

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina

COMPARACIÓN DE LAS ECUACIONES DE ESTIMACIÓN DEL FILTRADO  
GLOMERULAR COCKCROFT-GAULT Y THE MODIFICATION OF DIET IN RENAL  
DISEASE EN LA ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA



Trabajo de grado presentado por Cindy P. Castillo Beltré y Roberto A. Vásquez Morel  
para optar por el título de:  
**DOCTOR EN MEDICINA**

Distrito Nacional: 2021

## CONTENIDO

Agradecimiento

Dedicatoria

I. Introducción.....	10
I.1. Antecedentes.....	11
I.2. Justificación.....	15
II. Planteamiento del problema.....	16
III. Objetivos.....	17
III.1. General.....	17
III.2. Específicos .....	17
IV. Marco teórico .....	18
IV.1. Enfermedad renal crónica (ERC).....	18
IV.1.1. Historia.....	18
IV.1.2. Definición.....	18
IV.1.3. Epidemiología.....	20
IV.1.4. Etiología.....	21
IV.1.5. Factores de riesgos de la enfermedad renal crónica (ERC).....	23
IV.1.6. Alteraciones fisiopatológicas.....	24
IV.1.7. Clasificación.....	26
IV.1.8. Diagnósticos.....	28
IV.1.8.1. Clínico .....	28
IV.1.8.2. Laboratorio.....	29
IV.1.8.3. Imágenes.....	32
IV.1.9. Tratamiento.....	34
IV.1.10. Complicaciones.....	34
IV.1.10.1. Complicaciones cardiovasculares.....	35
IV.1.10.2. Complicaciones hematológicas.....	35
IV.1.11. Pronóstico/evolución.....	36
IV.1.12. Prevención y recomendaciones.....	36
IV.1.13. Filtración Glomerular (FG).....	39

IV.1.13.1. Medición de la velocidad de filtración glomerular (VFG).....	40
IV.1.13.1.1. Marcadores de filtración exógenos.....	40
IV.1.13.1.2. Marcadores de filtración endógenos.....	41
IV.1.14. Ecuaciones predictivas derivadas de la creatinina.....	43
IV.1.14.1. Ecuación de Cockcroft- Gault.....	43
IV.1.14.2. Ecuación de Walser, Drew y Guldán.....	44
IV.1.14.3. Ecuación MDRD 4 variables o abreviada.....	45
IV.1.14.4. Ecuación MDRD-IDMS.....	46
IV.1.14.5. Ecuación CKD-EPI.....	46
V. Conclusión.....	48
VI. Recomendaciones.....	49
VII. Referencias.....	50
VIII. Anexos.....	56
VIII.1. Cronograma.....	56
VIII.2. Costos y recursos.....	57
VIII.3. Evaluación.....	58

## **AGRADECIMIENTOS**

No se te ocurra pensar: “Esta riqueza es fruto de mi poder y de la fuerza de mis manos”. Recuerda al Señor tu Dios, porque es él quien te da el poder para producir esa riqueza. - Deuteronomio 8:17-18

Primeramente, agradecemos a Dios por ser nuestro guía y fortaleza desde el inicio de la carrera. Por darnos la fuerza, perseverancia, la firmeza de creer en nosotros mismos y poder alcanzar un escalón de éxito, de muchos que se avecinan.

A la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU) por ser nuestra Alma Máter, por brindarnos las herramientas y oportunidades para poder desarrollarnos como profesionales aptos y competentes en el área de medicina.

A las autoridades de la Facultad de Ciencias de la Salud por su compromiso y diligencia hacia el estudiante. A cada docente que impartió sus conocimientos médicos para nuestra formación en desarrollar un perfil digno de lo que significa ser un Doctor en Medicina.

Al Dr. Enrique Jiménez Then, por su dedicación a darle forma a este proyecto de investigación; su trato amable y respetuoso hacia nosotros. Por sus explicaciones constantes para que podamos entender la especialidad de nefrología con el propósito de que podamos realizar un trabajo de calidad. Al Dr. Rubén Darío por su orientaciones, observaciones y correcciones para que la redacción de este trabajo esté impecable.

Los sustentantes

## DEDICATORIA

Dedico este trabajo final a Dios porque sin él nada de esto pudiera ser posible. Por darme sabiduría, inteligencia y fortaleza en mi vida personal y durante mi formación como profesional. A pesar de los obstáculos que he tenido que enfrentar, nunca me ha desamparado, su protección ha estado conmigo y puedo decir: “Hasta aquí me ha ayudado Dios y me seguirá ayudando”.

A mi padre Roberto A. Vásquez Batista, por infundirme que el éxito en la vida es a base de trabajo duro y sacrificio y por ser un ejemplo de superación. La bendición de tenerte conmigo y que me veas graduar es una de las peticiones contestadas a mis oraciones.

A mi madre, Germania Morel Merán, por ser una madre ejemplar, estar al pendiente de mí para que pudiera rendir en mis clases, su constante apoyo incondicional, consejos y oraciones incansables que día a día me abrazaban en este viaje de convertirme en galeno.

A mis hermanas Yajaira Batista Morel y Carolina Vásquez Morel, por estar siempre presentes, buscar la manera en ayudarme en lo que necesitara, en enseñarme a confiar en mí cuando me abordaban las dudas sobre mi potencial y demostrarme que todo debajo del cielo puede ser logrado poniéndole el corazón.

A mi tía Danilda Morel, por ser una segunda madre para mí, alentarme a seguir adelante, confiando en mi capacidad.

A mi primo hermano José Manuel Chalas Morel, que en paz descansa porque sé que estaría orgulloso de verme culminar esta carrera.

A Cindy P. Castillo Beltré por ser una excelente amiga y compañera porque desde el primer día que decidimos emprender este proyecto juntos ha sido mi mano derecha, diligente y entregada; convirtiéndonos en un dúo excepcional.

A mis amigos Xaymara Díaz, Arielka García, Sarina Morrobel, Karina Corporán, Lawrence De los Santos, Marianne Muñoz, Dileisi Acosta, Julio Otaño, Luis Alfredo Casilla, Andreina Lorenzo, Johanna Suárez, Naomi Mateo, Franchesca Méndez porque se han convertido en parte importante en este proceso de altas y bajas; y por estar siempre presentes tanto en lo personal como en lo académico.

Roberto A. Vásquez Morel

## **DEDICATORIA**

Le dedico este trabajo de grado a toda mi familia, principalmente a mis padres Ingris X. Beltré Orozco y Víctor Castillo, por apoyarme incondicionalmente e impulsarme a dar lo mejor de mí cada día. De manera especial, a mi abuelo Esteban Beltré, quien siempre me recuerda la gran doctora que seré.

A mi novio, Junior K. González Reyes, porque siempre fue y ha sido mi gran aliado en todos mis proyectos.

De igual forma, a todas las personas que, de alguna forma u otra, directa o indirectamente, durante toda la trayectoria de mi carrera, me impulsaron a finalizar esta gran etapa.

Cindy P. Castillo Beltré

## RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) se ha vuelto un problema de salud pública a nivel mundial y va aumentando a medida que la población envejece. Para detectar una injuria renal, existen métodos directos invasivos y simples no invasivos. Dentro de los métodos invasivos se encuentra el aclaramiento de inulina y otros métodos radioisotópicos, pero no son posibles en la práctica clínica debido a su complejidad, y que su disponibilidad se limita solo en los centros de referencias.

No obstante, el método simple no invasivo para el diagnóstico y seguimiento de la función renal es mediante las ecuaciones derivadas de la depuración de creatinina que permiten el cálculo del de filtrado glomerular (FG) para el abordaje y detección de esta patología renal tanto en la población joven como en la anciana. Las más utilizadas al momento de evaluación del paciente son las *Cockcroft-Gault* (CG) y *The Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).

En uno de los estudios revisados sobre la comparación de las fórmulas *Cockcroft Gault* y MDRD se obtuvo una correlación aceptable ( $r= 0,69$ ,  $p< 0,01$ ) entre las dos fórmulas para estimar el filtrado glomerular (FG) en pacientes diabéticos.

Sin embargo, la mayoría de las comparaciones que se han realizado con estas dos fórmulas es más favorable con MDRD, pero continúa existiendo controversias y resultados opuestos, ya que otros estudios sugieren la fórmula de *Cockcroft-Gault* llevando a una postura dividida a la hora de detectar y clasificar por estadios a los pacientes con enfermedad renal crónica.

**Palabra clave:** Enfermedad Renal Crónica (ERC), Tasa de Filtrado Glomerular (TFG), Cockcroft Gault (CG), The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

## **ABSTRACT**

Chronic kidney disease (CKD) has become a public health problem globally and increases as the population ages. To detect renal injury, there are simple, noninvasive, and direct invasive methods. Invasive methods include the clearance of inulin and other radioisotopic methods, but they are not possible in clinical practice because of their complexity and that their availability is limited only in reference center.

Nevertheless, the simple and non-invasive method for the diagnosis and monitoring of renal function is the calculation of the glomerular filtration rate (GFR) by its approach by detecting this renal pathology in both the young and elderly populations, using formulas based on the measurement of serum creatinine. The most used at the time of patient evaluation are the Cockcroft-Gault (CG) and The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

One of the revised studies on the comparison of the formulas Cockcroft Gault (CG) and The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) obtained an acceptable correlation ( $r=0.69$ ,  $p < 0.01$ ) between the two formulas for estimating glomerular filtration (FG) in diabetic patients.

However, most of the comparisons that have been made with these two formulas are more favorable with The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) but there is still controversy and opposite results, as other studies suggest the Cockcroft-Gault (CG) formula leading to a divided posture in detecting and classifying patients with chronic kidney disease by stage.

**Key words:** Chronic Kidney Disease (CKD), Glomerular Filtration Rate (GFR), Cockcroft Gault (CG), The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

## I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye una tasa creciente de incidencia y prevalencia a nivel mundial por su progresión agresiva a la función renal. Teniendo importancia y preocupación en el sector de salud pública por su elevada morbimortalidad y coste socioeconómico. Por tal motivo, la detección precoz de esta patología renal es una meta de prevención en muchos países.

Al surgir estas cifras altas, se ha procedido en seleccionar varios indicadores que permiten aproximarnos a valorar la función renal y su impacto sobre la salud de los pacientes. Siendo uno de estos indicadores, la tasa de filtración glomerular, utilizada para identificar si existe enfermedad renal. Su importancia en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica (ERC) permite estadificar a los pacientes para un mejor abordaje.<sup>1</sup>

De igual forma, en la actualidad existen métodos para determinar el filtrado glomerular, como marcadores externos no isotópicos (inulina, iohexol) siendo considerada como la prueba patrón estándar para la determinación de la función renal. Pero estas técnicas requieren un procedimiento largo y complejo, lo que limita su uso en la práctica clínica habitual. Algunos centros, emplean técnicas isotópicas menos costosas (ácido dietilentriamino marcado con tecnecio (Tc99m-DTPA), EDTA-Cr, iotalamato). No obstante, se han desarrollados fórmulas o ecuaciones de uso rápido y práctico a partir de la creatinina sérica para calcular el filtrado glomerular (FG).

La más usada y antigua es la fórmula *Cockcroft- Gault* (CG) desarrollada en el 1973, siendo su fortaleza la simplicidad. De igual modo, se ha empleado otra ecuación más actualizada, *The Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) la cual proporciona el filtrado glomerular con mayor exactitud.

