

REVISIÓN

Estandarización de los procedimientos de medida de creatinina: estado actual

Maria José Diez-De-Los-Ríos Carrasco ^{a,*}, Rosario Montañés Bermúdez ^{b,1}
y Sílvia Gràcia García ^{b,1}

^a Laboratorio Análisis Clínicos, H.R.U. Carlos Haya, Málaga, España

^b Servicio de Laboratorio, Fundació Puigvert, Barcelona, España

Recibido el 16 de diciembre de 2011; aceptado el 31 de enero de 2012

Disponible en Internet el 16 de marzo de 2012

PALABRAS CLAVE

Creatinina;
Estandarización;
Ecuaciones
de estimación del
filtrado glomerular;
Trazabilidad;
Comutabilidad

Resumen La implementación de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular (FG) en los informes del laboratorio clínico ha colocado en el punto de mira las limitaciones de la medida de creatinina y promovido la puesta en marcha de un programa internacional para su estandarización. Hemos analizado el estado actual de implementación de dicho programa respecto a la trazabilidad, la comutabilidad, la imprecisión, el error sistemático, así como la información acerca del tipo de ecuación a utilizar y sobre los valores de referencia, de los reactivos de creatinina más utilizados en los laboratorios españoles. La mayoría de los procedimientos de medida presentan trazabilidad al método de referencia y satisfacen los requerimientos de imprecisión; sin embargo, la información disponible sobre la inexactitud, el error total de medida, la verificación de la comutabilidad de los materiales de calibración utilizados, la ecuación de FG a utilizar y los valores de referencia en población pediátrica es insuficiente o inexistente en la mayoría de las firmas comerciales evaluadas.

© 2011 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Creatinine;
Standardisation;
Equations for
estimating glomerular
filtration rate;
Traceability;
Comutability

Standardization of creatinine measurement methods: current status

Abstract The implementation of equations for estimating glomerular filtration rate (GFR) in clinical laboratory reports has placed the spotlight on the limitations of creatinine measurements and has promoted the establishment of an international program for standardisation. We have analysed the current state of implementation of this program with regard to traceability, commutability, imprecision, systematic error, as well as information on the type of equation to use and reference values, as well as the creatinine reagents commonly used in Spanish laboratories. Most of the measurement procedures have traceability to the reference method, and

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marijose.diezdelosrios@gmail.com (M.J. Diez-De-Los-Ríos Carrasco).

¹ Comisión de Función Renal de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular.

meet the requirements of imprecision. The available information available on the inaccuracy, the total error of measurement, verification of the commutability of calibration materials used, the glomerular filtration equation to use, and reference values in the paediatric population is unsatisfactory or non-existent in most commercial firms evaluated.

© 2011 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Distintas guías de práctica clínica y sociedades científicas, recomiendan la utilización de ecuaciones de estimación del filtrado glomerular (FG) para evaluar la función renal¹⁻⁸. Estas ecuaciones incluyen la medida de la concentración sérica de creatinina junto a otras variables como el sexo, la edad, la talla y la etnia. En adultos se recomienda la utilización de las ecuaciones MDRD, desarrollada a partir del estudio «Modification of Diet in Renal Disease»⁹, o MDRD-IDMS¹⁰, dependiendo de si la determinación de creatinina se ha realizado con un método con trazabilidad o no al método de referencia de dilución isotópica-espectrometría de masas (IDMS). Recientemente, el grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration(CKD-EPI) ha publicado una nueva ecuación que lleva su nombre¹¹ y que probablemente sustituirá a las anteriores. En niños, la ecuación más utilizada es la de Schwartz, en su versión clásica¹² (para métodos de Jaffé sin trazabilidad a IDMS) o modificada¹³ (para métodos enzimáticos con trazabilidad a IDMS) (tabla 1).

Sin embargo, la estimación del FG mediante ecuaciones presenta una serie de limitaciones consecuencia tanto de las características de la población origen de las mismas, como de los procedimientos de medida de creatinina que condicionan la veracidad e incertidumbre de los resultados de estimación del FG obtenidos en los distintos laboratorios clínicos.

Desde la Comisión de Función Renal (CFR) de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) hemos analizado el estado actual de la implementación de las recomendaciones del Programa de Estandarización de la Creatinina¹⁴ en los métodos de creatinina comerciales más utilizados en los laboratorios de nuestro país. Para ello hemos evaluado la trazabilidad al método de referencia, la verificación de la comutabilidad, la imprecisión y el error sistemático, así como la existencia de información acerca del tipo de ecuación a utilizar y los valores de referencia de dichos métodos.

Procedimientos de medida de la concentración sérica de creatinina

Procedimientos basados en la reacción de Jaffé

Se fundamentan en la reacción de la creatinina con el picrato en medio alcalino lo que da lugar a la formación de un compuesto rojo anaranjado que es medido espectrométricamente. Sus méritos fundamentales son la simplicidad del análisis y bajo coste y su principal inconveniente es la falta de especificidad, con interferencias tanto positivas como negativas que condicionan un error de medición

proporcionalmente mayor para concentraciones inferiores a 177 $\mu\text{mol/L}$ (2,0 mg/dL). Así, sustancias como las proteínas, la glucosa, el ácido ascórbico, los cetoácidos, el piruvato, el ácido úrico y las cefalosporinas reaccionan con el picrato produciendo una sobreestimación de la concentración de creatinina (pseudocromógenos), mientras que concentraciones elevadas de bilirrubina y de hemoglobina, presente en las muestras hemolizadas, enmascaran el color desarrollado ocasionando una infraestimación de su concentración¹⁵⁻¹⁸.

Para contrarrestar la falta de especificidad de la reacción de Jaffé se han introducido múltiples modificaciones, tanto en la composición de los reactivos como en el procedimiento de medida entre las que destacan: a) La medida del producto de la reacción no en el equilibrio, sino durante su formación. En estos métodos, conocidos como cinéticos, las lecturas se realizan cuando algunos interferentes ya han intervenido en la reacción o no lo han hecho todavía; b) La realización de un blanco de muestra o la inclusión de ferrocianuro potásico, bilirrubina-oxidasa o dodecil-sulfato con la finalidad de disminuir la interferencia por bilirrubina; c) La introducción de un factor de corrección negativo (-18 a -26 $\mu\text{mol/L}$ según el fabricante) para minimizar la interferencia positiva atribuible a los pseudocromógenos. Estos métodos, denominados compensados, asumen que la interferencia es constante pudiendo ser excesiva en aquellos pacientes en los que la tasa de producción diaria de creatinina es baja y la presencia de pseudocromógenos variable como ocurre en niños, ancianos, embarazadas y pacientes oncológicos.

Procedimientos de medida enzimáticos

Los métodos más implementados utilizan el enzima creatininas (o creatinina amidohidrolasa) que transforma la creatinina en creatina y en sarcosina que posteriormente se transforma en formaldehído, glicina y peróxido de hidrógeno mediante el enzima sarcosina peroxidasa. La aparición de peróxido de hidrógeno es cuantificada por una reacción enzimática distinta según el fabricante. Los métodos enzimáticos presentan una especificidad analítica superior a los de Jaffé, al ser menos sensibles a las interferencias por pseudocromógenos¹⁸, aunque diferentes estudios muestran que la interferencia por bilirrubina puede ser semejante o superior¹⁶. Se han descrito también interferencias por la lidocaína, el metamizol, el ácido ascórbico, la dopamina, la dobutamina la N-acetilcisteína y el dobesilato de calcio¹⁹, aunque en concentraciones elevadas. Estos métodos presentan una menor imprecisión en algunas combinaciones de reactivos e instrumentos frente al de Jaffé cinético²⁰ y una mejor correlación con el procedimiento de medida de referencia²¹.

