



REVISIÓN

Métodos de evaluación de la función renal en el paciente anciano: fiabilidad e implicaciones clínicas

Ana Gómez Carracedo^{a,*} y Juan J. Baztán Cortés^b

^a Especialista en Geriátría, Hospital de Guadarrama, Guadarrama, Madrid, España

^b Servicio de Geriátría, Hospital Central Cruz Roja, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de marzo de 2009

Aceptado el 23 de marzo de 2009

On-line el 26 de agosto de 2009

Palabras clave:

Enfermedad renal crónica

Métodos de evaluación

Fiabilidad

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) se encuentra presente en la tercera parte de la población española mayor de 65 años. Su detección e intervención de forma precoz aportarían un efecto beneficioso sobre la supervivencia, contribuyendo en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular asociada y en la disminución del riesgo de yatrogenia farmacológica. La determinación del filtrado glomerular ha sido considerada tradicionalmente como el mejor parámetro de evaluación de la función renal, cuya valoración no debe basarse únicamente en los resultados de concentración sérica o aclaramiento de creatinina. La aplicación de ecuaciones predictivas resulta útil en el diagnóstico, la clasificación y el control ambulatorio de pacientes con ERC. En la mayoría de los estudios realizados sobre población anciana, la fórmula MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease) obtiene una precisión y una exactitud más razonable que Cockcroft-Gault (CG), considerándola como el nomograma de elección en este sector poblacional. Las situaciones clínicas en las que se precise una rápida estimación de función renal o ajustes farmacológicos aproximados permiten el uso de la ecuación de CG, siempre recordando sus limitaciones.

© 2009 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Renal function evaluation methods in the elderly: Reliability and clinical implications

ABSTRACT

Chronic renal disease (CRD) is found in a third of the Spanish population aged more than 65 years old. Detection and early treatment would increase survival and help to reduce associated cardiovascular morbidity and mortality as well as the risk of pharmacological iatrogeny. Determination of the glomerular filtration rate has traditionally been considered the best parameter for renal function evaluation, which should not be based exclusively on serum creatinine concentration or creatinine clearance. The application of predictive equations is useful in the diagnosis, classification and outpatient management of patients with CRD. Most studies performed in the elderly have found that the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4) has greater precision and accuracy than the Cockcroft-Gault formula, and is considered the nomogram of choice in this age group. The Cockcroft-Gault formula can be used when rapid estimation of renal function or drug adjustments are required, so long as the limitations of this method are taken into account.

© 2009 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Chronic renal disease

Evaluation methods

Reliability

Introducción

Criterios diagnósticos de enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) representa actualmente un importante problema de salud pública a nivel mundial, habiéndose demostrado a través de numerosos estudios cómo su presencia se encuentra directamente relacionada con un riesgo

de progresión hacia la ERC terminal (ERCT), incidencia de enfermedad cardiovascular y muerte.

De acuerdo con los criterios de la guía K/DOQI (*kidney disease outcomes quality initiative*) se entiende por ERC¹:

1. La presencia de un filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1,73 m² durante un período de tiempo igual o superior a tres meses.
2. La presencia de lesión renal con o sin descenso de FG durante un período de tiempo igual o superior a tres meses. El concepto de lesión renal hace referencia a la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón, puestas de manifiesto

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gomez196@openbankmail.com (A. Gómez Carracedo).

Tabla 1

Clasificación en estadios de la enfermedad renal crónica según las guías de la K/DOQI, 2002 de la National Kidney Foundation

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m ²)
1	Lesión renal con FG normal o aumentado	≥90
2	Lesión renal con disminución leve del FG	60-89
3	Disminución moderada del FG	30-59
4	Disminución severa del FG	15-29
5	Fallo renal o diálisis	<15

FG: filtrado glomerular.

directamente a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal o indirectamente por la presencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o pruebas de imagen.

La combinación de ambos criterios diagnósticos constituyen la base para la clasificación de la ERC en 5 estadios (tabla 1), representando los estadios 3-5 lo que habitualmente se describe como ERC y utilizándose la definición de ERC avanzada (ERCA) para referirse a los estadios 4-5, cuya prevalencia se estima alrededor del 1,6% en mayores de 64 años².

La ERCT representa la manifestación más evolucionada de la enfermedad renal, cuya definición se ha utilizado para hacer referencia a aquella situación subsidiaria de inicio de tratamiento sustitutivo y que según el último informe de diálisis y trasplante correspondiente al año 2005, la incidencia de pacientes sometidos a dicho tratamiento en la franja de edad superior a 65 años representaba las dos terceras partes del total.

Datos epidemiológicos

Según los resultados preliminares del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España) diseñado para conocer la prevalencia de la ERC en España y promovido por la Sociedad Española de Nefrología (SEN) con el apoyo del Ministerio de Sanidad y Consumo, aproximadamente el 11% de la población adulta sufre algún grado de ERC, encontrándose España entre los países europeos con alta prevalencia de ERCT².

