



CAPÍTULO 3

Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria/creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal

E. Rodrigo Calabia

Los aspectos básicos de las exploraciones complementarias utilizadas en la valoración de la función renal son:

1. La determinación de la creatinina sérica no debe utilizarse de forma aislada para valorar el nivel de función renal (nivel de evidencia A).
2. En la práctica clínica habitual el filtrado glomerular (FG) debe estimarse a partir de las ecuaciones basadas en la creatinina sérica (Tabla 13), mejor que en el aclaramiento de creatinina con recogida de orina de 24 horas (nivel de evidencia B). Sólo en situaciones especiales (malnutrición u obesidad, enfermedades musculoesqueléticas, dietas especiales, cirrosis hepática, amputación de extremidades y otras) debe calcularse el aclaramiento de creatinina con recogida de orina de 24 horas (nivel de evidencia B).
3. Entre las distintas ecuaciones, las que se recomiendan por estar validadas en mayor número de estudios y de pacientes son la MDRD simplificada y la de Cockcroft-Gault (nivel de evidencia B).
4. En la población adulta sana y en estudios epidemiológicos poblacionales sobre el riesgo cardiovascular son necesarios más estudios para validar definitivamente estas fórmulas (evidencia de grado B).
5. Se recomienda que los laboratorios dispongan de los datos de sexo, edad, raza y peso del paciente para emitir la estimación del FG junto con la creatinina sérica (nivel de evidencia C).
6. La medición del cociente albúmina-creatinina o de proteínas-creatinina en una muestra aislada de orina ofrece una estimación adecuada de la excreción urinaria de proteínas o albúmina en 24 horas (nivel de evidencia C).
7. En muchas ocasiones, no será necesario recoger orina de 24 horas para cuantificar la excreción de proteínas o albúmina, siendo suficiente la determinación de los citados cocientes en una muestra aislada de orina (nivel de evidencia C).
8. En la población general no es útil detectar de forma rutinaria la presencia de microalbuminuria. En pacientes de riesgo (diabéticos, hipertensos y familiares de primer grado de pacientes nefróticas) hay que realizar periódicamente la medida del cociente albúmina-creatinina en orina (nivel de evidencia A en pacientes diabéticos y C en pacientes no diabéticos).
9. Tras constatar en dos de tres ocasiones en el plazo de 3-6 meses la presencia de microalbuminuria, se debe monitorizar periódicamente para valorar la evolución del daño renal (nivel de evidencia A en diabéticos y C en no diabéticos).
10. En pacientes con enfermedad renal conocida o aquellos con riesgo de desarrollarla debe determinarse mediante tira reactiva o visualización del sedimento urinario la

presencia de hematuria. No está indicado en la población general el despistaje de hematuria (nivel de evidencia A).

11. En pacientes con nefropatía crónica conocida o en aquellos en situación de riesgo de desarrollarla se deben realizar estudios de imagen renal, básicamente una ecografía (nivel de evidencia C).

Tabla 13. Principales ecuaciones para la medida de la función renal

MDRD abreviada o modificada

$FG \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 186 \times [\text{creatinina plasmática (mg/dl)}]^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,212 \text{ si raza negra})$

Cockcroft-Gault *

$\text{Aclaramiento de creatinina (ml/min)} = [(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg}) \times (0,85 \text{ si mujer})] / (72 \times \text{creatinina plasmática en mg/dl})$

*Corregir por 1,73 m² de superficie corporal:

En pacientes inestables clínicamente, con fracaso renal agudo, con alteración en la masa muscular o con pesos extremos hay que realizar el aclaramiento de creatinina convencional con recogida de orina de 24 horas.

Bibliografía básica

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39: S1-246, 2002.
2. Levey AS, Bosch JP, Breyer-Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth A: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Ann Intern Med 130: 461-470, 1999.
3. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE for the PREVEND Study Group. Drawbacks of the use of indirect estimates of renal function to evaluate the effect of risk factors on renal function. J Am Soc Nephrol 15: 136-1322, 2004.
4. Keane WF, Eknoyan G: Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 33: 1004-1010, 1999.
5. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S: Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. N Eng J Med 309: 1543-1546, 1983.
6. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S: Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. Kidney Int 63: 1468-1474, 2003.

MEDIDA DE LA FUNCIÓN RENAL.

Tradicionalmente se ha considerado que el parámetro que mejor representa la función renal es el filtrado glomerular (FG) medido como aclaramiento de inulina¹¹⁰. El FG es una medida directa de la función renal y es reflejo de la masa renal funcionante. Los aspectos principales de esta medida son: 1) la reducción del FG se correlaciona con la gravedad de las alteraciones estructurales, como la fibrosis tubulointersticial y con la aparición de síntomas cuando disminuye por debajo de 10-15 ml/min; 2) la monitorización de las variaciones del FG delimita la progresión de la enfermedad renal, siendo un potente predictor del tiempo hasta que se inicia el fallo renal y de las complicaciones de la nefropatía crónica; y 3) el cálculo del FG permite la dosificación apropiada de los fármacos excretados por el glomérulo. Como contrapartida, la determinación precisa del FG es difícil de realizar, puede ser imprecisa y ser relativamente insensible para detectar precozmente la enfermedad renal^{26,111}. La técnica *gold standard*, el aclaramiento de inulina, es una técnica laboriosa y prácticamente imposible de llevar a cabo en la clínica habitual, por lo que permanece como herramienta de investigación¹¹². Cada una de las pruebas disponibles para medir el FG presenta distintos problemas. La determinación de la función renal es todavía un tema de debate abierto a nuevas ideas.

La utilización de isótopos radiactivos es un método más práctico que el de inulina para calcular el FG. Entre los isótopos radiactivos cuyo aclaramiento es un indicador fiable del FG se incluyen el ⁵¹Cr-EDTA, ¹³¹I o ¹²⁵I-iothalamate, ⁹⁹Tc-DTPA y ¹⁶⁹Y-DTPA. Entre los aclaramientos de estos isótopos y el de inulina se observan diferencias mínimas, debidas principalmente a la unión a proteínas y una mínima secreción tubular, por lo que pueden sobreestimar el FG en pacientes con insuficiencia renal^{111,113}.

