

DEPARTAMENTO DE FISIOPATOLOGIA (J: PROF. DR. SC. MED. WÜSTENBERG) DEL HOSPITAL DOCENTE DE MEDICINA INTERNA (DIRECTOR: PROF. DR. SC. MED. KLINKMANN) DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD WILHELM-PIECK-ROSTOCK (RDA)

Aseguramiento diagnóstico de la función renal con los métodos indirectos de aclaramiento.

Informe preliminar

Por:

Dr. WILFRIDO ROMAN*, Dr. rer. nat. MATTHIAS BÖTTCHER**, Prof. Dr. Sc. med. PETER-WILHELM WÜSTENBERG**, Lic. JULIUS NEUMANN**** y Dra. GISELA ESTHER

Román, W. y otros. *Aseguramiento diagnóstico de la función renal con los métodos indirectos de aclaramiento. Informe Preliminar.* Rev Cub Med 22: 5, 1983.

Se estudiaron técnicas indirectas (sin sondaje vesical) de determinación de aclaramiento, tanto en estado estacionario como en *slope*. Se evaluaron estas técnicas en cuanto a su validez diagnóstica. Se obtuvieron como resultados valores comparables a los obtenidos con los métodos tradicionales (con sondaje vesical), por lo cual se recomiendan las técnicas indirectas en sustitución de las clásicas, en especial para el control de la función renal en pacientes de nefrología. Se consideran los métodos clásicos, insustituibles cuando se deseen obtener valores de aclaramientos exactos y precisos.

INTRODUCCION

El diagnóstico de la función renal implica la exploración funcional de este órgano, el concepto de aclaramiento ocupa una posición central en esta problemática.¹⁻³

Métodos estándares para la exploración de la filtración glomerular (GFR) y del flujo plasmático renal efectivo (ERPF) son las determinaciones de los aclaramientos renales de inulina y PAH.⁴⁻⁶ Estos métodos ya clásicos exigen un nivel constante de la concentración del indicador en plasma y el sondaje vesical de los pacientes.^{6,7}

Residente del Instituto de Nefrología. Habana.

Biologo del departamento de fisiopatología, Universidad Wilhelm-Pieck Rostock

Profesor titular de fisiopatología. Facultad de Medicina (UWP-R).

Fisico del departamento de fisiopatología (UWP-R1)

Especialista en medicina nuclear.

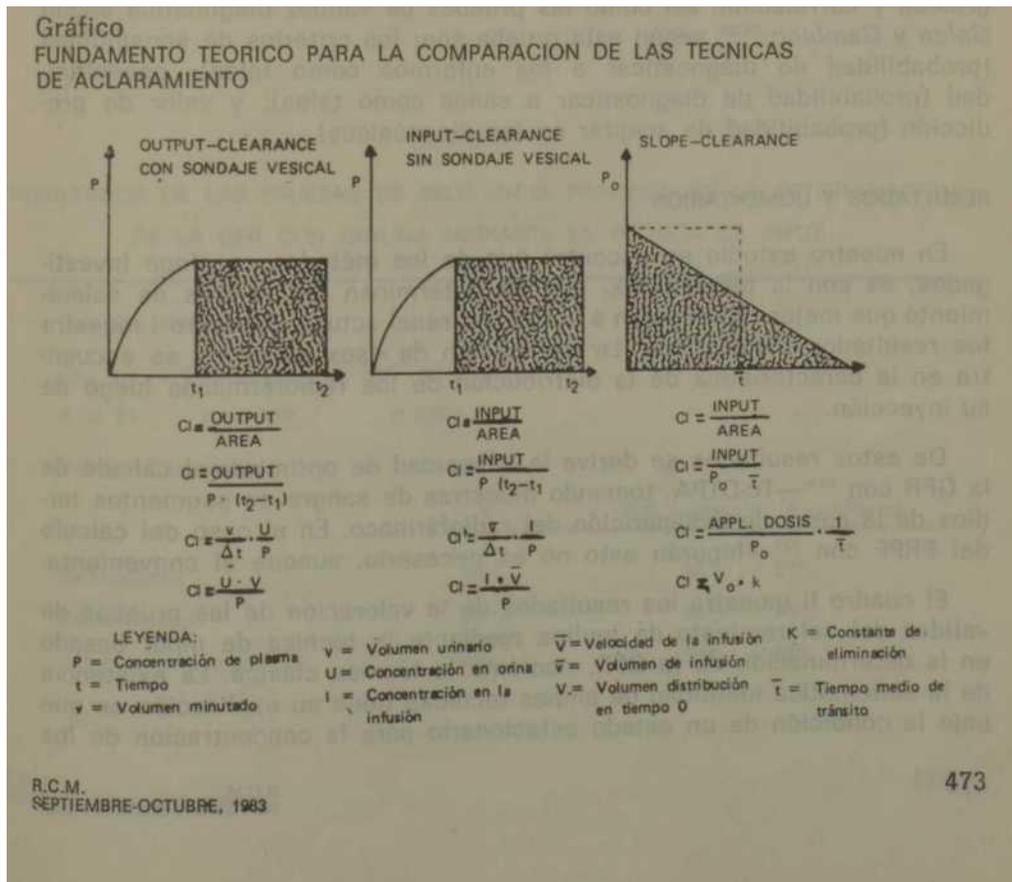
A pesar de la eficacia de estos métodos se ha seguido desde hace años la búsqueda de métodos que ahorren tiempo o que no precisen de los exhaustivos análisis químicos, como en las técnicas clásicas.⁸⁻¹⁴ Las técnicas de aclaramientos sin sondaje vesical con una concentración del indicador en plasma casi constante (técnica de *input*) y también con caída de la concentración plasmática del indicador (*slope*) representan alternativas de los métodos tradicionales de aclaramientos^{15,1013a,1B}. Estos métodos no tradicionales han recibido la denominación de aclaramientos totales o aclaramientos equivalentes para enfatizar que no sólo miden la función renal.¹⁸¹⁷

