NEFROLOGÍA. Volumen 26. Número 6. 2006

## ARTÍCULO ESPECIAL

# *Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos*

**S. Gracia[1], R. Montañés[1], J. Bover[2], A. Cases[2], R. Deulofeu[1], A. L. Martín de Francisco[2] y L. M.ª Orte[2]**
[1]Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) y [2]Sociedad Española de Nefrología (SEN).

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se ha convertido en un problema de salud pública mundial. Los datos del Registro de Enfermos Renales de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) coinciden en señalar que España se encuentra entre los países europeos con alta prevalencia de ERC terminal y que la magnitud del problema, estrechamente relacionado con el envejecimiento de la población y la elevada prevalencia de diabetes e hipertensión arterial, podría aumentar en los próximos años[1]. 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 SEN con el apoyo del Ministerio de Sanidad y Consumo, aproximadamente el 11% de la población adulta sufre algún grado de ERC[2].

La presencia de ERC se ha relacionado con un riesgo elevado de insuficiencia renal crónica terminal, enfermedad cardiovascular y muerte. Distintos estudios han mostrado un incremento de eventos cardiovasculares y del riesgo de muerte en individuos con una disminución, incluso moderada, de la función renal; este riesgo aumenta gradualmente a medida que se deteriora la función renal[3-5]. Por otra parte, la ERC presenta unos costes económicos importantes que se calcula superan los 800 millones de euros al año en España. Todo ello ha generado un creciente interés de los sistemas sanitarios por el diagnóstico y tratamiento precoz de la ERC dando lugar a iniciativas paralelas internacionales[6-12].

### OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

El objeto de este documento es proporcionar recomendaciones para la estimación del filtrado glomerular (FG) en individuos adultos (mayores de 18 años) y no considera otros marcadores de lesión renal crónica como la presencia persistente de albuminuria, proteinuria o de alteraciones en el sedimento urinario.

**Correspondencia:** Aleix Cases
Servicio de Nefrología
Hospital Clínic
Villarroel, 170
08036 Barcelona
E-mail: acases@clinic.ub.es

### METODOLOGÍA UTILIZADA EN LA REALIZACIÓN DEL DOCUMENTO

Las recomendaciones que se presentan en este documento son el resultado de la búsqueda, evaluación crítica y síntesis de la evidencia científica existente sobre la estimación del FG en adultos. Siempre que ha sido posible se ha incluido el nivel de evidencia científica y la fuerza que sustenta cada una de las recomendaciones siguiendo los criterios de la National Kidney Foundation[13,14]. En el anexo 1 se muestra el significado de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones utilizadas en este documento.

### CRITERIOS ACTUALES DE DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En febrero del 2002 la National Kidney Foundation (NKF)-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) publicó una serie de guías sobre evaluación, clasificación y estratificación de la ERC[15,16]. Los objetivos de estas guías, de gran rigor metodológico en su elaboración, fueron:

1. La definición de ERC y su clasificación en estadios a partir del valor del filtrado glomerular y de la presencia de lesión renal, independientemente de la etiología de la misma.
2. Determinar las pruebas de laboratorio más adecuadas para la evaluación de la enfermedad renal.
3. Asociar los estadios de función renal con las complicaciones de la ERC.
4. Estratificar el riesgo de progresión de la ERC y de desarrollar complicaciones cardiovasculares.

De acuerdo a los criterios de la guía K/DOQI se entiende por ERC:

1. La presencia de un filtrado glomerular inferior a 60 mL/min/1,73 $m^2$ durante un periodo de tiempo igual o superior a 3 meses.
2. La presencia de lesión renal con o sin descenso del FG durante un periodo de tiempo igual o superior a 3 meses. El concepto de lesión renal hace referencia a la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón

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

La combinación de ambos criterios diagnósticos es la base para la clasificación de la ERC en 5 estadios (tabla I). A destacar que en los estadios iniciales (1 y 2) el valor del filtrado glomerular no es diagnóstico por sí mismo y precisa de la presencia de algún marcador asociado de lesión renal. En el estadio 1 el valor del FG puede incluso hallarse aumentado, mientras que un valor de FG correspondiente al estadio 2, en ausencia de otros marcadores de lesión renal, se catalogará como *descenso del filtrado glomerular* y no de ERC.

El término clásico de insuficiencia renal crónica (IRC) corresponde, en esta clasificación, a valores de FG entre 15 y 60 mL/min/1,73 $m^2$ (estadios 3 y 4) y el de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) a valores de FG inferior a 15 mL/min/1,73 $m^2$ (estadio 5) que se acompaña, en la mayoría de casos, de los signos y síntomas de uremia y/o la necesidad de iniciar tratamiento renal sustitutivo en sus distintas modalidades (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal).

