

Evaluación de la tasa de filtración glomerular

Introducción:

La tasa de filtración glomerular (TFG) es igual a la suma de las tasas de filtración de todas las nefronas funcionantes, por lo que la TFG es una medida aproximada del número de nefronas en funcionamiento. Normalmente los riñones filtran aproximadamente 180 litros por día (125 ml / min) de plasma. El valor de la TFG depende de la edad, el sexo, el tamaño del cuerpo y es de aproximadamente 130 y 120 ml/min/1.73 m² para los hombres y mujeres, respectivamente, con una variación considerable incluso entre los individuos normales.

Una reducción en la tasa de filtración glomerular implica una progresión de la enfermedad subyacente o un daño agudo que la esta generando.

Un individuo con pérdida de la mitad de la masa renal total no necesariamente tiene la mitad de la TFG, es decir, no hay una correlación exacta entre la pérdida de masa renal y la pérdida de función renal, dado que el riñón se adapta a la pérdida de la función por hiperfiltración compensatoria y / o el aumento de la reabsorción de solutos y agua en las nefronas restantes normales.

Estimación de la TFG:

La TFG no puede medirse directamente pero puede ser estimada. Los métodos más comunes utilizados para estimar la tasa de filtración glomerular son:

- La concentración de creatinina sérica
- El aclaramiento o depuración de creatinina
- Las ecuaciones de estimación basadas en la creatinina sérica: Cockcroft-Gault (CG)- 1976, la de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)- 1999 reexpresada en MDRD-IDMS 2005 y Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) 2009.

Creatinina sérica:

Una elevación sérica de la creatinina puede ser resultado de una disminución en la tasa de filtración glomerular. Pero se debe tener en cuenta que la creatinina puede ser producto de la ingesta y de la producción muscular. Su rol para estimar depuración por si sola no es el mejor por las múltiples variables que la modifican, como veremos las ecuaciones tratan de calcular esas variables y estimar la TFG. En la falla renal aguda es marcador de esta y de su estadificación.

Comentarios

Variación en medición de creatinina: Históricamente ha habido gran variabilidad en los valores de creatinina sérica reportados por diferentes métodos clínicos de laboratorio que la miden. Tales métodos como: de picrato alcalino (método Jaffé), los métodos enzimáticos, cromatografía líquida de alto rendimiento de (HPLC), *espectrometría de masas por dilución isotópica (IDMS)*, cromatografía de gases y cromatografía líquida. Además de las diferencias en los

métodos, las diferencias en el equipo también puede afectar las concentraciones plasmáticas de creatinina. Miller y colegas evaluaron más de 5000 laboratorios que utilizan 20 instrumentos diferentes para medir la creatinina hasta tres diferentes métodos de picrato alcalino y se encontró que la concentración sérica media de creatinina en una muestra estándar varió desde 0,84 hasta 1,21 mg / dl.

Farmacocinetica (PK) y Creatinina: En consecuencia, en los estudios de la PK realizados con métodos no estandarizados de creatinina, los resultados obtenidos dependían de el particular método utilizado para medir la creatinina. Los resultados de los estudios farmacocinéticos se incorporaron en las etiquetas de drogas (FDA). Como resultado, los estudios recomendados por la PK de determinados fármacos (es decir, lo que recomienda la etiqueta) no se traducían o eran incompatibles con la práctica clínica debido a la variabilidad entre los métodos de medición de la creatinina de los diferentes laboratorios.

Estandarización: Parece ser, por lo menos en USA Ref 2, que el método a ser el estándar es por IDMS. El uso de métodos estandarizados de creatinina dará lugar a una menor variación en la estimación de la función renal y la dosificación de fármacos más consistente. En el ámbito de la industria farmacológica tendría que realizar estudios para re expresar el etiquetado de medicamentos para los valores nuevos estandarizados de creatinina. Eso no será posible para todos los fármacos. Parecería que esto afectaría la expresión de TFG y Enfermedad renal crónica (recordemos que la TFG determina la definición de ERC y su estadio), mas adelante se discute las implicaciones de la estandarización a IDMS.