Sin embargo, en los estudios de investigación los cuales emplearon estas ecuaciones, concluyen que existen ciertas discrepancias a la hora de emplearlas en la práctica clínica diaria.<sup>2</sup>

## I.1. Antecedentes

J.A. Gimeno y sus coparticipantes (2006), llevaron a cabo un estudio en el Hospital de Alcañiz en España, con el objetivo de establecer la concordancia entre las fórmulas de *Cockcroft-Gault* y MDRD para estimar la tasa de filtración glomerular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y determinar la validez de ambas fórmulas para predecir la existencia de afectación cardiovascular en estos pacientes. Se incluyeron 451 pacientes, 274 mujeres y 177 varones. La edad media fue de 65 años, el tiempo medio de evolución de la diabetes de 10,5 años. La tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula de *Cockcroft-Gault* fue de 68,6ml/min (DE 20,5) y por la formula MDRD de 66,7 (DE 13,5). La diferencia media de 1,9 (intervalo de confianza del 95% 0,5-3,2) fue significativa ( $p=0,0007$ ). En su trabajo encontraron una correlación aceptable entre las fórmulas de *Cockcroft-Gault* y del MDRD para estimar la tasa de filtrado glomerular de pacientes con diabetes tipo 2. Además, sus datos arrojaron que ambas eran capaces de predecir de modo similar la presencia de enfermedad cardiovascular en sus pacientes. No obstante, indican que hay que tener en cuenta que la formula MDRD dará estimaciones más elevadas en ancianos y la fórmula de *Cockcroft-Gault* estimaciones más elevadas en pacientes obesos.<sup>3</sup>

Francisco Buitrago Ramírez y sus colaboradores en el (2008) realizaron un estudio en el Centro de Salud Universitario La Paz, en la Unidad Docente Medicina Familiar y Comunitaria; en el Hospital Regional Universitario Infancia Cristina; y en el Centro de Salud Ciudad Jardín, en Bajadoz, España en el cual se realizó una comparación y el nivel de concordancia de las ecuaciones de estimación de filtrado glomerular de *Cockcroft-Gault* y *The Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) en el diagnóstico de enfermedad renal crónica oculta en un total de 845 pacientes. Un 56,7% son mujeres, con un mayor porcentaje de enfermedad renal crónica (ERC) oculta en la fórmula MDRD (17,7% frente a 3,6%,  $p < 0,001$ ). También las mujeres presentaban mayor edad, cifras de presión arterial sistólica (PAS), HDL-colesterol e índice de masa corporal (IMC) y un menor riesgo coronario y porcentaje de fumadores que los varones. Un 8,3% de la población tendría ERC utilizando la fórmula de *Cockcroft-Gault* y un 11,6% empleando MDRD. El paciente catalogado de ERC oculta en la función de *Cockcroft-Gault* tienen

más edad (67,4 años frente a 64,4,  $p < 0,001$ ) y un mayor riesgo coronario, tanto en la función de Framingham original como en REGICOR, mientras que los pacientes diagnosticados de ERC por MDRD tienen un IMC más elevado (29,6 frente a 26,3  $\text{kg}/\text{m}^2$ ,  $p < 0,001$ ) y muestran un mayor porcentaje de mujeres (86,7% frente a 67,1%,  $p < 0,01$ ). Para el análisis de la correlación y concordancia entre las ecuaciones de *Cockcroft-Gault* y MDRD como métodos de medida cuantitativa del FG se utilizó el método de Bland-Altman y la prueba de Shapiro-Wilk para valorar si la diferencia de medias es significativamente distinta de cero. El índice kappa de concordancia entre las dos funciones de estimación del filtrado glomerular (FG) en el diagnóstico de ERC oculta fue de 0,55, lo que indica un grado de concordancia moderado entre ambas fórmulas. El coeficiente de correlación de Pearson, entre el FG estimado por las ecuaciones de *Cockcroft-Gault* y MDRD en toda la cohorte, fue de 0,828 ( $p < 0,001$ ) y de 0,142 ( $p = 0,327$ ) cuando la relación se limitó a los pacientes con ERC en ambas fórmulas. El estudio arrojó que la elección de la fórmula MDRD podría ser una limitante a la hora de evaluar un grupo de población conformada por varones, de edades avanzadas y con un alto riesgo cardiovascular.<sup>4</sup>

Francisco Javier Tovillas- Morán y sus colaboradores (2010) realizaron un estudio en el Instituto de Investigación en Atención Primaria en Barcelona, España con el objetivo de analizar la asociación del filtrado glomerular basal, según las fórmulas de *Cockcroft-Gault* y MDRD con la incidencia de eventos cardiovasculares en una cohorte de personas hipertensas seguida durante 12 años. Llevaron a cabo un estudio prospectivo de una muestra aleatoria de 223 hipertensos libres de enfermedad cardiovascular. Para el análisis bivariado se utilizaron la prueba de la *t Student* o su correspondiente no paramétrica en el caso de las variables continuas y la prueba de ji cuadrado en el de las categóricas. Para evaluar la concordancia entre las estimaciones de filtrado glomerular con ambas fórmulas se utilizó el índice kappa, resultando tener un grado moderado (0,501). Concluyeron que existió una relación entre la aparición de enfermedad cardiovascular y los valores de filtrado glomerular estimados por la fórmula MDRD al inicio del seguimiento superiores a  $60\text{ml}/\text{min}.1,73\text{m}^2$ , inversa a la esperada. La estimación del FG mediante fórmula de *Cockcroft-Gault* no se asoció con el riesgo cardiovascular.<sup>5</sup>

Juan Carlos Aguayo, Cassandra Cárcamo, Eric Gana, María Elena Romero (2013) realizaron un estudio en el cual compararon las fórmulas de *Cockcroft Gault* (CG) y *The Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) en diabéticos. El total de pacientes seleccionados al azar fue de 243 de un total de 1057 pacientes diabéticos tipo 2 registrados en el Plan de Salud Cardiovascular en el CESFAM San Rafael de la Comuna La Pintana, Chile que contaban con medición seriada de creatinina plasmática en sus controles periódicos. Se consideraron los valores de creatinina plasmática más recientes tomados en el período enero 2010 - octubre 2011. Se excluyeron pacientes con nefropatía no diabética, en diálisis y aquellos insulino-requiere. Los valores de la velocidad de filtrado glomerular (VFG) se obtuvieron aplicando las fórmulas a través de la página web de *National Kidney Disease Education Program* (NKDEP). Del total de pacientes seleccionados, 158 fueron mujeres (65%) y 85 hombres (35%), con una media de edad de 53 años (Desviación Estándar (DE) 8,08). La filtración glomerular media estimada con la MDRD fue de 89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (DE 21) y con la *Cockcroft-Gault* fue de 108 ml/min (DE 32),  $p < 0,01$ ). La filtración glomerular media estimada con la MDRD fue de 89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (DE 21) y con la *Cockcroft-Gault* fue de 108 ml/min (DE 32),  $p < 0,001$ ). El estudio de correlación entre las fórmulas *Cockcroft Gault* (CG) y *The Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) se hizo mediante el coeficiente de correlación  $r$  de Pearson:  $r$  de Pearson 0,679 ( $p < 0,01$ ). Existen diferencias entre ambas fórmulas, donde la MDRD mantiene valores más bajos y por lo tanto más alarmantes respecto a la VFG al comparar las variables sexo, edad  $< 53$  años y peso  $\geq 80$  kg. Por otro lado, la fórmula CG mantiene valores más bajos en pacientes  $\geq 53$  años. No existió diferencia significativa entre las fórmulas CG y MDRD en pacientes de  $< 80$  kg por lo que sólo considerando ésta variable pudieran usarse indistintamente ambas fórmulas en dicha población.<sup>6</sup>

El Dr. Roberto López, Dr. Pedro Rafael Casado, Dra. Yamilé Ricardo Zamora y MsC. Irene Luisa del Castillo Remón (2014) llevaron a cabo una investigación en la Policlínica Universitaria “Joel Benítez Borges” de Cauto Cristo provincia de Granma, Cuba para determinar la eficacia de las fórmulas MDRD-abreviada y *Cockcroft-Gault* para la detección de insuficiencia renal crónica en los afectados con creatinina sérica normal.

Realizaron un estudio comparativo y prospectivo de tipo cohortes, que incluyó a 1038 pacientes desde abril del 2011 hasta noviembre del 2012. Los pacientes con creatinina sérica normal fueron divididos en 2 grupos, según el valor límite del filtrado glomerular, a los cuales se les realizaron exámenes paraclínicos de creatinina sérica, urea, hemoglobina, glucemia y hematocrito. A todos se les tomó la presión arterial y se indagó acerca de los antecedentes de consumo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Se les hicieron pruebas para descartar presencia de diabetes mellitus. La prevalencia de insuficiencia renal crónica fue de 11,9, 10,9 y 11,0% para las fórmulas MDRD-abreviada, *Cockcroft-Gault* y *Cockcroft-Gault* corregida, respectivamente. Demostraron la sencillez y eficacia de la fórmula MDRD-abreviada en el cribaje de la insuficiencia renal crónica, fundamentalmente en mujeres de edad avanzada e hipertensas.<sup>7</sup>

María Rosa Dalmau Llorca, Míriam Boira Costa, Carlos López Pablo *et al* (2016) realizaron una investigación en el Instituto Catalán de Salud, Tarragona, España, para estimar la prevalencia de insuficiencia renal oculta en diabetes mellitus tipo 2, comparando dos fórmulas de estimación de filtrado glomerular: *Modification of Diet in Renal Disease 4* (MDRD-4) y *Cockcroft-Gault* y las variables clínicas asociadas. En el estudio participaron 493 pacientes diabetes mellitus tipo 2, y se realizaron tres grupos: pacientes sin insuficiencia renal, con insuficiencia renal establecida y con insuficiencia renal oculta. Se analizaron las variables mediante estadística descriptiva, se calculó la media y su desviación estándar para las variables cuantitativas y el porcentaje en las categóricas. Sus datos arrojaron que la estimación del filtrado glomerular con MDRD-4 la mayoría de las pacientes con insuficiencia renal oculta eran mujeres, con una edad media superior respecto a los otros dos grupos. En cambio, con la fórmula de *Cockcroft-Gault* en los individuos con insuficiencia renal oculta respecto a los otros dos grupos, encontraron que presentan una edad media superior y una media del perímetro de la cintura (PC) e índice de masa corporal (IMC) menores. Por lo tanto, la ecuación *Cockcroft-Gault* podría sobrestimar el filtrado glomerular en pacientes con sobrepeso y la ecuación MDRD-4 sobrestimar el filtrado glomerular en pacientes mayores de 66 años. En ambas fórmulas, los pacientes con insuficiencia renal oculta presentan más patologías crónicas, hipertensión y enfermedad cardiovascular que los pacientes sin insuficiencia renal.

También indican que, comparando ambas fórmulas, se observa que la fórmula de *Cockcroft-Gault* detecta un 4% más de casos de insuficiencia renal global, siendo a expensas de la detección de un mayor número de individuos con insuficiencia renal oculta.<sup>8</sup>

Luego de una revisión sistemática no se encontró ningún estudio relacionado realizado en República Dominicana referente al tema en cuestión.

## 1.2. Justificación

La presencia de enfermedad renal crónica (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.<sup>7</sup>

Debido a su alto riesgo de progresión anómala, es de importancia conocer cuál de las dos ecuaciones de estimación de tasa de filtrado glomerular, *Cockcroft-Gault* (CG) y *Modification of Diet of Renal Diseases* (MDRD) permite detectarla de forma precoz y fidedigna, aportando a que se realice un abordaje adecuado y una evolución satisfactoria, aumentando el pronóstico de vida.

A pesar de que existen ciertas discrepancias al valorar cuál de las dos ecuaciones utilizar en la práctica clínica, se aportará las recomendaciones que se debe de tomar en cuenta a la hora de discriminar una fórmula de otra.

Esto brindará al médico en ejercicio el conocimiento de identificar cual ecuación debe valorar al momento del abordaje al paciente, realizando un diagnóstico temprano, y certero el cual pueda permitir la toma de decisiones pertinentes para ayudar al paciente a enlentecer la progresión de la enfermedad; beneficiando la calidad de vida y con el mismo fin disminuir los índices de mortalidad que ocasiona esta patología renal.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una de las patologías de mayor incidencia en la población mundial y de mayor impacto epidemiológico es la enfermedad renal crónica (ERC). Se estima que entre el 10 y 12 por ciento de la población mundial presenta el diagnóstico de la enfermedad, de los cuales el 90 por ciento no sabe que la padece. La identificación precoz de los pacientes con dicha afección permite realizar tratamientos que limitan la progresión del daño renal y modificar los factores de riesgo asociados que contribuyen al aumento de la morbilidad en los afectados.

Para la detección y cribaje de un paciente con enfermedad renal crónica se determina en función a la tasa de filtración glomerular, siendo la partida ideal para determinar la función renal. Debido al aumento en su prevalencia se debe abordar a los pacientes de forma inmediata para evaluar progresión y pronóstico de vida.

Existen métodos complejos y costosos los cuales no se emplean en la práctica clínica por sus limitantes. Por motivo a esto, se han desarrollado fórmulas para el cálculo de la tasa de filtrado glomerular (TFG) como: *Cockcroft-Gault* (CG), *Modification of Diet of Renal Diseases* (MDRD), *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) entre otras. Siendo de suma importancia conocer cual ecuación es la ideal al momento de diagnosticar una insuficiencia renal crónica. Sin embargo, existen posturas divididas a la hora de determinar cuál ecuación debe ser considerada para detectar y estadiar un paciente con enfermedad renal crónica (ERC).<sup>9,10</sup>

Tomando en consideración lo anteriormente expuesto se genera la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los parámetros a tomar en cuenta para establecer cuál ecuación de estimación del filtrado glomerular, *Cockcroft Gault* y *The Modification of Diet in Renal Disease*, debe ser utilizada en la estadificación de la enfermedad renal crónica?

### III. OBJETIVOS

#### III.1. General

1. Comparar las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular *Cockcroft-Gault* y *The Modification of Diet in Renal Disease* en la estadificación de la enfermedad renal crónica.

#### III.2. Específicos:

1. Analizar el grado de concordancia y correlación entre las ecuaciones de *Cockcroft-Gault* y MDRD en el diagnóstico de enfermedad renal crónica.
2. Identificar el posible perfil del paciente diagnosticado con enfermedad renal crónica a través de la ecuación *Cockcroft-Gault*.
3. Identificar el posible perfil del paciente diagnosticado con enfermedad renal crónica a través de la ecuación MDRD.