Los compuestos radiactivos dan una información exacta del FG, pero su uso está limitado por las medidas de seguridad que precisan, como la necesidad de instalaciones adecuadas de las que no disponen la mayoría de los hospitales. Se ha propuesto la utilización de contrastes radiológicos no radiactivos para calcular el aclaramiento renal a partir del aclaramiento plasmático, sin precisar la recogida de orina, entre los que se incluyen el iothalamate y el iohexol, menos tóxico¹¹⁴. El aclaramiento plasmático de iohexol se ha demostrado que presenta muy buena correlación con el aclaramiento plasmático de Cr-EDTA y de inulina para todos los rangos de función renal¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Aunque algunos autores propugnan la generalización de las técnicas isotópicas o con contrastes radio-

lógicos como método ideal para medir el FG¹¹⁸, en la práctica clínica no son tan sencillas como para permitir su uso frecuente y rápido en un paciente concreto, pues requieren el aporte de una sustancia exógena al organismo y complejos sistemas de determinación. Parece más adecuada su utilización en los ensayos clínicos y, sobre todo, en los estudios de validación de otras determinaciones del FG¹¹⁹ (Tabla 14).

La medida de la creatinina sérica no debe utilizarse de forma aislada para valorar la función renal

La concentración de la creatinina sérica, por su rapidez y sencillez, ha venido utilizándose como medida del FG de forma habitual, aunque para su correcta interpretación hay que tener en cuenta algunos inconvenientes¹¹². Éstos son los cromógenos, la eliminación extrarrenal y el descenso en la masa muscular (Tabla 15).

Tabla 14. Medidas "ideales" de función renal

- Aclaramiento de inulina
- Aclaramiento de radioisótopos
 - ⁵¹Cr-EDTA
 - ¹³¹I-iothalamate
 - ¹²⁵I-iothalamate,
 - ⁹⁹Tc-DTPA
 - ¹⁶⁹Y-DTPA
- Aclaramiento de contrastes radiológicos
 - iothalamate
 - iohexol

Tabla 15. Problemas de la determinación de creatinina

- Cromógenos
 - Acetoacetato, el ácido ascórbico y el piruvato
- Eliminación extrarrenal
- Variación en la masa muscular
 - Según sexo, edad y tamaño corporal

Ciertas sustancias interfieren en la reacción colorimétrica que mide la creatinina sérica incrementando falsamente su valor hasta un 20%. Entre estas sustancias, denominadas cromógenos, se encuentran el acetoacetato, el ácido ascórbico y el piruvato. En orina, dada su baja concentración apenas interfieren con la reacción¹²⁰. En la insuficiencia renal moderada-grave, al estar más elevada la creatinina plasmáti-

ca, los cromógenos contribuyen proporcionalmente menos, aproximadamente un 5%¹²¹.

En pacientes con IRC se producen alteraciones en el metabolismo de la creatinina, aumentando su eliminación extrarrenal. La excreción urinaria de creatinina en pacientes con insuficiencia renal es menor de lo esperado para su edad, sexo y peso¹²². Esta reducción en la excreción no se debe a una disminución en la formación de creatinina. En pacientes con IRC grave se ha demostrado que una fracción importante, hasta un 68%, de la producción de creatinina diaria se elimina por vía extrarrenal, mientras que esta eliminación es indetectable en pacientes con IRC ligera o moderada. El aclaramiento estimado extrarrenal de creatinina en la IRC avanzada es de aproximadamente 2 ml/min para una persona de 70 kg¹²³. El mecanismo de la eliminación extrarrenal de creatinina está basado probablemente en su degradación dentro de la luz intestinal por la flora bacteriana¹²⁴. Otras vías de excreción extrarrenal, como el sudor o las pérdidas fecales, son insignificantes¹¹².

El tercer problema de la medida de la creatinina en la IRC es la disminución en su producción al reducirse la masa muscular. La restricción proteica, la anorexia y la pérdida de peso que presentan los pacientes se asocian a un descenso en la masa muscular, con la consiguiente disminución de la generación de creatinina¹¹¹. Cuando el FG disminuye a 25-50 ml/min los pacientes reducen espontáneamente la ingesta proteica, como se ha demostrado en el estudio MDRD y en otros estudios¹²⁵⁻¹²⁷. Por estos motivos, la creatinina sérica es menor de lo que correspondería para el FG.

En la interpretación de la creatinina sérica se debe valorar la edad, el sexo y el tamaño corporal. El ejemplo característico son los ancianos (masa muscular disminuida) que con creatinina sérica normal o mínimamente elevada pueden presentar una IRC importante posiblemente por disminución en la producción de creatinina. A pesar del descenso en el aclaramiento de creatinina que se produce en sujetos sanos con el envejecimiento, no hay un aumento paralelo de la creatinina plasmática, siendo los valores normales de creatinina los mismos a los 20 que a los 80 años. El FG puede reducirse hasta valores tan bajos como 20 ml/min/1,73 m² a pesar de una concentración sérica de creatinina normal. Además y a todas las edades, en los estadios iniciales de la ERC la creatinina puede ser normal a pesar de una reducción en el FG, debido a la secreción tubular. En la IRC avanzada el aumento en el metabolismo y el descenso en la generación de creatinina minimiza la elevación de la creatinina plasmática a pesar del descenso del FG. Un aumento de creatinina debe hacer pensar en que el FG se ha deteriorado, mientras que

si permanece estable no indica que la función renal también lo esté¹¹⁹. En resumen, sólo el 60% de los pacientes con descenso del FG tienen elevada la creatinina^{26,119,128}.

En la práctica clínica habitual el FG debe estimarse a partir de las ecuaciones basadas en la creatinina sérica, mejor que en el aclaramiento de creatinina con recogida de orina. Sólo en situaciones especiales (malnutrición u obesidad, enfermedades musculoesqueléticas, dietas especiales, cirróticos, amputados, y otras) debe calcularse el aclaramiento de creatinina con recogida de orina de 24 horas.

Entre las distintas ecuaciones, las que se recomiendan por estar validadas en mayor número de estudios y de pacientes son la MDRD abreviada, la de Cockcroft-Gault y la MDRD-7 (si se mide la albúmina plasmática).

