

Valoración de los métodos de medida del filtrado glomerular en la práctica clínica

C. Albarracín, J. M. López Gómez, M. L. Martínez *, R. Jofre, M. Lago y F. Valderrábano

* Servicio de Nefrología y Medicina Nuclear. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN BREVE

Se comparan distintos métodos de medida del filtrado glomerular usados habitualmente en la práctica clínica, en 195 individuos con grados distintos de función renal, tomando como técnica de referencia el aclaramiento plasmático de 99m Tc-DTPA.

RESUMEN

La medida del filtrado glomerular se usa habitualmente en la práctica clínica como índice de función renal. En este trabajo se comparan los distintos métodos de medida de filtrado glomerular usados rutinariamente en nuestro hospital: aclaramiento de creatinina de veinticuatro horas (Ccr), aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula de Cockcroft y Gault (CcrE), creatinina plasmática (Crp) y aclaramiento plasmático de 99m Tc-DTPA (CTcDTPA), en 195 individuos con diferentes grados de función renal, tomando como método de referencia la técnica isotópica.

Encontramos que en sujetos con función renal normal el Ccr da una idea bastante aproximada del filtrado glomerular, mientras que el CcrE sobrestima éste en individuos ancianos, obesos y con mayor superficie corporal.

En pacientes con insuficiencia renal, el Ccr y en menor proporción el CcrE sobrestiman el filtrado glomerular medido con 99m Tc-DTPA, de forma proporcional al grado de insuficiencia renal.

La creatinina plasmática muestra una baja sensibilidad para detectar variaciones de la función renal, teniendo en cambio una gran especificidad para el diagnóstico de la afectación renal.

En conclusión, siempre que se requiera una medida lo más exacta posible del filtrado glomerular se debe recurrir al estudio isotópico, ya que las técnicas basadas en la creatinina plasmática sólo dan una medida aproximada de la función renal.

Palabras clave: **Filtrado glomerular. Aclaramiento de creatinina. Aclaramiento de creatinina estimado. Creatinina plasmática. Aclaramiento plasmático de 99m Tc-DTPA. Función renal.**

DETERMINATION OF GLOMERULAR FILTRATION RATE IN CLINICAL PRACTICE

SUMMARY

Glomerular filtration rate (GFR) measurement is the most widely used technique for the clinical evaluation of renal function. This study compares different methods to assess

Correspondencia: Dra. Cristina Albarracín.
Hospital General Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

GFR used routinely in our hospital: 24-hour creatinine clearance (Ccr), creatinine clearance estimated by the formula devised by Cockcroft and Gault (CcrE), serum creatinine (Crp) and 99m Tc-DTPA plasma clearance. 195 subjects with wide range of renal function were studied. 99m Tc-DTPA plasma clearance was used as reference parameter of GFR.

In subjects with normal renal function, creatinine clearance approximated that of 99m Tc-DTPA. CcrE overestimates GFR with extremes in patient age, weight and body surface area.

Ccr and CcrE don't provide a reliable expression for glomerular filtration in patients with renal insufficiency, because renal function is overestimated by CcrE and moreover by Ccr.

Serum creatinine provides only a rough estimation of GFR because of their low sensibility to detect changes in renal function. However, an increase in serum creatinine level must be considered as a specific diagnostic test of reduced GFR.

In conclusion, Ccr, CcrE and Crp are generally too imprecise when it's necessary to have a more accurate estimation of GFR.

In these cases, measurement of GFR by radioisotopes may be necessary.

Key words: Glomerular filtration rate. Creatinine clearance. Serum creatinine. Creatinine clearance estimates. 99m Tc-DTPA plasma clearance. Renal function.

INTRODUCCION

La valoración clínica de la función renal a través de la medida del filtrado glomerular está especialmente indicado siempre que se requiera un conocimiento preciso del grado de afectación renal y de su progresión en el tiempo.

El aclaramiento de inulina está considerado como la prueba ideal para la medida del filtrado glomerular, ya que la inulina se filtra libremente a través del capilar glomerular y no es reabsorbida ni secretada por los túbulos¹. Sin embargo, la realización del aclaramiento de inulina es caro, complejo y difícil de realizar en grandes poblaciones por su escasa disponibilidad y por requerir reactivos y técnicas no existentes en la mayoría de los laboratorios clínicos.

El aclaramiento de creatinina de veinticuatro horas y el aclaramiento estimado a través de fórmulas o normogramas son los métodos más frecuentemente utilizados en la práctica clínica para valorar la función renal. Sin embargo, ambos sobrestiman la verdadera medida del filtrado glomerular por el fenómeno de secreción tubular de creatinina que se va acentuando a medida que se deteriora la función renal^{2,7}.

En la actualidad las técnicas isotópicas son uno de los métodos de elección para la medida del filtrado glomerular ya que su exactitud es equiparable a la del aclaramiento de inulina y su simplicidad las hace fácilmente aplicables a grandes poblaciones⁸, lo que nos hizo tomarla como método de referencia en nuestro estudio.

Los objetivos de este trabajo son comparar los distintos métodos de medida de función renal utilizados habitualmente en nuestro hospital (aclaramiento de creatinina de veinticuatro horas (Ccr), aclaramiento calculado por la fórmula de Cockcroft y Gault⁹ (CcrE), creatinina plasmática (Crp) y estudio isotópico mediante aclaramiento plasmático de 99m Tc-DTPA), tanto sobre sujetos normales

como con diversos grados de insuficiencia renal, así como establecer la influencia de factores fisiológicos como la edad, obesidad, superficie corporal, sobre los métodos empleados en su medida.

PACIENTES Y METODOS

Pacientes

Se han estudiado 195 individuos (101 hombres y 94 mujeres) de la consulta externa de Nefrología con edades comprendidas entre los dieciséis y los ochenta y un años, con una media de 49 ± 16 .

En 76 de ellos, no se evidenció patología renal, habiendo sido remitidos para estudio por presentar HTA leve o moderada, infección de vías urinarias bajas o algún episodio aislado de cólico nefrítico. Este grupo de sujetos normales tenía una edad media de 42 ± 16 años (rango 16-81 años).

