



CAPÍTULO 2

Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica

S. Soriano Cabrera

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública. La manifestación más grave de la ERC, la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) subsidiaria de tratamiento sustitutivo mediante diálisis o trasplante renal, presenta una incidencia y una prevalencia crecientes desde hace dos décadas. Se estima que por cada paciente en un programa de diálisis o trasplante puede haber 100 casos de ERC menos grave en la población general. Por un lado, estos casos constituyen la base de los pacientes que llegarán más tarde a una ERC avanzada. Por otro lado, estos pacientes tienen un riesgo cardiovascular elevado y sufren una morbimortalidad por eventos cardiovasculares que, probablemente, tenga un impacto en la salud mayor que la evolución hacia la necesidad de tratamiento renal sustitutivo.

Tabla 4. Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) según las guías K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation.

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m ²)
----	Riesgo aumentado de ERC	≥ 60 con factores de riesgo*
1	Daño renal † con FG normal	≥ 90
2	Daño renal † con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	< 15 ó diálisis

FG, filtrado glomerular.

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

† **Daño renal:** alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente una proteinuria/albuminuria persistente (índice albúmina/creatinina > 30 mg/g aunque se han propuesto cortes sexo-específicos en > 17 mg/g en varones y 25 mg/g en mujeres); otros marcadores pueden ser las alteraciones en el sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen.

Recientemente, la *National Kidney Foundation* estadounidense ha propuesto a través de las guías de práctica clínica K/DOQI una definición y una clasificación de la ERC con los objetivos, entre otros, de aunar criterios y facilitar de forma sencilla y práctica el diagnóstico precoz de la enfermedad independientemente de la causa original.

La ERC se define como una disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) o por un aclaramiento de creatinina estimados < 60 ml/min/1,73 m², o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses. El daño renal se diagnostica habitualmente mediante marcadores en vez de por una biopsia renal por lo que el diagnóstico de ERC, ya se establezca por un FG disminuido o por marcadores de daño renal, puede realizarse sin conocimiento de la causa. El principal marcador de daño renal es una excreción urinaria de albúmina o proteínas elevada. En la Tabla 4 se exponen los estadios de la ERC y en la Tabla 5 las acciones a llevar a cabo en cada situación.

Tabla 5. Plan de actuación en los distintos estadios de enfermedad renal crónica

Estadio	Descripción	Plan de actuación
-----	Situaciones de riesgo de enfermedad renal crónica (ver Tablas 4 y 11)	Despistaje periódico de enfermedad renal crónica y manejo adecuado de cada situación de riesgo para prevenir la enfermedad renal
1	Daño renal con FG ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	Diagnóstico y tratamiento adecuado a cada causa; tratamiento de las condiciones comórbidas; tratamiento para frenar la progresión de la enfermedad renal. Prevención cardiovascular
2	Daño renal con FG 60-89 ml/min/1,73 m ²	Igual que el anterior y estimación de la progresión de la enfermedad renal
3	FG 30-59 ml/min/1,73 m ²	Igual que el anterior y evaluación y tratamiento de las complicaciones de la enfermedad renal crónica. Prevención cardiovascular
4	FG 15-29 ml/min/1,73 m ²	Igual que el anterior y preparación, si procede, del tratamiento renal sustitutivo
5	FG < 15 ml/min/1,73 m ²	Tratamiento renal sustitutivo si procede y prevención cardiovascular

FG, filtrado glomerular.

Las bases de esta propuesta de definición y clasificación son las siguientes:

- 1) La ERC se define como una función renal disminuida (FG o aclaramiento de creatinina disminuidos) o como la presencia de daño renal durante al menos 3 meses (Evidencia C).
- 2) El daño renal o el nivel de función renal, independientemente de la causa de la enfermedad renal, determinan el estadio de la clasificación (Evidencia C).
- 3) Cada paciente debería tener un plan de actuación clínica basado en el estadio de la enfermedad (Evidencia C)
- 4) Las fórmulas para la estimación de la función renal, como la ecuación abreviada del estudio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) o la fórmula de Cockcroft-Gault, son una herramienta útil para estimar el filtrado glomerular y deberían utilizarse en la práctica clínica (Evidencia B).

- 5) La creatinina sérica no debería utilizarse como parámetro único en la valoración de la función renal (Evidencia A).
- 6) El aclaramiento de creatinina convencional no provee una estimación más precisa del filtrado glomerular que las fórmulas (Evidencia B).
- 7) En la mayoría de las circunstancias la proteinuria puede valorarse en una muestra aislada de orina (Evidencia B).