A pesar de que desde su publicación esta clasificación ha recibido críticas originadas, fundamentalmente, por no contemplar aspectos como la etiología de la enfermedad renal, o el grado de proteinuria[17], la clasificación de la NKF ha sido aceptada, con ninguna o pequeñas modificaciones por la gran mayoría de sociedades científicas, incluida la SEN[18] y la iniciativa internacional Kidney Disease: Improving Global Outcomes[19].

**Tabla I.** Clasificación en estadios de la enfermedad renal crónica según las guías de la K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation

| Estadio | Descripción | Filtrado glomerular (mL/min/1,73 $m^2$) |
|---|---|---|
| 1 | Lesión renal con filtrado glomerular normal o aumentado | ≥ 90 |
| 2 | Lesión renal con disminución leve del filtrado glomerular | 60 – 89 |
| 3 | Disminución moderada del filtrado glomerular | 30 – 59 |
| 4 | Disminución severa del filtrado glomerular | 15 – 29 |
| 5 | Fallo renal o diálisis | < 15 |

Se entiende por ERC: La presencia de un filtrado glomerular inferior a 60 mL/min/1,73 $m^2$ o la presencia de lesión renal con o sin descenso del FG durante un periodo de tiempo igual o superior a 3 meses. Lesión renal hace referencia a la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón puestas de manifiesto directamente, a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal o indirectamente, por la presencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o mediante técnicas de imagen.

## FILTRADO GLOMERULAR COMO ÍNDICE DE FUNCIÓN RENAL

La valoración del FG es el mejor índice para evaluar la función renal. El FG se mide a través de la depuración o aclaramiento de una sustancia y corresponde al volumen de plasma del que ésta es totalmente eliminada por el riñón por unidad de tiempo. Su medida es de utilidad para identificar la presencia de ERC, monitorizar su progresión, prevenir complicaciones, evitar fármacos nefrotóxicos (p. ej. AINES) y realizar ajustes de dosis de fármacos de eliminación renal. El valor del FG varía en relación a la edad, el sexo y la masa corporal situándose alrededor de 140 mL/min/1,73 $m^2$ en individuos adultos jóvenes sanos[20]. Valores de FG inferiores a 60 mL/min/1,73 $m^2$ se asocian a un aumento de la prevalencia de las complicaciones de la ERC y del riesgo cardiovascular asociado.

Distintas sustancias, exógenas y endógenas, han sido utilizadas para conocer el FG a partir de su aclaramiento renal o plasmático. Entre las exógenas se encuentran la inulina, considerada como el «gold-standard», así como distintas moléculas marcadas con isótopos radioactivos ($^{99Tm}$-DTPA, $^{51}$Cr-EDTA, $^{125}$I-iotalamato) y últimamente también no isotópicas (iohexol, iotalamato), todas ellas de difícil implementación en la práctica habitual debido a su laboriosidad, elevado coste económico y necesidad de metodología no disponible, habitualmente, en la mayoría de los laboratorios clínicos[21]. Entre las endógenas, la concentración sérica de creatinina es la prueba más ampliamente utilizada. También se han estudiado distintas proteínas de baja masa molecular, como cistatina C, ß-traza proteína y $ß_2$-microglobulina aunque con resultados no concluyentes[22-26].

### Concentración sérica de creatinina

La concentración sérica de creatinina es la medida habitualmente utilizada para evaluar la función renal, sin embargo, está afectada por distintas fuentes de variabilidad biológica, múltiples interferencias analíticas e importantes problemas de estandarización[27-31].

La concentración sérica de creatinina presenta variaciones importantes en función de la edad, sexo, etnia, masa muscular y 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. 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[32]. Este hecho es de especial importancia en determinados grupos de población como mujeres y ancianos[33,34]. 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 creatinina[16,19,35,36] *(nivel de evidencia R)*.

### Aclaramiento de creatinina

El aclaramiento de creatinina, calculado a partir de la concentración sérica de creatinina y de su excreción en orina de 24 horas, es el método mayoritariamente emplea-

do como medida de FG. Sin embargo, presenta una serie de limitaciones importantes[27,37]:

• La sobreestimación, en individuos con función renal normal, del FG entre un 10-20% respecto al obtenido mediante el aclaramiento de inulina, debido a la secreción de creatinina a nivel del túbulo proximal. Dicha secreción es, además, variable para un mismo individuo y entre individuos y aumenta a medida que disminuye el FG, llegando a valores de incluso el 70% para FG inferiores a 40 mL/min/1,73 $m^2$.

• Los inconvenientes que suponen para el paciente la recogida de orina de 24 horas.

• Los errores cometidos durante el proceso de recogida de la orina de 24 horas, que afectan sobre todo a niños y ancianos.

• La importante carga laboral que representa para las salas de hospitalización y para el laboratorio trabajar con orinas de 24 horas (elaboración y explicación de las normas de recogida, interrogatorio personalizado a cada paciente para valorar la idoneidad de la recogida, la homogeneización, medición de volumen y obtención de alícuotas para posterior análisis).

