

El tipo de calibración del procedimiento para la medida de la concentración de creatinina en el suero influye sobre las estimaciones de la velocidad de filtración glomerular (*)

J. González Revaldería, T. Pascual Durán, R. Martínez González, L. Ceña Gómez, N. del Amo del Arco, E. Miravalles González

Resumen

La medida de la velocidad de filtración glomerular es el índice global más empleado para estimar la función renal. Tradicionalmente, se estima mediante la depuración de creatinina pero este cálculo implica la recogida de la orina emitida durante un tiempo determinado, lo cual es fuente de gran variabilidad en los resultados. Los algoritmos basados en la concentración de creatinina en suero (en especial, el algoritmo MDRD) evitan este problema y son fácilmente programables. En este trabajo se analizan las estimaciones de la velocidad de filtración glomerular obtenidas por ambos métodos, y la influencia que sobre los resultados obtenidos ejercen las calibraciones de creatinina en suero (método cinético de Jaffé) que pretenden medir creatinina "verdadero". Aunque los resultados obtenidos de depuración de creatinina y mediante el algoritmo MDRD son equivalentes, los resultados obtenidos con la calibración "compensada para creatinina verdadero" producen estimaciones del filtrado glomerular 20% superiores, como media, a las obtenidas mediante las calibraciones "no compensadas", para concentraciones de creatinina en suero inferiores a 155 $\mu\text{mol/L}$. Este hecho puede tener importancia a la hora de realizar cribados poblacionales para detectar la insuficiencia renal oculta.

Palabras clave: Velocidad de Filtración Glomerular. Creatinina. Calibración.

Summary. Different calibration types for the procedure in the measurement of serum creatinine concentrations modify the estimations of glomerular filtration rate

Glomerular filtration rate (GFR) is the most widely used index for the evaluation of renal function. GFR is traditionally estimated by calculating creatinine clearance, but a precise timed urine collection is needed, which causes a great variability in results. Algorithms based in serum creatinine concentration (especially MDRD formula) avoid this problem and are easy to calculate by the Laboratory Information System. We analyzed GFR estimations obtained by these two methods and how they are affected by different types of calibration of the procedure for serum creatinine assay (kinetic Jaffé method). Results by creatinine clearance and MDRD formula are equivalent. Nevertheless, the results obtained using the "compensated calibration for true creatinine" yield glomerular filtration rates which are in average 20% higher than "non compensated calibrations", for serum creatinine concentrations lower than 155 $\mu\text{mol/L}$. This fact could be important in screening to detect unknown chronic kidney disease.

Key words: Glomerular filtration rate. Creatinine. Calibration.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal es un grave problema de salud que puede pasar inadvertido en un amplio grupo de pacientes hasta que estos se encuentren en fases avanzadas de la enfermedad en las que es difícil la recuperación de la función renal perdida. Últimamente, se ha comprobado que la insuficiencia renal crónica es un factor de riesgo independiente de hospitalización, enfermedad cardiovascular y muerte (1,2). Por ello, su detección precoz es fundamental para

establecer un tratamiento que permita su curación o la detención de su evolución. Se estima que alrededor de un 10% de la población adulta puede tener algún grado de insuficiencia renal y no ser conocida (3).

En la práctica, la mejor medida de la función renal se obtiene mediante la estimación de la filtración glomerular, que es reflejo del número de nefronas funcionantes. La medida de la filtración glomerular se lleva a cabo, idealmente, midiendo la depuración renal de una sustancia que ha de cumplir ciertos requisitos (4):

- Ha de encontrarse en concentración constante en el plasma
- Ha de filtrarse libremente en el glomérulo
- Ha de ser estable
- No ha de excretarse a los túbulos ni reabsorberse en ellos
- Ha de poderse medir fácilmente y de forma fiable.

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

* Este trabajo corresponde a una comunicación científica presentada y premiada en el XXIV Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, celebrado en Valladolid el 19,20 y 21 de octubre de 2005.

La inulina es la sustancia que se ha empleado tradicionalmente para estimar la filtración glomerular. Sin embargo, la medida de su depuración renal no puede ser llevada a cabo en un gran número de pacientes ya que requiere la infusión constante de la sustancia, vigilada en todo momento, y su realización consume mucho tiempo.