OBJETIVOS

Nuestro trabajo ha sido dirigido al estudio de las técnicas alternativas para la determinación de aclaramientos, comparándolas con la técnica tradicional, además de un examen crítico de cada uno de estos métodos y a partir de ello ofrecer recomendaciones, tanto para la práctica médica como para la investigación.

MATERIAL Y METODO

En el gráfico se presenta esquemáticamente el fundamento teórico de las diferentes técnicas de aclaramiento y las fórmulas matemáticas que le corresponden a cada una de estas técnicas; puede observarse la gran identidad entre la técnica clásica (*output*) con sondaje vesical y la técnica indirecta (*input*) sin sondaje.



La diferencia consiste en la sustitución, en el denominador de la fórmula, del flujo urinario y la concentración del indicador en orina —técnica de *output*— por la velocidad de infusión y la concentración de indicador en la infusión —técnica de *input*.

Para el cálculo de aclaramientos en estado estacionario fue utilizada una bomba de infusión para la regulación de ésta en dos fases,¹⁵ lo que garantiza un casi-estable nivel del indicador en plasma, luego de pasados 90 minutos desde el comienzo de la infusión.¹⁵¹ Como sustancia de prueba fueron utilizadas inulina y PAH.

El cálculo del aclaramiento en *slope* se basó en la desaparición del indicador —radiofármaco— en plasma. Se utilizó la metodología que supone la distribución del radiofármaco, nada más que en un compartimiento, por lo que son necesarias solamente dos muestras de sangre para el cálculo del aclaramiento. Fueron utilizados los métodos de *Rösler* (muestras tomadas a los 7 y 17 minutos posinyección [p i]; *Blaufox* (20 y 30 minutos p i); *Clausen* (70 y 100 minutos p i) y la denominada técnica A_{1k_i} (donde son tomadas las muestras entre 120 y 240 minutos p i); o sea; para esta última se toman segmentos tardíos de la curva de desaparición del radiofármaco.^{13, 0-} Las sustancias de prueba utilizadas aquí, fueron: ^{99m}Tc-DTPA para la determinación de la GFR; y ¹³¹J-hipurán como equivalente del PAH.^{3,24}

Para la evaluación de los resultados se utilizaron los análisis de regresión y correlación, así como las pruebas de validez diagnóstica según *Galen* y *Gambino*;^{26,6} según esta prueba son; los criterios de sensibilidad (probabilidad de diagnosticar a los enfermos como tales); especificidad (probabilidad de diagnosticar a sanos como tales); y valor de predicción (probabilidad de aceptar en los diagnósticos).