La evidencia científica existente indica que el aclaramiento de creatinina sobrestima el verdadero valor del FG, no proporcionando, en general, mejor estimación del mismo respecto al obtenido mediante el uso de ecuaciones que tengan en cuenta las variables de confusión que afectan la relación entre la concentración sérica de creatinina y el valor del FG[16,19,36,38] *(nivel de evidencia R)*. Del mismo modo, las ecuaciones que han utilizado el aclaramiento de creatinina como «gold-standard» en su proceso de desarrollo y validación tienden a sobreestimar el verdadero FG[16] *(nivel de evidencia R, S)*.

Esta recomendación hace referencia únicamente a la utilización de orina de 24 horas para medir el aclaramiento de creatinina y no a su uso en otras circunstancias (evaluación del estado nutricional, estudios metabólicos de litiasis, cálculo de la función renal residual en pacientes en tratamiento renal sustitutivo, etc.)[16] *(nivel de evidencia O)*.

### Ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular

Estas ecuaciones tratan de obtener una 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 recoger orina de 24 horas. Las ecuaciones de estimación del FG son más exactas y precisas que la valoración del mismo a partir de la medida exclusiva de creatinina[16,36,38] *(nivel de evidencia R, C)*.

Entre más de 40 ecuaciones de estimación del FG publicadas hasta la fecha, las más conocidas y validadas en distintos grupos de población son la ecuación de Cockcroft-Gault y la ecuación del estudio MDRD («Modification of Diet in Renal Disease»).

La ecuación de Cockcroft-Gault fue publicada en 1976 y ha sido habitualmente utilizada en el ajuste de dosis de fármacos[39]. Se desarrolló para valorar el *aclaramiento de creatinina* a partir de una población de 236 individuos adultos, de edades comprendidas entre 18 y 92 años, mayoritariamente de sexo masculino y con un valor medio de aclaramiento de creatinina 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 peso.

**Tabla IIa.** Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular (Sistema Internacional de Unidades)

**MDRD-4**

FG estimado = 186 x (creatinina/88,4)$^{-1,154}$ x (edad)$^{-0,203}$ x (0,742 si mujer) x (1,210 si raza negra)

**MDRD-4 IDMS**

FG estimado = 175 x (creatinina/88,4)$^{-1,154}$ x (edad)$^{-0,203}$ x (0,742 si mujer) x (1,210 si raza negra)

**MDRD-6**

FG estimado = 170 x (creatinina/88,4)$^{-0,999}$ x (edad)$^{-0,176}$ x (urea x 2,8)$^{-0,170}$ x (albúmina/10)$^{0,318}$ x (0,762 si mujer) x (1,180 si raza negra)

**Cockcroft-Gault**

$$\text{Aclaramiento de creatinina estimado} = \frac{(140\text{-edad}) \times \text{peso}}{72 \times (\text{creatinina}/88{,}4)} \times (0{,}85 \text{ si mujer})$$

Abreviaturas y unidades: FG: filtrado glomerular (mL/min/1,73 $m^2$). Aclaramiento de creatinina (mL/min). Edad (años). Peso (kg). Creatinina: concentración sérica de creatinina (µmol/L). Urea: concentración sérica de urea (mmol/L). Albúmina: concentración sérica de albúmina (g/L).

La ecuación de MDRD[40] es el resultado de un análisis retrospectivo del estudio «Modification of Diet in Renal Disease»[41]. El objetivo fue obtener una ecuación que mejorara la exactitud de la fórmula de Cockcroft-Gault 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 y afectos de ERC; se utilizó como medida del FG el aclaramiento con $^{125}$I-Iotalamato que presentó un valor medio de 40 mL/min/1,73 $m^2$. 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-6. Finalmente, la ecuación se validó en una población de 558 individuos afectos de ERC, distintos de los utilizados para la obtención de la misma. El mismo grupo publicó un año después, 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 aplicación[42]. La descripción de las ecuaciones y sus características más importantes se presentan en las tablas IIa / IIb y III.

En los últimos años, sobre todo a raíz de la divulgación de las guías K/DOQI, 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 las mismas[43-57]. Los resultados obtenidos por los diferentes estudios varían en función de las características de la población estudiada, del "gold-standard" utilizado para valorar el FG y sobre todo del método de determinación de creatinina, dificultando todo ello la comparación de los resultados obtenidos[16] *(nivel de evidencia R, C)*.

