

## Trabajo completo

Influencia del uso de diferentes formas de medir la Creatinina en los laboratorios de la provincia de Entre Ríos. Su impacto en la implementación del Programa Nacional de Prevención de la Enfermedad Renal

RECIBIDO: 17/05/2016

REVISION: 28/07/2016

ACEPTADO: 09/08/2016

**Bergara; M. B.\* • Torres; M. L.\*\***

Colegio de Bioquímicos de Entre Ríos- Programa de Control de Calidad Externo Co.B.E.R. UNC. FCQ. Carrera de Especialización en Química Clínica

\*Bioquímica. Coordinadora del Programa de Control de Calidad Externo del Colegio de Bioquímicos de Entre Ríos. Bioquímica del Laboratorio de Urgencias del Hospital San Martín de Paraná. E.R.

\*\* Bioquímica. Especialista en Química Clínica con orientación en Nefrología y Medio interno. Encargada del Sector de Nefrología y Medio Interno del Servicio de Bioquímica del Hospital Córdoba. Jefa de Laboratorio de Gea. Docente de la Carrera de Especialización en Química Clínica. FCQ. UNC, España 234 CP 3100- Paraná, Entre Ríos. Tel- Fax 0343-4318110

E-mail: belenbergara@hotmail.com

**RESUMEN:** Por su impacto en la salud pública, detectar precozmente la enfermedad renal es el objetivo de Programas de Salud dirigidos al primer nivel de Atención. En las Guías de Detección de Enfermedad Renal Crónica del Ministerio de Salud, la creatinina aparece en tres índices. Objetivo: evaluar el impacto que podría tener la diferencia de la medición de creatinina por un método y reactivo, el más utilizado en nuestra zona realizándolo de forma manual o automatizada.

No se encontraron diferencias significativas

en el valor consenso obtenido por ambos grupos, pero en el 80% de las encuestas la variabilidad del grupo de autoanalizadores es menor, según el estadístico F es significativa solo en el 25% de los casos. En cuanto al Cálculo del índice de Filtrado Glomerular es necesario implementar estrategias para disminuir los Coeficientes de Variación interlaboratorio ya que puede hacer que se definan situaciones clínicas diferentes para un mismo paciente.

**PALABRAS CLAVES:** creatinina, metodología, enfermedad, renal.

**SUMMARY:** *Influence of different ways to perform creatinin measurement in Laboratories at Entre Ríos Sate. Its impact on the implementation of National Program for the Prevention of Kidney Disease.*

Due to its impact on public health, the early detection of kidney disease it is the objective of many Programs in Primary Attention. Creatinine appears in three parameters In the Health Ministry Detection Guides of Chronic Kidney Disease.

Objetives: assess the potential impact of the difference in the measurement creatinine performed with method and reagent most commonly used in our area, whether manually or automatically.

No significant difference in the consensus

value reached by both groups were found, but in 80 % of surveys variability autoanalyzers group is smaller, while according to F the difference is significant only in 25% of cases.

When talking about the Estimated Glomerular Filtration Rate, It is necessary to implement strategies to reduce interlaboratory CV% as this can cause different clinical situations for the same patient.

**KEY WORDS:** creatinine, methods, disease, kidney.

## Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) impacta fuertemente en los sistemas de salud de todo el mundo y nuestro país no es la excepción. En Argentina, la incidencia de pacientes en diálisis crónica (DC) continúa en aumento, llegando en 2012 a 158 pacientes por millón de habitantes (pmH) en todo el país, habiendo aumentado esta tasa a un ritmo del 1.8% interanual desde 2004 hasta 2012. La Prevalencia en DC también registró permanente aumento desde el año 2004, llegando a una tasa de 668 pmH en 2012, con crecimiento interanual 2004-2012 del 2.5 % (1).

Según datos de INCUCAI del año 2012 todas las provincias del Litoral-NEA se encuentran en la zona de baja prevalencia y también es baja la Incidencia en DC en esta región, respecto de los índices en el resto del país. (1).

En la provincia de Entre Ríos en particular la prevalencia de la Insuficiencia Renal

Crónica Terminal (IRCT), es decir pacientes en diálisis crónica (DC) es de 483 pmH, y la incidencia es de 134 pmH (Fuente: Sistema Nacional de Información INCUCAI-CUCAIER Diciembre de 2014).

En Europa, la incidencia anual de la IRCT, se ha duplicado durante la última década para alcanzar aproximadamente 135 nuevos pmH(2).