Bibliografía básica

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39 (suppl 1): S1-266, 2002.
2. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 139: 137-147, 2003.
3. Keane WF, Eknoyan G: Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 33: 1004-1010, 1999.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un importante problema de salud pública. La manifestación más avanzada de la ERC, la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) y la consiguiente necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis o trasplante renal, presenta una incidencia y una prevalencia crecientes en las últimas décadas. La visión epidemiológica de la ERC ha cambiado notablemente. Restringida inicialmente a patología de incidencia baja como las enfermedades renales clásicas, en la actualidad la ERC afecta a un porcentaje significativo de la población debido fundamentalmente a que sus causas principales residen en trastornos de alta prevalencia como el envejecimiento, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes y la enfermedad vascular.

En el año 2002, la *National Kidney Foundation* estadounidense publicó a través del proyecto K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) una serie de guías de práctica clínica sobre la evaluación, clasificación y estratificación de la ERC^{25,26}. Los primeros objetivos de esta iniciativa fueron la definición de la ERC, la clasificación en estadios y la evaluación de los métodos de estudio de la ERC. En las Tablas 4 a 6 se exponen los estadios para la clasificación de la ERC y se detallan los objetivos de las guías K/DOQI de 2002. La finalidad principal de la propuesta de definición y de clasificación en estadios de la ERC es prevenir las complicaciones o, al menos, retrasar su aparición mediante el diagnóstico precoz y el manejo terapéutico apropiado. Las guías K/DOQI otorgan un protagonismo especial a la enfermedad cardiovascular reconociendo que las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de morbilidad en el paciente con ERC y que la ERC constituye muy probablemente un factor de riesgo principal de enfermedad cardiovascular.

Tabla 6. Objetivos principales de las guías K/DOQI 2002^{25,26}.

- Definir ERC
- Clasificar la ERC en estadios independientemente de la causa subyacente
- Unificar criterios de definición y clasificación de la ERC
- Evaluar los métodos de laboratorio utilizados en el estudio de la ERC
- Asociar los estadios de función renal con las complicaciones de la ERC
- Estratificar el riesgo de progresión de la ERC
- Estratificar el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares

K/DOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; ERC, enfermedad renal crónica.

DEFINICIONES

La ERC se define como una disminución en la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) o un aclaramiento de creatinina estimado $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, o como la presencia de daño renal en ambos casos de forma persistente durante al menos 3 meses. El daño renal se diagnostica habitualmente mediante marcadores en vez de por una biopsia renal por lo que el diagnóstico de ERC, ya se establezca por un FG disminuido o por marcadores de daño renal, puede realizarse sin conocimiento de la causa. El principal marcador de daño renal es una excreción urinaria de albúmina o proteínas elevada⁹¹. En la Tabla 7 se exponen las situaciones consideradas como daño renal.

El término insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), sinónimo en nuestro medio del anglosajón *end stage renal disease*, se ha utilizado fundamentalmente para referirse a la situación subsidiaria de iniciar tratamiento sustitutivo de la función renal y se corresponde en la clasificación actual con ERC estadio 5.

Tabla 7. Situaciones consideradas como daño renal para el diagnóstico de enfermedad renal crónica* ^{25,26}

- 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
 - Alteraciones en pruebas de imagen

** Para que un marcador de daño renal establezca el diagnóstico de enfermedad renal crónica la anomalía tiene que ser persistente durante al menos 3 meses.*

ESTADIOS EVOLUTIVOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Como se ha citado antes, en la Tabla 4 se expone la clasificación de la ERC en estadios propuesta en las guías K/DOQI del año 2002. Aunque los métodos de medida de la función renal se tratarán en el capítulo 3, cabe adelantar que las guías K/DOQI proponen estimar el grado de función renal mediante fórmulas como la ecuación modificada del estudio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) o la fórmula de Cockcroft-Gault.

En el estadio 1, daño renal con FG normal o aumentado ($\text{FG } 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), la ERC se establece por la presencia de alguno de los datos de daño renal expuestos en la Tabla 7. Situaciones representa-

tivas de este estadio son los casos con microalbuminuria o proteinuria persistente con FG normal o aumentado o el hallazgo ecográfico de una enfermedad poliquística con FG normal o aumentado.