Una reciente publicación de consenso entre la SEN y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria sobre la ERC estimaba que alrededor del 20% de la población con más de 60 años padecía insuficiencia renal, e informaba del infradiagnóstico de dicha patología debido a la no realización de controles rutinarios de función renal a la población y a la presencia de ERC oculta (ERCO), es decir enfermedad renal asociada a creatinina sérica en rango de normalidad según parámetros de laboratorio³.

El estudio EROCAP⁴, publicado en 2007, en una muestra representativa de la población española adulta atendida en centros de Atención Primaria (n=7,202), objetivó una cifra de prevalencia de ERC estadios 3 a 5 del 21,3%, siendo ésta mayor en mujeres respecto a varones (28,3 vs. 13,4%) y en mayores de 70 años (33,7%). Además, se observó una prevalencia de ERC del 7,9% de la población a estudio (el 37% del total FG < 60 ml/min). Se analizó también la relación entre función renal y factores de riesgo cardiovascular, evidenciándose un mayor porcentaje de éstos, sobre todo hipertensión arterial (HTA) y dislipemia, en el grupo con ERC estadios 3 a 5.

Otro estudio nacional, el Prev-Ictus, realizado sobre 6.799 individuos, seleccionados aleatoriamente, con edad media de 71,9 años y con el objetivo de determinar la prevalencia de FG disminuido y factores asociados, concluyó que el 25,9% de los participantes presentaba una disminución del filtrado y que la

prevalencia de éste se incrementaba linealmente con la edad, sobre todo en las mujeres⁵.

Estudios epidemiológicos diversos han evidenciado un incremento en el riesgo de progresión hacia la ERC en aquellos individuos mayores de 60 años, pacientes hipertensos, pacientes diabéticos o con enfermedad cardiovascular, pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmunitaria, individuos con antecedentes de insuficiencia renal aguda y familiares de pacientes con insuficiencia renal. Por ello y de acuerdo con las guías K/DOQI y KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) sobre ERC, se recomienda efectuar estudios de detección a todos estos pacientes³.

Enfermedad renal crónica oculta (ERCO) y riesgo cardiovascular

La definición de ERCO se establece como la alteración estructural o funcional renal y proteinuria, con o sin descenso del FG (<60 ml/min) o con descenso del FG, pero sin otra evidencia de alteración renal, y que no precisa depuración extrarrenal⁶.

Desde que en el año 1836 Richard Bright⁷ describió por vez primera la relación entre daño renal y patología cardiovascular, son numerosos los trabajos en los cuales se describe, a partir de tasas de filtrado inferiores a 50-60 ml/min, la génesis de un proceso inflamatorio en el cual el incremento plasmático de citocinas proinflamatorias, el aumento de la resistencia a la insulina, la estimulación de moléculas de adhesión, la inhibición de la síntesis de óxido nítrico y de células Stem intervienen de forma conjunta en el desarrollo de anemia e hipertrofia ventricular izquierda, induciendo a la disfunción endotelial y arteriosclerosis⁸.

En el estudio HOT⁹, niveles de creatinina superiores a 1,3 mg/dl constituyeron el factor predictor más potente de eventos cardiovasculares. En el HOPE¹⁰, se evidenció cómo aquellos pacientes diagnosticados de ERC estadio 2 sufrían mayor incidencia de eventos cardiovasculares primarios (el 22,2 vs. el 15,1%) y mortalidad cardiovascular y global (el 11,4 vs. el 6,5% y el 17,8 vs. el 10,6%) con respecto a la población con función renal normal, datos similares a los ya documentados en el estudio Framingham.

Recientemente Anevakar¹¹ y Go¹² han demostrado cómo la enfermedad renal se ha convertido en un factor de riesgo independiente de muerte, de eventos cardiovasculares y de hospitalización, pudiendo ya ser considerada como un verdadero factor de riesgo vascular. Sin embargo, algunos autores señalan que a niveles similares de deterioro del filtrado, el riesgo de mortalidad es más débil en la población anciana que en pacientes más jóvenes¹³.

Diferentes trabajos han confirmado que la detección precoz de los pacientes con ERC, incluyendo la ERCO y todos los grupos de edad, aportaría un efecto beneficioso sobre la supervivencia, ya que permitiría identificar precozmente causas reversibles de insuficiencia renal, minimizando su velocidad de progresión y la morbimortalidad cardiovascular asociada, facilitando de forma añadida la preparación adecuada del paciente frente a tratamientos sustitutivos de función renal en caso de que éstos fueran necesarios, traducándose todo ello de forma global en una disminución de las estancias hospitalarias con repercusiones directas sobre el coste sanitario.