Tabla 1 Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular**Ecuación MDRD (*)**

$$FG = 186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times 0,742 \times (\text{si mujer}) \times 1,21 \times (\text{si etnia negra})$$

Ecuación MDRD-IDMS ()**

$$FG = 175 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times 0,742 \times (\text{si mujer}) \times 1,21 \times (\text{si etnia negra})$$

Ecuación CKD-EPI ()***Etnia blanca**Mujeres*

$$\text{creatinina} \leq 0,7 \text{ mg/dL } FG = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{creatinina} > 0,7 \text{ mg/dL } FG = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Hombres

$$\text{creatinina} \leq 0,9 \text{ mg/dL } FG = 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{creatinina} > 0,9 \text{ mg/dL } FG = 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

*Etnia negra**Mujeres*

$$\text{creatinina} \leq 0,7 \text{ mg/dL } FG = 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{creatinina} > 0,7 \text{ mg/dL } FG = 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Hombres

$$\text{creatinina} \leq 0,9 \text{ mg/dL } FG = 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{creatinina} > 0,9 \text{ mg/dL } FG = 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Ecuación Schwartz (*)

$$FG = (K \times \text{talla}) / \text{creatinina}$$

K= 0,33 bajo peso al nacer hasta <1 año

K= 0,45 recién nacidos hasta <1 año

K= 0,55 niños/-as no adolescentes y niñas adolescentes

K= 0,70 niños adolescentes

Ecuación Schwartz modificada (*)**

$$FG = (0,413 \times \text{talla}) / \text{creatinina}$$

FG= filtrado glomerular

Creatinina = concentración sérica de creatinina en mg/dL

Edad en años

Talla en centímetros

(*) ecuaciones a utilizar para métodos sin trazabilidad a IDMS

(**) ecuaciones a utilizar para métodos con trazabilidad a IDMS

(***) ecuación a utilizar para métodos enzimáticos con trazabilidad a IDMS

Para convertir de mg/dL a $\mu\text{mol/L}$ multiplicar por 88,4

Resultados de los programas de garantía externa de la calidad

Según los datos procedentes del XXXI Programa de Garantía de la Calidad para Laboratorios Clínicos (PGCLC) de la SEQC del año 2010, el 80% de los participantes utilizan métodos de Jaffé y el 20% métodos enzimáticos, de los cuales el 15% pertenecen al grupo de «química seca»²². Según la misma fuente la imprecisión de todos los métodos participantes supera, ampliamente, el límite deseable basado en la variabilidad biológica (2,7%) (tabla 2).

En el año 2003 el College of American Pathologists realizó un estudio²³ en el cual una alícuota de un especímen comuntable, con un valor asignado de 79,7 $\mu\text{mol/L}$ (0,902 mg/dL) por el método de referencia, fue enviada a 5.624 laboratorios para su valoración. Los resultados mostraron que el 60% de los participantes presentaban diferencias entre -5,25 y +27,4 $\mu\text{mol/L}$ (-0,06 y +0,31 mg/dL) respecto al valor verdadero. Estas diferencias, superiores en los valores de

concentración más bajos, eran la consecuencia de la falta de especificidad de la reacción, de la ausencia de estandarización y de la elevada imprecisión y error sistemático de la mayoría de procedimientos de medida de rutina.

Tabla 2 Imprecisión global de las concentraciones de creatinina de los materiales de control valorados en el XXXI Programa de Garantía de la Calidad para Laboratorios Clínicos de la SEQC del año 2010

Intervalo de concentraciones de creatinina ($\mu\text{mol/L}$)	Intervalo de coeficientes de variación (%)
42,6 - 49,4	0,69-14,8
81,5 - 99,7	1,6-17,8
163 - 198	1,5-7,32
535 - 641	0,82-23,1

El programa de estandarización de la creatinina

En el año 2006 el Laboratory Working Group del National Kidney Disease Education Program (LWG-NKDEP) en colaboración con la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) y la European Communities Confederation of Clinical Chemistry (EC4), pusieron en marcha el programa de estandarización de la creatinina¹⁴. El objetivo fue promover la implementación de las ecuaciones de estimación del FG en los laboratorios clínicos y minimizar el impacto que la ausencia de estandarización de la creatinina y la falta de cumplimiento de objetivos de calidad analítica de la mayoría de los métodos disponibles en el mercado, tenían sobre los resultados del FG estimado. En este programa participaron organismos internacionales, la industria de diagnóstico in vitro (DIV), los proveedores de control de calidad y los laboratorios clínicos, cada uno de ellos con distintas responsabilidades.

Organismos internacionales

La Joint Commission on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM), es el organismo internacional responsable del desarrollo de materiales y procedimientos de medida de referencia y de la selección de los laboratorios que cumplen los criterios necesarios para ser considerados de referencia.

En la actualidad, el National Institute of Standards and Technology dispone de los materiales de referencia, SRM 914, SRM 909b y SRM 967²⁴. El SRM 914 es un material de referencia primario, constituido por creatinina cristalina pura (99,7%) que puede ser utilizada por los fabricantes de materiales de referencia certificados, los laboratorios de referencia y los fabricantes de reactivos para preparar soluciones de calibración, tanto de los procedimientos de medida de referencia como de los de rutina. El SRM 909b está constituido por suero humano liofilizado y disponible a 2 niveles de concentración 56,1 $\mu\text{mol/L}$ (0,64 mg/dL) y 346,2 $\mu\text{mol/L}$ (3,92 mg/dL). Ni el SRM 914 ni el 909b son materiales comutables. El SRM 967 es un material de referencia secundario, preparado a partir de sueros de pacientes, requisito básico para verificar la comutabilidad y disponible a las concentraciones de 66,5 $\mu\text{mol/L}$ (0,75 mg/dL) y 346,2 $\mu\text{mol/L}$ (3,92 mg/dL). La comutabilidad del SRM 967 se evaluó siguiendo los criterios establecidos en el protocolo CLSI EP14-A2 en un estudio llevado a cabo por el LWG-NKDEP, que concluyó que este material es comutable en 15 combinaciones de reactivos e instrumentos de 7 firmas de la industria de DIV incluidas en el estudio. La NKDEP advierte que aunque es de esperar que este material se comporte de forma similar cuando los mismos reactivos se utilizan en instrumentos similares, hay que ser cautos a la hora de extrapolar estos resultados a combinaciones entre reactivos e instrumentos diferentes, incluso tratándose del mismo fabricante²⁵.

Se han definido como procedimientos de medida de referencia la dilución isotópica-espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases o a cromatografía líquida, esta última más simple y rápida que la anterior²⁶. Tanto los materiales como los procedimientos de medida son revisados

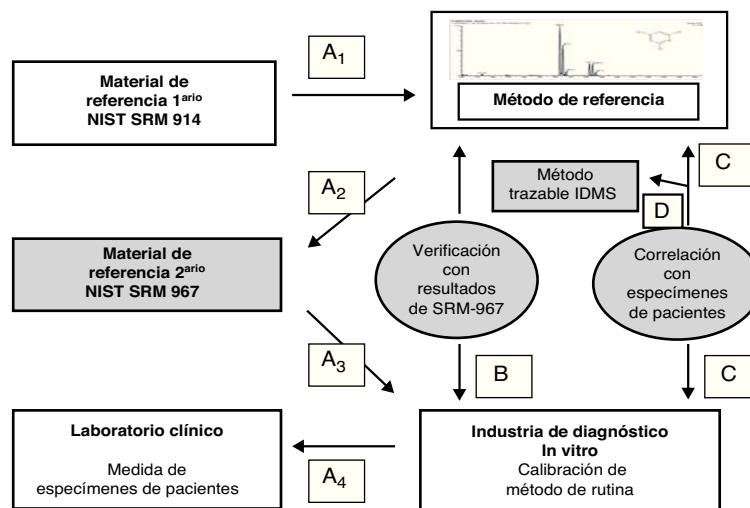
y controlados por el JCTLM, en consonancia con los requerimientos establecidos en la ISO 15914 y 15913.

