

La cuantificación de la función renal. Un problema actual de la nefrología clínica

R. Mañalich, R. Fraxedas, L. Reyes, F. Zayas, P. Jiménez, I. González y M. Smith
Instituto de Nefrología. Habana (Cuba).

Introducción

En la última década, gracias a la investigación experimental en diferentes especies de animales¹⁻³, se ha logrado avanzar en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la progresión de la insuficiencia renal crónica, debido en gran parte a que en la experimentación animal los cambios ocurridos en la estructura y función renal se han medido con técnicas invasivas muy exactas y precisas, pudiéndose obtener en muestras pequeñas y en corto tiempo resultados concretos⁴.

En cambio, en las investigaciones clínicas sobre progresión de la insuficiencia renal, la mayoría de los autores utilizan métodos de medición de la función renal que están catalogados como no exactos y poco precisos⁴, como son la determinación de la concentración plasmática de creatinina (Pcr), la pendiente del recíproco de la concentración plasmática de creatinina ($1/Pcr$) contra el tiempo y/o el aclaramiento de creatinina (Ccr), debido a que son muy fáciles de realizar en cualquier laboratorio clínico, sin preparación previa del paciente^{5,6}.

El objetivo de este trabajo es evaluar a la creatinina como marcador bioquímico de la función renal, así como a otros procedimientos alternativos o complementarios para medir adecuadamente el grado y el curso de insuficiencia renal. Con estos fines se valoró la variabilidad (precisión) que tuvo la excreción de creatinina (OcrV) en un grupo grande de pacientes, acorde al grado de función renal y en relación al sexo y a la edad. Se estudiaron en grupos de sujetos con función renal normal y en individuos sanos las variaciones de la Pcr, OcrV, Ccr y Cin y las modificaciones que se provocan por la secreción tubular de creatinina, la ingestión de proteínas y la sobrecarga de agua.

Además se analizó la validez de la técnica del aclaramiento urinario de iodotalamato I125 (Ciodotal I125) como alternativa práctica al aclaramiento de inulina (Cin) para medir el filtrado glomerular y se propuso una estrategia para medir el grado y la progresión de la insuficiencia renal.

Material y métodos

Se estudiaron 1.125 pacientes con litiasis renal, 748 hombres y 337 mujeres. Se determinó por sexo e intervalo de edades la excreción diaria de la creatinina y la función renal.

Se hizo un ajuste lineal de la media de la excreción de creatinina/kg peso contra la media de edad en cada década de vida por sexo y se establecen las fórmulas correspondientes.

Para conocer la variabilidad por grupo e individual que experimentaron la Pcr, OcrV y Ccr se estudiaron 54 sujetos sanos, 27 hombres y 27 mujeres, con edad promedio de 20 ± 4 años.

Al grupo de 27 hombres sanos se le midió simultáneamente el Ccr de 24 horas y el filtrado glomerular con inulina.

Con el propósito de conocer la influencia que pudiera tener la dieta en el metabolismo de la creatinina se sometieron voluntariamente 17 pacientes sanos del grupo de 27 sujetos hombres a una carga oral de proteínas de 2 g de carne roja por kilogramo de peso y se midieron en condiciones basales y cada hora durante las primeras cuatro horas y posteriormente a las 24 horas los niveles plasmáticos de creatinina, su excreción y su aclaramiento urinario.

Para conocer el efecto que pudiera tener la carga de agua sobre el aclaramiento de creatinina, la contribución de la secreción tubular de creatinina a la cantidad excretada y la exactitud del Ciodotal I125 como método alternativo al Cin, se estudiaron 12 pacientes del grupo de litiasis renal, seis mujeres y seis hombres, con una edad promedio de 35 ± 5 años.

Con el fin de precisar la relación entre $1/Pcr$ y el filtrado glomerular, se estudiaron 27 pacientes, 16 hombres y 11 mujeres, con diversos grados de función renal, a los que se les midió el FG con Ciodotal I125.

Protocolo de estudio

Tanto los pacientes como los sujetos sanos fueron estudiados ambulatoriamente, con una dieta libre. Se recogieron muestras de orina de 24 h conservadas con cristales de timol. A las ocho horas de la mañana del día si-

Correspondencia: Dr. R. Mañalich.
Instituto de Nefrología.
La Habana (Cuba).

guiente de la recogida de la muestra de orina, se le extrajo en ayunas una muestra de sangre y se realizan las determinaciones de Pcr, OcrV y Ccr.

