

Importancia de la detección de la enfermedad renal oculta en pacientes hipertensos

Lorenzo Fácila^a, Vicente Bertomeu-González^b, Vicente Bertomeu^b, José R. González-Juanatey^c, Pilar Mazón^c y Pedro Morillas^b, en representación de los investigadores del estudio RICAR

^aServicio de Cardiología. Hospital Provincial de Castellón. Castellón. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital de San Juan de Alicante. San Juan de Alicante. Alicante. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

Introducción y objetivos. La enfermedad renal oculta (ERO) es una entidad que define los estadios más iniciales de insuficiencia renal y no se detecta con los métodos usados habitualmente. El objetivo es determinar la prevalencia de ERO en los pacientes hipertensos en consultas de cardiología y su relación con los distintos factores de riesgo y tratamientos cardiovasculares.

Métodos. Estudio observacional, transversal, retrospectivo y multicéntrico que se llevó a cabo en 1.214 hipertensos de consultas de cardiología.

Resultados. Se analizó a 1.190 pacientes (98%). El filtrado glomerular (FG) fue calculado (MDRD) por el cardiólogo responsable en el 11% de los pacientes. Tras su determinación a posteriori, el 9,5% presentaba ERO, más probablemente mujeres, con más edad, más antecedentes de dislipemia, diabetes, sedentarismo y fibrilación auricular y más años de evolución de la hipertensión que los pacientes sin disfunción, y menos antecedentes de dislipemia, diabetes y sedentarismo que aquellos con disfunción. En cuanto al manejo terapéutico, fueron escasas las diferencias. La detección de ERO por debajo de 50 años fue del 2,9% (2 de 68); entre 50 y 60 años, el 3,3% (7 de 210); entre 60 y 70, el 9,3% (37 de 398), y por encima de 70 años, el 13,5% (70 de 518).

Conclusiones. Casi un 10% de los pacientes hipertensos controlados por cardiólogos están infradiagnosticados en cuanto a disfunción renal moderada se refiere, con lo que no se detecta a una población con riesgo cardiovascular intermedio. Por ello es recomendable la utilización de fórmulas para determinar el FG, sobre todo en mujeres y pacientes mayores.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Disfunción renal. Enfermedad cardiovascular.

Este estudio ha sido realizado a través de la Sección de Hipertensión de la SEC y financiado mediante una beca irrestricta de Bristol-Myers-Squibb.

Correspondencia: Dr. L. Fácila Rubio.
Servicio de Cardiología. Hospital Provincial de Castellón.
Avda. Dr. Clara, 19. 12002 Castellón de la Plana. España.
Correo electrónico: lfacila@gmail.com

Recibido el 28 de abril de 2008.

Aceptado para su publicación el 6 de noviembre de 2008.

Importance of Recognizing Occult Renal Disease in Hypertensive Patients

Introduction and objectives. Occult renal disease (ORD) is a condition that characterizes the early stages of renal failure and which cannot be detected by routine monitoring. The aims of this study were to determine the prevalence of ORD in hypertensive patients attending cardiology outpatient clinics and to identify its relationship with specific cardiovascular risk factors or treatment.

Methods. A cross-sectional, retrospective, multicenter observational study was carried out in 1214 hypertensive patients attending cardiology outpatient clinics.

Results. Data from 1190 patients (98%) were analyzed. In 11%, the glomerular filtration rate (GFR) was calculated by the attending cardiologist using the Modification of Diet in Renal Disease equation. Overall, 9.5% of patients were found to have ORD. Affected patients were more likely to be female, to be older, to have a history of dyslipidemia, diabetes, a sedentary lifestyle or atrial fibrillation or a long history of hypertension compared with those without ORD, but were less likely to have a history of dyslipidemia, diabetes or a sedentary lifestyle than those with renal failure. There was no significant difference in treatment. Moreover, ORD was observed in 2.9% (two of 68) of those aged under 50 years, in 3.3% (seven of 210) aged 50-60 years, in 9.3% (37 out of 398) aged 60-70 years and in 13.5% (70 out of 518) aged over 70 years.