Industria de diagnóstico «in vitro»

Los objetivos asignados a la industria de DIV incluyen la calibración de sus nuevos procedimientos de medida, o recalibración de los ya existentes, con trazabilidad a un procedimiento de referencia (fig. 1). La disponibilidad del SRM 967, desde enero del año 2007, ha permitido a la industria de DIV establecer la cadena de trazabilidad a IDMS de los procedimientos desarrollados a partir de entonces (fig. 1, vía A). Los métodos que existían previamente a la aparición de dicho material han podido alcanzar su trazabilidad utilizando el SRM 967, para verificar que el valor obtenido con su método se correlaciona con el adjudicado por el método de referencia e introducir las correcciones pertinentes en su calibración para alcanzar dicha correlación, en caso de ser necesario (fig. 1, vía B). Antes de la introducción del SRM 967 algún procedimiento de medida había demostrado su trazabilidad a partir de la comparación con el procedimiento de medida de referencia pero utilizando muestras de pacientes (fig. 1, vía C). Es el caso del método enzimático de Roche Diagnostics^{®20} que a su vez ha sido utilizado como método de comparación para verificar la trazabilidad de otros métodos de diferentes firmas comerciales (fig. 1, vía D). Cualquier método que haya documentado su trazabilidad al de referencia puede ser utilizado con esta finalidad. Así, la mayoría de las firmas de la industria de DIV verifican la trazabilidad de uno de sus métodos por cualquiera de las vías anteriores, y utilizan este para verificar la del resto de sus métodos.

La industria de DIV debe mejorar la calidad analítica de los procedimientos de medida de creatinina disminuyendo su imprecisión e inexactitud de forma que tras la estandarización, el error debido a la medición de creatinina contribuya, como máximo, en un 10% al error de estimación del FG. Este objetivo de calidad puede cumplirse si la imprecisión analítica es inferior al 8% y el error sistemático es inferior al 5% para cualquier concentración de creatinina $\geq 88 \mu\text{mol/L}$ (1,0 mg/dL)¹⁴. Esta última recomendación es crítica ya que entre 88 y 135 $\mu\text{mol/L}$ (1,0 y 1,5 mg/dL) el error de medida es proporcionalmente mayor y corresponde a valores de FG próximos a 60 ml/min/1,73m², por debajo de los cuales el FG es diagnóstico, por sí mismo, de enfermedad renal crónica.

Entre los objetivos actuales del LWG-NKDEP y el Working Group on Standardization of Glomerular Filtration Rate Assessment de la IFCC está el desarrollo de recomendaciones sobre los requerimientos de especificidad de los procedimientos de medida de creatinina. Con este fin, se ha diseñado un estudio que incluye 4 métodos de Jaffé y 4 enzimáticos, y muestras de pacientes con distintas características clínicas a 2 valores de concentración de creatinina. Los resultados preliminares muestran que ningún método está libre de interferencias y que hay diferencias significativas tanto en la magnitud como en la dirección del sesgo entre métodos pertenecientes al mismo grupo, indicando que ni todos los métodos de Jaffé ni todos los enzimáticos se comportan de igual manera. Las interferencias son más significativas en aquellos especímenes con valores de concentración de creatinina próximos a 88 $\mu\text{mol/L}$ (1,0 mg/dL).



Cadena continua en la que partiendo de un material de referencia primario (NIST SRM 914) se calibra un método de referencia a partir del cual se valora el material de referencia secundario (NIST SRM 967). Con estos materiales así valorados los fabricantes de productos de diagnóstico in vitro han de calibrar o valorar los calibradores de sus procedimientos de medida comerciales

Figura 1 Cadena de trazabilidad.

Así mismo, mientras que el grupo de pacientes diabéticos presenta, con frecuencia, un sesgo significativo en los métodos de Jaffé, en el grupo de pacientes con enfermedad renal ya establecida los problemas son escasos en la totalidad de métodos evaluados²⁷.

Programas de control externo de la calidad

Los proveedores de control externo de la calidad deben proporcionar materiales que evalúen la trazabilidad y armonización de los resultados obtenidos por los procedimientos de medida en los distintos laboratorios. Para ello, es imprescindible que estos materiales sean conmutables. Las dificultades en la obtención de este tipo de material, los problemas de distribución y su alto coste, tienen como consecuencia la utilización de materiales alternativos que introducen un sesgo de matriz y por consiguiente la falta de conmutabilidad. Ello da lugar a que en la evaluación de los resultados de los programas de garantía externa de la calidad se utilice como valor diana la media obtenida en cada grupo de métodos, asumiendo que el sesgo de matriz es el mismo para todos los miembros del grupo por lo que se ignora. Pero este sistema de evaluación, únicamente mide la uniformidad del proceso de calibración del grupo de procedimientos de medida, confirmando la armonización dentro del mismo²⁸. Como alternativas se han propuesto: a) el cálculo, para los materiales de control no conmutables, de un «valor diana con efecto matriz corregido», específico para cada procedimiento de medida permitiendo así evaluar la trazabilidad^{29,30}; b) la inclusión, junto con los materiales de control convencionales, de especímenes de suero humano que permitiría chequear la trazabilidad o la armonización del procedimiento, dependiendo de que su

valor fuese asignado por un procedimiento de medida de referencia o no³¹ (fig. 2).

Laboratorios clínicos

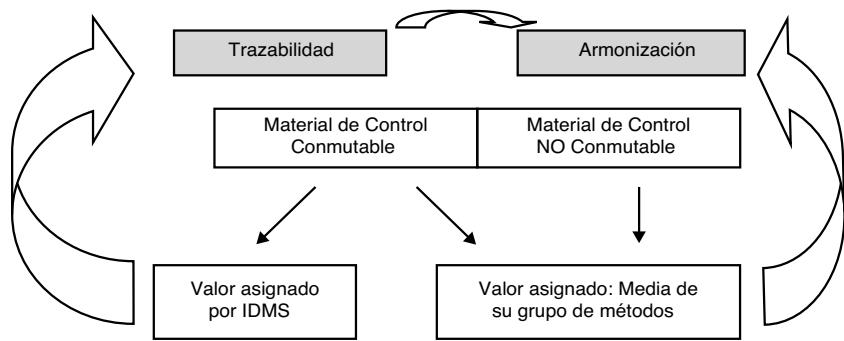
El LWG-NKDEP estableció una serie de recomendaciones a los laboratorios clínicos que incluían, entre otras: a) acompañar los resultados de creatinina sérica, en adultos, con el valor de FG estimado mediante una ecuación; b) seleccionar la ecuación adecuada (MDRD-IDMS o MDRD) en función de la trazabilidad o no del método de medida de creatinina utilizado; c) informar los valores de FG > 60mL/min/1,73 m² como tal y no con el valor numérico obtenido en la ecuación por el mayor impacto de los problemas metodológicos de la medida de creatinina para concentraciones próximas al intervalo de referencia y que se corresponden con valores elevados de FG.

Los laboratorios deberían, asimismo, adoptar un método de medida de creatinina estandarizado y conocer e informar de sus consecuencias a todos los usuarios.

Grado de cumplimiento de las recomendaciones: estado actual

Industria de diagnóstico «in vitro»

Con el objetivo de conocer el grado de consecución de las recomendaciones formuladas por la NKDEP en los métodos de medida de creatinina utilizados en los laboratorios españoles, se realizó un análisis de la información incluida en los folletos explicativos de los reactivos. Debido a que esta información es en muchos casos insuficiente, desde la



La introducción en los programas de garantía externa de la calidad de materiales conmutables permitiría evaluar la trazabilidad y/o la armonización, dependiendo de que su valoración se haya realizado a partir de un procedimiento de medida de referencia o de la media de los resultados obtenidos por cada grupo de métodos.

Figura 2 Evaluación de trazabilidad y/o armonización a partir de los Programas de Garantía Externa de la Calidad.

CFR se envió un cuestionario a las firmas comerciales que agrupan más del 90% de los métodos participantes en el PGCLC de Bioquímica en Suero de la SEQC en el que se solicitaba: a) el tipo de procedimiento de medida; b) las características del material de calibración y el número de puntos utilizado; c) la trazabilidad del procedimiento de medida y la verificación de la conmutabilidad y d) las especificaciones en cuanto al error total. También se ha analizado la información facilitada sobre los valores de referencia y la existencia o no de indicaciones precisas en cuanto la ecuación de estimación del FG a utilizar. Los resultados se presentan en las **tablas 3-5**.