Se define ERC como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud (3). Los criterios diagnósticos de ERC serán los denominados marcadores de daño renal (albuminuria elevada, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones electrolíticas, alteraciones estructurales histológicas o en imágenes) o la reducción del filtrado glomerular (FG) por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (4). La duración mayor de tres meses de alguna de estas alteraciones podrá constatarse de

forma prospectiva o bien inferirse de registros previos (4).

Tras la confirmación diagnóstica, la ERC se clasificará según las categorías de Índice de Filtrado Glomerular (IFG) y albuminuria y según la etiología(4).

La reafirmación de considerar un IFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> como definitorio de ERC ha sido objeto de debate, particularmente en sujetos de edad avanzada, dada la reducción del IFG asociada a la edad. Este límite se basa en los resultados del metanálisis del Cronic Kidney Disease Prognosis Consortium (5, 6). Este estudio demostró la asociación de un IFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con los riesgos de mortalidad total, de mortalidad cardiovascular, de progresión de la ERC, de llegada a ERC grado 5 y de fracaso renal agudo tanto en población general como en grupos de riesgo cardiovascular elevado. Además, el riesgo de nefrotoxicidad por fármacos y de complicaciones metabólicas y endocrinológicas aumenta exponencialmente con un IFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (4).

Durante las últimas décadas, la creatinina sérica ha sido el marcador más importante para estimar el IFG. La creatinina es completamente filtrada por la barrera glomerular y no es reabsorbida ni metabolizada por el riñón, si bien es parcialmente secretada por el túbulo contorneado proximal. La secreción tubular aumenta el clearance de creatinina en un 10-20%, llegando a un 50% en casos de ERC avanzada (7).

#### *Metodologías para medir creatinina*

Colorimétricos: Los métodos colorimétricos se basan en la reacción de Jaffé, que data del año 1886 (8). La creatinina reacciona con el ácido pícrico en medio alcalino formando un complejo de color rojo a

una longitud de onda entre 510- 520 nm. La creatinina no es la única que reacciona, por eso es que tiene baja especificidad. Existen interferentes positivos, entre ellos las proteínas, glucosa, acetoacetato, ácido ascórbico y ácido úrico, e interferentes negativos, y de ellos el más importante es la bilirrubina (9). Basado en la reacción de Jaffé, en los métodos colorimétricos, existen dos formas de efectuar la lectura: punto final, en sus dos variantes, con o sin desproteización y cinéticos, que son útiles para minimizar las interferencias positivas. Al efectuar la lectura en autoanalizadores, se permiten múltiples puntos de lectura (9).

Enzimáticos: dentro de los usados en la práctica diaria son los de mayor especificidad, exactitud, precisión y que tienen resultados más comparables al método de referencia. Actualmente existen diferentes métodos enzimáticos disponibles en el mercado: basado en la determinación de sarcosina mediante la hidrólisis de creatinina por acción de la creatininasas y creatinasa y basado en el uso de la enzima creatinina-amidohidrolasa se mide disminución del NADH a 340 nm (9).

Métodos de referencia: no se usan en la práctica clínica, por una cuestión de practicidad, factibilidad y costos, pero es importante que los métodos de rutina estén contrastados con estos. El más utilizado es la cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masa por dilución isotópica (GC-IDMS) y se ha nominado a método de referencia la cromatografía líquida acoplada a Espectrometría de masa por dilución isotópica (LC-IDMS) (9).

Existen ecuaciones para obtener una estimación del IFG a partir de la concentración de creatinina sérica, y de algunas variables demográficas y antropométricas

(edad, sexo, peso, talla y etnia), obviando la necesidad de recoger orina de 24 horas. La ecuación de Cockcroft-Gault fue publicada en 1976 y ha sido habitualmente utilizada en el ajuste de dosis de fármacos (10). La ecuación de MDRD (11) es el resultado de un análisis retrospectivo del estudio «Modification of Diet in Renal Disease». El objetivo fue obtener una ecuación que mejorara la exactitud de la fórmula de Cockcroft-Gault y que fuera una estimación del IFG y no del clearance de creatinina. Se desarrolló a partir de una población de 1.070 individuos adultos, de ambos sexos, con predominio de raza blanca y afectados de enfermedad renal crónica; se utilizó como medida del IFG el clearance con <sup>125</sup>I-otalamato que presentó un valor medio de 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (11). El mismo grupo publicó un año después, una versión abreviada de la fórmula con 4 variables (MDRD-4) que no precisa de la concentración sérica de urea ni albúmina, manteniendo la misma eficacia diagnóstica que la fórmula original, pero de más fácil aplicación (12). El grupo CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ha publicado una ecuación desarrollada a partir de una población de 8.254 individuos a los que se midió el IFG mediante clearance de <sup>125</sup>I-otalamato (media 68 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, DE 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), y que incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza, con distintas versiones en función de la etnia, el sexo y el valor de la creatinina. La ecuación de CKD-EPI mejoró los resultados en cuanto a exactitud y precisión de la ecuación de elección actual MDRD-IDMS (Modification of Diet in Renal Disease-Isotopic Dilution Mass Spectrometry) en especial para valores de filtrado glomerular superior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en un grupo de 3.896 individuos (13).

