

## ¿Hay una ecuación mejor para estimar el filtrado glomerular renal a partir de la creatinina en sangre y de la edad?

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, III, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.

Análisis crítico: **Fernando García López<sup>1</sup>, Vicente Barrio Lucía<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid). <sup>2</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes (Madrid)

### ■ Objetivo

Desarrollo de una nueva ecuación (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* [CKD-EPI]) para la estimación del filtrado glomerular renal (FGR) que, en comparación con la ecuación *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), sea más precisa y no subestime el FGR en los sujetos con valores altos.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio transversal de validación.

### ■ Fuente de datos y participantes

Mediante búsquedas en Medline y los contactos con investigadores se identificaron los estudios que cumplían fundamentalmente los siguientes criterios de inclusión: medida del FGR mediante marcadores de filtración exógenos y capacidad para calibrar las determinaciones de creatinina. Se obtuvieron 10 estudios, con 8.254 participantes, que se dividieron en bases de datos separadas para el desarrollo (5.504 participantes) y la validación interna (2.750 participantes). Se incluyeron sólo estudios de cálculo del FGR con iotalamato. Además, se obtuvieron otros 16 estudios, con 3.896 participantes, para la validación externa. En éstos, el cálculo del FGR empleó iotalamato y otros marcadores.

### ■ Medidas

Se recalibró la creatinina de todos los estudios a valores normalizados mediante el método enzimático de Roche. Se efectuó un análisis estadístico planificado de antemano. En el grupo de desarrollo de la ecuación se efectuó una regresión lineal de mínimos cuadrados para comparar la FGR medida con la FGR estimada a partir de la creatinina sérica, la edad, la raza y el sexo y, adicionalmente, diabetes, trasplante renal y el índice de masa corporal. En el grupo de validación interna se comprobó la concordancia de los estimadores obtenidos y de los modelos estadísticos explorados en el grupo de desarrollo y se escogieron aquellos modelos con mayor concordancia. En el grupo de validación externa se comparó el funcionamiento de los modelos escogidos con los modelos establecidos en el grupo de desarrollo y validación interna agrupados y con el modelo de la ecuación MDRD.

Por último, se comparó la prevalencia estimada de los distintos intervalos de FGR en la población de Estados Unidos con la nueva ecuación en comparación con la ecuación MDRD en la encuesta *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES).

### ■ Promoción

El estudio fue financiado por el *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### ANÁLISIS DE LOS GRUPOS

La FGR media en el grupo de desarrollo fue de 68 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, al igual que el en grupo de validez externa. Este grupo difirió de los grupos de desarrollo y validez interna en la edad, tamaño corporal, proporción de razas, donantes de riñón y receptores de trasplantes.

- Elaboración de la ecuación de estimación del FGR:

#### Ecuación CKD-EPI para la estimación del FGR

Raza y sexo	Creatinina sérica	Ecuación
Negra	Mujeres ≤0,7 mg/dl	$FGR = 166 \cdot (crs/0,7)^{-0,329} \cdot (0,993)^{edad}$
	>0,9 mg/dl	$FGR = 166 \cdot (crs/0,7)^{-1,209} \cdot (0,993)^{edad}$
Varones	≤0,9 mg/dl	$FGR = 163 \cdot (crs/0,9)^{-0,411} \cdot (0,993)^{edad}$
	>0,9 mg/dl	$FGR = 163 \cdot (crs/0,9)^{-1,209} \cdot (0,993)^{edad}$

Raza blanca y otras	Mujeres $\leq 0,7$ mg/dl	$FGR = 144 \cdot (crs/0,7)^{-0,329} \cdot (0,993)^{edad}$
	$> 0,9$ mg/dl	$FGR = 144 \cdot (crs/0,7)^{-1,209} \cdot (0,993)^{edad}$
	Varones $\leq 0,9$ mg/dl	$FGR = 141 \cdot (crs/0,9)^{-0,411} \cdot (0,993)^{edad}$
	$> 0,9$ mg/dl	$FGR = 141 \cdot (crs/0,9)^{-1,209} \cdot (0,993)^{edad}$