Los 119 sujetos restantes, con edades comprendidas entre los dieciocho y los setenta y nueve años (media de $53,5 \pm 14$ años), padecían diversos grados de insuficiencia renal de distintas etiologías (glomerular, 27 %; intersticial, 24 %; poliquísticos, 2 %; diabetes, 14 %; otros, 34 %). Todos ellos, en el momento del estudio, tenían una función renal estable, descartándose aquellos que presentaban insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, ascitis o edemas importantes.

Métodos

En todos los sujetos se realizó un aclaramiento de creatinina de veinticuatro horas, un aclaramiento calculado según la fórmula de Cockcroft y Gault y un estudio isotópico.

a) Aclaramiento de creatinina endógeno.

Para la determinación del aclaramiento de creatinina se dieron instrucciones claras a cada individuo sobre cómo realizar la recolección de orina de veinticuatro horas, así como facilidades en cuanto a la elección del día para realizarlo, según necesidades laborales.

El cálculo de la concentración de creatinina en las muestras de sangre y orina se realizó según la técnica de Jaffé (método del picrato alcalino)¹⁰ con un autoanalizador Astra-8 (Beckman Instruments, Inc., Brea, CA 92621) y con los reactivos suministrados por el fabricante. El aclaramiento de creatinina se corrigió para un área de superficie corporal de 1,73 m².

b) Aclaramiento de creatinina calculado.

A partir de las cifras de creatinina plasmática (Crp) se estimó el valor del aclaramiento de creatinina poniendo ésta en relación con la edad, el sexo y el peso corporal, según la ecuación descrita por Cockcroft y Gault⁹:

$$\text{CcrE} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} / 72 \times \text{Crp}$$

La edad se expresa en años, el peso en kilogramos y la creatinina plasmática en mg/dl. En mujeres se multiplica el resultado por 0,85.

c) Estudio isotópico.

Para la determinación del filtrado glomerular se le inyectó a cada individuo 500 uCi de 99m Tc-DTPA obteniéndose una muestra de sangre a los ciento ochenta minutos.

El cálculo del filtrado se realizó según la ecuación descrita por Constable y cols.¹¹:

$$\text{FRG} = 24,5 (V180 - 6,2) - 67$$

siendo V180 el cociente entre la dosis inyectada del radioisótopo y la actividad radiactiva de la muestra sanguínea obtenida a los ciento ochenta minutos para el Tc-DTPA.

El filtrado glomerular se corrigió para una superficie corporal de 1,73 m².

Se calculó el peso ideal de todos los pacientes a través de la fórmula¹²: $\text{Peso ideal} = (\text{Talla} - 150) \times 0,75 + 50$, multiplicando el resultado por 0,9 en mujeres.

El análisis estadístico de los resultados se realizó con el programa Sigma (Horus) en un ordenador ADL-PC.

Todos los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. Se consideraron como significativos los valores de $p < 0,05$.

La comparación de medias de datos, apareadas y no apareadas, se realizó mediante la prueba de la *t* de Student.

La relación existente entre dos variables dadas se estudió mediante un análisis de regresión lineal.

RESULTADOS

Tomando como técnica de referencia el aclaramiento isotópico, se dividió al total de individuos estudiados en cuatro grupos según grado de función renal: grupo I (n = 45): FRG < 30 ml/min; grupo II (n = 39): FRG > 30 y < 60 ml/min; grupo III (n = 47): FRG > 60 y < 100 ml/min y grupo IV (n = 57): FRG > 100 ml/min.

En la tabla I se expresan las medias \pm desviación estándar del filtrado glomerular medido mediante 99m Tc-DTPA, aclaramiento de creatinina y aclaramiento estimado mediante la fórmula de Cockcroft y Gault, para los distintos grupos según grado de función renal.

Aclaramiento de creatinina

Para el total de individuo, encontramos que los resultados obtenidos en la medida del filtrado glomerular con la técnica isotópica ($76,4 \pm 49,4$ ml/min) y con el aclaramiento de creatinina ($78,6 \pm 40,6$ ml/min) son superponibles, existiendo una buena correlación entre ambos métodos (n = 196, $r = 0,82$; $p < 0,001$) (figuras 1 y 2).

Al analizar los resultados según el grado de función renal encontramos que en el grupo I de pacientes, el Ccr ($33,8 \pm 13,5$ ml/min) sobrestima la medida del filtrado mediante técnica isotópica ($17,5 \pm 7,5$ ml/min) de forma significativa ($p < 0,001$) en un 93 % (figura 3).

En los pacientes del grupo II encontramos que el Ccr ($57,3 \pm 19,8$ ml/min) sobrestima la técnica isotópica ($45,8 \pm 8,5$ ml/min) en un 34 % ($p < 0,001$) (figura 4).

Para valores de filtrado glomerular entre 60 y 100 ml/min (grupo III), el Ccr y el Tc-DTPA dan resultados superponibles ($88,8 \pm 25,1$ frente a $82,7 \pm 9$ ml/min) sin que existan diferencias significativas entre ambos métodos (figura 5).

En los sujetos del grupo IV encontramos que la medida del filtrado mediante la técnica isotópica da resultados significativamente mayores ($139,2 \pm 23,8$ ml/min) que el Ccr ($117,7 \pm 28$ ml/min) ($p < 0,001$), sobrestimándolo en un 18 % (figura 6).