Conclusions. Almost 10% of hypertensive patients reviewed by a cardiologist had moderate renal dysfunction that had not been investigated. They represent an unrecognized population with an intermediate cardiovascular risk. Consequently, it is recommended that the GFR should be calculated, especially in women and older patients.

Key words: Arterial hypertension. Renal dysfunction. Cardiovascular disease.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

ERO: enfermedad renal oculta.

FG: filtrado glomerular.

IR: insuficiencia renal.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal (IR) crónica se define como una disminución de la función renal determinada por un filtrado glomerular (FG) o por un aclaramiento de creatinina estimado < 60 ml/min/1,73 m² o como la presencia de daño renal mantenido durante al menos 3 meses¹. Esta definición, además, permite estratificar diferentes estadios de IR según los niveles de FG. El método de referencia utilizado es la medida del aclaramiento de creatinina en orina de 24 h, pero dicha determinación muchas veces ofrece resultados muy erróneos motivados habitualmente por errores en la recogida de la orina. Por ello, en la práctica clínica diaria, la valoración de la función renal se suele hacer según las cifras de creatinina sérica, aun sabiendo que hay muchos factores, sobre todo la edad, el sexo y la masa muscular, que pueden influir en su concentración^{2,3}, lo que hace que sea una burda aproximación a la función renal real. No es poco frecuente encontrar una función renal disminuida en sujetos con menor masa muscular, con menos peso o edad avanzada a pesar de cifras de creatinina aparentemente normales. Sin embargo, en los últimos años se han validado distintos métodos basados en ecuaciones predictivas que toman en consideración la creatinina sérica, el sexo, la edad y el peso del paciente^{4,5}. Estas ecuaciones han demostrado ser las más fiables para estimar el FG en numerosos estudios realizados en gran número de pacientes, entre ellos un gran estudio europeo recientemente publicado⁶, y permiten estimar la disfunción renal en estadios más iniciales aun cuando la creatinina es normal.

La enfermedad renal oculta (ERO) es una entidad que define los estadios más iniciales de IR y no se detecta con los métodos usados habitualmente (creatinina sérica). Se trata de pacientes con creatinina dentro de los rangos de la normalidad pero con una alteración del FG, y probablemente también con riesgo incrementado.

El objetivo del siguiente trabajo es determinar cuál es la prevalencia de ERO en los pacientes hipertensos vistos en consultas de cardiología y su relación con los distintos factores de riesgo cardiovascular clásicos y con el tratamiento pautado, comparando dicha entidad con la función renal normal o la IR ya conocida.

MÉTODOS**Diseño**

Se trata de un estudio observacional, transversal, retrospectivo y multicéntrico sin intervención farmacológica que se llevó a cabo en 1.214 pacientes hipertensos reclutados de forma consecutiva en consultas de cardiología. Participaron en total 124 centros en España elegidos aleatoriamente (hospitalarios y extrahospitalarios) con representación de todas las comunidades autónomas, en los que cada investigador (previamente instruido) incluyó a los últimos 10 pacientes vistos en la consulta con el diagnóstico de hipertensión arterial, que cumplieren los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Los criterios de inclusión fueron: edad superior a 18 años y diagnóstico confirmado de hipertensión arterial según las guías actuales de práctica clínica⁷; los criterios de exclusión fueron: pacientes con enfermedad renal con creatinina sérica > 2 mg/dl, pacientes hospitalizados y aquellos con una expectativa de vida < 3 meses. El estudio fue aprobado por el comité ético independiente del hospital de referencia.

Recogida de datos

Se recogieron mediante un cuestionario los siguientes datos: edad, sexo, peso, estatura, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo activo (si fuma o ha fumado durante el último año al menos un cigarrillo), obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥ 30), sedentarismo (si el paciente no camina o no hace ejercicio mínimo de 30 min 3 días a la semana), presencia de enfermedades cardiovasculares o los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. Además se tomaron medidas antropométricas de talla, peso, IMC y perímetro abdominal.

