

Estimación del filtrado glomerular en distintos niveles de función renal. Clearance de Creatinina Convencional versus Clearance Calculado a partir de Creatinina Sérica

Di Bernardo, Juan J. - Puyol, Raúl B. - Svibel de Mizdraji, Graciela R. - Miño, Claudia

Cátedra de Fisiopatología - Carrera de Bioquímica - Facultad de Cs. Exactas y Naturales y Agrimensura - UNNE.
Av. Libertad 5450 - (3400) Corrientes - Argentina.

Unidad Renal Corrientes - Gambro Healthcare
Avda. 3 de Abril N° 636 - (3400) Corrientes - Argentina.
Tel./Fax: +54 (03783) 426531 / 434128
E-Mail: urenalctes@ciudad.com.ar

ANTECEDENTES

En la práctica clínica el filtrado glomerular se valora por medio de calculos de aclaramiento (clearance) o por los niveles séricos de marcadores de filtración endógenos, de los cuales el más utilizado es la creatinina.

La creatinina es una molécula de 113 Da que proviene principalmente del metabolismo de la creatina muscular a razón de 20-25 mg/Kg/día en hombres y 15-20 mg/Kg/día en mujeres, a la que se suma en menor medida una porción que ingresa con la ingesta de carnes. Por lo tanto la producción de creatinina es proporcional a la masa muscular, siendo menor en mujeres, niños, ancianos y en personas mal nutridas. En mucho menor grado una restricción en la ingesta de carnes reduce el ingreso de creatinina.

La creatinina se filtra libremente en el glomerulo y también se secreta en el túbulo proximal, esta secreción constituye alrededor del 5% de la creatinina excretada en personas con función renal normal y aumenta en individuos con disminución del índice de filtración glomerular (IFG).

Hipotéticamente, una brusca disminución del 50% del índice de filtración glomerular, produce una caída del 50% de la excreción de creatinina, incremento de la creatininemia y consecuente aumento de la carga filtrada de creatinina⁽¹⁾ cuando la creatininemia aumenta lo suficiente como para que la carga filtrada de creatinina permita una excreción que iguale a la producción de creatinina, se alcanza una nueva situación de equilibrio. En pocas palabras, la creatininemia se duplica cada vez que el filtrado glomerular se reduce un 50%, manteniendo una excreción equivalente a la producción.

Aceptando que la creatinina es un marcador ideal de filtración y que se mantiene estable porque todo lo que se produce es excretado, su concentración sérica es inversamente proporcional al IFG.

Habitualmente se calcula el Clearance de Creatinina (Cl_{CR}) a partir de la creatinina contenida en la orina de 24hs y (asumiendo un estado de equilibrio) de una única medición de creatinina sérica: $Cl_{CR} = U_{CR} \times V / P_{CR}$ (U_{CR} : creatininuria en mg/dL, V: volumen minuto urinario en ml/min. y P_{CR} : concentración sérica de creatinina en mg/dl).

Asumiendo que la excreción de creatinina esta en equilibrio con su producción y como la producción de creatinina puede valorarse a partir de la edad, del sexo y del tamaño corporal, conociendo estas variables y el nivel sérico de creatinina puede calcularse el Clearance de Creatinina sin recolección de orina. La formula fue desarrollada por Cockcroft y Gault⁽²⁾ en 1976: $Cl_{CR} = [(140 - \text{edad}) \times \text{peso}] \div (72 \times P_{CR})$ corregida $\times 0,85$ para la mujer.

