

RELACIONES FUNCIONALES ENTRE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE CREATININA, CREATINA, UREA Y SUS RESPECTIVAS DEPURACIONES EN PACIENTES PORTADORES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

MANUEL RAMÍREZ VELASCO

La observación de algunos enfermos que padecían de Lupus Eritematoso Sistémico en los cuales se encontró cifras de creatinina bajas a pesar de tener depuraciones por debajo de lo normal, hizo sospechar en un trastorno del metabolismo de la creatina-creatinina que pudiera afectar la relación funcional entre la creatinina sérica y su respectiva depuración. La presencia de síndromes osteomusculares francos en muchos pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, justificaba también la sospecha de un trastorno del metabolismo de la creatina-creatinina.

Con estas interrogantes nos propusimos el estudio sistemático de las relaciones funcionales entre las concentraciones séricas de creatina, creatinina y urea con sus respectivas depuraciones en pacientes que sufrían de Lupus Eritematoso Sistémico. Nuestra experiencia previa en un grupo de mujeres con diversos grados de función renal de etiología múltiple, nos ha servido como referencia para el análisis comparativo con los casos que han sido motivo del presente trabajo. Para hacer más completo aún el estudio comparativo hemos agregado una serie de nueve enfermas que no sufrían de enfermedad renal y que se han tomado como grupo de control ya que presentaban características antropológicas similares a los grupos de pacientes portadores de nefropatía con insuficiencia renal.

* Tesis presentada por el autor para recibir el grado de Bachiller en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 1960.

MATERIAL HUMANO

El criterio diagnóstico fue realizado de acuerdo a la historia clínica fundamentalmente y al hallazgo, en todos nuestros casos, del fenómeno LE, positivo y completo en sangre periférica en varias oportunidades. Estos casos han sido seleccionados en un período de un año y cinco meses en los Pabellones 1 (Sala 2ª), Pabellón 3 (Sala 2ª) y Pabellón 4 (Sala 2ª), del Hospital Arzobispo Loayza. La tabla Nº 1 consigna los datos más importantes de la historia clínica en relación a nuestra investigación.

El criterio para la selección del grupo control se hizo de acuerdo a la ausencia de historia clínica de nefropatía, examen de orina enteramente normal y depuraciones de creatinina y urea normales. Las pacientes estaban todas hospitalizadas en el Pabellón 3 del Hospital Arzobispo Loayza, presentando todas ellas una discreta anemia y un estado de desnutrición discreto. El estudio se llevó a cabo cuando las pacientes estaban en fase de recuperación de sus respectivas dolencias. El diagnóstico clínico y algunos otros datos pertinentes aparecen agrupados en la Tabla Nº 3.

El grupo control estudiado por nosotros, sirvió para establecer valores normales de creatinina sérica y urinaria comparables con los patológicos. Para el resto del trabajo comparativo hemos tomado el material estudiado por Patiño (4) en este laboratorio, consistente en 30 pacientes de sexo femenino con insuficiencia renal de etiología múltiple.

METODOS

En todos los pacientes se llevó a cabo la depuración de creatinina endógena, de creatinina y de urea. Las depuraciones descritas fueron realizadas simultáneamente en las mismas colecciones urinarias y en las mismas muestras de sangre. Las colecciones urinarias se hicieron en períodos de 12 horas con excepción de dos pacientes en los cuales se prolongó por 24. Las muestras de sangre fueron tomadas en ayunas y en la mañana siguiente al período final de colección urinaria. Se empleó 10 cc. de ácido sulfúrico 1.2 N. como preservativo en los frascos de colección urinaria. La mayor parte de las pacientes fueron cateterizadas para asegurar una buena colección urinaria ya que su estado general a veces la impedía en forma espontánea. Aquellas que no fueron cateterizadas fueron entrenadas previamente para asegurarse del éxito de la colección.

La determinación de creatinina y creatina en suero y en orina se hizo de acuerdo a la técnica descrita por Peters (1). La determinación de urea se llevó a cabo por el micrométodo descrito por Conway (2).

La relación funcional matemática entre las variables en estudio se hizo por medio de ecuaciones empíricas calculadas por el método de los mínimos cuadrados. Estas ecuaciones empíricas y otras derivadas de ellas aparecen en forma ordenada en el capítulo siguiente, de resultados. Los procedimientos de análisis matemático y estadístico se describen detalladamente en la Tesis Doctoral del Dr. Carlos Monge Cassinelli (3).

