



Nuevas ecuaciones para estimar las concentraciones séricas de creatinina por el método de Jaffé compensado

New equations to estimate serum creatinine concentrations by the compensated Jaffé method

Carlos Antonio Rodríguez García¹ <https://orcid.org/0000-0002-8609-8306>

Raymed Antonio Bacallao Méndez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7043-0597>

Yanetsy Córdova Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-8556-3595>

¹Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: raymed@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las mediciones de la creatinina sérica se suelen hacer por el método cinético de Jaffé (picrato alcalino), pero este resulta inexacto, por interferencias.

Objetivo: Diseñar ecuaciones que permitan corregir los valores de creatinina sérica medidos por el método cinético de Jaffé.

Métodos: Estudio experimental metodológico. Se trabajó con valores de creatinina sérica obtenidos de sujetos que se realizaron exámenes de laboratorio, en el Instituto de Nefrología y el Pediátrico de Centro Habana, La Habana, Cuba; por 3 métodos: cinético de Jaffé IDMS-trazable (*gold standard*), cinético de Jaffé automatizado, y cinético de Jaffé manual. Se utilizó el software SPSS 21.0 para realizar análisis de frecuencias, prueba t de Student para comparación de medias, correlación de Pearson, regresión múltiple y análisis de residuos. Se realizó regresión lineal simple para obtener las ecuaciones de corrección.

Resultados: Se incluyeron 449 sujetos. Se crearon 4 ecuaciones de corrección, según el método de mensuración y niveles de creatinina. Se halló la prueba t de Student significativa en ambas

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



comparaciones, correlaciones de Pearson fuertes con r^2 por encima de 0,75. La media y desviación estándar de creatinina, una vez corregidas fueron semejantes al *gold standard*, la correlación de Pearson, 0,918 y 0,889 precorrección y 0,996 y 0,995 poscorrección para los métodos automatizado y manual, respectivamente.

Conclusiones: Se presentan 4 ecuaciones obtenida, para corregir las concentraciones de creatinina sérica, mensuradas por el método cinético de Jaffé, correspondientes a los valores de creatinina inferiores, y mayores o iguales de 1 mg/dl, tanto para la forma manual, como automatizada.

Palabras clave: creatinina; Cuba; tasa de filtración glomerular.

ABSTRACT

Introduction: Serum creatinine measurements are usually made by the Jaffé kinetic method (alkaline picrate) but this method is inaccurate due to the presence of interferents.

Objective: Design equations that allow correcting the serum creatinine values measured by the Jaffé kinetic method.

Methods: Experimental methodological study. Serum creatinine values obtained from subjects who underwent laboratory tests at the Institute of Nephrology and Pediatrics of Centro Habana, Havana, Cuba were used; by three methods: IDMS-traceable Jaffé kinetic (gold standard), automated Jaffé kinetic, and manual Jaffé kinetic. SPSS 21.0 software was used to perform frequency analysis, Student's t test for comparison of means, Pearson's correlation, multiple regression, and residue analysis. Simple linear regression was performed to obtain the correction equations.

Results: 449 subjects were included. Four correction equations were created according to the measurement method and creatinine levels. It was found: Student's t test significant in both comparisons, strong Pearson correlations with r^2 above 0.75. Mean and standard deviation of creatinine once corrected were similar to the gold standard, Pearson's correlation of 0.918 and 0.889 pre-correction, and 0.996 and 0.995 post-correction for automated and manual methods, respectively.

Conclusions: Four equations are presented for the correction of serum creatinine concentrations, measured by the Jaffé kinetic method, corresponding to creatinine values lower than 1 mg/dl, and equal or greater than 1 mg/dl, both for the manual and automated methods.



Keywords: creatinine; Cuba; glomerular filtration rate.