Valor del aclaramiento de creatinina

La creatinina se produce a ritmo constante y se filtra libremente por el glomérulo, por lo que conociendo la creatinina sérica, la creatinina urinaria y el volumen de diuresis se calcula el aclaramiento de creatinina para estimar el FG. Esta fórmula resuelve el problema de la variación interindividual dependiente de la masa muscular que produce la creatinina plasmática. Los principales problemas son la recogida de la orina y la variación en la secreción tubular, que pueden infra o sobreestimar el FG.

La recogida incorrecta de la orina hace impreciso el cálculo del aclaramiento de creatinina. El coeficiente de variación en la excreción de creatinina llega a ser hasta del 70%¹²⁹, mientras que si se eliminan los errores en la recogida varía entre un 3% y un 14%¹¹⁸.

Una fracción sustancial de la excreción de creatinina por el riñón se debe a la secreción tubular proximal de tal manera que el aclaramiento de creatinina en individuos normales excede al de inulina en un 10-40% y, así, el cociente entre el aclaramiento de creatinina respecto al de inulina varía de 1,1 a 1,4. En los pacientes con IRC grave este ratio puede alcanzar 2,5, indicando que hasta un 60% de la creatinina urinaria deriva de la secreción tubular^{112,130}. La ratio del aclaramiento de creatinina al FG determinado simultáneamente es casi siempre mayor de la unidad y se incrementa según desciende el FG hasta aproximadamente 1,7 para un FG de 20 ml/min, para descender posteriormente^{118,131}. Además, hay una marcada variabilidad inter e intraindividual en la magnitud de la secreción de creatinina lo que hace imposible predecir los cambios en el FG a partir de cambios en el aclaramiento de creatinina¹³⁰. Debido a la secreción tubular, en situa-

ción de IRC avanzada, el aclaramiento de creatinina sobreestima el FG, con tal variación que hace imposible aplicar ningún factor corrector para conocerlo. Cambios sistemáticos y progresivos en la secreción tubular de creatinina en cada paciente conduce a una infra o sobreestimación de la variación del FG. Por estos motivos la creatinina y su aclaramiento no son buenos métodos para valorar la progresión de la insuficiencia renal¹³². En general, el aclaramiento de creatinina indica el límite superior del FG¹¹⁹ (Tabla 16).

Tabla 16. Problemas de la determinación del aclaramiento de creatinina

- Imprecisión en la recogida de orina
- Variación en la secreción tubular de creatinina

Fórmulas para determinar el filtrado glomerular

Numerosos estudios indican que el error de predecir el FG a partir de ecuaciones que incluyen la creatinina plasmática es menor que el error que se produce al medir el aclaramiento de creatinina, no sólo por los errores en la recogida de orina sino también por las variaciones diarias en el FG y en la secreción de creatinina^{118,133,134}. Se han desarrollado numerosas fórmulas para estimar el aclaramiento de creatinina a partir de la concentración de la creatinina plasmática. En todas ellas se considera el inverso de la creatinina plasmática como la variable independiente con mayor peso para calcular el FG. La variabilidad en la creatinina sérica representa un 80% de la variabilidad del FG¹³³. Las fórmulas incluyen el peso o la altura, el sexo, la edad, la raza y otras variables multiplicadas por distintos factores de corrección. Estas fórmulas se basan en la idea de que la excreción de creatinina es constante e igual a la producción de creatinina, que, a su vez, es proporcional a la masa muscular, y se puede estimar a partir de la edad, sexo y peso del individuo¹¹². La fórmula más simple, y la más utilizada hasta ahora ha sido la de Cockcroft y Gault (Tabla 17). Esta ecuación se derivó del estudio de 249 pacientes sin enfermedad renal y se diseñó para predecir el aclaramiento de creatinina¹³⁵. Aunque presentaba buena correlación con el FG calculado con iohalamate y con ⁹⁹Tc-DTPA, sobrestimaba el FG en los valores bajos y presentaba gran dispersión de los datos¹³⁶. Además de sobrestimar el FG en hasta un 23%¹³³, el cálculo mediante la fórmula de Cockcroft-Gault presenta una alta variabilidad^{137,138}. Sin embargo, el aclaramiento de creatinina con recogida de orina de 24 horas es menos preciso

para estimar el FG (variabilidad 22%) que la estimación mediante la fórmula de Cockcroft (variabilidad 10%)¹³⁹.

Basándose en datos del estudio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) se han desarrollado varias ecuaciones que predicen el FG a partir de una combinación de variables demográficas (edad, sexo, raza) y bioquímicas (creatinina, albúmina, nitrógeno ureico en sangre y orina) verificadas en un gran número de pacientes (más de 500), con características diversas y diversos grados de insuficiencia renal, aunque no en pacientes sin enfermedad renal. En dicho estudio la técnica de medida del FG de referencia fue el aclaramiento urinario de 125I-iothalamate. La fórmula derivada de este estudio que menos diferencias presentaba respecto del FG era la número 6, pero incluía variables que implican la recogida de orina, por lo que se estima como más práctico utilizar la número 7 que incluye sólo variables séricas y demográficas y sólo era ligeramente menos precisa¹³³. Derivada de este estudio, Levey y cols. desarrollaron una fórmula abreviada que precisa sólo la edad, la raza, el sexo y la creatinina plasmática para estimar el FG¹⁴⁰ (Tabla 17).

Tabla 17. Ecuaciones recomendadas para estimar la función renal en pacientes en situación estable.

• MDRD-7

$$\text{FG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 170 \times [\text{creatinina plasmática (mg/dl)}]^{-0,999} \times (\text{edad})^{0,176} \times [\text{nitrógeno ureico (mg/dl)}]^{-0,17} \times [\text{albúmina plasmática (g/dl)}]^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,18 \text{ si raza negra})$$

• MDRD abreviada o modificada

$$\text{FG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times [\text{creatinina plasmática (mg/dl)}]^{-1,154} \times (\text{edad})^{0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,21 \text{ si raza negra})$$

• Cockcroft-Gault*

$$\text{Aclaramiento de creatinina (ml/min)} = \frac{[(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg}) \times (0,85 \text{ si mujer})]}{(72 \times \text{creatinina plasmática en mg/dl})}$$

FG, filtrado glomerular; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease.