**Tabla IIb.** Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular (unidades convencionales)

**MDRD-4**

FG estimado = 186 x (creatinina)$^{-1,154}$ x (edad)$^{-0,203}$ x (0,742 si mujer) x (1,210 si raza negra)

**MDRD-4 IDMS**

FG estimado = 175 x (creatinina)$^{-1,154}$ x (edad)$^{-0,203}$ x (0,742 si mujer) x (1,210 si raza negra)

**MDRD- 6**

FG estimado = 170 x (creatinina)$^{-0,999}$ x (edad)$^{-0,176}$ x (urea x 0,467)$^{-0,170}$ x (albúmina)$^{0,318}$ x (0,762 si mujer) x (1,180 si raza negra)

**Cockcroft-Gault**

$$\text{Aclaramiento de creatinina estimado} = \frac{(140\text{-edad}) \times \text{peso}}{72 \times (\text{creatinina})} \times (0{,}85 \text{ si mujer})$$

Abreviaturas y unidades: FG: filtrado glomerular (mL/min/1,73 m$^2$). 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).

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

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

En la actualidad MDRD-4, debido a su facilidad de implementación en los informes de laboratorio y sensibilidad en la detección precoz de la ERC, es la ecuación recomendada por la mayoría de sociedades científicas[16,19,36,38,58,59].

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

El cálculo del FG mediante la utilización de ecuaciones requiere que la concentración sérica de creatinina sea estable, por lo que no pueden ser utilizadas en la valoración del FG en el 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.

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.

El uso de fármacos que produzcan interferencias en la determinación de creatinina es un factor a considerar en la interpretación de las ecuaciones de estimación del FG[30, 60].

En determinadas condiciones clínicas (tabla IV), la estimación del FG a partir de una ecuación es inadecuada y se precisa una medida directa del mismo mediante la valoración del aclaramiento renal o plasmático de un marcador exógeno y en su defecto, mediante el aclaramiento de creatinina a partir de la recogida de orina de 24 horas.

Finalmente, la principal limitación en la utilización de las ecuaciones de estimación proviene de la falta de es-

**Tabla III.** Comparación de las características de los pacientes y metodología utilizada en la obtención de las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD (modificado de Lamb E[57])

| | Cockcroft-Gault | MDRD |
|---|---|---|
| País y año publicación | Canadá, 1976 | EE.UU., 1999 (MDRD-6), 2000 (MDRD-4) |
| Numero de individuos | 236 | 1070 |
| Mujeres (%) | 4% | 40% |
| Raza negra (%) | No consta | 12% |
| Edad x (s) | No consta. Intervalo edad 18 a 92 años | 51 años (13) |
| Peso x (s) | 72 kg (no consta) | 79,6 kg (16,8) |
| Superficie corporal x (s) | No consta | 1,91 m$^2$ (0,23) |
| Filtrado glomerular x (s) | 72,7 mL/min (36 mL/min) | 40 mL/min/1,73 m$^2$ (21 mL/min/1,73 m$^2$) |
| Método de referencia | Aclaramiento de creatinina (por duplicado) | $^{125}$I-Iothalamato |
| Método de determinación creatinina | Jaffé (Technicon N-11B) | Jaffé cinético (Beckman Astra CX3) |
| Variables demográficas necesarias | Sexo, edad, peso | Sexo, edad, etnia |
| Unidades expresión resultados | mL/min | mL/min/1,73 m$^2$ |
| Ajuste por superficie corporal | No | Sí |
| $R^2$ respecto al método de referencia | 0,69 | 0,90 (MDRD-6); 0,89 (MDRD-4) |
| Exactitud (veracidad y precisión) de la estimación | La diferencia entre FG estimado y el medido fue inferior al 20% en el 67% de los individuos. | La diferencia entre FG estimado y el medido fue inferior al 30% en el 90% de los individuos |

**Tabla IV.** Situaciones clínicas en las que la estimación del filtrado glomerular mediante una ecuación es inadecuada

- 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).
- Individuos con un índice de masa corporal inferior a 19 kg/m$^2$ o superior a 35 kg/m$^2$.
- Presencia de hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis.
- Embarazo.
- Estudio de potenciales donantes de riñón.
- Ajuste de dosis de fármacos con elevada toxicidad y de eliminación por vía renal.

tandarización de los métodos de medida de la creatinina y de los diferentes grados de inexactitud, imprecisión y susceptibilidad a interferencias de los mismos. Todo ello, es responsable de una importante variabilidad interlaboratorio en los resultados de la concentración de creatinina con diferencias clínicamente significativas en las estimaciones del FG obtenidas a partir de las ecuaciones[50, 59, 61-65]. Este hecho tiene su mayor repercusión en aquellos valores de concentración de creatinina próximos a los límites de referencia, lo que se traduce en una elevada inexactitud en la estimación de FG superiores a 60 mL/min/1,73 m$^2$.

