

# La Creatinina como marcador de filtración glomerular. Validez, aplicación y controversias

Juan José Di Bernardo<sup>(\*)</sup>

El Índice de Filtración Glomerular (IFG) es un parámetro funcional muy valioso en la práctica clínica para explorar el compromiso renal en numerosas enfermedades, valorar la progresión de las nefropatías crónicas, adecuar tratamientos con antibióticos, dosificar drogas antineoplásicas, controlar la evolución de trasplantados y otras indicaciones.

Como la medición directa del IFG es clínicamente imposible y el uso de indicadores de filtración exógenos (*inulina, yodotalamato etc.*) muy poco práctico, a los fines de la clínica, se puede estimar el filtrado glomerular calculando el aclaramiento (*clearance*) de marcadores endógenos de filtración, de los cuales el más utilizado es la creatinina.

El "clearance" no siempre es equivalente al IFG, diferentes autores<sup>1,2,3</sup> han demostrado que el Clearance de Creatinina sobredimensiona el valor del filtrado glomerular debido a errores en la recolección de orina<sup>3,4</sup>, a variaciones en la creatinina sérica<sup>5</sup> y en todos los pacientes con insuficiencia renal<sup>1,5</sup>, y aunque algunos defienden su utilización<sup>6</sup>; otros consideran anacrónico su empleo<sup>3</sup>.

Sin embargo y dentro del marco de estas controversias, el uso de la creatinina como marcador de filtración sigue vigente, con algunas alternativas para su aplicación que intentaré explicar.

Es oportuno recordar que la creatinina 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 menor grado una restricción en la ingesta de carnes reduce el ingreso de creatinina.

Por su tamaño (113 Da), la creatinina se filtra libremente en el glomerulo y es secretada en el túbulo proximal, esta

secreción constituye el 5% del total excretado en personas con función renal normal y aumenta en pacientes con disminución del filtrado glomerular.

Hipotéticamente<sup>7</sup>, si el IFG disminuye un 50%, se reduce un 50% la excreción de creatinina incrementándose su concentración sérica, cuando la creatininemia aumenta lo suficiente como para que la carga filtrada de la misma permita una excreción que iguala a su producción, se alcanza una nueva situación de equilibrio. En pocas palabras, la creatinina sérica se duplica cada vez que el filtrado glomerular se reduce un 50%, manteniendo una excreción equivalente a la producción.

En la práctica clínica, frente a un paciente con enfermedad renal progresiva, se plantean entre otros, dos interrogantes fundamentales:

1. *Cuál es la magnitud de la insuficiencia renal?*
2. *Cómo es el ritmo de pérdida de la función renal residual?*

Para responder la primera pregunta y considerando a la creatinina como marcador, podemos *calcular* el clearance de creatinina previa recolección de la orina o *estimar* el clearance con ecuaciones matemáticas a partir del valor aislado de la creatinina sérica.

Para valorar la progresión de la insuficiencia renal podemos calcular o estimar el clearance de creatinina en forma seriada, o utilizar el valor recíproco de la creatinina sérica.

- *Como evaluar el Filtrado Glomerular:*

Existen diferentes métodos y formulas que permiten estimar con bastante aproximación el IFG<sup>8-9</sup>, y la elección entre uno u otro depende de las características del paciente y del estadio de la insuficiencia renal crónica (IRC).

El Clearance de Creatinina ( $Cl_{CR}$ ) "convencional" se calcula con la creatinina contenida en la orina de 24hs y (asumiendo un estado de equilibrio) con una única medición de creatinina sérica:

$$Cl_{CR} = U_{CR} \times V / P_{CR}$$

$U_{CR}$ : creatininuria (mg/dl),  $V$ : volumen urinario (ml/minuto) y  $P_{CR}$ : creatininemia (mg/dl)

(\*) Profesor Titular de Fisiopatología (FACENA). Profesor Adjunto Cátedra IV Medicina.

El  $\text{Cl}_{\text{CR}}$  "convencional" se corresponde con el filtrado cuando la función renal se halla en límites normales pues en la insuficiencia renal, al aumentar la creatinimia se incrementa su secreción tubular que al sumarse a la creatinina filtrada, sobrevalora el IFG.

Asumiendo que la excreción de creatinina se mantiene en equilibrio con su producción y como esta producción puede estimarse a partir de sexo, edad y peso, conociendo estas variables y el nivel sérico de creatinina puede estimarse el Clearance de Creatinina sin recolección de orina.