Recibido: 13/04/2024

Aprobado: 12/08/2024

INTRODUCCIÓN

Las fórmulas predictivas de la tasa de filtrado glomerular, basadas en la creatinina sérica, son el método más empleado en la práctica clínica, para la estimación de la función renal.⁽¹⁾ Las mediciones de creatinina sérica se suelen hacer por el método cinético de Jaffé (picrato alcalino) o por métodos enzimáticos.^(1,2) Estos últimos son bastante exactos y precisos, pero resultan caros y están muy poco disponibles.⁽³⁾ Por otra parte, el método de Jaffé cinético tiene el inconveniente de no poder distinguir la creatinina de otras sustancias que interfieren en la medición (cromógenos), lo que le resta exactitud.^(1,3) Para evitar esto se han desarrollado, por las empresas productoras de los diagnosticadores, modificaciones de los calibradores que permiten resultados comparables con los métodos de referencia, como la espectrometría de masa por dilución isotópica (IDMS, por sus siglas en inglés). Sin embargo, en Cuba no se ha conseguido hacer estas modificaciones de los calibradores.^(4,5,6) Este trabajo se realiza con el objetivo de diseñar ecuaciones que permitan corregir los valores de creatinina sérica medidos por el método cinético de Jaffé, tanto de modo manual, como automatizado, contra los valores obtenidos por un método cinético de Jaffé IDMS-trazable, de una empresa extranjera.

MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental, de tipo metodológico.⁽⁷⁾ Se estudiaron 449 pacientes, 100 pediátricos y 349 adultos, que se hicieron exámenes de sangre en el laboratorio del Hospital Pediátrico de Centro Habana y el Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López” (INEF), de La Habana, Cuba, en el mes

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons 



de septiembre de 2022. Los pacientes no cumplían ninguno de los siguientes criterios de exclusión: íctero o antecedentes de enfermedades hepáticas, hiperuricemia, diabetes mellitus descompensada, tratamiento con cefalosporinas o vitamina C, discrasias de células plasmáticas o anemia de células falciformes.

La información se recogió a partir de los informes de los resultados de los exámenes de laboratorio. Se registraron las variables: edad, sexo y concentración sérica de creatinina.

Todos los pacientes acudieron en ayunas de 12 horas, se les hizo un breve interrogatorio, para asegurar que no cumplieran ningún criterio de exclusión y se les realizó una extracción de 8 mL de sangre, de la que se tomó una alícuota de 1,5 mL de suero para el estudio.

Las concentraciones de creatinina se midieron por 3 métodos: método cinético de Jaffé IDMS-trazable (CJC-IDMS trazable), método cinético de Jaffé automatizado (CJC aut.) y método cinético de Jaffé manual (CJC man.).

El suero fue almacenado a 4 °C y todas las muestras se procesaron al unísono en los laboratorios clínicos y de fisiopatología renal del INEF. Se midieron las concentraciones de creatinina a cada muestra, por el método de CJC-IDMS trazable, con reactivo de la firma Roche (Suiza), en un analizador bioquímico Cobas C311 de la firma Roche; por método de CJC aut. con reactivo del Centro de InmunoEnsayo, Cuba, en el analizador bioquímico Spin React 200E (Alemania) y por método de CJC man., con reactivo del Centro de InmunoEnsayo, Cuba, en el espectrofotómetro VS-850 SUMA del propio centro, cumpliendo estrictamente con las recomendaciones del fabricante en cada caso.

Se realizó el procesamiento estadístico de los datos con los *softwares* SPSS 21.0 y Microsoft Excel. Se realizaron análisis estadísticos de frecuencias y análisis descriptivos con medidas de resúmenes para variables cualitativas y cuantitativas, para caracterizar la población en estudio. Se realizó una comparación de medias mediante la prueba t de Student, entre el método cinético de Jaffé IDMS-trazable (*gold standard*) y los métodos CJC aut. y CJC man.⁽⁸⁾ Se analizaron los residuos obtenidos de la diferencia entre el CJC-IDMS trazable y los 2 métodos a corregir.⁽⁹⁾ Se realizó una regresión múltiple para determinar la influencia de las variables edad y sexo en los valores de creatinina. La serie se dividió, para trabajar con mejor precisión, en valores de creatinina < 1 mg/dl y ≥ 1 mg/dl; se realizó una correlación de Pearson en ambos casos, para determinar la relación entre el método Jaffé IDMS-trazable y los métodos CJC aut., y CJC man.⁽¹⁰⁾