Diagnóstico precoz de ERC

La valoración del FG está considerada como el mejor índice de evaluación de la función renal. Su estimación representa un parámetro de vital importancia para establecer una clasificación homogénea, un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado en

cada uno de los diferentes estadios de la ERC. La guía K/DOQI, 2002 recomienda la estimación del FG a partir de ecuaciones que tengan en cuenta la concentración sérica de creatinina y algunas de las siguientes variables: edad, sexo, etnia y talla, considerándolas más exactas que la determinación exclusiva de creatinina plasmática (fuerza de recomendación A)¹.

Gran número de estudios, realizados sobre diferentes grupos poblacionales, reflejan distintos comportamientos en el cálculo de la estimación del FG, limitación importante en la población anciana, en la cual cambios en la estructura y funcionalidad renal, inherentes al propio envejecimiento, convierten en complicada dicha determinación.

Envejecimiento y función renal

El proceso de envejecimiento ejerce una clara repercusión sobre la función renal, a la cual no se le debería de aplicar el calificativo de deterioro renal fisiológico. El riñón envejecido en condiciones de salud mantiene una capacidad funcional suficiente, pero su adaptación ante cualquier situación anómala, tanto fisiológica como patológica, se muestra restringida respecto al adulto sano. Diversos estudios clínicos y por necropsia han puesto de manifiesto además de modificaciones funcionales y hormonales, modificaciones morfológicas, tanto a nivel macroscópico, histológico, vascular e intersticial, que ayudan a comprender la vulnerabilidad de este sistema y su forma de enfermar.

Filtrado glomerular

En términos generales, el FG disminuye alrededor de 8 ml/min/1,73 m² por década a partir de la cuarta década de la vida. La mayoría de los autores, salvo alguna excepción, aceptan que el FG disminuye con la edad; sin embargo, existen estudios en los que se cuestiona que esta disminución sea universal e inevitable. En el Baltimore Longitudinal Study of Aging¹⁴, importante estudio longitudinal donde algunos sujetos fueron observados durante más de veinte años, se evidenció que el declinar de la función renal dista mucho de ser uniforme y que, aunque la mayoría de las personas presentan un progresivo empeoramiento de la función renal con la edad, existe un número considerable de ancianos que mantienen FG normales sin observarse este deterioro. Concretamente, el seguimiento prospectivo del FG de 446 voluntarios en este estudio evidenció cómo el aclaramiento de creatinina disminuía por término medio de 0,75 ml/min/año, manteniéndose un filtrado estable en un tercio de los participantes, sin observarse datos de empeoramiento.

Fliser et al¹⁵, tras el análisis de la función renal en 68 pacientes ancianos, mostraron un FG estimado mediante aclaramiento de inulina, discretamente reducido, en comparación con el grupo control más joven, evidenciándose en casi las dos terceras partes de la población anciana en estudio valores de FG dentro de los límites normales. Un dato importante derivado de este estudio manifestó la estrecha relación entre la reducción de FG y la coexistencia de HTA, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica.

Enfermedad renal crónica y mortalidad

Es bien sabido que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte entre los pacientes con ERC, siendo responsable de más del 50% de la mortalidad entre los estadios 3 a 5, estadios altamente prevalentes en la población anciana. Se estima una progresión desde estas fases hacia la ERCT de alrededor del 20%,

falleciendo en un gran porcentaje, aproximadamente el 46% en el estadio 4.

Hemmelgarn et al¹⁶ describen en su estudio una población mayor de 66 años, en la cual observan cómo la progresión de la ERC a lo largo de los dos años de seguimiento es lenta, excepto en los pacientes diabéticos y en aquéllos con un FG <30 ml/min. Se ha destacado en una cohorte de pacientes mayores de 60 años, con FG mayor o igual a 60 ml/min, la existencia de una correlación positiva entre varios biomarcadores inflamatorios y el deterioro precoz de función renal medido por cistatina C (CsC)¹⁷.

Estos trabajos corroboran otros estudios donde se ha evidenciado que la asociación del FG estimado a la mortalidad es menor en la población anciana que en los pacientes jóvenes, en quienes reducciones del FG menor de 50-59 ml/min están asociadas a un aumento del riesgo ajustado de muerte. Analizando el riesgo de muerte y progresión hacia la ERC estadio 5 por edades y nivel de FG en una amplísima población de pacientes (1.509.879), se manifestó que el riesgo de ERCT o muerte asociado a bajo FG desciende con la edad, y que en los pacientes mayores de 80 años sólo aumenta de forma significativa para filtrados por debajo de 30 ml/min. En personas menores de 50 años el riesgo de ERCT se duplica para FG entre 60-74 ml/min y el de mortalidad para FG entre 49-45 ml/min¹⁸.