Debido a la necesidad de medir la filtración glomerular de forma rápida se ha preferido emplear marcadores endógenos que sean fácilmente medibles. El más ampliamente utilizado es el creatinino. El cálculo de la depuración renal de creatinino requiere la medida de la concentración de este metabolito en suero o plasma y en la orina recogida durante un tiempo determinado (habitualmente, 24 horas). La depuración renal del metabolito X se calcula mediante la ecuación:

$$\text{depuración X (mL/min)} = \frac{\text{concentración de X en orina} \cdot Y}{\text{concentración de X en suero}}$$

donde Y es el volumen (en mL) de orina emitida por minuto y las dos concentraciones son medidas en las mismas unidades

Sin embargo, el creatinino es parcialmente secretado al túbulo lo que tiende a sobrestimar la depuración. Este efecto se compensa, aproximadamente, por el hecho de que el método de medida del creatinino más empleado (cinético de Jaffé) sobrestima ligeramente la concentración de creatinino en suero debido a la presencia en éste de ciertos cromógenos que también reaccionan con el picrato en el medio alcalino y que no dejan de interferir en la medida cinética (5). Sin embargo, la errónea recolección de la orina durante un tiempo determinado es la principal fuente de imprecisión de la técnica. Es muy frecuente que esta se realice durante más o menos tiempo del requerido y/o que haya pérdidas parciales o totales de micciones intermedias (generalmente ocasionadas durante la defecación).

La medida del creatinino en suero de forma aislada se ha propuesto como marcador de función renal. Esta aproximación presenta varios inconvenientes. Por un lado, no considera la mayor concentración de creatinino en suero que existe en ciertas razas y en los hombres respecto de las mujeres, así como su dependencia con la edad. Por otro lado, la variación de la concentración de creatinino en suero no es lineal con la variación de la filtración glomerular, lo que hace difícil advertir cambios que representan una importante pérdida de la función renal. Por ello, se han propuesto, desde hace más de 40 años, diversos algoritmos basados en la medida del creatinino en suero que contemplan la influencia de otros factores como el sexo, la edad o la raza. De estos algoritmos los más ampliamente difundidos en adultos son el de Cockcroft-Gault (6) que estima la depuración de creatinino mediante la fórmula:

$$\frac{140 - \text{edad (años)}}{\text{creatinino en suero } (\mu\text{mol/L}) / 88} \cdot \frac{\text{peso (kg)}}{72}$$

y el del *Modification of Diet in Renal Disease Study group* (MDRD) (7,8) que estima la filtración glomerular mediante la ecuación:

$$186 \cdot [\text{creatinino en suero}/88,4]^{1,154} \cdot \text{edad (años)}^{-0,203} \cdot 0,742 \text{ (si mujer)} \cdot 1,212 \text{ (si raza negra)}$$

Diversos estudios han comprobado la mayor fiabilidad del algoritmo MDRD frente al de Cockcroft-Gault (9) ya que este último necesita del peso magro, el cual puede no medirse adecuadamente en pacientes obesos o con edemas, mientras que el primero normaliza el filtrado glomerular a una superficie corporal estándar de 1,73m². Sin embargo, el algoritmo MDRD, aunque emplea una fórmula más compleja de calcular manualmente, es más sencillo de automatizar para ser calculado por el Sistema de Información del Laboratorio ya que los datos que requiere suelen estar recogidos en el formulario de solicitud de las pruebas analíticas. Por ello, ha sido aceptada internacionalmente (10) y nacionalmente (estudio sobre "Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España", EPIRCE, actualmente en desarrollo) para la estimación de la filtración glomerular y el cribado de la insuficiencia renal oculta.

Recientemente, algunas firmas comerciales han introducido modificaciones en la calibración del método cinético de Jaffé para medir la concentración de creatinino en suero de manera que los resultados obtenidos sean más concordantes con los medidos por la cromatografía de alta resolución (11). Este hecho representa, en la práctica, una disminución en los valores de concentración de creatinino en suero de unos 20 a 30 $\mu\text{mol/L}$.