Procedimientos de medida

Se han revisado 32 reactivos comerciales de 5 firmas de industria de DIV. La mayoría de ellas disponen de métodos de Jaffé cinético y enzimático. En los métodos de Jaffé cinético varias firmas introducen un factor de compensación.

Material de calibración

Los materiales de calibración están preparados a partir de suero (humano o bovino) o son soluciones acuosas y se presentan líquidos o liofilizados. El número de puntos de calibración y sus concentraciones son variables siendo en la mayoría de los casos superiores a 200 $\mu\text{mol/L}$ (2,27 mg/dL).

Trazabilidad y conmutabilidad

Las firmas de la industria de DIV deben tener un certificado de trazabilidad de sus materiales de calibración en los que conste junto a su concentración, el sistema de referencia al que es trazable y la estimación de su incertidumbre expandida. La mayoría de los métodos disponibles son trazables al material de referencia secundario SRM 967 y algunos fabricantes aunque definen su trazabilidad al SRM 914, documentan haberla verificado con el SRM 967. Por otra parte, los métodos mayoritariamente documentan su trazabilidad o bien al procedimiento de referencia primario IDMS, o a un procedimiento de medida que previamente ha verificado su trazabilidad, siendo este preferentemente un método enzimático.

La verificación de la conmutabilidad del material de calibración no está claramente explicitada en la información disponible para los usuarios y en la mayoría de los casos se limitan a presentar la ecuación de la recta de regresión del estudio de comparación del método en cuestión frente a un método de referencia, sin aportar datos sobre las diferencias observadas en el intervalo de concentración crítico situado entre 88 y 135 $\mu\text{mol/L}$ (1,00-1,50 mg/dL).

Objetivos de calidad analítica

La mayoría de los fabricantes aportan los datos sobre la imprecisión y algunos la evalúan a concentraciones superiores a las recomendadas, aunque en general son lo suficientemente bajos para esperar que el coeficiente de variación total no supere el objetivo recomendado.

Respecto al error sistemático, la información proporcionada es, generalmente, la recta de regresión obtenida a partir de la comparación del método comercial con el procedimiento de medida de referencia IDMS o con un procedimiento de referencia secundario. En algunos casos esta comparación es realizada entre los diferentes métodos del mismo fabricante, sin proporcionar los datos de la comparación preliminar con un procedimiento de referencia primario o secundario. De forma casi generalizada no se especifica el error total, ni el sesgo o error sistemático estimado a diferentes niveles de concentración con su correspondiente intervalo de confianza³², por lo que resulta prácticamente imposible para los usuarios evaluar si los procedimientos de medida cumplen o no este requisito.

Valores de referencia y el tipo de ecuación a utilizar

Los intervalos de referencia aconsejados por los distintos fabricantes en función del método y analizador se resumen en la **tabla 5**. En general, proceden de la literatura y en algún caso son el resultado de estudios propios. Aunque suelen presentarse estratificados por sexo, solo 2 fabricantes proporcionan valores para población pediátrica estratificados por grupos de edad.

No todos los fabricantes incluyen recomendaciones específicas sobre la ecuación que se debe utilizar.

Tabla 3 Características del material de calibración, trazabilidad y ecuación de estimación del filtrado glomerular a utilizar según combinación método-analizador

IDV	ANALIZADOR	MÉTODO	REACTIVO (referencia)	CALIBRADOR			TRAZABILIDAD		ECUACIÓN
				Nombre (referencia)	Matriz Presentación	Concentración ^a (μmol/L)	Material de referencia	Método de referencia	
ABBOTT DIAGNOSTICS	AEROSET® System ARCHITECT cSystems	Jaffé Cinético	CREATININE (3L81)	MULTICONSTITUENT CALIBRATOR (1E65)	SH LÍQUIDO	73; 435	967	IDMS	MDRD-IDMS CKD-EPI
		Enzimático (creatininasa)	MULTIGENT CREATININE (Enzymatic) (8L24)	MULTIGENT Clin Chem Cal (6K3010)	SH LIOFILIZADO	347,6	967	IDMS	MDRD-IDMS CKD-EPI SCHWARTZ MODIFICADA
	SYNCHRON LX® Systems UniCel® DxC 800/600 System	Jaffé Cinético	CREm (472525)	AQUA CAL 1 (471288)	AC LÍQUIDO	81; 703	914a ^b	-	MDRD SCHWARTZ
				AQUA CAL 2 (471291)			967 ^c	IDMS ^d	MDRD-IDMS CKD-EPI
	SYNCHRON® CX Delta Systems, CX®CE, CX9 ALX Systems. UniCel® DxC 600/800 System(s)	CR-S (A40920)		SYNCHRON CX® CALIBRATORS 1, 2 (BK-465908D, BK465909D)	AC LÍQUIDO	79; 709	967	IDMS	MDRD-IDMS CKD-EPI
		CRE3 (443340)				85; 705	N.C ^d	N.C ⁵	MDRD-IDMS CKD-EPI
	SYNCHRON® UniCel® DxC Systems SYNCHRON® CX	Enzimático (creatininasa)	CR-E (A60298)	AQUA CAL 1 (471288)	AC LÍQUIDO	85; 705	967	IDMS	MDRD-IDMS CKD-EPI SCHWARTZ MODIFICADA
				AQUA CAL 2 (471291)					
	AU 400 / 480 / 600 / 640 / 680 / 2700 / 2700 plus / 5400	Jaffé Cinético	CREATININE (OSR6578)	SYNCHRON CX® CALIBRATORS 1, 2 (BK-465908D, BK465909D)	SH. LIOFILIZADO	230	909b	-	MDRD SCHWARTZ
		Jaffé Cinético Compensado (-18 μmol/L)	CREATININE (OSR6178)	BECKMAN COULTER SYSTEM CALIBRATOR (66300)		236	967	IDMS	MDRD-IDMS CKD-EPI
		Enzimático (creatininasa)	CREATININE ENZYMATIC (OSR61204)			221	967	IDMS	MDRD-IDMS CKD-EPI SCHWARTZ MODIFICADA
ROCHE DIAGNOSTICS	Hitachi 917 Modular Analytic D/P Cobas c311 / c501 / c502 Cobas c701 / c702	Enzimático (Creatininasa)	CREA-plus 11775685 11875566/ 82			338	-		MDRD-IDMS CKD-EPI SCHWARTZ MODIFICADA
			CREP2 (03263991190)	C.f.a.s (10759350190)	SH LIOFILIZADO	(3,08) [*]			
	íNTEGRA 400/800		CREP2 (05168589190)			338	-		
			CREP2 (03263991190)			(3,08) [*]			
	Hitachi 917 Modular Analytic D/P. Cobas c311 / c501 / c502 Cobas c701 / c702	Jaffé Cinético Compensado (-26 μmol/L)	CREA (11875418 11929941/63)			338	-		
			CREJ2 (04810716190)			(2,92) [*]			
	Cobas c711		CREJ2 (05168597190)			359	-		
			CREJ2 (04931289022)			(5,1) [*]			
	INTEGRA 400/800		CREJ2 (04810716190)			359	-		
						(5,1) [*]			

Tabla 3 (Continuación)