En 1993 Walser y colaboradores⁽³⁻⁴⁾ publicaron otra ecuación desarrollada a partir de pacientes con insuficiencia renal:

Para hombres IFG: $7,57 \times (1/\text{creatinina}) \times 11,3 - 0,103 \times \text{edad} + 0,096 \times \text{peso} - 6,66$

Para mujeres IFG: $6,05 \times (1/\text{creatinina}) \times 11,3 - 0,08 \times \text{edad} + 0,08 \times \text{peso} - 4,81$

Levey y Bosch⁽⁵⁾ desarrollaron para el estudio MDRD (*modificación de la dieta en la enfermedad renal*) por regresión escalonada, ecuaciones que consideran además el BUN (Nitrógeno Ureico Sanguíneo) y el nivel sérico de Albúmina, la más utilizada es la N° 7: IFG: $170 \times P_{CR}^{-0,999} \times \text{Edad}^{-0,176} \times \text{BUN}^{-0,17} \times \text{Albumina}^{-0,318} (\times 0,762 \text{ si es mujer})$.

Numerosos autores han demostrado que el Clearance de Creatinina "convencional" sobre dimensiona el valor del filtrado glomerular en pacientes con insuficiencia renal; por otro lado, en la práctica encontramos frecuentes diferencias entre los valores de filtrado obtenidos a partir del nivel sérico de creatinina con las distintas ecuaciones matemáticas.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido valorar la utilización del Clearance de Creatinina "convencional" conjuntamente con formulas que estiman el filtrado glomerular por la creatinina sérica en una muestra de la población que concurre habitualmente a la consulta clínica y nefrológica, a fin de decidir en que pacientes y en que fase de la insuficiencia renal utilizar una u otra herramienta bioquímica.

MATERIALES Y METODOS

El estudio incluyó 213 pacientes con diferente grado de compromiso renal, se registro sexo, edad, peso, talla y las siguientes determinaciones analíticas: Creatinina en suero y orina, BUN, Albuminemia y Proteinuria de 24hs. Las determinaciones bioquímicas se realizaron por autoanalizador Abbott®-CCK, (Creatinina con picrato alcalino - BUN con reactivo enzimático y Albúmina con purpura de bromocresol) y la Proteinuria con Extton por espectrofotometría.

Para cada paciente se calculo el Clearance de Creatinina (con orina) por la formula convencional y por las ecuaciones de Cockcroft-Gault (C-G), de Walser-Drew (W-D) y la del estudio MDRD (ajustada a la superficie corporal).

Ordenamiento de Datos y Análisis Estadístico: La población estudiada ha sido dividida en grupos según el nivel sérico de creatinina (Tabla I), la edad de los pacientes (Tabla II) y la magnitud de la proteinuria (Tabla III). Los resultados se expresan como media aritmética \pm desviación estándar y para la comparación de las medias se utilizó el test de Student, considerándose estadísticamente significativos, valores de p inferiores a 0,05.

Criterios de Exclusión: No fueron incluidos en el estudio los pacientes con diuresis menor a 1.200 ml/día, los que cursaban un fallo renal agudo o alguna complicación importante (*hemodinámica, infecciosa o metabólica*) y los enfermos bajo tratamiento de Diálisis.