En el presente trabajo se estudia la utilidad de la medida de la función renal mediante el empleo del algoritmo MDRD comparado con la estimación de la depuración renal de creatinino y la influencia del método de Jaffé "compensado" en ambos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado 553 pacientes mayores de 16 años a los que se les ha estimado el grado de función renal mediante la medida de la depuración renal de creatinino y la aplicación del algoritmo MDRD. El creatinino en suero y orina se midió en 341 pacientes con el método cinético de Jaffé (Roche Diagnostics) y en los 212 restantes por el método cinético de Jaffé compensado (Roche Diagnostics). En este último se resta un valor constante de 26 $\mu\text{mol/L}$ a la concentración calculada de creatinino para compensar por los cromógenos distintos del creatinino que puedan ser medidos.

La recolección de la orina se realizó durante 24 horas tras informar exhaustivamente a cada paciente, oralmente y por escrito, de la forma adecuada de llevar esta a cabo. A la entrega de la orina por parte del paciente se le interrogó de nuevo sobre cómo había realizado la recolección. Fueron desechadas aquellas orinas en las que se detectó algún problema de recolección quedando las 553 con las que se realizó el estudio. Los pacientes fueron clasificados en cuatro grupos diagnósticos que tuvieron composiciones similares en los dos grupos en que se dividieron según el método de análisis del creatinino en suero: 45% hipertensos (tensión arterial sistólica ≥ 20 kPa o tensión arterial diastólica ≥ 12 kPa), 23% diabéticos, 12% con insuficiencia renal crónica y 20% con otros diagnósticos.

El cálculo de la depuración renal de creatinino y del algoritmo MDRD se realizó de manera automática por el Sistema de Información del Laboratorio (Servolab, Dade-Behring).

El algoritmo MDRD fue validado para nuestra población en un grupo de independiente de 121 pacientes utilizando un

método de regresión no lineal y una programación secuencial múltiple con el paquete informático SPSS v 11.5 (SPSS Inc. EE.UU). Con el mismo se analizaron los resultados por medio de la prueba de la t de Student para muestras independientes o emparejadas, una vez comprobadas las hipótesis de gaussianidad y homocedasticidad.

RESULTADOS

Para la validación del algoritmo MDRD en nuestra población se emplearon inicialmente las variables de la concentración de creatinino en el suero, edad, sexo, concentración de glucosa en la sangre y concentración de proteínas en orina como posibles predictores de la filtración glomerular (no se empleó la raza ya que todos los participantes incluidos en el estudio fueron de raza no negra). El análisis mediante regresión no lineal y programación cuadrática secuencial seleccionó las variables creatinino en suero, sexo y edad (tabla I).

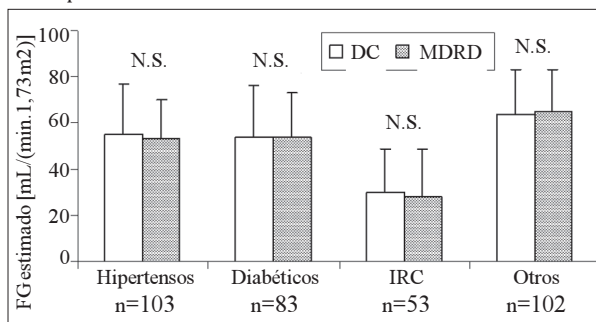
Tabla I. Coeficientes de la ecuación para la estimación de la velocidad de filtración glomerular.

	Grupo MDRD (7)	Este estudio
a	-1,154	-1,083 (-1,315; -0,851)
b	-0,203	-0,222 (-0,358; -0,086)
d	0,742	0,793 (0,173; 1,417)
c	186	235 (110; 360)

a: exponente del creatinino en suero; b: exponente de la edad; d: factor que multiplica a la ecuación si el sexo es mujer (si es hombre su valor es 1); c: constante que multiplica a la fórmula. Los datos obtenidos en el presente trabajo se muestran con los intervalos de confianza del 95%.

