

Creatinina en sangre: calidad analítica e influencia en la estimación del Índice de Filtrado Glomerular

Creatinine in blood: analytical quality and influence on the estimation of Glomerular Filtration Rate

Creatinina em sangue: qualidade analítica e influência na estimativa do Índice de Filtração Glomerular

► Beatriz Perazzi¹, Margarita Angerosa¹

¹ Doctor en Bioquímica

Depto. de Bioquímica Clínica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC). Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. Buenos Aires, Argentina

Resumen

La medición real del Índice de Filtrado Glomerular (IFG) es aceptada como el mejor método para evaluar la función renal. Diversas organizaciones y sociedades científicas nacionales e internacionales recomiendan el uso de ecuaciones que estiman el IFG a partir del valor sérico de creatinina, para facilitar la detección, evaluación y manejo de la Enfermedad Renal Crónica (ERC). La política establecida por el *National Kidney Disease Education Program* (NKDEP) es la de estimar el IFG en base a la ecuación *Modification Diet Renal Disease* (MDRD). En esta ecuación, el único parámetro medido es la creatinina sérica. Es importante ajustar la metodología de la creatinina dado que el sesgo producido en valores que están dentro del rango 0,95 – 1,7 mg/dL, correspondientes a IFG estimado alrededor 60 mL. min⁻¹. (1,73 m²), ejerce un fuerte impacto en las variaciones de la estimación del IFG. El NKDEP plantea una serie de recomendaciones con el objetivo de mejorar la estimación del IFG. En este contexto, establece hacer una recalibración del método de creatinina sérica de manera que sea trazable a un método de referencia, tal como lo es la Espectrofotometría de Masa por Dilución Isotópica (IDMS), de forma tal de minimizar el sesgo entre métodos y laboratorios, permitiéndose así la comparabilidad de las mediciones de creatinina en suero. Además, se debe controlar la determinación de creatinina sérica con el método elegido de acuerdo a la población en estudio, de manera de obtener un sesgo analítico menor al 5% y una imprecisión analítica menor al 8% de forma tal de producir un error máximo del 10% en el IFG estimado.

Palabras clave: creatinina * calidad analítica * trazabilidad * Índice de Filtración Glomerular estimado

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Summary

The glomerular filtration rate (GFR) is considered the best indicator of kidney function. Many national and international organizations recommend the use of equations that estimate the GFR to facilitate detection, evaluation, and management of chronic kidney disease (CKD). The "National Kidney Disease Education Program" (NKDEP) has developed a plan that enables standardization and improved accuracy of serum creatinine measurements that include the use of the estimated equation for GFR based on serum creatinine concentration developed from the "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) study. In this equation, serum creatinine is the only measurement test. It is very important to achieve the measurement of creatinine because the bias for values that are within the 0.95 - 1.7 mg/dL range, corresponding to the estimated GFR near the 60 mL min⁻¹. (1,73 m²), produce a significant impact on the estimated GFR values. In order to improve the performance of estimated GFR values, recommendations have been suggested by the NKDEP. These include recalibration of routine serum creatinine methods to be traceable to the reference method for creatinine, which is isotope-dilution mass spectrometry (IDMS). This initiative is proposed to remove bias between methods and laboratories in order to compare the measurement of serum creatinine. In addition, the determination of serum creatinine by the method chosen according to the population in study needs to achieve <5% analytical bias, compared to an IDMS reference measurement procedure, and <8% analytical imprecision in order to set a total error goal for creatinine measurement to produce a maximum 10% error in estimated GFR.

Key words: creatinine * analytical imprecision * traceability * estimation of Glomerular Filtration Rate