La presencia de hipertrofia ventricular izquierda se definió según los criterios electrocardiográficos de Sokolow-Lyon (suma de onda R en V5-6 + onda S en V1 > 35 mm). Los datos bioquímicos se obtuvieron a partir de la última analítica realizada en los 6 meses previos a la recogida de datos. En el caso del FG, se realizaron los análisis estadísticos a partir de los valores calculados mediante la fórmula MDRD, lo que permitió el análisis del 87% de los pacientes, frente al 11% de los pacientes con FG aportado por el investigador. Se definió disfunción renal cuando el paciente presentaba una creatinina $\geq 1,3$ mg/dl o una determinación de FG por parte del médico reclutador < 60 ml/min/1,73 m². Se consideró enfermedad renal oculta (ERO) a los pacientes que sin diagnóstico de disfunción renal presentaban una FG < 60 ml/min/1,73 m² (determinada después a partir de la creatinina), y

se consideró función renal normal, por lo tanto, cuando el FG era ≥ 60 ml/min/1,73 m².

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar y se compararon mediante el test ANOVA para datos no apareados o el test de Welch si la homoscedasticidad de las varianzas era significativamente diferente. La normalidad de la distribución se comprobó mediante los gráficos de tallo y hojas. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes de la población a estudio y se compararon mediante el test de la χ^2 .

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error tipo I o un error alfa $< 0,05$. Para el análisis se utilizó el paquete informático SPSS versión 15.

RESULTADOS

De los 1.214 pacientes recogidos, se analizó a 1.190 (98%), ya que el resto no cumplía alguno de los criterios de inclusión o exclusión. La media de edad de los pacientes analizados fue 67 ± 10 años, con un 40% de mujeres, un 34% de diabéticos y un 59% de dislipémicos. El 15,7% tenía antecedentes de tabaquismo; el 56,1%, de sedentarismo; el 65% de los varones y el 21% de las mujeres presentaban obesidad abdominal, y el 20,8%, de enfermedad cardiovascular establecida (insuficiencia cardiaca el 18,5%, fibrilación auricular el 25,3%, hipertrofia ventricular izquierda por ECG el 32,6%, cardiopatía isquémica el 44,5%, accidente cerebrovascular el 6,8% y arteriopatía periférica el 12,6%). El 19,7% de los pacientes con hipertensión se trataba con un fármaco, el 33,4% con dos, el 29,2% con tres y el 17,7% con más de tres.

Determinación del FG

El FG fue calculado por el cardiólogo responsable en el 11% de los pacientes (el 55,7% con la fórmula de Cocroft-Gault, el 32,8% con MDRD y el 11,5% con otro método). Con el cálculo del FG mediante MDRD a posteriori, se obtuvieron los siguientes resultados: el 70,5% de los pacientes presentaban función renal normal; el 9,5%, ERO y el 20%, disfunción renal ya conocida (fig. 1).

Tal y como se aprecia en la tabla 1, los pacientes con ERO tenían más probabilidad de ser mujeres, más edad, más antecedentes de dislipemia, diabetes, sedentarismo y fibrilación auricular y más años de evolución de la HTA que los pacientes con función renal normal, y menos antecedentes de dislipemia, diabetes y sedentarismo que aquellos con disfunción renal.

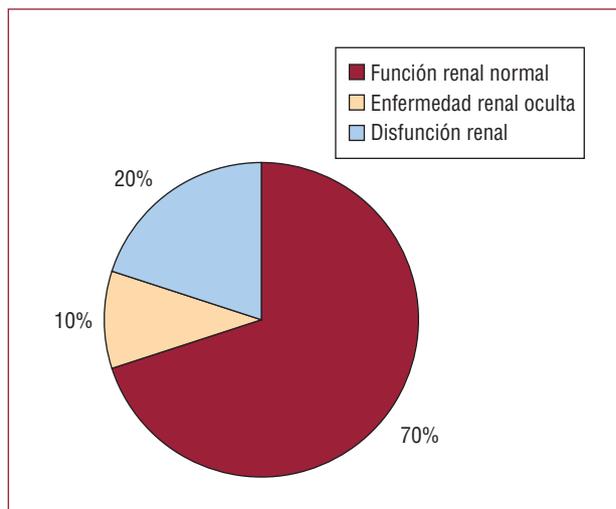


Fig. 1. Distribución de la población según la alteración de la función renal.