El estadio 2 corresponde a situaciones de daño renal acompañadas de una reducción ligera del FG (FG entre 60 y 89 ml/min/1,73 m²). La detección de un FG ligeramente disminuido puede ser frecuente en ancianos. En la tercera edición de la NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) prácticamente un 75% de los individuos mayores de 70 años presentaron un FG estimado < 90 ml/min/1,73 m² ⁹². 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 ^{25,26,91,93-95}.

El estadio 3 de la ERC es una disminución moderada del FG (FG entre 30-59 ml/min/1,73 m²). 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 conjuntamente con un especialista si el médico que ha diagnosticado la enfermedad no puede asumir la evaluación y el tratamiento ^{25,26,96}.

El estadio 4 es una disminución grave del FG (FG entre 15 y 29 ml/min/1,73 m²). 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 ^{25,26}. Como se comentará en el capítulo 7, la remisión tardía del paciente al nefrólogo es un problema frecuente y con grave repercusión en el pronóstico ⁹⁷⁻⁹⁹.

Tabla 8. Prevalencia de enfermedad renal crónica en la población no institucionalizada mayor de 20 años en Estados Unidos⁹²

Estadio		Prevalencia (%)
1	Daño renal con FG ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	3,3
2	Daño renal con FG 60-89 ml/min/1,73 m ²	3,0
3	FG 30-59 ml/min/1,73 m ²	4,3
4	FG 15-29 ml/min/1,73 m ²	0,2
5	FG < 15 ml/min/1,73 m ²	0,2
Total		11,0

FG, filtrado glomerular.

Tabla 9. Prevalencia de las distintas categorías de función renal según el método utilizado y por grupos de edad en la población no institucionalizada mayor de 20 años en Estados Unidos⁹²

FG estimado por la fórmula abreviada del estudio MDRD					
Edad (años)	N	Categoría del FG (ml/min/1,73 m ²)			
		≥ 90	60-89	30-59	15-29
Total	15.600*	64,3	31,2	4,3	0,2
20-39	6.263	86,0	13,7	0,21 [†]	‡
40-59	4.182	55,7	42,4	1,8	‡
60-69	2.190	38,6	53,8	7,1	0,46 [†]
≥ 70	2.965	25,6	48,5	24,6	1,3

CCr estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault					
Edad (años)	N	Categoría del CCr (ml/min/1,73 m ²)			
		≥ 90	60-89	30-59	15-29
Total	15.559*	70,2	22,8	6,6	0,4
20-39	6.257	95,5	4,4	‡	‡
40-59	4.174	72,1	27,0	0,8	‡
60-69	2.183	26,4	63,2	10,1	0,37 [†]
≥ 70	2.945	5,1	45,8	46,1	3,1

FG, filtrado glomerular; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; CCr, aclaramiento de creatinina.
 Los datos están expresados en porcentajes.
 * Excluidos los individuos con FG o CCr < 15 ml/min/1,73 m², aproximadamente 0,2% y 0,4% respectivamente.
 † Estimación basada en menos de 30 individuos.
 ‡ Celdas con menos de 10 observaciones.

El estadio 5 de la ERC es un FG < 15 ml/min/1,73 m² y se denomina también fallo renal (*kidney failure*). La valoración de la indicación del tratamiento renal sus-

Tabla 10. Datos principales de los estudios sobre prevalencia de la enfermedad renal crónica en España

Primer autor, año	N	Características básicas del estudio	Prevalencia (%) de FG < 60 ml/min/1,73 m ²	Prevalencia (%) de CCr < 60 ml/min
Otero, 2003 ¹⁰⁵	1.059	Estudio en Ourense Población general mayor de 18 años	13,1	17,8
Simal, 2004 ¹⁰⁶	476	Análisis del estudio Horteiga en Valladolid Población general mayor de 14 años	7,5	8,5
Gorostidi, 2004 ¹⁰⁷	343	Estudio en Asturias Población general mayor de 60 años	18,4	30,7

CCr, aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault; FG, filtrado glomerular estimado por la fórmula abreviada del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

tutativo es perentoria, especialmente cuando se presentan síntomas o signos urémicos^{25,26,100}.

PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La descripción clásica de la epidemiología de la ERC se ha restringido a la información sobre la IRCT en tratamiento renal sustitutivo procedente de los registros de diálisis y trasplante. Sucesivos informes del *United States Renal Data System* (USRDS) han documentado un aumento de la incidencia y prevalencia de IRCT en Estados Unidos en las últimas dos décadas. La incidencia actual se sitúa en los varones en 404 casos por millón de población y en las mujeres en 280 casos por millón de población. Se estima que la prevalencia de IRCT en tratamiento sustitutivo puede duplicarse en la década presente¹⁰¹. En Europa, donde la incidencia de IRCT es claramente inferior a la de Estados Unidos, se ha detectado un incremento anual cercano al 5% de pacientes en diálisis o con un trasplante renal¹⁰². En nuestro país la incidencia de IRC en tratamiento sustitutivo se sitúa en 126 casos por millón de población, observándose también la especial repercusión de la edad avanzada, la HTA, la enfermedad vascular y la diabetes¹⁰³.

Sin embargo, la epidemiología de estadios anteriores de ERC ha sido menos estudiada. El citado análisis de la tercera edición de la NHANES describió que la prevalencia de la ERC en población adulta no institucionalizada en Estados Unidos fue del 11%, estimándose que por cada caso de IRCT puede haber 100 individuos con ERC en estadios anteriores. En la Tabla 8 se detalla la prevalencia de cada estadio de ERC y en la Tabla 9 la distribución de las prevalencias de las distintas categorías del FG o aclaramiento de creatinina estimados según la edad⁹². La prevalencia de ERC en España

está en estudio en la actualidad¹⁰⁴. Estudios preliminares y análisis *post hoc* de bases de datos poblacionales indican que la prevalencia de ERC estadios 3, 4 y 5 (función renal < 60 ml/min/1,73 m²) puede estar, según el método utilizado para la estimación de la función renal, entre el 7,5% y el 17,8% en el conjunto de la población adulta y puede alcanzar cifras del 45% en ancianos. En la Tabla 10 se exponen los datos básicos de estos estudios¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ

El diagnóstico precoz de la ERC en estadios 1 y 2 resulta fundamental para la posible prevención de la pérdida de función renal y de las complicaciones cardiovasculares¹⁰⁸. El diagnóstico precoz se basa en la realización de las pruebas complementarias básicas para poder establecer el diagnóstico y el estadio de la ERC independientemente de la causa. Las exploraciones complementarias básicas son tres: 1) determinación de la creatinina sérica y la correspondiente estimación del FG o del aclaramiento de creatinina mediante una fórmula (ver capítulo 3), 2) determinación del índice albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina, y 3) análisis del sedimento urinario mediante una tira reactiva o la técnica clásica de microscopía óptica. Estas exploraciones complementarias deben realizarse en todos los casos en que exista un riesgo aumentado de ERC y que se exponen en la Tabla 11. Respecto a esta evaluación básica y como se comentará en el capítulo 3, las guías K/DOQI 2002 establecen un grado de recomendación A para la estimación del FG o del aclaramiento de creatinina mediante fórmulas y para la determinación de la proteinuria o albuminuria en una muestra aislada de orina^{25,26}. El nivel de evidencia de estas recomendaciones (fórmulas para la estimación del FG) deberá

Tabla 11. Situaciones de riesgo aumentado de enfermedad renal crónica

- Edad ≥ 60 años
- Hipertensión arterial
- Diabetes
- Otros factores de riesgo cardiovascular como obesidad, dislipemia y tabaquismo
- Enfermedad cardiovascular
- Antecedentes familiares de enfermedad renal crónica
- Trasplante renal
- Masa renal reducida
- FG o CCr estimados levemente disminuidos, entre 60 y 89 ml/min/1,73 m²
- Enfermedades autoinmunes
- Infecciones sistémicas
- Infecciones urinarias
- Litiasis urinarias
- Enfermedades obstructivas del tracto urinario
- Toxicidad por fármacos, sobre todo antiinflamatorios no esteroideos
- Bajo peso al nacer
- Nivel socioeconómico bajo
- Minorías raciales

CCr, aclaramiento de creatinina; FG, filtrado glomerular.