Resumo

A medição real do Índice de Filtração Glomerular (IFG) é aceita como o melhor método para avaliar a função renal. Diversas organizações e sociedades científicas nacionais e internacionais recomendam o uso de equações que calculam o IFG a partir do valor sérico de creatinina, para facilitar a detecção, avaliação e manejo da Doença Renal Crônica (DRC). A política estabelecida pelo National Kidney Disease Education Program (NKDEP) é a de estimar o IFG com base na equação Modification Diet Renal Disease (MDRD). Nesta equação o único parâmetro medido é a creatinina sérica. É importante ajustar a metodologia da creatinina visto que o viés produzido em valores que estão dentro da faixa 0,95 - 1,7 mg/dL, correspondentes a IFG estimado ao redor de 60 mL.min⁻¹. (1,73 m²) exerce um forte impacto nas variações da estimativa do IFG. O NKDEP coloca uma série de recomendações visando a melhorar a estimativa do IFG. Neste contexto, estabelece fazer uma recalibragem do método de creatinina sérica de maneira tal que seja traçável a um método de referência tal como é a Diluição Isotópica por Espectrofotometria de Massa (DIEM), de forma tal de minimizar a diferença entre métodos e Laboratórios, permitindo-se assim comparar as medições de creatinina em soro. Além disso, deve ser controlada a determinação de creatinina sérica com o método escolhido conforme a população em estudo, de maneira de obter um viés analítico menor a 5% e uma imprecisão analítica menor a 8% de forma tal de produzir um erro máximo de 10% no IFG estimado.

Palavras chave: creatinina * qualidade analítica * traçabilidade * índice de filtração glomerular estimado

Creatinina: Importancia diagnóstica

La creatinina se produce de forma endógena a partir de la creatina y el creatinofosfato como resultado de los procesos metabólicos musculares. Se elimina por riñón mediante filtración glomerular.

La determinación de la creatinina en suero sirve para el diagnóstico y el control de enfermedades renales agudas y crónicas así como para la estimación del filtrado glomerular. La concentración de creatinina en orina puede emplearse como una magnitud de referencia de la excreción de analitos.

Ha sido demostrado que el mayor impacto en el sesgo de la medición de creatinina en suero es el que corresponde a la detección de enfermedad renal silente. El

sesgo que se produce en la medición de creatinina en suero afecta el porcentaje de error en la estimación del filtrado glomerular (1) (2). La Figura 1 muestra los valores del Índice de Filtrado Glomerular estimado (IFGe) calculado a partir de la medida de creatinina sérica en 31 muestras analizadas por 9 instrumentos/métodos en 6 laboratorios diferentes, comparado con valores de IFGe a partir de la ecuación *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) para resultados trazables a un método de Espectrofotometría de Masa por Dilución Isotópica (IDMS) (2). En la zona de filtrados glomerulares más bajos se puede observar que las rectas prácticamente van juntas, en cambio a partir de valores de *clearances* de 60 mL/min, se empiezan a producir los sesgos de creatinina sérica (mg/dL) y las rectas comienzan a alejarse.

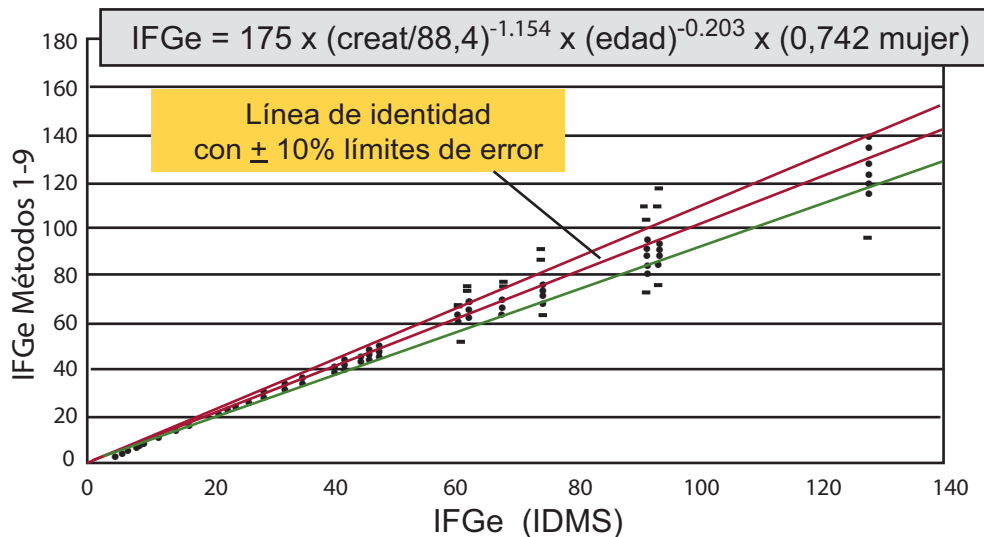


Figura 1. Valores de Índice de Filtrado Glomerular estimado, calculado a partir de la medida de creatinina sérica en 31 muestras analizadas por 9 instrumentos/métodos en 6 laboratorios diferentes, comparado con valores de IFGe a partir de la ecuación MDRD para resultados trazables a un método IDMS. Modificado (2).