Valoración de la función renal en el anciano

La valoración del FG se ha considerado tradicionalmente como el mejor parámetro de evaluación de la función renal. Su medida constituye el reflejo de la masa renal funcionante, siendo de utilidad para identificar la presencia de ERC, monitorizar su progresión, prevenir complicaciones, evitar fármacos nefrotóxicos y realizar ajustes de dosis de aquellos fármacos de eliminación renal. El valor del FG varía en relación con la edad, el sexo y la masa corporal, situándose alrededor de 140 ml/min/1,73 m² en individuos adultos jóvenes sanos¹⁹.

Sustancias exógenas: aclaramiento de inulina e isótopos radiactivos

El aclaramiento de inulina representa la técnica gold estándar en lo que respecta a la determinación exacta del FG, utilizándose actualmente como herramienta en el campo de la investigación, ya que su laboriosidad impide su cálculo en la práctica clínica habitual. Los compuestos radiactivos Cr-EDTA o el I 125-iotalamato transmiten información precisa del FG al ser sustancias que se eliminan exclusivamente mediante filtración glomerular, constituyendo ambas un método más práctico de cálculo de filtrado; sin embargo, las medidas de seguridad así como la necesidad de utilización de instalaciones adecuadas para su manejo hacen que su uso actualmente se encuentre limitado.

Concentración sérica de creatinina

La concentración sérica de creatinina es la medida habitualmente utilizada por su rapidez y sencillez en la evaluación de la función renal, sin embargo, su determinación se encuentra afectada por distintas fuentes de variabilidad biológica, múltiples interferencias analíticas e importantes problemas de estandarización, presentando importantes variaciones en función de la edad, el sexo, la etnia, la masa muscular y el tipo de dieta.

Además, la relación entre la concentración sérica de creatinina y el FG no es lineal, sino hiperbólica, lo que se traduce en una baja sensibilidad diagnóstica en la detección de ERC y, de hecho, se precisan descensos del FG de al menos el 50% para que la concentración sérica de creatinina se eleve por encima del

intervalo de referencia. Esta situación es de especial importancia en determinados grupos de población, como mujeres y ancianos²⁰.

Con la edad, y secundariamente a la disminución de la masa magra corporal, se produce una disminución progresiva en la producción de creatinina que, asociada a su diferente manejo en la secreción tubular, ocasiona que con niveles normales o mínimamente elevados de creatinina se pueda presentar una insuficiencia renal importante.

Levey et al demostraron, a través de un estudio comparativo de cálculo de FG entre el aclaramiento de inulina y la determinación sérica de creatinina, cómo los niveles de creatinina plasmática se encontraban dentro de los límites del rango de normalidad en el 40% de los individuos con disminución de la tasa de filtrado.

La evidencia científica disponible actualmente coincide en señalar que la evaluación de la función renal no debe basarse únicamente en los resultados de la concentración sérica de creatinina¹⁹.

Aclaramiento de creatinina

El aclaramiento de creatinina, calculado a partir de la concentración sérica de creatinina y de su excreción en orina de 24 h, es el método mayoritariamente empleado para la estimación del FG. Sin embargo, la evidencia científica existente indica que infra o sobrestima el verdadero valor del FG, probablemente debido a cambios en la secreción tubular de creatinina de cada paciente, no proporcionando, en general, mejor estimación de éste respecto al obtenido mediante el uso de ecuaciones que tengan en cuenta las variables de confusión. Presenta además como limitación los inconvenientes que supone la recogida de orina de 24 h, errores durante el proceso y carga laboral¹⁹.

Ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular

La finalidad de la utilización de las ecuaciones es la del poder obtener la estimación del FG a partir de la concentración de creatinina sérica y de algunas variables demográficas y antropométricas (edad, sexo, peso, talla y etnia), obviando la necesidad de la recogida de orina de 24 h.

Numerosos estudios muestran que las ecuaciones de estimación del FG son más exactas y precisas que la valoración de éste a partir de la medida exclusiva de creatinina²¹.

Hasta la fecha, dentro de las ecuaciones de estimación publicadas, las más conocidas y validadas en distintos grupos de población son la ecuación de Cockcroft-Gault (CG) y la ecuación

Tabla 2
Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular (unidades convencionales)

MDRD-4
FG estimado = $186 \times (\text{creatinina})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$
MDRD-6
FG estimado = $170 \times (\text{creatinina})^{-0.999} \times (\text{edad})^{-0.176} \times (\text{urea} \times 0,467)^{-0.170} \times (\text{albúmina})^{0.318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$
CG
Aclaramiento de creatinina estimado = $\frac{(140-\text{edad}) \times \text{peso}}{72 \times (\text{creatinina})} \times (0,85 \text{ si mujer})$

Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m²). Aclaramiento de creatinina (ml/min). Edad (años). Peso (kg). Creatinina: concentración sérica de creatinina (mg/dL). Urea: concentración sérica de urea (mg/dL). Albúmina: concentración sérica de albúmina (g/dL).

CG: Cockcroft-Gault; FG: filtrado glomerular.

del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (tabla 2).

