

National Kidney Disease Education Program (NKDEP): Recomendaciones para mejorar la determinación de creatinina sérica

Gonzalez L.G., Repetto J.R. y Capriotti G.A. - Centro de Investigación y Biotecnología, Wiener lab. Rosario, Argentina

Organismos internacionales como "National Kidney Disease Education Program" (NKDEP), "International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine" (IFCC) y "European Communities Confederation of Clinical Chemistry" (EC4) han colaborado conjuntamente en el lanzamiento de un programa para la estandarización de la medición de creatinina sérica, con el objeto de reducir la variabilidad interlaboratorio debida fundamentalmente a la calibración de este metabolito y así poder lograr mayor exactitud en las estimaciones de la tasa de filtración glomerular.

Esta iniciativa tiene como principal objetivo colaborar con el equipo de salud en una mejor identificación y tratamiento de la enfermedad renal.

La enfermedad renal crónica (CKD) es un problema creciente en todo del mundo. La detección y el tratamiento precoz de esta enfermedad es fundamental para disminuir el riesgo de complicaciones que luego evolucionarán hacia una falla renal severa con la consiguiente necesidad de diálisis o trasplante renal. Debido a que los estadios tempranos de la CKD son silenciosos y sólo son detectable a través de análisis clínicos, disponer de pruebas de laboratorio capaces de lograr un correcto diagnóstico, constituye uno de los principales desafíos para el laboratorio clínico. Asimismo en etapas tardías de la enfermedad es esencial una correcta evaluación de la función renal de modo de optimizar las dosis terapéuticas, de interpretar los signos y síntomas clínicos de las posibles complicaciones y de evaluar la posibilidad de otras medidas

como, por ejemplo, el trasplante renal. La tasa de filtración glomerular (TFG) es considerada uno de los mejores indicadores de función renal tanto en estados de salud como de enfermedad. La estimación de este parámetro a partir de la creatinina sérica es una manera práctica de detectar, evaluar y manejar a aquellas personas que presentan indicios de enfermedad renal crónica (CKD), especialmente aquellos con factores de riesgo como diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, etc, para los cuales la CKD puede ser no detectada y en consecuencia no tratada. El National Kidney Disease Education Program (NKDEP), Laboratory Working Group, en colaboración con otras organizaciones internacionales, ha desarrollado un programa para la estandarización y mejora de la exactitud de las mediciones de creatinina sérica en los laboratorios

clínicos a lo largo de todo el mundo. Una de sus principales recomendaciones es que los laboratorios incluyan en sus reportes una estimación de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) cada vez que sea requerida una determinación de creatinina sérica.

Habitualmente en el laboratorio clínico, la valoración de la filtración glomerular se realiza por medio de cálculos de aclaramiento (clearance) de la creatinina, conociendo la cantidad de creatinina contenida en la orina de 24 hs y con una medición única de creatinina sérica. Sin embargo hoy se sabe que este parámetro no necesariamente es equivalente a la filtración glomerular. Diferentes estudios han demostrado que el clearance convencional se corresponde con el filtrado solamente cuando la función renal se halla en límites normales, pues en la insuficiencia renal, al aumentar la

creatininemia se incrementa también la secreción tubular, la que se suma a la creatinina filtrada, produciendo una sobrealimentación de la filtración glomerular. Sumado a esto, la recolección de la orina durante 24 hs es un proceso engorroso que con frecuencia conduce a errores. Asumiendo que la excreción de creatinina está en equilibrio con su producción y que la producción puede valorarse a partir de la edad, del sexo y de la superficie corporal, se han desarrollado una serie de fórmulas que permiten evaluar la filtración glomerular sin recolección de orina, conociendo solamente esas variables y el nivel sérico de creatinina.