RESULTADOS

Relación funcional entre la concentración sérica de creatinina y la depuración de creatinina endógena en pacientes con LES.

$$Crs = 10^{1.150} D^{-0.705}$$

Relación funcional entre la depuración de creatinina endógena y la concentración sérica de creatinina en pacientes con LES.

$$D = 10^{1.617} Crs^{-1.293}$$

Relación funcional entre la eliminación urinaria de creatinina y la cifra sérica de creatinina en pacientes con LES.

Partiendo de la ecuación empírica:

$$D = 10^{1.617} Crs^{-1.293}$$

Como:
$$D = \frac{OV}{Crs}$$

Luego:
$$\frac{OV}{Crs} = 10^{1.617} Crs^{-1.293}$$

Despejando OV:
$$OV = 10^{1.617} Crs^{-0.293}$$

Relación funcional entre la repuración standard de urea y la concentración sérica de urea en pacientes con LES.

$$D = 10^{3.280} U_s^{-1.175}$$

Relación funcional entre la eliminación urinaria de urea y la cifra sérica de urea en pacientes con LES.

Partiendo de la ecuación empírica:

$$D = 10^{3.280} U_s^{-1.175}$$

Como:

$$D = \frac{OV}{U_s}$$

Luego:

$$\frac{OV}{U_s} = 10^{3.280} U_s^{-1.175}$$

Despejando OV: $OV = 10^{3.280} U_s^{-0.175}$

Excreción urinaria de creatina en 24 hrs. en 9 mujeres control y en las 12 pacientes con LES.

Mujeres control. Valor promedio: 107 mg./24 hrs.
Desviación Standard: 69

Pacientes con LES. Valor promedio: 286 mg./24 hrs.
Desviación Standard: 301

Significado estadístico de las diferencias de las medias

Valor de p :

$$p = 0.04$$

DISCUSION

Estudio de la relación funcional entre la concentración sérica de creatinina y la depuración de creatinina endógena. Comparación entre un grupo de mujeres con lupus eritematoso sistémico y otro grupo con nefropatía de etiología diversa.

La ecuación de regresión entre la concentración sérica de creatinina y la depuración de creatinina para mujeres con LES es :

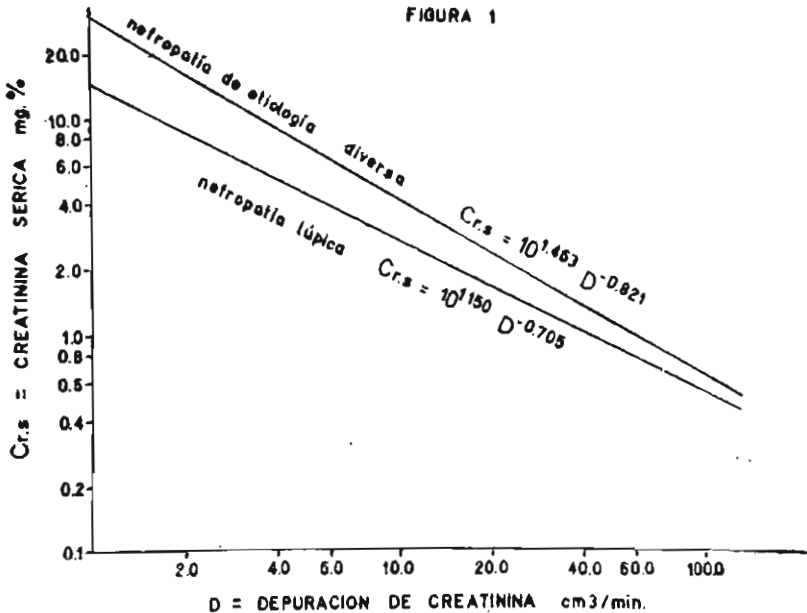
$$Cr_s = 10^{1.150} D^{-0.705}$$

y para mujeres con nefropatía de etiología diversa es:

$$Cr_s = 10^{1.463} D^{-0.821}$$

cuya representación gráfica aparece en la Fig. 1.