RESULTADOS

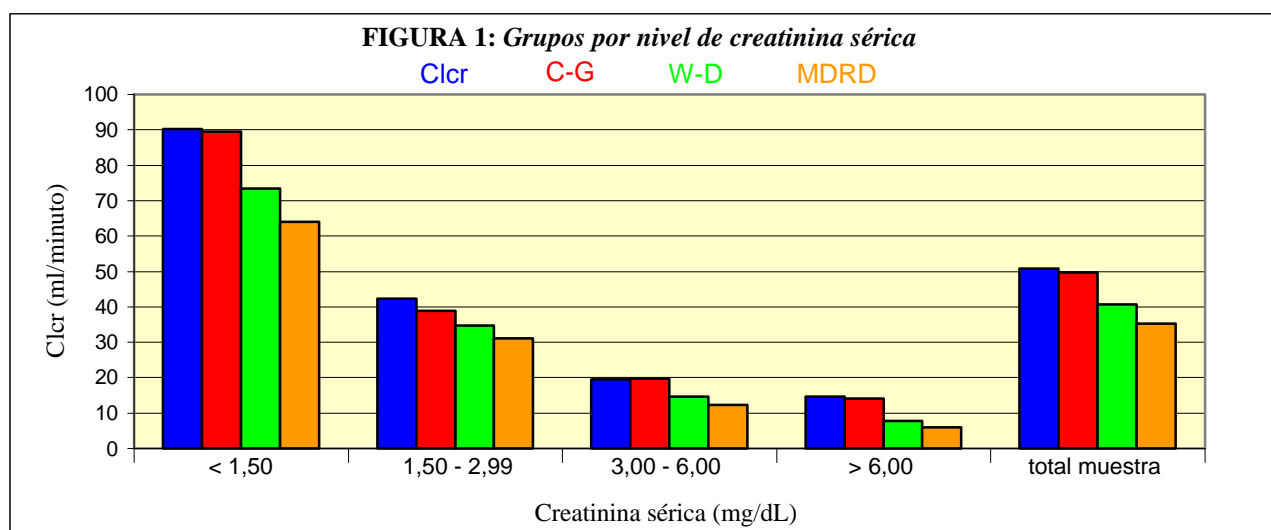
De los 213 pacientes el 58% (n: 123) eran varones y el 42% (n: 90) mujeres, con edad comprendida entre 14 y 85 años con una media de 52.2 años y el peso entre 51 y 125 Kg con un valor medio de 74.9 Kg. La cifras de creatinina serica abarcadas entre 0.6 y 7.5 mg/dL y una media de 2.9 mg/dL, el BUN entre 9.8 y 93.4 mg/dL y una media de 28.2 mg/dL se registró una Proteinuria entre 50 y 13.000 mg/24h con una media de 1679.6 mg/24h y una Albuminemia entre 1.4 a 4.6 gr/dL con un valor promedio de 3.4 gr/dL.

En primer lugar se analizaron los datos considerando cuatro grupos según la cifra de Creatinina sérica: el Grupo A incluyó los valores normales de referencia (<1,5 para varones y <1,4 para mujeres) – el Grupo B con cifras entre 1,50 y 2,99 mg/dL, en el Grupo C los comprendidos entre 3 y 6 mg/dL y en el Grupo D los pacientes con más de 6 mg/dL.

Tabla 1: Grupos de la muestra, según la Creatinina sérica.

Grupo	n	Sexo	Edad	Peso	Prot. mg/24h	Creatinina	Cl cr	C-G	W-D	MDRD
A	38	M	39.7	75.9	1.473,4	1.2 \pm .14	95.3 \pm 22	98.2 \pm 17	79.2 \pm 19	69.8 \pm 14
	36	F	43.9	70.0	896,2	1.1 \pm .12	85.3 \pm 19	80.9 \pm 21	67.7 \pm 16	58.3 \pm 15
B	41	M	60.8	80.3	1.786,8	2.1 \pm .29	45.9 \pm 20	45.4 \pm 17	38.3 \pm 14	32.8 \pm 13
	24	F	60.7	67.8	1.194,0	2.0 \pm .28	38.9 \pm 12	32.5 \pm 13	31.1 \pm 12	29.5 \pm 10
C	26	M	65.4	85.1	1.787,5	4.3 \pm .32	24.4 \pm 9	24.2 \pm 7	17.6 \pm 6	14.6 \pm 5
	14	F	41.4	61.6	1.047,1	4.8 \pm .36	14.7 \pm 6	15.3 \pm 5	11.6 \pm 4	10.1 \pm 4
D	18	M	52.3	82.3	3.595,3	6.5 \pm .48	15.5 \pm 5	14.9 \pm 5	8.9 \pm 3	6.7 \pm 3
	16	F	54.1	66.3	2.608,2	6.8 \pm .46	13.7 \pm 4	13.2 \pm 5	6.8 \pm 3	5.2 \pm 2
Total	213		52.2	74.9	1.679,6	2.9 \pm 1.2	50.9 \pm 24	49.8 \pm 22	40.6 \pm 19	35.3 \pm 16

Se obtuvo, en todos los grupos, una buena correlación entre el Clcr y el de C-G, mientras las ecuaciones de W-D y MDRD mostraron cifras significativamente inferiores ($p < 0,001$) con una relación W-D/Clcr: 0.81, 0.82, 0.75 y 0.54 en los grupos A-B-C y D respectivamente, disparidad que se acentúa en la relación MDRD/Clcr: 0.71, 0.73, 0.63 y 0.41 en los grupos A-B-C y D respectivamente.