RESULTADOS Y COMENTARIOS

En nuestro estudio se encontró que de los métodos en *slope* investigados, es con la técnica A_{1k_i} que se determinan los valores de aclaramiento que mejor representan a la función renal actual. El cuadro I muestra los resultados estadísticos. La explicación de esos hallazgos se encuentra en la característica de la distribución de los radiofármacos luego de su inyección.

De estos resultados se deriva la necesidad de optimizar el cálculo de a GFR con ^{99m}Tc-DTPA, tomando muestras de sangre en segmentos tardíos de la curva de desaparición del radiofármaco. En el caso del cálculo de ERPF con ¹³¹J-hipurán esto no es necesario, aunque sí conveniente.

El cuadro II muestra los resultados de la valoración de las pruebas de validez del aclaramiento de inulina mediante la técnica de *input* basado en a determinación de la GFR mediante la técnica clásica. La existencia de la sistemática identidad de ambas técnicas tiene su explicación en que ajo a con icion de un estado estacionario para la concentración de los

CUADRO I

COMPARACION DE LAS TECNICAS DE SLOPE

1 Aclaramiento de ^{99m}Tc -DTPA en comparación al aclaramiento de inulina

Técnica	7.'/17.'	—	20.'/30.'	—	70.'/100.'	—	$A_3k_3 - CI$
n	14		10		7		16
r	0,24		0,07		0,55		0,77
p	0,05		0,05		0,05		0,001

2 Aclaramiento de ^{131}J -hipurán en comparación al aclaramiento de PAH

Técnica	7.'/17.'	—	20.'/30.'	—	70.'/100.'	—	$A_3k_3 - CI$
n	11		12		10		14
r	0,70		0,70		0,78		0,84
p	0,05		0,05		0,01		0,001

CUADRO II

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE RELEVANCIA PRACTICA EN LA DETERMINACION DE LA GFR CON INULINA MEDIANTE LA TECNICA DE INPUT

1 — Relación sistemática

$$CI_{In-Out} = 0,93. CI_{In-Input} - 12,6 \text{ (ml/min)}$$

$$n = 25 \quad r = 0,88 \quad p = 0,001$$

2 — Validez diagnóstica

	\bar{x}	95% intervalo de confianza
Sensibilidad	88%	65% — 97%
Especificidad	80%	55% — 93%
Valor de predicción	82%	59% — 94%

indicadores en su volumen de distribución la cantidad de indicador que se elimina debe ser igual a la cantidad que se suministra; por tanto, ambas técnicas (*input* y *output*) deben dar idénticos valores.^{1,1} El cuadro III muestra el valor diagnóstico de la técnica A*k con Tc-DTPA basado en la comparación con el aclaramiento de inulina mediante la técnica de *input*. El cuadro IV orienta sobre la valoración de la prueba de validez para el aclaramiento de PAH mediante la técnica de *input* basado en la comparación con la técnica de *output*.

CUADRO III

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LA RELEVANCIA PRACTICA
EN LA DETERMINACION DE LA GFR CON ^{99m}Tc-DTPA MEDIANTE LA TECNICA A₃k₃

1 — Relación sistemática

$$Cl_{In-Ind} = 0,59 Cl_{Tc} + 41,7 \text{ (ml/min)}$$

n = 16 r = 0,77 p 0,001

2 — Validez diagnóstica

	\bar{x}	95% intervalo de confianza
Sensibilidad	100%	75% — 100%
Especificidad	60%	24% — 89%
Valor de predicción	85%	58% — 96%

CUADRO IV

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE RELEVANCIA PRACTICA
EN LA DETERMINACION DEL ERPF CON PAH MEDIANTE LA TECNICA DE INPUT

1 — Relación sistemática

$$Cl_{PAH-Out} = 0,75 \cdot Cl_{PAH-Ind} - 14,8 \text{ (ml/min)}$$

n = 29 r = 0,88 p 0,001

2 — Validez diagnóstica

	\bar{x}	95% intervalo de confianza
Sensibilidad	95%	79% — 100%
Especificidad	90%	60% — 99%
Valor de predicción	95%	79% — 100%

476

R.C.M.
SEPTIEMBRE-OCTUBRE, 1983

La explicación de la identidad está basada, además de en los argumentos discutidos en la explicación del cuadro II, en el hecho de que el PAH presente en el plasma está unido en aproximadamente el 20% a las proteínas plasmáticas.^{5,7}

El cuadro V muestra el valor diagnóstico de la técnica A₃k₃ con ¹³¹J-hipurán basado en la comparación con el aclaramiento de PAH mediante la técnica de *input*.