En cuanto al manejo terapéutico, son escasas las diferencias en cuanto al uso de tiacidas, antagonistas de los canales del calcio, antagonistas de la angiotensina, bloqueadores alfa e inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina en relación con el grado de disfunción renal; sin embargo, en cuanto a la utilización de diuréticos de asa, antialdosterónicos y bloqueadores beta, se observa un incremento creciente de su uso conforme empeora el grado de función renal (tabla 2).

Como se puede ver en la figura 2, a medida que aumenta la edad aumenta la rentabilidad de la ecuación MDRD abreviada para detectar ERO. Por debajo de 50 años, el 2,9% (2 de 68) presenta ERO; entre 50 y 60 años, el 3,3% (7 de 210); entre 60 y 70, el 9,3% (37 de 398) y, por encima de 70 años, un 13,5% (70 de 518).

DISCUSIÓN

En este estudio observamos que en aproximadamente un 10% de los pacientes hipertensos seguidos por cardiología están infradiagnosticados en cuanto a la disfunción renal moderada se refiere (FGE < 60 ml/min/1,73 m²). Dicha detección de disfunción renal desde estadios más precoces (incluso cuando las cifras de creatinina son normales) es muy importante, ya que no sólo obliga a un ajuste preciso en la dosificación de numerosos fármacos (digoxina, bloqueadores beta, anticoagulantes, etc.) y vigilancia de la posible aparición de efectos tóxicos, sino que *per se* constituye un factor de riesgo de morbimortalidad cardiovascular en población general, en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (hipertensos, diabéticos) y en pacientes con enfermedad cardiovascular ya establecida^{7,8}, demostrándose una clara relación in-

TABLA 1. Diferencias epidemiológicas entre los distintos subgrupos según la función renal

	FRN (n = 839)	ERO (n = 113)	DR (n = 238)	Tendencia, p
Edad (años)	65,3 ± 10,4*	70,9 ± 8,3	71,1 ± 8,9	< 0,001
Varones, n (%)	556 (67)*	3 (2,6)	151 (63,7)*	< 0,001
Peso (kg)	79,9 ± 14,7*	74,7 ± 12,3	77,7 ± 11,9	0,001
Talla (cm)	165,6 ± 9,3*	159,8 ± 7,2	164,8 ± 9,2	0,05
IMC	29,1 ± 5,1	29,2 ± 4,4	28,7 ± 4,1	NS
Perímetro abdominal (cm)	99,4 ± 13,8	96,4 ± 14,4	97,3 ± 16,7	NS
Años de HTA	8,2 ± 6,6*	8,9 ± 5,8	9,9 ± 7,2	0,021
Dislipemia (%)	47,9	48,3	56,7*	0,014
Diabetes mellitus (%)	29*	37,1	42	< 0,001
Tabaquismo (%)	17,1	4,3	17,6	NS
Sedentarismo (%)	53,1*	62,1	66,9	0,001
Antecedentes familiares (%)	20,6	17,2	25,3	NS
Antecedentes de CI (%)	38,2	25,1	44,5	NS
Angina (%)	27,8	21,6	36,3	NS
IAM (%)	22,4	11,2	27,3	NS
Revascularización (%)	22	12,9	23,7	NS
FA (%)	21,6*	33,6	34,7	0,01
Ictus (%)	6,1	7,8	9	NS
Arteriopatía periférica (%)	11,4	10,3	18*	0,025
PAS media (mmHg)	145,2 ± 18,3	145 ± 17,6	142,3 ± 17,9	NS
PAD media (mmHg)	83,9 ± 11,4	83,4 ± 11,7	83 ± 11,9	NS
MDRD (ml/min/1,73 m ²)	83,43 ± 19,5	52,3 ± 4,6	47,1 ± 11,8	< 0,001
Creatinina (mg/dl)	1,1 ± 0,86*	1,29 ± 0,92	1,51 ± 0,33*	< 0,001
HVI (mm)	25,5 ± 9,9	27,5 ± 9,3	28,7 ± 11,4	0,005

CI: cardiopatía isquémica; DR: disfunción renal; ERO: enfermedad renal oculta; FA: fibrilación auricular; FRN: función renal normal; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda, en milímetros de la suma de Sokolow; IAM: infarto agudo de miocardio; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

*En algunas variables no hay diferencias entre los tres subgrupos a pesar que la p para la tendencia es < 0,05; en estos casos se expresa mediante asterisco qué grupo presenta diferencias con los pacientes con ERO.