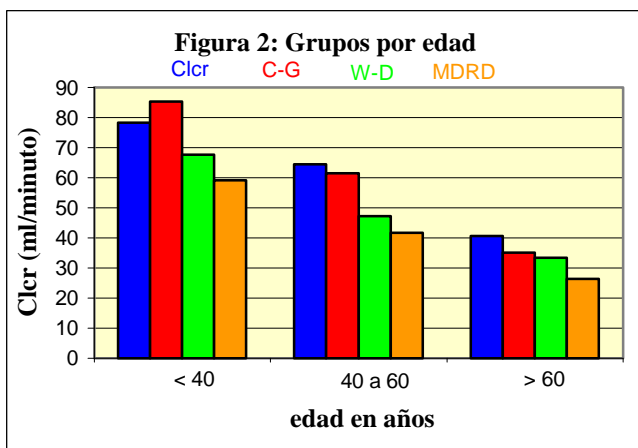


Para el grupo A (creatinina en rango normal) asumiendo un IFG > 80 ml/min., los cálculos de Clcr y C-G reflejan mejor que las formulas de W-D y MDRD el filtrado glomerular inferido, por otro lado, en el grupo D (creatinina > 6) presumiendo un IFG 10 ml/min., las ecuaciones de W-D y MDRD revelan el filtrado con mayor aproximación que los

cálculos de Clcr y C-G. Sobre el total de la muestra las cifras de W-D y MDRD se corresponden mejor con la Creatinina promedio de 2,9 mg/dL, que el Clcr y el de CG que sobreestiman el filtrado.

El segundo análisis fue realizado separando la muestra en tres grupos, considerando la edad de los pacientes:

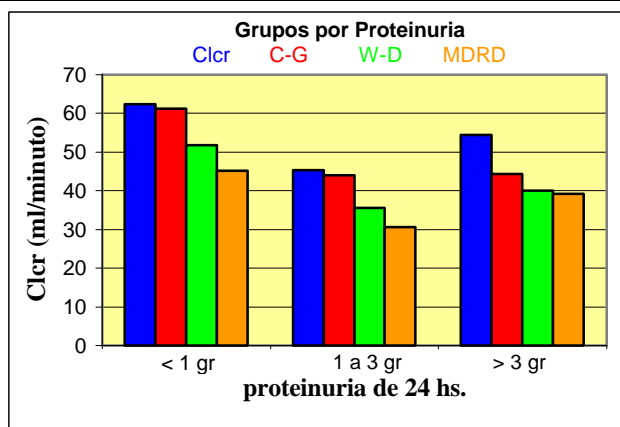
Tabla 2: Grupos según edad			
Grupo	< 40 años	40 – 60 años	> 60 años
edad	X: 28.3	X: 49.8	X: 69.1
peso	X: 78.5	X: 78.1	X: 71.4
creatinina	1.6 ±.35	2.2 ±.72	2.5 ±.91
Cl cr	78.3 ± 25	64.5 ± 17	40.7 ± 16
C-G	85.3 ± 22	61.4 ± 15	35.2 ± 12
W-D	67.6 ± 20	47.2 ± 16	33.4 ± 15
MDRD	59.2 ± 18	41.6 ± 12	26.3 ± 10