La técnica del filtrado glomerular con inulina se realizó con el siguiente protocolo:

Después de vaciar la vejiga por micción espontánea se le administró una carga oral de agua a razón de 20 ml/kg peso. La inulina, libre de pirógenos, se obtuvo de ampullas estériles de 50 ml de una solución al 10 %.

La dosis inicial se calculó por la siguiente fórmula:

Dosis inicial (ml) = concentración plasmática deseada de inulina \times 10 \times volumen de distribución de la inulina/100

La dosis de mantenimiento se calculó de la siguiente fórmula:

Dosis mantenimiento (ml) = filtrado glomerular teórico \times concentración plasmática deseada de inulina \times 10 \times volumen de líquido a administrar/100/1.000/velocidad de infusión.

Se administró la dosis inicial endovenosa, seguida de una infusión endovenosa de mantenimiento a velocidad constante por medio de una bomba de microinfusión. Transcurrida una hora de equilibrio, el paciente realizó una micción espontánea, se midió el volumen de orina y se repuso con ingesta de agua. A partir de ese momento se tomaron dos períodos con intervalos de 30 min por micción espontánea. Se extrajo sangre del antebrazo contralateral a la infusión en el tiempo medio de los períodos de recolección de orina. Se repuso con la ingestión de agua el volumen de orina emitido en el primer período de recolección.

Para la determinación del filtrado glomerular mediante el aclaramiento urinario del iodotalamato I125 (Ciodotal I125) se preparó un coctel de epinefrina con iodotalamato I125 (pureza radioquímica, 99,5 %) y se administró subcutáneo en el brazo (370-740 kBq) para simular una infusión continua⁷.

El paciente realizó una micción espontánea cuyo volumen se repuso con la ingestión de agua. Se esperó una hora y se comenzó el estudio con igual metodología que para la técnica de la inulina.

Determinaciones bioquímicas

La determinación de creatinina en plasma y orina se realizó mediante la reacción de Jaffé con picrato alcalino⁸. La determinación de inulina se hizo por el método de resorcinol con tratamiento alcalino⁹.

Las mediciones de iodotalamato I125 en plasma y orina se realizaron en un contador automático gamma LKB 1272 y el iodotalamato se marcó con I125 (Amersham) en el laboratorio de Radiofarmacia del Instituto de Nefrología.

Expresión de los resultados

El cálculo del FG y el Ccr se realizó por la fórmula clásica $O.V/P$ y sus resultados normalizados a 1,73 m² de superficie corporal, donde

O: concentración urinaria (mg/dl o cpm/ml).

V: volumen urinario excretado por minuto (ml/min).

P: concentración plasmática (mg/dl o cpm/ml).

Para evaluar los cambios que produjo la carga de agua sobre el Ccr se realizó el aclaramiento en dos períodos de tiempo de 30 min cada uno bajo supervisión del operador.

La secreción tubular de creatinina ($Tcr = OcrV - FG \cdot Pcr$) se expresó como el porcentaje de la cantidad excretada. La excreción diaria de creatinina se expresó en mg/24 h o g/24 h.

En el grupo de pacientes, como en los sujetos sanos, los resultados de Pcr, OcrV y el Ccr se presentan como medias y desviación estándar. En los sujetos sanos, la precisión de Pcr, OcrV, Ccr y Cin por grupos o en casos individuales se midió por el promedio del coeficiente de variación. Para la comparación en grupos no pareados se empleó el test U de Mann-Whitney, tomándose como nivel de significación $p < 0,05$.

Resultados

En las tablas I y II se presentan los resultados de la OcrV en mg/kg/día en 1.125 pacientes, 748 hombres y 337 mujeres, en relación a la función renal (Pcr y Ccr) por intervalo de edades de la segunda a la séptima década de la vida, así como el ajuste lineal por mínimos cuadrados de la OcrV con la edad en ambos sexos.

Se aprecia que la OcrV no es constante y que varía independientemente del sexo y de la edad, es mucho menor en la mujer que en el hombre y disminuye con la edad.

En la tabla III se presenta la variabilidad de OcrV, Pcr y Ccr en 54 sujetos con función renal normal y con un promedio de edad de 20 ± 4 años. Estos resultados demuestran la poca precisión que tienen estas determinaciones cuando se estudian en grupos de pacientes. La variabilidad de dos mediciones realizadas en el mismo sujeto en días sucesivos, en los 27 pacientes hombres con función renal normal y edad promedio de 20 ± 4 años, fue un CV promedio para Pcr de 4,38 %, 14,37 % para OcrV y 15,17 % para el Ccr. La creatinina plasmática fue más precisa que el Ccr para el seguimiento individual.