El *National Kidney Education Program* (NKDEP) determina como límite de error en la estimación del IFG un máximo del 10% (1). Por ejemplo, 0,06 de variación en mg/dL de la creatinina en sangre, tendría un error en el IFGe del 7,5%, lo que se traduce en una variación de FG de 5 mL/min; para 0,12 de variación en mg/dL de la creatinina en sangre, tendría un error en el IFG del 12% y una variación de IFG de 8 mL/min y para 0,31 de variación en mg/dL de la creatinina en sangre, tendría un error en el IFG del 27% y una variación de IFG de 17 mL/min. Cabe destacar que la medida de la creatinina en sangre es sumamente importante ya que es el único parámetro medido en la fórmula del IFGe, ejerciendo un fuerte impacto en su estimación para filtrados glomerulares de 60 mL/min y concentraciones de creatinina de 0,95 a 1,7 mg/dL.

Debido al importante valor diagnóstico de la determinación de la creatinina en suero, es fundamental ajustar la metodología que se va a emplear con el objeto de corregir interferencias analíticas. El NKDEP plantea una serie de recomendaciones con el objetivo de mejorar la estimación del filtrado glomerular (1). En este contexto, establece hacer una recalibración del método de creatinina en suero de manera que sea trazable a un método de referencia, tal como lo es la IDMS, de forma tal de minimizar el sesgo entre métodos y laboratorios, permitiéndose así la comparabilidad de las mediciones de creatinina en suero.

Además, se debe monitorear la determinación de creatinina sérica con el método elegido de acuerdo a la población en estudio, de manera de obtener un sesgo analítico menor al 5% y una imprecisión analítica menor al 8% de forma tal de producir un error máximo del 10% en el IFGe.

ELECCIÓN Y CONSERVACIÓN DE LAS MUESTRAS

La muestra de elección es suero. En los métodos colorimétricos se prefiere suero libre de hemólisis para evitar interferencias. Los anticoagulantes como heparina sódica y EDTA no interfieren en la determinación de creatinina. La heparina como sal de amonio debe evitarse en los métodos enzimáticos que miden producción de amonio. Al utilizar métodos enzimáticos no se debe dejar la sangre a temperatura ambiente, ya que se producen importantes cantidades de amoniaco por desaminación proteica. Para la determinación de creatinina en orina se requiere orina de 24 h. La recolección debe hacerse de forma completa y en un tiempo exacto.

METODOLOGÍA

Se han descrito numerosos métodos de determinación de creatinina, tales como la prueba de Jaffé con picrato alcalino en sus diferentes modificaciones y la determinación enzimática.

— MÉTODOS PARA DETERMINAR CREATININA

- *Colorimétricos*: – punto final
– cinéticos
- *Enzimáticos*

MÉTODOS DE REFERENCIA

- Cromatografía Gaseosa (GC) acoplada a Espectrofotometría de Masa por Dilución Isotópica (IDMS)® Método de Referencia.
- Cromatografía líquida (LC) acoplada a Espectrofotometría de Masa por Dilución Isotópica (IDMS)® Nominado a Método de Referencia.

- Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC). No son considerados métodos de referencia, pero sí de alto orden. No se usan en la práctica diaria.

MÉTODOS COLORIMÉTRICOS

Los métodos colorimétricos se basan en la reacción de Jaffé, que data del año 1886 (3). La creatinina reacciona con el ácido pícrico en medio alcalino formando un complejo de color rojo a una longitud de onda entre 510-520 nm. La creatinina no es la única que reacciona, por eso es que tiene baja especificidad. Existen interferentes positivos, entre ellos las proteínas, glucosa, acetoacetato, ácido ascórbico y ácido úrico, e interferentes negativos, y de ellos el más importante es la bilirrubina. Frente a muestras con bilirrubinas elevadas, los valores de creatinina se ven disminuidos porque la bilirrubina en el medio alcalino se oxida a biliverdina formando un compuesto incoloro que disminuye el color de la reacción. Otra interferencia negativa, pero que adquiere más relevancia en neonatología es la hemoglobina de origen fetal, que a diferencia de la hemoglobina del adulto, es resistente al álcali; de esta manera, hace que cambie lentamente el color a lo largo del curso de la reacción, alterando y disminuyendo la coloración de la reacción.