La ecuación de CG fue publicada en 1976 y se desarrolló para valorar el aclaramiento de creatinina a partir de una población de 249 individuos adultos, sin enfermedad renal, de edades comprendidas entre 18 y 92 años, de los cuales el 24% presentaba una edad superior a los 70 años (edad media de 57 años) y con valor medio de aclaramiento de 72,7 ml/min. Para la obtención de la ecuación, se utilizó un análisis de regresión en el que intervinieron como variables la concentración sérica de creatinina, el aclaramiento de creatinina, la edad y el peso²².

La ecuación de MDRD es el resultado de un análisis retrospectivo del estudio «Modification of Diet in Renal Disease». El objetivo fue obtener una ecuación que mejorara la exactitud de la fórmula de CG y que fuera una estimación del FG y no del aclaramiento de creatinina. Se desarrolló a partir de una población de 1.070 individuos adultos, de ambos sexos, con predominio de raza blanca, afectos de ERC y edad inferior a 70 años. Se utilizó como medida del FG el aclaramiento con I 125-íotalamato que presentó un valor medio de 40 ml/min. La ecuación es el resultado de un análisis de regresión múltiple en el que intervinieron 6 variables: las concentraciones séricas de urea, creatinina y albúmina, la edad, el sexo y la etnia, por ello esta ecuación se conoce también como MDRD-6²³.

Un año más tarde el mismo grupo publicó una versión abreviada de la fórmula con 4 variables (MDRD-4) que no precisa de la concentración sérica de urea ni albúmina, manteniendo la misma eficacia diagnóstica que la fórmula original, pero de más fácil aplicación²⁴.

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos que tratan de valorar el comportamiento de ambas ecuaciones en grupos de población distintos de los utilizados para la obtención de éstas. Los resultados varían en función de las características de la población estudiada, del gold estándar utilizado para valorar el FG y, sobre todo, del método de determinación de creatinina, dificultando todo ello la comparación de los resultados obtenidos.

En general, el comportamiento de las ecuaciones es distinto en función del valor del FG¹⁹:

- 1) Sobreestiman el FG para valores inferiores a 15 ml/min/1,73 m² (especialmente CG).
- 2) Presentan mayor exactitud diagnóstica para valores de FG entre 15 y 60 ml/min/1,73 m², correspondientes a estadios de ERC 3 y 4 (en especial MDRD).
- 3) Para valores de FG entre 60 y 90 ml/min/1,73 m², el comportamiento de las ecuaciones es variable en función del tipo de población estudiada y del método de creatinina utilizado.
- 4) En el caso de población sana, con FG iguales o superiores a 90 ml/min/1,73 m² o en pacientes con nefropatía diabética incipiente que cursan con hiperfiltración, las ecuaciones infraestiman el valor real del filtrado (sobre todo MDRD).
- 5) Para cualquier valor de FG, MDRD es más precisa que CG¹⁹.

Las ecuaciones predictivas aconsejan dar el resultado numérico calculado a partir de la ecuación de estimación sólo si el FG es inferior a 60 ml/min. En el caso de que sea superior, sólo se deberá informar como > 60 ml/min. Ello es debido a que la ecuación MDRD se creó a partir de una muestra con enfermedad renal, objetivándose en la determinación de creatinina diferencias metodológicas más importantes para aquellos valores próximos a los límites de referencia, traduciéndose todo ello en una mayor dispersión del resultado para valores > 60 ml/min¹⁹.

A pesar de que la fórmula de CG ha sido utilizada como método de medida estándar del FG en la población anciana con aceptables resultados, existiendo trabajos que la consideran incluso adecuada

en lo que respecta al ajuste farmacológico, estudios recientes concluyen que podría infraestimar dicho filtrado de forma severa, concretamente en el sector de los más ancianos. Además, cuando ambas fórmulas fueron comparadas en el sector de los mayores de 65 años, la ecuación de CG obtuvo peores resultados frente a la de MDRD, considerándose a esta última como el nomograma de elección en la población anciana²⁵.

En la actualidad, MDRD-4, debido a su facilidad de implementación en los informes de laboratorio y a su sensibilidad en la detección precoz de la ERC, es la ecuación recomendada por la mayoría de sociedades científicas¹. Aunque dicha fórmula se considere como la más precisa en el paciente anciano, no se ha demostrado la inexistencia de sesgo en FG superiores a 60 ml/min/1,73 m^{2.25}. En el año 2007, en un análisis transversal de 5.504 participantes incluidos en 10 estudios, se estableció como objetivo valorar la aplicabilidad de la fórmula MDRD en una población de gran tamaño y origen diverso. El resultado determinó valores relativamente precisos y no sesgados en la mayoría de los grupos poblacionales según edad, sexo y raza, en valores de FG inferiores a 60 ml/min/1,73 m^{2.26}.

