

Escuela de Medicina de La Habana. La Habana. Cuba.

MI NOVIAZGO CON LA CREATININA. RELATOS DE UN BIOQUÍMICO

Sergio Santana Porbén¹.

En ocasión de prepararme para la defensa de una Maestría en Nutrición en Salud Pública, hube de actualizar mi *curriculum vitae*, requisito indispensable del expediente de tramitaciones. Aun cuando puede ser un ejercicio engorroso y a veces fatigoso, lo cierto es que la revisión periódica de nuestro currículo nos permite comprobar lo que hemos logrado en nuestras carreras como profesionales de una disciplina tan apasionante como la Medicina. También podemos identificar temas recurrentes que nos han interesado como investigadores. En el caso mío particular, y constituye la razón para escribir este relato, comprobé que he dedicado 3 de mis publicaciones al mismo tema, para ser más exactos, a la misma molécula: la Creatinina.¹⁻³ No se crea que éste ha sido un interés pasajero, y que no tengo en mente otros proyectos relativos a la Creatinina. Dentro de poco aparecerá un libro sobre el papel de la Creatinina como indicador del estado de la función renal, y un manuscrito sobre intervalos de referencia para la excreción urinaria de Creatinina en niños y adolescentes cubanos.⁴⁻⁵

La pregunta surge entonces naturalmente: ¿Qué me ha interesado a dedicarle tiempo, esfuerzos y energía a la Creatinina? ¿Cómo una molécula tan sencilla estructuralmente ha generado tanta fascinación en un bioquímico como yo? Lo

que sigue a continuación es un intento por explicar las razones de mi noviazgo con la Creatinina. Sin embargo, debo advertir que yo no he sido el único pretendiente de esta molécula. Otros autores también se han disputado su atención.⁶⁻⁸

¿Quién es, y cómo es la Creatinina?

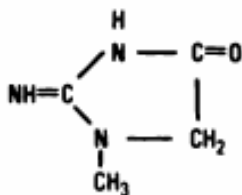
La Creatinina es, realmente, de una simpleza estructural única: un heterociclo de 5 átomos, en el que los átomos de carbono ocupan 3 de las esquinas del ciclo, mientras que el nitrógeno ocupa las 2 restantes. La Figura 1 muestra una representación esquemática de la Creatinina. El peso molecular de la Creatinina es de tan solo 168 kDa. La Creatinina debe su nombre a la palabra griega *κρέας*, que en castellano equivaldría a “carne roja”, en referencia al músculo esquelético, que es donde se concentra el 98% del pool corporal de la molécula.

La Creatinina es el producto de la hidrólisis química, no enzimática (y por lo tanto, irreversible) de la fosfocreatina: la forma de almacenamiento de la energía en el músculo esquelético que se consume durante la contracción muscular.⁹ Una vez formada, la Creatinina se excreta libremente por el riñón.¹⁰ La determinación de la presencia de creatinina en la sangre es tecnológicamente sencilla. La reacción de Jaffé ha sido el

¹ Especialista de Segundo Grado en Bioquímica clínica. Profesor asistente de Bioquímica.

procedimiento analítico quintaesencial para la determinación de Creatinina. Esta reacción fue descrita en 1886 por su autor, y se basa en la formación de un cromóforo rojo-naranja (el complejo de Yanofsky) después de la incubación del analito con ácido pícrico en un medio alcalino aportado por el hidróxido de sodio.¹¹ Si es sorprendente que una molécula tan sencilla como la Creatinina haya generado tanto interés, no deja de asombrar también que la reacción de Jaffé haya permanecido por 150 años como el procedimiento primario de la medición de la Creatinina en los fluidos biológicos como el suero y la orina.¹²

Figura 1. Representación de la molécula de creatinina.



Fuente: Tomado de la referencia [6].

Así que tenemos una molécula estructuralmente simple, que puede cuantificarse mediante una reacción química también sencilla, tan sencilla que se puede desarrollar *in-house* a partir de reactivos de grado analítico, hecho éste que agrada aún más a un bioquímico, quien encuentra así una oportunidad para “cacharrear” en este mundo ya tan sofisticado; y cuya síntesis, metabolismo y excreción están exhaustivamente documentadas, si se juzga de la literatura acumulada sobre el tema.

¿Cuán útil puede ser la Creatinina?

Si bien podemos caer bajo el embrujo de la arrebatadora sencillez de la Creatinina, no debemos sonrojarnos o avergonzarnos de

reconocer que un noviazgo es un camino de 2 vías. Así que también debemos examinar la utilidad práctica que nos puede aportar nuestra relación con la Creatinina. La Creatinina ha tenido varios usos, pero de ellos caben destacar dos: como indicador de la función de aclaramiento renal, y el tamaño del compartimiento muscular esquelético.