La ecuación de Cockcroft-Gault<sup>10</sup> fue elaborada en 1976 con pacientes internados en asilos geriátricos, con función renal normal o poco comprometida:

$$\text{Cl}_{\text{CR}} = [(140 - \text{edad}) \times \text{peso}] \div (72 \times \text{P}_{\text{CR}}) \text{ corregida} \times 0,85$$

para la mujer.

Es la más utilizada pues determina con bastante precisión el clearance de creatinina en individuos con función renal normal o poco alterada, pero tiende a sobreestimar el filtrado glomerular en pacientes con insuficiencia renal importante.

Debido a esta limitación y a partir de los mismos parámetros, Walser, Drew y Guldán<sup>11</sup>, desarrollaron en 1993, una nueva ecuación en 85 pacientes del Hospital John Hopkins con filtrado glomerular promedio de 13 ml/min medido con <sup>99m</sup>Tecnesio DTPA:

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

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

pero los autores aconsejan utilizarlas a partir de niveles de creatinimia mayor de 2 mg/dl.

Por su parte Levey, Bosch y otros<sup>12</sup> prepararon en 1999 para el estudio MDRD (*modificación de la dieta en la enfermedad renal*) por regresión escalonada sobre 1.628 pacientes, una serie de ecuaciones en las que consideran además, el BUN (Nitrógeno Ureico Sanguíneo) y el nivel sérico de Albúmina, siendo la más utilizada la N° 7:

$$\text{IFG: } 170 \times \text{P}_{\text{CR}}^{-0,999} \times \text{Edad}^{-0,176} \times \text{BUN}^{-0,17} \times \text{Albúmina}^{+0,318}$$

(× 0,762 si es mujer)

Considerando las discrepancias existentes sobre el valor de las diferentes formulas, en un reciente trabajo<sup>13</sup> sobre 213 pacientes con diferentes grados de compromiso renal y cifras de creatinina sérica entre 0,6 y 7,5 mg/dl valoramos la utilidad del  $\text{Cl}_{\text{CR}}$  "convencional" comparada con las ecuaciones de Cockcroft-Gault (Cockcroft), Walser-Drew (Walser) y la N° 7 del MDRD (MDRD-7), donde encontramos concordancia entre el  $\text{Cl}_{\text{CR}}$  "convencional" y el calculado con la formula de Cockcroft, salvo en los muy jóvenes donde el valor de Cockcroft fue mayor que el  $\text{Cl}_{\text{CR}}$  "convencional" y en los pacientes nefróticos donde  $\text{Cl}_{\text{CR}}$  "convencional" superó al Cockcroft, diferencias que pueden explicarse en el primer caso por gravitación de la "edad" en la ecuación de Cockcroft

y en el segundo por incremento de la secreción tubular de creatinina observada en las proteinurias masivas.

Los valores de Walser y del MDRD-7 mostraron entre sí buena correlación pero con cifras 20 a 40% inferiores al  $\text{Cl}_{\text{CR}}$  "convencional" (para el mismo nivel de creatinina).

El  $\text{Cl}_{\text{CR}}$  "convencional" y el de Cockcroft reflejaron mejor que las otras formulas, el IFG estimado en pacientes con creatinimia normal, pero sobrevaluaron el filtrado en estadios avanzados de la IRC donde las ecuaciones de Walser y MDRD-7 indicaron con mayor aproximación el filtrado glomerular esperado.

- **Como valorar la progresión:**

La progresión<sup>14</sup> de una enfermedad renal a un estado terminal de IRC es un proceso fisiopatológico complejo que se prolonga en la mayoría de los casos durante meses o años, el término "insuficiencia renal" expresa una reducción en el IFG y su magnitud marca el estadio evolutivo de la misma, así mientras el paciente conserve una filtración residual suficiente (aunque muy disminuida) no necesitará diálisis ni trasplante para sobrevivir.

La progresión, medida como la velocidad de disminución del filtrado glomerular, varía entre pacientes y en las distintas enfermedades, y dado que estas cursan con frecuencia en forma asintomática, debemos elegir los mejores recursos para valorar y monitorear esta progresión a fin de adoptar las conductas terapéuticas necesarias para evitar complicaciones tempranas o un ingreso a diálisis tardío.<sup>15</sup>

Aceptando que la creatinina es un adecuado marcador de filtración y que se mantiene estable porque todo lo que se produce es excretado, su concentración sérica es inversamente proporcional al IFG, por lo tanto el valor aislado de creatinimia puede indicarnos la magnitud del filtrado glomerular y permitirnos seguir la evolución de una IRC.