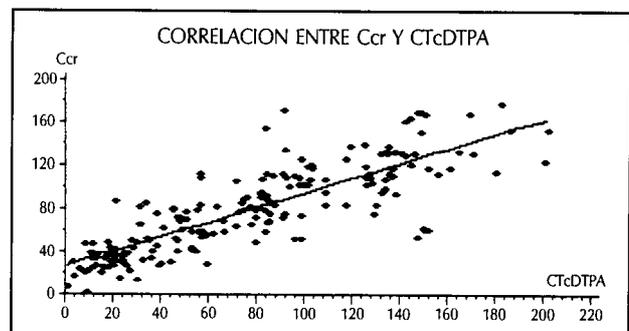


Fig. 1.—Correlación entre la medida del filtrado realizada con aclaramiento de 99m Tc-DTPA y aclaramiento de creatinina para el total de individuos estudiados.

$$Y = 27,8 + 0,66 x. N = 195. r = 0,82. p < 0,001.$$

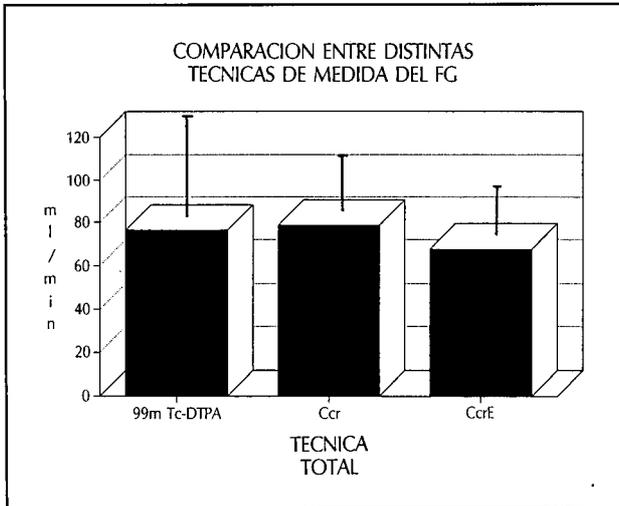


Fig. 2.—Comparación entre CTcDTPA, Ccr y CcrE en la medida del filtrado glomerular en el total de individuos. Se encontró una diferencia significativa en la medida del filtrado entre el Ccr y el CcrE ($p < 0,001$) y el CcrE y el CTcDTPA ($p < 0,001$). Sin embargo, no fueron significativas las diferencias en la medida del filtrado entre CTcDTPA y Ccr.

La relación existente entre el aclaramiento de creatinina y el filtrado medido mediante técnica isotópica (Ccr/CTcDTPA) expresa las diferencias de estimación que hace el Ccr sobre la medida del filtrado por el fenómeno de secreción tubular de creatinina. En la figura 7 mostramos que existe una tendencia a encontrar valores mayores para esta relación a medida que el filtrado glomerular disminuye, es decir que la sobrestimación del Ccr sobre el filtrado glomerular es mayor en los pacientes con filtrados glomerulares más bajos.

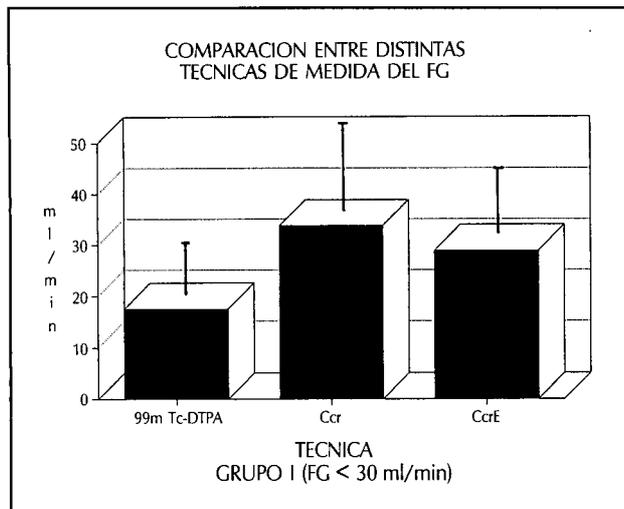


Fig. 3.—Comparación entre distintas técnicas de medida de filtrado glomerular (CTcDTPA, Ccr y CcrE) en el grupo de pacientes con filtrados inferiores a 30 ml/min. El Ccr sobrestima el CTcDTPA en un 93% ($p < 0,001$) y el CcrE en un 65% ($p < 0,001$).

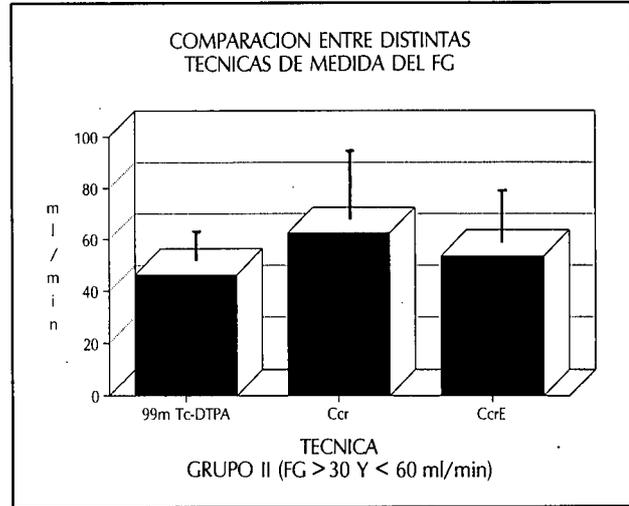


Fig. 4.—Comparación entre distintas técnicas de medida de filtrado glomerular (CTcDTPA, Ccr y CcrE) en el grupo de pacientes con filtrados entre 30 y 60 ml/min. El Ccr sobrestima el CTcDTPA en un 34% ($p < 0,001$) y el CcrE en un 15,5% ($p < 0,05$).

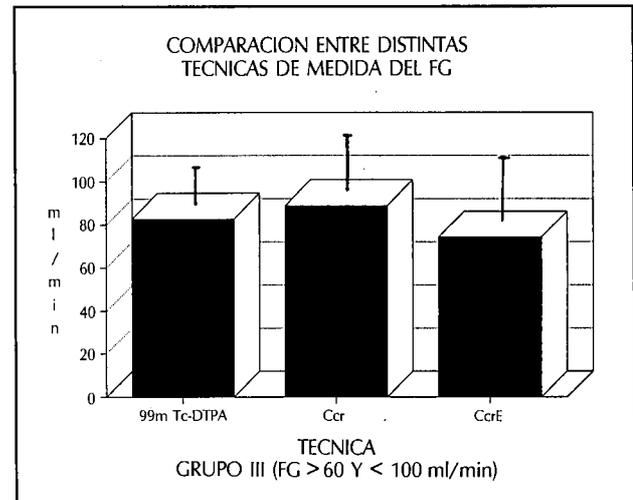


Fig. 5.—Comparación entre distintas técnicas de medida de filtrado glomerular (CTcDTPA, Ccr y CcrE) en el grupo de pacientes con filtrados entre 60 y 100 ml/min. No existen diferencias significativas entre el CTcDTPA y el Ccr. El CcrE infraestima el CTcDTPA en un 10% ($p < 0,01$).