TABLA 2. Diferencias de tratamiento entre los distintos subgrupos según la función renal

	FRN (n = 839)	ERO (n = 113)	DR (n = 238)	Tendencia, p
Sin tratamiento (%)	1,9	0	1,2	NS
Tiacidas (%)	24,2	34,5	28,2	NS
Espironolactona (%)	6,8	7,8	13,9	0,001
Diuréticos de asa (%)	15,9	28,4	35,5	< 0,001
Antagonistas de los canales del calcio (%)	29,2	32,8	27,3	NS
Bloqueadores beta (%)	46,8	47,4	58	0,003
ARA-II (%)	41,5	50,9	46,1	NS
Bloqueadores alfa (%)	5,8	4,3	4,1	NS
IECA (%)	38,2	34,5	38,8	NS

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; DR: disfunción renal; ERO: enfermedad renal oculta; FRN: función renal normal; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

versa entre la función renal inicial y los riesgos posteriores de muerte y complicaciones^{9,10}.

En un estudio de prevalencia en pacientes de atención primaria, Otero et al¹¹ detectaron un 13% de ERO utilizando la ecuación MDRD en 1.059 personas mayores de 18 años; también Duncan et al¹² detectaron una IR oculta en un 15,2% de 2.781 pacientes canadienses ambulatorios, utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault y un umbral de FG de 50 ml/min. En nuestro estudio estas cifras son menores ya que, a diferencia de los estudios previos,

hemos considerado estrictamente a los pacientes a los que el cardiólogo no determinó la función renal mediante ningún método y en el análisis posterior presentaban disfunción renal moderada (FGE < 60 ml/min/1,73 m²), es decir, pacientes con enfermedad renal claramente inadvertida para el cardiólogo (escondida), mientras que en el resto de los estudios la alteración de la función renal detectada por el médico responsable (en pacientes con creatinina normal y antes del análisis conjunto posterior) no fue tenida en cuenta.

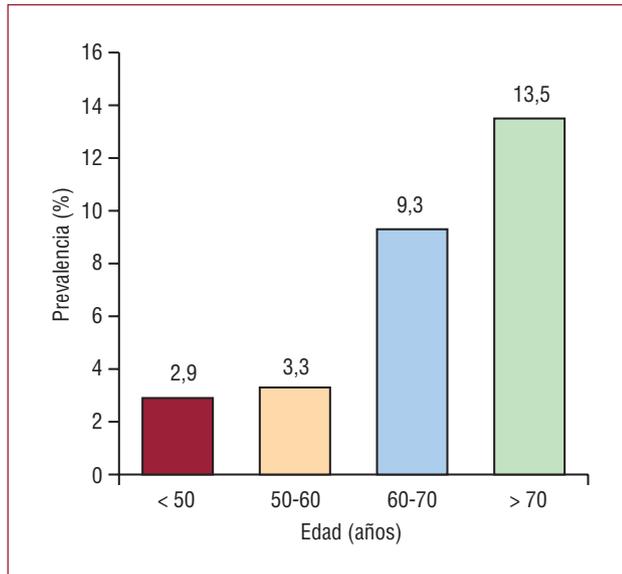


Fig. 2. Prevalencia de la enfermedad renal oculta según la edad de la población estudiada.