CUADRO V
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE RELEVANCIA PRACTICA
EN LA DETERMINACION DEL ERPF CON ¹³¹J-HIPURAN MEDIANTE LA TECNICA A₃k₃

1 — Relación sistemática

$$Cl_{PAH-IBD} = 0,58 \cdot Cl_{HIPURAN} + 115,8 \text{ (ml/min)}$$

n = 14 r = 0,84 p 0,001

2 — Validez diagnóstica

	\bar{x}	95% intervalo de confianza
Sensibilidad	92%	56% — 100%
Especificidad	50%	1% — 99%
Valor de predicción	92%	56% — 100%

CONCLUSIONES

1. Los resultados presentados prueban la conexión correlativa de los métodos de aclaramiento presentados. Por consiguiente, los resultados de los aclaramientos correspondientes a los métodos estudiados, son comparables estadísticamente y con una gran significación, aunque no idénticos.
2. Las técnicas indirectas de determinación de aclaramiento, tanto en estado estacionario como en *slope* —aquí particularmente la técnica A₃k₃— son útiles para la exploración sistemática de la función renal.
3. Para la utilización de los diferentes métodos de aclaramientos es conveniente seguir las recomendaciones siguientes:
 - Antes de cada prueba de aclaramiento se debe preguntar por el grado de representación de la función renal que requiere el fin deseado.
 - En la exploración clínica, particularmente en casos de control, son idóneos los métodos indirectos, tanto en estado estacionario como en *slope*.

La existencia de la aparatatura necesaria decidirá el método que se va a emplear.

Para la investigación, con exigencia de valores exactos y precisos, tanto en nefrología, como en fisiopatología se mantiene el método clásico como el de elección.

SUMMARY

Román, W. et al. *Diagnosis security of renal function by indirect methods of clearance. Preliminary report.* Rev Cub Med 22: 5, 1983.

Indirect techniques (without vesical sonde) for clearance determination, either in stationary state or in slope, were studied. These techniques were evaluated with regard to their diagnosis validity. As results, values comparable to those obtained by traditional methods (with vesical sonde) were obtained, so indirect techniques substituting the classic ones are recommended, specially for controlling renal function in nephrologic patients. Classic methods are considered unreplaceable when accurate and exact clearance values are required.

RÉSUMÉ

Román, W. et al. *Confirmation diagnostique de la fonction rénale au moyen des méthodes indirectes de mesure de la clearance. Rapport préliminaire.* Rev Cub Med 22: 5, 1983.

Il est étudié des techniques indirectes (sans sondage vésical) de détermination de la clearance, aussi bien en état stationnaire qu'en slope. Ces techniques ont été évaluées du point de vue de leur valeur diagnostique. L'on a obtenu comme résultat des valeurs comparables à celles obtenues moyennant les méthodes traditionnelles (avec sondage vésical); aussi recommande-t-on de substituer les techniques indirectes aux techniques classiques, notamment pour le contrôle de la fonction rénale chez des patients de néphrologie. Les méthodes classiques sont considérées irremplaçables lorsqu'il s'agit d'obtenir des valeurs de clearance exactes et précises..