En los últimos años, se propuso para la estimación del IFG la determinación sérica de proteínas de bajo peso molecular, tales como la cistatina C. Este marcador sería superior a la creatinina ya que no posee ninguna de las limitaciones de esta, tales como su dependencia de la masa muscular, sexo, raza y edad del paciente, además de su baja sensibilidad para detectar cambios leves a moderados en el IFG (14 - 15).

Una barrera importante que limita la implementación general de las ecuaciones que utilizan creatinina para estimar el IFG es el uso de distintos procedimientos de medición de creatinina entre los laboratorios (16). A modo de ejemplo de la preocupación de algunas instituciones vinculadas al tema vemos que la US National Kidney Foundation realizó claras recomendaciones en sus guías de 2002 sobre el uso de valores corregidos de creatinina en la estimación de la IFG con la fórmula de MDRD (17), pero aún queda un largo camino de concientización sobre el impacto real del problema.

Desde el Estado, el Ministerio de Salud de la Nación ha aprobado en el año 2011 las Guías de Práctica Clínica sobre Detección y Prevención de Enfermedad Renal Crónica en adultos en el primer nivel de Atención, en donde la determinación de creatinina, ya sea sérica o urinaria aparece en tres de los índices que recomienda tener en cuenta esta guía (18), y en la provincia de Entre Ríos el Ministerio de Salud ha lanzado el Programa de Prevención de Enfermedad Renal junto a Instituciones como el Colegio de Bioquímicos de Entre Ríos, el CUCAIER y la red de hospitales públicos, en donde promueve el cálculo del IFG (MDRD-4), y su informe a todos los pacientes que tengan la solicitud de creatininemia .

El Colegio de Bioquímicos de Entre Ríos, hace ya más de 25 años ha implementado un Programa de Control de Calidad Externo que es de participación obligatoria para todos los laboratorios de la provincia de Entre Ríos. Analizando sólo los resultados informados por los laboratorios entrerrianos para las diferentes muestras de Control de Calidad Externo (CCEXT), se puede tener una idea bastante acabada de lo que sucede con la determinación de creatinina en particular específicamente en nuestra provincia. Pese a que en el mercado hay una gran cantidad de reactivos disponibles, el 79,5 % de los laboratorios utiliza un misma marca (Wiener Lab). El presente análisis nos permitirá conocer el estado de situación de esta determinación, sabiendo cuanto impacta al implementar estos Programas en el primer nivel de atención, que se basarán en las determinaciones realizadas en los laboratorios de todo el territorio provincial.

El objetivo del trabajo fue evaluar el impacto que podría tener la medición de creatinina por un mismo método y marca de reactivo (el de mayor distribución y uso en la provincia de Entre Ríos) pero de forma manual o automatizada, sobre el cálculo del Índice de Filtrado Glomerular estimado (IFGe) por fórmulas, en Laboratorios de la provincia de Entre Ríos (determinaciones realizadas en muestras de un Programa de Control Externo entre Enero y Diciembre de 2014).

### **Material y Métodos**

Criterios de inclusión: Laboratorios de la provincia de Entre Ríos que realizaron la determinación de Creatinina con método Jaffé cinético y reactivo marca Wiener Lab, con espectrofotómetros o fotocolorímetros con temperatura controlada por sistema

peltier o autoanalizadores de química de cualquier tipo y marca.

Criterios de exclusión: laboratorios que se encuentren fuera de la provincia de Entre Ríos, laboratorios que utilizaron equipos de lectura sin control de temperatura o con control por baño termostatzado externo, laboratorios que utilizaron la metodología Jaffé-cinético pero provista por otro fabricante.

Se realizó un estudio retrospectivo observacional, se utilizó la base de datos del Programa de Control de Calidad Externo del Colegio de Bioquímicos de Entre Ríos, se tomaron valores de creatinina informados por un grupo de laboratorios que realizaron la determinación de creatinina por el método jaffé cinético de marca Wiener usando espectrofotómetro con control de temperatura por peltier (Grupo JCEF) y usando Autoanalizadores de Química (Grupo JCAA). La determinación de creatinina por el método Jaffé cinético marca Wiener (nombre del reactivo: Creatinina cinética AA líquida).