Basado en la reacción de Jaffé, en los métodos colorimétricos, existen dos formas de efectuar la lectura:

- Punto Final, en sus dos variantes, con o sin desproteinización. La desproteinización es útil para eliminar la interferencia por proteínas, utilizando como desproteinizante el ácido tricloroacético (TCA) al 10%, u otros como el ácido fosfotúngstico. El uso de desproteinizantes es de larga data, y se utilizó en el antiguo método de referencia, el método de Owen (1954). Con el método de punto final, aún incorporando la desproteinización, no se eliminan los otros interferentes positivos, ni los negativos.
- Cinéticos, son útiles para minimizar las interferencias positivas. Al efectuar la lectura en autoanalizadores, se permiten múltiples puntos de lectura. Las interferencias positivas se logran minimizar ya que poseen distinta velocidad de reacción. Hay algunos interferentes positivos de reacción muy rápida, con los cuales en los primeros 10 segundos se considera que ya se produjo su reacción, como, por ejemplo, el acetoacetato. La gran mayoría son productos de reacción más lenta, reaccionan entre 3 a 5 minutos, tales como las proteínas, glucosa, ácido ascórbico y ácido úrico. Otro interferente positivo son las cefalosporinas de 1^{ra}, 2^{da} y 4^a generación, las cuales no se pueden eliminar por velocidad de reacción, por lo tanto, representan una limitante.

En cuanto a los tiempos de lectura a realizar, lo importante es efectuar no sólo la lectura al principio pues

reaccionarían solo los interferentes de reacción rápida, sin reaccionar la creatinina. Ni tampoco realizar un único punto al final porque se leerían tanto creatinina como interferentes. A modo de ejemplo, lo ideal es efectuar dos lecturas, una primera lectura rápida a los 10 segundos para eliminar interferentes de reacción rápida, y una segunda lectura a los 120 segundos, antes que actúen los interferentes de reacción lenta, y la creatinina ya haya reaccionado. La diferencia de estos dos tiempos de lectura es directamente proporcional a la concentración de creatinina.

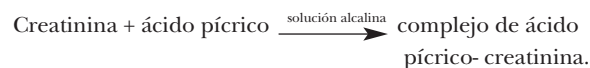
Para minimizar aún más las interferencias, tanto las positivas como las negativas, en el método cinético de algunos equipos comerciales disponibles en el mercado, se contempla el uso de la compensación (*offset*) y el blanco de muestra (*rate-blank*) (2).

La compensación minimiza aún más las interferencias positivas. La curva de calibración está corregida con una ordenada al origen más negativa cuyo valor, dependiendo de la marca del equipo comercial que se utilice, varía desde -0,2 hasta -0,4. La información figura en el inserto del equipo comercial.

El blanco de muestra minimiza las interferencias negativas, de las cuales la bilirrubina es la más importante. Consiste en hacer una primera lectura de la reacción, midiendo la absorbancia de la muestra con el hidróxido de sodio y luego una segunda lectura, que es la propia de la reacción cuando se agrega el picrato y sustraer la segunda lectura de la primera. Según lo que está descrito en la literatura, a través del blanco de muestra se corrige la interferencia de bilirrubina de hasta 10 mg/dL. Constituye una corrección importante, pero en neonatología, en donde quizás se observen valores de bilirrubina mayores que 10 mg/dL, representaría aún una limitación.

El método de Jaffé cinético con compensación y con blanco de muestra, resultaría comparable al método enzimático si se tienen en cuenta las siguientes limitaciones: pacientes neonatos (bilirrubina y hemoglobina fetal), pacientes bajo tratamientos con cefalosporinas, y considerar que la compensación no es tan útil en muestras con inusual concentración de proteínas (macroglbulinemia) o en pacientes pediátricos, por sus menores valores de creatinina o en adultos con baja concentración de proteínas y/o de creatinina.