Otra consecuencia importante de la falta de estandarización, radica en la dificultad en conocer el grado de desviación del método de creatinina de un determinado laboratorio en relación al del laboratorio en que se estimó la ecuación de MDRD. El método utilizado en el laboratorio del estudio MDRD fue un método de Jaffé cinético modificado (Beckman ASTRA CX-3) que produce resultados inferiores, aproximadamente de 20 µmol/L (0,23 mg/dL), con respecto a otros métodos cinéticos.

Posibles soluciones a la falta de estandarización de la creatinina serían la utilización de materiales de calibración con trazabilidad respecto al método de referencia y la utilización de materiales conmutables, en programas de control de calidad, que permitan conocer el grado de desviación de los distintos métodos comerciales con respecto al valor verdadero.

El creciente interés y relevancia de este tema ha dado lugar a la creación de distintos grupos de trabajo internacionales con el objetivo de promover la estandarización de los métodos de medida de creatinina y su armonización. Durante el año 2006, el National Institute of Standards (NIST) dispondrá de un material de calibración (SRM 967) conmutable y con trazabilidad respecto al método de referencia de espectrometría de masas por dilución isotópica (IDMS).

Recientemente, el Laboratory Working Group del National Kidney Disease Education Program (NKDEP) ha efectuado unas recomendaciones a los laboratorios clínicos sobre el tipo de ecuación de estimación del FG a utilizar[58]. Así, aquellos laboratorios clínicos que utilicen métodos con trazabilidad respecto a IDMS deberán utilizar una nueva ecuación desarrollada a partir de la revaloración de la ecuación MDRD-4 y que ha sido denominada como MDRD-IDMS; los laboratorios que utilicen métodos sin trazabilidad respecto al método de referencia deberán utilizar la ecuación de MDRD-4 (tabla IIa / IIb).

Estas recomendaciones surgen como resultado de una recalibración del método de Jaffé cinético modificado, utilizado para la medición de creatinina en el estudio MDRD, frente a un método enzimático de elevada exactitud, observada a partir del procesamiento de distintos materiales conmutables (CAP 2003 C-02, CAP 2004 LN-24) valorados por IDMS y que demostró la existencia de una desviación de + 4,56% tras el reanálisis de 253 muestras congeladas de pacientes incluidos en la obtención de la ecuación original[66].

## LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Las soluciones a los problemas actuales en la evaluación de la función renal incluyen el desarrollo de nuevas ecuaciones de estimación del FG con mayor exactitud diagnóstica, obtenidas a partir de métodos estandarizados de creatinina y/u otras magnitudes biológicas. Estas nuevas ecuaciones deberán obtenerse a partir de individuos representativos de la población en relación a la edad, sexo, etnia, índice de masa corporal, grado de filtrado glomerular, patologías asociadas, etc. y validarse en poblaciones independientes, frente a métodos de referencia de medida del FG. Otro aspecto importante incluye la valoración de la idoneidad de las ecuaciones de estimación en el seguimiento de pacientes con ERC a partir de estudios prospectivos.

Asimismo, es imprescindible avanzar en la estandarización de los métodos de medida de creatinina a la vez que mejorar su imprecisión e inexactitud, para poder aplicar criterios de decisión clínica universales y disminuir la incertidumbre de los valores de FG estimados superiores a 60 mL/min/1,73 m$^2$.

## RECOMENDACIONES

### Evaluación de la función renal

1. La estimación del filtrado glomerular es el mejor índice para evaluar la función renal.

2. La concentración de creatinina sérica no debe ser utilizada como única magnitud biológica para evaluar la función renal (*Fuerza de recomendación A)*.

3. El filtrado glomerular debe ser estimado a partir de ecuaciones que tengan en cuenta la concentración sérica de creatinina y algunas de las siguientes variables: edad, sexo, etnia, peso y talla. Estas ecuaciones son más exactas que la determinación exclusiva de creatinina en la evaluación de la función renal (*Fuerza de recomendación A*).

De acuerdo con la mayoría de sociedades científicas recomendamos la utilización de la ecuación de MDRD-4 o MDRD-IDMS en función de si el método para la medida de creatinina presenta o no trazabilidad respecto al método de referencia de espectrometría de masas por dilución isotópica (tabla IIa y IIb).

4. La medida del aclaramiento de creatinina mediante la recogida de orina de 24 horas no mejora, salvo en de-

terminadas circunstancias (tabla IV), la estimación del filtrado glomerular obtenido a partir de las ecuaciones (*Fuerza de recomendación A)*.

5. En aquellas circunstancias en que sea necesaria una medida más exacta del filtrado glomerular se aconseja la utilización del aclaramiento renal o plasmático de marcadores exógenos.

### Informes del laboratorio clínico

1. En los informes del laboratorio clínico la determinación de creatinina sérica debe acompañarse de una estimación del filtrado glomerular obtenido a partir de ecuaciones de estimación *(Fuerza de recomendación C)*.