## IV. MARCO TEÓRICO

### IV.1. Enfermedad renal crónica (ERC)

#### IV.1.1. Historia

Las primeras referencias al riñón y su patología se remontan al antiguo Egipto (1500 a.C.), pero fue Hipócrates de Cos (Grecia) (460-370 a.C.) el primero en conocer y describir diversos cambios macroscópicos sutiles de la orina, que reflejaban determinadas enfermedades específicas en diferentes órganos, fundamentalmente del riñón. Según Hipócrates, ningún otro sistema u órgano del cuerpo humano podía dar más información diagnóstica a través de la inspección como lo hacía el aparato urinario con la orina producida por el riñón enfermo. En el mismo sentido contribuyeron Areteo de Capadocia (120?-200? d.C.) y Galeno de Pérgamo (Asia) (130-200 d.C.), quienes ya trataban la orina sanguinolenta sin cálculos y la hinchazón del cuerpo generalizada, con mezclas de espárragos, apio, comino y pepino en forma de pócimas y ajos e higos cocidos en vino, respectivamente.

Después, y durante muchos siglos, otros médicos siguieron describiendo las enfermedades renales. La técnica de la uroscopia, es decir, el estudio visual de las características de la orina, que fue progresivamente hipertrofiada y sobre utilizada en la Escuela de Salerno (Italia) (800-1400), y defendida por Hércules de Sajonia (Padua 1551-1607), que consideraba su utilidad basándose en que los cambios en la mezcla de los líquidos corporales (“humores”) se reflejarían en los cambios de color, turbidez y la presencia de sedimentos en la orina. Este cambio del estudio de la orina en vez del examen del pulso, el mayor signo de valor diagnóstico de la Medicina Griega y Roma fue el reflejo de la influencia de la Medicina Árabe. Es preciso recordar que, en la segunda mitad del siglo XVII, tres italianos: Marcello Malpighi (1628-1694), Lorenzo Bellini (1643-1704) y Giovanni Baptista Morgagni (1681-1771) aportaron el conocimiento histológico fundamental para comprender el funcionamiento renal. De esta manera, entró en la historia el término *glomerulus*. Sin embargo, poco a poco, y con el concurso lento y creciente de un buen número de investigadores, se fueron produciendo diversos avances. Hasta que, a finales del siglo XVIII, se habían descrito ya los tres síndromes principales de la enfermedad renal: el síndrome nefrótico (Theodore Zwinger en Basilea, 1722), la

nefritis aguda y la enfermedad renal crónica, que entrarían juntas en la historia de la mano de Richard Bright.

En efecto, a principios del siglo XIX, el médico Richard Bright, de Bristol (Inglaterra) (1789-1858), fue el primero en relacionar la presencia simultánea de albuminuria, la hinchazón del cuerpo (hidropesía) y la lesión del parénquima renal, identificando así un nuevo tipo de enfermedad, que relacionaba signos clínicos con alteraciones químicas de la orina y cambios estructurales de los riñones. La observación clínica se relacionaba con pruebas de laboratorio muy sencillas. La necropsia, por último, permitía evidenciar las alteraciones estructurales del riñón, según el criterio anatomoclínico que Bright llevó a un nuevo escenario, el de la anatomía patológica renal. Bright fue también el primero en descubrir la relación entre hipertensión y riñón, y todo ello configuró la denominada “enfermedad de Bright” (o nefritis), que se convertiría en una entidad frecuente, y término clave para referirse a todas las enfermedades renales parenquimatosas; este apelativo se seguiría utilizando hasta bien entrado el siglo XX.

Poco después, los alemanes Ernst von Leyden (1832-1910) y Ludwig Traube (1818-1876) postulaban que el riñón era el órgano clave en la patogenia de la hipertensión, y describieron la asociación entre enfermedad cardíaca y enfermedad renal. Más tarde y gracias a la contribución de Thomas Addis y de Warfield T. Longcope, en Estados Unidos, y de Arthur Ellis y Clifford Wilson, en Inglaterra, se observaría que los patrones de evolución de las “nefritis” hacia la insuficiencia renal avanzada eran diferentes. Sin embargo, al no poder realizar biopsias renales que permitieran el estudio previo, les resultó tremendamente difícil analizar el camino hacia la insuficiencia renal estudiando el riñón en la fase final de la enfermedad. La realización de biopsias renales permitiría los estudios histológicos del riñón gracias a la contribución previa de notables investigadores.<sup>11</sup>

#### IV.1.2. Definición

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la disminución de la función renal, expresada por una tasa de filtración glomerular (TFG)  $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . La cual es síntoma de la presencia del daño renal (alteraciones histológicas, albuminuria-proteinuria,

alteraciones del sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen) y se presenta de forma persistente durante al menos tres meses. Cuando se produce una agresión al riñón, ya sea inmunológica o no, se daña la nefrona, que es la estructura anatomofuncional del órgano; tiene lugar entonces un proceso de adaptación secundario a la reducción del número de nefronas, lo que conduce a alteraciones en la estructura y función del glomérulo y de los túbulos.

A menudo no aparecen síntomas clínicos graves hasta que el número de nefronas funcionales se reduce al menos un 70-75 por ciento de lo normal. De hecho, las concentraciones sanguíneas relativamente normales de la mayoría de los electrolitos y los volúmenes normales de los líquidos corporales pueden mantenerse hasta que el número de nefronas funcionales se reduce por debajo del 20-25 por ciento de lo normal.<sup>12</sup>

#### IV.1.3. Epidemiología

La enfermedad renal crónica (ERC) es considerada como unas de las epidemias más importantes del siglo XXI y aporta una carga importante de morbilidad y mortalidad en el mundo. En la población general adulta aproximadamente entre un 8 a 10 por ciento tiene algún daño en el riñón, evidenciado por proteinuria o microalbuminuria, si se incluye la hematuria se incrementa hasta un 18 por ciento. Actualmente, su incidencia ha aumentado en la población mayor de 65 años.<sup>13,14,15</sup>

La mayoría de los investigadores coincide en afirmar que la ERC es más frecuente en pacientes masculinos, pero el último informe del Centro de Control de Enfermedades y Prevención (CDC) de la ERC publicó que en los Estados Unidos es más común en mujeres que en hombres con un porcentaje de 16 por ciento y 13 por ciento respectivamente.<sup>16</sup> Además, otros factores que potencialmente puede contribuir a la progresión de la nefropatía: raza negra o etnia latina, asiática, genéticos, bajo peso al nacer, hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular, albuminuria/proteinuria, obesidad, síndrome metabólico, dislipemia, hiperuricemia, tabaquismo, bajo nivel socioeconómico, Nefrotóxico (AINEs, hierbas, plomo) entre otros.<sup>17</sup>

En los países desarrollado la tasa de prevalencia es aproximadamente entre 500 a

1, 400 pacientes por millón de habitantes. La incidencia (nuevos pacientes que ingresan a tratamiento sustitutivo) es aproximadamente 300 a 340 pacientes por millón de habitantes y se incrementa alrededor de un 10 por ciento anualmente.<sup>14</sup>

En Estados Unidos el *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) (1.988 – 1.994) estimó que cerca del 11 por ciento de la población presentaba algún grado de ERC (alrededor de 19 millones de habitantes); el 3 por ciento de la población tenía elevación de la creatinina y el 70 por ciento de estos pacientes tenían hipertensión arterial (HTA); la prevalencia de albuminuria fue del 12 por ciento.

En el Reino Unido la cohorte la *European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition* (EPIC- Norfolk) en 23,964 pacientes entre los 29 y los 40 años, encontró una prevalencia de microalbuminuria y macroalbuminuria del 11.8 por ciento y 0.9 por ciento respectivamente.<sup>18</sup>

Es importante resaltar que en los países desarrollados la mayoría de los pacientes con IRC corresponden a la población añosa.<sup>19</sup>

En los países en vías de desarrollo, tiene una distribución de prevalencia de 1,026 pacientes por millón de habitantes en Puerto Rico, 667 pacientes por millón de habitantes en Argentina, 485 pacientes por millón de habitantes en Brasil y 63 pacientes por millón de habitantes en Bolivia, estando en correspondencia con disparidades económicas y sociales entre los países. En Cuba la prevalencia es de 225 pacientes por millón de habitantes.<sup>14</sup>

La República Dominicana tiene, aproximadamente, unos 7,000 pacientes con enfermedad renal crónica en estadio cinco; sin embargo, solo han sido registrados unos 2,500 en el año 2017, según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).<sup>19</sup>

#### IV.1.4. Etiología

Según el informe del año 2017 del *The United States Renal Data System*, la diabetes mellitus es la principal causa de ERC, seguida de la hipertensión arterial crónica, glomerulopatías, y la enfermedad renal poliquística autosómica dominante. En algunas regiones la diabetes mellitus llega a explicar hasta el 66 por ciento de la etiología de la enfermedad renal crónica (ERC).<sup>21</sup>

Cuadro 1. Causas de insuficiencia renal crónica

<b>Trastornos metabólicos</b>	<b>Trastornos vasculares renales</b>	<b>Trastornos inmunitarios</b>	<b>Infecciones</b>
Diabetes Mellitus	Aterosclerosis	Glomerulonefritis	Pielonefritis
Obesidad	Nefrosclerosis -hipertensión	Panarteritis nudosa	Tuberculosis
Amiloidosis		Lupus eritematoso	

Fuente: Hall, J. and Guyton, A. (2016). Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier, pp.401-402.

Cuadro 2. Causas de insuficiencia renal crónica

<b>Obstrucción de la vía urinaria</b>	<b>Trastornos tubulares primarios</b>	<b>Trastornos congénitos</b>
Cálculos renales	Nefrotóxicas (analgésicos, metales pesados)	Enfermedad poliquística
Hipertrofia prostática		Hipoplasia renal
Constricción uretral		

Fuente: Hall, J. and Guyton, A. (2016). Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier, pp.401-402.

En general, la insuficiencia renal crónica, igual que la aguda, puede aparecer por un trastorno de los vasos sanguíneos, los glomérulos, los túbulos, el intersticio renal y la vía

urinaria inferior. A pesar de esta amplia variedad de enfermedades que pueden provocar una insuficiencia renal crónica, el resultado final es prácticamente el mismo: una reducción del número de nefronas funcionales.<sup>22</sup>

#### IV.1.5. Factores de riesgo de la enfermedad renal crónica (ERC):

Se han descrito numerosos factores de riesgo de inicio y de progresión de la enfermedad renal crónica (ERC), que, a su vez, pueden potenciar el efecto de la enfermedad renal primaria si es el caso. Aunque la mayoría de estos factores han demostrado más asociación que causalidad y muchas veces de forma inconstante, la coexistencia simultánea es frecuente y potencian el daño. Varios tienen mecanismos fisiopatológicos comunes, siendo la proteinuria y la hiperfiltración glomerular los más frecuentes e importantes.

- Condiciones no modificables: edad, sexo, raza, bajo peso al nacer.
- Alteraciones comórbidas potencialmente modificables (y que de forma directa o indirecta pueden inducir daño renal): hipertensión arterial (HTA), diabetes, obesidad, dislipemia, tabaquismo, hiperuricemia, hipoalbuminemia, enfermedad cardiovascular.
- Alteraciones inherentes a la enfermedad renal crónica (ERC) (se han propuesto como factores de riesgo de progresión): anemia, alteraciones del metabolismo mineral, acidosis metabólica. Su manejo se discute en los apartados correspondientes.

De igual forma, otras moléculas se han descrito asociadas a progresión del daño renal como la dimetilarginina asimétrica (ADMA) o el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) entre otras, sin que, hasta la fecha, tengan trascendencia en el escenario clínico o exista alguna recomendación.

Las situaciones de riesgo que favorecen la ERC son múltiples. Esta constituye un proceso continuo de desarrollo, progresión y aparición de complicaciones. Los factores de riesgo aparecen en cada una de sus fases y éstos se clasifican como:

- Factores de susceptibilidad a ERC: son los que aumentan la posibilidad de desarrollar ERC.

- Factores iniciadores: son los que pueden iniciar directamente el daño renal.
- Factores de progresión: son los que pueden empeorar y acelerar el deterioro de la función renal.
- Factores de estadio final: son los que incrementan la morbimortalidad en los estadios finales de la enfermedad.<sup>12</sup>

#### IV.1.6. Alteraciones fisiopatológicas

La ERC afecta a muchos órganos y sistemas. En fases precoces no suele haber expresión clínica, si bien pueden detectarse anomalías bioquímicas y moleculares. La fase final aboca al síndrome urémico con un florido cortejo clínico. La fisiopatología de la ERC comprende dos conjuntos amplios de mecanismos lesivos:

- 1) Mecanismos desencadenantes que son específicos de la causa principal (como complejos inmunitarios y mediadores de inflamación en algunos tipos de glomerulonefritis o exposición a toxinas en algunas enfermedades tubulointersticiales renales).
- 2) Un grupo de mecanismos progresivos que incluyen hiperfiltración e hipertrofia de las nefronas viables restantes, que son consecuencia frecuente de la disminución permanente de la masa renal, independientemente de la causa fundamental. Las respuestas a la disminución del número de nefronas son mediadas por hormonas vasoactivas, citocinas y factores de crecimiento.