Para el análisis estadístico se utilizaron los programas Med Calc e Infostat para el análisis de los datos. Se utilizó el calculador del IFG de la Sociedad Española de Nefrología para la ecuación MDRD-4 (19), ya que es el índice que se indica en las "Guías de Práctica Clínica sobre Detección y Prevención de Enfermedad Renal Crónica en adultos en el primer nivel de Atención" (18). Se utilizó el estadístico F para comparación de varianzas de los resultados de los dos grupos, siempre dentro de la misma muestra (Test F).

### **Resultados**

Se accedió a la base de datos del Programa de Control de Calidad Externo CoBER del año 2014 con el fin de localizar aquellos laboratorios que realizan la deter-

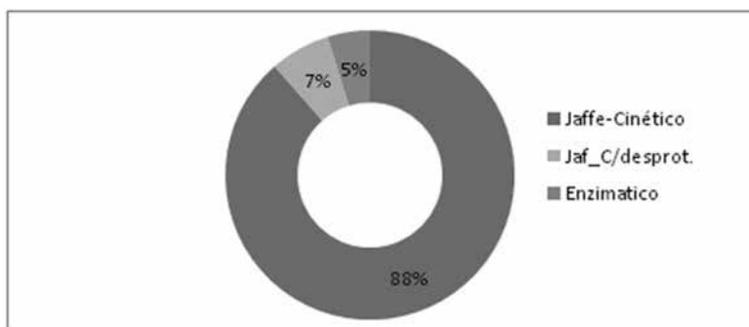
minación de creatinina a las muestras del Programa con el reactivo marca Wiener y la metodología Jaffé-Cinético. De acuerdo a los criterios de inclusión se obtuvieron dos grupos de laboratorios cuyos valores de creatinina informados para el Programa de Control Externo fueron seguidos y registrados para cada muestra durante todo el año 2014, sólo se consideraron aquellos datos que se encontraron dentro de  $\pm 3$  desvíos estándar de la media general ya que los que se encuentran fuera de esos límites son rechazados pues no cumplen con los requisitos de aceptación del Programa.

Los datos obtenidos fueron descriptos por muestra y, dentro de cada muestra, para cada uno de los dos grupos considerados se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas.

Se calculó el IFG con la ecuación MDRD-4 para los valores de las medias aritméticas de cada grupo y de los valores

obtenidos del promedio más y menos dos desviaciones estándar.

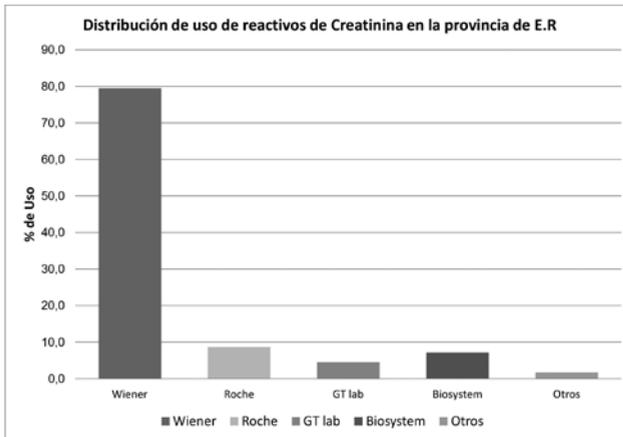
A través del análisis de los datos se observó que en la Provincia de Entre Ríos, menos del 10 % de los laboratorios utiliza métodos trazables al método de referencia, y más del 70 % método Jaffé- cinético (Figura 1). Este análisis incluye la totalidad de los laboratorios de la red privada de la provincia ya que la participación en el mismo es obligatoria para todos los laboratorios habilitados; de estos más de la mitad realiza sus determinaciones de química en espectrofotómetro, manualmente. El resto se distribuye entre analizadores de química de los cuales más del 80% son de una sola aguja (dispensa reactivos y muestras). En el Figura 2 se puede observar la distribución en porcentaje de las distintas marcas de reactivos que se usan para determinar creatinina Fuente: Datos del Programa de Control de Calidad Externo CoBER.



**Figura 1.** Metodologías usadas para determinar creatinina en la Pcia. de Entre Ríos.

Se muestra la distribución porcentual de las metodologías para determinar creatinina en los laboratorios de la provincia de Entre Ríos.

Fuente: Datos del Programa de Control de Calidad Externo CoBER. Año 2014



**Figura 2.** Creatinina: Distribución de uso de Reactivos en Entre Ríos

Se muestra la distribución porcentual de las marcas de reactivos usados para determinar creatinina en los laboratorios de la Provincia de Entre Ríos.