2. Los laboratorios que utilizan el Sistema Internacional de Unidades informarán el resultado de creatinina sin decimales (p. ej. 84 µmol/L). Aquellos laboratorios que expresan la concentración de creatinina sérica en unidades convencionales informarán los resultados de creatinina con una aproximación de 2 decimales (p. ej. 0,95 mg/dL).

3. Mientras no exista una estandarización del método de la creatinina, los laboratorios deberían indicar en el informe clínico que método han utilizado para su determinación.

4. Los informes del laboratorio clínico deben indicar qué ecuación se ha utilizado para la estimación del filtrado glomerular.

5. Los resultados del filtrado glomerular estimado deben informarse del siguiente modo:

a) Los valores de filtrado glomerular superiores a 60 mL/min/1,73 $m^2$ deben ser informados como «> 60 mL/min/1,73 $m^2$» y no con el valor numérico calculado a partir de la ecuación de estimación. Ello es así por los siguientes motivos:

La ecuación MDRD ha sido obtenida a partir de individuos con cierto grado de insuficiencia renal.

Las diferencias metodológicas observadas en la medida de la creatinina son más importantes para aquellos valores de concentración próximos a los límites de referencia, lo que se traduce en una mayor dispersión de los resultados de las estimaciones para valores de filtrado glomerular superiores a 60 mL/min/1,73 $m^2$.

b) Los valores de filtrado glomerular estimado inferiores o iguales a 60 mL/min/1,73 $m^2$ deben expresarse con el valor numérico calculado a partir de la ecuación de estimación.

6. Los resultados de la estimación del filtrado glomerular no deben acompañarse de valores de referencia o valores discriminantes. Ello es así por los siguientes motivos:

- No existen estudios sobre valores de referencia de filtrado glomerular estimado en nuestra población.
- Los estadios de clasificación de ERC son los mismos para cualquier grupo de población y no considera diferencias en función de edad, sexo o etnia.
- Aunque un filtrado glomerular inferior a 60 mL/min/1,73 $m^2$, durante un periodo de tiempo superior o igual a tres meses, es diagnóstico por si mismo de ERC, valores de FG superiores deben asociarse a la presencia de marcadores de lesión renal.

7. Los resultados del filtrado glomerular estimado se deberían acompañar de un comentario que facilite su interpretación clínica. Algunas sugerencias de comentario se muestran en la tabla V.

**Tabla V.** Sugerencias de comentarios a los resultados del filtrado glomerular estimado

| Filtrado glomerular estimado (mL/min/1,73 $m^2$) | Comentario |
|---|---|
| > 60 | Los valores de filtrado glomerular estimado > 60 mL/min son inexactos. Filtrado glomerular estimado normal o compatible con estadio 1 ó 2 (si persiste durante ≥ 3 meses) |
| 30-59 | Filtrado glomerular estimado indicador de ERC estadio 3 ≥ 3 meses) |
| 15-29 | Filtrado glomerular estimado indicador de ERC estadio 4 (si persiste durante ≥ 3 meses) |
| < 15 | Filtrado glomerular estimado indicador de ERC estadio 5 (si persiste durante ≥ 3 meses) |

### Anexo 1. Niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones

Los niveles de evidencia científica y fuerza de las recomendaciones utilizadas en este documento y que se presenta a continuación son los utilizados por la NKF[13,14].

| Niveles de evidencia | |
|---|---|
| S | Análisis de datos de pacientes individuales provenientes de un único estudio amplio, o de calidad metodológica (p. ej. NHANES III). |
| C | Recopilación de artículos originales (tablas de evidencia). |
| R | Revisión de revisiones y artículos seleccionados. |
| O | Opinión. |

| Fuerza de las recomendaciones | |
|---|---|
| A | Existe una fuerte evidencia científica para recomendar dicha práctica en la población diana evidencia de que dicha práctica produce una mejora de los resultados en salud. |
| B | Se recomienda que los clínicos sigan esta guía en la población diana; existe una evidencia moderada de que dicha práctica produce una mejora de los resultados en salud. |
| C | Se recomienda a los clínicos que consideren seguir la guía en la población diana; esta recomendación se basa en una débil evidencia científica o en la opinión de los miembros del grupo de trabajo que dicha práctica puede producir una mejora de los resultados en salud. |

**Anexo 2. Composición del Grupo de Trabajo de Función Renal SEQC y del Grupo de Acción Estratégica de la SEN**

• Composición del grupo de trabajo de función renal de la SEQC *(por orden alfabético):* Ballarín Castán J*, Bermejo López-Muñiz P, Bover Sanjuán J*, Carrera Font T, Cases Amenós A*, Deulofeu Piquet R, González Revaldería J, Gràcia García S *(coordinadora),* Martínez López R, Montañés Bermúdez R, Ruiz Martín G, Sanjuán Larín C.