Creatinina plasmática

La relación existente entre los valores séricos de creatinina y la función renal medida mediante técnica isotópica está representada en la figura 8.

Cifras de creatinina en torno a los valores considerados por nosotros como normales (0,6 a 1,4 mg/dl) se corresponden con un rango muy variable de filtrado glomerular que oscila entre 60 y 200 ml/min.

Las cifras de creatinina plasmática comienzan a alcan-

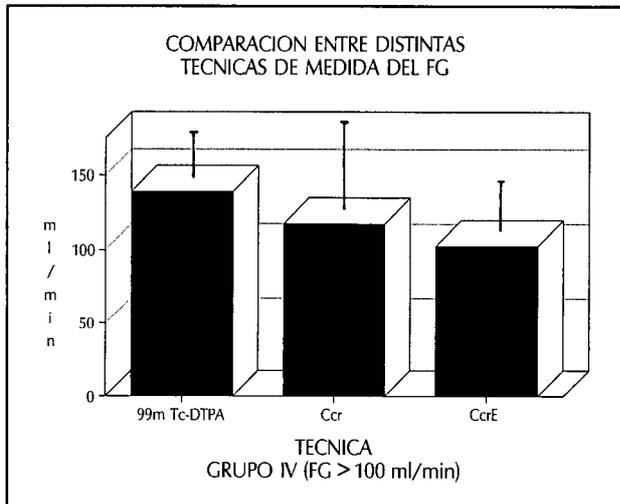


Fig. 6.—Comparación entre distintas técnicas de medida de filtrado glomerular (CTcDTPA, Ccr y CcrE) en el grupo de pacientes con filtrados superiores a 100 ml/min.

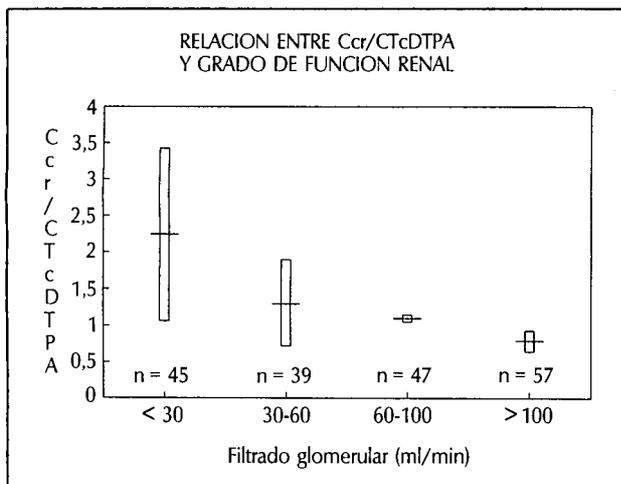


Fig. 7.—Diferencias de estimación en la medida del filtrado entre el Ccr y el CTcDTPA según grado de función renal.

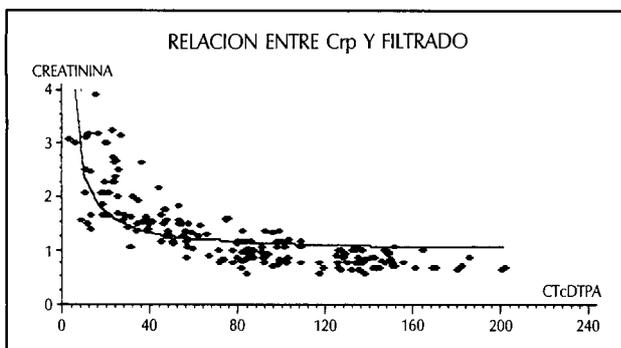


Fig. 8.—Relación entre Crp y filtrado glomerular medido mediante técnica isotópica.
 $Y = 0,99 + 14,5/x$. $n = 182$. $r = 0,67$. $p < 0,001$.

zar valores por encima del rango normal cuando el filtrado glomerular desciende por debajo de 60 ml/min, llegando a superar los 2 mg/dl con filtrados menores de 20-30 ml/min.

Ninguno de los pacientes con cifras de Crp elevadas tenía valores normales de filtrado glomerular.

Aclaramiento de creatinina calculado

Para el total de pacientes la medida de filtrado realizada mediante el aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula de Cockcroft y Gault infraestima el aclaramiento isotópico en un 11,5 % aunque la correlación entre ambos métodos es buena ($n = 196$; $r = 0,82$; $p < 0,001$) (figs. 2 y 9).

En el grupo I de pacientes el CcrE sobrestima el aclaramiento de TcDTPA de forma significativa ($p < 0,001$) en un 65 % (CTcDTPA = $17,5 \pm 7,5$ frente a $28,9 \pm 10,8$ ml/min el CcrE) (tabla I y figura 3).

En el grupo de pacientes con filtrados entre 30 y 60 ml/min (grupo II), el CcrE ($53,6 \pm 14,2$ ml/min) sobrestima la medida del filtrado ($46,4 \pm 8,8$ ml/min) en un 15,5 % ($p < 0,05$) (tabla I, figura 4).

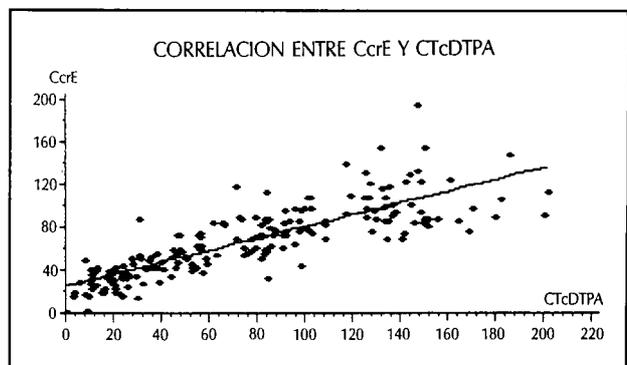


Fig. 9.—Correlación entre la medida del filtrado glomerular realizada con el CcrE y el CTcDTPA.
 $Y = 1,23x - 6,48$. $n = 195$. $r = 0,82$. $p < 0,001$.