La ecuación CKD-EPI, al igual que la ecuación MDRD, incluye la creatinina, la edad, el sexo y la raza, pero no es lineal, sino que se compone de dos líneas distintas separadas en un nudo que marca una cifra de creatinina (0,9 mg/dl en varones y 0,7 mg/dl en mujeres). Para creatininas superiores a ese nudo, las pendientes de las líneas son iguales en los dos sexos, e iguales a la pendiente de la ecuación MDRD, pero por debajo del nudo, las pendientes son distintas y menos acusadas que la del MDRD, con el resultado de mayores cifras estimadas de FGR. Entre las demás diferencias entre la ecuación CKD-EPI y la MDRD destaca que a mayor edad la estimación de FGR es inferior en la ecuación CKD-EPI que la MDRD a igual creatinina. Las variables diabetes, trasplante e índice de masa corporal no mejoraron el modelo. En general, la ecuación CKD-EPI fue más exacta y más precisa que la ecuación MDRD, debido a una mejor estimación en los participantes con FGR superior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

La sensibilidad y la especificidad para detectar un FGR inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fueron del 91 y 87% en la ecuación CKD-EPI y del 95 y 82% en la ecuación MDRD. La ecuación CKD-EPI tuvo menos sesgo que la MDRD pues clasificó mejor a los pacientes en los distintos grupos de FGR.

- Estimación de la prevalencia. Las dos ecuaciones dieron una estimación similar de prevalencia para FGR inferiores a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pero por encima de ese valor, la ecuación CKD-EPI dio valores inferiores de prevalencia de FGR entre 45 y 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y superiores de prevalencia de FGR superior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) fue del 11,5% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 10,6% a 12,4%) con la ecuación CKD-EPI y del 13,1% (IC 95%: 12,1% a 14,0%) con la MDRD; la diferencia se debió, sobre todo, a la menor prevalencia de ERC estadio 3 (6,3% [IC 95%: 5,8% a 6,9%] con CKD-EPI frente a 7,8% [IC 95%: 7,2% a 8,5%] con la MDRD). Asimismo, con la ecuación CKD-EPI aumentó la prevalencia de ERC en estadio 1 y disminuyó la de estadio 2. En la población mayor de 70 años, la prevalencia de ERC es similar con las dos ecuaciones. A diferencia de la ecuación MDRD, con la CKD-EPI la prevalencia en mujeres no es mayor que en varones.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La ecuación CKD-EPI es más exacta que la ecuación MDRD y podría reemplazarla en la práctica clínica habitual. Sin embargo, su precisión sigue siendo reducida.

## ■ COMENTARIOS

La ecuación MDRD fue el fruto de un proceso cuidadoso de validación para estimar el FGR y con ese fin se ha empleado masivamente. Sin embargo, presenta problemas de exactitud y fiabilidad que ocasionan estimaciones altas de ERC en ancianos, mujeres y personas de raza blanca, que contrastan con la baja prevalencia de insuficiencia renal crónica que necesita tratamiento en estas poblaciones.

Los autores de este estudio se plantearon diseñar una nueva ecuación que mejorara su validez y para ello analizaron los datos individuales de los pacientes de los estudios ya efectuados previamente para ecuaciones de estimación del FGR, incluido el estudio que originó la ecuación MDRD. En cierto modo, recurrieron a una revisión sistemática con pacientes individuales para encontrar una ecuación mejor. El diseño que emplearon fue el de un estudio de validación (*v. nota metodológica*), en donde utilizaron una muestra para el desarrollo de la ecuación, otra para su validación interna y otra para su validación externa.