Se hizo una regresión lineal simple para construir las ecuaciones de corrección, para lo que se utilizó como variable independiente, las concentraciones de creatinina sérica mensuradas por los 2 métodos que se precisaban corregir y como variable dependiente la mensuración de creatinina por el método CJC IDMS trazable (*gold standard*).

Luego de obtenidas las 4 ecuaciones; 2 para el método CJC aut., una para creatinina < 1 mg/dl y otra para creatinina ≥ 1 mg/dl, y otras 2 para el método CJC man., una para creatinina < 1 mg/dl y otra para creatininas ≥ 1 mg/dl; se calcularon los valores corregidos y se compararon con los no corregidos mediante la prueba t de Student para comparación de medias y prueba de correlación de Pearson.

El estudio recibió la aprobación del Consejo Científico y el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Pediátrico de Centro Habana y del Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”. Se garantizó la confidencialidad de los datos recogidos durante el estudio.

RESULTADOS

Las características sociodemográficas de los sujetos incluidos aparecen en la tabla 1, en la cual se destaca el predominio de los individuos entre 46 y 60 años de edad (39,64 %) y del sexo masculino (54,57 %).

La regresión múltiple arrojó como resultado una influencia positiva (relación directa) de la variable edad (tabla 2) en los valores de creatinina. Esto era algo esperado y solo se realizó para comprobar dicho supuesto.

El análisis de residuos de la regresión fue significativo, la media de los residuos tenía un valor de 0,005; bien cercano a 0 y con varianzas constantes.

Las correlaciones de Pearson realizadas a los diferentes grupos creados, cuando se dividió la serie en creatininas < 1 mg/dl y ≥ 1 mg/dl fueron significativas; las correlaciones fueron fuertes ($r^2 > 0,75$), pero se evidenció que en ambos métodos (CJC aut. y CJC man.), el estadígrafo era mayor para el grupo de las creatininas ≥ 1 mg/dl. Quedaron distribuidas de la siguiente manera: estadígrafo de creatinina < 1 mg/dl en el método CJC aut. = 0,926; estadígrafo de creatinina ≥ 1 mg/dl en el método CJC aut. = 0,999; estadígrafo de creatinina < 1 mg/dl en el método CJC man. = 0,855; estadígrafo de creatinina ≥ 1 mg/dl en el método CJC man. = 0,998.



Tabla 1 – Características demográficas de la población

VARIABLES	n	%
Edad (grupos de edades)		
< 1	2	0,45
1 a 5	24	5,35
5 a 9	33	7,35
10 a 15	25	5,57
16 a 18	16	3,56
19 a 30	35	7,80
31 a 45	56	12,47
46 a 60	178	39,64
61 a 80	60	13,36
> 80	20	4,45
Total	449	100
Sexo		
Masculino	245	54,57
Femenino	204	45,43
Total	449	100

Tabla 2 – Resultados de regresión múltiple. Valor del estadígrafo y significación estadística

Modelo	t Student	Significación
(Constante)	2,67	0,01
Edad	2,70	0,01
Sexo	-0,73	0,46

La fórmula para la ecuación estaría expresada como sigue:

$$y = a + bx$$

Donde:

“y” (variable dependiente) es la creatinina corregida

“a” la constante



“b” el valor de la pendiente

“x” (variable independiente) es la creatinina obtenida en el laboratorio, por cualquiera de los 2 métodos. En la tabla 3 se muestra un resumen de los modelos de regresión lineal realizados, para crear las ecuaciones que se muestran más adelante, así como la significación estadística de estos.