*Fuente: Datos del Programa de Control de Calidad Externo CoBER. Año 2014*

En la Tabla 1 se pueden ver los valores obtenidos del análisis estadístico de los distintos grupos.

En la primera columna se muestra el nombre de las doce encuestas con su correspondiente metodología, en las siguientes columnas aparecen el número de datos en cada caso, media aritmética, intervalo de confianza, mediana, desviación estándar, coeficiente de variación de cada grupo, intervalo de confianza del 95%, valor mínimo, máximo, y en la última columna el resultado del test F. De los dos grupos analizados se obtuvieron para el grupo JCEF valores de creatinina entre 0,47 y 2,85 mg/dl y para el grupo JCAA valores entre 0,60 y 2,68mg/dl.

Se encontró que el número de cada grupo fluctúa de acuerdo a la cantidad de respuestas por muestra analizada.

- aquellos que utilizan autoanalizadores de química (n=rango entre 28-43 laboratorios) y
- quienes utilizan espectrofotómetros o fotocolorímetros con control de temperatura por peltier (n=rango de 35-56 laboratorios.).

Luego se realizó test F para comparar el desempeño de ambos grupos (JCEF vs JCAA), en cada muestra Se obtuvieron valores mayores a 0,10 entre los grupos

de las muestras 2, 3, 4, 5, 7, 11 y 12; de 0,05 entre los grupos de las muestras 8 y 9 y menor de 0,01 entre los grupos de las muestras 1,6 y 10.

Se representaron los datos en gráficos box-plot por semestre: Figura 3 (primer semestre) y Figura 4 (segundo semestre) allí se observa la diferencia de amplitud entre las cajas de los distintos grupos en cada muestra que describe gráficamente la distribución de datos en los mismos. En algunas ocasiones esta diferencia se hace muy visible como en las Muestras 1(CV% :14,41 y 7,01), 3(CV% :15,46 y 9,98) 5(CV% :14,80 y 11,50), 6(CV% :14,97 y 9,23) y en otras las cajas son muy similares como en las muestras 2(CV% :14,95 y 12,91), 4(CV% :17,06 y 16,27) y 12 (CV% :14,37 y 13,12). En el Figura 5 se pueden ver en detalle los coeficientes de variación por muestra para los dos grupos analizados, la columna de la izquierda que muestra el CV% del método Jaffé-cinético realizado en espectrofotómetros (JCEF), se ve siempre superior a la de la derecha que representa al otro grupo (JCAA) excepto en las muestras 9 y 11. Las diferencias entre los valores promedios y los desvíos estándar por método en cada muestra se observan en la Figura 6.

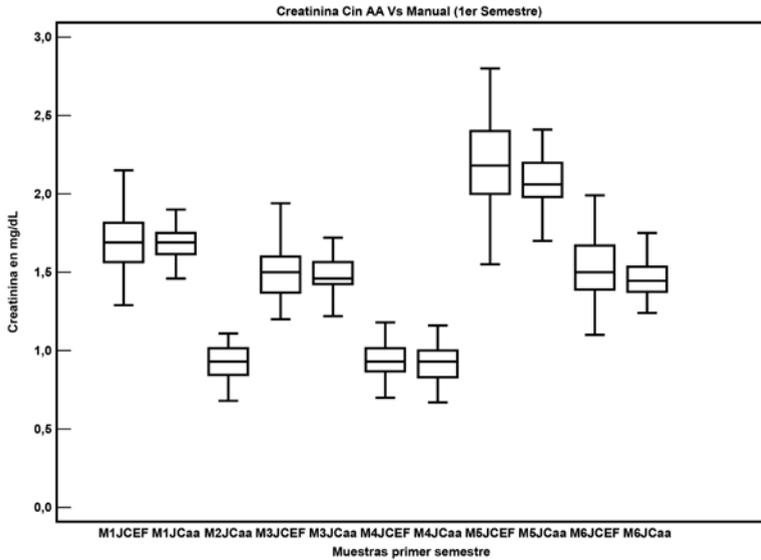
En la Figura 7 se observa la estimación IFGe calculado con los valores de Xprom, por la ecuación MDRD-4 del IFG para los valores de la media aritmética (Xprom) de cada metodología por muestra, y dentro de cada metodología se observa también el IFGe calculado con los valores de Xprom, mas y menos dos desvíos estándar (+/-2s) cuyos valores aparecen en los extremos de cada segmento.