* La fórmula de Cockcroft-Gault debe corregirse para 1,73 m² de superficie corporal:

Fórmula de DuBois: SC (m²) = 0,20247 x Altura (m)^{0,725} x Peso (kg)^{0,425}

Fórmula de Mosteller: SC (m²) = ([Altura (cm) x Peso (kg)] / 3.600)^{0,72}

Comparación entre fórmulas y aclaramiento de creatinina

Levey y cols. comunicaron que la ecuación 7 derivada del estudio MDRD fue más precisa para estimar

el FG que el aclaramiento de creatinina medido o el estimado por Cockcroft-Gault. El sesgo al valorar a un paciente mediante la fórmula de Cockcroft-Gault era de 6,8 ml/min/1,73m² mientras que era de 3,8 ml/min/1,73m² utilizando la ecuación 7. La ecuación se ha validado en pacientes con IRC grave y terminal y en trasplantados renales¹³³.

En el grupo de pacientes afroamericanos incluidos en el estudio AASK (*African-American Study of hypertension and Kidney disease*), la fórmula derivada del estudio MDRD predecía mejor el FG medido por ¹²⁵I-iothalamate que el aclaramiento de creatinina y la fórmula de Cockcroft-Gault, aunque de este estudio se derivó una fórmula aun más precisa para predecir el FG en este grupo de pacientes y con las mismas variables (creatinina, nitrógeno ureico, albúmina, edad y sexo)¹³⁴. Con la ecuación de Cockcroft-Gault un 75% de las estimaciones de FG estaban dentro del 30% de las medidas de FG real, mientras que con las ecuaciones del MDRD un 90% entraban en el 30%²⁶.

Sin embargo, entre los pacientes incluidos en el estudio MDRD no se incluyeron casos con función renal normal o mayor de lo normal. La ecuación de Cockcroft-Gault se mostró superior a la ecuación 7 del MDRD (diferencias medias de 9 a 10,7 ml/min en sujetos sanos y de 11,8 a 18,8 ml/min en diabéticos, respectivamente) en una población con FG normal comparado con el aclaramiento de inulina¹⁴¹. Estudiando el grupo de pacientes con creatinina plasmática menor de 1,5 mg/dl con iohexol como medida del FG, las fórmulas más precisas, que presentaban menor dispersión fueron la ecuación 7 del MDRD y la ecuación abreviada del MDRD. Sin embargo, la fórmula de Cockcroft-Gault presentaba menor sesgo (Cockcroft-Gault -26,5 ml/min, MDRD-7 -46 ml/min y MDRD abreviada -41,7 ml/min) lo que la hacía más adecuada para este grupo de pacientes¹⁴². Hallazgos similares se han detectado en un estudio en donantes renales potenciales, en que la ecuación de Cockcroft-Gault presentaba menos sesgo (-14 ml/min) que la MDRD abreviada (-29 ml/min)¹⁴³.

Otros estudios han obtenido resultados discordantes. En un estudio de 100 pacientes sin nefropatía conocida las fórmulas que presentaban menos sesgo y más precisión fueron la MDRD-7 y la MDRD abreviada por delante de la de Cockcroft-Gault. Comparado con el FG medido por ¹²⁵I-iothalamate ambas fórmulas infraestimaban ligeramente el FG, mientras que la de Cockcroft lo sobrestimaba en mayor medida. Además, la fórmula simplificada era sólo ligeramente menos precisa. Dado que muchas veces no se dispone de la albúmina ni de la urea, la ecuación MDRD abreviada puede utilizarse para estimar el FG con seguridad, con una precisión y sesgo similares al de las ecuaciones más complejas del estudio MDRD^{26,144} (Tabla 18).

Fórmulas en trasplantados renales

Nankivell y cols. desarrollaron una fórmula para la estimación del FG en pacientes portadores de un trasplante renal (TR) que incluyó el valor de la urea plasmática con buena correlación en todos los rangos de función renal comparado con el FG calculado con ⁹⁹Tc-DTPA especialmente con bajos niveles de FG. Esta fórmula se ha utilizado en algunos ensayos clínicos pero su uso no se ha generalizado¹⁴⁵. Varios estudios han comparado las fórmulas de Nankivell, Cockcroft-Gault y MDRD-7 entre sí y con el FG medido mediante ⁵¹Cr-EDTA sin resultados homogéneos, aunque se observa una tendencia a favor de la fórmula MDRD-7^{146,148}.

Situaciones especiales

Las ecuaciones no son útiles en pacientes inestables con respecto al balance de creatinina. Por ello no deben usarse para estimar el FG durante el fracaso renal agudo ni en la fase de resolución de este proceso. Tampoco deben utilizarse en los pacientes que pre-

Tabla 18. Estudios comparativos entre las ecuaciones MDRD y Cockcroft-Gault

Ref.	Autor	Número Pacientes	Medida FG	FG Media ± DE (ml/min/1,73 m ²)	Comparación
26,133	Levey	1.628	¹²⁵ I-iothalamato	39,8 ± 21,2	MDRD-7>MDRD-Abrev>CG>CCr
26,134	Lewis	1.703	¹²⁵ I-iothalamato	56,9 ± 23,4	MDRD-7>MDRD-Abrev>CG> CCr
141	Vervoort	92	Inulina	107 ± 11	CG>MDRD-7
142	Bostom	109	Iohexol	109	CG>MDRD-Abrev>MDRD-7
143	Rule	298	Iothalamato	101 ± 16	CG>MDRD-Abrev
144	Lin	100	¹²⁵ I-iothalamato ^{99m} Tc-DTPA	112,8 ± 21	MDRD-7>MDRD-Abrev>CG

MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; FG, filtrado glomerular; DE, desviación estándar; Abrev, abreviada; CG, Cockcroft-Gault; CCr, aclaramiento de creatinina.

senten alteraciones en las relaciones entre edad, sexo, masa muscular y producción de creatinina. Esto incluye pacientes de edad avanzada con poca masa muscular¹⁴⁹, con anorexia¹⁵⁰, casos tratados con fármacos que bloquean la secreción de creatinina, amputados, sujetos malnutridos y pacientes con aportes de creatinina reducidos por dietas vegetarianas o excesivos por ingesta de creatina²⁶. En pacientes cirróticos se ha demostrado que las fórmulas MDRD-7 y Cockcroft-Gault sobrestiman el FG en 18,7 ml/min y 30,1 ml/min respectivamente, siendo ambas muy imprecisas, por lo que se recomienda utilizar medidas de aclaramiento renal con recogida de orina o, preferentemente, si se dispone de ellas y la situación clínica lo permite, medidas del FG por radioisótopos o contrastes radiológicos¹⁵¹ (Tabla 19).