Tabla I. Medida del filtrado glomerular con diversas técnicas (isotópica, aclaramiento de creatinina, aclaramiento estimado) según grado de función renal.

Grupos según FG (ml/min)	CTcDTPA (ml/min)	Ccr (ml/min)	CcrE (ml/min)
FG < 30	$17,5 \pm 7,5$	$33,8 \pm 13,5$	$28,9 \pm 10,8$
FG > 30 y < 60	$46,4 \pm 8,8$	$62,5 \pm 23,4$	$53,6 \pm 14,2$
FG > 60 y < 100	$82,7 \pm 9,4$	$88,8 \pm 25$	$74,3 \pm 16,5$
FG > 100	$139 \pm 23,8$	$117,7 \pm 78$	$102,6 \pm 24,5$
Total	$76,4 \pm 49,4$	$67,6 \pm 34,6$	$67,65 \pm 34,6$

CTcDTPA: aclaramiento isotópico; Ccr: aclaramiento de creatinina; CcrE: aclaramiento estimado; FG: filtrado glomerular.

Por el contrario, en los pacientes de los grupos III y IV, es decir, en aquellos con filtrados mayores de 60 ml/min, el CcrE infraestima el CTcDTPA (tabla I, figuras 5 y 6).

Las diferencias de estimación entre el CcrE y el CTcDTPA se han valorado a través de la relación CcrE/CTcDTPA, correspondiendo los valores superiores a 1 a una sobrestimación y los menores de 1 a una infraestimación del CcrE respecto a la técnica isotópica.

En la tabla II se expresan simultáneamente las diferencias de estimación encontradas entre el aclaramiento de creatinina y la técnica isotópica (Ccr/CTcDTPA) y el aclaramiento calculado y la técnica isotópica (CcrE/CTcDTPA), para los distintos grupos según el grado de función renal.

En el grupo I encontramos que aunque ambas técnicas sobrestiman el filtrado, el CcrE lo hace en menor medida que el Ccr (Ccr/CTcDTPA = 2,45 ± 1,68 frente a CcrE/CTcDTPA = 1,99 ± 1,19, p < 0,05).

También en los pacientes del grupo II la sobrestimación del CcrE sobre la técnica isotópica (1,16 ± 0,38) es menor que la realizada por el Ccr (1,34 ± 0,51) (p < 0,05).

En los pacientes del grupo III no encontramos diferencias significativas en la medida del filtrado entre el Ccr y el CcrE.

En los pacientes del grupo IV ambas técnicas infraestiman el CTcDTPA, haciéndolo en menor medida el Ccr (0,86 ± 0,20) que el CcrE (0,74 ± 0,19) (p < 0,001).

También se han estudiado cómo varían las diferencias de estimación del CcrE respecto al CTcDTPA en función de la edad, la superficie corporal y la obesidad en el grupo de sujetos normales.

No se encontró que existiera una variación significativa de la relación CcrE/CTcDTPA con la edad en el conjunto de sujetos normales, aunque sí era significativo para el total de individuos (n = 196; r = 0,14; p < 0,05) (fig. 10) aumentando el grado de sobrestimación en edades avanzadas.

Existe una variación significativa (p < 0,01) en la diferencia de estimación que el CcrE realiza sobre la técnica isotópica en función de la superficie corporal, en los individuos normales (figura 11). En los sujetos con menor superficie corporal el CcrE tiende a infraestimar el filtrado,

Tabla II. Diferencias de estimación en la medida del filtrado entre el Ccr y el CcrE respecto a la técnica isotópica, para los diferentes grupos estudiados según nivel de función renal.

Grupos según FG (ml/min)	Ccr/CTcDTPA	CcrE/CTcDTPA	Valor de n
FG < 30	2,24 ± 1,18	1,99 ± 1,19	n = 45
FG > 30 y < 60	1,29 ± 0,57	1,16 ± 0,38	n = 39
FG > 60 y < 100	1,10 ± 0,05	0,90 ± 0,22	n = 47
FG > 100	0,79 ± 0,14	0,74 ± 0,19	n = 57

CTcDTPA: aclaramiento isotópico; Ccr: aclaramiento de creatinina; CcrE: aclaramiento estimado; FG: filtrado glomerular.

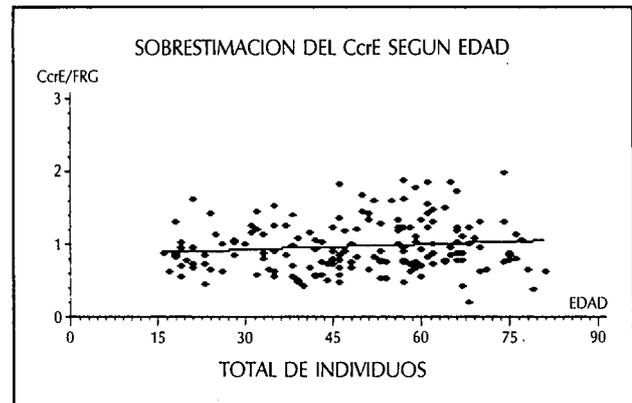


Fig. 10.—Sobrestimación del CcrE en la medida del filtrado según la edad en el total de individuos trasplantados.
Y = 0,84 + 0,003x. n = 195. r = 0,10. p < 0,05.

mientras que para superficies corporales que sobrepasen los 2 m² tiende a sobrestimarlos.

También se encontró una variación significativa (p < 0,01) en el grupo de individuos normales en la diferencia de estimación entre CcrE y CTcDTPA, según el grado de obesidad del sujeto, expresando ésta como la relación peso real/peso ideal (figura 12). A medida que el peso del sujeto sobrepasa su peso ideal, el CcrE sobrestima en mayor medida el valor del filtrado.