Tabla 12. Factores de riesgo para la enfermedad renal crónica

Factores de susceptibilidad	Factores que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica	<ul style="list-style-type: none"> - Edad > 60 años - Historia familiar de enfermedad renal - Masa renal disminuida - Bajo peso al nacer - Raza afroamericana - Diabetes* - Hipertensión arterial*
Factores iniciadores	Factores implicados en el inicio del daño renal	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades autoinmunes - Infecciones urinarias - Fármacos nefrotóxicos - Diabetes* - Hipertensión arterial*
Factores de progresión	Factores que determinan la progresión de la enfermedad renal	<ul style="list-style-type: none"> - Proteinuria persistente - HTA mal controlada* - Diabetes con mal control* - Tabaco* - Dislipemia* - Anemia - Enfermedad cardiovascular asociada - Diferir el envío al especialista de Nefrología

Modificada de Levey y cols.²⁵

*Factores de riesgo cardiovasculares "potencialmente" modificables.

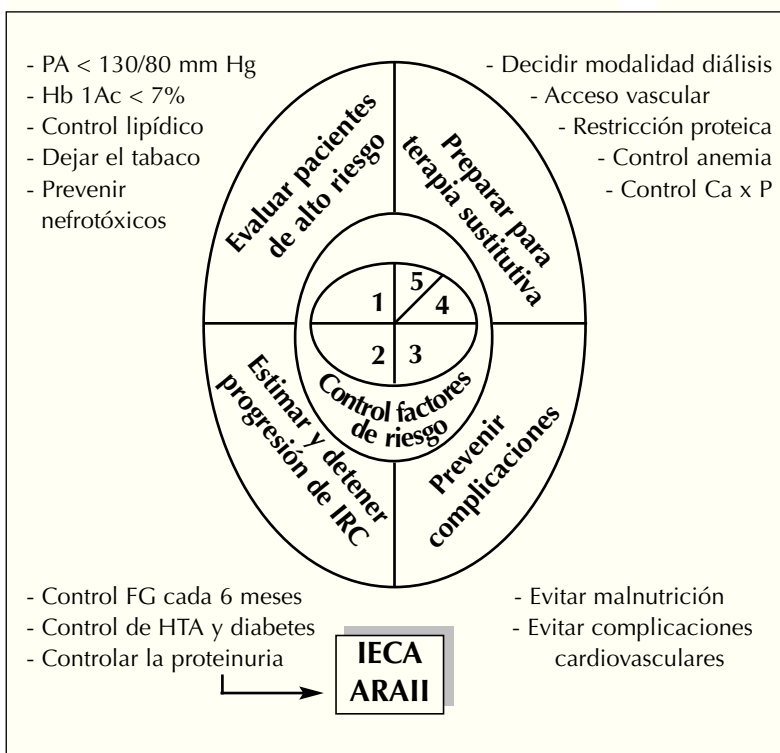


Fig. 7.—Estadios de la enfermedad renal crónica. Estrategias para frenar su progresión.

establecerse en el futuro mediante ensayos epidemiológicos de diseño prospectivo que abarquen tanto la progresión de la enfermedad renal como el riesgo vascular asociado.

FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En las Tablas 11 y 12 se exponen las situaciones y factores que confieren un riesgo aumentado de ERC. En la Figura 7 se resumen las estrategias de actuación terapéutica en cada uno de los estadios de la ERC.

Las guías K/DOQI establecen distintos niveles de responsabilidad de estas y otras situaciones en cuanto a su capacidad de facilitar, iniciar o empeorar la ERC. En estudios recientes se ha analizado el papel de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en la aparición y desarrollo de la ERC. En un análisis del *Framingham Heart Study* la presencia de estos factores de riesgo, especialmente la edad, HTA, diabetes, HDL-colesterol bajo y el consumo de tabaco fueron predictores de aparición de ERC durante el seguimiento de 18,5 años de duración de una cohorte de base poblacional de indivi-

duos sin ERC en el inicio de la observación⁶⁵. En un análisis del estudio HOPE (*Heart Outcomes and Prevention Evaluation*), que incluyó pacientes de alto riesgo cardiovascular establecido por la presencia de una enfermedad cardiovascular previa o de diabetes asociada a otros factores de riesgo, la presencia de éstos predijo la aparición de microalbuminuria y el empeoramiento de una ERC previa evaluada como paso de microalbuminuria a proteinuria¹⁰⁹.

SUMARIO

La clasificación de la ERC propuesta por las guías K/DOQI 2002, y adoptada en esta Guía Española sobre conexión entre la enfermedad renal y la cardiovascular, está basada en maniobras diagnósticas sencillas y ampliamente aplicables, lo que permite establecer un determinado grado de afectación renal independientemente de la causa que lo haya originado. Este sistema debería llevar a la actitud terapéutica apropiada para la prevención del deterioro de la función renal y para la prevención cardiovascular.