Tabla 19. Situaciones en las que no se recomienda la utilización de ecuaciones para medir la función renal

- Fracaso renal agudo
- Desnutrición
- Patología muscular
- Hepatopatía grave
- Amputaciones de extremidades
- Dietas especiales: vegetarianas, ricas en creatina
- Fármacos que bloquean la secreción de creatinina (cimetidina, trimetoprim)

Problemas de las ecuaciones

Además de las imprecisiones citadas, las fórmulas están sujetas a múltiples errores de medida ocasionados por la variabilidad de la creatinina sérica intraensayo e intraindividual, la falta de calibración de la medida de creatinina entre distintos laboratorios, la variabilidad del FG intraensayo e intraindividual y los errores de medida del resto de las variables de las ecuaciones¹⁴⁴. Las imprecisiones de las ecuaciones se acumulan en los casos con valores extremos de los parámetros incluidos en la ecuación. La fórmula de Cockcroft-Gault es especialmente imprecisa en pacientes mayores, con más peso y creatinina normal o baja¹³⁶.

La estimación es sólo un cálculo aproximado y no una medida exacta. A pesar de ser mejores para conocer el FG que el aclaramiento de creatinina, las ecuaciones presentan unos límites de acuerdo inaceptables, con discrepancias de hasta 40 ml/min. En algunos estudios más de un tercio de los valores del FG estimados difiere del FG real en más de 10 ml/min¹⁴⁸.

Sin embargo, tanto la creatinina como el aclaramiento suministran información menos precisa sobre la función renal. El clínico debe conocer las limitaciones de las fórmulas para su correcta utilización y disponer de las diversas herramientas de medida del FG en caso de que la situación clínica o la evolución del paciente fueran discordantes.

Otras medidas

Existen otros métodos de medida de la función renal aunque su uso no se ha extendido a la práctica clínica. En el momento actual no se recomienda estimar la función renal mediante otras determinaciones como pueden ser el Kt/V en pacientes prediálisis o la cistatina C. Aunque el Kt/V en prediálisis se ha relacionado con la morbilidad de los pacientes, está sometido a las mismas variaciones del aclaramiento de urea, y no se relaciona mejor que las estimaciones habituales del FG con el estado nutricional. El papel de la cistatina C como marcador más precoz de fallo renal que la creatinina no está completamente aclarado y se afecta también por factores distintos a la función renal^{119,152}.

Recomendación final a laboratorios y clínicos

Se recomienda que los clínicos envíen a los laboratorios de bioquímica los datos de sexo, edad, raza y peso del paciente para que puedan remitir al médico la información sobre la función renal basada, tanto en la estimación del FG, como en la creatinina sérica.

Esta recomendación está basada, como se ha expuesto en el resumen, en un nivel de evidencia C. Los servicios de análisis, de acuerdo con la información que se disponga en cada área, deben utilizar la ecuación que mejor se adapte a las características de la población estudiada²⁶.

EVALUACIÓN DEL COCIENTE ALBÚMINA-CREATININA Y PROTEÍNA-CREATININA EN ORINA. VALOR DE LA TIRA REACTIVA EN LA DETERMINACIÓN DE PROTEINURIA Y ALBUMINURIA

La presencia de niveles relativamente bajos de proteínas en orina es un marcador de riesgo precoz de progresión o aparición de insuficiencia renal, eventos cardiovasculares e, incluso, muerte¹⁵³. Tanto en sujetos diabéticos como no diabéticos, e incluso en trasplantados renales, la aparición de microalbuminuria

y proteinuria se ha relacionado con un deterioro de la función renal, inicio precoz de diálisis y desarrollo de morbilidad y mortalidad cardiovascular^{24,154}. El uso de fármacos IECA o ARAII en pacientes con proteinuria y nefropatía crónica disminuye la progresión hacia la insuficiencia renal terminal y la incidencia de fenómenos cardiovasculares y muerte¹⁵³. La posible utilización de tratamientos que reducen la aparición o progresión de la microalbuminuria o proteinuria y del daño renal resalta el interés de disponer de determinaciones de las mismas que sean cómodas, fiables y rentables y permitan su utilización en la práctica clínica habitual. Además, como se ha comentado en capítulo 2, la proteinuria se ha convertido en el principal marcador de daño renal^{26,91}.

Cálculo del cociente proteína-creatinina o albúmina-creatinina

La medida de este cociente en una muestra aislada de orina ofrece una estimación precisa de la excreción urinaria de proteínas o albúmina en 24 horas. En la mayoría de los casos no es necesario recoger orina de 24 horas para cuantificar la excreción de albúmina o proteínas.

La *American Diabetes Association* (ADA) y la *National Kidney Foundation* (NKF) recomiendan valorar la presencia de proteinuria o de albuminuria para detectar la ERC^{91,155}. El método ideal para su cuantificación es la recogida de orina de 24 horas pero, como ya se ha comentado, este método está sometido a varias fuentes de error e incomodidades. El método alternativo es medir el cociente albúmina/creatinina o proteínas/creatinina en una muestra aislada de orina. Estos cocientes tienen la ventaja de que corrigen las alteraciones en la concentración urinaria derivadas de los cambios de hidratación al afectar por igual al numerador y al denominador. Además, la recogida de una muestra aislada de orina es cómoda y simplifica la monitorización.