DISCUSION

Aclaramiento de creatinina

En pacientes con insuficiencia renal, encontramos que el aclaramiento de creatinina sobrestima la medida del filtrado realizada mediante 99m Tc-DTPA. Esta sobrestima-

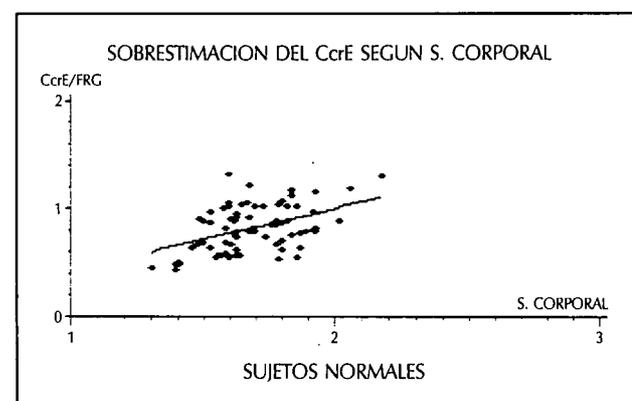


Fig. 11.—Sobrestimación del CcrE en la medida del filtrado según superficie corporal en los individuos normales.
Y = 0,58x - 0,16. n = 75. r = 0,45. p < 0,01.

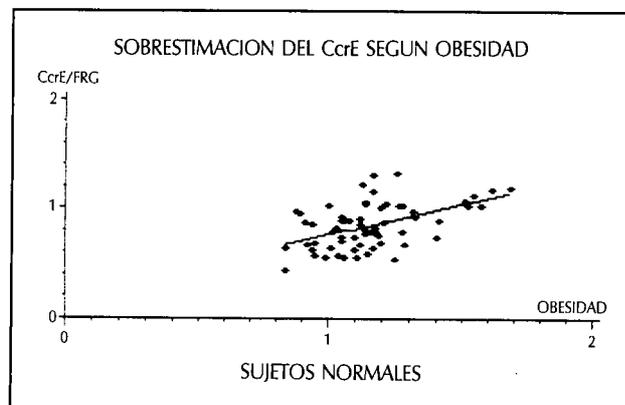


Fig. 12.—Sobrestimación del CcrE en la medida del filtrado según grado de obesidad en los individuos normales.
 $Y = 0,21 + 0,54x$. $n = 75$. $r = 0,49$. $p < 0,01$.

ción se debe a la secreción tubular de creatinina, demostrada ya en 1935 por Shannon¹³ usando florizina como inhibidor de la secreción tubular y recientemente confirmada por el uso de la cimetidina^{2,14,15}, otra sustancia que interfiere en el proceso de secreción en el túbulo proximal.

La secreción tubular de creatinina se va acentuando a medida que el filtrado glomerular disminuye y, por tanto, también la diferencia entre el aclaramiento medido y el verdadero filtrado^{2,7}. Nosotros encontramos, de acuerdo con los datos de la literatura^{3,16}, que la sobrestimación del Ccr sobre la técnica isotópica se hacía mayor en los pacientes con filtrados glomerulares más bajos.

El aclaramiento de creatinina es una prueba que muestra una baja sensibilidad para la detección de alteraciones en la función renal ya que puede disminuir mínimamente o incluso permanecer estable ante descensos importantes del filtrado glomerular³. Además como la tasa de secreción tubular de creatinina es muy variable incluso en un mismo individuo², cambios en el Ccr no se correlacionan adecuadamente con variaciones del filtrado, por lo que el Ccr tampoco es un parámetro sensible para detectar cambios en la función renal.

En nuestro grupo de pacientes con filtrado entre 60 y 100 ml/min el Ccr y el CTc/DTPA daban resultados superponibles. El aclaramiento de creatinina en la población sana da una idea bastante exacta del filtrado glomerular, siendo la relación Ccr/Cl_n de 1,1 a 1,4 según las series^{2,17-20}.

Esta concordancia se debe en parte a un error en la estimación de la creatinina sérica cuando se usa para su medida una técnica que utiliza la reacción de Jaffé, prueba colorimétrica basada en la formación de un complejo entre la creatinina y el picrato alcalino. Otras sustancias que se encuentran en el plasma y en el suero pueden contribuir a la reacción colorimétrica, elevando falsamente los niveles sanguíneos de creatinina en un 20%²¹. En la orina, sin embargo, no existen apenas cromógenos distintos a la creatinina, por lo que no existen interferencias en su medida. Debido a la sobrestimación que se produce en

la medida de la creatinina sérica y no en la urinaria, el aclaramiento de creatinina real es infraestimado en aproximadamente un 20%. Casualmente, el Ccr en individuos normales sobrestima el verdadero filtrado glomerular en la misma proporción². Por eso, en sujetos con función renal normal la medida del aclaramiento de creatinina calculada a partir de métodos basados en la reacción de Jaffé es similar al verdadero filtrado glomerular.

En los pacientes con filtrados superiores a 100 ml/min, encontramos que la técnica isotópica sobrevaloraba el Ccr en un 17%. Esta sobrestimación puede explicarse o bien porque se produzca un fenómeno de secreción tubular del radioisótopo o por reabsorción de creatinina en el túbulo.

El fenómeno de reabsorción de creatinina sólo se ha demostrado que se produzca en pacientes con un flujo urinario muy bajo, en los que se produciría una retrodifusión pasiva de la creatinina existente en la luz tubular hacia la sangre^{22,23}, situación en la que no están este grupo de individuos con un filtrado superior a 100 ml/min.

Parece por tanto que el radioisótopo podría sufrir un proceso de secreción tubular que puede estar en relación con los elevados flujos plasmáticos renales que tienen estos sujetos, aunque no puede descartarse que exista un mayor margen de error del método isotópico para valores altos de filtrado glomerular.