Aclaramiento o depuración de creatinina:

Un marcador de filtración ideal se define como un soluto que se filtra libremente en el glomérulo, no tóxicos, que no tenga secreción, ni se reabsorba en los túbulos y que no cambie durante su excreción por el riñón. Si se cumplen estos criterios, la carga filtrada es igual a la tasa de excreción urinaria. Estos marcadores el mas parecido a las condiciones descritas es la inulina de los exógenos y la creatinina de los endógenos. Se requiere la orina de 24 horas, la secreción de creatinina en los túbulos distales falsea la creatinuria (como si toda fuese de FG), si la muestra no se recoge bien también el resultado es inexacto. En los adultos menores de 50 años la excreción de creatinina diaria debe ser de 20 a 25 mg/kg de peso corporal en hombres y de 15 a 20 mg/kg de peso corporal en las mujeres. En la edad de 50 a 90 años, hay una disminución progresiva del 50% en la excreción de creatinina, debido principalmente a una caída en la masa muscular.

$$\bullet \quad \mathbf{ACr = UCr \times Vu \times 1,73 / SCr \times 1440 \times S}$$

ACr= Aclaramiento de creatinina en *mililitros/minuto*.

UCr= Creatinina en orina en *mg/dl*.

Vu= Volumen de orina en *ml*.

SCr= Creatinina en suero en *mg/dl*.

S= Superficie corporal en m^2 .

Ecuaciones de estimación basadas en la creatinina sérica:

En las ecuaciones de estimación además de la creatinina sérica, se incluyen variables como la edad, el sexo, la raza y el tamaño del cuerpo; por lo tanto, pueden superar algunas de las limitaciones de la utilización de la creatinina sérica sola. Estas ecuaciones se obtienen con el uso de modelos de regresión para identificar las variables y la relación observada entre el nivel sérico del marcador y la TFG medida en una población de estudio. Se han desarrollado principalmente en las poblaciones de estudio en su mayor parte con pacientes con enfermedad renal crónica y la tasa de filtración glomerular reducida.

FORMULA	UNITS	REFERENCE
$(100/Cr) - 12$, if male $(80/Cr) - 7$, if female	mL/min/1.73 m ²	Jelliffe ³ and Jelliffe ³⁰
$Wt \times (29.3 - 0.203 \times Age)/(Cr \times 14.4)$, if male $Wt \times (25.3 - 0.175 \times Age)/(Cr \times 14.4)$, if female	mL/min	Kampmann et al. ³² , Mawer et al.
$\{98 - [16 \times (Age - 20)/20]\}/Cr$, multiply by 0.90 if female $[(140 - Age) \times Wt]/(72 \times Cr)$, multiply by 0.85 if female	mL/min/1.73 m ² mL/min	Jelliffe ³¹ Cockcroft and Gault ²⁸
$[(145 - Age)/Cr] - 3$, multiply by 0.85 if female $[27 - (0.173 \times Age)]/Cr$, if male $[27 - (0.175 \times Age)]/Cr$, if female	mL/min/70 kg mL/min	Hull et al. ²⁹ Bjornsson et al. ²⁷
$[7.58/(Cr \times 0.0884)] - (0.103 \times Age) + (0.096 \times Wt) - 6.66$, if male $[6.05/(Cr \times 0.0884)] - (0.080 \times Age) + (0.080 \times Wt) - 4.81$, if female	(height ²)/3 (height ²)/3	Walser, Drew, and Guldan ³⁵
$170 \times Cr^{-0.999} \times Age^{-0.176} \times 0.762$ (if female) $\times 1.180$ (if black) $\times SUN^{-0.170} \times Alb^{0.318}$	mL/min/1.73 m ²	Levey et al. ³³ (MDRD study)
$175 \times Cr^{-1.154} \times Age^{-0.203} \times 0.742$ (if female) $\times 1.212$ (if black)	mL/min/1.73 m ²	*
$141 \times \min(Cr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Cr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018$ (if female) $\times 1.59$ (if black), where κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and -0.411 for males, <i>min</i> indicates the minimum of Cr/κ or 1, and <i>max</i> indicates the maximum of Cr/κ or 1.	mL/min/1.73 m ²	Levey et al. ³⁷ (CKD-EPI study)

*This revised MDRD equation uses the creatinine value obtained using the isotope dilution mass spectrometry-traceable creatinine assay. Alb, Serum albumin level (g/dL); Cr, serum creatinine level (mg/dL); CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; GFR, glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; SUN, serum urea nitrogen level (mg/dL); Wt, body weight (kg).