La utilidad del cociente proteínas/creatinina en orina se ha demostrado en diversos estudios, tanto en pacientes diabéticos y no diabéticos, como en el trasplante renal. La relación proteínas/creatinina en una muestra de orina presenta buena correlación con la proteinuria de 24 horas independientemente de la enfermedad causante, del sexo, de la edad del paciente, de la cuantía de la proteinuria o del grado de función renal. Además, predice la presencia de proteinuria de rango nefrótico con una buena sensibilidad y especificidad. Las variaciones en el grado de proteinuria de 24 horas a lo largo del tiempo en cada paciente transcurren de forma paralela a las variaciones en el cociente proteí-

nas/creatinina, lo que lo hace útil para el control de los posibles tratamientos, aunque sobre este último punto no hay acuerdo en todos los estudios (Tabla 20)¹⁵⁶⁻¹⁶². La diferencia entre los dos métodos es menor que la variabilidad en la excreción urinaria de proteínas y la de los propios métodos de medida de la proteinuria¹⁶³. En nuestro país este método de cuantificación de la proteinuria es, hasta ahora, muy infrecuente.

Tabla 20. Estudios de correlación de proteinuria de 24 horas con el cociente proteínas/creatinina en una muestra aislada de orina

Ref.*	Primer autor	Número pacientes	Correlación	Sensibilidad	Especificidad
156	Ginsberg	46	0,97	-	-
157	Schwab	101	0,96	-	-
158	Steinhäuslin	133	0,93	95-99%	97-99%
159	Torning	289	0,79	74-90%	93-98%
160	Rodrigo	759	0,92	73-95%	96-98%
161	Zelmanovitz	167	0,72	90,5%	90,5%
162	Rodby	229	0,90	-	-

*Ref, referencia bibliográfica.

De forma similar, el cociente albúmina/creatinina en orina se correlaciona adecuadamente con la albuminuria de 24 horas, con buena sensibilidad y especificidad para detectar micro o macroalbuminuria y sus variaciones a lo largo del tiempo, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, incluso durante el embarazo (Tabla 21)¹⁶⁴⁻¹⁶⁹. La variabilidad de la medición de albuminuria es mayor que la del propio cociente albúmina/creatinina, lo que hace a este último parámetro idóneo para realizar estudios longitudinales¹⁷⁰. Nathan y cols. describieron que un cociente albúmina/creatinina >30 mg/g tenía una sensibilidad del 100% para detectar microalbuminuria (albúmina >30 mg/día)¹⁶⁵.

Tabla 21. Estudios de correlación de albuminuria de 24 horas con cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina

Ref.*	Primer autor	Número Pacientes	Correlación	Sensibilidad	Especificidad
164	Risberg	52	0,96	-	-
165	Nathan	35	0,82	94%	96%
166	Zelmanovitz	95	0,92	-	-
167	Ahn	105	0,75	77-88%	92-90%
168	Ng	65	-	71%	98%
169	James	33	-	92%	90%

*Ref, referencia bibliográfica

Uno de los problemas de los cocientes cuyo denominador es la creatinina es la variación en su producción según la masa muscular de cada paciente. Así, se ha demostrado que el uso de un valor fijo para determinar el nivel de microalbuminuria puede infraestimar su presencia en sujetos con más masa muscular (varones, afroamericanos) y sobrestimarla en los de menos masa (mujeres, ancianos, caucásicos), estando en estudio ajustes en los valores de diagnóstico de microalbuminuria según las características de los pacientes (Tabla 22)¹⁷¹⁻¹⁷³.

Tabla 22. Definiciones de microalbuminuria y macroalbuminuria (proteinuria) según la excreción urinaria de albúmina

	Tipo de muestra (unidades)			
	Orina 24h (mg)	Orina minutada (µg/min)	Muestra aislada ajustada a la creatinina Cociente o índice albúmina/creatinina (mg/g o µg/mg)	Muestra aislada no ajustada a la creatinina (mg/l o µg/ml)
Normal	< 30	< 20	< 30 *	< 20
Microalbuminuria	30-299	20-199	30-299 *	20-199
Proteinuria	≥ 300	≥ 200	≥ 300	≥ 200

* Se han propuesto unos límites específicos para cada sexo para minimizar la influencia de la distinta producción y excreción de creatinina (varones 17-250 mg/g y mujeres 25-355 mg/g) aunque la recomendación para su uso no es unánime en las distintas guías.

Dada la variabilidad de la excreción urinaria de albúmina, una determinación elevada debe confirmarse en al menos 2 de 3 muestras en el plazo de 3-6 meses.

Pueden aumentar la excreción urinaria de albúmina: mal control de la glucemia en pacientes diabéticos, HTA mal controlada, fiebre, cualquier infección, ejercicio físico en las 24 horas anteriores, fallo cardíaco, dieta hiperproteica y contaminación por hematuria e infección urinaria o vaginal.

Respecto al momento de la recogida de la orina, las muestras de la primera micción de la mañana son las que presentan una mayor correlación con la excreción de 24 horas minimizando los cambios circadianos en la excreción proteica. Sin embargo, en estudios controlados comparando muestras de orina matutina con otras obtenidas al azar se han observado que las diferencias son mínimas y están dentro del rango de variación fisiológica aceptable¹⁶³. Desde un punto de vista práctico, este hecho permite la recogida de orina en cualquier momento, aunque en general sea preferible la recogida de la orina inicial de la mañana.

La determinación de albuminuria (mediante tira o cociente albúmina/creatinina en orina) es un marcador de daño renal y de riesgo cardiovascular más precoz que la medida de la proteinuria, especialmente en pacientes diabéticos e hipertensos.

En población general no es útil detectar de forma rutinaria la presencia de microalbuminuria. En pacientes de riesgo (diabéticos, hipertensos y familiares de primer grado de pacientes nefróticos o diabéticos) hay que realizar periódicamente algún método para detectar microalbuminuria, ya sea mediante tira reactiva o medida del cociente albúmina/creatinina.

