate and the prevalence of metabolic abnormalities: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Nephron Clin Pract* 2007;105(4):178-84.
8. O'Hare AM. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(10):2758-65.
9. Go AS. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13):1296-305.
10. O'Hare AM. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006;17(3):846-53.
11. Brantsma AH. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(12):3851-8.
12. 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.  
(••) En nuestra modesta opinión, este artículo debe siempre figurar en el fondo bibliográfico del investigador en fisiología renal y envejecimiento donde se analizan los cambios del filtrado glomerular con la edad.
13. Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L. Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38(1):73-7.
14. Berglund F. Urinary excretion patterns for substances with simultaneous secretion and reabsorption by active transport. *Acta Physiol Scand* 1961;52:276-90.
15. Sjostrom PA, Odland BG, Wolgast M. Extensive tubular secretion and reabsorption of creatinine in humans. *Scand J Urol Nephrol* 1988;22(2):129-31.
16. Musso C. Creatinine reabsorption by the aged kidney. *Intern Urol Nephrol* 2009;41(3):727-31.
17. Kimmel PL, Lew SQ, Bosch JP. Nutrition, ageing and GFR: is age-associated decline inevitable? *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Suppl 9):85-8.
18. Lindeman RD. Overview: renal physiology and pathophysiology of aging. *Am J Kidney Dis* 1990;16(4):275-82.
19. Larsson M, Jagenburg R, Landahl S. Renal function in an elderly population. A study of S-creatinine, 51Cr-EDTA clearance, endogenous creatinine clearance and maximal tubular water reabsorption. *Scand J Clin Lab Invest* 1986;46(6):593-8.
20. Kampmann J. Rapid evaluation of creatinine clearance. *Acta Med Scand* 1974;196(6):517-20.
21. Rowe JW, Shock NW, DeFronzo RA. The influence of age on the renal response to water deprivation in man. *Nephron* 1976;17(4):270-8.
22. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
23. Nicoll SR. Assessment of creatinine clearance in healthy subjects over 65 years of age. *Nephron* 1991;59(4):621-5.
24. Keller F. Kidney function and age. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2(5):382.
25. Nankivell BJ, Chapman JR, Allen RD. Predicting glomerular filtration rate after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Clin Transplant* 1995;9(2):129-34.
26. Baracsckay D. Geriatric renal function: estimating glomerular filtration in an ambulatory elderly population. *Clin Nephrol* 1997;47(4):222-8.
27. Levey AS. 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.  
(•) Artículo de referencia donde se explica la obtención de la fórmula para estimar el filtrado glomerular a partir de la creatinina sérica del grupo MDRD, recomendada por las guías K/DOQI y universalmente empleada.
28. Levey AS. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12.
29. Coresh J, Astor B. Decreased kidney function in the elderly: clinical and preclinical, neither benign. *Ann Intern Med* 2006;145(4):299-301.
30. Durakovic Z. Creatinine clearance in the elderly: a comparison of direct measurement and calculation from serum creatinine. *Nephron* 1986;44(1):66-9.

31. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266.  
(●) Este artículo es fundamental para conocer los acuerdos sobre los criterios diagnósticos de insuficiencia renal crónica basados en el filtrado glomerular.
32. 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.
33. De Francisco AL, De la Cruz JJ, Cases A, De la Figuera M, Egocheaga MI, Górriz, et al. Prevalence of kidney insufficiency in primary care population in Spain: EUROCAP study. *Nefrología* 2007;27(3):300-12.
34. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:117.
35. Levey AS. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139(2):137-47.
36. Ballarin Castan J, Bermejo López-Muñiz P, Gracia Garcia S. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Quim Clin* 2006;25(5):423-30.
37. DH Renal NSF Team. The National Service Framework for Renal Services- Part Two: Chronic Kidney Disease, Acute Renal Failure and End of Life Care. London: T.N.S.F.f.R. Services. Department of Health; 2005.
38. Van den Noortgate NJ. Renal function in the oldest-old on an acute geriatric ward. *Int Urol Nephrol* 2001;32(4):531-7.
39. Smith HW. Disease of the kidney and urinary tract. In: Smith HW (ed.). *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*. New York: Oxford University Press; 1951. p. 836-86.
40. Austin JH, Stillman E, Van Slyke D. Factors governing the excretion rate of urea. *J Biol Chem* 1921;46(1):91-112.
41. Möller E, McIntosh JF, Van Slyke DD. Studies of urea excretion. II. Relationship between urine volume and the rate of urea excretion by normal adults 1. *J Clin Invest* 1928;6(3):427-65.
42. Pitts RF. Clearance and rate of glomerular filtration. In: Pitts RF (ed.). *Physiology of the kidney and body fluids*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1974. p. 60-70.
43. Musso CG, Michelangelo H, Vilas M, Reynaldi J, Martinez B, Algranati L, et al. Creatinine reabsorption by the aged kidney. *Int Urol Nephrol* 2009;41(3):727-31.
44. 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.
45. Macias Nunez JF, Lopez Novoa JM. Physiology of the Healthy Aging Kidney. In: Macias Nunez F, Cameron JS, Oreopoulos DG (eds.). *The Aging Kidney In Health And Disease*. New York: Springer; 2008. p. 93-112.
46. Lewis J. 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.
47. Levey AS, Greene T, Kusek JW. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:155A.
48. Coresh J et al. 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.
49. Rule AD. 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.
50. Giles PD, Rylance PB, Crothers DC. New results from the Modification of Diet in Renal Disease study: the importance of clinical outcomes in test strategies for early chronic kidney disease. *QJM* 2008;101(2):155-8.
51. Swedko PJ. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2003;163(3):356-60.  
(●●) Artículo muy interesante en el que se abordan aspectos importantes sobre el manejo de creatinina y sus particularidades en el riñón senescente.
52. Álvarez-Gregori JA. The value of a formula including haematocrit, blood urea and gender (HUGE) as a screening test for chronic renal insufficiency. *J Nutr, Health & Aging* 2011;15(6):480-4.  
(●●●) Se aborda en este artículo la controversia sobre el diagnóstico de insuficiencia renal crónica basado exclusivamente en filtrados glomerulares estimados a partir de la creatinina sérica y se proponen nuevos métodos para el cribado de la insuficiencia renal crónica basados en otros parámetros.