A este mismo grupo de sujetos sanos se les midió el FG con inulina y el Ccr en una muestra de orina de 24 horas.

El Cin fue de $92,62 \pm 21,68$ ml/min, con un CV promedio del 23 %. El Ccr fue de $102,37 \pm$ con CV promedio del 20 %. El cociente Ccr/Cin fue de 1,11.

Tabla I. Concentración plasmática de creatinina, excreción urinaria y aclaramiento renal según intervalo de edades en 748 pacientes hombres

Intervalo de edades (años)	Promedio de edad (años)	n	Pcr mg/dl $\bar{x} \pm DS$	Ccr ml/min $\bar{x} \pm DS$	OcrV mg/kg/día $\bar{x} \pm DS$
10-19	15,6	70	1,12 ± 0,89	111,4 ± 22,6	21,45 ± 5,14
20-29	24,8	100	1,15 ± 0,44	99,8 ± 26,0	21,26 ± 5,40
30-39	34,7	200	1,26 ± 0,67	93,3 ± 25,8	21,18 ± 4,40
40-49	43,9	198	12,9 ± 0,88	93,4 ± 25,0	20,06 ± 3,85
50-59	54,6	96	1,38 ± 0,95	84,1 ± 23,2	18,97 ± 3,83
60-69	62,6	64	1,49 ± 1,08	77,1 ± 27,0	18,73 ± 6,55

Excreción de creatinina por kilogramo de peso por día contra la edad (ajuste lineal).
 $OcrV (mg/kg/día) = 22,99 - 0,06793 \times \text{edad (años)}$.

Tabla II. Concentración plasmática de creatinina, excreción urinaria y aclaramiento renal según intervalo de edades en 337 pacientes mujeres

Intervalo de edades (años)	Promedio de edad (años)	n	Pcr mg/dl $\bar{x} \pm DS$	Ccr ml/min $\bar{x} \pm DS$	OcrV mg/kg/día $\bar{x} \pm DS$
10-19	15,7	48	0,82 ± 0,20	88,2 ± 26,0	19,25 ± 5,00
20-29	23,6	79	1,02 ± 0,70	84,5 ± 28,5	17,48 ± 3,90
30-39	34,6	81	1,01 ± 0,29	77,6 ± 20,8	16,52 ± 3,21
40-49	43,4	79	1,41 ± 1,60	82,8 ± 34,5	16,14 ± 7,40
50-59	54,0	57	1,15 ± 0,50	69,2 ± 23,0	18,70 ± 9,02
60-69	63,7	33	1,24 ± 1,20	66,2 ± 24,5	13,83 ± 3,06

Excreción de creatinina por kilogramo de peso por día contra la edad (ajuste lineal).
 $OcrV (mg/kg/día) = 21,25 - 0,11325 \times \text{edad (años)}$.

Tabla III. Variabilidad en la concentración plasmática de creatinina, excreción urinaria, aclaramiento renal y filtrado glomerular con inulina en 54 pacientes con función renal normal y con promedio de edades 20 ± 4 años

	OcrV g/24 h	Ccr ml/min	Pcr mg/dl	Cin ml/min
Hombres (27 pacientes)				
\bar{x}	1,80	102,37	1,07	92,62
DS	0,36	20,7	0,18	21,68
CV %	20	20	17	23
Mujeres (27 pacientes)				
\bar{x}	1,05	95,25	0,77	—
DS	0,17	15,45	0,10	—
CV %	16	16	13	—

El metabolismo de la creatinina también se modifica con la dieta. En la tabla IV se observa que la Pcr aumenta después de la segunda hora posterior a la ingestión de proteínas, alcanzando un nivel significativo (42 % del valor inicial) entre las tres y cuatro horas de la comida. Se

Tabla IV. Valores promedios de la Pcr, OcrV y Ccr después de la ingestión proteica

Tiempo (horas)	Pcr mg/dl	OcrV g/24 h	Ccr ml/min
Basal	0,94	1,594	122,1
1	1,06	1,590	105,3
2	1,18	2,086	123,5
3	1,23	2,221	125,9
4	1,20	2,268	131,9
24	0,94	1,558	116,4

acompañó también de un aumento significativo en OcrV en igual período de tiempo, así como una tendencia a incrementar el Ccr.