La utilización de técnicas de inmunoensayo permite determinar en la actualidad la excreción de albúmina con precisión, en rangos más bajos que los de proteinuria, permitiendo la detección de nefropatía de forma más precoz²⁶. En adultos las causas de nefropatía más frecuentes son la diabetes, la hipertensión o, en un sentido más amplio, la enfermedad vascular y las glomerulopatías. En la diabetes mellitus la albuminuria es el criterio estándar para evaluar el daño renal relacionado, además, con el riesgo cardiovascular. La albuminuria en los pacientes hipertensos es sobre todo un marcador de daño endotelial difuso y se correlaciona con la morbilidad y la mortalidad cardiovascular^{153,174}. En las enfermedades glomerulares la albúmina es la principal proteína excretada. Aunque el coste y la dificultad técnica de la determinación de albúmina es mayor que la de proteinuria, las guías de la NKF recomiendan su utilización salvo si la excreción de albúmina es muy elevada (cociente albúmina/creatinina > 500 mg/g)^{26,175,176}.

En la práctica clínica los métodos de *screening* más frecuentes son las tiras reactivas para proteínas o albúmina. Las tiras reactivas para proteínas, además de cómodas, rápidas y fáciles de usar, tienen una alta especificidad, con pocos falsos positivos. Por el contrario son relativamente poco sensibles, no detectando fases iniciales del daño renal en que los niveles de proteinuria están por debajo de su nivel de detección²⁶. Las tiras específicas de albúmina detectan concentraciones de 3-4 mg/dl y pueden ser útiles para detectar microalbuminuria. Según las guías de la NKF, la evaluación mediante tiras de proteinuria o albuminuria es suficiente para el *screening*. Si la tira presenta una o más cruces en dos ocasiones separadas al menos una semana se debe cuantificar la proteinuria o la albuminuria²⁶. La utilización de métodos de lectura automatizados de las tiras mejora su correlación con la proteinuria y su rendimiento en el seguimiento de los pacientes¹⁷⁷, pero si la lectura no es automatizada la correlación no es tan buena y la detección de una cruz puede representar proteinuria no significativa¹⁷⁸. En pacientes diabéticos la utilización de tiras específicas de microalbuminuria tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 73% para detectar microalbuminuria. La comodidad de la medida de albuminuria con la tira reactiva se ve contrarrestada por su mayor coste y porque precisa una confirmación posterior con un

procedimiento de cuantificación de la proteinuria^{26,175}. En nuestro país la determinación de la albuminuria por métodos de inmunoensayo y su *screening* aplicando el cociente albúmina/creatinina es cada vez más frecuente incluso en Atención Primaria.

En los pacientes con riesgo de nefropatía (diabéticos, hipertensos, pacientes con enfermedades autoinmunes, infecciones urinarias, litiasis, uropatía obstructiva, ancianos o familiares de primer grado de pacientes diabéticos o nefrópatas) está indicado el despistaje periódico de proteinuria mediante tiras reactivas o de microalbuminuria mediante el cociente albúmina/creatinina al menos en pacientes con diabetes mellitus^{169,179-181}. Estudios no comparativos han observado la utilidad de las tiras de microalbúmina para detectar microalbuminuria en hipertensos¹⁷⁶ y también la alta sensibilidad y especificidad del cociente albúmina/creatinina para detectar microalbuminuria en ancianos¹⁶⁹.

La detección mediante tiras reactivas de la albuminuria se ha demostrado coste-efectiva en diabéticos y en hipertensos¹⁵³ a pesar de que parece más cara que la medida del cociente¹⁸².

Por el contrario, en individuos sin factores de riesgo de ERC no está indicado el *screening* periódico de la orina para detectar albuminuria o proteinuria. En distintos estudios se ha demostrado la baja prevalencia de proteinuria en la población general: 2,4% en un estudio australiano determinado por el cociente proteína/ creatinina¹⁸³, 5,3% mediante tiras de proteinuria en el estudio de Okinawa¹⁸⁴ y entre 1% y 6% según la edad en el estudio Framingham¹⁸⁵. Además, en población general una determinación aislada de albuminuria o proteinuria tiene bajo poder predictivo de proteinuria persistente¹⁸⁶. Sin embargo, en el estudio de Iseki y cols. la proteinuria, incluso sólo ligeros incrementos, era un potente predictor del desarrollo de IRCT a largo plazo¹⁸⁴. Estudios posteriores han mostrado una mala relación coste-eficacia de la detección de proteinuria mediante tiras reactivas en pacientes sin factores de riesgo de ERC en la prevención de la progresión de una nefropatía¹⁵³. No obstante, aunque en individuos jóvenes el *screening* es poco útil, la detección de proteinuria en personas mayores de 60 años puede ser coste-efectivo para prevenir la insuficiencia renal^{26,153,187}.

En cualquier caso, si se ha utilizado una tira reactiva como método de *screening* y es positiva, debe llevarse a cabo una confirmación y una monitorización posterior mediante algún método cuantitativo, preferentemente en una muestra de orina aislada mediante el cociente proteínas/creatinina o albúmina/creatinina^{26,91,175}.

Tabla 23. Control periódico de albuminuria y proteinuria en pacientes con enfermedad renal crónica o con factores de riesgo de enfermedad renal crónica

Cociente albúmina-creatinina en orina (no precisa orina 24 h)	
Negativo	Repetir cada 6-12 meses
Positivo	Si < 500 mg/g monitorizar cociente albúmina/creatinina
	Si > 500 mg/g monitorizar cociente proteínas/creatinina.

En las Tablas 22 y 23 se exponen los valores normales y alterados de la excreción urinaria de albúmina o proteínas y las recomendaciones para su monitorización. En la Figura 8 se presenta un algoritmo de detección y evaluación de la albuminuria y de la proteinuria.

OTROS MARCADORES DE DAÑO RENAL: HEMATURIA Y ALTERACIONES RADIOLÓGICAS DEL RIÑÓN

Además de la proteinuria, otros marcadores de daño renal son las alteraciones en el sedimento urinario, principalmente la hematuria, y las alteraciones morfológicas renales que se detectan en los estudios de imagen, principalmente mediante ecografía renal. En algunos tipos de enfermedades renales se pueden detectar alteraciones distintas de la proteinuria que aparecen antes del descenso del FG. Los análisis de orina y la ecografía son pruebas no invasivas capaces de detectar daño renal de forma precoz, suministrando, además, pistas diagnósticas sobre el tipo de nefropatía²⁶.

