

Utilidad de la fórmula de Cockcroft-Gault como estimación del aclaramiento de creatinina en la artritis reumatoide

Jordi Fiter, Carmen Gómez-Vaquero, José Valverde, Joan M. Nolla
y Jesús Rodríguez-Moreno

Servicio de Reumatología. Hospital Prínceps d'Espanya. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Objetivo: Estudiar la utilidad de la fórmula de Cockcroft-Gault (CG) para predecir el aclaramiento de creatinina en pacientes con artritis reumatoide.

Método: Se ha estudiado a 81 pacientes con artritis reumatoide pertenecientes a todas las clases funcionales. El aclaramiento de creatinina fue calculado mediante la fórmula estándar y estimado a partir de la fórmula de CG. Los resultados del aclaramiento medido y estimado se compararon mediante correlación lineal y el método de Bland-Altman.

Resultados: El aclaramiento de creatinina medido ± desviación estándar y el estimado con la fórmula de CG fueron 81.3 ± 29.3 ml/min y 69 ± 21.9 ml/min, respectivamente. Se observó una correlación positiva entre ambos aclaramientos con un valor de r de 0,66. La diferencia promedio ± error estándar entre ambos métodos fue -12.2 ± 24.8 .

Conclusiones: Existe una moderada correlación entre el aclaramiento de creatinina medido y el estimado por la fórmula de CG. En este estudio la fórmula de CG estima a la baja el aclaramiento de creatinina medido. Aunque la estimación del aclaramiento de creatinina a partir de la fórmula de CG puede ser inexacta, en la mayoría de pacientes esta inexactitud no es clínicamente relevante.

Palabras clave: Fórmula de Cockcroft-Gault. Aclaramiento de creatinina. Artritis reumatoide.

Utility of the Cockcroft-Gault formula as an estimation of creatinine clearance in rheumatoid arthritis

Objective: To evaluate the utility of the Cockcroft-Gault (CG) formula as a prediction of creatinine clearance in patients with rheumatoid arthritis.

Correspondencia: Dr. J. Fiter.
Servicio de Reumatología.
Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Recibido el 18-7-2001 y aceptado el 11-10-2001.

Rev Esp Reumatol 2001; 28: 325-329

Method: We studied 81 ambulatory patients with rheumatoid arthritis in all functional classes. Creatinine clearance was determined by the standard formula and estimated by the CG formula. Data from measured and estimated clearance was compared by linear correlation and Bland-Altman plot.

Results: The measured creatinine clearance and the predicted by the CG formula were 81.3 ± 29.3 ml/min and 69 ± 21.9 ml/min respectively. There was a correlation between measured and predicted creatinine clearance, with an r value of 0.66. The average bias ± standard error was -12.2 ± 24.8 .

Conclusions: The results show a moderate correlation between measured clearance and estimated by CG formula; in our study CG formula represent an underestimation of measured clearance. Although estimation of creatinine clearance from the CG formula could be inaccurate, in most of patients this inaccuracy is not clinically relevant.

Key words: Cockcroft-Gault formula. Creatinine clearance. Rheumatoid arthritis.

Introducción

En el manejo terapéutico de la artritis reumatoide (AR), la presencia de reacciones farmacológicas adversas es un motivo nada despreciable de morbilidad. Ello hace aconsejable una monitorización cuidadosa de los tratamientos que realizan estos pacientes. Varios de los fármacos utilizados habitualmente en la AR se eliminan de forma preferente por el riñón y tienen un potencial efecto nefrotóxico¹⁻³; por este motivo, la estimación del filtrado glomerular (FG) puede ser necesaria para evaluar la función renal y ajustar, si es necesario, las dosis de fármacos como los antiinflamatorios no esteroides (AINE), el metotrexato^{4,5} o la ciclosporina⁶. La medición directa del FG mediante el aclaramiento de sustancias como la inulina, el yodo-talamato, el EDTA o el DTPA es actualmente la prueba de referencia o *gold standard*, aunque su uso en la

práctica clínica es escaso, ya que estas pruebas son costosas, de difícil realización, técnicamente complejas y no se pueden utilizar de forma repetida^{3,7}. La concentración de creatinina sérica no es un buen indicador de la función renal en los pacientes con AR⁸ y puede sobreestimar en un 30% el FG, ya que puede verse afectada por factores no relacionados con el FG⁸⁻¹⁰ como la ingesta de proteínas en la dieta, la síntesis hepática de creatinina, la masa muscular, la inactividad física o la eliminación extrarrenal de creatinina.