* Miembro asociado

• Composición del grupo Acción Estratégica de la SEN *(por orden alfabético):* Alcázar Arroyo R, Caravaca Magariños F, Cases Amenós A, De Francisco Hernández ALM, De Sequera Ortiz P, Fernández-Vega F, González Parra E, Górriz Teruel JL, Marín Iranzo R, Martínez Fernández I, Martínez Castelao A, Navarro González J, Otero González A, Orte Martínez LM.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Consultores en Ciencias Humanas. Grupo de Registro de Enfermos Renales. Sociedad Española de Nefrología: Unidad de Información de Registros de Enfermos Renales. Fase I [on line]. Obtenido el 22 noviembre 2005 en: http://www.senefro.org/modules/subsection/files/unidad.pdf?check_idfile=1136.
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* Supl. S16-S19, 2005.
3. Anavekar NS, Pfeffer MA: Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int* Supl. S11-S15, 2004.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296-305, 2004.
5. Foley RN, Wang C, Collins AJ: Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc* 80: 1270-7, 2005.
6. National Kidney Foundation [on line]: Obtenido el 22 noviembre 2005 en: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/index.cfm.
7. European Best Practice Guidelines [on line]: Obtenido el 22 noviembre 2005 en: http://www.era-edta.org/ebpg.htm.
8. The CARI guidelines - Caring for Australians with Renal Impairment [on line]: Obtenido el 22 de noviembre en: http://www.cari.org.au/index.php.
9. The Renal Association [on line]: Obtenido el 22 noviembre 2005 en: http://www.renal.org/eGFR/eguide.html.
10. Canadian Society of Nephrology [on line]: Obtenido el 22 noviembre 2005 en: http://csnscn.ca/english/professional%20practice/guidelines/default.asp?s=1.
11. Parker TF, III, Blantz R, Hostetter T, Himmelfarb J, Kliger A, Lazarus M y cols.: The chronic kidney disease initiative. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:708-16.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes [on line]: Obtenido el 22 de noviembre en: http://www.kdigo.org/.
13. Steinberg EP, Eknoyan G, Levin NW, Eschbach JW, Golper TA, Owen WF, Schwab S. Methods used to evaluate the quality of evidence underlying the National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines: description, findings, and implications. *Am J Kidney Dis* 36: 1-11, 2000.
14. Uhlig K, Balk EM, Lau J, Levey AS. Clinical Practice Guidelines in nephrology —for worse or for better. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1145-53.
15. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation,classification,and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266.
16. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification and [on line] 2002. Obtenido el 1 febrero 2003 en: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm.
17. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA: Classifying kidney problems: can we avoid framing risks as diseases? *BMJ* 329: 912-5, 2004.
18. Sociedad Española de Nefrología [on line]: Obtenido el 22 noviembre 2005 en: http://www.senefro.org.
19. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J y cols.: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67: 2089-100, 2005.
20. Maddox DA, Brenner BM: Glomerular ultrafiltration. En: Brenner BM, Rector FC, eds. Brenner and Rector's The Kidney Vol 1. Philadelphia, USA: WB Saunders, 353-412, 2004.
21. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, Hunsicker LG: Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of $^{125}$I-iothalamate, $^{169}$Yb-DTPA, $^{99}$mTc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 16:224-35, 1990.
22. Laterza OF, Price CP, Scott MG: Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 48: 699-707, 2002.
23. Harmoinen A, Lehtimaki T, Korpela M, Turjanmaa V, Saha H: Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin C, and glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) formulas. *Clin Chem* 49: 1223-5, 2003.
24. The CARI guidelines: Caring for Australians with Renal Impairment and Evaluation of renal function. Use of cystatin C measurement in evaluating kidney function [on line] 2005. Obtenido el 22 noviembre 2005 en: http://www.cari.org.au/3_%20Use%20of%20cystatin%20C%20measurement%20-edited%204%20August%202005%20RS.pdf.
25. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le BT, Martínez-Bru C, Grubb A: Cystatin C as a marker of GFR —history, indications, and future research. *Clin Biochem* 38: 1-8, 2005.
26. Huber AR, Risch L: Recent developments in the evaluation of glomerular filtration rate: is there a place for beta-trace? *Clin Chem* 51: 1329-30, 2005.
27. Gowans EM, Fraser CG: Biological variation of serum and urine creatinine and creatinine clearance: ramifications for interpretation of results and patient care. *Ann Clin Biochem* 25: 259-63, 1988.
28. Gunn IR: Biological variation of serum and urine creatinine and creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 26: 302-3, 1989.
29. Payne RB: Biological variation of serum and urine creatinine and creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 26: 565-6, 1989.
30. Weber JA, Van Zanten AP: Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem* 37: 695-700, 1991.
31. Lawson N, Lang T, Broughton A, Prinsloo P, Turner C, Marenah C: Creatinine assays: time for action? *Ann Clin Biochem* 39: 599-602, 2002.
32. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A: *Screening* for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant* 16: 1042-6, 2001.
33. Lamb EJ, O'Riordan SE, Delaney MP: Kidney function in older people: pathology, assessment and management. *Clin Chim Acta* 334: 25-40, 2003.

34. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A: Serum creatinine is an inadequate *screening* test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 163: 356-60, 2003.
35. The CARI guidelines: Caring for Australians with Renal Impairment, Evaluation of Renal Function Guidelines, 1. Use of serum creatinine concentration to assess level of kidney function, and [on line] 2005. Obtenido el 22 noviembre 2005 en: http://www.cari.org.au/1_%20Use%20of%20serum%20 creatinine%20concentration%20to%20assess_edited.pdf.
36. The Renal Association: The UK CKD Guidelines (2005). Obtenido el 21 noviembre 2005 en: http://www.renal.org/CKDguide/ckd.html.
37. Payne RB: Creatinine clearance and glomerular filtration rate. *Ann Clin Biochem* 37: 98-9, 2000.
38. The CARI guidelines: Caring for Australians with Renal Impairment, Evaluation of Renal Function Guidelines, 2. Use of estimated glomerular filtration rate to assess level of kidney function, and [on line] 2005. Obtenido el 22 noviembre 2005 en: http://www.cari.org.au/2_%20Use%20of%20estimated%20glomerular%20filtration%20rate%20to%20assess.pdf.
39. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41, 1976.
40. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130: 461-70, 1999.
41. The Modification of Diet in Renal Disease Study: design, methods, and results from the feasibility study. *Am J Kidney Dis* 20: 18-33, 1992.
42. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 11(Supl.): A08028, 2000.
43. Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D y cols.: Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 38: 744-53, 2001.
44. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E: Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 13: 2140-4, 2002.
45. Van Den Noortgate 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* 50: 1278-82, 2002.
46. Vervoort G, Willems HL, Wetzels JF: Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1909-13, 2002.
47. 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* 51: 1012-7, 2003.
48. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK: A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 2573-80, 2003.
49. Pierrat A, Gravier E, Saunders C, Caira MV, Ait-Djafer Z, Legras B, Mallie JP: Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and modification of diet in renal disease formulas. *Kidney Int* 64: 1425-36, 2003.
50. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H: Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 44: 84-93, 2004.
51. Rule AD, Gussak HM, Pond GR, Bergstralh EJ, Stegall MD, Cosio FG, Larson TS: Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 43: 112-9, 2004.
52. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG: Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 141: 929-37, 2004.
53. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P: Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 16: 763-73, 2005.
54. Ibrahim H, Mondress M, Tello A, Fan Y, Koopmeiners J, Thomas W: An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the modification of diet in renal diseases formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 16: 1051-60, 2005.
55. Mariat C, Alamartine E, Afiani A, Thibaudin L, Laurent B, Berthoux P y cols.: Predicting glomerular filtration rate in kidney transplantation: are the K/DOQI guidelines applicable? *Am J Transplant* 5: 2698-703, 2005.
56. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM: Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations in the Estimation of GFR in Health and in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 16: 459-66, 2005.
57. Lamb EJ, Tomson CRV, Roderick PJ: Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem* 42: 321-45, 2005.
58. National Kidney Disease Education Program, Suggestions for Laboratories, and [on line] december 2005: Obtenido el 2 enero 2006 en: http://nkdep.nih.gov/resources/NKDEP_Suggestn4Labs_1205.pdf.
59. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T y cols.: Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the laboratory working group of the national kidney disease education program. *Clin Chem* 52: 5-18, 2006.
60. Kenny D: A study of interferences in routine methods for creatinine measurement. *Scand J Clin Lab Invest* Supl. 212: 43-7, 1993.
61. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, Levey AS: Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 39: 920-9, 2002.
62. Coresh J, Eknoyan G, Levey AS: Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine assay calibration. *J Am Soc Nephrol* 13: 2811-2, 2002.
63. Chan MH, Ng KF, Szeto CC, Lit LC, Chow KM, Leung CB y cols.: Effect of a compensated Jaffe creatinine method on the estimation of glomerular filtration rate. *Ann Clin Biochem* 41: 482-4, 2004.
64. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM, Siekmann L. Creatinine measurement. State of the art in Accuracy and Interlaboratory Harmonization. *Arch Pathol Lab Med* 129: 297-304, 2005.
65. 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* 42: 11-8, 2005.
66. Levey AS, Coresh J, Greene J, Marsh J, Stevens L A, Kusek J, Van Lente, F. [F-FC142]. Expressing the MDRD Study Equation for Estimating GFR with IDMS Traceable (Gold-Standard) [on line]. Obtenido el 20 diciembre 2005 en http://nkdep.nih.gov/labprofessionals/F_FC142.pdf.