Creatinina plasmática

La medida de la creatinina plasmática es el método más usado hoy en día en la práctica clínica para la evaluación de la función renal, ya que es técnicamente sencilla y no requiere una preparación especial del paciente, ni la recogida de orina.

Sin embargo, la Crp muestra una sensibilidad muy baja para detectar la presencia de insuficiencia renal. La relación hiperbólica existente entre niveles plasmáticos de creatinina y aclaramiento renal hace que pacientes con Crp en torno a 1 mg/dl, puedan tener un filtrado glomerular muy variable, oscilando entre un 50 y un 100% de los valores normales.

La relativa estabilidad de las cifras séricas de creatinina a pesar del deterioro del filtrado glomerular se explica por el fenómeno de secreción tubular de creatinina que se acentúa a medida que la función renal empeora.

Pero además, existen otros factores extrarrenales que influyen sobre los valores de Crp, como son el descenso en su generación por disminución de la ingesta proteica o de la masa muscular del individuo, o el incremento en la eliminación extrarrenal de creatinina a través de las heces o el sudor, como sucede en sujetos con insuficiencia renal^{24,25}.

A pesar de las limitaciones de la creatinina para la detección de afectación renal, la presencia de cifras de Crp por encima de valores normales indica casi con total seguridad que el filtrado glomerular está reducido. Nosotros

no encontramos ningún paciente que tuviera elevada la Crp y que, sin embargo, tuviera un filtrado dentro de los límites normales.

Asimismo, un aumento progresivo en las cifras de Crp indica que se está produciendo un descenso en el filtrado glomerular. Por tanto, el ascenso en los niveles de Crp debe ser considerado como una prueba diagnóstica altamente específica pero poco sensible de alteración en la función renal.

Clásicamente se ha valorado la progresión de la enfermedad renal crónica poniendo en relación el valor recíproco de la creatinina sérica frente al tiempo en cada paciente. La pendiente de la recta obtenida es una estimación del ritmo de pérdida de función renal que es distinto en cada tipo de afectación renal e incluso en cada individuo²⁶. Sin embargo, la disminución lineal del recíproco de la creatinina en el tiempo en realidad no es más que un reflejo del aumento progresivo de las cifras de creatinina durante la enfermedad renal y por tanto está sometida a las mismas limitaciones e inconvenientes ya comentados sobre el uso de la Crp como marcador de afectación renal. Los estudios sobre evolución de la función renal en los que se compara el recíproco de la creatinina con aclaramiento de inulina o radioisótopos muestran diferencias significativas entre ambos métodos²⁷.

Aclaramiento de creatinina estimado

El cálculo del aclaramiento de creatinina basado en la fórmula de Cockcroft y Gault muestra una fiabilidad muy semejante a la del Ccr en la medida del filtrado glomerular, siendo un método sencillo y fácilmente reproducible, lo que lo hace especialmente útil en determinadas circunstancias clínicas, sobre todo cuando se requiere un rápido conocimiento de la función renal del individuo.

En el grupo de pacientes con insuficiencia renal, el CcrE da una medida más aproximada del filtrado glomerular que el Ccr, sobrestimando en menor medida que éste el aclaramiento isotópico. Cockcroft y Gault⁹ calculan el aclaramiento de creatinina a partir de los valores de excreción urinaria de creatinina por kilogramo de peso, en veinticuatro horas, determinados en 249 varones con grados variables de función renal y edades comprendidas entre los dieciocho y noventa y dos años. Al basarse en una población de individuos con distinto rango de función renal y por tanto con excreciones urinarias de creatinina muy diferentes, pierde importancia el fenómeno de secreción tubular de creatinina como factor contribuyente a la sobrestimación del filtrado glomerular.

Al estudiar la influencia de los parámetros físicos del paciente en la medida del filtrado glomerular mediante el CcrE encontramos que la edad, la superficie corporal y la obesidad son factores que afectan al grado de correlación entre el CcrE y el aclaramiento isotópico.

En nuestra población de individuos normales no encontramos variación significativa con la edad en la relación CcrE/CTcDTPA, aunque para el total de individuos

aumenta el grado de sobrestimación en edades avanzadas, lo cual es esperable ya que los sujetos con mayor edad tiene los filtrados glomerulares más bajos²⁸.

Por tanto, más que el factor edad en sí, parece que es el grado de función renal más deteriorado en personas de edad avanzada, lo que más influye en la sobrestimación del CcrE sobre el aclaramiento isotópico en este grupo de pacientes.

En cuanto a la superficie corporal encontramos que el CcrE tiende a infraestimar o sobrestimar respectivamente el CTcDTPA, en pacientes con menor o mayor superficie. Esto se debe a que los resultados del aclaramiento isotópico están normalizados para una superficie corporal de 1,73 m², mientras que el CcrE no lo está.

Se han aplicado correcciones para la superficie corporal a la ecuación clásica de Cockcroft y Gault para intentar mejorar su precisión²⁸. Sin embargo, ésta no da información específica sobre las proporciones relativas de músculo y tejido adiposo del paciente.

Nosotros valoramos el grado de obesidad del paciente a través de la relación peso ideal/peso real, ya que consideramos que la cifra aislada del peso corporal no daba información sobre la cantidad de masa magra del individuo, así como tampoco lo hace la talla.

En los pacientes cuyo peso real sobrepasa el ideal, el CcrE sobrestima el filtrado en mayor medida que en los sujetos delgados. En los individuos obesos el numerador de la ecuación de Cockcroft y Gault se incrementa y hace aumentar de forma falsa el CcrE, ya que en ellos predomina la grasa sobre la masa muscular y la producción de creatinina es menor que en otros individuos que con igual peso tienen más masa muscular. Por tanto, la predicción del Ccr a través de la ecuación de Cockcroft y Gault tiene varias limitaciones, entre ellas la necesidad de que exista una proporción normal entre la masa muscular y el peso corporal total del individuo, lo que excluye no sólo a individuos muy obesos sino también a aquellos con ascitis o edemas severos²⁵.

En general, el principal inconveniente del CcrE es que no logra superar la limitación de la creatinina como marcador de filtrado glomerular, al igual que ocurre con el Ccr.