Al final, estas adaptaciones de corto plazo de hipertrofia e hiperfiltración se vuelven una adaptación anómala, ya que la presión y flujo altos dentro de la nefrona predisponen a la distorsión de la estructura glomerular, la disfunción de los podocitos y la alteración de la barrera filtrante que conducen a esclerosis y deterioro de las nefronas restantes. La mayor actividad intrarrenal del eje renina-angiotensina (RAS) al parecer contribuye a la hiperfiltración inicial adaptativa y más adelante a la hipertrofia y a la esclerosis “inadaptativas”. Este proceso explica el que la disminución de la masa renal por una lesión aislada pudiera culminar en un deterioro progresivo de la función renal, con el paso de muchos años.

Cada riñón cuenta aproximadamente con 1 millón de nefronas (unidad estructural y funcional del riñón), estas contribuyen a la tasa de filtración glomerular total (TFG). Cuando nos enfrentamos a una injuria renal, independiente de la etiología, el riñón tiene una habilidad innata para mantener la TFG, y luego de la destrucción masiva de nefronas, se presenta entonces en las nefronas sanas hipertrofia compensadora e hiperfiltración. Esta adaptabilidad de las nefronas se continúa para preservar el aclaramiento de los solutos plasmáticos. Sustancias en el plasma como la urea y la creatinina, sólo empiezan a aumentar cuando la TFG ha disminuido en un 50 por ciento, luego de que la reserva renal está agotada.<sup>23</sup>

El valor de la creatinina puede ser el doble cuando la TFG se ha reducido en un 50 por ciento, pasa de una línea base de 0.6 mg/dl a 1.2 mg/dl, lo que significa una pérdida del 50 por ciento de la masa renal. Si bien la hipertrofia y la hiperfiltración de las nefronas residuales, se representan como mecanismos benéficos, se ha postulado la hipótesis de que estos mecanismos representan la mayor causa de progresión a disfunción renal, esto ocurre por la glomeruloesclerosis generada por estos fenómenos y que eventualmente genera glomeruloesclerosis global. Otros factores subyacentes en el proceso de la enfermedad e hipertensión glomerular que pueden causar injuria renal progresiva incluyen: HTA, nefrotóxicos, proteinuria, hiperlipidemia, hiperfosfatemia con depósitos de fosfatos de calcio, disminución niveles de óxido nítrico, fumar, entre otros. La reducción de la masa de nefronas desencadena una serie de cambios adaptativos en las nefronas restantes como se mencionó anteriormente; a nivel glomerular se produce vasodilatación de la arteria aferente, aumento de la presión intraglomerular y aumento de la fracción de filtración, mecanismo inicial compensador, que luego da lugar a proteinuria, hipertensión y mayor progreso del daño renal, la histología en estos casos muestra glomérulos esclerosados y fibrosis tubulointersticial.

Un efecto beneficioso al respecto lo generan la restricción de proteínas en la dieta al disminuir la presión intraglomerular, y el bloqueo del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) con Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), fármacos que disminuyen la presión intraglomerular por vasodilatación de la arteriola eferente. A los

fenómenos de esclerosis glomerular y tubulointersticial, contribuye la angiotensina II, que activa diferentes factores de crecimiento, el más importante el factor transformador de crecimiento beta (TGF beta), que inhibe la degradación de la matriz extracelular glomerular y facilita la síntesis de proteínas profibroticas. La angiotensina II también activa el factor de transcripción NF- B, que estimula la síntesis de citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión. La aldosterona también podría tener participación en esta serie de eventos, se especula que su síntesis podría estimularse luego de la injuria renal por activación del SRAA y el potasio. La aldosterona actuaría induciendo HTA mediante la retención de sodio y expansión del espacio extracelular, igualmente por un mecanismo más directo estimulando la producción de TGF beta de actividad profibroticas en riñón y corazón. Otros mecanismos coadyuvantes son la oxidación de lipoproteínas a nivel glomerular y la hipoxia, todos ellos inducen la síntesis de factores proinflamatorios y profibróticos que favorecen la esclerosis renal.<sup>21,23</sup>

#### IV.1.7. Clasificación

La clasificación del estadio de la enfermedad renal depende directamente de la tasa de filtrado glomerular (TFG), que es el método utilizado para evaluar la función renal, ya que brinda un cálculo aproximado de la cantidad de sangre que pasa a través de los glomérulos. La medida precisa del filtrado glomerular puede suministrar información pronóstica fiable y ser particularmente útil en el seguimiento clínico de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). El filtrado glomerular se mide como el aclaramiento de una sustancia en el plasma, el cual se define como el volumen del plasma que se depura completamente de una sustancia en relación con el tiempo.

La *National Kidney Foundation* (NKF) propuso las guías de práctica clínica *Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative* (KDOQI), la definición y clasificación de la enfermedad renal crónica (ERC), con el objetivo de estandarizar los criterios diagnósticos independientemente de la causa original. Estas guías recomiendan que todos los pacientes con enfermedad renal crónica se clasifiquen bajo la terminología, CGA, en la que C corresponde a causa de la enfermedad renal crónica (ERC), la G es el grado,

categoría o estadio de enfermedad renal crónica, y A la albuminuria. En la categoría de la albuminuria:

- A1 corresponde valores óptimos o normales-altos ( $< 30$  mg/g o  $< 3$  mg/mmol).
- A2 para valores moderadamente aumentados (30-299 mg/g o 3-29 mg/mmol).
- A3 para valores muy aumentados ( $\geq 300$  mg/g o  $\geq 30$  mg/mmol).

En relación con G, a la fecha se ha establecido 5 categorías de enfermedad renal crónica (ERC) que van del grado 1 al 5.<sup>24</sup>

- En el estadio 1: daño renal con filtrado glomerular (FG) normal o aumentado (FG  $90$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>). La ERC se establece por la presencia de alguno de los datos de daño renal, siendo los siguientes:
  - Daño renal diagnosticado por método directo: alteraciones histológicas en la biopsia renal
  - Daño renal diagnosticado de forma indirecta, por marcadores: albuminuria o proteinuria elevadas, alteraciones en el sedimento urinario y en las pruebas de imagen.
- Estadio 2: corresponde a situaciones de daño renal acompañadas de una reducción ligera del FG (FG entre  $60$  y  $89$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>). La detección de un FG ligeramente disminuido puede ser frecuente en ancianos. En la tercera edición de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) prácticamente un 75 por ciento de los individuos mayores de 70 años presentaron un FG estimado  $< 90$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>. El hallazgo de un FG levemente reducido debe llevar a descartar datos de daño renal, fundamentalmente microalbuminuria o proteinuria mediante la realización del cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina y alteraciones en el sedimento urinario mediante el análisis sistemático clásico. También se valorará la existencia de situaciones de riesgo de ERC, fundamentalmente HTA y diabetes. Los casos con ERC estadios 1 y 2 son subsidiarios de beneficiarse del diagnóstico precoz y del inicio de medidas preventivas de progresión de la ERC y de la patología cardiovascular.
- Estadio 3a y 3b: corresponde a una reducción del FG de  $45$ - $59$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> y  $30$ - $44$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> respectivamente. Los datos de daño renal pueden estar

ausentes o presentes pues ya no se constituyen en parámetros necesarios para el diagnóstico de este estadio. En este estadio se observa un riesgo claramente aumentado de progresión de la ERC y de complicaciones cardiovasculares y pueden aparecer las complicaciones clásicas de la insuficiencia renal como la anemia o las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico. Los pacientes con ERC en estadio 3 deben ser evaluados de forma global desde el punto de vista cardiovascular y renal y deben recibir tratamiento adecuado para la prevención a ambos niveles y, en su caso, para las complicaciones que se detecten. Los pacientes con ERC en estadio 3 deben ser evaluados y tratados juntamente con un especialista si el médico que ha diagnosticado la enfermedad no puede asumir la evaluación y el tratamiento.

- El estadio: 4 es una disminución grave del FG (FG entre 15 y 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Tanto el riesgo de progresión de la insuficiencia renal al estadio 5, como el riesgo de que aparezcan complicaciones cardiovasculares son muy elevados. El nefrólogo debe participar en el manejo de los pacientes con ERC en este estadio pues, además de la terapéutica específica de cada caso, habrá que valorar la instauración de una preparación para el tratamiento renal sustitutivo.
- El estadio 5: de la ERC es un FG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y se denomina también fallo renal (*kidney failure*). La valoración de la indicación del tratamiento renal sustitutivo es perentoria, especialmente cuando se presentan síntomas o signos urémicos.<sup>24,25</sup>

#### IV.1.8. Diagnóstico

##### IV.1.8.1. Clínico

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), sobre todo en los primeros estadios, están frecuentemente sin diagnosticar (ERC oculta), porque la ERC suele ser asintomática y muchas veces se detecta solamente durante la valoración de otra condición comórbida. La detección precoz de estos pacientes optimizaría no sólo las posibilidades de tratamiento, sino que permitiría retrasar la progresión y potencialmente disminuir la morbimortalidad, reduciendo también los costes sanitarios.

Debe prestarse atención especial a la sintomatología urinaria como nicturia, poliuria, polidipsia, disuria o hematuria. También hay que obtener una historia completa de enfermedades sistémicas, exposición a tóxicos renales, infecciones y posibles antecedentes familiares de enfermedad renal. Esto orientaría hacia el diagnóstico de la enfermedad renal crónica (ERC) y su probable etiología.<sup>12</sup>

Los pacientes con una reserva renal levemente disminuida son asintomáticos. Incluso aquellos con insuficiencia renal leve a moderada pueden no presentar síntomas, a pesar de tener concentraciones elevadas de nitrógeno ureico y creatinina en sangre. A menudo se observa nicturia, principalmente debido a la incapacidad para concentrar la orina. Las primeras manifestaciones de la uremia suelen ser cansancio, fatiga, anorexia y disminución de la agudeza mental. Sin embargo, en la enfermedad renal más grave (p. ej., con una tasa de filtración glomerular estimada [eTFG] < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), pueden presentarse síntomas neuromusculares, entre ellos, fasciculaciones groseras de los músculos, neuropatías sensoriales y motoras periféricas, calambres musculares, hiperreflexia, síndrome de piernas inquietas y convulsiones (en general, como resultado de la encefalopatía hipertensiva o metabólica). Casi en todos los casos se presentan anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, estomatitis y sabor desagradable en la boca. La piel puede adoptar un color pardo-amarillento. En ocasiones, la urea presente en el sudor se cristaliza sobre la piel (escarcha urémica). El prurito puede ser especialmente molesto. Una característica sobresaliente de la uremia crónica es la mala nutrición, que lleva al deterioro generalizado de los tejidos.<sup>26</sup>

#### IV.1.8.2. Laboratorio

##### IV.1.8.2.1. Examen de orina

La concentración de albúmina en orina es un indicador temprano de daño renal, pues en algunas ocasiones se detecta en pacientes durante la evolución de la enfermedad. La proteinuria también aparece en sujetos con afección renal por hipertensión, diabetes mellitus y eventos isquémicos cardiovasculares, incluso en quienes padecen proteinuria nefrótica y no nefrótica, provocada por alguna disfunción renal (alteración de los túbulos intersticiales y vasculares) o sistémica (lupus eritematoso sistémico, sobrecarga de

proteínas); en los casos de proteinuria ortostática (postural) o aislada y en quienes manifiestan proteinuria funcional (fiebre, ejercicio excesivo, frío, estrés excesivo, convulsiones, embarazo).

En los exámenes de orina suele encontrarse:

- Proteinuria persistente en orina de 24 horas, con concentración de  $>150$  mg/24 horas. Es la prueba de elección en pacientes con daño renal, principalmente en quienes padecen insuficiencia renal crónica temprana.
- Macroalbuminuria ( $A/Cr = >300$  mg/g, detectable en tiras reactivas o *dipstick*) y microalbuminuria ( $A/Cr = 30-300$  mg/g en orina de 24 hora). Debe considerarse en los estudios de rutina, en la vigilancia temprana de cuidados renales de pacientes diabéticos, con alto riesgo de insuficiencia renal crónica.
- Índice de proteína-creatinina en una sola muestra de orina en horas indeterminadas (S-UPCI, por sus siglas en inglés). El índice anormal es  $\geq 0.20$  mg/mg, aproximadamente, y su correlación con la prueba de proteína en orina de 24 hora es de 0.83 para 250 mg/24 h ( $p = <0.0001$  [el *dipstick* Clinitek Atlas PRO12 *Reagent Pak* es menos sensible]). El índice albúmina-creatinina en una sola muestra de orina es anormal cuando es  $\geq 30$  mg/g, proponiéndose como punto de corte específico  $\geq 17$  mg/g en hombres y  $\geq 25$  mg/g en mujeres. La proteinuria estimada mediante tiras reactivas, o *dipstick*, es  $\geq 2(+)$ , con 56-80 por ciento de sensibilidad y 67-92 por ciento de especificidad para proteinuria  $\geq 500$  mg/24 horas. La determinación en una sola muestra de orina para albuminuria por *dipstick*, combinada con el índice proteína-creatinina o albúmina-creatinina, repetida en 1-2 semanas durante 3 meses, es aceptable para establecer el diagnóstico de insuficiencia renal crónica. El examen general de orina con una sola muestra incluye el uso de *dipstick* para determinar la proteinuria, análisis de hemoglobina y sedimento para eritrocitos, leucocitos, bacterias y formación de cristales, que también se consideran marcadores de daño renal.<sup>27</sup>

#### IV.1.8.2.2. Análisis de suero sanguíneo

Creatinina: es un producto de desecho de la actividad muscular influido por la masa,

la actividad muscular y el consumo de creatina (carne), además de algunos medicamentos (cimetidina y trimetoprima inhiben la secreción de creatinina). Este producto es detectable en la sangre y normalmente eliminado por la orina, mediante su filtrado libre en el glomérulo y secreción en el túbulo proximal. La determinación de creatinina sérica es el estudio de elección para evaluar la correcta función de los riñones, cuyo aumento de su concentración indica deficiencias en la filtración. Se utiliza para estimar el daño renal agudo en conjunto con la determinación de nitrógeno ureico (por sus siglas en inglés: BUN), aunque con baja sensibilidad y especificidad. No debe indicarse sólo para evaluar la función renal, pues la concentración normal de creatinina sérica tiene un amplio margen de variabilidad, incluso puede mantenerse en concentraciones normales cuando se encuentra alterada la función renal. Debido a esto, preferentemente se utilizan valores de referencia como marcadores de filtración endógenos, en el que se aplican ecuaciones para el estimado del índice de filtrado glomerular (IFGe) en la clasificación y evolución de la insuficiencia renal crónica.