En efecto, como quiera que la Creatinina, una vez sintetizada, se excreta libremente por el riñón, la tasa de aparición de esta sustancia en la orina puede indicar cuán bien aclara (extrae) el riñón del torrente sanguíneo sustancias de tamaño pequeño. Para verificar esta hipótesis, todo lo que se necesita es coleccionar la orina emitida durante un lapso de 24 horas, y determinar la concentración de Creatinina tanto en la orina colectada como en una muestra de sangre. Entonces, el aclaramiento renal de Creatinina se calcula mediante la expresión siguiente:

$$\text{ClCr, mL.minuto}^{-1} = \frac{\text{OCre}}{\text{SCre}} * \text{Volumen-minuto} \quad (1)$$

En la ecuación presentada, Ocre denota la concentración de creatinina en la colección de 24 horas de orina, mientras que SCre se corresponde con la concentración de la molécula en una muestra de sangre obtenida del paciente en el momento de la recogida de la colección de orina.

El término volumen-minuto representa la cantidad de orina excretada en 24 horas:

$$\text{Volumen-minuto, mL.minuto}^{-1} = \frac{\text{Tamaño de la colección de orina}}{1440} \quad (2)$$

Si asumimos que en una hora existen 1440 minutos, entonces podremos estimar

cuánta orina produce el riñón en cada minuto de tiempo. De esta manera, el aclaramiento renal de Creatinina no es más que la relación existente entre las concentraciones urinaria y sérica de este compuesto, corregida para la orina producida por el riñón por minuto de tiempo. Luego, en la medida en que la concentración urinaria de Creatinina disminuye, se puede concluir que la capacidad depuradora renal está cada vez más afectada.

Debido a que la Creatinina se encuentra casi toda en el músculo esquelético, es innegable que existirán diferencias entre los sujetos respecto de la edad, el sexo, y la composición corporal; e incluso, dentro de un mismo individuo a lo largo de las diferentes etapas de su ciclo vital. Por ello, y para limar estas diferencias, el aclaramiento renal de Creatinina se expresa como un múltiplo de la superficie corporal del individuo en cuestión, corregida para un valor ideal de 1.73 m^2 , que sería el valor de la superficie corporal de un sujeto modelo de 170 centímetros de estatura y 70 kilogramos de peso (el conocido por todos como el hombre de Guyton).

La excreción urinaria de Creatinina (esto es: la cantidad de Creatinina presente en una colección de orina de 24 horas) es un útil indicador del tamaño del compartimiento muscular esquelético del sujeto. Se sabe que el 98-99% de la Creatinina está contenida en el músculo esquelético.⁶⁻⁸ Si, además, se conoce que la Creatinina se origina de la hidrólisis de la Creatina, entonces se puede afirmar con toda seguridad que la Creatinina que aparece en la orina es (casi) exclusivamente de origen muscular. Si, además, se sabe que cada gramo de Creatinina excretada en la orina equivale a 17-22 Kg de músculo esquelético,⁸ entonces se tiene un procedimiento sencillo y expedito para estimar el tamaño de tan importante compartimiento corporal. Todo

lo que se requiere para ello es una colección de 24 horas de la orina del sujeto de interés.

¿Es oro todo lo que brilla?

Todo noviazgo atraviesa por una etapa inicial de infatuación, en la cual hipertrofiamos los atractivos de la enamorada, para después pasar a otra en la que empezamos a notar (y destacar) los defectos. En primer lugar, no toda la Creatinina que aparece *de novo* en la orina es el producto de la libre filtración por el riñón. De hecho, pequeñas cantidades de esta molécula son secretadas por el sistema de *túbuli* renales, y se añaden a la que ha sido ultrafiltrada por el glomérulo.¹⁰ La administración de Cimetidina bloquea la secreción tubular de Creatinina, con lo que este factor de inexactitud pre-analítica puede ser removido.¹³⁻¹⁴

También hay que tener en cuenta que una proporción nada despreciable de la Creatinina circulante en la sangre de un sujeto puede provenir de las carnes rojas ingeridas en la dieta regular, con aportes menores de las aves y pescados. Estas fuentes exógenas de Creatinina deben controlarse durante los estudios de aclaramiento glomerular y composición corporal, y es por ello que se le recomienda al paciente abstenerse del consumo de carnes durante el tiempo que dure el estudio. Si se eliminan las fuentes exógenas de Creatinina y sus precursores, la tasa de entrada de la molécula a los fluidos corporales y la tasa de excreción son equivalentes, y la Creatinina sérica permanece constante. Si, además, la secreción tubular de Creatinina se bloquea mediante tratamiento con cimetidina, la Creatinina se convierte en un marcador de aclaramiento glomerular con propiedades similares a las de la inulina, que es el estándar de oro del aclaramiento renal.