En el grupo de 12 pacientes con litiasis renal (seis mujeres y seis hombres), con una edad promedio de 35 ± 5 años, que fueron sometidos a una carga de agua de 20 ml/kg peso, el filtrado glomerular medido con inulina fue de $74,5 \pm 3,65$ ml/min/ $1,73$ m² de superficie corporal (SC), y el realizado con iodotalamato 1125 fue de $71,3 \pm 3,2$ ml/min/ $1,73$ m² SC, no existiendo diferencias significativas entre ambos métodos ($p < 0,05$).

El Ccr fue de $101,9 \pm 2,85$ ml/min/ $1,73$ m² de SC, con un cociente Ccr/Cin de 1,37, significativamente superior al cociente logrado sin la sobrecarga de agua ($p = 0,05$).

El CV entre los dos períodos de recolección de la orina fue del 2,8 % para el Ccr, 4,9 % para el Cin y del 4,57 % para el Ciodotal I125, lo que demuestra que con esta técnica no hay errores en la recolección de la orina para la determinación de los aclaramientos.

La relación entre 1/Pcr y el filtrado glomerular medido con iodotalamato I125 en un grupo de 27 pacientes con diversos grados de función renal. El coeficiente de correlación $r = 0,41$ demuestra la débil relación entre ambos, señalando que la determinación de Pcr no mide exactamente el grado de función renal.

Discusión

Tener una medida exacta de la función renal es el anhelo de todo nefrólogo para vigilar el curso de la insuficiencia renal de sus pacientes y poder medir el efecto que tiene el tratamiento sobre su progresión. La concentración de creatinina ha sido empleada durante años para medir la severidad de la insuficiencia renal. El recíproco de la concentración plasmática de creatinina (1/Pcr) tiende a declinar linealmente en el tiempo y la pendiente de esta línea ha sido empleada como una medida de la progresión de la insuficiencia renal. Para que esto se cumpla hay que asumir que el Ccr se reduce linealmente en el tiempo y, lo que es más importante, que la excreción de creatinina es constante.

Cuando la función renal es normal o sólo discretamente comprometida, la excreción de creatinina depende de su generación y ésta a su vez del contenido total de creatinina del cuerpo, es decir, del tejido muscular, el cual está en relación directa con el sexo, edad y peso corporal⁴. Walsler¹⁰ calculó la excreción de creatinina en 1.100 individuos sanos en relación con la edad y sexo por la fórmula:

$$\text{OcrV} = 28,2 - 0,172 \times \text{edad (hombres)} \\ 21,9 - 0,115 \times \text{edad (mujeres)}$$

Cockroft¹¹, en 249 pacientes hombres, calculó la excreción de creatinina por la fórmula:

$$\text{OcrV} = 28 - 0,2 \times \text{edad (hombres)}$$

Argumentos en contra de la excreción constante de creatinina

En nuestro trabajo no hay diferencias en la mujer con la fórmula de excreción de creatinina con la edad presentada por Walsler, pero en los hombres los resultados en OcrV son discretamente menores a los formulados por Cockcroft y Walsler, pudiendo deberse al diferente origen de la población estudiada. Independientemente de estos resultados, aun dentro de cada década de la vida y por sexo, se presenta una gran variación de la excreción de creatinina. Esto probablemente influya en la concentra-

ción plasmática de creatinina y su recíproco y le haga perder valor para medir la progresión de la insuficiencia renal, además de restarle exactitud a las fórmulas de predicción del Ccr a partir de la medición de la concentración plasmática de creatinina.

Argumentos en relación a la precisión de la determinación de Pcr, el aclaramiento de creatinina y el filtrado glomerular medido con inulina

En el grupo de sujetos sanos se obtuvo una gran variabilidad en la determinación de Pcr y los aclaramientos de creatinina y de filtrado glomerular con inulina, mostrando lo poco precisas que son estas determinaciones para evaluar la progresión de la insuficiencia renal en estudios poblacionales^{12,13}, ya que serían necesarias grandes diferencias para que alcancen un nivel de significación estadística que permita diagnosticar cambios en la función renal. Sin embargo, para la práctica clínica diaria, lo más importante es el seguimiento individual de los pacientes con nefropatías. En estos casos, la determinación de Pcr realizada en dos días sucesivos en sujetos con función renal normal presentó muy buena precisión (CV = 4,39 %), muy superior a la reportada por Levey⁵ (CV = 6,3 %); no así la precisión del Ccr, que tuvo una mayor variabilidad (CV = 15,17 %).