BIBLIOGRAFIA

1. *Bai int, P.:* Nierenclearance. VEB Gustav Fischer Verlag. Jena, 1965.
2. *Haldimann, B. et al:* Nierenfunktionstests. Therapeutische Umschau 37: 840-849, 1980.
3. *Reubi, F. C.:* Clearance tests in clinical medicine. Charles C. Thomas Publisher. S. 51. Springfield, Illinois, USA, 1963.
4. *Mertz, D. P.:* Physiologische Grundlagen und methodische Voraussetzungen der renalen Clearance. In: Nierenclearance (herausgegeben von R. Höfer). Druckerei der Farbwerke Hoechst AG, BRD, 1968.
7. *Mertz, D. P.:* Quantitative Nierenfunktionsproben. In: Sarre, H.: Nierenkrankheiten Georg Thieme Verlag Stuttgart. S. 115-117, 1976.
8. *Dost, F. H.:* Die Clearance. Klin Wochenschr 27: 257-264, 1949
clinical procedure for measurement of renal plasma flow. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 62: 262-264 1946

11. *Mende, T. et al.*: Simultane Ermittlung des effektiven renalen Plasmastromes und des Glomerulum filtrates mit Hilfe einer Doppelisoto-pentechnik-Bestimmung der Filtrationsfraktion. Z. ges. inn. Med. 32: 88-90, 1977.
12. *Obserhausen, E. et al.*: Funktionsuntersuchungen mit teilabgeschirmtem Ganzkörperzähler. In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung. Urban & Schwarzenberg München-Berlin-Wien, S. 181, 1970.
13. *Rosier, H.*: Die Bestimmung der "Jod-ortho-Jod-hippursäure-Totalclearance als Grundlage einer quantitativen Radionephrographie. Dt Med Wochenschr 92: 881-887, 1967.
14. *Schnurr, E. et al.*: Measurement of renal clearance of inulin and PAH in the steady state without urine collection. Clin Nephrol 13: 26-29, 1980.
15. *Román, W. y otros*: Validez de la técnica indirecta de la medición (sin sondeaje vesical) de aclaramientos en estado estacionario. Rev Cub Med (im Druck).
16. *Dost, F. H.*: Grundlagen der Pharmakokinetik. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2. Aufl, 1968.
17. *Kleinschmidt, A.*: Klinische Methoden der morphologischen und funktionellen Nierendiagnostik In: Handbuch der inneren Medizin. Nierenkrankheiten VIII-1 (herausgegeben von H. Schwieck) Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1968.
18. *Mertz, D. P.*: Nierenfunktion bei unterschiedlicher Hydratation unter Berücksichtigung volumenregulatorischer Gesichtspunkte. Klin Wochenschr 38: 269-274, 1960.
19. *Román, W.; P. W. Wüstenberg*: Zur diagnostischen Leistungsfähigkeit der (indirekten) Totalclearance im Steady-State mit Inulin und PAH. Z Exp Med (im Druck).
20. *Blaufox, M. D.; J. P. Merrill*: Simplified hippuran clearance. Measurement of renal function in man with simplified hippuran clearance. Nephron 3: 274-281, 1966.
21. *Böttcher, M. et al.*: Methodenkritische Betrachtungen verschiedener Slope-Clearance-Verfahren. Dt. Gesundh.-Wes 35: 102-104, 1980.
22. *Claussen, H.; H. Klauer*: Über eine Formel für die Clearancezeit $t'(halb)$. Z ges inn Med 9:189, 1954.
23. *Heidenreich, P. et al.*: $^{99m}TcDTPA$ (Snl: Biologische und klinische Untersuchungen zur Verteilung, Kinetik und In-vivo-Stabilität einer neuen Clearancesubstanz. In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung (Hrsg.: R. Höfer), 11. Bad Gasteiner Internationales Symposium, 1974.
24. *Pixberg, H. U. et al.*: Vergleichende Untersuchungen über die Bestimmung des effektiven Plasmastromes mit PAH und $o^{125}J$ -Hippursäure. Dt Med Wochenschr 96: 117-120, 1971.
25. *Galen, R. S.; S. R. Gambino*: Norm und Normabweichung klinischer Daten Der Prädikative Wert und die Effizienz von medizinischen Diagnosen. Gustav Fischer Verlag Stuttgart-New York, 1979.
26. *Weber, E.*: Grundriß der biologischen Statistik. VEB Gustav Fischer Verlag. Jena. 1967.

Recibido: 15 de octubre de 1982.
Aprobado: 16 de octubre de 1982.

Dr. *Wilfrido Román*
Instituto de Nefrología

Calle 26 y Boyeros.
Ciudad de La Habana
Cuba