Sin embargo hay que tener en cuenta la interferencia de los cromógenos en las determinaciones de creatinina sérica, que en rangos normales, pueden incrementar falsamente su concentración hasta en un 20%, mientras que en la IRC avanzada con creatininas muy elevadas la contribución de los cromógenos es menor del 5%.<sup>16</sup>

La utilización de la cifra aislada de creatinina presenta además otros inconvenientes, como la perdida de masa muscular que reduce su producción, así pues una estabilización de la creatinimia puede indicar no una interrupción de la progresión de la nefropatía sino una menor generación de creatinina. Por otro lado una dieta abundante en carne cocida incrementa el valor de creatinina sérica sin modificar el IFG, y una restricción terapéutica de la ingesta de carnes causa el efecto opuesto. Estas variaciones extrarrenales obligan a considerar los cambios en la masa muscular y los ajustes dietéticos en el seguimiento periódico de la creatinimia.<sup>5</sup>

Desde mediados de los años '70<sup>17,18</sup>, la progresión de la enfermedad renal crónica se ha valorado ubicando en una gráfica para cada paciente y a lo largo del tiempo, el valor

recíproco o inversa de la creatinina sérica ( $1/\text{Creatinina}$ ), se observa así una relación lineal entre disminución del filtrado y tiempo, que permite por la pendiente de esta curva estimar el ritmo de perdida de la función residual del riñón.

Este descenso lineal del valor  $1/\text{Cr}$  se observa en las distintas nefropatías crónicas, sin embargo, se ha comprobado entre pacientes afectados por la misma enfermedad, una amplia variación en la tasa de pérdida funcional y en un mismo individuo, hasta dos pendientes diferentes, sugiriendo cambios en la velocidad de progresión durante la evolución de la IRC.

La caída lineal de  $1/\text{Cr}$  se sustenta fisiopatológicamente en que el IFG disminuye a través del tiempo con ritmo constante, sin embargo no es posible encontrar una correspondencia lineal entre  $1/\text{Cr}$  y  $\text{Cl}_{\text{CR}}$  "convencional" porque en los estadios avanzados de la IRC, disminuye el filtrado de creatinina y se incrementa su secreción.

Se ha observado en la IRC Terminal y en presencia de manifestaciones urémicas, que la relación entre  $1/\text{Cr}$  y el IFG no es lineal<sup>19</sup> razón por la que actualmente se propone utilizar en ese estadio, a la Urea como marcador de función renal, bajo otro modelo matemático como el  $\text{Kt} / \text{V}_{\text{UREA}}$  semanal ( $\text{K}$ : clearance –  $t$ : tiempo –  $V$ : volumen de distribución de urea) que relacionado con el estado nutricional del paciente permiten decidir el ingreso a diálisis.

En nuestro medio<sup>20</sup>, en un grupo de 68 pacientes con diferentes enfermedades renales progresivas, seguidos durante 8 años, correlacionando  $1/\text{Creatinina}$  (amplificada  $\times 100$  para su mejor comparación) con las formulas de Cockcroft y de Walser, buscamos determinar cual de estas refleja mejor la caída lineal del IFG en los estadios leve y moderado de la IRC.

Los resultados mostraron que los valores obtenidos con dichas formulas fueron más bajos que la  $1/\text{Cr}$  amplificada, diferencia que se hizo más notoria en estadios avanzados de la IRC y en las mujeres, debido seguramente a la perdida de peso y merma de la masa muscular.

Las curvas construidas con las cifras secuenciales de Walser acompañaron armónicamente a la caída de la  $1/\text{Creatinina}$  reflejando con valores ajustados a edad, peso y sexo la perdida progresiva del filtrado glomerular y la pendiente presentada en los modelos matemáticos de Rutherford y col<sup>18</sup>.

Por el contrario, las curvas de Cockcroft mostraron irregularidades en sus pendientes que no se corresponden con el ascenso lineal de la creatinina sérica.