**Tabla 1.** Comparación de valores de creatinina en dos grupos de laboratorios de un Control de Calidad Externo durante el año 2014

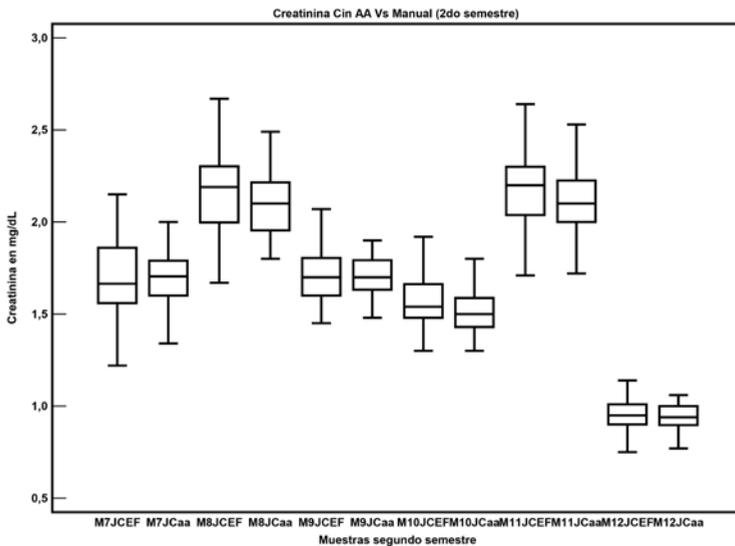
	n	Prom	95% CI	SD	CV%	Med	Mín	Máx	5-95 P	test F
<b>M1JCEF</b>	56	1,688	1,623-1,753	0,2433	14,41	1,69	0,99	2,34	1,178-2,076	0,001
<b>M1JCAA</b>	28	1,673	1,728-1,719	0,1172	7,01	1,69	1,37	1,90	1,451-1,837	
<b>M2JCEF</b>	35	0,947	0,899-0,996	0,1416	14,95	0,94	0,70	1,26	0,742-1,200	0,150
<b>M2JCAA</b>	31	0,921	0,879-0,963	0,1143	12,41	0,93	0,68	1,11	0,701-1,070	
<b>M3JCEF</b>	39	1,486	1,412-1,561	0,2270	15,46	1,50	0,90	2,10	1,084-1,922	0,145
<b>M3JCAA</b>	33	1,498	1,445-1,551	0,1495	9,98	1,46	1,21	1,95	1,229-1,717	
<b>M4JCEF</b>	41	0,925	0,875-0,975	0,1578	17,06	0,93	0,47	1,28	0,628-1,158	0,807
<b>M4JCAA</b>	32	0,935	0,880-0,990	0,1521	16,27	0,93	0,67	1,43	0,707-1,157	
<b>M5JCEF</b>	50	2,170	2,079-2,262	0,3214	14,81	2,18	1,26	2,80	1,550-2,700	0,450
<b>M5JCAA</b>	35	2,050	1,970-2,132	0,2363	11,52	2,06	1,43	2,41	1,635-2,407	
<b>M6JCEF</b>	52	1,527	1,453-1,580	0,2271	14,97	1,50	0,94	1,99	1,106-1,910	<0,010
<b>M6JCAA</b>	36	1,449	1,404-1,495	0,1337	9,23	1,45	1,10	1,75	1,249-1,694	
<b>M7JCEF</b>	56	1,711	1,648-1,774	0,2352	13,75	1,67	1,22	2,57	1,383-2,035	0,772
<b>M7JCAA</b>	34	1,691	1,622-1,762	0,1962	11,60	1,71	1,10	2,23	1,342-1,982	
<b>M8JCEF</b>	49	2,160	2,080-2,240	0,2793	12,93	2,19	1,30	2,85	1,680-2,676	0,050
<b>M8JCAA</b>	40	2,098	2,032-2,164	0,2066	9,85	2,10	1,53	2,49	1,800-2,445	
<b>M9JCEF</b>	44	1,712	1,662-1,762	0,1645	9,61	1,70	1,28	2,07	1,457-2,006	0,050
<b>M9JCAA</b>	43	1,702	1,649-1,755	0,1713	10,06	1,70	1,30	2,20	1,326-1,974	
<b>M10JCEF</b>	51	1,571	1,517-1,624	0,1911	12,16	1,54	1,10	2,05	1,302-1,916	0,001
<b>M10JCAA</b>	39	1,516	1,466-1,565	0,1517	10,04	1,50	1,30	1,96	1,309-1,855	
<b>M11JCEF</b>	45	2,193	2,135-2,225	0,1926	8,78	2,20	1,71	2,64	1,900-2,500	0,226
<b>M11JCAA</b>	39	2,101	2,026-2,176	0,2317	11,03	2,10	1,45	2,68	1,729-2,476	
<b>M12JCEF</b>	46	0,956	0,915-0,997	0,1374	14,37	0,95	0,63	1,23	0,724-1,206	0,640
<b>M12JCAA</b>	37	0,941	0,900-0,983	0,1235	13,12	0,94	0,60	1,27	0,750-1,164	