El cálculo del aclaramiento de creatinina endógena (aclCr) es la forma habitual de estimar el FG en la práctica clínica; para dicha determinación es necesaria la recogida de orina durante 24 h^{1-3,5-7}, un método costoso y engorroso para el paciente. El aclCr no mide de una forma exacta el FG, pero realizado correctamente es una buena aproximación al valor real del mismo. Como formas alternativas para estimar la tasa de FG se han desarrollado diferentes fórmulas que, sin la necesidad de recoger orina de 24 h, permiten estimar de forma aproximada el aclCr a partir de la concentración sérica de creatinina, edad, sexo e índice de masa corporal (IMC)^{1,3,11}. La fórmula más utilizada es la de Cockroft-Gault (CG)^{2,3,7,11}, que permite una predicción rápida y sencilla del aclCr antes y durante el tratamiento farmacológico, sin la necesidad de recoger orina durante 24 h. La utilidad clínica de la fórmula de CG en los pacientes con AR ha sido escasamente estudiada^{1,11,12}; además, recientemente se ha puesto en duda su utilidad en enfermedades consuntivas o que se asocian con una reducción de la masa muscular¹. El objetivo de este estudio ha sido evaluar la utilidad clínica del cálculo del aclCr a partir de la fórmula de CG como alternativa a la medición habitual en muestras de orina de 24 h en un grupo de pacientes afectados de una AR.

Pacientes y método

Se seleccionó de forma aleatoria a 81 pacientes afectados de AR (42 mujeres, 39 varones), pertenecientes a todas las clases funcionales, visitados en las consultas de reumatología de un hospital universitario. Todos los pacientes cumplían los criterios diagnósticos para AR de 1987 de la American Rheumatism Association.

Los pacientes recibieron las instrucciones habituales sobre la recogida de las muestras de orina durante 24 h; en todos los casos la recogida de la orina fue realizada por el paciente en su domicilio. De las muestras recogidas se anotó el volumen de orina y se determinó la concentración urinaria de creatinina.

El día de la recogida de las muestras de orina se realizó un examen clínico en el que se incluyeron medidas de tipo antropométricas (peso, talla e IMC). También se obtuvo una muestra de sangre

en ayunas para la determinación de los parámetros bioquímicos habituales y de reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR). Las medidas clínicas de la AR que se realizaron fueron el cálculo del índice articular de Ritchie y el cuestionario HAQ. Los detalles sobre la duración de la enfermedad, la utilización de antiinflamatorios, los glucocorticoides y el tratamiento con fármacos antirreumáticos de acción lenta se recogieron de la historia clínica utilizada para el seguimiento de los pacientes con AR.

La determinación de la concentración sérica y urinaria de creatinina se realizó de forma automatizada por el laboratorio de bioquímica. El aclCr se calculó mediante la fórmula utilizada habitualmente:

$$\text{aclCr} = \frac{\text{Creatinina en orina} \times \text{volumen de orina}}{\text{Creatinina sérica}}$$

(El aclCr fue corregido por 1,73/área corporal y el resultado se expresó por 1,73 m² de superficie corporal.)

La estimación del aclCr se realizó mediante la fórmula de CG:

$$\text{aclCr} = \frac{(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/100 mL)}}$$

(El valor se multiplicó por 0,85 para las mujeres.)

El aclCr medido de forma convencional fue comparado con el obtenido mediante la fórmula de CG. Todos los resultados se expresan como media y desviación estándar. Para el análisis estadístico se utilizó el test de correlación lineal (*r* de Spearman). Cada paciente fue introducido una única vez en el estudio de regresión lineal. El aclCr por el método convencional se representó en el eje de abscisas frente al calculado mediante la fórmula de CG, que se representó en el de ordenadas. El grado de discrepancia entre el aclCr medido y el obtenido con la fórmula de CG se representó mediante el método de Bland-Altman a partir del valor de las diferencias obtenidas entre las dos mediciones. Se consideró un nivel de significación estadística de 0,05.