En los menores de 40 años para una creatinina X: 1.6, el clearance calculado con la formula de C-G sobrepasa en ~ 10% al Clcr, diferencia posiblemente relacionada a la gravitación de la “edad” en dicha ecuación. En el grupo de 40 a 60 años con una creatinina X: 2.2, se observa una brecha significativa ($p < 0.05$) entre los valores del Clcr y C-G con los de W-D y MDRD, esta diferencia se evidencia con las relaciones W-D/Clcr: 0.73 y MDRD/Clcr: 0.64 cifras que están 10% por debajo de las calculadas para ese nivel de creatinina (tabla 1- grupo B) de 0.82 y 0.73 respectivamente. En el último grupo con una edad X: 69.1 años los cálculos por las formulas de C-G, W-D Y MDRD se aproximan al Clcr, esto puede explicarse por la reducción, a esa edad, de la masa muscular y consecuente menor generación de creatinina, por lo que el calculo del clearance a partir de la creatininemia aislada puede sobreestimar el filtrado.

El tercer análisis fue realizado separando la muestra en tres grupos, según la magnitud de la proteinuria/24 horas.

Tabla 3: Grupos según magnitud de la Proteinuria			
Grupo	< 1 gr/24h	1 - 3 gr/24h	> 3 gr/24h
prot/24hs	X: 0.30	X: 1.76	X: 6.55
albúmina	4.3 ± .28	3.7 ± .46	2.1 ± .42
creatinina	1.9 ± .46	2.8 ± .98	2.3 ± .75
Cl cr	62.4 ± 21	45.4 ± 17	54.4 ± 19
C-G	61.3 ± 22	44.1 ± 19	44.3 ± 13
W-D	51.8 ± 19	35.5 ± 11	40.0 ± 12
MDRD	45.2 ± 16	30.6 ± 10	39.3 ± 11



Los dos primeros grupos muestran una distribución semejante al total de la muestra, pero en el grupo de mayor proteinuria (pacientes con síndrome nefrótico y albumina X: 2.1 g/dL), encontramos una llamativa paridad entre las cifras de W-D (40) y el MDRD (39.3) que se puede explicar por el impacto inverso de la “albumina” en la última ecuación, además se marca una brecha significativa entre el Clcr y el C-G que puede atribuirse al incremento de la secreción tubular de creatinina observada en las proteinurias masivas y consecuente sobrestimación del IFG.

CONCLUSIONES

Existen diferente métodos y formulas para estimar el indice de filtración glomerular ⁽⁶⁻⁷⁾, pero debe destacarse que no siempre la determinación del “clearance” es equivalente a la filtración glomerular, diferentes estudios han puesto en evidencia que el clearance de cretinina “convencional” se corresponde con el filtrado cuando la función renal se halla en limites normales pues en la insuficiencia renal, al aumentar la creatininemia se incrementa su secreción tubular que al sumarse a la creatinina filtrada, puede sobre valorarse el indice de filtración glomerular.

Dado que la excreción de creatinina esta en equilibrio con su producción (que puede estimarse), surgieron varias formulas basadas en la creatininemia asociada a variables antropométricas y demográficas. La ecuación de Cockcroft-Gault⁽²⁾ investigada en pacientes de asilos geriátricos, con función renal normal o poco comprometida 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. En virtud de esta limitación, Walser, Drew y Guldán⁽³⁻⁴⁾ desarrollaron en el Hospital John Hopkins una nueva ecuación en 85 pacientes con IFG promedio de 13 ml/min. medido con ⁹⁹Tecnecio DTPA, y aconsejan utilizar esta formula a partir de una creatinina sérica > 2mg/dl. Por su parte Levey, Bosch y otros⁽⁵⁾ desarrollaron por regresión escalonada sobre 1628 pacientes una nueva formula para el estudio MDRD (*modificación de la dieta en la enfermedad renal*) que solo está validada para enfermos con insuficiencia renal.