Tabla 3 – Coeficientes de los diferentes modelos de regresión lineal realizados y su significación estadística

Modelo	Coefficientes	β	Sig.
1	(Constante)	-0,125	0,000
	CJC aut. (7reatinine < 1 mg/dl)	0,954	0,000
2	(Constante)	-0,123	0,000
	CJC aut. (7reatinine \geq 1 mg/dl)	0,931	0,000
3	(Constante)	-0,309	0,000
	CJC man. (7reatinine < 1 mg/dl)	1,040	0,000
4	(Constante)	-0,108	0,000
	CJC man. (7reatinine \geq 1 mg/dl)	0,904	0,000

β : cambio en el valor de la variable “y” cuando “x” se modifica en una unidad; CJC-IDMS trazable: método cinético de Jaffé IDMS-trazable; CJC aut.: método cinético de Jaffé automatizado; CJC man.: método cinético de Jaffé manual; Sig.: significación estadística.

Ecuaciones obtenidas según método de mensuración y los valores de creatinina sérica:

Corrección para método CJC aut.:

Para creatinina < 1 mg/dl:

$$y = -0,125 + 0,954 x$$

Creatinina ajustada= (0,954 x creatinina) – 0,125

Para creatinina \geq 1 mg/dl:

$$y = -0,123 + 0,931 x$$

Creatinina ajustada= (0,931 x creatinina) – 0,123

Corrección para método CJC man.:

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



Para creatinina < 1 mg/dl:

$$y = -0,309 + 1,040 x$$

Creatinina ajustada= (1,040 x creatinina) – 0,309

Para creatinina ≥ 1 mg/dl:

$$y = -0,108 + 0,904 x$$

Creatinina ajustada= (0,904 x creatinina) – 0,108

A los resultados alcanzados con el uso de las ecuaciones para la corrección, se les realizó la prueba t de Student para comparación de medias, y correlaciones de Pearson, para comprobar la eficacia de las ecuaciones. Los resultados fueron significativos con un nivel de confianza del 99 % en cada una de las comparaciones. El estadígrafo de Pearson señala en todos los casos una correlación fuerte; pero es evidente que una vez corregidos los datos, el estadígrafo es mayor. Se evidenció un acercamiento significativo en los valores de tendencia central (media) antes y después de la corrección, así como de la desviación estándar (tabla 4).

Tabla 4 – Medidas de tendencia central y dispersión, significación estadística y estadígrafo de Pearson según método de mensuración

Método de mensuración de la creatinina sérica	Media	Desviación estándar	Sig. Prueba t Student	Sig. correlación de Pearson	Correlación de Pearson (r ²)
CJC-IDMS trazable	1,2604	2,0598	0,000	0,000	0,999
CJC aut.	1,4773	2,2132	0,001	0,000	0,918
CJC man.	1,5581	2,2591	0,001	0,000	0,889
CJC aut. Ajustada	1,2604	2,0581	0,000	0,000	0,996
CJC man. Ajustada	1,2629	2,0558	0,000	0,000	0,995

CJC-IDMS trazable: método cinético de Jaffé IDMS-trazable; CJC aut.: método cinético de Jaffé automatizado; CJC man.: método cinético de Jaffé manual; r²: valor de la correlación de Pearson; Sig.- significación estadística.



DISCUSIÓN

Método de Jaffé compensado, es la denominación que se utiliza para la corrección de las determinaciones de creatinina realizadas por el método cinético de Jaffé, contra un método IDMS-trazable (*gold standard*), y que da por resultado, concentraciones más bajas respecto a las previas a la corrección.⁽⁶⁾

La corrección resultante de la implementación de las ecuaciones desarrolladas es bastante semejante, a la hallada en otros estudios desarrollados con diagnosticadores de otras empresas.⁽¹¹⁾ Obsérvese la mayor corrección para el método manual, como resultado del mayor sesgo analítico.⁽³⁾

No se dispone de estudios previos desarrollados con los diagnosticadores y el equipamiento empleados en este trabajo, que permitan hacer comparaciones con las ecuaciones desarrolladas en el estudio.