La creatinina sérica también muestra variaciones por factores asociados con los métodos de laboratorios utilizados, incluso si éstos utilizan el mismo método, pues afectan en gran medida el índice de filtrado glomerular, sobre todo en sus estimaciones altas. Por tanto, se ha procurado unificar criterios mundialmente y en la actualidad es obligatorio para los laboratorios y compañías fabricantes de métodos automatizados (según la *Directive 98/97 EC of the European Parliament and Council* de 1998), incluso ya es un hecho en algunos países (EUA), estandarizar los valores de creatinina al método internacionalmente aceptado de referencia, mediante espectrometría de masa por dilución isotópica (IDMS del inglés *isotope dilution mass spectrometry*) o con técnicas semejantes como: cromatografía de gases (GC-IDMS), que representa un método simple y aceptable, o cromatografía líquida (LC-IDMS), que es mucho más fácil y posiblemente viable en un futuro.

Cistatina C (CysC). Es una proteína de bajo peso molecular, no glucosilada, producida constantemente por todas células nucleadas; además, es filtrada libremente por el glomérulo y catabolizada en el túbulo proximal. Comparada con la creatinina, no está influida por la masa y actividad muscular en pacientes pediátricos, adultos mayores y

sujetos obesos. Sin embargo, existen factores extrarrenales que afectan su función, como el hipotiroidismo, el tratamiento con corticoesteroides, etc.

Esta molécula se considera, más bien, un indicador de inflamación. Su producción tiene variaciones conforme avanza la edad y hasta la fecha no existe un valor estandarizado, ni heterogeneidad en los métodos de laboratorio para determinarla.

La ecuación más reciente del índice de filtración glomerular, que incluye la creatinina estandarizada y la cistatina C de una metodología específica, aunque aún no completamente aceptada, ha dado buenos resultados. Otra determinación menos efectiva que la cistatina C para evaluar el daño renal es la proteína  $\beta$ -traza.<sup>27</sup>

#### IV.1.8.2.3. Análisis de rutina adicionales sugerentes de daño renal

- Concentración elevada de nitrógeno ureico en sangre (BUN de 100 mg/dL). Aunque puede expresarse en enfermedades no renales, también indica daño renal severo.
- Concentración alta de ácido úrico por producción elevada de uratos, excreción renal disminuida, o ambas. Esta alteración se ha relacionado con hipertensión, obesidad, hipertrigliceridemia, enfermedad cardiovascular e insuficiencia renal crónica. Su propiedad antioxidante puede volverse prooxidante en la placa aterosclerótica y originar disfunción endotelial, lo que incrementa la tensión arterial, disminuye el filtrado glomerular y aumenta la presión glomerular.
- El perfil electrolítico incluye la determinación de sodio, potasio, cloruro y bicarbonato. La concentración elevada de potasio indica disminución de su secreción en el túbulo distal y la hipercalemia es una complicación de la insuficiencia renal que requiere tratamiento de por vida.<sup>27</sup>

#### IV.1.8.3. Imágenes

El diagnóstico de la enfermedad renal crónica (ERC) se hace también con base en estudios imagenológicos, y la ecografía renal sigue siendo el método diagnóstico ideal. Nos muestra riñones disminuidos de tamaño, con aumento en la ecogenicidad y pérdida de la diferenciación seno parenquimatosa. En situaciones de obstrucción crónica de la

vía urinaria se observa hidronefrosis, con disminución marcada del grosor del parénquima renal.

La radiografía de abdomen es poco útil en la ERC, aunque puede detectar calcificaciones en el parénquima renal (nefrocalcinosis) y vías urinarias (nefrolitiasis).

La urografía excretora se puede solicitar si se sospecha obstrucción de la vía urinaria, pero siempre y cuando la TFG no sea inferior a 60 ml/minuto por el riesgo de inducir nefropatía aguda por medios de contraste.

El UroTAC es una alternativa puesto que no se aplica medio de contraste, y la reconstrucción digital aporta buena información anatómica del riñón y las vías urinarias.<sup>11</sup>

El patrón oro para el diagnóstico de las enfermedades vasculares renales es la arteriografía, pero tiene el inconveniente de la toxicidad del contraste. La primera exploración en estos momentos en cualquier tipo de pacientes es la realización de un doppler y posteriormente si la función renal es normal, se puede indicar un angioTAC o una angioresonancia magnética, según la experiencia de cada centro.

Angio-TAC o Scanner helicoidal: su mayor ventaja es la administración de contraste por vía intravenosa, que permite visualizar el calibre de la luz y las características de la pared arterial en tres dimensiones. Su limitación es la toxicidad del contraste en paciente con insuficiencia renal.

Angioresonancia magnética: Es una técnica cada vez más utilizada en pacientes con función renal normal y no recomendada en pacientes con insuficiencia renal grado 3-4, dada la toxicidad del gadolinio.

Angiografía con CO<sub>2</sub> obvian la toxicidad por contraste, pero hay que tener presente, por ser un procedimiento arterial, el riesgo de enfermedad ateroembólica en pacientes con arteriopatía periférica.

La biopsia renal se reserva para paciente en los cuales no está claro el diagnóstico: por ejemplo, pacientes hiperazoémicos con riñones de tamaño normal, diferenciación seno parenquimatosa (o corticomédular) adecuada, sin obstrucción de las vías urinarias y con *doppler* de las arterias renales con patrón no obstructivo. Otra indicación de biopsia, son pacientes con insuficiencia renal aguda de más de 3 meses de evolución sin recuperación en la función renal.<sup>12</sup>

#### IV.1.9. Tratamiento

Está dirigido hacia varios propósitos:

1. En pacientes sin terapia dialítica el objetivo es enlentecer la progresión de la ERC, tratando de que el paciente solo pierda alrededor de 3 ml/minuto por año, para lo que se deben de intervenir todos los factores de progresión que se revisaron anteriormente.
2. Intervenir sobre cada una de las complicaciones que acompaña a la enfermedad y que se van identificando a medida que la tasa de filtrado TFG se reduce.
3. Planear el tipo de terapia de reemplazo renal más conveniente para el paciente, ello se lleva a cabo cuando la TFG se reduce a menos de 20 ml/minuto.<sup>26</sup>

Las opciones de tratamiento de la enfermedad renal crónica dependen de la etapa de esta. Generalmente, durante las primeras 4 etapas de esta, el tratamiento es conservador (fármacos, dieta y medidas generales), mientras que en la etapa más avanzada (etapa 5) el tratamiento consiste en la terapia de reemplazo renal (diálisis peritoneal, hemodiálisis, o trasplante) y la dieta.<sup>29</sup>

##### IV.1.9.1. Requerimientos nutricionales en el enfermo renal crónico

Una de las piedras angulares del tratamiento médico conservador de la ERC es el manejo dietético. Éste es complejo, debido a los efectos de la enfermedad renal sobre el metabolismo y la bioquímica del organismo, ya que puede ser necesaria la restricción de algunos nutrimentos para compensar los efectos secundarios de la falla renal. Con una intervención dietética oportuna se puede disminuir la progresión del daño renal, particularmente cuando se inicia en una etapa temprana de la enfermedad, por lo que es importante iniciar con oportunidad el tratamiento nutricional del paciente con ERC.

Los objetivos del manejo dietético en la insuficiencia renal crónica son:

- Retrasar la progresión de la insuficiencia renal
- Mejorar y/o mantener el estado nutricional del paciente
- Disminuir los síntomas urémicos y la hipercolesterolemia
- Minimizar el catabolismo proteínico
- Normalizar el desequilibrio hidroelectrolítico

- Regular la tensión arterial y permitir una mejor calidad de vida al paciente.

En la etapa inicial de la enfermedad se requiere de una restricción proteínica moderada, mientras que la ingestión de nutrimentos energéticos no proteínicos (hidratos de carbono y lípidos) se mantiene o incrementa para cubrir los requerimientos de energía. Conforme avanza el daño y la función renal disminuye se necesita, además, una modificación en el consumo de fósforo, líquidos, potasio y sodio, e inclusive es factible la utilización de  $\alpha$ -cetoanálogos de aminoácidos indispensables para su complementación en las etapas más avanzadas de la enfermedad. En la etapa más avanzada, cuando el paciente requiere de diálisis, el aporte proteínico debe ser mayor a las etapas previas para compensar las pérdidas proteínicas propias del tratamiento dialítico.<sup>29</sup>

#### IV.1.10. Complicaciones

##### IV.1.10.1. Complicaciones cardiovasculares

Alrededor del 49 por ciento de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) fallecen por patología cardiovascular. En estas se incluyen hipertensión arterial, enfermedad coronaria, pericarditis urémica, falla cardiaca y edema pulmonar. En la etiología de la hipertensión arterial intervienen varios factores como: retención de sodio y agua con sobrecarga volumétrica, activación del eje renina angiotensina aldosterona, activación del sistema nervioso simpático, daño del endotelio por factores hipertensivos, uso excesivo de eritropoyetina y el hiperparatiroidismo. El tratamiento de la hipertensión arterial en etapa pre-dialítica busca disminuir la progresión de enfermedad renal crónica y la morbilidad, y en etapa dialítica, limitar la morbilidad cardiovascular.<sup>21</sup>

##### IV.1.10.2. Complicaciones hematológicas

La anemia en la enfermedad renal crónica (ERC) es otro problema común, y se considera que está presente en adultos y niños mayores de 15 años cuando la concentración de hemoglobina es menor de 13 gr/dl en hombres y menor de 12 gr/dl en mujeres. Se identifica en 60 a 80 por ciento de los pacientes con ERC estadios 4 a 5. Para su diagnóstico etiológico es imprescindible solicitar un grupo de exámenes, entre los que se incluyen: volumen corpuscular medio (VCM), concentración de hemoglobina

corpúscular media (CHCM), índice reticulocitario, porcentaje de saturación de transferrina, ferritina, ácido fólico, vitamina B12 y paratohormona (PTH).

Los desórdenes de la coagulación también son comunes en la ERC, y son producto de alteraciones en la adhesión y agregación plaquetaria. Las plaquetas se adhieren al endotelio expuesto por intermedio de la Glicoproteína Ib y el factor von Willebrand, mientras que para su agregación se requiere la presencia de glicoproteína IIb-IIIa y fibrinógeno.

Diversas toxinas urémicas, entre las que se destaca el ácido guanidosuccínico, dan lugar a defectos funcionales en las glicoproteínas y el factor von Willebrand, alterando sus procesos de adherencia y agregación. Por ser un trastorno limitado a las plaquetas, las pruebas de laboratorio solo demuestran alteración en el tiempo de sangría.<sup>21</sup>

#### IV.1.11. Pronóstico/evolución

La progresión de la ERC se predice en la mayoría de los casos a partir del grado de proteinuria. Los pacientes con proteinuria en el rango nefrótico (> 3 g/24 h, o relación proteína/creatinina en orina > 3) en general tienen un peor pronóstico y evolucionan más rápidamente a la insuficiencia renal. La progresión se produce incluso cuando el trastorno subyacente ya no está activo. En pacientes con proteínas urinarias < 1,5 g/24 h, la progresión suele ser más lenta o inexistente. La hipertensión, la acidosis y el hiperparatiroidismo también se asocian con progresiones más rápidas.<sup>26</sup>

#### IV.1.12. Prevención y recomendaciones

Una vez el paciente es diagnosticado de ERC, lo más importante es evitar que esta evolucione, y para ello tendremos que conocer que existen fármacos usados en la práctica diaria, y más concretamente en estos pacientes, que pueden provocar empeoramiento de esta entidad. Por otra parte, el uso de contrastes intravenosos de una manera indiscriminada y sin preparación previa puede provocar la nefropatía inducida por contraste. Por ello hay que evitar el uso de nefrotóxicos y minimizar el efecto y el uso de los contrastes intravenosos.<sup>28</sup>

#### IV.1.12.1. Evitar nefrotóxicos y tener precaución con fármacos que alteren la hemodinámica glomerular

- Evitar la hiperpotasemia asociada a fármacos. Especial precaución debe tenerse con la asociación de un diurético ahorrador de potasio (espironolactona, amiloride, eplerenona) u otro fármaco que retenga potasio (IECA, ARA II, inhibidores directos de renina, AINE, betabloqueantes). En estos casos la monitorización frecuente del potasio sérico es obligada.
- Evitar el uso de fármacos que producen depleción brusca de volumen y que pueden provocar daño tubular, sobre todo en situaciones de deshidratación, así como aquellos con efecto directo negativo sobre el túbulo (aminoglucósidos, tacrolimus, ciclosporina A).