La inexactitud de la reacción de Jaffé constituye también otro obstáculo que complica la interpretación del comportamiento de la Creatinina como indicador del aclaramiento renal y la composición corporal. La formación del complejo rojo-naranja de Yanofsky puede estar afectada por interferencias destructivas producidas por otros cromógenos distintos-de-la-creatinina. La aparición de los métodos enzimáticos basados en la reacción de la imido-hidrolasa ha hecho posible reducir este problema, pero no eliminarlo por completo.¹⁵ El desarrollo de un método de referencia basado en la espectrometría de masa acoplado a dilución isotópica (que se resume en las siglas ID-MS) ha facilitado el ensayo de la creatinina “verdadera”,¹⁶ pero solo está disponible para unos pocos laboratorios altamente especializados. La cromatografía líquida de alta presión ha servido como un método de referencia jerárquicamente inferior, pero igualmente válido, para el control de la exactitud de la reacción de Jaffé.² Común a todos estos métodos es el costo de los mismos, y es en definitiva esta razón la que ha garantizado la supervivencia de la reacción de Jaffé como el método primario de determinación de la Creatinina.

Por último, no debe dejar de mencionarse la imposibilidad de asegurar una correcta colección de orina de 24 horas para la realización de los estudios de función renal y composición corporal. Aún en las mejores de las condiciones, sólo la tercera parte de las colecciones recogidas son válidas para tales estudios.

Pero todas estas consideraciones, por ominosas que parezcan, no parecen que enfríen el entusiasmo de los enamorados de la Creatinina. Enfrentada con otros partidos, la Creatinina se destaca por su sencillez, la facilidad de la interpretación de su comportamiento, y, sobre todas las cosas, la economía de su manutención. Luego, puedo

afirmar que la Creatinina es única porque es una molécula que ocupa un lugar privilegiado como punto de encuentro de 2 mundos que no deberían marchar por separado: la Bioquímica y la Nutrición.

EPÍLOGO

La Creatinina se ha propuesto recientemente como el denominador por excelencia de numerosos índices de la excreción de metabolitos de interés como la albúmina, el ácido úrico, y minerales como el calcio. Así que, en una muestra única de orina tomada en cualquier momento del día, y haciendo solo la salvedad de que la función depuradora renal, aunque pudiera estar disminuida, se mantiene estable, la excreción urinaria de virtualmente cualquier analito puede estimarse con un grado muy razonable de exactitud después de construir el índice de excreción de la sustancia, haciendo que la Creatinina ocupe el denominador de tal índice.⁴ De esta manera, el interés por la Creatinina se ha expandido, y tal parece que no agotará, al menos a corto plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salabarría JS, Santana S, Martínez H, Benítez LM. Intervalos de predicción como valores de referencia para la creatinina sérica en una población infantil. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1997;54: 115-23.
2. Santana Porbén S, Muñiz Vázquez L, Larramendis Céspedes J, Melián Consuegra J, Suardíaz Pareras J. HPLC en un esquema de control externo de la calidad en la determinación de creatinina. *Labacta Archivos Mexicanos de Laboratorio Clínico* 1998;10:119-25.
3. Barreto Penié J, Santana Porbén S, Consuegra Silverio D. Intervalos locales de referencia para la excreción urinaria

- de creatinina en una población adulta. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2003; 18:65-75.
4. Salabarría González JR, Santana Porbén S. Laboratorio Clínico y función renal. Editorial EAE Académica Española. Madrid: 2011. ISBN-13: 978-3846568637.
 5. Santana Porbén S, Salabarría González JR. Intervalos locales de referencia para la excreción urinaria de creatinina en niños y adolescentes cubanos. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2012. Remitido para publicación.
 6. 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.
 7. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983;37:478-94.
 8. Wang ZM, Gallagher D, Nelson ME, Matthews DE, Heymsfield SB. Total-body skeletal muscle mass: evaluation of 24-h urinary creatinine excretion by computerized axial tomography. *Am J Clin Nutr* 1996;63:863-9.
 9. Walser M. Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11(Suppl):73S-85S.
 10. Hahn A, Meyer G. On the mutual transformation of creatine and creatinine. *Ztschr Biol* 1928;78:111-15.
 11. Jaffé M. Über den niederschlag, welchen pikrinsaure in normalen hrn erzeugt und über eine neue reaction des kreatinins. *Z Physiol Chem* 1886;10:391-400.
 12. Bjornsson ID. Use of serum creatinine concentrations to determine renal function. *Clin Pharmacokinetics* 1979; 4:200-22.
 13. Hellerstein S, Berenbom M, Alon US, Warady BA. Creatinine clearance following cimetidine for estimation of glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 1998;12:49-54.
 14. Burgess E, Blair A, Krichman K, Cutler RE. Inhibition of renal creatinine secretion by cimetidine in humans. *Renal Physiol* 1982;5:27-30.
 15. Sugita O, Uchiyama K, Yamada T, Sato T, Okada M, Takeuchi K. Reference values of serum and urine creatinine, and of creatinine clearance by a new enzymatic method. *Ann Clin Biochem* 1992;29(Pt 5):523-8.
 16. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, Hostetter T, Levey AS, Panteghini M, Welch M, Eckfeldt JH, for the National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. 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.