La «puesta en evidencia» de dichos pacientes es muy importante en la práctica diaria, puesto que se trata de individuos que presentan más factores de riesgo que los que tienen función renal normal y menos que aquellos con nefropatía conocida de disfunción renal (tabla 1). Por ello las guías de la Sociedad Española de Nefrología y Cardiología recomiendan determinar sistemáticamente el FG a partir de fórmulas que contengan la creatinina y otros parámetros (edad y sexo fundamentalmente), e incluso, si es posible, implementar estos datos en los laboratorios para que los suministren de forma automática junto con la creatinina¹³, no sólo para así detectar a estos pacientes con riesgo cardiovascular intermedio, sino porque las alteraciones moderadas o severas de la función renal (FGE < 60 ml/min/1,73 m²) constituyen por sí solas un factor de riesgo cardiovascular independiente¹⁴, y así realizar un tratamiento adecuado, evitar un deterioro aún mayor de dicha disfunción renal y estratificar correctamente al paciente. En nuestro caso, los pacientes con ERO fueron tratados, desde el punto de vista farmacológico (con excepción de diuréticos de asa y espironolactona), de una forma similar a los que no presentaban dicha alteración, y esto puede deberse a este desconocimiento por parte del cardiólogo responsable. En cuanto al uso de antialdosterónicos, se ha observado un incremento conforme empeora la función renal, y esto ha de tenerse muy en cuenta, ya que pueden deteriorar más la función renal y producir efectos indeseables muy graves, por lo que se recomienda determinar el FG antes de iniciar dichas terapias.

El uso de dichas fórmulas resulta más útil en las mujeres y cuanto mayor sea el paciente (fig. 2). Esto se debe fundamentalmente a que presentan una masa muscular reducida, y se observan cifras de creatinina que, aun siendo «normales» para los valores de referencia del laboratorio, ocultan una verdadera IR^{12,15}.

Las limitaciones de este estudio son las inherentes a cualquier estudio observacional y transversal que no permite una estratificación ni un seguimiento para establecer conclusiones en cuanto al riesgo. Por otro lado, los datos recogidos en el CRD que de alguna manera pueden influir en la presencia de ERO están limitados (no se puede establecer el grado de HTA que tenían los distintos grupos de pacientes ni el grado de repercusión cardiovascular de la HTA ni la relación con el tipo de tratamiento), y los datos analíticos pueden no reflejar fielmente la función renal actual del paciente (recogidos en los últimos 6 meses).

CONCLUSIONES

Aproximadamente un 10% de los pacientes hipertensos controlados por cardiólogos están infradiagnosticados en cuanto a disfunción renal moderada se refiere, con lo que no se detecta a una población que presenta más factores de riesgo cardiovascular y en la que el manejo farmacológico no se realiza adecuadamente. Por ello es muy recomendable detectar dicha disfunción renal de manera precoz mediante fórmulas basadas en creatinina, sexo y edad y que tienen una alta rentabilidad, sobre todo en mujeres y pacientes de edad avanzada.

AGRADECIMIENTOS

A todos los investigadores del Registro RICAR y a Claudia Filozof, Miguel Ángel Sánchez Zamorano y Natividad Gil en representación de BMS.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.* 2003;139:137-47.
2. Molitch ME, Rodman E, Hirsch CA, Dubinsky E. Spurious serum creatinine elevations in ketoacidosis. *Ann Intern Med.* 1980;93:280-1.
3. Rocci ML Jr, Vlasses PH, Ferguson RK. Creatinine serum concentrations and H₂-receptors antagonist. *Clin Nephrol.* 1984;22:214-5.
4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-70.

6. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:763-73.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
8. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9 Suppl 12:16-23.
9. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
10. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:1285-95.
11. Otero A, Abelleira A, Camba MJ, Pérez C, Armada E, Esteban J. Prevalencia de la insuficiencia renal oculta en la provincia de Ourense. *Nefrología*. 2003;23 Supl 6:26.
12. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1042-6.
13. Rodrigo Calabia E. Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria-creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal. Guías SEN. Riñón y enfermedad cardiovascular. *Nefrología*. 2004;24 Supl 6:35-46.
14. Gorostidi M. La insuficiencia renal como nuevo factor de riesgo cardiovascular. Riesgo vascular ligado a la microalbuminuria. Guías SEN. Riñón y enfermedad cardiovascular. *Nefrología*. 2004;24 Supl 6:47-61.
15. Fernández-Fresnedo G, De Francisco ALM, Rodrigo E, Piñera C, Herráez I, Ruiz JC, et al. Insuficiencia renal «oculta» por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. *Nefrología*. 2002;22:144-51.