Resumen de estadísticos de los laboratorios participantes del CCExt Cober, que realizan la determinación de creatinina por el método Jaffé-Cinético discriminando la utilización de espectrofotómetros (M1JCEF, M2JCEF, etc) o autoanalizadores (M1JCAA,

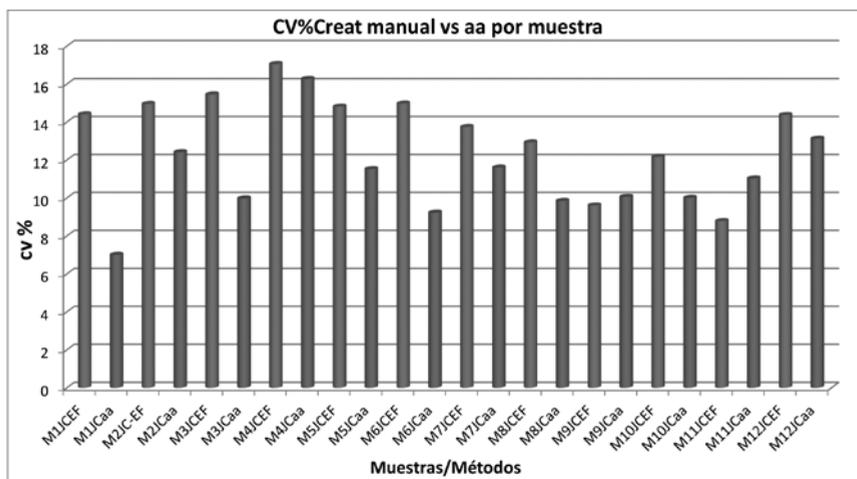
M2JCAA, M3JCAA, etc). Se muestra para cada grupo: n, Promedio, Intervalo de Confianza 95%, Desvío Estandar, Coeficiente de variación, Mediana, Mínimo, Máximo, Percentilo 5-95, valor del test F entre los dos grupos dentro de una muestra,.



**Figura 3.** Creatinina Jaffe cinético Wiener Manual vs Autoanalizador (AA)(1° semestre CCext CoBER) Diagrama box-plot de los valores de creatinina por metodología y muestra para el primer semestre del año 2014. M1:muestra 1, M2: muestra 2... etc - JCEF:Jaffe-cinético realizado con espectrofotómetro con peltier, JCaa: Jaffe-cinético realizado con autoanalizador de química.

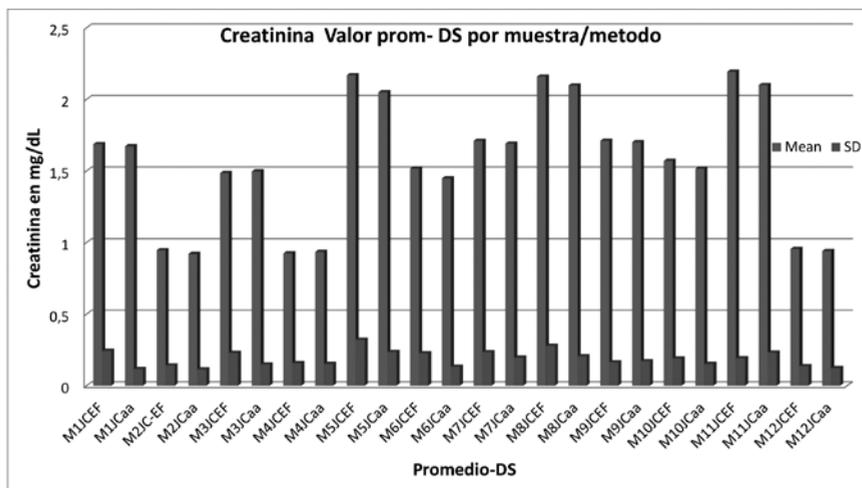


**Figura 4.** Creatinina Jaffe-cinético Wiener Manual vs Autoanalizador (2° semestre CCext CoBER) Diagrama box-plot de los valores de creatinina por metodología y muestra para el primer semestre del año 2014. M7:muestra 7, M8: muestra 8... etc - JCEF:Jaffe-cinético realizado con espectrofotómetro con peltier, JCaa: Jaffe-cinético realizado con autoanalizador de química.