En la figura 1 se muestran los valores de filtración glomerular estimados mediante depuración renal de creatinino y el algoritmo MDRD por cada grupo diagnóstico empleando el método de Jaffé no compensado en la medida de la concentración de creatinino en suero. No se encuentran diferencias significativas entre ambos valores en ninguno de los grupos estudiados. Tampoco se encuentran diferencias cuando se analizan en conjunto (depuración de creatinino: media = 65 mL.min⁻¹.(1,73m²)⁻¹; s = 30; algoritmo MDRD: media = 61 mL.min⁻¹.(1,73m²)⁻¹; s = 24; P>0,05).

Figura 1. Valores de filtración glomerular (en mL.min⁻¹.(1,73m²)⁻¹, FG), obtenidos mediante el cálculo de la depuración renal de creatinino (DC) y la aplicación del algoritmo MDRD (MDRD) por grupo diagnóstico y medida de la concentración de creatinino en suero por el método de Jaffé no compensado. IRC: insuficiencia renal crónica.



En la figura 2 se muestran los valores de filtración glomerular obtenidos mediante el método de Jaffé compensado en la medida de la concentración de creatinino en suero. Tampoco se encuentran diferencias significativas entre los valores de depuración de creatinino y los obtenidos por el algoritmo MDRD en ninguno de los grupos estudiados ni en global (depuración de creatinino: media = 78 mL.min⁻¹.(1,73m²)⁻¹; s = 45; algoritmo MDRD: media = 75 mL.min⁻¹.(1,73m²)⁻¹; s = 29; P>0,05).

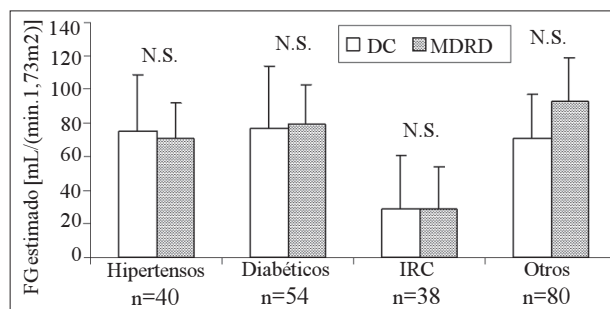


Figura 2. Valores de filtración glomerular (en mL.min⁻¹.(1,73m²)⁻¹, FG), obtenidos mediante el cálculo de la depuración renal de creatinino (DC) y la aplicación del algoritmo MDRD (MDRD) por grupo diagnóstico y medida de la concentración de creatinino en suero por el método de Jaffé compensado. IRC: insuficiencia renal crónica.

Sin embargo, cuando se analizan los resultados de filtración glomerular tanto por medio de la depuración renal de creatinino como por el algoritmo MDRD se observan valores significativamente superiores al emplear el método analítico compensado respecto de cuando se emplea el no compensado (figura 3).

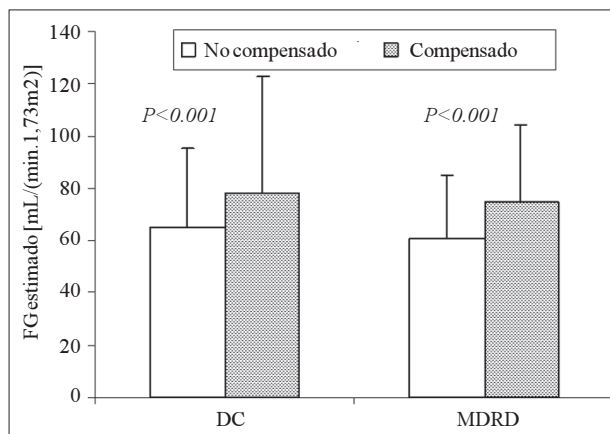


Figura 3. Valores globales de filtración glomerular (en mL.min⁻¹.(1,73m²)⁻¹, FG) obtenidos mediante el cálculo de la depuración renal de creatinino (DC) y la aplicación del algoritmo MDRD (MDRD) con los métodos analíticos no compensado y compensado de medida de la concentración de creatinino en suero.