Se debe hacer especial énfasis en evitar el uso innecesario de AINE, por el riesgo de deterioro de la función renal. Ajustar los fármacos al FG, especialmente en el anciano y en el diabético. En estos pacientes deben utilizarse con precaución la metformina, (debe evitarse su inicio con filtración FGe < 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y los antidiabéticos orales de eliminación renal, los nuevos anticoagulantes, los antibióticos nefrotóxicos y algunas heparinas.

Muchos fármacos producen nefrotoxicidad directa y su efecto deletéreo se agrava con la asociación de aquellos que interfieren la hemodinámica glomerular. Es muy importante evitarlos en situaciones de riesgo o ajustar su dosis según el FGe (aminoglucósidos, vancomicina, aciclovir, tenofovir, anfotericina, etc.).<sup>28</sup>

#### IV.1.12.2. Minimizar el uso de contrastes intravenosos

La nefropatía inducida por contraste se define como un deterioro de la función renal traducida en un aumento relativo de la creatinina de un 25 por ciento o un aumento absoluto de creatinina de 0,5 mg/dl respecto a la basal, que ocurre durante los tres primeros días tras la administración de contraste y que no se debe a ningún otro mecanismo. Se produce por toxicidad directa sobre las células tubulares.

El aspecto más importante para prevenir la nefropatía por contraste es detectar a aquellos pacientes en riesgo de desarrollarla (edad avanzada, insuficiencia cardíaca,

diabetes mellitus (DM), insuficiencia renal previa, deshidratación, infarto agudo de miocardio, shock, volumen de contraste, anemia, hipotensión, uso de nefrotóxicos y altas dosis de diuréticos, cuidado con fármacos que alteren la hemodinámica glomerular y evitar hipotensión).

El mejor tratamiento es la prevención, evitando situaciones de riesgo. Se recomienda la suspensión de diuréticos al menos 4-6 días antes de la administración de contraste, así como una correcta hidratación mediante fluidoterapia intravenosa e hidratación oral. Algunos fármacos pueden ser potencialmente tóxicos tras la administración de contraste, como por ejemplo la metformina. No obstante, en la actualidad, no existe evidencia suficiente para tener que suspender la metformina en pacientes con función renal previa normal a los que se les administra una cantidad «moderada» de contraste, aunque algunos autores lo sugieren.<sup>28</sup>

#### IV.1.12.3. Ejercicio físico

Como norma general, se recomienda realizar 30-60 minutos de ejercicio moderado de 4 a 7 días por semana. Cuando la enfermedad renal está establecida, el ejercicio debe adaptarse a la capacidad física de cada paciente.<sup>28</sup>

#### IV.1.12.4. Dieta

Las recomendaciones dietéticas deben individualizarse para evitar sobrepeso u obesidad, pero también según la función renal del paciente y la existencia de otros factores de riesgo en los que esté indicada alguna restricción específica.

- ERC 1-3: sólo se recomiendan dietas hiposódicas en caso de HTA y/o insuficiencia cardíaca.

- ERC 4-5: recomendaciones dietéticas sobre el sodio, el fósforo, el potasio y las proteínas. Las necesidades energéticas son similares a las de la población general. La información disponible sugiere que la restricción proteica retrasa la progresión de la insuficiencia renal y debería empezar a aplicarse cuando el FG cae por debajo de los 30 ml/min, salvo en casos de proteinuria por hiperfiltración, en cuyo caso debe instaurarse mucho antes, incluso con función renal normal. Debe ajustarse el contenido en proteínas

a 0,8 g/kg/día (al menos la mitad deben ser proteínas animales de alto valor biológico), pero con alto contenido calórico con base en grasas (mono y poliinsaturadas) e hidratos de carbono, si no existen intolerancia hidrogenada o dislipemia que exijan ajustes adicionales.

La aportación adecuada de proteínas en pacientes con ERC es de 0,8 g/kg de peso, el 50 por ciento de las cuales debe ser de alto valor biológico, es decir, de origen animal; el otro 50 por ciento debe completarse con las proteínas que contienen el resto de los alimentos incluidos en la dieta (de origen vegetal). Por otra parte, el uso de dietas de alto contenido proteico, así como de fármacos que produzcan reducción del peso, puede producir efectos adversos en la ERC.

El consumo diario de sal ha de ser menor de 6 gramos (equivale a 2,4 g de sodio). En fases iniciales de la enfermedad renal, una restricción de sal más estricta se aplicará únicamente a los pacientes hipertensos. La dieta debe completarse con restricción de potasio y fósforo, y aporte de vitamina D.

En pacientes con ERC en hemodiálisis (HD), la ingesta proteica puede aumentar hasta 1,2 g/kg de peso para favorecer un adecuado balance proteico, evitar el desgaste calórico-energético y lograr un adecuado estado nutricional.<sup>28</sup>

#### IV.1.12.5. Alcohol

No se considera perjudicial una ingesta moderada de alcohol, como en la población general, lo que supone unos 12 a 14 g de etanol (aproximadamente 300 cc de cerveza o 150 cc de vino). Pero hay que tener en cuenta no sólo las calorías presentes en el alcohol, sino también la cantidad de líquido y el contenido en azúcar, potasio, fósforo y sodio, que debe limitarse en muchos pacientes según los factores de riesgo asociados y el grado de insuficiencia renal que presenten.<sup>28</sup>

#### IV.1.13. Filtración glomerular

La tasa de filtrado glomerular (TFG) mide la función renal de filtración glomerular. Su medida por métodos de referencia no es práctica en la clínica y se recomienda su estimación mediante ecuaciones dentro de los límites de su aplicación.

La determinación de la tasa de filtrado glomerular (TFG) es utilizada para el diagnóstico de la enfermedad renal crónica (ERC). De igual forma se utiliza en la evaluación del riesgo de progresión de enfermedad renal crónica (ERC) clasificándose en categorías G de TFG. La disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) contribuye al aumento del riesgo.

De entre las diversas funciones excretoras, metabólicas y endocrinas que realiza el riñón se acepta de forma global que el filtrado glomerular (FG) es el mejor índice de la función renal. Por una parte, el filtrado glomerular (FG) se reduce cuando hay un daño estructural grave y, por otra, el resto de las funciones renales disminuye en paralelo con el filtrado glomerular (FG). Además, el grado de disfunción renal medida por filtrado glomerular (FG) se relaciona con la morbimortalidad en la población general.

La función renal se evalúa midiendo y calculando la filtración glomerular a través de diferentes metodologías y fórmulas de laboratorio clínico cuyos resultados proporcionan información para determinar la tasa de filtración glomerular, cuya alteración no presenta síntomas al iniciarse y es un grave problema de salud pública. Cada día, entre 180 y 200 litros de sangre son filtrados en aproximadamente un millón de glomérulos y en promedio son eliminados 2 litros de este filtrado con desechos del metabolismo celular. Además, como parte de la función renal, a nivel tubular las nefronas producen la regulación de la presión arterial, controlando la producción de renina y angiotensina en el aparato yuxttaglomerular.<sup>30</sup>

#### IV.1.13.1. Medición de la velocidad de filtración glomerular

##### IV.1.13.1.1. Marcadores de filtración exógenos:

Inulina: polímero de fructosa de 5.200 Da de peso molecular. Es el prototipo de los marcadores de filtración exógenos, en cuanto filtra libremente por el glomérulo y no es reabsorbida ni secretada en los túbulos. El cálculo de su aclaramiento se considera el “patrón oro” en la determinación del FG. Aunque con el tiempo se ha simplificado la técnica de realización, obviando recogidas de orina, lo engorroso de la determinación ha restringido su uso a la experimentación con muy contadas indicaciones en la práctica clínica.

Radioisótopos: radiofármacos como CrEDTA, Tc-DTPA y I-Iotalamato se comparan favorablemente con la inulina en la medición de VFG. Se aplican vía endovenosa y se mide su velocidad de desaparición por eliminación renal. Cumplen varios criterios de marcador ideal y tienen alta correlación con el aclaramiento de inulina, pero son marcadores caros que requieren exposición a sustancias radiactivas con los problemas de descarte de materiales que provocan. Su utilización clínica es, por todo ello, restringida.

Agentes de contraste para rayos X (iohexol, iotalamato frío): el aclaramiento de estas sustancias presenta una excelente correlación con el de inulina ( $r > 0,95$ ) y se han propuesto perfiles cinéticos abreviados que disminuyen el número de extracciones necesarias. Sin embargo, como todas las técnicas que utilizan marcadores exógenos, son poco usados en la práctica diaria.<sup>31</sup>

#### IV.1.13.1.2. Marcadores de filtración endógenos:

Nitrógeno ureico: la urea es el producto final del catabolismo proteico y es sintetizada primariamente por el hígado. Tiene un peso molecular de 60 Da y filtra libremente por el glomérulo, pero un 40-50 por ciento de la urea filtrada es parcialmente reabsorbida en los túbulos. La determinación de su aclaramiento infravalora, por tanto, la tasa de FG. Además, la producción de urea no es constante y aumenta con la ingesta proteica, en las hemorragias digestivas, en algunos traumatismos y en tratamientos con corticoides.<sup>25</sup>

Creatinina (Cr): La creatinina es un producto metabólico no enzimático de la creatina y la fosfocreatina, que en condiciones normales se produce a una tasa constante desde el tejido muscular esquelético (alrededor de 2 por ciento por día de la reserva total de creatina). Es una molécula pequeña (113 Dalton) y no circula unida a proteínas plasmáticas, por lo que se filtra libremente a nivel glomerular.

No se reabsorbe, pero se secreta por el túbulo proximal en un porcentaje variable, que aumenta a medida que progresa la insuficiencia renal, lo que determina que el *clearance* de creatinina sobreestime el valor real de la velocidad del filtrado glomerular (VFG) y que esta situación aumente a medida que progresa la falla renal. En condiciones normales la excreción extrarrenal de creatinina es mínima. Sin embargo, a medida que

decae la velocidad de filtrado glomerular (VFG) se produce un aumento de su excreción intestinal, favorecida por proliferación de flora intestinal capaz de degradarla.

Otra limitación de la creatinina como biomarcador es que está determinada por factores independientes de la velocidad del filtrado glomerular (VFG), como son la masa muscular, la ingesta proteica, el ejercicio y el uso de medicamentos que pueden bloquear la secreción tubular, como cimetidina y trimetoprim. Además, los fibratos podrían aumentar la producción de creatinina a nivel muscular.

Finalmente, se debe considerar que la relación de la creatinina con la velocidad de filtrado glomerular (VFG) no es lineal, sino que es exponencial, lo que puede llevar a subestimar la importancia de pequeñas variaciones a niveles bajos de creatinina y sobreestimar la importancia de variaciones mayores a niveles más altos.

La creatinina ha sido clásicamente la sustancia endógena más utilizada para la evaluación de la función renal.

Dadas las desventajas de la creatinina plasmática como marcador de deterioro renal, han sido múltiples los métodos propuestos para conocer la función renal, dentro de los cuales las fórmulas de estimación del filtrado glomerular constituyen el más usado en la práctica clínica habitual, dada su relativa sencillez.<sup>32</sup>

*Clearance* de Creatinina (CICr): estima la concentración de creatinina en sangre y orina, el volumen de orina colectada en 24 horas y ajustando los cálculos con la superficie corporal del paciente obtenidos a partir del peso y talla. Normalmente, la producción y excreción de creatinina son iguales, por lo que la creatinina en suero varía inversamente proporcional con el filtrado glomerular. Sin embargo, la determinación de creatinina en suero como expresión del filtrado glomerular presenta ciertas dificultades, tales como su variabilidad con la edad, sexo, raza, dieta, constitución corporal, entre otras limitaciones laboratoriales.