Prueba colorimétrica-cinética



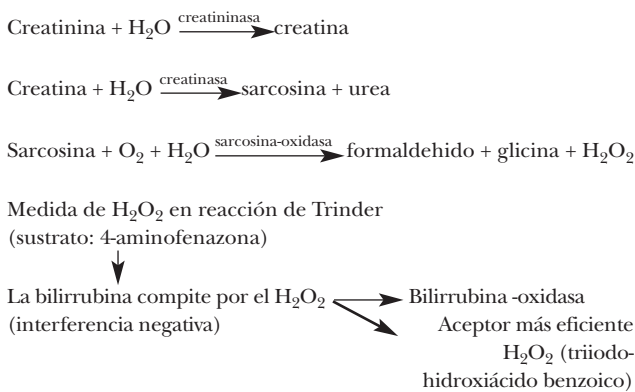
MÉTODOS ENZIMÁTICOS

Actualmente, se está tendiendo a usar métodos enzimáticos porque son los de mayor especificidad, exactitud y precisión, y dentro de la práctica diaria son los métodos de laboratorio que tienen resultados más comparables a un método de referencia. Los métodos enzimáticos

cos permiten trabajar con muestras con concentraciones de bilirrubinas de hasta 25 mg/dL, resultando ser los métodos de elección para medir creatinina en neonatología. Además, no poseen otras interferencias tales como la hemoglobina fetal, proteínas, glucosa, acetoacetato y cefalosporinas. Son un posible método de referencia aplicable a los laboratorios de rutina.

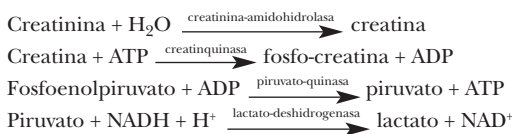
Existen diferentes métodos enzimáticos adaptables a autoanalizadores:

1) Uno de los más utilizados se basa en la determinación de sarcosina mediante la hidrólisis de la creatinina merced a la acción de la creatininasas y creatinasa. Posteriormente, por acción de la sarcosina-oxidasa y en presencia de oxígeno, la sarcosina se oxida, generando glicina, formaldehído y peróxido de hidrógeno (2). La reacción es catalizada por peroxidasa. La intensidad cromática es directamente proporcional a la concentración de creatinina. El peróxido de hidrógeno liberado se mide por una reacción de Trinder modificada. El peróxido de hidrógeno reacciona con la 4-aminofenazona y el ácido 2,4,6-triiodo-3-hidroxibenzoico (se agrega este aceptor más eficiente del H_2O_2 , para que no compita la bilirrubina), formando un cromógeno de quinonimina (lectura a 505 nm), resultando en una cuantificación precisa y específica de la concentración de creatinina.

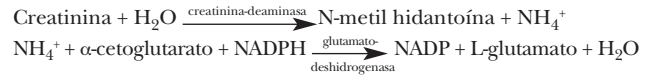


2) Otro método enzimático para medir creatinina, y que está disponible en el mercado es el que utiliza la enzima creatinina-amidohidrolasa. El método consiste en cuatro pasos de reacción, pero en definitiva lo que se mide es la disminución del NADH (lectura a 340 nm) (4).

A diferencia del otro método enzimático que es con lectura fotométrica fuera del rango UV, éste es con lectura en UV. Este método está disponible en el mercado y tiene una excelente correlación con el método de referencia.



3) Otro método enzimático para medir creatinina, pero que prácticamente ya no está en uso es el que utiliza la enzima creatinina-deaminasa (5). A partir de la creatinina, por desaminación se produce amonio como uno de los productos de reacción. El amonio es acoplado a una reacción con el NADPH donde también se determina en el UV la disminución de NADPH a NADP (lectura a 340 nm). Este método requiere de una preincubación para eliminar el amonio endógeno que podrían tener las muestras, lo cual lo hace más engorroso, y por ello se ha dejado de utilizar siendo reemplazado por el método descrito previamente.



MÉTODOS DE REFERENCIA

Los métodos de referencia no se usan en la práctica diaria ya que son muy laboriosos, pero sí es importante tener en cuenta que los que se utilizan en la práctica diaria estén contrastados contra estos métodos de referencia.

1) El método de referencia es la Cromatografía Gaseosa (GC) asociada a la Espectrofotometría de Masa por Dilución Isotópica (IDMS), según lo determina el *Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine* (JCTLM) (1). Es un método laborioso y requiere de un paso previo a la GC, en el cual, por un intercambio catiónico, se hace una derivatización previa de la creatina a creatinina. Es el método de mayor especificidad y con el menor coeficiente de variación ($CV < 0,3\%$).

2) Hay una tendencia a nominar como método de referencia a la Cromatografía Líquida (LC) asociada a Espectrofotometría de Masa por Dilución Isotópica (IDMS). No necesita el paso de la derivatización. Presenta excelente especificidad y bajo sesgo ($< 0,2\%$) (1).