En nuestro trabajo encontramos concordancia entre el Clearance “convencional” y el calculado con la formula de Cockcroft-Gault, salvo en los pacientes muy jóvenes donde $Clcr < C-G$ y en los pacientes nefróticos donde $Clcr > C-G$, diferencias que pueden explicarse en el primer caso por la gravitación de la “edad” en la ecuación de C-G y en el segundo por incremento de la secreción tubular de creatinina observada en las proteinurias masivas.

Tanto el Clearance “convencional” como el de Cockcroft-Gault reflejan mejor que las formulas de W-D y MDRD, el índice de filtración glomerular esperado para pacientes con niveles de creatinina sérica en rango normal, pero tienden a sobreestimar el filtrado en los estadios avanzados de la Insuficiencia Renal.

Las ecuaciones de Walser-Drew y MDRD indican con mayor aproximación el filtrado glomerular inferido en pacientes con insuficiencia renal con creatinina sérica > 3 mg/dL que los cálculos de Clcr y de C-G.

Las cifras del Clcr y de C-G sobrepasan en todos los grupos estudiados a las calculadas por las formulas de W-D y MDRD, brecha que se ensancha a medida que aumenta el nivel sérico de creatinina y se estrecha en los pacientes >60 años al reducirse la masa muscular y la generación de creatinina, induciendo una sobreestimación del filtrado cuando el clearance se calcula a partir de la creatininemia aislada.

Las estimaciones del IFG efectuadas a través de la formula del MDRD mostraron las cifras mas bajas en todos los grupos analizados, excepto en los pacientes con síndrome nefrótico e importante hipoalbuminemia, en los que por el impacto inverso de la “albumina” en la ecuación del MDRD se lograron valores más cercanos a los otros cálculos.

Dado que los pacientes admitidos para nuestro estudio constituyen por sus características antropométricas, sus condiciones clínicas y manifestaciones bioquímicas una muestra representativa de la población que demanda habitualmente atención clínica y/o nefrológica, y a partir de nuestras observaciones nos permitimos efectuar las siguientes sugerencias prácticas:

- ✓ Para pacientes con niveles de creatinina sérica en rango normal y hasta 2 mg/dL, tanto el clearance “convencional” como el de Cockcroft-Gault nos permiten estimar con confianza el IFG. Siendo el último más práctico y menos variable por no estar expuesto a los frecuentes errores en la recolección de orina, aunque en los jóvenes muy obesos, es preferible el Clcr porque el C-G puede sobrevaluar significativamente el filtrado.
- ✓ En enfermos con Insuficiencia Renal Crónica las ecuaciones de Walser-Drew y la del MDRD-7 indican con mayor aproximación el filtrado glomerular que las otras formulas mencionadas, aunque en pacientes con importante perdida de masa muscular pueden sobreestimar el IFG.
- ✓ En los pacientes nefróticos debemos tener presente que el clearance “convencional” puede sobredimensionar el filtrado porque la proteinuria masiva incrementa la secreción de creatinina, y cuando la hipoalbuminemia es muy importante el cálculo del MDRD-7 se amplifica.

BIBLIOGRAFIA

1. Kassirer JP: Clinical evaluation of kidney function: Glomerular function. *N Engl J Med* 285:385-389, 1971
2. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1976.
3. Walser M, Drew HH, Guldán JL: Prediction of glomerular filtration rate from serum creatinine concentration in advanced chronic renal failure. *Kidney Int* 44:1145-1148, 1993.
4. Walser M: Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 32(1):23-31, 1998.
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. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130(6):461-470, 1999.
6. Pissano N, Petrolito J, Lavorato C, Perez Loredó J: Medición de la Función Renal. Editorial. *Rev Nefrol Dial y Transpl* 50:1-4, 2000.
7. Rodrigo E, Martín AL, Escallada R, Ruiz JC, Fresnedo GF, Piñera C, Arias M: Measurement of renal function in pre-ESRD patients. *Kidney Int* 61(Suppl 80):S11-S17, 2002.