Sin embargo, la fórmula MDRD no está suficientemente probada en pacientes mayores de 75 años, niños, embarazadas, pacientes con seria comorbilidad o personas en situaciones extremas de peso, masa muscular o estado nutricional. Dicha ecuación tiene la ventaja de no precisar el peso del paciente y es el método de cálculo del FG recomendado por la SEN; no obstante, su aplicación puede conducir a error en determinados sectores poblacionales¹⁹.

En la población anciana, el cálculo de la función renal, a través de la estimación del FG, puede presentar una amplia variabilidad en función de la ecuación utilizada. En el reciente estudio de Gill et al, realizado sobre una muestra de 180 pacientes, con edad media de 85 años e ingresados en unidades de larga estancia, se observó cómo más del 60% de los FG estimados, calculados mediante las fórmulas de MDRD y CG, eran discordantes²⁷. El uso de ambas fórmulas en el mismo grupo de pacientes clasificó en el mismo estadio de ERC a menos del 40% de la muestra, obteniéndose un resultado de estimación del filtrado superior a través del cálculo con MDRD frente a CG. Dicha variabilidad podría ser atribuida a la edad, al índice de masa corporal y al valor de la creatinina sérica.

Trabajos anteriores, tomando también como muestra población anciana y realizando la comparación entre el comportamiento de ambas ecuaciones frente al gold estándar, concluyeron que ambas constituían predictores válidos de cálculo de FG²⁸. Sin embargo, los mismos autores, en una publicación posterior, utilizando la determinación con EDTA en pacientes con una media de edad de 80 años, concluyeron que la ecuación de CG tiende a infraestimar el filtrado, mientras que MDRD realiza lo contrario, tiende a sobrestimar²⁹.

Pedone et al³⁰ basaron su trabajo en la comparación de la estimación basándose en el nomograma de CG y dos de las fórmulas de MDRD (MDRD-4 y MDRD-6), utilizando datos de un estudio observacional de farmacovigilancia sobre una población de 12.778 pacientes mayores de 65 años. Los autores concluyeron cómo la fórmula de CG tendía a infraestimar el resultado respecto a MDRD, recomendando no intercambiar dichos nomogramas en la medición de estimación en este sector poblacional. Son varios los estudios que establecen cómo el nomograma CG, en comparación con MDRD, proporciona altas estimaciones cuando se aplica sobre pacientes jóvenes y, al contrario, bajas estimaciones cuando el cálculo se establece sobre pacientes mayores de 70 años^{31,32}.

Sin embargo, la ecuación MDRD también está sujeta a un cierto grado de error.

No es desconocido que dicha ecuación puede subestimar el FG hasta en el 6,2% de los pacientes con ERC y hasta en un 29% en

individuos sanos con FG real por encima de 60 ml/min. Sin embargo, y de forma general, actualmente es la más recomendada, habiendo demostrado ser más precisa que el nomograma de CG para calcular el FG a partir de cifras de creatinina³². No obstante, son muchos los autores que dado el comportamiento discrepante de ambas fórmulas aconsejan la realización de estudios prospectivos comparativos que ayuden a la validación de éstas en población anciana.

Limitaciones en la utilización de las ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular

Existe una serie de circunstancias clínicas, bien porque se requiera de una medida más exacta del FG, bien porque la concentración de creatinina sérica no sea estable o bien porque no hayan sido validadas en un sector poblacional determinado, en las que el uso de ecuaciones de estimación se considera no adecuado (tabla 3).

El cálculo del FG mediante la utilización de ecuaciones requiere de la estabilidad en la concentración sérica de creatinina, no pudiendo ser utilizadas en situaciones de variación rápida de la función renal —fracaso renal agudo o en su fase de recuperación, así como tampoco en casos de deterioro transitorio de la función renal en pacientes con ERC—, limitación extrapolable a la población anciana.

En pacientes hospitalizados es posible realizar una valoración del FG a partir de ecuaciones, si bien hay que tener en cuenta su posible inexactitud en casos asociados a procesos comórbidos que cursen con malnutrición.

Todo clínico debe de conocer las limitaciones de las fórmulas para realizar un correcto uso y disponer de aquellas herramientas de medida en caso de que la situación clínica o la evolución del paciente fueran discordantes, debiendo de ser utilizadas con cautela en aquellos casos donde no hayan sido validadas, considerando siempre que toda estimación es sólo un cálculo aproximado, no una medida exacta.

Cistatina C

El afán por encontrar marcadores endógenos de función renal ha llevado al estudio de la CsC, molécula de bajo peso molecular, generada constantemente por todas las células nucleadas, que se filtra libremente por el glomérulo, se reabsorbe y se degrada por las células del túbulo proximal.