Dentro de las fórmulas más empleadas, podemos citar la ecuación de Cockcroft-Gault y la ecuación surgida del "Estudio MDRD" (Modification of Diet in Renal Disease Study). La primera estima con bastante certeza la filtración glomerular en el marco de una función renal poco alterada, pero tiende a sobrestimarla en pacientes con insuficiencia renal importante. Requiere el valor de creatinina sérica, la edad y el peso del paciente y se emplea fundamentalmente en la adecuación de terapia con antibióticos, dosificación de drogas antineoplásicas y en el seguimiento de pacientes transplantados. En adultos, el uso de la ecuación surgida del Estudio MDRD para estimar la TFG se ha convertido en una de las mejores herramientas actualmente disponibles, que emplean la determinación de creatinina sérica para evaluar la enfermedad renal cuando se conoce la edad, el sexo y la raza del paciente. Ha sido bien evaluada en poblaciones caucásicas y afroamericanas con una función renal comprometida (TFG < 60 mL/min/1,73 m²) y edad entre 18 y 70 años. Ha mostrado también una muy buena performance en pacientes con todas las causas conocidas de enfermedad renal, incluyendo receptores para trasplantes de riñón.

Una de las limitaciones de la aplicación de esta ecuación es que no ha sido validada en pacientes por encima de los 70 años de edad ni en mujeres embarazadas. Tampoco es aplicable en pacientes en los que existe una producción de creatinina anormal, como por ejemplo en

personas con gran masa muscular, obesos, que han sufrido alguna amputación o con estados nutricionales extremos ya sea por desnutrición severa o por una ingesta alimenticia inusual. Para estos casos sigue siendo más apropiado el uso del Clearance de creatinina. Tampoco se recomienda el uso de esta ecuación en pacientes pediátricos, para los cuales es más adecuado el empleo de las ecuaciones de Schwartz y de Counahan-Barratt. La siguiente ecuación, denominada "convencional", es la recomendada por el NKDEP en caso de que el método empleado para dosar creatinina no haya sido calibrado de modo de ser trazable al método de referencia IDMS (Isotope dilution mass spectrometry).

- Para creatininemias informadas en mg/dL (unidades convencionales):

$$TFG \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (S_{cr})^{-1,54} \times (\text{Age})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,210 \text{ si es afroamericano})$$

- Para creatininemias informadas en μmol/L (unidades SI):

$$TFG \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (S_{cr}/88,4)^{-1,154} \times (\text{Age})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,210 \text{ si es afroamericano})$$

La siguiente tabla muestra las tasas de filtración glomerular promedio estimadas (eGFRs) según la edad. Al estar normalizadas para una superficie corporal estándar de 1,73 m² no existen diferencias por raza o por sexo, observándose solamente una disminución a medida que aumenta la edad.

Edad (años)	TFG
20-29	116 ml/min/1,73m ²
30-39	107 ml/min/1,73m ²
40-49	99 ml/min/1,73m ²
50-59	93 ml/min/1,73m ²
60-69	85 ml/min/1,73m ²
70+	75 ml/min/1,73m ²

Performance analítica de la medición de creatinina

Para poder implementar a nivel mundial la estimación de la TFG basada en mediciones de creatinina sérica, es imprescindible estandarizar estas mediciones, siendo necesario, para llevarlo a cabo,

establecer la trazabilidad de las mismas, de manera de lograr resultados que sean comparables entre sí, independientemente de cuál sea el método empleado por cada laboratorio. Este debe ser un esfuerzo conjunto que involucre a fabricantes, laboratorios clínicos, organizaciones profesionales y gubernamentales y también entidades que proveen programas externos de calidad.

Bajo esta consideración debemos tener presente cuáles son los métodos disponibles para dosar creatinina, conocer cuáles son sus puntos críticos en cuanto a performance y qué otras herramientas existen para poder mejorar la exactitud de los métodos que empleamos en el laboratorio de rutina.

Sabemos que toda medición trae aparejado un error y que ese error tiene una componente sistemática y una aleatoria. En el caso particular de la creatinina, el error sistemático se debe en su mayor parte, a las diferencias que existen en la calibración de los distintos métodos, y el error aleatorio, a diversos factores como por ejemplo, variación intralaboratorio, interlaboratorios, variaciones de calibración día a día y efectos inherentes a las muestras.