3) Existen otros tipos de métodos que hacen reacciones múltiples de sucesivas espectrofotometrías de masa, y finalmente se acoplan a una cromatografía líquida. Estos también son métodos considerados de referencia, con una excelente exactitud y precisión. Triple-Cuádruple Espectrofotometría de Masa (TANDEM-MS) (Múltiples reacciones de monitoreo) - Cromatografía Líquida (LC-MS-MS) (1).

MATERIALES DE REFERENCIA

Los materiales de referencia ("SRM") se utilizan para valorar la eficacia de métodos de alto orden y de rutina provistos por el fabricante, a la vez que sirven para validar materiales de referencia secundarios (2). El calibrador que se utilice debe estar contrastado contra un material de referencia (esto se especifica en el inserto del calibrador). Los materiales de referencia están validados o estandarizados contra métodos de referencia IDMS, y son provistos por distintos organismos, tales como el

Colegio Americano de Patólogos (CAP), o el *National Institute of Standards and Technology* de Estados Unidos (NIST) (2). De esta forma, gracias a la utilización de los materiales de referencia, se logra en la medición de creatinina trazabilidad a un método de IDMS, tanto para métodos de rutina como de referencia.

VALORES DE REFERENCIA DE CREATININA PROPUESTOS LUEGO DE LA ESTANDARIZACIÓN

La estandarización de la metodología permite minimizar el sesgo en la determinación de creatinina y, en consecuencia, unificar los valores de referencia. Los valores de referencia de creatinina propuestos post-estandarización se muestran en la Tabla I y varían según edad y sexo (6). Cabe aclarar que las embarazadas suelen presentar valores más bajos de este analito.

Al evaluar la creatinina y el IFG hay que tener en cuenta la edad, el sexo, la masa muscular, el estado de nutrición del paciente y su función renal. La generación de creatinina depende directamente de la masa muscular y en menor proporción de la ingesta proteica. La pérdida de masa muscular, la desnutrición y la restricción proteica que ocurren en pacientes con insuficiencia renal, pueden resultar en una baja generación de creatinina.

Cuando el IFG disminuye entre 25-50 mL/min, los pacientes disminuyen su ingesta proteica por prescripción médica disminuyendo su masa muscular y la generación de creatinina, por lo tanto la creatinina plasmática será menor a la esperada para ese nivel de IFG (7).

Tabla I. Intervalos de referencia de creatinina propuestos luego de la estandarización. Modificado (6).

Edad	Percentilo (mg/dL)	
	2,5	97,5
Sangre de cordón	0,52	0,97
Neonato pre-término	0,32	0,98
Neonato término	0,31	0,92
2 m - < 1 a	0,16	0,39
1 - 3 a	0,17	0,35
3 - 5 a	0,26	0,42
5 - < 7 a	0,29	0,48
7 - < 9 a	0,34	0,55
9 - < 11 a	0,32	0,64
11 - <13 a	0,42	0,71
13 - 15 a	0,46	0,81
Adulto masculino	0,72	1,18
Adulto femenino	0,55	1,02

Índice de Filtrado Glomerular

La medición real del IFG es aceptada como el mejor método para evaluar la función renal. Los valores de referencia, relacionados a edad, sexo y superficie corporal (SC),

son aproximadamente 130 y 120 mL/min/1,73 m² SC en el hombre y en la mujer, jóvenes, respectivamente (8).

Las condiciones que debe reunir una sustancia para medir el IFG, son: debe ser biológicamente inerte, filtrarse libremente por el glomérulo, ser pequeña, no estar unida a proteínas ni cargada, no debe ser reabsorbida ni secretada por los túbulos renales, no debe ser tóxica ni alterar la función renal y debe ser fácil de dosar en plasma y orina.