Su valor no depende de la altura, la edad, el sexo ni la composición corporal, no siendo a su vez reactante de fase aguda, manteniéndose constante desde el primer año hasta casi los 50 años de edad, pudiendo estar sometido a influencias hormonales y farmacológicas³³; no obstante, son varios los estudios que

Tabla 3

Situaciones clínicas en las que la estimación del filtrado glomerular mediante una ecuación es inadecuada^{19,31}

- Individuos que siguen dietas especiales (vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina)
- Individuos con alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares, parálisis, sarcopenia)
- Individuos con un índice de masa corporal inferior a 19 kg/m² y superior a 35 kg/m²
- Presencia de hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis
- Tratamiento con fármacos que bloqueen la secreción de creatinina (cimetidina, trimetopim)
- Embarazo
- Edades extremas de la vida
- Estudio de potenciales donantes de riñón
- Ajuste de dosis de fármacos con elevada toxicidad y de eliminación por vía renal

describen un incremento de la CsC sérica con la edad comparable al descenso del FG³².

Diversos trabajos han evaluado su utilidad como marcador de FG, observándose en algunos una mayor sensibilidad de este marcador para detectar el deterioro inicial de la función renal.

La publicación en el año 2002 de un metaanálisis basado en información adquirida sobre 46 estudios ya publicados, que comparaban la precisión de la estimación del FG a través del cálculo de la CsC frente a la determinación de la creatinina plasmática (3.703 individuos), evidenció la potencial superioridad de la primera en la valoración de la función renal.

Recientemente el Cardiovascular Health Study demuestra que las concentraciones más elevadas de CsC predicen la mortalidad de una población anciana³⁴ y en el Health, Aging and Body Composition Study, también en población anciana³⁵, la CsC demostró ser un buen predictor de mortalidad, distinta a la causada por enfermedades malignas, incluso después de ajuste al grado de comorbilidad y biomarcadores de inflamación.

En el estudio de Larsson et al, realizado sobre una muestra de 792 hombres mayores de 77 años, se observó cómo el incremento de CsC sérica se asociaba a mayor morbimortalidad, siendo ésta tres veces superior en aquellos individuos con niveles superiores respecto a aquellos individuos situados en percentiles más bajos³⁶.

Se convierte así en un útil marcador indirecto de la función renal, más sensible que la creatinina en la detección de insuficiencia renal leve, sobre todo en aquellos grupos de pacientes en los que existe una reducción fisiológica o patológica de la masa muscular³¹. Su precisión para estimar el FG en estadios avanzados de insuficiencia renal es menos conocida, ya que en la mayoría de los estudios publicados los pacientes con un FG inferior a 20 ml/min fueron excluidos.

Sin embargo, la gran variabilidad intraindividual y la influencia de numerosos factores extrarrenales son factores inconvenientes por considerar. En contrapartida, al ser una medida exacta y no una estimación como las ecuaciones, podría constituirse como una herramienta válida en el diagnóstico de insuficiencia renal leve, incluida la ERCO y en el seguimiento y pronóstico de pacientes con enfermedad renal, pudiendo ser utilizada en situaciones en las que las fórmulas son poco precisas o no esté recomendada su utilización.

Conclusiones

La ERC está considerada como un problema de salud pública a nivel mundial, cuya intervención de forma precoz en todos los grupos de edad aportaría un efecto beneficioso sobre la supervivencia al reducir la morbimortalidad cardiovascular asociada. La determinación del FG se ha considerado tradicionalmente como el mejor parámetro de evaluación de la función renal, cuya valoración no debe basarse únicamente en los resultados de la concentración sérica o aclaramiento de creatinina. La aplicación de ecuaciones predictivas resulta útil en el diagnóstico, clasificación y control ambulatorio de pacientes con ERC, convirtiéndose en instrumentos útiles, siempre que sean aplicadas en las diferentes circunstancias clínicas, con flexibilidad, de forma individualizada y con pleno conocimiento de sus limitaciones. En la mayoría de los estudios realizados sobre población anciana, la fórmula MDRD obtiene una precisión y exactitud más razonable que CG, por lo que se considera como el nomograma de elección en este sector poblacional. Las situaciones clínicas en las que se precise una rápida estimación de función renal o ajustes farmacológicos aproximados permiten el uso de la ecuación de CG siempre recordando sus limitaciones. La CsC podría utilizarse como herramienta válida en el diagnóstico de insuficiencia renal

leve, incluida la ERCO, y en el seguimiento y pronóstico de pacientes con enfermedad renal, pudiendo ser utilizada en situaciones en las que las fórmulas son poco precisas o no esté recomendada su utilización.

La realización de estudios prospectivos comparativos de estimación de función renal en la población anciana ayudaría a la validación de ecuaciones predictivas en los más ancianos y a la creación de guías de práctica clínica, que permitirían una mejoría en la atención y pronóstico de la ERC en este sector poblacional.