Cuando se analizan los pacientes con concentraciones de creatinino en suero inferiores a 155 μmol/L se encuentran valores significativamente superiores por el método compensado, tanto de depuración de creatinino como por el algoritmo MDRD, respecto de cuando se emplea el método no compensado de medida de creatinino en suero (figura 4). Sin embargo, para concentraciones de creatinino en suero iguales o superio-

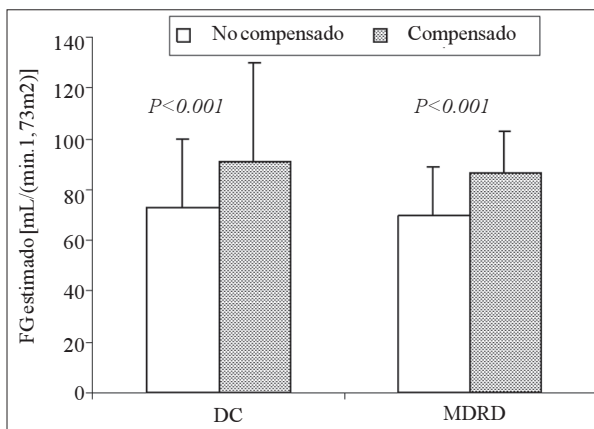


Figura 4. Valores de filtración glomerular (en $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1,73\text{m}^2)^{-1}$, FG) obtenidos mediante el cálculo de la depuración renal de creatinino (DC) y la aplicación del algoritmo MDRD (MDRD) con los métodos analíticos no compensado y compensado de medida de la concentración de creatinino en suero para concentraciones de creatinino en suero inferiores a $155 \mu\text{mol/L}$.

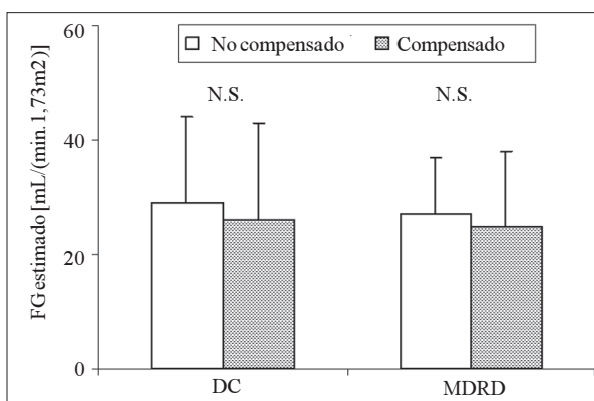
res a $155 \mu\text{mol/L}$ no se observa que la diferencia sea significativa (figura 5).

En ninguno de los pacientes estudiados se encontró una diferencia superior al 15% entre las estimaciones de la depuración renal de creatinino y el algoritmo MDRD, excepto para valores superiores a $100 \text{ mL}/\text{min}$ en pacientes diabéticos. Este hecho se observa independientemente de que el método de medida del creatinino en suero sea el compensado o el no compensado.

DISCUSIÓN

La medida de la velocidad de filtración glomerular se considera que es un buen índice de función renal y del grado de enfermedad renal crónica. Puede ser empleada como un marcador de la masa renal funcionante si se acepta la hipótesis de que la tasa de filtración global es igual a la suma de las correspondientes a cada nefrona. Además, su estimación per-

Figura 5. Valores de filtración glomerular (en $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1,73\text{m}^2)^{-1}$, FG) obtenidos mediante el cálculo de la depuración renal de creatinino (DC) y la aplicación del algoritmo MDRD (MDRD) con los métodos analíticos no compensado y compensado de medida de la concentración de creatinino en suero para concentraciones de creatinino en suero iguales o superiores a $155 \mu\text{mol/L}$.