La performance de los diferentes métodos para dosar creatinina debe mejorarse de modo tal de poder lograr un error total lo suficientemente pequeño como para que su impacto en la incertidumbre total de la estimación de la TFG se mantenga dentro de límites clínicamente aceptables. Diversos estudios han permitido establecer que un error de medición para un rango de concentraciones de creatinina de 1,00 a 1,50 mg/dL (88,4-133 μmol/L), que pueda asegurar un incremento en el error relativo de la TFG menor a un 10%, puede aceptarse como razonable. Esta condición puede lograrse con un método cuya imprecisión esté dada por un DS (desvío estándar) < 0,08 mg/dL (7,1 μmol/L) y cuyo bias analítico (comparado con el método de referencia IDMS) sea < 0,05 mg/dL (4,4 μmol/L), a una concentración sérica de creatinina de aproximadamente 1,00 mg/dL (88,4 μmol/L).

Este error de medición será tanto mayor, y por lo tanto contribuirá a una ma-

yor incertidumbre en la estimación de la TFG, cuanto más cercanos sean los valores de creatinina al límite superior del intervalo de referencia. Por esto debe tenerse muy en cuenta que el requerimiento de calidad para la performance de la determinación de creatinina sérica debe estar referido a una concentración igual a 1,00 mg/dL (88,4 μ mol/L) que es consistente con una TFG de 60 mL/min/1,73m².

El método más comúnmente usado para medir creatinina es el del picrato alcalino. Es bien conocida, para este método, la presencia de sustancias interferentes, particularmente las proteínas, las cuales conducen a un sobrestimación de los valores de creatinina en hasta un 15-25%. También cobra mucha importancia la interferencia debida a glucosa y acetoacetato, sobre todo porque los pacientes con diabetes son una población de alto riesgo para el desarrollo de CKD. Se han realizado muchas innovaciones para mejorar la especificidad de este método, pero aún así continúa existiendo inespecificidad analítica con el concomitante error que se produce en la estimación de los valores de TGF.

Otra alternativa ampliamente aceptada en el laboratorio clínico de rutina son los métodos enzimáticos. Sin embargo, aunque en menor grado, también están afectados por cierto tipo de sustancias que interfieren, además de tener la desventaja de su alto costo. Estos métodos tienen mayor aplicación en el caso de muestras de neonatos, para los cuales los valores de creatinina son extremadamente bajos, hecho que, sumado a que frecuentemente estas muestras presentan alto grado de hemólisis y bilirrubina, hacen que el método de Jaffe resulte inadecuado.

Los métodos basados en HPLC poseen una especificidad analítica muy superior a la de los métodos convencionales, lo que los convierte en un excelente método de comparación, sobre todo para ser empleados en estudios de performance más complejos. Dado que estos no son métodos tan difundidos en el laboratorio clínico de rutina, su uso queda supeditado a los fabricantes de productos de diagnóstico "in vitro".

El GC-IDMS (gas-chromatographic isotope-dilution mass spectrometric) es considerado como método de elección para establecer la verdadera concentración de creatinina en suero, debido a su excelente especificidad y coeficiente de variación (< 0,3%). Tres métodos basados en GC-IDMS, el de la Universidad de Ghent (Bélgica), el de la German Society of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (DGKC) y el del National Institute of Standards and Technology (NIST), han sido aprobados por el Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM) como procedimientos de referencia para la medición de creatinina sérica.

Los materiales de referencia constituyen otra de las herramientas fundamentales cuando se desea establecer la cadena de trazabilidad y la exactitud de un método analítico.

En el caso de la determinación sérica de creatinina, el NIST propone distintas alternativas. Por un lado, el Standard Reference Material (SRM) 914a; consistente en creatinina cristalina, que se disuelve en un buffer acuoso para luego ser usada en la calibración de procedimientos de medición de referencia de orden superior. Sin embargo este estándar no es generalmente adecuado para ensayos de rutina en analizadores automáticos.