Bibliografía

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S46-75.
2. Otero A, Gayoso P, García F, De Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: Results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl.* 2005;S16-9.
3. Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Álvarez Guisasaola F, Sociedad Española de Nefrología (SEN) y Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC), et al. Documento de consenso sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2008;28:273-82.
4. De Francisco ALM, De la Cruz JJ, Cases A, De la Figuera M, Egocheaga MI, Górriz JL, et al. Prevalencia de insuficiencia renal en centros de Atención Primaria en España: estudio EROCAP. *Nefrología.* 2007;27:300-12.
5. Cea Calvo L, Redón J, Martí Canales JC, Lozano JV, Listero JL, Fernández Pérez C, et al. Prevalencia de filtrado glomerular disminuido en la población española de edad avanzada. Estudio Prev-Ictus. *Med Clin (Barc).* 2007;129:681-7.
6. Coresh J, Brad CA, Greene T, Eknoyan G, Levey A. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adults US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1-12.
7. Bright R. Tabular view of the morbid appearance of one hundred cases connected with albuminous urine. *Guy's Hospital Report* 1836; 1: 380-400.
8. Otero A, Abelleira A, Gayoso P. Enfermedad renal crónica oculta (ERCO), y factores de riesgo vascular (FRV) asociados. *Nefrología.* 2005;27:5-86.
9. Zanchetti A, Hansson L, Dahkof B. Effects of individual risk factor on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertension patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens.* 2001;19:1149-59.
10. Mann JF, Gertein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcome and of impact of ramipril: The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:707-9.
11. Anevarak NS, McMurray JVV, Velásquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau J-L, et al. Relations between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *New Engl J Med.* 2004;351:1285-95.
12. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu Ch. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305.
13. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, Landefeld CS, Sen S, Mehta K, et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: One size for all ages?. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:846-53.
14. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatric Soc.* 1985;33:278-85.
15. Fliser D, Franek E, Joest M, Block S, Mutschler E, Ritz E. Renal function in the elderly: Impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int.* 1997;51:1196-204.
16. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, Tonelli M, Larsen E, Ghali WA, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int.* 2006;69:2155-61.
17. Keller CR, Odden MC, Fried LF, Newman AB, Angleman S, Green CA, et al. Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: The health, aging and body composition study. *Kidney Int.* 2007;71:239-44.
18. Derose S, Crooks P, Rutkowski M. Age, GFR, and the risk of ESRD or death. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:46A.
19. Gracia García S, Montañés Bermúdez R, Bover Sanjuan J, Cases Amenós A, Deulofeu Piquet R, Martín de Francisco Hernández AL, et al. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología.* 2006;26:658-65.
20. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med.* 2003;163:356-60.
21. Chronic kidney disease National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. Disponible en: URL: www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG073FullGuideline.pdf
22. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
23. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular

- filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130:461–70.
24. Levey AS, Greene T, Kusek JW. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:155A.
 25. Fliser D. Assessment of renal function in elderly patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17:604–8.
 26. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of modification of diet in renal disease study equation in a large a diverse population. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2749–57.
 27. Gill J, Malyuk R, Djurdev O, Levin A. Use of GRF equations to adjust drug doses in a elderly multi-ethnic group—a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2894–9.
 28. Lamb EJ, Webb MC, Simpson DE, Coakley AJ, Newman DJ, O’Riordan SE. Estimation of glomerular filtration rate in older patients with chronic renal insufficiency: Is the modification of diet in renal disease formula an improvement?. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:1012–7.
 29. Lamb EJ, Wood J, Stowe HJ, O’Riordan SE, Webb MC, Dalton RN. Susceptibility of glomerular filtration rate estimations to variations in creatinine methodology: A study in older patients. *Ann Clin Biochem.* 2005;42:11–8.
 30. Pedone C, Corsonello A, Incalzi RA. Estimating renal function in older people: A comparison of three formulas. *Age and Ageing.* 2006;35:121–6.
 31. Assessment of Kidney function: Serum Creatinine, BUN and GRF. Up to date. Last literature review version 16.3: Octubre 2008 [citado 18 Feb 2009]. Disponible en: URL: <http://www.Uptodate.com/online/content/>
 32. Van Den Noorgate NJ, Janssens WH, Delanghe JR, Afschrift MB, Lameire NH. Serum cystatin C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old old. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1278–82.
 33. Rodrigo Calabia E, Piñera Haces C. ¿Cómo podemos evaluar mejor la función renal? *Nefrología e Hipertensión.* 2007;3:149–1547.
 34. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005;352:2049–60.
 35. Shlipak MG, Wassel Fyr CL, Chertow GM, Harris TB, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, et al. Cystatin C and mortality risk in the elderly: The health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:254–61.
 36. Larsson A, Helmersson J, Hansson LO, Basu S. Increased serum cystatin C is associated with increased mortality in elderly men. *Scand J Clin Invest.* 2005;65:301–5.