En pacientes con enfermedad renal conocida o aquellos con riesgo de desarrollarla debe determinarse mediante tira reactiva o visualización del sedimento urinario la presencia de hematuria. No está indicado en la población general el despistaje de hematuria.

Los estudios de *screening* en la población general detectan con baja frecuencia la presencia de hematuria, reflejando el poco interés de su despistaje rutinario. En una población universitaria la aparición de hematuria mediante tira urinaria fue menor del 1%¹⁸⁷. En el estudio de Okinawa, mediante tira reactiva se detectó hematuria en el 2,8% de los varones y en el 11% de mujeres, valores similares a los hallados en un estudio australiano, 2% en varones y 7,2% en mujeres^{183,188}. Estudios realizados analizando el sedimento urinario, detectan hematuria con una prevalencia menor: 0,6% en hombres y 1,4% en mujeres¹⁸⁹. A pesar de la baja prevalencia de hematuria, en el estu-

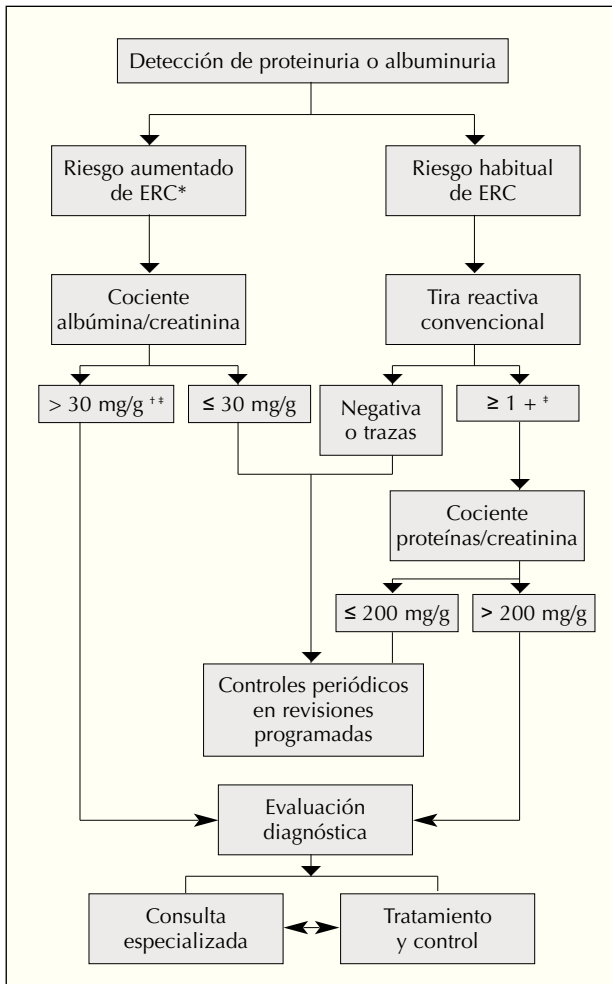


Fig. 8.—Algoritmo de detección de proteinuria o albuminuria.

* Situaciones de riesgo aumentado de ERC: edad avanzada, historia familiar de ERC, hipertensión arterial, diabetes, enfermedades cardiovasculares, otros factores de riesgo cardiovascular, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, infecciones urinarias, litiasis, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, razas afroamericana y otras minoritarias en Estados Unidos y bajo nivel educativo o social.

† Se han propuesto unos límites específicos para cada sexo para minimizar la influencia de la distinta producción y excreción de creatinina (varones 17-250 mg/g y mujeres 25-355 mg/g) aunque la recomendación para su uso no es unánime en las distintas guías.

* Dada la variabilidad de la excreción urinaria de albúmina y de proteínas, una determinación elevada debe confirmarse en al menos 2 de 3 muestras en el plazo de 3 meses.

ERC, enfermedad renal crónica.
Modificada de las guías K/DOQI 2002²⁶.

dio prospectivo de Okinawa se ha demostrado que los pacientes con hematuria detectada por tira reactiva presentaban un riesgo aumentado (1,18 veces) de IRCT a lo largo de 17 años de seguimiento, principalmente entre los varones, lo que refleja que la hematuria es un marcador de daño renal, aunque menos potente que la proteinuria¹⁸⁴.

Por otro lado, el estudio en pacientes de riesgo de ERC revela una alta prevalencia de hematuria. En pacientes hipertensos, diabéticos o familiares de primer grado de pacientes hipertensos, diabéticos o nefrópatas, la prevalencia de hematuria puede alcanzar el 18%¹⁸⁰. En estos casos, un sedimento urinario normal no descarta la aparición posterior de hematuria, por lo que se debe repetir periódicamente²⁶.

Las tiras reactivas para el análisis de la orina pueden detectar la presencia de hematuria, proteinuria,

neutrófilos (leucocito-esterasa) y bacterias (nitritos), por lo que no se precisa un sedimento para detectar estos elementos. Sin embargo, no detectan cilindros, células epiteliales, cristales, hongos y parásitos y no permiten distinguir la hematuria de la hemoglobinuria o mioglobinuria. La elección del análisis de la orina mediante tira o sedimento depende de la enfermedad renal que se sospeche (Tabla 23)²⁶.

Indicación de los estudios de imagen

En pacientes con nefropatía crónica conocida o en aquellos en situación de riesgo de desarrollarla se deben realizar estudios de imagen renal.

Como se ha comentado en el resumen, esta afirmación está basada en un nivel de evidencia C. Mediante

los estudios de imagen, fundamentalmente la ecografía, se pueden detectar hallazgos de daño renal, como la disminución del parénquima renal o el aumento difuso de ecogenicidad o hallazgos más específicos (quistes múltiples y grandes en la enfermedad poliquística hepatorrenal del adulto) que contribuyen al cono-

cimiento de la causa de la enfermedad renal¹⁹⁰. En pacientes con FG normal pero en situación de riesgo de nefropatía, en aquellos con síntomas sugestivos de enfermedad renal (hematuria, dolor en flanco, edemas y otros) o con enfermedades sistémicas que puedan afectar al riñón se deben realizar estudios de imagen²⁶.