Resultados

Las características clínicas y demográficas de los 81 pacientes se presentan en la tabla 1. La edad media ± desviación estándar (DE) fue de 63 ± 11 años (límites, 38-81) y la duración media de la AR fue de 13 ± 8 años (límites, 2-37). La mayoría de pacientes seguían tratamiento con AINE; con la excepción de 7 pacientes todos recibían dosis bajas de glucocorticoides y 54 (67%) tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad. Cuarenta pacientes (49%) estaban en tratamiento con metotrexato. La concentración media ± DE de creatinina fue de 91,7 ± 28,6 μmol/l (límites, 60-262). Los resultados

TABLA 1. Características clínicas y demográficas de 81 pacientes con RA

	Media ± DE	Intervalo
Datos demográficos		
Edad (años)	63 ± 11	(38-81)
Peso (kg)	67,5 ± 12,6	(37,5-99,7)
Altura (cm)	157,6 ± 9,5	(128-175)
Índice masa corporal (kg/m ²)	27,1 ± 4,4	(17,1-40,7)
Datos clínicos		
Tiempo evolución (años)	13 ± 8	(2-37)
Clase funcional		
I	23	
II	24	
III	20	
IV	14	
HAQ	1,15 ± 0,97	(0-3)
VSG (mm/h)	22,71 ± 22	(1-111)
PCR (mg/l)	23 ± 25	(0,5-116)
Índice de Ritchie	6,2 ± 6	(0-30)
Dosis media acumulada de corticoides (g)	19,3 ± 14,9	(0-97,3)
Creatinina (μmol/l)	91,7 ± 28,6	(60-262)

DE: desviación estándar.

del aclCr medio corregido por la superficie corporal y del calculado con la fórmula de CG fueron $81,3 \pm 29,3$ ml/min × 1,73 m² y $69 \pm 21,9$ ml/min, respectivamente. El intervalo de confianza (IC) del 95% fue 74,8-87,8 ml/min × 1,73 m² para el aclCr medido y de 64,2-74 ml/min para el calculado mediante fórmula. El menor aclCr observado fue 19,8 ml/min × 1,73 m² y el más elevado de 167,6 ml/min × 1,73 m².

Se observó una correlación positiva entre el aclCr medido y el estimado mediante la fórmula, con un valor de r de 0,66 ($R^2 = 0,32$) (fig. 1). La correlación fue superior entre las mujeres que entre los varones ($r = 0,75$ frente a 0,57), aunque las diferencias entre ambos sexos no alcanzaron significación estadística. La ecuación de la recta de regresión simple lineal fue $CG = 0,422 \text{ aclCr} + 34,76$. Se estimó la discrepancia entre el aclCr medido y el calculado por la fórmula de CG mediante la desviación estándar de las diferencias o error estándar (fig. 2). La diferencia media entre el aclCr estimado por la fórmula de CG y el medido fue de -12,2 ml/min y el error estándar fue de 24,8. Los límites de concordancia al 95% entre ambas pruebas indicaban una amplia variabilidad de resultados, desde -60,8 ml/min en el límite inferior a 36,3 ml/min en el superior.

En el grupo de pacientes que tomaba metotrexato ($n = 40$), la correlación entre el aclCr medido y el calculado por la fórmula de CG fue de $r: 0,80$ (IC del 95%: 0,65-0,89). En estos pacientes el aclCr medio medido fue de $78,3 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ y el estimado por la fórmula fue $70,4 \text{ ml/min}$.

Se consideró un aclCr igual a 50 ml/min como el umbral inferior para considerar el aclaramiento como normal. Como se observa en la tabla 2 existe discrepancia a la hora de clasificar a los pacientes según el aclCr medido y el calculado con la fórmula de CG en 9 pacientes. Siete de ellos tenían un aclCr normal pero eran clasificados como un aclCr anormal o bajo al utilizar la fórmula y dos tenían un aclCr bajo o anormal (30,8 y 40,4 ml/min, res-