IDV	ANALIZADOR	MÉTODO	REACTIVO (referencia)	CALIBRADOR			TRAZABILIDAD		ECUACIÓN	
				Nombre (referencia)	Matriz Presentación	Concentración ^a ($\mu\text{mol/L}$)	Material de referencia	Método de referencia		
SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS	Dimension RxL, ExL, Xpand	Jaffé Cinético	CREA (DF33A)	CHEM 1 Cal (DC18A y B)	SB LIOFILIZADO	999; 1971 (1%)*	914	ID-GCMS	MDRD SCHWARTZ	
		Enzimático (Creatininasa)	EZCR (DF2703)	CHEM 1 CAL (DC18B)	SB LIOFILIZADO	972; 1945	914 / 967 (FACTOR ^e)	ID-GCMS	MDRD-IDMS CKD-EPI (CON FACTOR DE AJUSTE) MDRD-IDMS CKD-EPI SCHWARTZ MODIFICADA	
	Dimension VISTA® 1500/ 500	Jaffé Cinético	CREA (K1033)	CHEM 1 CAL (KC110)	SB LIOFILIZADO	1909 (1,62%)*	914	ID-GCMS	MDRD SCHWARTZ	
		Enzimático (Creatininasa)	ECREA (K1270)	ECREA CAL (KC270)	SB LÍQUIDO	84, 1768	914 / 967	ROCHE- CREA-plus	MDRD-IDMS CKD-EPI (CON FACTOR DE AJUSTE) MDRD-IDMS CKD-EPI SCHWARTZ MODIFICADA	
	ADVIA® 1200/ 1650/ 1800/ 2400	Jaffé Cinético sin corrección de blanco	CREAT (03039070)	CALIBRADOR BIOQUÍMICO (09784096)	SB LIOFILIZADO	710	914a/909b	IDMS	MDRD SCHWARTZ	
		Jaffé Cinético con corrección de blanco y Compensado (-26 $\mu\text{mol/L}$)	CREA_2 (03039070)			784	967	IDMS	MDRD-IDMS CKD-EPI	
		Jaffé Cinético con corrección de blanco y Compensado (-26 $\mu\text{mol/L}$) Reactivo concentrado	CREA_2c (06860515)			784	967	IDMS	MDRD-IDMS CKD-EPI	
		Enzimático (Creatininasa)	ECRE_2 (04992596)			756	967	IDMS	MDRD-IDMS CKD-EPI SCHWARTZ MODIFICADA	
ORTHO-CLINICAL DIAGNOSTICS	VITROS 250 / 350 / 950	Enzimático (Creatininasa)	CREA (6802584)	CALIBRATOR KIT 1 (188 2208)	[1,0]SB LIOFILIZADO	44; 133; 1167	914	IDMS	MDRD-IDMS CKD-EPI SCHWARTZ MODIFICADA	
	VITROS 5,1FS		GEN \geq 60					HPLC	CKD-EPI SCHWARTZ MODIFICADA	
ORTHO-CLINICAL DIAGNOSTICS	VITROS 5600 Integrated System	Química seca	CREA (8141947)					HPLC		
	VITROS DT60/ 60II		CRSC DT (N.C.)	DT CALIBRATOR KIT (N.C.)	27; 619; 371; 1167	914		IDMS		
			CRSC DT (6802721)							
			GEN 60							

Tabla 4 Imprecisión y error sistemático de los procedimientos de medida de creatinina

IDV	ANALIZADOR	MÉTODO	REACTIVO (referencia)	IMPRECISIÓN			ERROR SISTEMÁTICO	
				Material (Protocolo)	Concentración (μmol/L)	CV TOTAL (%)	Material de referencia	Procedimiento de medida de referencia
ABBOTT DIAGNOSTICS ¹	AEROSET® System ARCHITECT cSystems	Jaffé cinético Enzimático (creatininasa)	CREATININE (3L81)	CONTROL (EP5-A2)	106	4.95	SRM 967	Método de picrato alcalino comercial
			MULTIGENT CREATININE (8L24)		57 162	3.17 1.72	-	Método enzimático comercial
	SYNCHRON LX® Systems UniCel® DxC 600/800 System SYNCHRON® CX Delta Systems, CX®CE, CX9 ALX Systems. SYNCHRON® UniCel® DxC Systems SYNCHRON® CX AU 400 / 480 / 600 / 640 / 680 / 2700 / 2700 plus / 5400	Jaffé Cinético	CREm (472525)	CONTROL (EP5-T2)	53	8.2	-	CREm en SYNCHRON LX® Systems vs UniCel® DxC 800 System
			CR-S (A40920)	SUERO (EP5-A)	53	9.5	-	Método de referencia de IDMS
			CRE3 (443340)	CONTROL (EP5-T2)	53	7.4	-	Método de referencia de IDMS
			CR-E (A60298)	CONTROL SUERO (EP5-A2)	56 132	2.5 0.9	-	Método de creatinina enzimática
			Jaffé Cinético	CREATININE (OSR6578)	-	-	-	-
	VITROS 950 VITROS 250/350 VITROS 5,1 FS VITROS 5600 Integrated System VITROS 950 VITROS 250/350 VITROS 5,1 FS VITROS 5600 Integrated System VITROS DT60/60II	Enzimático (creatininasa) «Química seca»	CREATININE ENZYMATIC (OSR61204)	SUERO	105 153	2.00 1.62	-	CREATININE (OSR6578) en AU 2700
			CREA (680 2584)	CONTROL (EP5)	62	2,3	-	Método de creatinina enzimática comercializado y con trazabilidad a IDMS
			GEN≥ 60		33; 83 33; 84 36; 82 77	4.1; 1.9 2.6; 1.3 4.8; 2.1 2,9	-	Método de creatinina enzimática comercializado
			CREA (814 1947)	CONTROL (EP5)	75 79	2.2 2.5	-	VITROS 950: HPLC de la misma casa comercial con equivalencia a CG-IDMS. El resto de analizadores comparación a VITROS 950
				CONTROL (EP5-A2)	106 88	1.8 3.0	-	VITROS 750 VITROS 750 VITROS 950 VITROS 5,1 FS
Ortho Clinical Diagnostics, Inc.	Hitachi 917 Modular Analytic D/P Cobas c311 / c501 / 502	Enzimático (Creatininasa)	CRSC DT (N.C.)	CONTROL (EP5)	110	1.3	-	VITROS 950
			CRSC DT (680 2721) GEN≥ 60	CONTROL (EP5-A2)	65	2,3	-	VITROS 950 HPLC Con equivalencia a CG-IDMS HPLC
ROCHE DIAGNOSTICS			CREA-plus (11775685 11875566 / 82)	SUERO	136	2,1	-	
			CREP2 (03263991190)	CONTROL	95	1,4	-	Método CREP2 en Hitachi 917

Tabla 4 (Continuación)

SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS	Cobas c701 / c702		CREP2 (05168589190)	CONTROL	96	1,4	-	Método CREP2 en Cobas c501
	INTEGRA 400 / 800		CREP2 (03263991190)	CONTROL	92	1,3	-	Método CREP2 en Hitachi 917
	Hitachi 917 Modular Analytic D/P.	Jaffé Cinético Compensado (-26 µmol/L)	CREA (11875418 11929941/63)	SUERO	96	2,3	-	Método CREP2 en Hitachi 917
	Cobas c311 / c501/ c502/ Cobas c701 / c702		CREJ2 (04810716190)	CONTROL	105	3,5	-	Método CREJ2 en Hitachi 917 y en Modular P
	Cobas C711		CREJ2 (05168597190)	CONTROL	95	2,2	-	Método CREJ2 en Cobas c501
	INTEGRA 400 / 800		CREJ2 (04931289022)	CONTROL	101	3,5	-	N.C.
	Dimension RxL, ExL, Xpand	Jaffé Cinético	CREJ2 (04810716190)	CONTROL	65	2,8	-	Método CREP2 en Integra 400/800
	Dimension VISTA® 1500/500	Enzimático (Creatininasa)	CREA (DF33A)	SUERO (EP5-A2)	82	2,8	-	Beckman Cx®7 y Kodak Ektachem®
	Dimension VISTA® 1500/500	Jaffé Cinético	CREA (K1033)	CONTROL (EP5-A2)	79	2,5	-	ID-GC/MS
	Dimension VISTA® 1500/500	Enzimático (Creatininasa)	ECREA (KC270)	SUERO (EP5-A2)	92, 137	2,0; 1,5	-	ID-GC/MS
HORIBA MEDICAL	Dimension VISTA® 1500/500	Jaffé Cinético sin corrección de blanco Jaffé Cinético Compensado (-26 µmol/L)	CREAT (03039070)	CONTROL (EP5-A2)	70	3,4	-	HPLC
	Dimension VISTA® 1500/500	Jaffé Cinético sin corrección de blanco Jaffé Cinético Compensado (-26 µmol/L)	CREA.2 (03039070)	SUERO (EP5-A2)	186	4,0	-	Dimension® RxL (EP9-A2)
	Dimension VISTA® 1500/500	Jaffé Cinético sin corrección de blanco Jaffé Cinético Compensado (-26 µmol/L)	CREA.2 (03039070)	SUERO (EP5-A2)	53, 139	4,4; 2,4	-	Dimension® RxL (EP9-A2)
	Dimension VISTA® 1500/500	Jaffé Cinético sin corrección de blanco Jaffé Cinético Compensado (-26 µmol/L)	CREA.2 (03039070)	SUERO (EP5-A2)	159	3,8	-	ID-GC/MS
	Dimension VISTA® 1500/500	Jaffé Cinético sin corrección de blanco Jaffé Cinético Compensado (-26 µmol/L)	CREA.2 (03039070)	SUERO (EP5-A2)	123 (ADVIA 1200)	2,8	-	Método CREA..2 en distintas plataformas ADVIA y con método de referencia IDMS
	Dimension VISTA® 1500/500	Jaffé Cinético sin corrección de blanco Jaffé Cinético Compensado (-26 µmol/L)	CREA.2 (03039070)	SUERO (EP5-A2)	135 (ADVIA 1655/1800)	5,7	-	Método CREA..2 en distintas plataformas ADVIA y con método de referencia IDMS
	Dimension VISTA® 1500/500	Jaffé Cinético sin corrección de blanco Jaffé Cinético Compensado (-26 µmol/L)	CREA.2 (03039070)	SUERO (EP5-A2)	142 (ADVIA 2400)	3,7	-	Método CREA..2 en distintas plataformas ADVIA y con método de referencia IDMS
	Dimension VISTA® 1500/500	Jaffé Cinético Compensado (-26 µmol/L) Reactivo concentrado	CREA.2c (06860515)	SUERO (EP5-A2)	156 (ADVIA 1200)	2,9	-	Método CREA..2 en distintas plataformas ADVIA y con método de referencia IDMS
	Dimension VISTA® 1500/500	Jaffé Cinético Compensado (-26 µmol/L) Reactivo concentrado	CREA.2c (06860515)	SUERO (EP5-A2)	142 (ADVIA 1650/1800)	3,2	-	Método CREA..2 en distintas plataformas ADVIA y con método de referencia IDMS
	Dimension VISTA® 1500/500	Jaffé Cinético Compensado (-26 µmol/L) Reactivo concentrado	CREA.2c (06860515)	SUERO (EP5-A2)	140 (ADVIA 2400)	3,7	-	Método CREA..2 en distintas plataformas ADVIA y con método de referencia IDMS
HORIBA MEDICAL	ABX Pentra 400 / Pentra C200	Jaffé Cinético	Creatinine120 CP (A11A01868)	SUERO (EP5-A)	145 (ADVIA 1200)	7,8	-	Método CREA..2 en distintas plataformas ADVIA y con método de referencia no especificado
	ABX Pentra 400 / Pentra C200	Jaffé Cinético	Creatinine120 CP (A11A01868)	CONTROL (EP5-A)	77 (ADVIA 1655/1800)	6,4	-	Reactivos comerciales no especificados (EP9-A2)
	ABX Pentra 400 / Pentra C200	Enzimático (Creatininasa)	Enzymatic Creatinine CP (A11A01907)	SUERO (EP5-A)	160 (ADVIA 2400)	10,3	-	Reactivos comerciales no especificados (EP9-A2)
	ABX Pentra 400 / Pentra C200	Enzimático (Creatininasa)	Enzymatic Creatinine CP (A11A01907)	CONTROL (EP5-A)	114	2,2	-	Reactivos comerciales no especificados (EP9-A2)

Tabla 5 Intervalos de referencia de creatinina según fabricante en función de método-analizador

IDV	ANALIZADOR	MÉTODO	REACTIVO (referencia)	VALORES DE REFERENCIA		
				HOMBRES µmol/L (mg/dL)	MUJERES µmol/L (mg/dL)	NIÑOS µmol/L (mg/dL)
ABBOTT DIAGNOSTICS	AEROSET® System ARCHITECT cSystems	Jaffé Cinético	CREATININE (3L81)	64-111 ¹ (0,72-1,25)	50-98 ¹ (0,57-1,11)	N.C.
		Enzimático (creatininasa)	MULTIGENT CREATININE (8L24)	64-104 ² 0,73-1,18	49-90 ² 0,55-1,02	N.C.
BECKMAN- COULTER	SYNCHRON LX® Systems UniCel® DxC 800/600 System SYNCHRON® CX Delta Systems, CX®CE, CX9 ALX Systems. SYNCHRON® UniCel® DxC/LX Systems SYNCHRON® CX AU 400 / 480 / 600 / 640 / 680 / 2700 / 2700 plus / 5400	Jaffé Cinético	CREm (472525) CR-S (A40920) CRE3 (443340)	80-115 ⁴ 0,9-1,3	53-97 ⁴ 0,6-1,1	N.C.
		Enzimático (creatininasa)	CR-E (A60298)	44-94 ³ 0,5-1,06	64-115 ³ 0,72-1,31	N.C.
ROCHE DIAGNOSTICS	Hitachi 917 Modular Analytic D/P Cobas c311 / c501/ c502	Jaffé Cinético Compensado (-18 µmol/L)	CREATININE (OSR6578)	74-125 ⁶ 0,84-1,44	58-96 ⁶ 0,66-1,09	Neonato: 45-105 (0,5-1,2) Bebé: 35-62 (0,4-0,7) Niño: 45-105 (0,5-1,2)
		Enzimático (Creatininasa)	CREATININE ENZYMATIC (OSR61204)	59-104 ⁷ 0,67-1,17	45-84 ⁷ 0,51-0,95	Neonato: 27-87 (0,31-0,98) Bebé: 14-34 (0,16-0,39) Niño: 26-38 (0,26-0,77) Neonato: 22-90 (0,26-1,01) 2m<3a: 11-34 (0,15-0,37) 3-15a: 21-65 (0,24-0,73)
	Cobas c702 / c702 INTEGRA 400 / 800	Enzimático (Creatininasa)	CREA-plus (11775685 11875566/ 82) CREP2 (03263991190)	59-104 ⁶ 0,67-1,17	45-84 ⁶ 0,51-0,95	N.C. Neonatos (prematuros) 29-87 (0,33-0,98) Neonatos (a término) 27-77 (0,31-0,88) 2-12 meses: 14-34 (0,16-0,39) 1-3 años: 15-31 (0,18-0,35) 3-5 años: 23-37 (0,26-0,42) 5-7 años: 25-42 (0,29-0,47) 7-9 años: 30-47 (0,34-0,53) 9-11 años: 29-56 (0,33-0,64) 11-13 años: 39-60 (0,44-0,68) 13-15 años: 40-68 (0,46-0,77)
		Hitachi 917 Modular Analytic D/P.	CREA (11875418 11929941/63)	62-106 ⁶	44-80 ⁶	Neonatos (prematuros) 25-91 (0,29-1,04) Neonatos (a término) 21-75 (0,24-0,85)
	Cobas c311 / c501/ c502 Cobas c701 / c702 Cobas c711 INTEGRA 400/800	Compensado (-26 µmol/L)	CREJ2 (04810716190)	0,70-1,20	0,50-0,90	2-12 m: 15-37 (0,17-0,42) 1-3 años: 21-36 (0,24-0,41) 3-5 años: 27-42 (0,31-0,47) 5-7 años: 28-52 (0,32-0,59) 7-9 años: 35-53 (0,40-0,60) 9-11 años: 34-65 (0,39-0,73) 11-13 años: 46-70 (0,53-0,79) 13-15 años: 50-77 (0,57-0,87)
			CREJ2 (04931289022)			
			CREJ2 (04810716190)			

Tabla 5 (Continuación)

SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS	DIMENSION RxL / ExL / Xpand	Jaffé Cinético	CREA (DF33A) CREA (DF33A) (CON FACTOR DE AJUSTE)	71-115 ⁹ 0,8-1,3 N.C.	53-88 ⁹ 0,6-1,0	N.C.
		Enzimático (Creatininasa)	EZCR (DF270B)	59-104 ⁶ 0,67-1,17 53-115 ¹⁰	45-84 ⁶ 0,51-0,95	
		Jaffé Cinético	CREA (K1033)	0,6-1,3		
	DIMENSION VISTA® 500 / 1500		CREA (K1033) (CON FACTOR DE AJUSTE)	N.C.		
		Enzimático (Creatininasa)	ECREA (K1270)	59-104 ⁶ 0,67-1,17	45-84 ⁶ 0,51-0,95	N.C.
		Jaffé Cinético sin corrección de blanco	CREAT (03039070)	80-115 ⁵ 0,9-1,3	53-97 ⁵ 0,6-1,1	N.C.
		Jaffé Cinético con corrección de blanco y Compensado (-26 µmol/L)	CREA_2 (03039070)	62-115 ⁴ 0,7-1,3	44-97 ⁴ 0,5-101	N.C.
		Jaffé Cinético con corrección de blanco y Compensado (-26 µmol/L)	CREA_2c (06860515)	62-115 ⁴ 0,7-1,3	44-97 ⁴ 0,5-101	N.C.
		Reactivos concentrados				
		Enzimático (Creatininasa)	ECRE_2 (04992596)	80-115 ⁵ 0,9-1,3	53-97 ⁵ 0,6-1,1	N.C.
	ADVIA® 1200 / 1650 / 1800 /2400	Enzimático (Creatininasa)	CREA	58-110 ¹¹ 0,66-1,25	46-92 ¹¹ 0,52-1,04	N.C.
		Química seca	GEN ≥ 60 (6802584)	71-133 ¹² 0,8-1,5	62-106 ¹² 0,7-1,2	N.C.
		Jaffé Cinético	CRSC DT	58-110 ¹¹ 0,66-1,25	46-92 ¹¹ 0,52-1,04	N.C.
		Química seca	GEN ≥ 60 (6802721)	71-133 ¹² 0,8-1,5	62-106 ¹² 0,7-1,2	N.C.
			CREA	71-133 ¹² 0,8-1,5	62-106 ¹² 0,7-1,2	N.C.
ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	VITROS 250 / 350 / 950 VITROS 5,1FS VITROS 5600 Integrated System VITROS 60II	Enzimático (Creatininasa)	CRSC DT	58-110 ¹¹ 0,66-1,25	46-92 ¹¹ 0,52-1,04	N.C.
		Química seca	GEN ≥ 60 (6802721)	71-133 ¹² 0,8-1,5	62-106 ¹² 0,7-1,2	N.C.
		Jaffé Cinético	Creatinine120 CP (A11A01868)	71-117 ⁴ 0,8-1,3	53-106 ⁴ 0,6-1,2	N.C.
		Enzimático (Creatininasa)	Enzymatic Creatinine CP (A11A01907)	55-96 ⁵ 0,62-1,10	40-66 ⁵ 0,45-0,75	N.C.
HORIBA MEDICAL	Penra 400/ Penra C200					

N. C.: Información no disponible

¹Estudio propio (adultos sanos, 120 hombres y 120 mujeres)²Junge W, Wilke B, Halabi A, et al. Determination of reference intervals for serum creatinine, creatinine excretion and creatinine clearance with an enzymatic and a modified Jaffé method. *Clin Chim Acta* 2004;344:137---48.³Tietz, N. W., Clinical Guide to Laboratory Tests, 2nd Edition, W. B. Saunders, Philadelphia, PA (1990).⁴Tietz, N. W., Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd Edition, W. B. Saunders, Philadelphia, PA (1995).⁵Wu AHB. *Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests*, 4th editions, Saunders Elsevier, St. Louis, MO: 2006:316.⁶Mazzuchi BC, Peake MJ, Ehrhard V.; Reference range and method comparison studies for enzymatic and Jaffe creatinine assays in plasma and serum and early morning urine. *Clin. Lab.* 2000; 46: 53-55. Schlebusch H, Liappis N, Klein G. Creatinine and ultrasensitive CRP: Reference intervals from infancy to childhood. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2001; 39 Special supplement pp S1-S448, May 2001. P0-T042.⁷Painter PC, Cope JY, Smith JL. Reference information for the clinical laboratory. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry*. Philadelphia:WB Saunders Company, 1999;1809pp.Soldin SJ, Brugnara C, Wong EC, eds. *Pediatric Reference Ranges*. 4th ed. AACC Press, 2003:71-72.⁸Cerriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queraltó J, Kairisto V, Panteghini M. Reference intervals for serum creatinine concentrations: Assessment of available data for global application. *Clin Chem.* 2008; 54(3): 559-566.⁹Estudio propio: 71 hombres (19-72a) y 129 mujeres (19-72a)¹⁰Gadsden RH and Phelps CA. A Normal Range Study of Amylase in Urine and Serum on the aca®, Dupont Company, Wilmington, DE (March 1978).¹¹Estudio propio (adultos sanos, 180 hombres y 180 mujeres).¹²Estudio propio (adultos sanos, 105 hombres y 90 mujeres).

Programas de control externo de la calidad

Actualmente, en la Comunidad Europea, la mayoría de materiales empleados en los programas de control de calidad externo no son comutables ni tienen un valor asignado mediante un procedimiento de medida de referencia. Una excepción es el programa GFR investigations, promovido por la United Kingdom National External Quality Assessment Service, vigente desde el año 2005³³ y en el que, mensualmente 3 especímenes de suero humano (valorados por IDMS) son procesados por los laboratorios participantes con objeto de calcular factores de ajuste, específicos para cada método, que serán utilizados por los laboratorios para armonizar los valores de estimación del FG obtenidos. Recientemente, el Comité de Garantía de la Calidad de la SEQC ha puesto en marcha un programa piloto de características similares.

Laboratorios clínicos

Durante el periodo 2010-2011 la CFR-SEQC ha realizado una encuesta para conocer el grado de implementación de las ecuaciones de estimación del FG en los laboratorios españoles. De los 268 laboratorios que han contestado el 88% utiliza una ecuación de estimación del FG, siendo MDRD y MDRD-IDMS las más utilizadas (61 y 32% respectivamente). La mayor implementación de la ecuación de MDRD respecto a MDRD-IDMS contrasta con el porcentaje de utilización de métodos de creatinina estandarizados en nuestro país (según datos procedentes del PGCLC del 2010). El 44% de los laboratorios informan del FG siempre que se solicita la medida de creatinina y un 54% solo si este se solicita. Un aspecto preocupante es el que el 50,4% de los laboratorios informan el resultado de FG con el valor obtenido, independientemente del mismo, no siguiendo las recomendaciones de informar como «> 60 mL/min/1,73 m²» aquellos valores que cumplen esta condición. Este aspecto puede acarrear errores en la interpretación de los resultados y consecuencias no deseables.

Conclusiones

La creatinina continúa siendo el pilar básico para la evaluación de la función renal. Sus limitaciones son bien conocidas y en los últimos años se han puesto en marcha mecanismos para minimizarlas. De estos, el fundamental y el que se encuentra más avanzado es el realizado por los organismos internacionales y por la industria para alcanzar la estandarización de los procedimientos de medida y así disminuir la alta variabilidad de resultados existente entre métodos y laboratorios. En este proceso es crucial contar con la comutabilidad del material de calibración empleado en los métodos de rutina para garantizar la transferibilidad de los resultados, independientemente del método y del laboratorio donde se haya realizado la determinación.

La estandarización está prácticamente generalizada, pero las recomendaciones sobre las especificaciones de calidad analítica de los métodos no quedan claramente explicitadas en los folletos de los reactivos de las diferentes firmas de DIV; esto último también ocurre con la información referente a la comutabilidad del material de calibración, por lo que consideramos necesario que la industria de DIV,

además de seguir las recomendaciones establecidas por los organismos internacionales mantenga la transparencia necesaria para que los datos que avalan el cumplimiento de las mismas estén fácilmente disponibles para todos los usuarios de sus reactivos comerciales.