Los SRM 909b nivel I y II (NIST) así como también los BCR 573, 574 y 575 IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements) son materiales liofilizados sobre una base de suero humano con distintos niveles de concentración, cuyos valores han sido asignados con el GC-IDMS. A pesar de que estos materiales tienen una base humana, su matriz ha sido alterada por el proceso de liofilización, de manera que la recuperación de creatinina por métodos de rutina puede verse modificada. La conmutabilidad de estos materiales, respecto a las muestras nativas, debe ser muy bien evaluada sobre todo si se los va a emplear con propósitos de calibración o como controles de exactitud. Materiales de referencia no conmutables pueden conducir a errores significativos.

Existen en la actualidad muchos programas externos para la evaluación de la calidad siendo uno de sus principales objetivos la evaluación de la exactitud de las mediciones de creatinina sérica. Desafortunadamente estos programas generalmente emplean muestras no conmutables, o sea que no muestran un comportamiento similar al de las muestras nativas. Un estudio realizado por el College of American Pathologists (CAP) en el año 2005 demuestra que las muestras empleadas convencionalmente en este tipo de programas resultan ser no conmutables con el suero fresco humano congelado, para un 69% de los métodos empleados en la rutina.

Otros programas, en cambio, seleccionan cuidadosamente pools de suero congelados, presumiblemente conmutables con las muestras nativas y además emplean el GC-IDMS como método de referencia. Sus resultados, en el caso particular de la creatinina, sugieren que un gran número de métodos de rutina poseen un bias significativo a una concentración de 0,9 mg/dL (aproximadamente 80 μ mol/L), lo que habla a las claras de la necesidad de un programa de estandarización para esta determinación respecto a un método de referencia de orden superior, que permita mejorar la exactitud de los resultados obtenidos para creatinina con los métodos habitualmente usados en el laboratorio clínico.

El análisis del desvío estándar (DS) de la población de los diferentes laboratorios que participan en este tipo de programas permite también tener una idea de la dispersión que existe dentro de un grupo que emplea un mismo método, la cual estará determinada por la componente intralaboratorio de cada uno de los integrantes y además, por la contribución de la falta de homogeneidad en la calibración que existe dentro del grupo.

El control de la imprecisión del método sumado a la corrección del bias, permitirá una mejora en la performance para alcanzar las metas aceptables de modo de contribuir con no más del 10% al error total en la estimación de la TFG.

El NKDEP, el CAP y el NIST han cola-

borado conjuntamente para el desarrollo de un material de referencia basado en suero humano conmutable con las muestras nativas para los métodos de rutina. Este material consiste en un pool de suero fresco humano congelado preparado de acuerdo a la guía C-37A del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Los dos niveles de concentración, el mayor de los cuales ha sido enriquecido con creatinina cristalina, han sido asignados con el método de referencia (GC-IDMS y LC-IDMS). Estos materiales, llamados SRM 967, han sido recientemente evaluados junto a un panel de muestras nativas con el método de referencia del NIST (LC-IDMS) y una serie de sistemas analíticos del mercado, y han demostrado ser conmutables para todos los sistemas evaluados.

Como se dijo en un comienzo, el NKDEP recomienda la implementación de la estimación de la TFG a través del uso de la ecuación derivada del Estudio MDRD. Para validar esta ecuación durante el mencionado estudio, se empleó un método de laboratorio de rutina, que presentaba un bias positivo, aunque pequeño, comparado con el método de referencia (GC-IDMS). Como consecuencia de los mencionados ajustes que deben realizarse en la calibración de los métodos para determinar creatinina de modo de hacerlos trazables al método GC-IDMS, se han debido introducir cambios adecuados en los coeficientes de la ecuación del Estudio MDRD, quedando la misma expresada de la siguiente manera:

$$TFG \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (S_{cr})^{-1,154} \times (\text{Age})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,210 \text{ si es afroamericano})$$

$$TFG \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (S_{cr}/88,4)^{-1,154} \times (\text{Age})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,210 \text{ si es afroamericano})$$

dependiendo de si la creatinina se informa en mg/dL (unidades convencionales) o en $\mu\text{mol/L}$ (unidades SI), respectivamente.