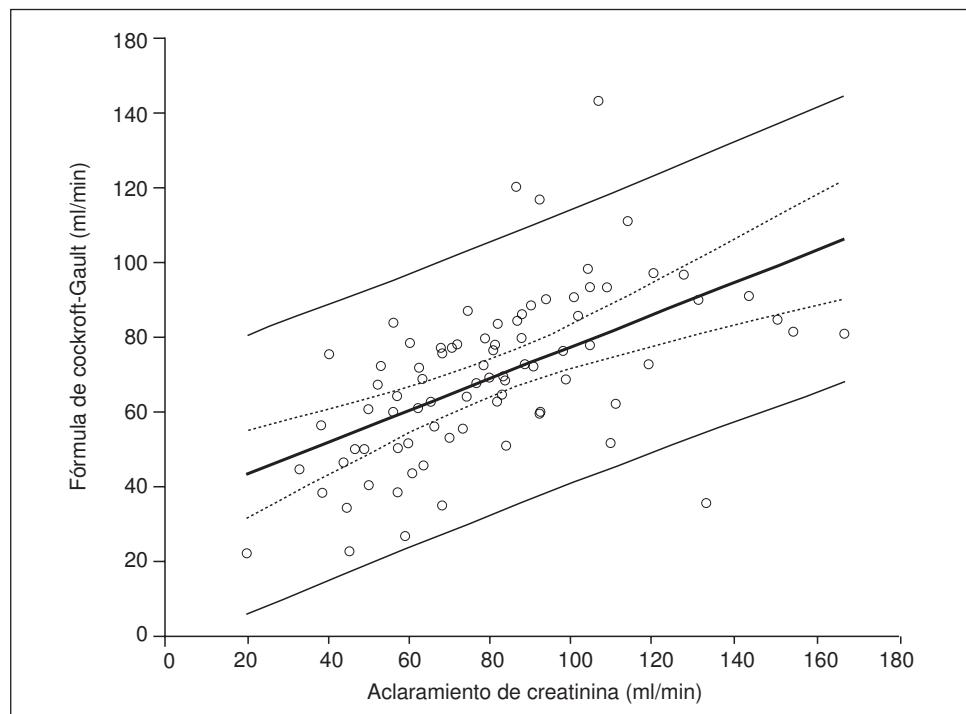


Figura 1. Correlación entre el aclaramiento de creatinina medido (ml/min) y el estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault (ml/min). Se representa la línea de regresión, el intervalo de confianza del 95% y el intervalo de predicción del 95%.

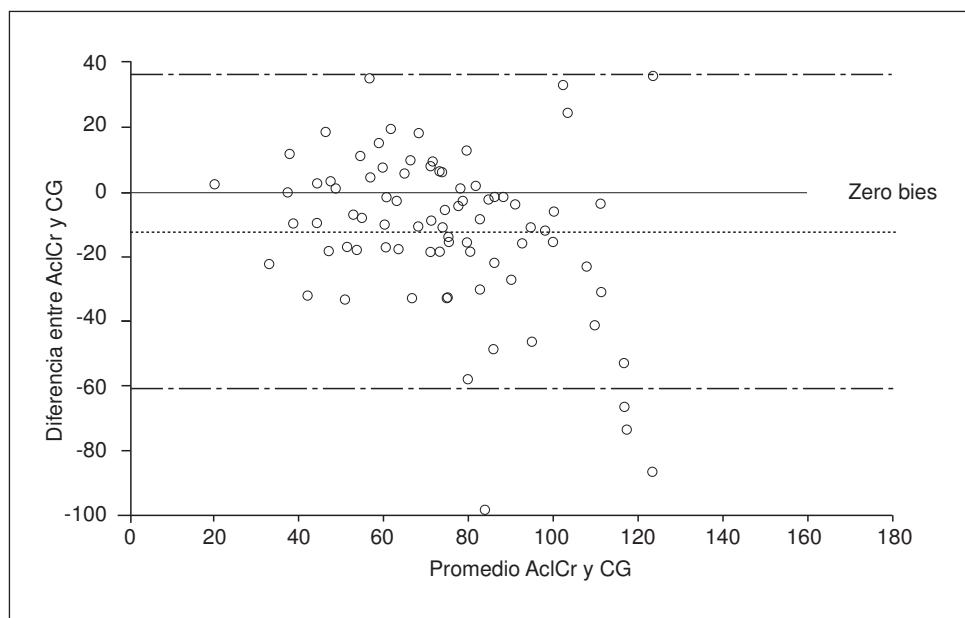


Figura 2. Representación de las diferencias entre el aclaramiento de creatinina (aclCr) (ml/min) medido y el estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault (CG) (ml/min), frente al promedio de ambos métodos (gráfico de Bland-Altman) en 81 pacientes con artritis reumatoide.

pectivamente) pero eran considerados como normales al aplicar la fórmula de CG. En nuestra serie, la utilización de la fórmula de CG para estimar el aclCr tuvo una sensibilidad del 80% y una especificidad del 90% para detectar un aclCr inferior a 50 ml/min . El valor predictivo negativo para un aclaramiento menor a 50 ml/min fue del 97%. El coeficiente kappa entre ambos métodos fue de 0,60.