Puede verse que el acúmulo de creatinina sérica en pacientes con LES con respecto a la depuración de creatinina sigue la ley general descrita en mujeres con nefropatía de etiología diversa. Esta observación es importante puesto que como veremos más adelante nosotros hemos demostrado un anormal metabolismo de la creatina en los pacientes



con LES que pudiera haber influido en esta relación funcional. Sin embargo, debemos resaltar el hecho de que, aunque la ley matemática es la misma las constantes de las ecuaciones son distintas. La Fig. 1 pone también de manifiesto que, a igualdad de depuración de creatinina, la cifra sérica de creatinina es siempre menor en pacientes con LES que en aquellos con nefropatía de etiología diversa, dentro de los límites de variación estudiados en el presente trabajo y que abarca desde concentraciones séricas normales de creatinina hasta una marcada elevación. Podemos entonces concluir que la carga de creatinina ofrecida al riñón es menor en pacientes con LES que en aquellos con nefropatía de etiología diversa.

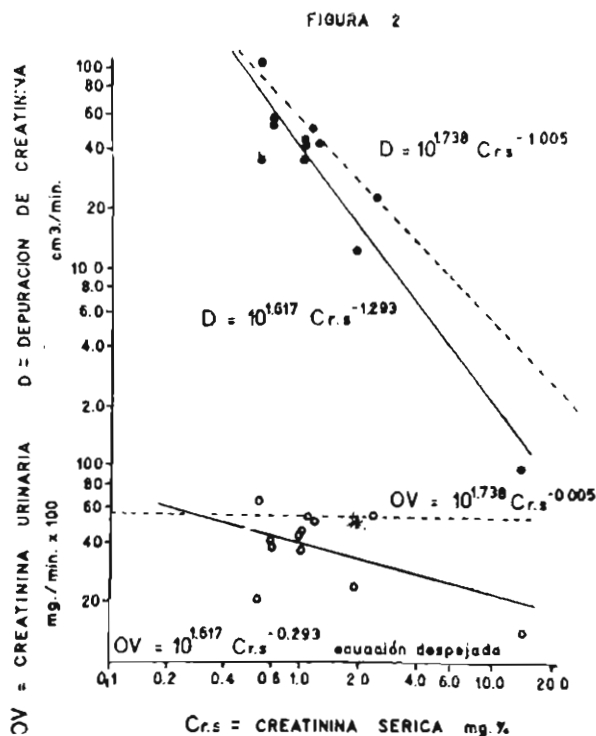
Relación funcional entre la excreción urinaria de creatinina y la cifra sérica de creatinina en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Como la correlación entre la depuración de creatinina con su cifra sérica es mejor que la correlación entre la eliminación urinaria de

creatinina con su cifra sérica, hemos preferido fijar una ecuación de regresión a la primera de estas relaciones funcionales y de allí despejar la segunda relación funcional. La Fig. 2 resume este estudio y el procedimiento matemático seguido es como sigue:

De la ecuación $D = 10^{1.617} Cr_s^{-1.293}$, podemos despejar el valor

de OV, sabiendo que $D = \frac{OV}{Cr_s}$, luego: $OV = 10^{1.617} Cr_s^{-0.293}$



La Fig. 2 incluye también, en línea interrumpida, las líneas correspondientes a los casos de nefropatía de etiología diversa para su comparación.

El análisis de esta ecuación permite demostrar que en el LES la eliminación urinaria de creatinina OV disminuye 29.3% por unidad porcentual de elevación de la cifra sérica de creatinina (Cr.s). Esta disminución de la eliminación urinaria de creatinina OV es notable cuando se la compara con el grupo de mujeres con insuficiencia renal de etiología diversa estudiada por Patiño (4) en este laboratorio, en el que se demostró que este porcentaje es de 0.5%. En la Tabla N° 2 aparece el

cálculo de los porcentaje de caída del OV en trabajos hechos en este laboratorio y en otros tomados de la literatura extranjera. Debemos hacer resaltar que los trabajos de Effersoe (5) fueron corregidos a 1.73 m^2 de superficie corporal y los nuestros no llevan esta corrección. Hemos demostrado en este laboratorio que la corrección por superficie corporal no altera significativamente el exponente de la variable creatinina sérica, lo que nos ha permitido esta comparación. Puede verse que el porcentaje de 29.3% de caída del OV en pacientes con LES es mucho mayor que cualquier otro de la serie que aparece en la Tabla N° 2.