El IFG se mide a través de la depuración de un marcador exógeno, considerándose a la inulina el marcador de referencia. Este procedimiento es complejo, reservándose sólo para investigación. Por ese motivo, a nivel asistencial, se ha utilizado la depuración de un marcador endógeno, comúnmente la creatinina (Cr), sérica. Este método presenta algunas desventajas. En primer lugar, la creatinina se elimina no sólo por filtración glomerular, sino que posee también un componente secretor tubular que hace que la depuración renal de creatinina sobrestime al verdadero FG en alrededor de un 20% cuando éste tiene valores normales. Esta brecha se agranda a medida que disminuye el FG verdadero, pudiendo llegar a duplicarlo (a expensas del aumento progresivo de la secreción tubular de creatinina). En segundo lugar, el *clearance* de creatinina incluye la medida de la creatinina en orina de 24 h. La recolección exacta y completa de la orina de 24 h representa un problema. Por eso se está tendiendo a la estimación del IFG calculado por fórmulas para evitar el inconveniente de la recolección de orina de 24 h en un volumen exacto y completo, que en muchos pacientes resulta complicado de llevar a cabo.

Existen diversas formas para medir el IFG, cada una con sus ventajas y desventajas, sus limitaciones y aplicaciones. Pero de un modo general, el filtrado puede medirse directamente o ser calculado por fórmulas.

CLEARANCES MEDIDOS

- *Clearance* de insulina
- *Clearance* de creatinina
- *Clearance* de creatinina con bloqueo tubular con cimetidina
- *Clearance* urea / *clearance* creatinina

El Índice de Depuración de Creatinina (IDC) o *Clearance* (Cl) de creatinina es el más utilizado para medir el IFG.

El índice de depuración de creatinina se calcula utilizando la siguiente fórmula:

CLEARANCE

$$\text{Cl Cr endógeno (mL/min)} = \frac{[\text{U}] \text{ Cr (mg/dL)} \times \text{Volumen minuto (mL/min)}}{[\text{P}] \text{ Cr (mg/dL)}} \times$$

Siendo: [U] Cr: concentración de creatinina en orina;
[P] Cr: concentración de creatinina en suero.

Es importante referir el IDC a la superficie corporal del paciente a partir del peso y la altura, como *Clearance* de creatinina endógeno relativo, el cual se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Cl Cr endógeno relativo (mL/min)} = \frac{[\text{U}] \text{ Cr (mg/dL)}}{[\text{P}] \text{ Cr (mg/dL)}} \times \frac{\text{Vol. 24 hs (mL)}}{1440 \text{ (min)}} \times \frac{1,73 \text{ (m}^2\text{)}}{\text{SC paciente (m}^2\text{)}}$$

SC: superficie corporal

ECUACIONES PARA LA ESTIMACIÓN DEL IFG

Diversas organizaciones y sociedades científicas nacionales e internacionales recomiendan el uso de ecuaciones que estiman el IFG a partir del valor plasmático de creatinina, para facilitar la detección, evaluación y manejo de la Enfermedad Renal Crónica (1) (2) (8-14). Se han desarrollado más de 8 ecuaciones, algunas estiman el Índice de Depuración de Creatinina (IDC) y otras el IFG (8-11). Las más conocidas son:

Ecuaciones a partir de CR plasmática:

a) *Cockroft-Gault*: estima el Índice de Depuración de Creatinina (IDC) en mL/min (15).

IDC estimado = [(140 – edad) x peso] / (72 x Cr) x Factor de Corrección por sexo

Factor de corrección: 1,00 en hombres y 0,85 en mujeres

Sobreestima al verdadero IFG en obesos, edematosos y cuando el componente secretor es importante (8).

b) *MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)*: estima el IFG en mL/min/1,73 m² (8-11).

La ecuación MDRD fue desarrollada en el año 1999 usando datos de 1628 pacientes con enfermedad renal crónica, utilizando como factor 186 (9):

IFGe (mL/min/1,73 m²) = 186 x (Cr)^{-1.154} x (edad)^{0.203} x (0,742 mujer) x (1,212 raza negra)

(Unidades de Cr convencionales, edad en años y peso en kg)

En esta ecuación, el único parámetro medido es la determinación de la creatinina en sangre. Por lo tanto, es importante ajustar esa medición porque el médico tomará decisiones clínicas a partir de los valores estimados del IFGe. Los otros parámetros contemplados en la fórmula son demográficos y tienen que ver con la edad, el sexo y la raza. Si se expresara la creatinina en sistema internacional (µmol/litro), sólo se le agrega el factor de conversión al sistema, siendo así: Cr plasmática/88,4, respetándose el resto de los valores de la fórmula (8).