La relación directa identificada entre las concentraciones de creatinina sérica y la edad, obedece a la ganancia de masa muscular que se experimenta en la niñez y la adolescencia, en tanto no se producen modificaciones notorias de la tasa de filtrado glomerular, pues la creatinina es un producto final del metabolismo muscular.⁽¹²⁾ Sin embargo, en la senectud se produce una disminución de la tasa de filtración glomerular, pero esta se suele acompañar de una disminución equivalente de la masa muscular y en consecuencia no se modifican las concentraciones séricas de creatinina.⁽¹⁾

Debe tenerse presente que, aunque el objetivo principal de construir un modelo de regresión puede ser, evaluar cómo afecta el cambio en unas características determinadas (variables independientes) sobre otra característica en concreto (variable dependiente), denominado “modelo” con fines explicativos, también puede ser utilizado para estimar o aproximar el valor de una característica (variable dependiente), en función de los valores que pueden tomar en conjunto otra serie de características (variables independientes), denominado entonces modelo con fines predictivos.^(9,10) Este fin predictivo fue el empleado en este trabajo, para corregir las concentraciones de creatinina sérica.

La corrección (compensación) arrojó un resultado de concentración de creatinina sérica siempre más bajo que el no corregido, pues se desarrolla para cromógenos positivos (interferentes pseudocreatinina) habitualmente presentes en el suero, fundamentalmente proteínas.^(4,6) Sin embargo, en la práctica clínica se pueden presentar cromógenos negativos (disminuyen las lecturas de las concentraciones de creatinina) en el suero, como la bilirrubina y la corrección no va a ser efectiva en estos casos.⁽⁵⁾



Las fórmulas desarrolladas constituyen una herramienta muy útil para la evaluación de la función renal poblacional y parece recomendable su uso siempre que se hagan mensuraciones de creatinina sérica por métodos no IDMS trazables. No obstante, debe tenerse presente que las ecuaciones desarrolladas aportan un valor de corrección fijo para valores de creatinina inferiores a 1 mg/dl e iguales o mayores a esta concentración; de modo que no toma en cuenta la presencia de interferentes (cromógenos) que puedan estar presentes en una muestra en particular. Ello hace que sea precisa la utilización de métodos enzimáticos para casos en que se sospeche la presencia de interferentes, como pacientes con íctero, cetoacidosis o hiperglucemias notorias.

Se diseñan y presentan 4 ecuaciones para la corrección de las concentraciones de creatinina sérica, mensuradas por el método cinético de Jaffé, correspondientes a los valores de creatinina inferiores, y mayores o iguales que 1 mg/dl, tanto para la medición manual como la automatizada. Esta corrección de los valores de concentración de creatinina sérica permite estimaciones más exactas de la función renal, sin necesidad de hacer cambios tecnológicos ni erogaciones monetarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luis-Lima S, Ortiz A. Assessment of the glomerular filtration rate [Internet]. *Med Clin (Barc)*. 2023 [acceso: 23/02/2023];160(1):27-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35945055/>
2. Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application [Internet]. *Eur J Intern Med*. 2020 [acceso: 23/02/2023];72:9-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31708357/>
3. He L, Yu J, Han G, Huang D, Han L, Zhang Q, et al. Analytical performance evaluation of different test systems on serum creatinine assay [Internet]. *J Clin Lab Anal*. 2022 [acceso: 23/02/2023];36(2):e24206. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34957600/>
4. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race [Internet]. *N Engl J Med*. 2021 [acceso: 19/07/2023]; 385(19):1737-49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34554658/>