TABLA N° 2

Autor	Sexo	D = f (Crs)	OV = f (Crs)	% de disminución del OV por % de incremento de Crs
Nosotros Les	Fem.	$D = 10^{1.62} \text{ Crs}^{-1.29}$	$OV = 10^{1.62} \text{ Crs}^{-0.29}$	29%
Patiño	Fem.	$D = 10^{1.74} \text{ Crs}^{-1.005}$	$OV = 10^{1.74} \text{ Crs}^{-0.005}$	0.5%
Effersoe	Fem.	$D = 10^{1.78} \text{ Crs}^{-1.06}$	$OV = 10^{1.78} \text{ Crs}^{-0.06}$	6%
Monge	Masc.	$D = 10^{1.98} \text{ Crs}^{-1.18}$	$OV = 10^{1.98} \text{ Crs}^{-0.18}$	18%
Effersoe	Masc.	$D = 10^{1.90} \text{ Crs}^{-1.09}$	$OV = 10^{1.90} \text{ Crs}^{-0.09}$	9%

En general, la disminución del OV en el curso de la insuficiencia renal puede deberse a tres fenómenos :

- 1) Retención de creatinina en los líquidos corporales.
- 2) Vías de eliminación extrarenal : heces, piel, pulmones.
- 3) Menor aporte al riñón : a) por disminución de la masa muscular con menor producción de creatinina; b) por inhibición en la producción de creatinina.

La primera posibilidad debe aceptarse como explicación parcial del fenómeno ya que es obligatorio aceptar un acúmulo de creatinina en los líquidos corporales en los pacientes con insuficiencia renal.

La segunda posibilidad ha sido discutida por Goldman (6), el cual señala que la uremia no parece aumentar la excreción fecal de creatinina y que además la excreción de creatinina a través de la piel por pérdida de fluido probablemente puede ser alejada, aunque no hay todavía estudio sistemático a este respecto.

La tercera posibilidad o sea la de menor aporte la planteamos sobre la base de que la magnitud de la caída del OV en los pacientes con LES es tan grande, que solamente podría ser explicada por inhibición en la producción de creatinina por cualquiera de las razones enumeradas anteriormente en relación al menor aporte al riñón. Ilustraremos este fenómeno con un cálculo empírico que, aunque arbitrario, pone de manifiesto la necesidad de aceptar la hipótesis planteada.

Supongamos que un paciente renal acumula creatinina partiendo de una cifra normal de 1.0 mg. % de creatinina sérica y de acuerdo a la ecuación $Crs = 1 + 0.00001 t$ en donde Crs está expresada en mg. % y t en minutos. Esta ecuación es arbitraria pero creemos que describe el fenómeno adecuadamente. Ella nos permite ver que el paciente teórico llegaría a tener 2.0 mg. % de creatinina en un período de 100,000 minutos (69 días).

$$\text{Hemos demostrado que } OV = 10^{1.167} Crs^{-0.293}$$

Reemplazando Crs por su valor en esta ecuación, tenemos :

$$OV = 10^{1.617} (1 + 0.00001 t)^{-0.293}$$

Esta ecuación nos permite estudiar la eliminación urinaria de creatinina OV en función del tiempo t y por ende calcular la eliminación total de creatinina en un determinado período.

Calculemos cuanta creatinina ha eliminado en 100,000 minutos empleando para ello la integral :

$$\int_0^{100,000} OV dt.$$

Para resolverla hemos empleado una integración por suma de áreas rectangulares con intervalos de t de 10,000 minutos, la cual da resultados suficientemente aproximados para nuestros propósitos. El cálculo revela que el paciente ha eliminado 36,658 miligramos en los 100,000 minutos. A tiempo cero, o sea cuando la creatinina era de 1 miligramo, el OV era de 0.414 mg/min. y aceptando que el paciente estuviera en balance podemos igualar esta cifra a la carga. Si la carga fuera constante el producto de $0.414 \times 100,000$ nos daría el total producido. Aho-

ra bien, este total restado de lo eliminado nos daría lo retenido, cuya magnitud es de 4,742 miligramos en los 100,000 min. Asumiendo que el agua corporal del paciente era de 25 litros (mujer de 50 kilos) esta retención habría elevado la cifra sérica de creatinina de 1 miligramo por ciento a 19 miligramos por ciento. Sabemos que el paciente solo tenía 2 mg. % y por lo tanto aceptar una carga constante no da resultados razonables.