En conclusión, ni el Ccr, ni el CcrE son buenos parámetros de medida de función renal en pacientes con insuficiencia renal, ya que ambos sobrestiman el filtrado glomerular por secreción tubular de creatinina en relación con sus niveles séricos. En los pacientes con IRC estable el CcrE, aunque sobrestima el valor del filtrado lo hace en menor medida que el Ccr, lo que le convierte en una técnica alternativa aceptable para la medida de la función renal en este grupo de pacientes. La sobrestimación del CcrE sobre el filtrado se hace mayor en individuos ancianos, obesos y en aquellos con mayor superficie corporal. La creatinina plasmática muestra una baja sensibilidad para detectar alteraciones de la función renal, teniendo en cambio una especificidad del 100 % para el diagnóstico de afectación renal.

Podemos pues resumir que, aunque en la población general sin riesgo aparente de sufrir enfermedad renal un aclaramiento de creatinina proporciona suficiente información sobre el filtrado glomerular, siempre que se requiera una medida lo más exacta posible del filtrado glomerular se debe recurrir al estudio isotópico ya que las técnicas basadas en la creatinina plasmática sólo dan una medida aproximada de la función renal.

Bibliografía

1. Smith H: The reliability of inulin as a measure of glomerular filtration en «The Kidney». *Structure and function in health and disease*. New York. Oxford University Press, 231-238, 1951.
2. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP y Myers BD: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*, 28:830-835, 1985.
3. Skov PE: Glomerular filtration rate in patients with severe and very severe renal insufficiency. *Acta Med Scand*, 187:419-449, 1970.
4. Carrie BJ, Golbetz HV, Michaels AS y Myers BD: Creatinine: An inadequate filtration marker in glomerular diseases. *Am J Med*, 69:177-182, 1980.
5. Brochner-Mortensen J y Freund LG: Reliability of routine clearance methods for assesment of glomerular filtration rate in advanced renal insufficiency. *Scand J Clin Lab Invest*, 41:91-97, 1981.
6. Levey AS: Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int*, 38:167-184, 1990.
7. Bauer JH, Brooks CS y Burch RN: Clinical appraisal of creatinine clearance as a measurement of glomerular filtration rate. *Am J Kid Dis*, 2:337-346, 1982.
8. Summerville DA, Potter CS y Treves ST: The use of radiopharmaceuticals in the measurement of glomerular filtration rate: a review. *Nuclear Med Annual*, 191-221, 1990.
9. Cockcroft DW y Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16:31-41, 1976.
10. Bonsnes RW y Taussky HH: On the colorimetric determination of the creatinine by the Jaffé reaction. *J Biol Chem*, 158:581-591, 1945.
11. Constable AR, Hussen MM y Albrecht MP: Renal clearance from single plasma samples. En *Hollenberg NK Lange* (eds.): «Radionuclides in nephrology». Stuttgart, Georg Thieme Veilig, pp. 62-66, 1980.
12. *Build and Blood Pressure Study*, I, según Society of Actuaries (ed.): p. 16. Chicago, 1959.
13. Shannon JA: The renal excretion of creatinine in man. *J Clin Invest*, 14:403-410, 1935.
14. Dubb JW, Stote RM, Familiar RG, Lee K y Alexandre R: Effect of cimetidine on renal function in normal men. *Clin Pharmacol Ther*, 24:76-83, 1978.
15. Barguess E, Blair A, Krichman K y Cutler RE: Inhibition of renal creatinine secretion by cimetidine in humans. *Renal Physiol*, 5:27-30, 1982.
16. Camara AA, Aink D, Reiner A y Newburgh LH: The twenty-four hourly endogenous creatinine clearance as a clinical measure of the functional state of the kidneys. *J Lab Clin Med*, 57:743-770, 1951.
17. Wesson LG: *Physiology of the human kidney*. New York. Grune and Straton, 634, 1969.
18. Steinitz K y Turkand H: The determination of the glomerular filtration by the endogenous creatinine clearance. *J Clin Invest*, 19:285-293, 1940.
19. Miller BF y Winkler AN: The renal excretion of endogenous creatinine in man. Comparison with exogenous creatinine and inulin. *J Clin Invest*, 17:31-42, 1938.
20. Smith WW, Finkelstein N y Smith HW: Renal excretion of hexitols (sorbitol, mannitol and dulcitol) and their derivatives (sorbitan, isomannide and sorbide) and of endogenous creatinine-like chromogen in dog and man. *J Biol Chem*, 135:231-263, 1940.
21. Van Lente F y Suir P: Assesment of renal function by serum creatinine and creatinine clearance glomerular filtration rate estimated by four procedures. *Clin Chem*, 35:712:2326-2330, 1989.
22. Levinsky NG y Berliner RW: Changes in composition of the urine in ureter and bladder at low urine flow. *Am J Physiol*, 196:549-567, 1959.
23. Merrill AJ: Edema and decreased renal blood flow in patients with chronic congestive heart failure: Evidence of «forward failure» as the primary cause of edema. *J Clin Invest*, 25:389-398, 1946.
24. Lacour B: Créatinine et fonction rénale. *Néphrologie*, 13:73-81, 1992.
25. Levey AS, Perrone RD y Madias NE: Serum creatinine and renal function. *Ann Rev Med*, 39:465-490, 1988.
26. Perrone RD: Means of clinical evaluation of renal disease progression. *Kidney Int*. Vol 41, suppl 36: pp. S26-S32, 1992.
27. Lemann J, Bidani AK, Bain RP, Lewis EJ, Rohde RD y the collaborative study group of angiotensin converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy: Use of the serum creatinine to estimate glomerular filtration rate in health and early diabetic nephropathy. *Am J Kid Dis*, 14.3:236-243, 1990.
28. Nicoll SR, Sainsbury R, Bailey RR, King A, Frampton C, Elliot JR y Turner JG: Assessment of creatinine clearance in healthy subjects over 65 years of age. *Nephron*, 59:621-625, 1991.
29. Maseray JRL: Validity of corrections for creatinine excretion and creatinine clearance. *NZ Med J*, 82:197-198, 1975.