5. Syme NR, Stevens K, Stirling C, McMillan DC, Talwar D. Clinical and Analytical Impact of Moving from Jaffe to Enzymatic Serum Creatinine Methodology [Internet]. *J Appl Lab Med*. 2020 [acceso: 31/01/2023]; 5(4):631-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32447368/>
6. Soleimani N, Dehghani S, Anbardar MH, Mohammadzadeh S, Amirinezhad Fard E, Zare Sheibani A, et al. Comparing Jaffe and Enzymatic Methods for Creatinine Measurement at Various Icterus Levels and Their Impacts on Liver Transplant Allocation [Internet]. *Int J Anal Chem*. 2023 [acceso: 31/01/2023]; 2023:9804533. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10598504/>
7. Vidal Ledo M, Martínez Calvo S. Investigación epidemiológica [Internet]. *Educ Med Super*. 2020 [acceso: 22/02/2023]; 34(3):e2507. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412020000300017&lng=es
8. Sánchez Turcios RA. T-Student: Usos y abusos [Internet]. *Rev. Mex. Cardiol*. 2015 [acceso: 22/02/2023]; 26(1):59-61. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-21982015000100009&lng=es
9. Carrasquilla-Batista A, Chacón-Rodríguez A, Núñez-Montero K, Gómez-Espinoza O, Valverde J, Guerrero-Barrantes M. Regresión lineal simple y múltiple: aplicación en la predicción de variables naturales relacionadas con el crecimiento microalgal [Internet]. *Revista Tecnología en Marcha*. 2016;29(5):33-45. DOI: [10.18845/tm.v29i8.2983](https://doi.org/10.18845/tm.v29i8.2983)
10. Baeza-Serrato R, Vázquez-López JA. Transición de un modelo de regresión lineal múltiple predictivo, a un modelo de regresión no lineal simple explicativo con mejor nivel de predicción: Un enfoque de dinámica de sistemas [Internet]. *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia*. 2014 [acceso: 19/02/2023]; (71):59-71. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-62302014000200007&lng=en&tlng=es
11. Laszczyńska O, Azevedo A, Ferreira-Almeida M, Guimarães JT, Severo M. Conversion methods for modified Jaffe reaction assays of serum creatinine [Internet]. *Porto Biomed J*. 2020 [acceso: 19/02/2023]; 5(3):e72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33299949/>



12. Bacallao Méndez RA, Cabrera Eugenio AP, Mañalich Comas R, Gutiérrez García F. Evaluación de las fórmulas predictivas de la función renal en una población pediátrica urolitiásica cubana [Internet]. Rev Cubana Invest Bioméd. 2018 [acceso: 10/02/2023];37(3):1-15. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002018000300008&Ing=es

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: *Carlos Antonio Rodríguez García, Raymed Antonio Bacallao Méndez.*

Curación de datos: *Carlos Antonio Rodríguez García.*

Análisis formal: *Yanetsy Córdova Rodríguez.*

Adquisición de fondos: *Raymed Antonio Bacallao Méndez.*

Investigación: *Carlos Antonio Rodríguez García, Raymed Antonio Bacallao Méndez.*

Metodología: *Carlos Antonio Rodríguez García, Yanetsy Córdova Rodríguez.*

Administración del proyecto: *Raymed Antonio Bacallao Méndez.*

Recursos: *Carlos Antonio Rodríguez García.*

Software: *Carlos Antonio Rodríguez García.*

Supervisión: *Raymed Antonio Bacallao Méndez, Yanetsy Córdova Rodríguez, Carlos Antonio Rodríguez García.*

Validación: *Carlos Antonio Rodríguez García.*

Visualización: *Carlos Antonio Rodríguez García, Yanetsy Córdova Rodríguez.*

Redacción – borrador original: *Raymed Antonio Bacallao Méndez, Yanetsy Córdova Rodríguez, Alejandro García Pérez.*

Redacción – revisión y edición: *Carlos Antonio Rodríguez García.*



Disponibilidad de datos

Archivo complementario: Base de datos. Excel.