Como conclusión y a partir de las observaciones logradas en nuestro medio con pacientes que por sus características constituyen una muestra representativa de la población que concurre frecuentemente a la consulta clínica, propongo las siguientes sugerencias prácticas:

- Para pacientes con niveles de creatinina sérica en rango normal y hasta 2 mg/dl, tanto el  $\text{Cl}_{\text{CR}}$  "convencional" como el de Cock-

croft–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  $\text{Cl}_{\text{CR}}$  porque el de Cockcroft puede sobrevalorar el filtrado.

- En enfermos con IRC 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 también sobreestiman el IFG.
- Para pacientes nefróticos es preferible el Cockcroft pues el  $\text{Cl}_{\text{CR}}$  "convencional" puede sobrevalorar el filtrado porque la creatinuria se incrementa en las proteinurias masivas.
- El valor aislado de la creatinina, utilizado para el seguimiento de enfermos renales, es una medida indirecta del filtrado que puede ser errónea en algunas circunstancias<sup>21</sup> (edad avanzada, desnutrición, etc.) y aunque su valor reciproco ( $1/\text{Cr}$ ) es un buen marcador de la evolución, es preferible, por su fluctuación, considerar otras variables como edad, peso y sexo que integradas matemáticamente en la ecuación de Walser–Drew proporcionan con mayor fidelidad la magnitud del filtrado glomerular y permiten en forma secuencial, valorar efectivamente la progresión de la Insuficiencia Renal Crónica.

## Bibliografía

1. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*, 1985; 28:830–838.
2. Levey AS: Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int*, 1990; 38:167–184.
3. Walser M: Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 1998; 32(1): 23–31.
4. Gabriel R: Time to scrap creatinine clearance? *Brit Med J*, 1986; 293:1119–1120.
5. Perrone RD, Madias NE, Lavey AS: Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*, 1992; 38: 1933–53.
6. Giovanetti S, Barsotti G: In defense of creatinine clearance. *Nephron*, 1991; 59: 11–14.
7. Kassirer JP: Clinical evaluation of kidney function: Glomerular function. *N Engl J Med*, 1971; 285:385–389.
8. Pissano N, Petrolito J, Lavorato C, Perez Loredo J: Medición de la Función Renal. Editorial. *Rev Nefrol Dial y Transpl*, 2000; 50:1–4.
9. 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, 2002; (Suppl 80):S11–S17.
10. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976; 16:31–41.
11. Walser M, Drew HH, Guldani JL: Prediction of glomerular filtration rate from serum creatinine concentration in advanced chronic renal failure. *Kidney Int*, 1993; 44:1145–1148.

12. 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*, 1999; 130(6): 461–470.
13. Di Bernardo JJ, Puyol RB, Svibel GR, Miño C: Estimación del Filtrado Glomerular para distintos niveles de función renal—Clearance de Creatinina “convencional” versus Clearance Calculado a partir de Creatinina Sérica. *Comunicaciones científicas y tecnológicas*. 2002. [www.unne.edu.ar](http://www.unne.edu.ar).
14. Walser M: Progression of chronic renal failure in man. *Kidney Int* 37:1195–1210, 1990.
15. Lamine M, van Biesen W: The pattern of referral of patients with end stage renal disease to the nephrologist: a European survey. *Nephrol Dial Transpl* 14, 1999; (Supl 6): S16–23.
16. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB: A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med*, 1962; 32:65–79.
17. Mitch WE, Walser M, Buffington GA, Lemann J: A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet*, 1976; 2: 1326–1328.
18. Rutherford WE, Blondin J, Miller JP, Greenwalt AS, Vavra JD: Chronic progressive renal disease: rate of change of serum creatinine concentration. *Kidney Int*, 1977; 11:62–70.
19. Caravaca F, Arrobas M, Pizarro JL, Sanchez-Casado E: Uraemic symptoms, nutritional status and renal function in pre-dialysis end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16: 776–782.
20. Di Bernardo JJ, Huespe LA, Urtiaga LR, Lazzeri SE, Arrúa EE.: Valoración de la progresión de la Insuficiencia Renal Crónica – Inversa de la Creatinina versus formula de Cockcroft–Gault y ecuación de Walser–Drew. *Comunicaciones científicas y tecnológicas*. 2002. [www.unne.edu.ar](http://www.unne.edu.ar).
21. Fernandez-Fresnedo G, deFrancisco AL, Rodrigo E, Piñera C, Herráez I, Ruiz JC, Arias M.: Insuficiencia Renal “oculta” por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. *Nefrologia*. Vol.XXII,2,2002.