Otro punto débil es la especificidad de los procedimientos de medida. Es necesario que la industria y los usuarios nos decantemos por procedimientos de medida más específicos, al igual que ya hemos hecho con otras magnitudes (glucosa, colesterol, etc.) donde los procedimientos enzimáticos se han generalizado. Los resultados preliminares del estudio sobre interferencias que, en la actualidad, está desarrollando el LWG-NKDEP muestran que ningún método está libre de estas y que la decisión de utilizar un método enzimático o un método Jaffé puede no ser tan simple y estar condicionada por las características de la población en que vaya a realizarse la prueba²⁷. Es interesante la sugerencia realizada por esta organización de introducir un panel definido de interferentes que fuese utilizado por la industria para sus diferentes combinaciones métodos-instrumentos.

Es necesario establecer intervalos de referencia para los nuevos métodos estandarizados y aquí es muy importante la especificidad del método que se utilice para su desarrollo, sobre todo a niveles bajos de concentración de creatinina³⁴.

Los profesionales del laboratorio clínico, debemos conocer las limitaciones del método en uso en nuestro laboratorio, abandonar los métodos no trazables a IDMS y optar por aquellos que sí tienen verificada su trazabilidad. La inclusión en el informe del laboratorio, junto a los resultados de creatinina, de la ecuación de estimación del FG adecuada evitará errores de selección de la misma por parte de los clínicos. Igualmente, es nuestra responsabilidad verificar que los criterios establecidos en las recomendaciones sobre especificaciones de la calidad se cumplan.

Por último, la evaluación final del cumplimiento de las recomendaciones establecidas solo se podrá realizar a partir de los programas de evaluación externa de la calidad, siendo condición indispensable que el material empleado sea suero humano. El uso de materiales comutables aportaría información tanto a los laboratorios participantes como a la industria de DIV y a las organizaciones profesionales implicadas en el proceso de estandarización. Consideramos que dada la importancia del tema sería necesario introducir estos materiales aunque fuese con una periodicidad inferior a la de los materiales tradicionales de manera que se pudiera asumir el esfuerzo económico y nos permitiera evaluar la trazabilidad y/o la armonización entre los diferentes grupos de procedimientos de medida.

En definitiva, con la implementación de la cadena de trazabilidad, aunque se da un paso muy importante, no se resuelven todo los problemas asociados a la medida de la creatinina, ya que no es suficiente para compensar la falta de especificidad o la imprecisión de los métodos comerciales. Además es necesario que esta trazabilidad esté establecida con materiales de referencia comutables para así garantizar la armonización de los resultados.

Conflito de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

La CFR de la SEQC agradece a las firmas de diagnóstico in vitro consultadas (Abbott Diagnostics, Siemens Healthcare Diagnostics, Roche Diagnostics, Ortho-Clinical Diagnostics, Beckman Coulter y Horiba Medical) su colaboración en la aportación de la información utilizada para la elaboración de este manuscrito.

Bibliografía

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-266.
2. Caring for Australasians with Renal Impairment. Chronic Kidney Disease Guidelines: Evaluation of renal function [Actualizado 14 Nov 2011; consultado 19 Nov 2011]. Disponible en: http://www.cari.org.au/ckd_evaluation_function_list.php
3. Levey A, Eckardt K, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67: 2089-100.
4. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, et al. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones de estimación del filtrado glomerular en adultos. Documento de Consenso Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular y Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*. 2006;26:658-65.
5. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, September 2008. [Actualizado 30 Mar 2010; consultado 19 Nov 2011]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12069/42116/42116.pdf>
6. Taal M, Tomson C. Clinical Practice Guidelines for the Care of Patients with Chronic Kidney Disease. UK Renal Association Clinical Practice Guidelines. [consultado 1 Nov 2011] Disponible en: http://www.renal.org/pages/media/download_gallery/CKDfinalMar07.pdf
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of chronic kidney disease. National guideline 103 [Actualizado 16 Sept 2011; consultado 1 Nov 2011] Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/103/index.html>
8. National Kidney Disease Education Program (NKDEP) Laboratory Working Group (LWG) Meeting. AACC Annual Meeting – Anaheim, CA – July 28, 2010 [Actualizado 31 Ene 2011; consultado 1 Nov 2011]. Disponible en: http://www.nkdep.nih.gov/about/workinggroups/07282010.lab_meeting.htm
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. Levey A, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11 Suppl:A08028.
11. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12.
12. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58:259-63.
13. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kassel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20: 629-37.
14. 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.
15. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: The estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem*. 1986;23 Pt 1: 1-25.
16. Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine - current status and future goals. *Clin Biochem Rev*. 2006;27: 173-84.
17. Delanaye P, Cavalier E, Maillard N, Krzesinski JM, Mariat C, Cristol JP, et al. La créatinine: d'hier à aujourd'hui. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2010;68:531-43.
18. Weber JA, Van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem*. 1991;37:695-700.
19. Perrone R, Madias N, Levey A. Serum creatinine as an index of renal function: New insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992;38:1933-53.
20. Panteghini M, Division IS. Enzymatic assays for creatinine: Time for action. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46: 567-72.
21. 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.
22. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. XXXI programa de garantía externa de la calidad de bioquímica (suero). [consultado 1 Nov 2011] Disponible en: <http://www.concal.org/k3/docs/2010/ANUAL/suero.pdf>
23. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM, et al. Creatinine measurement: State of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:297-304.
24. Development of reference methods and reference materials for clinical diagnostic markers [consultado 1 Nov 2011] Disponible en: <http://www.nist.gov/mml/analytical/organic/clindiagnosticmarkers.cfm>
25. National Kidney Disease Education Program (NKDEP). Laboratory professionals. Commutability Study of Creatinine Reference Materials. [Actualizado 11-04-2011; consultado 1 Nov 2011]. Disponible en: <http://nkdep.nih.gov/labprofessionals/commutabilitystudy.htm>
26. Thienpont L, Franzini C, Kratochvila J, Middle J, Ricós C, Siekmann L, et al. Analytical quality specifications for reference methods and operating specifications for networks of reference laboratories. Discussion paper from the members of the external quality assessment (EQA) working group b1) on target values in EQAS. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1995;33: 949-57.
27. Serum creatinine method specificity (interactive workshop), Neil Greenberg (chair, IFCC WG-GFRA), Ortho-Clinical Diagnostics, inc. [consultado 1 Nov 2011]. Disponible en: <http://www.nkdep.nih.gov/about/workinggroups/07282010labmeeting.htm>
28. Miller WG. Specimen materials, target values and commutability for external quality assessment (proficiency testing) schemes. *Clin Chim Acta*. 2003;327:25-37.
29. Ross JW, Miller WG, Myers GL, Praestgaard J. The accuracy of laboratory measurements in clinical chemistry: A study of 11 routine chemistry analytes in the College of American Pathologists chemistry survey with fresh frozen serum, definitive methods, and reference methods. *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122:587-608.
30. Carobene A, Ferrero C, Ceriotti F, Modenese A, Besozzi M, De Giorgi E, et al. Creatinine measurement proficiency testing:

- Assignment of matrix-adjusted ID- GCMS target values. *Clin Chem*. 1997;43:1342-7.
31. Ricós C, Juvany R, Alvarez V, Jiménez CV, Perich C, Minchinela J, et al. Commutability between stabilized materials and fresh human serum to improve laboratory performance. *Clin Chim Acta*. 1997;263:225-38.
32. Estimation of total analytical error for clinical laboratory methods; approved guideline. NCCLS document Ep 21-a., Vol., 2003.
33. United Kingdom National External Quality Assessment Service. GFR investigation [consultado 1 Nov 2011] Disponible en: <http://www.ukneqas.org.uk/content/PageServer.asp?S=795336286&C=1252&Type=N&AID=16&SID=34>
34. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queralto J, Kairisto V, et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations: Assessment of available data for global application. *Clin Chem*. 2008.