Comentarios

Cuando se estandarice a creatinina por IDMS en todos los laboratorios ya no habrá la variabilidad en los resultados de creatinina utilizados para el tratamiento de los pacientes. El impacto sería importante en cuanto a:

- Dará lugar a una menor variación en la estimación de la función renal y la dosificación de fármacos será más precisa.
- La relación entre los resultados de creatinina antes y después de la estandarización serán diferentes para cada método específico y el instrumento utilizado en los laboratorios clínicos.

- No es posible tener una sola fórmula o factor que permita la conversión uniforme a los nuevos valores por IDMS desde los métodos no IDMS, para aplicarlos a todos los laboratorios y estudios de PK realizados antes.
- Utilizando los valores estandarizados de creatinina, la exactitud de la función renal estimada dependerá de si existe o no una ecuación que halla sido desarrollada utilizando IDMS.
- El uso de valores de creatinina por IDMS en la ecuación MDRD se traducirá en una TFG más precisa. Ya existe.
- El uso de los valores de creatinina por IDMS en la fórmula de Cockcroft-Gault tendrá un impacto variable en la estimación de la depuración de creatinina; dependiendo del método de creatinina / instrumento utilizado. En general dado que la mayoría de los métodos no estandarizados usados tienen un sesgo positivo, el uso de la fórmula de Cockcroft-Gault, con valores de creatinina por IDMS dará lugar a valores más altos en la depuración de creatinina con respecto a los determinados antes de la estandarización.

Fórmula Cockcroft-Gault (CG): (En mi opinión no usarla*)

La fórmula de Cockcroft-Gault fue desarrollada en 1973 y publicada en Nephron 1976;16:31-41. Toma los datos de 249 hombres caucásicos entre 18 y 92 años, con depuración de creatinina entre 30 a 130 ml /minuto y no incluyó mujeres y se hizo una hipotética conversión en las mujeres.

- **$$Ccr = [(140 - edad) \times peso] / (72 \times Creatinina\ serica) \times 0,85$$
 (si es mujer).**

La depuración se expresa en ml/minuto, la edad en años, el peso en kilogramos y la creatinina sérica en mg/dl.

*Sistemáticamente sobreestima el FG debido a la secreción tubular de la creatinina. En la fórmula original los valores no se ajustan a la superficie corporal por eso para poder aplicarla y obtener valores cercanos se ajusta a la superficie corporal de 1,73m². Cuando la creatinina es menor a 1 mg / dl se debe utilizar en la fórmula el valor de 1. La depuración estimada debe reducirse en un 20% si el paciente es parapléjico y en 40% si es cuadriplejico. En un estudio en pacientes críticos si se utiliza el valor más bajo de peso (real frente al ideal) y se deja como 1 mg/dl cuando creatinina sérica <1 mg / dl, se predice la TFG con mayor precisión a si se midiera la creatinuria en orina de 24 horas.

*La ecuación CG no puede ser re formulada o re expresada usando los valores de creatinina por IDMS. El método de medición de la creatinina utilizado en el desarrollo de la ecuación ya no está en uso y las muestras del estudio no están disponibles.

*Las modificaciones de la ecuación, tales como el uso del peso corporal ideal frente real, se desarrollaron en un intento de superar la imprecisión con el uso de peso corporal medido. Sin embargo, no hay evidencia de que estas modificaciones

sean predictores más exactas de la tasa de filtración glomerular

Fórmula MDRD - Modification of Diet in Renal Disease

Estudio Original - 1999

La ecuación derivada del estudio MDRD fue desarrollada en 1999 con el uso de los datos de 1.628 hombres y mujeres con enfermedad renal crónica, de 18 a 70 años, predominantemente caucásicos, no diabéticos y que no tenían trasplante renal. Se estima que la TFG ajustada por area superficie corporal.