Debido al desvío observado para los métodos de uso habitual en el laboratorio, la implementación de una calibración trazable al método de referencia (IDMS) tendrá un impacto en los resultados obtenidos, que deberán ser debida-

mente interpretados por parte de los distintos integrantes del equipo de salud. El intervalo de referencia para la creatinina sérica deberá modificarse a valores más bajos mientras que los valores de clearance de creatinina se verán incrementados. Estos cambios también influirán en los valores de creatinina a los cuales se realiza el ajuste de dosis terapéuticas de ciertas drogas.

Las principales recomendaciones enunciadas en el programa de estandarización del NKDEP involucran tanto a laboratorios clínicos como a fabricantes de sistemas diagnósticos y pueden ser resumidas de la siguiente manera:

- Para la estimación de la TFG, debe implementarse el uso de la ecuación del Estudio MDRD para métodos de rutina trazables a métodos de referencia IDMS.
- Los métodos para determinación de creatinina sérica deben ser calibrados de modo que sean trazables a los métodos de referencia IDMS.
- La performance de los métodos para dosar creatinina sérica debe estar asegurada a una concentración de $88,4 \mu\text{mol/L}$ o $1,00 \text{ mg/dL}$ y mantenerse en cuanto a imprecisión y exactitud en todo el rango analítico de medición.
- El reporte de la TFG para valores mayores a $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ debe ser expresado como " $> 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ " y no con un número exacto. Para valores inferiores, como un valor redondeado al número entero más cercano.
- Los valores de creatinina en mg/dL deberán ser expresados con 2 decimales, y en $\mu\text{mol/L}$ con el valor entero más cercano.
- El error total máximo permitido para la determinación de creatinina no debe impactar en más de un 10% en el error total de la estimación de la TFG. Los métodos de creatinina de rutina pueden lograr este error total cuando la imprecisión es menor al 8% y el bias analítico (comparado con métodos IDMS) es menor al 5% en concentraciones de creatinina de $88,4 \mu\text{mol/L}$ o $1,00 \text{ mg/dL}$.
- Tener presente la relación existente entre los resultados de creatinina obtenidos a partir de métodos cuya calibración es trazable al método ID-MS y

aquellos para los cuales se ha empleado una calibración tradicional, para poder interpretarlos en referencia a los intervalos de referencia ya establecidos.

Se puede concluir que sólo a través de mediciones confiables de creatinina sérica para la estimación de la tasa de filtración glomerular, se podrán lograr mejoras en el tratamiento y diagnóstico de la enfermedad renal crónica.

Bibliografía

- Perrone RD, Madias NE, Levey AS.; Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin. Chem. 38:1933-53, 1992.
- Myers GL, Miller G, Coresh J, Fleming J.; Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement: A Report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. Clin. Chem. 52/1:5-18, 2006.
- Cockcroft DW, Gault MH.; Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16/1:13-41, 1976.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al.; 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. 130/6:155A, 1999.
- Carobene A, Ferrero CA, Cerlotti F, Modenese A, Besozzi M, De Giorgi E, et al.; Creatinine proficiency testing; assignment of matrix-adjusted ID GC-MS target values. Clin. Chem. 43:1342-7, 1997.
- International Organization for Standardization, ISO guide 17511. In Vitro diagnostic medical devices -measurement of quantities in samples of biological origin- description of reference materials. Geneva, Switzerland: ISO, 2002.
- The Australasian Creatinine Consensus Working Group. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate; a positions statement. Med. J. Aust. 183:138-41, 2005.