Un cálculo semejante pero llevado a los datos de mujeres con insuficiencia renal de etiología múltiple arrojó una cifra de creatinina sérica de 1.4 mg. % en vez de 2.0 mg. %, lo que haría suponer que en este grupo está más justificado aceptar que la carga es constante y reafirma nuestra impresión de que en el LES existe una fuerte disminución de la producción de creatinina.

Acceptado entonces que en el Lupus Eritematoso Sistémico existe un menor aporte de creatinina al riñón, quedaría todavía por discutir sobre si este menor aporte se debe a disminución de la masa muscular con menor producción de creatinina o a una inhibición de la producción de creatinina. La posibilidad de que el fenómeno se deba a una disminución apreciable de la masa muscular la alejamos, porque si es cierto que clínicamente se observan algunos pacientes con Lupus en los cuales se presenta atrofia muscular, en nuestra serie, la media de superficie corporal de los pacientes con Lupus fue de 1.41 m² y la de un grupo de 9 mujeres control con iguales características antropológicas y pertenecientes a la misma población que habita nuestro hospital, dio una media de superficie corporal de 1.36 m². Conviene indicar aquí también que la corrección por m₂ de superficie corporal no altera la pendiente de la curva que relaciona la depuración de creatinina con su cifra sérica y por lo tanto tampoco altera la pendiente de la ecuación que relaciona la eliminación urinaria de creatinina con la cifra sérica de creatinina.

A favor de una inhibición metabólica en la producción de creatinina está el hecho de que la caída del OV se produzca más rápidamente al inicio de la insuficiencia renal y no al final como sería de esperar si esta disminución del OV fuese debido a menor aporte por pérdida de masa muscular. Este fenómeno de caída temprana del OV aparece descrito y comentado en la Tesis Doctoral del Dr. Carlos Monge Casinelli (3). Nuestras ecuaciones permiten demostrar que esta disminución en la velocidad de eliminación urinaria de creatinina se hace presente aun cuando la creatinina sérica alcanza valores normales en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

Creatina sérica, excreción urinaria de creatina.

Puede verse en la Tabla 1 que la mayor parte de los pacientes con Lupus Eritematoso presentaron una creatina sérica por encima de la media de un grupo semejante de control que fue de 0.74 mg. % (Tabla 3). Cuando se estudia la creatina sérica en función de la depuración de creatinina se encuentra una cierta correlación del tipo hiperbólico indicando que la creatina tiene la tendencia a acumularse en los líquidos corporales en el curso de la insuficiencia renal siguiendo aproximadamente la misma ley de otros metabolitos terminales como urea, creatinina, fosfatos, etc.

La Tabla N° 1 revela asimismo que la eliminación urinaria media de creatinina de los pacientes con LES fue de 286 mg. en 24 hrs. en comparación con un grupo de 9 enfermas de control cuyo valor promedio fue de 107 mg. en 24 hrs. (Tabla 3). Las diferencias de las medias tiene valor estadístico con un $P = 0.04$.

Podemos concluir entonces que en los pacientes con LES existe un severo compromiso del metabolismo de la creatina-creatinina y creemos que estos hallazgos en alguna forma puedan explicar lo descrito en el párrafo anterior en relación a la disminución de la velocidad de eliminación de la creatinina urinaria en el curso de la insuficiencia renal de pacientes con LES.

Relación funcional entre la depuración standard de urea y la concentración sérica de urea.

La ecuación de regresión $D = 10^{3.28} U_s^{-1.175}$ revela que la relación entre estas dos variables es de tipo hiperbólico y que por lo tanto en la nefropatía con insuficiencia renal en el Lupus Eritematoso Sistémico se encuentra la misma familia de curva en lo que respecta al acúmulo de urea que en otros tipos de nefropatía. Esta ecuación nos permite también hacer un estudio funcional entre la relación de la eliminación urinaria de urea OV y la cifra sérica de urea.