Fórmula para el cálculo de depuración de creatinina endógena a partir de la concentración de creatinina sérica, edad, y peso:

$$\text{DCE (mL/min)} = \frac{140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)} \times 0.85 \text{ (si es mujer)}}{72 \times \text{Crs (mg/dL)}}$$

Cistatina C: Inhibidor de proteasa de cisteína, es un marcador endógeno producido por todas las células nucleadas. Esta es fácil de medir, filtra libremente por el glomérulo, su producción es estable, no influenciada por la edad, sexo, dieta, masa muscular, inflamación. No tiene aún un rol clínico establecido.<sup>31</sup>

#### IV.1.14. Ecuaciones predictivas derivadas de la creatinina

A causa de las limitaciones a la hora de valorar la función renal, se han publicado diversas fórmulas para estimar la tasa de filtrado glomerular (TFG) o al menos el *clearance* de creatinina, a partir de la creatinemia, como las de Edward (1959), Jelliffe (1973), Mawer (1972) pero sin que se expandiera su aplicación. Posteriormente aparecieron ecuaciones basadas en el nivel de creatinemia con variables antropométricas y demográficas. Las más empleadas son: ecuación de *Cockcroft y Gault* de 1976, ecuación de Walser, Drew y Guldan de 1993, ecuaciones del estudio MDRD de 1996 y 1999, y ecuaciones del CKD-EPI.<sup>32</sup>

##### IV.1.14.1. Ecuación de *Cockcroft - Gault (CG)*

La fórmula de *Cockcroft Gault* se desarrolló en 1973 usando los datos de 250 hombre (pacientes de asilos geriátricos) con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 130 ml/min. Su principal limitación es que no está ajustada según la superficie corporal. Es la más utilizada en el mundo para adecuación de antibióticos, dosificación de drogas antineoplásicas y seguimiento de trasplantados, pues determina con bastante precisión el *clearance* de creatinina en el marco de una función renal o poco alterada. Pero tiende a sobreestimar el filtrado glomerular en pacientes con Insuficiencia renal importante. La fórmula de *Cockcroft-Gault* es la siguiente:<sup>34,35</sup>

Fórmula de *Cockcroft Gault*:

$$\frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{[72 \times \text{Cr (mg/dl)}]} \quad (\times 0.85 \text{ mujeres})$$

Pese a todo lo anterior, gran parte de los estudios farmacológicos están realizados

con esta fórmula, por lo que aún es utilizada para ajuste de fármacos. Además, su simpleza matemática y su gran difusión la han perpetuado en la práctica clínica.

La interpretación de resultados obtenidos de esta fórmula se realiza por la *National Kidney Foundation* lo cual indica el filtrado glomerular con sus respectivos estadios siendo estadio 1 sin daño renal y una tasa de filtrado glomerular normal y el estadio 5 indicando una falla renal con una tasa de filtración glomerular <15 o diálisis. Dependiendo los valores de tasa de filtrado glomerular obtenido mediante la fórmula de *Cockcroft-Gault* (CG) se van clasificando en los estadios correspondiente.<sup>34</sup>

Estadio	Descripción	FG
1	Daño renal* con TFG normal	≥ 90
2	Daño renal* con TFG ligeramente disminuida	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	< 15 o diálisis

#### IV.1.14.2. Ecuación de Walser, Drew y Guldan

Walser, Drew y Guldan desarrollaron en el Hospital John Hopkins una nueva ecuación en 1993 y 1998 en 85 pacientes con un índice de filtrado glomerular (IFG) promedio de 13 ml/min medido con Tecnecio DTPA, y aconsejan utilizar esta fórmula a partir de una creatinina sérica > 2mg/dl.<sup>34,35</sup>

Ecuación de Walser, Drew y Guldan:

Varones:

$$\text{TFG} = 7.57 \times \frac{1}{\text{Creatinina}} \times 11.3 - 0.103 \times \text{edad} + 0.096 \times \text{Peso} - 6.66$$

Mujeres:

$$\text{TFG} = 6.05 \times \frac{1}{\text{Creatinina}} \times 11.3 - 0.08 \times \text{edad} + 0.08 \times \text{Peso} - 4.81$$

IV.1.14.3. Ecuación *The Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD de 4 variables o abreviada):

Se desarrolló en 1999 en 1,628 pacientes del estudio de modificación de la dieta en enfermedad renal. Se crearon dos fórmulas de estimación de la velocidad de filtrado glomerular (VFG) a partir de datos de creatinina y otras variables para comparar con VFG medida por *clearance* de 125I-iotalamato en 1,070 pacientes con enfermedad renal.

Estas fórmulas incluyeron otras variables como nitrógeno ureico, albúmina, género y raza, y luego se validaron en una muestra de 558 pacientes de la misma base de datos. Tanto la fórmula de 4 variables (MDRD-4) como la de 6 (MDRD-6) tuvieron mejor rendimiento que la fórmula de *Cockcroft-Gault* con relación al estándar de oro.<sup>33</sup>

MDRD -6 variables:

$$\text{VFGe (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 170 \times \text{Cr}^{-0.999} \text{ (mg/dl)} \times (\text{edad})^{-0.176} \times \text{BUN}^{-0.170} \text{ (mg/dl)} \times \text{Alb}^{+0.318} \text{ (g/dl)} \times 0.762 \text{ (si es mujer)} \times 1.180 \text{ (si es afroamericano)}$$

MDRD -4 variables

$$\text{VFGe (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{Cr}^{-1.154} \text{ (mg/dl)} \times (\text{edad})^{-0.203} \times 0.742 \text{ ( si es mujer)} \times 1.21 \text{ (si es afroamericano)}$$

La interpretación de resultados obtenidos de esta fórmula se realiza por la *National Kidney Foundation* (NKF) lo cual indica el filtrado glomerular con sus respectivos estadios siendo estadio 1 sin daño renal y una tasa de filtrado glomerular normal y el estadio 5 indicando una falla renal con una tasa de filtración glomerular <15 o diálisis. Dependiendo los valores de tasa de filtrado glomerular obtenido mediante la fórmula de *Modification of Diet of Renal Diseaes* (MDRD) se van clasificando en los estadios correspondiente.<sup>32</sup>

Estadio	Descripción	FG
1	Daño renal* con TFG normal	≥ 90
2	Daño renal* con TFG ligeramente disminuida	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	< 15 o diálisis

#### IV.1.14.4. Ecuación *Modification of Diet of Renal Diseases - Isotope Dilution Mass Spectrometry* (MDRD-IDMS)

En el año 2006 se publicó una segunda ecuación MDRD la cual se aplica cuando el análisis de creatinina se efectúa con método estandarizado por Dilución Isotópica y Espectrometría de Masa (IDMS). Durante su desarrollo fue ajustada internamente a la superficie corporal al igual que la MDRD.<sup>33</sup>

Formula de MDRD-IDMS:

$$\text{TGF}_{\text{e}} \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times \text{Cr}_{\text{s}}^{-1.154} \text{ (mg/dl)} \times \text{(edad)}^{-0.203} \times \text{sexo (1 si es hombre; 0.742 si es mujer)} \times \text{raza (si es negro africano 1.212; otras razas 1)}$$

#### IV.1.14.5. Ecuación *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD EPI)

En 2009 se publicó la fórmula colaborativa CKD-EPI grupo dependiente del *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease* (NIDDK), formado por varios de los autores de la fórmula MDRD. Esta fórmula se creó en base a los datos de 8,254 pacientes de 10 estudios y se validó en 3,896 pacientes de otros 16 estudios. Todas las creatininas fueron medidas por método enzimático en un solo laboratorio y se incluyó pacientes con y sin enfermedad renal (VFG promedio fue de 88 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Esta emplea la metodología *spline* con dos pendientes, incluyó en su desarrollo altura, peso, índice de masa corporal, superficie, género, raza y edad. Durante su diseño, implícitamente fue incorporado el ajuste por superficie corporal.<sup>33</sup>

En los pacientes con excesiva o reducida masa muscular, como con toda otra fórmula base de creatinina, se debe ser cauto en su utilización. Como las ecuaciones MDRD, se basa en 4 variables, en esta fórmula la edad fue tratada como potencia y emplea diferentes constantes según género, raza y nivel de creatininemia. Esto redujo el sesgo de las MDRD, mejorando la errónea clasificación de insuficiencia renal que éstas producen.<sup>32,33,36</sup>

### Fórmula CKD EPI:

Mujeres:

Creatinina < 0,7 mg/dL: FGe=  $144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$  (x 1,159 si raza negra)

Creatinina > 0,7 mg/dL: FGe=  $144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$  (x 1,159 si raza negra)

Hombres:

Creatinina < 0,9 mg/dL: FGe=  $141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$  (x 1,159 si raza negra)

Creatinina > 0,9 mg/dL: FGe=  $141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$  (x 1,159 si raza negra)

Pese a que desde su publicación ha sido considerada la mejor manera de estimar la VFG, la fórmula CKD-EPI tiene algunas limitaciones. Para poder aplicarse se debe contar con un método trazable de medición de creatinina. Además, cuando esta nueva ecuación se utiliza la prevalencia de ERC se reduce en mujeres y personas de raza blanca ya que el 87 por ciento de los pacientes en el grupo de formulación eran menores de 65 años, manteniéndose la prevalencia elevada en personas ancianas.<sup>37,38</sup>

## V. CONCLUSIONES

El parámetro ideal para identificar la presencia de enfermedad renal crónica (ERC) y establecer su grado de severidad, lo representa el uso de las ecuaciones predictivas para la estimación del filtrado glomerular, siendo un pilar importante para la evaluación de estos pacientes. El uso de estas ecuaciones significa una gran ventaja porque utilizan la creatinina sérica o endógena en lugar de la recolección de orina de 24 horas, debido a que esta última puede verse más afectada por errores al momento de la toma de muestra, contribuyendo de esta forma a una mayor precisión diagnóstica y a un menor sesgo.

A partir de los estudios revisados se pudo evidenciar una concordancia moderada y una correlación positiva-moderada entre ambas ecuaciones. Esto expresa que, aunque se manifieste una relación significativa entre ambas fórmulas es necesario tener en cuenta diversos factores para su utilización certera en la población, debido a que la presencia y/o ausencia de parámetros en una y otra fórmula, como es el caso del peso, puede arrojar una dispersión marcada de los valores obtenidos.

Por consiguiente, la identificación de las características poblacionales de una y otra fórmula nos ha permitido establecer un posible perfil del paciente para su uso en la práctica clínica. La ecuación *Cockcroft Gault* fue desarrollada para ser utilizada en pacientes con o sin deterioro de la función renal y se propone utilizarla en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, pacientes sin obesidad y población mayor de 65 años. Por otro lado, la ecuación MDRD fue establecida para una población que presenta algún deterioro renal y es validada para pacientes menores de 65 años y en pacientes diabéticos.

Los estudios revisados preconizan la gran utilidad de ambas ecuaciones en la práctica clínica, pero a la vez destacan que es necesario para la optimización de los resultados que la concentración sérica de creatinina sea estable.

Finalmente, debido a las diferencias poblacionales de cada región, las guías internacionales de la fundación *Kidney Disease: Improving Global Outcome* (KDIGO) recomienda que cada país elija sus propias ecuaciones al momento de reportar la tasa de filtrado glomerular.

## VI. RECOMENDACIONES

1. En pacientes críticos y con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, utilizar la estimación de la tasa de filtrado glomerular por la ecuación de *Cockcroft Gault* al momento de utilizar una creatinina no estandarizada.
2. En la evaluación de la tasa de filtrado glomerular en pacientes con edades avanzadas, su medición debe ser llevada a cabo con la fórmula de *Cockcroft Gault*.
3. No se recomienda utilizar ecuaciones de predicción de VFG en las siguientes situaciones: extremos de edad y tamaño corporal, desnutrición y obesidad severas, enfermedades de músculo esquelético, en pacientes con paraplejia y cuadriplejia, vegetarianos, embarazo, presencia de hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis, estudios de potenciales donantes de riñón, ajuste de dosis de fármacos con elevada toxicidad y de eliminación por vía renal.
4. La ecuación derivada del estudio Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal (MDRD), en su versión abreviada (4 variables), es la más apropiada para el reporte de laboratorio, ya que no requiere el peso ni la altura, porque el resultado se informa normalizado a un área de superficie corporal de 1,73 m<sup>2</sup>, un promedio aceptado de la población general.
5. Es necesario tener en cuenta que ambas ecuaciones sobreestiman el FG para valores inferiores a 15 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> (especialmente la *Cockcroft Gault*).
6. Presentan mayor exactitud diagnóstica para valores de FG entre 15 y 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, correspondientes a estadio de ERC 3 y 4.
7. En aquellas circunstancias que se sea necesaria una medida más exacta de filtrado glomerular se aconseja la utilización del aclaramiento renal o plasmático de marcadores exógenos.