Se puede afirmar que los cambios de Pcr en los estudios individuales son más fáciles de detectar que los cambios en el Ccr.

Factores ajenos a la función renal que modifican la Pcr, OcrV y Ccr

La creatinina es secretada en el túbulo proximal por un proceso activo y es extraordinariamente variable en el curso de la enfermedad renal^{14,15}. En los 12 pacientes estudiados con litiasis renal, la secreción de creatinina fue muy variable, desde un mínimo del 15,03 % de la creatinina excretada hasta un máximo del 38,4 %. Estas fluctuaciones de la secreción de creatinina pueden modificar tanto su concentración plasmática como su excreción renal y aclaramiento, siendo una limitante para medir grados de progresión de insuficiencia renal¹⁶.

La dieta es otro factor que modifica el metabolismo de la creatinina^{17,18}. En este trabajo se observó que después de la ingestión de proteínas se incrementó significativamente la Pcr y la OcrV a las cuatro horas de su ingestión. Laville¹⁵ señala que estos hechos son una limitante para medir la reserva renal cuando se utiliza sobrecarga proteica. A las variaciones propias del metabolismo de la creatinina, otros autores le suman los errores de una mala recolección de la orina hecha por el propio paciente en un período de tiempo de 24 horas. Para tratar de evitar este error se realizó la recolección bajo la supervisión directa del observador en un período de tiempo de 30 minutos, sometiendo al paciente a una carga de agua de 20 ml/kg peso corporal. El CV de los dos períodos consecutivos de

aclaramiento fue muy pequeño, demostrando que la recolección de la orina por micción espontánea fue completa. Sin embargo, el cociente Ccr/Cin fue significativamente superior al obtenido sin sobrecarga de agua.

Todo parece indicar que la carga de agua también modifica el metabolismo de la creatinina, aumentando su aclaramiento y sobreestimando el valor del filtrado glomerular.

El filtrado glomerular y su relación con el recíproco de la concentración plasmática de creatinina

El mejor método para medir la función renal, así como para la cuantificación de la progresión de la insuficiencia renal, es la determinación del filtrado glomerular. Ha sido señalado por los estudios de Shemish¹⁹ que la determinación de creatinina plasmática y su aclaramiento urinario son procedimientos muy poco sensibles para estimar el grado de filtración glomerular. El marcador para medir el filtrado glomerular, utilizado clásicamente, es la inulina, polímero de la fructosa de 5.200 dalton, con el que se valida y se analiza la exactitud de otras sustancias con propiedades similares.

El procedimiento para medir el filtrado glomerular con inulina exige de una infusión endovenosa continua y un método analítico laborioso, lo que lo hace poco práctico para ser empleado en investigaciones clínicas.

Como métodos alternativos a la inulina tenemos los aclaramientos urinarios de trazadores radioisotópicos como el iodotalamato I125 y el ^{99m}Tc DTPA, donde está demostrado que la exposición a radiaciones es mínima para ambos.

El iodotalamato es excretado por filtración glomerular y su marcaje con ¹²⁵I permite su determinación en plasma y orina en pequeñas concentraciones, lo que, unido a su sencillez y fácil administración, lo hacen una técnica muy útil con fines clínicos²⁰. En este trabajo se comprobó la validez de Ciodotal I125 para medir el filtrado glomerular, debido a que su comparación con el Cin arrojó resultados similares²¹. El reducido CV del Ciodotal I125 entre los dos períodos sucesivos señala que con la técnica de la inyección subcutánea del radiofármaco y la carga oral de agua se mantiene muy estable su concentración plasmática y se logra un total vaciamiento vesical.

La determinación de Pcr no da una idea exacta del grado de filtración glomerular, como fue evidenciado por la débil relación existente entre 1/Pcr y el filtrado glomerular. A pesar de su poca sensibilidad para diagnosticar la insuficiencia renal y de sufrir modificaciones por problemas ajenos a la función renal, la determinación de creatinina plasmática demostró ser un procedimiento muy preciso para el seguimiento individual de los pacientes. Podemos afirmar que el mejor método para diagnosticar la insuficiencia renal es la determinación del filtrado glomerular. El Ciodotal I125 por inyección subcutánea, debido a su exactitud (comparado con la inulina), sencillez y fácil realización, se convierte en un marcador muy útil para

medir el filtrado glomerular en las investigaciones clínicas. Desde el punto de vista teórico, lo ideal sería realizar estudios secuenciales del filtrado glomerular para poder medir el grado de progresión de la insuficiencia renal, pero sería costoso y difícil de poner en práctica en muchos centros nefrológicos.