Si despejamos OV en esta ecuación tal como lo hicieramos en el caso de la creatinina encontramos $OV = 10^{3.28} U_s^{-0.175}$. Esta ecuación nos dice que la eliminación urinaria de urea en los pacientes con LES cae 17.5 % por unidad de incremento porcentual de la urea sérica. Empleando los mismos razonamientos que los utilizados en el caso de la creatinina, podríamos suponer que esta caída de la eliminación urinaria de urea se deba a un menor aporte de este metabolito. Las ra-

Tabla Nº 3 — Grupo Control

Sujeto	Edad a.	Diagnóstico clínico	Peso kg.	Superf. corp. m ²	Creatina sérica mg. %	Creatina urinaria mg./24 hrs.
C. C.	17	Gastritis atrófica cron. Dismenorrea primaria. Sinusitis crónica.	50.0	1.49	1.10	27
I. M.	14	Sinusitis crónica	41.0	1.34	0.64	159
Z. C.	32	Parasitosis múltiple	38.5	1.22	0.72	67
L. T.	29	Hernia inguinal	49.5	1.47	0.54	239
J. Q.	23	Forunculosis nasal	46.0	1.34	0.76	162
M. P.	26	Síndrome monoarticular	47.5	1.33	1.35	115
A. Z.	16	Amigdalitis crónica	54.8	1.50	0.45	37
O. G.	29	Derrame pleural izquierdo ...	47.3	1.36	0.62	86
R. T.	40	Gastroenteritis crónica	41.0	1.26	0.45	70
Media				1.36	0.74	107
Desv. St.					0.30	69

zones de este menor aporte son aún más difíciles de precisar que las correspondientes al caso de la creatinina.

Como en el caso de la depuración de creatinina, la corrección de nuestros valores de urea para 1.73 m^2 de superficie corporal produjo un cambio muy discreto en el exponente de U_s en la ecuación que relaciona D con U_s .

CONCLUSIONES

1. Las relaciones funcionales entre las concentraciones séricas de creatinina y de urea y sus respectivas depuraciones en la insuficiencia renal del Lupus Eritematoso Sistémico, obedecen a la misma ley matemática que la descrita anteriormente en la insuficiencia renal de etiología diversa.

2. La concentración sérica de creatinina en pacientes con LES se mantiene por debajo de la correspondiente al grupo de insuficiencia renal de etiología diversa a igualdad de depuraciones de creatinina endógena desde límites normales hasta cifras de franca hipercreatininemia.

3. En el Lupus Eritematoso Sistémico la eliminación urinaria de creatinina y de urea por unidad de tiempo disminuye en función del aumento de sus respectivas cifras séricas. En el caso de la creatinina, esta disminución es de 29 % por unidad porcentual de aumento de su cifra sérica en comparación con 0.5 % encontrado en el grupo de insuficiencia renal de etiología diversa estudiado previamente en esta Cátedra. En el caso de la urea, este porcentaje en el LES es de 17 %. Interpretamos estos datos como índice de una disminución en la velocidad de producción de estos metabolitos en los pacientes con LES y nuestro estudio matemático permite señalar que esta disminución en la velocidad de excreción también está presente cuando la concentración sérica de creatinina presenta valores normales.

4. En la mayor parte de pacientes con LES estudiados en este trabajo hemos demostrado la presencia de una cifra elevada de creatinina sérica e hipercreatinuria. Estos datos confirman la presencia de un severo trastorno del metabolismo creatina-creatinina en el grupo de pacientes estudiados el cual estaría en relación con la disminución en la velocidad de producción de creatinina señalada en el párrafo anterior.

B I B L I O G R A F I A

1. Peters, J. H.: The determination of creatinine and creatine in blood and urine with the photoelectric colorimeter. *J. Biol. Chem.*, **146**: 179, 1942.
2. Conway, Eduard J.: *Microdiffusion Analysis and Volumetric Error*. Crosby Lockood & Son Ltd. London, 1950.
3. Monge C., Carlos: *La Insuficiencia Renal Glomerular. (Evaluación cuantitativa e Inter-relaciones funcionales)*. Tesis de Doctorado en Medicina, 1958. Lima - Perú.
4. Patiño, Z., Manuel: *La relación funcional entre la creatinina sérica y la depuración de creatinina endógena en la Insuficiencia Glomerular. Estudio en mujeres*. Tesis de Bachiller en Medicina, 1959. Lima-Perú.
5. Effersee, P.: Relationship between endogenous 24 hours creatinine clearance and serum creatinine concentration in patients with chronic renal disease. *Acta Médica Scand.* **156**: 429, 1957.
6. Goldman, Ralph: Creatinine Excretion in Renal Failure. *Proc. Soc. for Exp. Biol. and Med.* **85**: 446, 1954.