mite ajustar adecuadamente las dosis de los fármacos que se excretan por filtración a través del glomérulo con el fin de evitar posibles efectos tóxicos. Es necesario emplear una sustancia que proporcione una estimación sensible y específica para ser aplicada en la práctica. Tradicionalmente, se ha considerado a la inulina como la sustancia más adecuada pero requiere la infusión intravenosa del polisacárido durante horas. La depuración de sustancias radiactivas como el ^{125}I -talamato no pueden emplearse con facilidad. El empleo del ^{51}Cr -EDTA requiere la estimación del tamaño corporal, lo cual le resta precisión (10). Todos estos métodos requieren una compleja preparación que hace que no puedan ser aplicados ampliamente en estudios poblacionales. Actualmente, la detección de la insuficiencia renal oculta es un objetivo de gran interés por la cantidad de problemas de salud que puede evitar (1). La sustancia endógena que más ampliamente se mide para evaluar la filtración glomerular es el creatinino pero la medida de su depuración renal dista de ser exacta debido, principalmente a los problemas derivados de la correcta recolección de la orina. El empleo de algoritmos para la estimación de la filtración glomerular basados en la medida de la concentración de creatinino en suero y de determinadas variables demográficas evita estos problemas. En este trabajo se ha validado la ecuación MDRD en nuestro grupo de pacientes encontrando que los exponentes de las variables incluidos en el algoritmo de cálculo de la filtración glomerular no difieren significativamente de los encontrados por el grupo de Levey (8).

Actualmente, los métodos de medida de la concentración de creatinino en el suero utilizan modificaciones que hacen que los valores obtenidos sean más cercanos a los "verdaderos". Esto hace que los valores de depuración renal de creatinino que se obtienen sean más elevados y sobrestimen la velocidad de filtración glomerular, especialmente para concentraciones de creatinino en suero inferiores a $155 \mu\text{mol/L}$. Para evitar este hecho habría que realizar calibraciones que proporcionaran valores de concentración de creatinino en el suero más elevados pero no existen calibradores unificados, lo que hace que exista una gran variación dentro de cada laboratorio y entre laboratorios (11).

En el presente estudio se han analizado los valores de depuración renal de creatinino y los obtenidos mediante el algoritmo MDRD en dos situaciones distintas: midiendo la concentración de creatinino en el suero por el método del picrato alcalino cinético y por este mismo método tras introducir la firma comercial una corrección matemática que hace que los valores medidos se comparen mejor con los obtenidos mediante una cromatografía líquida de alta resolución.

En cualquiera de los dos casos se observa una elevada concordancia entre los valores obtenidos mediante depuración de creatinino y la aplicación del algoritmo MDRD. Sin embargo, el hecho de estar sistemáticamente $26 \mu\text{mol/L}$ a todas las concentraciones de creatinino en el suero produce una elevación media de los valores de ambas estimaciones de la función glomerular de un 20%, como media, para concentraciones de creatinino en el suero inferiores a $155 \mu\text{mol/L}$. Este hecho está de acuerdo con los estudios previos (12) y es de importancia ya que la tendencia actual es detectar la insuficiencia renal mediante cribado poblacional antes de que aparezcan los síntomas clínicos. En ese momento es difícil poder recuperar la función renal perdida y el tratamiento se instaura con el

objetivo de disminuir la progresión de la enfermedad y, eventualmente, detenerla.

El tipo de método analítico y de calibración del creatinino en suero del laboratorio han de ser conocidos por los clínicos para que puedan interpretar adecuadamente los datos estimados de filtración glomerular que les sean proporcionados por aquel de manera que se eviten estudios complementarios innecesarios e incómodos para los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CH. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med* 2004; 351: 1296-305.
- Mlekusch W, Exner M, Sabeti S, Amighi J, Schlager O, Wagner O et al. Serum creatinine predicts mortality in patients with peripheral artery disease: influence of diabetes and hypertension. *Atherosclerosis* 2004; 175: 361-7.
- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kanasz 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.
- Massey D. Commentary: Clinical diagnostic use of cystatin C. *J Clin Lab Anal* 2004; 18: 55-60.
- Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-53.
- Cockcroft D, Gault MK. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- Levey AS, Bosch P, Breyer-Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 877-84.
- Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155A.
- Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnson H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 84-93.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Part 5. Valuation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1): S76-S92.
- Myers GL, Miller G, 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.
- Wuyts B, Bernard D, Van Der Noortgate N, Van De Walle J, Van Vlem B et al. Reevaluation of formulas for predicting creatinine clearance in adults and children, using compensated creatinine methods. *Clin Chem* 2003; 49: 1011-3.

Correspondencia

Joaquín González Revaldería
Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Universitario de Getafe
28905 - Madrid
jgonzalezr.hugf@salud.madrid.org