Discusión

Hace algunos años, Boer et al¹ aconsejaban una cierta cautela en la utilización de fórmulas para predecir el aclCr en la AR, ya que su uso podría sobreestimar el aclaramiento renal en estos pacientes. Un estudio más reciente de los mismos autores, en el que se comparaban los resultados obtenidos con técnicas de infusión continua y mediante la fórmula de CG en la AR, parece indicar que la fórmula CG puede ser de utilidad para predecir el posible deterioro del FG¹³. Los resultados del presente estudio indican una buena correlación entre el aclCr medido y el estimado por la fórmula de CG en pacientes con AR, aunque al comparar los resultados mediante el método de Bland-Altman se aprecia una gran variabilidad entre los mismos, con una diferencia media de -12,2 ml/min y un error estándar de 24,8 ml/min , lo que sugiere que el aclaramiento obtenido a partir de la fórmula puede representar una estimación a la baja del aclCr medido de forma convencional. Recientemente Anders et al¹² han publicado unos resultados similares en un estudio en que se comparaban varias fórmulas para estimar el aclCr en un grupo de 38 pacientes con AR. En ese estudio, entre las seis ecuaciones estudiadas, la fórmula de CG fue la que presentó una mejor correlación¹².

TABLA 2. Clasificación de los pacientes según el resultado del aclaramiento de creatinina

	Aclaramiento de creatinina (CG)	
	$\geq 50 \text{ ml}/\text{min}$	< 50 ml/min
Aclaramiento de creatinina medido		
$\geq 50 \text{ ml}/\text{min}$	64 (90%)	7 (10%)
< 50 ml/min	2 (20%)	8 (80%)

Aclaramiento $\geq 50 \text{ ml}/\text{min}$ (normal) y aclaramiento < 50 ml/min (bajo). CG: fórmula de Cockcroft-Gault.

En la predicción del aclCr a partir de la fórmula de CG cabe considerar algunas limitaciones propias del método¹¹. Entre éstas hay que incluir el error de predicción, la suposición de una función renal estable y factores relacionados con la edad, el sexo, el peso y la masa muscular¹¹. Por otra parte, la medición del aclCr también presenta problemas, lo que condiciona posibles errores. Como promedio, el error de predicción en el cálculo del aclCr a partir de una fórmula no debería exceder las diferencias obtenidas al calcular dos veces el aclCr en un mismo individuo¹¹. Estas diferencias son debidas a las variaciones biológicas, a errores en la recogida de las muestras y al error de medición^{3,7}; se considera que el aclCr puede variar de un día a otro de un 10 a un 20%¹¹.

Una posible explicación a las discrepancias de resultados entre el aclCr medido y el calculado con la fórmula podría estar en el funcionamiento renal de la creatinina¹. La creatinina es producida en el tejido muscular como resultado de una deshidratación no enzimática de la creatina y es excretada por

el riñón, principalmente a través de filtración por el glomérulo. Para una determinada tasa de FG, la concentración sérica de creatinina variará con la masa muscular. De este modo, un aclCr artificialmente alto podría ser estimado a partir de la fórmula de CG si se ha producido una pérdida de masa muscular¹¹. Generalmente se aprecia una disminución de la masa muscular con la edad y algún estudio parece indicar que la fórmula de CG es demasiado imprecisa como para ser aplicada en población anciana¹⁴; en estos casos, los resultados deberían ser refrendados con mediciones más precisas y exactas como las obtenidas mediante el aclaramiento con yodo-talamato.

Los pacientes con AR tienen una menor masa muscular que la población sana; en la AR, factores como la actividad inflamatoria, la inactividad o la desnutrición se relacionan con la atrofia muscular¹. Aunque la fórmula de CG pueda sobreestimar el aclCr si existe un descenso importante del FG¹ o una reducción significativa de la masa muscular¹, en nuestro estudio, la fórmula de CG estimó a la baja el aclCr. Un resultado similar se ha obtenido en el estudio de Anders et al¹². En nuestro estudio hemos incluido a pacientes en todas las clases funcionales, y no se han observado diferencias entre el comportamiento de la fórmula de CG en las diferentes clases. Las características antropométricas, como el IMC, el grosor del pliegue tricipital o el perímetro muscular del antebrazo medio tampoco tuvieron ninguna influencia en la correlación entre el aclCr medido y el calculado con la fórmula. Un cierto comportamiento diferente entre varones y mujeres también ha sido previamente comunicado en pacientes afectados de paraplejia³ y durante el tratamiento oncológico con cisplatino⁷.