## VII. REFERENCIAS

1. Nieto Cárdenas O, Serna Flórez J. Filtración glomerular en una comunidad universitaria en Armenia, Colombia. Revista colombiana de nefrología [Internet]. 2017;(2):159-167. Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/277>.
2. Burballa C, Crespo M, Redondo-Pachón D, Pérez-Sáez M, Mir M, Arias-Cabrales C et al. MDRD O CKD-EPI en La estimación del filtrado glomerular del donante renal vivo. Revista de la Sociedad Española de Nefrología [Internet]. 2018;(2):109-246. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-mdrd-o-ckd-epi-estimacion-del-articulo-s0211699517300589>.
3. Gimeno JA, Lou LM, Molinero E, Campos B, Boned B, Sánchez Vañó R. Concordancia entre las fórmulas de Cockcroft Gault y del estudio MDRD para estimar la tasa de filtración glomerular en pacientes con diabetes tipo 2. Nefrología. 2006;26(5):615–8.
4. Buitrago F, Angulo E, Robles N, Cañón L, Gómez-Jiménez C, Calvo J. Comparación y concordancia de las ecuaciones de estimación de filtrado glomerular de Cockcroft Gault y MDRD en el diagnóstico de enfermedad renal crónica oculta. Nefrología. 2008;8(3):301-310.
5. Tovillas-Morán F. J., Vilaplana-Coscolluela M., Dalfó-Pibernat A., Zabaleta-del-Olmo E., Galcerán J. M., Coca A. et al. El filtrado glomerular reducido según las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD no siempre predice la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes hipertensos atendidos en atención primaria. Nefrología (Madr.) [Internet]. 2010 [citado 2020 Oct 20]; 30(6): 653-660. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0211-69952010000600009&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952010000600009&lng=es).
6. Aguayo RJC, Cárcamo CC, Gana GE, Romero YME. Comparación entre las fórmulas Cockcroft-Gault y MDRD para estimar velocidad de filtración glomerular en diabéticos. Revista ANACEM [Internet]. 2013 Ag [citado 2020 Oct 20];7(1): 4–6 Disponible en:

<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=asn&AN=89539403&lang=es&site=ehost-live>.

7. López Labrada Roberto, Casado Méndez Pedro Rafael, Ricardo Zamora Yamilé, Del Castillo Remón Irene Luisa. Eficacia de las fórmulas MDRD-abreviada y Cockcroft-Gault para la detección de insuficiencia renal crónica en la atención primaria. MEDISAN [Internet]. 2014 Feb [citado 2020 Oct 20]; 18(2): 188-197. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192014000200007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000200007&lng=es).
8. Dalmau Llorca MR, Boira Costa M, López Pablo C, Pepió Vilaubí JM, Aguilar Martin C, Forcadell Drago E. Diferencias entre MDRD-4 y CG en la prevalencia de la insuficiencia renal y sus variables asociadas en pacientes diabéticos tipo 2. Atención Primaria. 2016;48(9):596–603.
9. Gracia S, Montañez R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martin de Francisco A et al. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. Nefrología. 2006;26(6):658-659.
10. Torres Rondón, Gertrudis; Bandera Ramos, Yoandri; GE Martínez, Pablo Yulior y Amaro Guerra, Irlán. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica en pacientes del municipio de Il Frente. MEDISAN [Internet]. 2017, vol.21, n.3, pp.265-272. ISSN 1029-3019.
11. Hernando Avendaño L. Historia de la nefrología en España. [Barcelona]: grupo editorial de nefrología de la sociedad española de nefrología; 2012.
12. Lorenzo V. Enfermedad Renal Crónica. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. Enfermedad Renal Crónica. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/136>. Consultado 18 Jan 2021.
13. Spanish translation 2019 - World Kidney Day [Internet]. World Kidney Day. 2019. Disponible en: <https://www.worldkidneyday.org/wkd-2019-spanish/>.
14. Ramírez FLC, Martínez CYN, González CY, et al. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. Acta Med Cent. 2016;10(3):10-18.

15. Gámez Jiménez Ana Margarita, Montell Hernández Oscar Antonio, Ruano Quintero Vivian, Alfonso de León José A, Hay de la Puente Zoto Marlen. Enfermedad renal crónica en el adulto mayor. Rev. Med. Electrón. [Internet]. 2013 Ago [citado 2020 Nov 20]; 35 (4): 306-318. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242013000400001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242013000400001&lng=es).
16. Mora-Gutiérrez JM, Slon Roblero MF, Castaño Bilbao I, Izquierdo Bautista D, Arteaga Coloma J, Martínez Velilla N. Enfermedad renal crónica en el paciente anciano. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2017;52(3):152–8.
17. López Romero Jorge, Ramos Cárdenas Eduviel, Vega Calderón Fernando, Fariñas Peláez Raúl, Pérez Isandra Viera. Enfermedad renal crónica oculta en pacientes con síndrome coronario agudo. Mediacentro Electrónica [Internet]. 2020 Mar [citado 2020 Nov 20]; 24 (1): 85-105. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30432020000100085&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432020000100085&lng=es).
18. González GA, Nadal MA. La Enfermedad Renal Crónica: Sus Aspectos Clínicos Y Su Abordaje Diagnóstico. Rev Electrón Biomed [Internet]. 2017 [citado el 17 de enero de 2021];1(1697-090X):30–50. Disponible en: <https://biomed.uninet.edu/2017/n1/gonzalez.pdf>.
19. Achiardi Rey RD, Vargas JG, Echeverri JE, Moreno M, Quiroz G. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Rev. Med. [Internet]. 30 de noviembre de 2011 [citado 16 de enero de 2021];19(2):226-31. Disponible en: <https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/article/view/1283>.
20. Figueroa N, Flores R, Santana C, Báez AC, Soñé V, Cepeda J, et al. Protocolo de Manejo Nutricional del Paciente con Insuficiencia Renal Crónica [Internet]. 2019 [citado el 11 de invierno de 2020]. Disponible en: <https://repositorio.msp.gob.do/bitstream/handle/123456789/1520/ProtocoloNutricionalERC.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

21. Gárate-Campoverde M, Mena-de La Cruz R, Cañarte-Baque G, Sarmiento-Cabrera M, Delgado-Janumis D, Santana-reyes M. Patología desencadenante en la enfermedad renal crónica. Dom Cien [Internet]. 2019;(1):218-241. Disponible en: <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/858>.
22. Hall, J. And Guyton, A. (2016). Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12da Ed. Philadelphia: Elsevier, pp.401-402.
23. Harrison T, Kasper D. Principios de medicina interna de Harrison. 19na Ed. México, D.F.: Mcgraw-Hill Interamericana; 2016.
24. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-fresnedo G, Galcerán J, Goicoechea M et al. Documento de la sociedad española de nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Revista Nefrología [Internet]. 2014;(3):302-316. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v34n3/especial2.pdf>.
25. Soriano Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Nefrología. 2004; 24:27–34.
26. Malkina A. Enfermedad renal crónica - trastornos urogenitales [Internet]. Manual Merck Versión Para Profesionales. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/trastornos-urogenitales/enfermedad-renal-crónica/enfermedad-renal-crónica>.
27. López-Heydeck SM, López-Arriaga JA, Montenegro-Morales LP, Cerecero Aguirre P, Vázquez-de Anda GF. Análisis de laboratorio para el diagnóstico temprano de insuficiencia renal crónica. Rev Mex Urol [Internet]. 2018;(1):73-90. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/uro/ur-2018/ur181n.pdf>.
28. Martínez-Castelao A, Gorriz-Teruel JL, Bover-Sanjuan J, Segura de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Revista Nefrología [Internet]. 2014;(2):243-262-316. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-documento-consenso-deteccion-manejo-enfermedad-articulo-X0211699514053919>.

29. Espinosa-cuevas M. Enfermedad renal. Gaceta Médica de México [Internet]. 2016;(1):90-96. Disponible en: [https://www.anmm.org.mx/gmm/2016/s1/gmm\\_152\\_2016\\_s1\\_090-096.pdf](https://www.anmm.org.mx/gmm/2016/s1/gmm_152_2016_s1_090-096.pdf)
30. Brissón C, Cuestas V, Prono Minella P, Pedro Á, Denner S, Bonifacino Belzarena R et al. Consecuencias de la selección inadecuada de la ecuación de estimación de la tasa de filtración glomerular. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana [Internet]. 2018;(2):185-193. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/331024173\\_consecuencias\\_de\\_la\\_seleccion\\_inadecuada\\_de\\_la\\_ecuacion\\_de\\_estimacion\\_de\\_la\\_tasa\\_de\\_filtracion\\_glomerular](https://www.researchgate.net/publication/331024173_consecuencias_de_la_seleccion_inadecuada_de_la_ecuacion_de_estimacion_de_la_tasa_de_filtracion_glomerular).
31. Flores J, Alvo M, Borja H, Morales J, Vega J, Zúñiga C et al. Enfermedad renal crónica: clasificación, identificación, manejo y complicaciones. Rev Méd Chile [Internet];137-177. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v137n1/art26.pdf>.
32. Huidobro J, Tagle R, Guzmán A. Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. Revista Médica De Chile [Internet]. 2018;(3):344-350. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s0034-98872018000300344](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0034-98872018000300344).
33. Loredó J, Lavorato C, Negri A. Tasa de filtración glomerular medida y estimada. (Parte II). Ajuste a superficie corporal. Nefrología, Diálisis y Trasplante [Internet]. 2016;(1):34-47. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/download/54/48+&cd=15&hl=es&ct=clnk&gi=us>.
34. Domínguez Gómez Á, Lajarín Cuesta M. Valoración de la función renal en la práctica clínica [Doctorado]. Universidad Complutense Facultad de Farmacia; 2016.
35. Di Bernardo J, Puyol R, Svibel De Mizdraji G, Miño C. Estimación del filtrado glomerular en distintos niveles de función renal. Clearance de creatinina

- convencional versus clearance calculado a partir de creatinina sérica. Conferencia; 2019; Corrientes, Argentina.
36. Loredo J, Lavorato C, Negri A. Tasa de filtración glomerular medida y estimada. (Parte I). Ajuste a superficie corporal. Nefrología, Diálisis y Trasplante [Internet]. 2015;(3):154-164. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/download/54/48+&cd=15&HI=ss&ct=clnk&GI=us>.
37. Brissón C, Pedro A, Cuestas V, Prono Minella P, Rosina BB, Fernández V, Denner S, Marsili S, Brissón M, de Olazábal H. Estimación de la tasa de filtrado glomerular: comparación de las ecuaciones CKD-EPI y MDRD-4 IDMS en estudiantes universitarios de Santa Fe. FABICIB [Internet]. 9may2017 [citado 20 Nov 2020]; 20:68-0. Disponible en: <https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar/publicaciones/index.php/FABICIB/article/view/5957>.
38. Heras M, Guerrero MT, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Prado F, Álvarez-Ude F. Concordancia entre el aclaramiento de creatinina con las fórmulas MDRD y CKD-EPI para estimar el filtrado glomerular en personas de 69 años o más. Diálisis trasplante. 2011;32(1):13–6.
39. Gracia García S, Martín de Fran A, Deulofeu Piquet R, Cases Amenós A, Bover Sanjuan J, Montañés Barmudez R. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. Nefrología. 2006;26(6):662.

## VIII. ANEXOS

### VIII.1. Cronograma

<b>Variables</b>	<b>Tiempo: 2019-2021</b>	
Selección del tema	2019	Octubre
Búsqueda de referencias		Noviembre
Búsqueda de referencias		Diciembre
Elaboración del anteproyecto	2020	Enero
		Febrero
		Marzo
		Abril
		Mayo
Sometimiento y aprobación	2020	Junio
Recopilación de información		Julio
Análisis de información		Agosto
Redacción del informe		Septiembre
	Octubre	
	Noviembre	
Revisión del informe	2021	Diciembre
Encuadernación		Enero
Presentación		Febrero

## VIII.2. Costos y recursos

VIII.2.1. Humanos				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 sustentante</li> <li>• 2 asesores (metodológico y clínico)</li> <li>• Personal médico calificado en número de cuatro</li> <li>• Personas que participaron en el estudio</li> </ul>				
VIII.2.2. Equipos y materiales		Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)		1 resmas	80.00	240.00
Papel Mistique		1 resmas	180.00	540.00
Lápices		2 unidades	3.00	36.00
Borras		2 unidades	4.00	24.00
Bolígrafos		2 unidades	3.00	36.00
Sacapuntas		2 unidades	3.00	18.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.; CD-ROM 52x Impresora HP 932c Scanner: Microteck 3700				
Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service Omnipage Pro 10 Dragon Naturally Speaking Easy CD Creator 2.0				
Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector				
Cartuchos HP 45 A y 78 D		2 unidades	600.00	1,200.00
Calculadoras		2 unidades	75.00	150.00
VIII.2.3. Información				
Adquisición de libros Revistas Otros documentos Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)				
VIII.2.4. Económicos*				
Papelería (copias)		1200 copias	00.35	420.00
Encuadernación		12 informes	80.00	960.00
Alimentación				1,200.00
Transporte				5,000.00
Inscripción al curso				2,000.00
Inscripción de anteproyecto				
Inscripción de la tesis				
Subtotal				
Imprevistos 10%				
<b>Total</b>				<b>\$11,824.00</b>

\*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

VIII.3. Evaluación

Sustentantes

---

Cindy P. Castillo Beltré

---

Roberto A. Vásquez Morel

Asesores:

---

Rubén Darío Pimentel  
(Metodológico)

---

Dr. Enrique Jiménez Then  
(Clínico)

Jurado:

---

---

---

Autoridades:

---

Dra. Claudia Scharf  
Directora de Escuela de Medicina

---

Dr. William Duke  
Decano Facultad Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: \_\_\_\_\_

Calificación: \_\_\_\_\_