La nueva ecuación, CKD-EPI, es más exacta que la MDRD, sobre todo porque reduce los falsos diagnósticos de ERC en estadio 3 que ocasionaba la anterior, y que dieron lugar a lo que algunos han denominado la epidemia de ERC<sup>1</sup>. Se ha señalado que la falta de consideración de la edad y del sexo en el declive de la función renal ha contribuido a este sobrediagnóstico de insuficiencia renal. Sin embargo, mantiene los problemas de imprecisión que tenía la ecuación MDRD, que pueden deberse a la variabilidad de la creatinina que no es debida al filtrado glomerular renal.

A diferencia de la ecuación MDRD, que se estudió exclusivamente en pacientes con ERC, la ecuación CKD-EPI analizó una población más diversa, con inclusión de pacientes con función renal normal que eran candidatos a donantes de

trasplante renal. Sin embargo, la muestra no fue aleatoria de la población general y contenía pocos participantes mayores de 70 años o de minorías étnicas distintas a la negra, que tienen una incidencia mayor de insuficiencia renal.

Una limitación importante de la ecuación se relaciona con las dificultades inherentes a la creatinina para la estimación del filtrado glomerular renal, en particular en aquellas personas con un volumen de masa muscular en los extremos. Se debe investigar el valor de la cistatina C y de otros marcadores para la estimación del filtrado glomerular renal.

En cualquier caso, persisten algunos problemas: una estimación única no es suficiente para establecer la cronicidad de una insuficiencia renal; otros factores ajenos a la ecuación, como la presencia de proteinuria, hipertensión arterial, diabetes o el tabaquismo, constituyen factores pronósticos importantes que no se pueden obviar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Glassock RJ, Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(4):1117-21.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La ecuación CKD-EPI mejora a la ecuación MDRD en la estimación del filtrado glomerular renal, aunque sigue siendo imperfecta.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Enfermedad renal crónica.

**Tema:** Estimación del filtrado glomerular renal.

**Palabras clave:** Filtrado glomerular renal. Ecuaciones de estimación. Enfermedad renal crónica. Creatinina sérica. Edad. Sexo.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** II.

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** B.

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Óxford. Disponible en: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

## ■ NOTA METODOLÓGICA

### ESTUDIOS DE VALIDEZ

Fernando García López

Los estudios de validez se plantean para estudiar el valor de una prueba diagnóstica imperfecta, pero que es menos costosa o menos traumática que la prueba diagnóstica definitiva, la «prueba de oro» o criterio de referencia. Las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular renal son pruebas diagnósticas aproximativas de procedimientos más exactos, como el aclaramiento de iotalamato. El conocimiento de la validez de estas pruebas es indispensable para el diseño e interpretación de estudios epidemiológicos que empleen esas pruebas y también para la interpretación clínica de esas pruebas cuando la técnica de referencia no esté disponible o no sea factible.

Los estudios de validez están sometidos a una serie de problemas potenciales. La técnica de referencia puede ser imperfecta, de modo que los errores de clasificación provenientes de las limitaciones de la sensibilidad y la especificidad de la prueba se pueden magnificar. La muestra en donde se efectúa el estudio de validez debe ser una muestra aleatoria y representativa de la población en donde se va a aplicar, lo que no es así en muchos casos. Por ejemplo, si la muestra procede de pacientes reclutados en ensayos clínicos, que supone un grado de voluntariedad alto, deja de ser una muestra aleatoria. Otro problema es que, en muchas ocasiones, el tamaño de la muestra de estos estudios es relativamente pequeño, de modo que las estimaciones son imprecisas. Una ecuación de estimación del filtrado glomerular renal puede proporcionar medidas relativamente alejadas de los valores reales, o las cifras de sensibilidad y especificidad de la prueba pueden tener poca fiabilidad. Por último, la población en donde se efectuó el estudio de validez puede ser distinta de la población en donde se quiere aplicar la prueba, de modo que sus resultados no sean enteramente aplicables.