La fórmula de CG parece ser un método válido para estimar el aclCr en los pacientes con AR¹³. En nuestra serie, la fórmula de CG estima a la baja el aclCr en la mayoría de casos. En los pacientes con AR la utilización de la fórmula de CG puede ser inexacta, pero esta inexactitud no parece ser clínicamente relevante¹³; en la mayoría de pacientes (95%), cuando el aclCr calculado por la fórmula de CG está por encima de 50 ml/min, la recogida de orina de 24 h para calcular el aclCr podría obviarse. De todos modos, cuando sea necesaria la apreciación exacta del FG parece aconsejable la realización cada 2 o 3 años de un aclaramiento de yodo-talamato, método que ha sustituido en la práctica al aclaramiento de insulina.

Recientemente, algunos autores han comunicado un descenso en la tasa de FG en pacientes con AR en tratamiento con metotrexato⁴; ya que una menor tasa de FG hace mucho más probable la aparición de toxicidad^{2,5}. En los pacientes con AR la determinación basal de la función renal a partir del aclCr calculado mediante la fórmula de CG puede predecir la probabilidad de toxicidad asociada al uso del

metotrexato, con una mayor frecuencia de toxicidad entre los pacientes con valores del aclaramiento más bajos².

Nuestros resultados sugieren, aunque con algunas limitaciones, que la predicción del aclCr a partir de la fórmula de CG puede ser un método válido para monitorizar la función renal en los pacientes con AR. En los pacientes con un deterioro grave de la función renal, con una importante elevación de las cifras de creatinina o cuando el aclCr calculado con la fórmula de CG se encuentra por debajo de 50 ml/min, parece más conveniente la utilización de métodos más precisos y exactos para estimar el FG^{5,13}.

Bibliografía

- Boers M, Dijkmans BAC, Breedveld FC, Mattie H. Errors in the prediction of creatinine clearance in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 233-235.
- Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 218-223.
- Thakur V, Reisin E, Solomonow M, Baratta R, Aguilar E, Best R et al. Accuracy of formula-derived creatinine clearance in paraplegic subjects. *Clin Nephrol* 1997; 47: 237-242.
- Kremer JM, Petrillo GF, Hamilton RA. Pharmacokinetics and renal function in patients with rheumatoid arthritis receiving a standard dose of oral weekly methotrexate: association with significant decreases in creatinine clearance and renal clearance of the drug after 6 months of therapy. *J Rheumatol* 1995; 22: 38-40.
- Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, Sany J, Combe B. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 110-113.
- Sund S, Förre O, Berg KJ, Kvien TK, Hovig T. Morphological and functional renal effects of long-term low-dose cyclosporin: a treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1994; 41: 33-40.
- Haim N, Oman SD, Galai N, Burde B, Nathan S, Catane R. Estimation of creatinine clearance without 24-hour urine collection. A useful guide during cisplatin therapy. *Acta Oncol* 1993; 32: 409-412.
- Nived O, Sturfelt G, Westling H, White T. Is serum creatinine concentration a reliable index of renal function in rheumatic diseases? *Br Med J* 1983; 286: 684-685.
- Delanghe JR, Louagie HK, De Buyzere ML, Leroux-Roels GG. Glomerular filtration rate and creatinine production in adult icteric patients. *Clin Chim Acta* 1994; 224: 33-44.
- Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clinical Chem* 1992; 38: 1933-1953.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- Anders H-J, Rihl M, Loch O, Schattenkirchner M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine in patients with rheumatoid arthritis: Comparison of six formulae and one nomogram. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 26-29.
- Boers M, Dijkmans BAC, Breedveld FC. Prediction of glomerular filtration rate in patients with rheumatoid arthritis: satisfactory performance of Cockroft formula. *J Rheumatol* 1994; 21: 581-582.
- Baracska D, Jarjoura D, Cugino A, Blend D, Rutecki GW, Whittier FC. Geriatric renal function: estimating glomerular filtration in an ambulatory elderly population. *Clin Nephrol* 1997; 47: 222-228.