Propuesta de estrategia para el diagnóstico y seguimiento de la insuficiencia renal

Creemos que se debe combinar la sensibilidad lograda con el Ciodotal I125 para determinar el grado de insuficiencia renal y contrastarla con la medición de la concentración plasmática de creatinina, que es el procedimiento más preciso entre los marcadores de la función renal para el seguimiento individual de los pacientes.

El curso de la insuficiencia renal debe ser medido con la determinación de Pcr, que es un procedimiento fácil de realizar, poco costoso y al alcance de cualquier laboratorio clínico. Si durante el seguimiento prolongado de estos pacientes ocurre un cambio significativo en su concentración, el estudio debe ser complementado con la determinación del filtrado glomerular con el Ciodotal I125.

Bibliografía

1. Shimaura T y Morrison AB: A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am J Pathol*, 79:95-106, 1975.
2. Kasiske BL, Clearly MP, O'Donnell y Keane WF: Effects of genetic obesity on renal structure and function in Zucker rat. *J Lab Clin Med*, 106:598-604, 1985.
3. Diamond JR y Karnovsky MJ: Focal and segmental glomerulosclerosis following a simple intravenous dose of puromycin aminonucleoside. *Am J Pathol*, 122:481, 1986.
4. Levey AS: Measurement of renal function in chronic renal disease. *Nephrology Forum. Kidney Int*, 38:167-184, 1990.
5. Carrie BJ, Golbitz HV, Michaels AS y Myers BD: Creatinine: an adequate filtration marker in glomerular disease. *Am J Med*, 69:177-182, 1980.
6. Rutherford WE, Blondin J, Miller P y cols.: Chronic progressive renal disease: rate of change of serum creatinine clearance. *Kidney Int*, 11:62-70, 1977.
7. Israelit AH, Long DL, White M y Hull AR: Measurement of glomerular filtration rate utilizing a single subcutaneous injection of ¹²⁵I-iodothalamate. *Kidney Int*, 4:436-449, 1973.
8. Grafnetter D y cols.: Note on slot's method for the specific determination of creatinine. *Clin Chim Acta*, 17:493-498, 1967.
9. Knihoffer P: Determination of inulin in urine and plasma. *Acta Physiol Scand*, 11:16, 1946.
10. Walser M: Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *J Parenter Enter Nutr*, 11:735-785, 1987.
11. Cockcroft DW y Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16:31-41, 1976.
12. Walser M, Drew HH y La France ND: Creatinine measurements often yield false estimates of progression in chronic renal failure. *Kidney Int*, 43:412-418, 1988.
13. Hood B, Attman P, Shlem J y Jagenberz R: Renal hemodynamics and limitations of creatinine clearance in determining filtration rate in glomerular disease. *Scand J Urol Nephrol*, 5:154-161, 1971.
14. Levey AS, Berg RL, Gassman JJ, Hall PM y Walser WG: Creatinine

- filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. *Kidney Int*, 36 (suppl. 27):735-805, 1989.
15. Greenblat DJ, Ransil BJ, Harmatz JS y cols.: Variability of 24-hour urinary creatinine excretion in normal subjects. *J Clin Pharmacol*, 16:321-328, 1976.
 16. Walsler M: Progression of chronic renal failure in man. *Kidney Int*, 31:1195-1210, 1989.
 17. Laville M, Hady-Aissa A, Pozet W, Lebras JH, Labenw M y Zech P: Glomerulotubular responses to acute protein load: changes in creatinine and sodium handling. *Kidney Int*, 36 (suppl. 27): 59S-63S, 1989.
 18. Jacobsen FK, Christensen CK, Morgensen CE, Andressen F y Henskov WSC: Pronounced increase in serum creatinine concentration after eating cooked meat. *Br Med J*, 1:1049-1050, 1979.
 19. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP y Myers BD: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*, 28:830-838, 1985.
 20. Fitzgibbons J, Braden G y Germain M: Serial measurements of ¹²⁵I-iodothalamate clearance, creatinine clearance and 1/creatinine in progressive renal failure. *Kidney Int*, 33:190 (abstracts), 1988.
 21. Adefruin Y, Gien A, Siegel WY, Spende RP y Haylett JP: Single subcutaneous injection of iodothalamate sodium ¹²⁵I to measure glomerular filtration rate. *JAMA*, 235:1467-1469, 1976.