Formula Original

$$eGFR = 170 \times Cr^{-0.999} \times Age^{-0.176} \times 0.762 \text{ (if female)} \times 1.180 \text{ (if black)} \times SUN^{-0.170} \times Alb^{0.318}$$

Note: GFR is expressed in mL/min per 1.73 m², Cr is serum creatinine expressed in mg/dL, and age is expressed in years. Alb, Serum albumin level (g/dL); SUN, serum urea nitrogen level (mg/dL).

Formula Simplificada

$$eGFR = 186 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (age)^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if African American})$$

Note: GFR is expressed in mL/min per 1.73 m², S_{cr} is serum creatinine expressed in mg/dL, and age is expressed in years.

Tanto la ecuación original como la simplificada del estudio MDRD, son adecuadas para su uso con métodos de creatinina que NO tienen calibración por IDMS.

Ecuación reexpresada - 2005

La ecuación del estudio MDRD fue re formulada re expresada en 2005 para su uso con creatinina por IDMS:

$$eGFR = 175 \times (\text{Standardized } S_{cr})^{-1.154} \times (age)^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if African American})$$

Note: GFR is expressed in mL/min per 1.73 m², S_{cr} is serum creatinine expressed in mg/dL, and age is expressed in years.

Gran número de estudios muestran ahora que la ecuación del estudio MDRD es adecuada para su uso en toda la población con ERC, pero subestima la TFG medida en los niveles superiores

Fórmula CKD-EPI

El grupo CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ha publicado una nueva ecuación de estimación TFG desarrollada a partir de una población de 8.254 individuos a los que se midió el FG mediante aclaramiento de iotalamato (media 68 ml/min/1,73 m², DE 40 ml/min/1,73 m²), y que incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza, con distintas versiones en función de la etnia, el sexo y el valor de la creatinina. La ecuación de CKD-EPI mejoró los resultados en cuanto a exactitud y precisión de la ecuación MDRD-IDMS (Modification of Diet in Renal Disease-Isotopic Dilution Mass Spectrometry) en especial para valores de FG superiores a 60 ml/min/1,73 m².

$$eGFR = 141 \times \min(Cr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Cr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018 \text{ (if female)} \times 1.59 \text{ (if black)}$$

Note: GFR is expressed in mL/min per 1.73 m², Cr is serum creatinine expressed in mg/dL, and age is expressed in years. where κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and -0.411 for males, *min* indicates the minimum of Cr/ κ or 1, and *max* indicates the maximum of Cr/ κ or 1

Conclusiones :

- La fórmula de Cockcroft-Gault (CG) no es adecuada para el cálculo de la TFG.
- Antes de usar una fórmula se debe conocer el método empleado para medición de la creatinina.
- Si la creatinina informada es por método NO IDMS (lo habitual en nuestro medio) la fórmula a usar es MDRD del estudio de 1999 (sea la original o sea la simplificada).
- Si la creatinina informada es por IDMS se puede usar MDRD reexpresado de 2005 o CKD-EPI.
- Revisar en sus dispositivos cuál fórmula emplean para el cálculo de la TFG y determinar si esta es realmente la adecuada.

Referencias:

1. Miller W, Myers GL, Ashwood ER, et al. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129:297-304.
2. National Kidney Disease Education Program: Laboratory professionals: pharmacists and authorized drug prescribers: creatinine standardization recommendations. Available at: http://www.nkdep.nih.gov/labprofessionals/Pharmacists_and_Authorized_Drug_Prescribers.htm. Accessed January 27, 2010
3. Cockcroft D, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41
4. Stevens LA, Manzi J, Levey AS, et al. Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:21-35
5. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the MDRD study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:69A.
6. FEDERACION INTERNACIONAL DE QUIMICA CLINICA Y LABORATORIO CLINICO. Grupo de Trabajo sobre Estandarización de la Evaluación de la Tasa de Filtración Glomerular. La importancia de la trazabilidad metrológica en la validez de la medición de creatinina como índice de función renal. *Acta bioquím. clín. latinoam.* [online]. 2009, vol.43, n.2, pp. 271-277. ISSN 1851-6114.
7. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. 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;130:461-470
8. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12.[Pubmed]
9. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473-83. Epub 2006/06/09.
10. Taal MW, Brenner BM, Rector FC. Brenner & Rector's the kidney. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2011.