Esta ecuación fue reexpresada en el año 2005 modificando el factor a 175 cuando se utiliza un método de

creatinina calibrado contra un método IDMS (10) (11) (16):

IFGe (mL/min/1,73 m²) = 175 x (Cr)^{-1.154} x (edad)^{0.203} x (0,742 mujer) x (1,212 raza negra)

Esta diferencia numérica del factor depende del método que se utilice para la medición de la creatinina. Con el propósito de realizar una estandarización de creatinina, lograr valores con los menores sesgos y obtener el IFGe con el menor error posible, los métodos deben estar contrastados contra un método de referencia IDMS.

La ecuación MDRD no puede ser aplicada en pacientes menores de 18 años o mayores de 70 años, hospitalizados, con enfermedades debilitantes asociadas a comorbilidad, embarazadas y en casos especiales como en individuos que siguen dietas vegetarianas, amputados o personas con masa muscular o estados nutricionales extremos.

La política establecida por el NKDEP para mejorar la detección temprana del paciente con Enfermedad Renal Crónica (ERC) y para optimizar el seguimiento de aquellos pacientes en tratamiento, es la de estimar el IFG en base a la ecuación MDRD (1) (8).

Sin embargo, se debe considerar utilizar el IDC en las situaciones que el IFGe es poco seguro como evaluador de la función renal (8).

RECOMENDACIONES DEL NKDEP CON EL OBJETO DE ESTANDARIZAR LA MEDICIÓN DE LA CREATININA (1)

Los fabricantes deben utilizar materiales de referencia (SRM 967) como material de calibración para recalibrar los métodos que la industria provea para diagnóstico *in vitro*.

Todos los métodos utilizados para la medición de creatinina en suero deben ser recalibrados con un calibrador trazable a un método de referencia IDMS. Esta calibración debe ser controlada sistemáticamente.

Se debe elegir el método más adecuado para la determinación de creatinina en suero, teniendo en cuenta la población en estudio, de manera de obtener un sesgo analítico menor a 5% y una imprecisión analítica menor al 8%, de manera de cometer un error menor al 10% en el IFG estimado.

Para asegurar la trazabilidad se debe trabajar con sistemas analíticos homogéneos en cuanto al reactivo, calibrador e instrumento de medición, que deben pertenecer al mismo fabricante.

CORRESPONDENCIA

DRA. BEATRIZ PERAZZI
Lavalleja 2726, 1824 LANÚS
Prov. Buenos Aires, Argentina
E-mail: hugodandrea@ciudad.com.ar

Referencias bibliográficas

1. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, *et al.* Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006; 52: 5-18.
2. Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine-current status and future goals. *Clin Biochem Rev* 2006; 27: 173-84.
3. Jaffe M. Über den niederschlag, welchen pikrinsaure in normalen hrn erzeugt und über eine neue reaccion des kreatinins. *Physiol Chem* 1886; 10: 391-400.
4. Moss GA, Bonder RJL, Bruzzelli DM. Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. *Clin Chem* 1975; 21: 1422-6.
5. Tanganelli E, Prencipe L, Bassi D, Cambiaghi S, Murador E. Enzymatic assay of creatinine in serum and urine with creatinine iminohydrolase and glutamate dehydrogenase. *Clin Chem* 1982; 28: 1461-4.
6. Gruyter W. Enzymatic assays for creatinine: time for action. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 567-72.
7. Di Gioia MC. Medida de la función renal en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. *Nefrol Dial Transplant* 2003; 23: 103-6.
8. Fraga A (SAN), Inserra F (SAN), Alles A (SAN), Gómez A (ABA), Mazziotta D (FBA). Documento multidisciplinario para la detección precoz de Enfermedad Renal Crónica. Fundación Bioquímica Argentina-Sociedad Argentina de Nefrología-Asociación Bioquímica Argentina, *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2010; 44(3): 377-84.
9. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. 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: 461-70.
10. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *New Engl J Med* 2006; 354: 2473-83.
11. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, *et al.* Expressing the Modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53: 766-72.
12. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, *et al.* National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.
13. Biesen WV, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Delanghe J, Bacquer DD, *et al.* The importance of standardization of creatinina in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CDK management programmes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 77-83.
14. Vickery S, Stevens PE, Dalton RN, Van Lente F, Lamb EJ. Does the ID-MS traceable MDRD equation work and is it suitable for use with compensated Jaffé and enzymatic creatinina assays? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2439-45.
15. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinina. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
16. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek J, *et al.* Expressing the MDRD study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinina values. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:69A, abstract.

Aceptado para su publicación el 18 de febrero de 2011