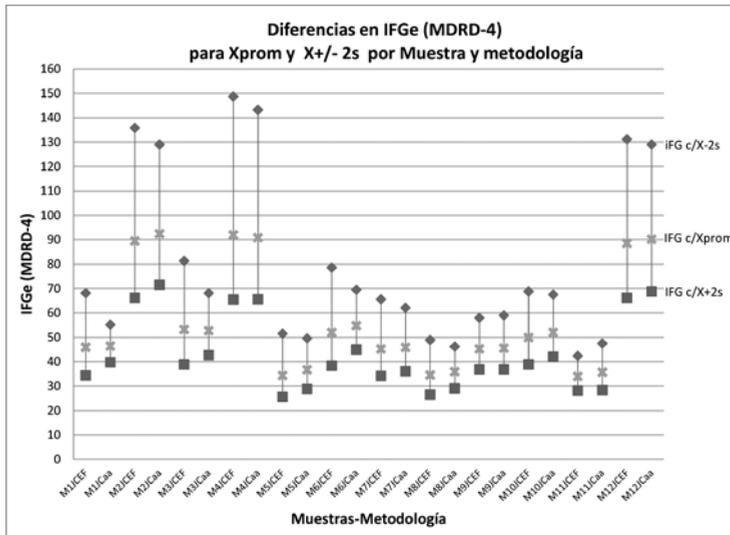
**Figura 5.** CV% Creatinina: manual vs AA por muestra

Muestra las diferencias entre los CV de las dos metodologías analizadas. En claro se observa el CV% del grupo de laboratorios que realiza la determinación de creatinina por el método Jaffé-cinético en Espectrofotómetros (M1JCEF, etc), en gris oscuro los del grupo que utiliza Jaffe-cinético realizado con autoanalizador de química (M1JCa, etc).



**Figura 6.** Creatinina: Valor Promedio y Desvío Estándar por muestra/método

Muestra las diferencias entre los Promedios y los desvíos estándar de las dos metodologías analizadas. La primera columna muestra el valor promedio y a su lado en gris más oscuro la desviación estándar para cada grupo de laboratorios que realiza la determinación de creatinina por el método Jaffe-cinético en Espectrofotómetros (M1JCEF, etc), y los del grupo Jaffe-cinético realizado con autoanalizador de química (M1JCa, etc).



**Figura 7.** Diferencias en IFGe (MDRD-4) para Xprom y Xprom +/- 2s por Muestra y Metodología. Representa las diferencias entre los IFG (MDRD-4) calculados con los Promedios y X +/- 2 desvíos estándar de las dos metodologías analizadas. M1JCEF: Grupo de laboratorios que realiza la determinación de creatinina por el método Jaffé-cinético en Espectrofotómetros para la Muestra 1 (Idem para M2JCEF...etc) , y M1JCaa: grupo de laboratorios que realiza la determinación de creatinina por el método Jaffe-cinético realizado con autoanalizador de química para la muestra 1, (ídem para M2JCaa, ...etc). Los puntos inferiores representan los IFG calculados con X-2s, los puntos superiores los IFG calculados con X+2s marcados con (x) los calculados con Xprom de cada grupo. Cada IFG fue calculado suponiendo sexo masculino y edad 50 AÑOS.

Se observó que en tres de las doce muestras hubo diferencias significativas en los resultados de los grupos que utilizan las dos metodologías analizadas (M1:  $p=0.01$ , Xprom JCEF: Xprom JCAA:, M6:  $p>0.01$  y M10:  $p=0,01$ , correspondiendo M6 y M10 a un mismo lote (recordemos que en los Programas de Control Externo suelen repetirse lotes a lo largo del ciclo).

Cuando se compararon los coeficientes de variación para cada grupo se halló que en el 80% de los casos el de las determinaciones realizadas con autoanalizadores es menor, sin embargo, según el estadístico F la diferencia es significativa solo en el 25% de las encuestas analizadas.

Se encontró una mediana de CV% de 10,5 para el grupo autoanalizadores y una mediana de CV% de 14,4% para el grupo de Espectrofotómetros.

**Discusión**

Cuando se decidió cuales serán los grupos que se habrían de tomar para hacer el análisis de la diferencias en el dosaje de creatinina, se seleccionaron dos de los grupos más numerosos en la provincia de Entre Ríos y, tratando de minimizar las variables de dicho análisis se eligió tener en cuenta sólo las diferencias de equipamientos que hay entre unos y otros. Sin embargo esta diferencia no es menor, ya que en el contexto de la realidad provincial (y quizás

nacional) son estos pequeños laboratorios que aún no cuentan con automatización en su área química porque no tienen un caudal diario suficiente de pacientes que les permita realizar dicha inversión, quienes representan el primer nivel de atención, y son aquellos a quienes van dirigidas (como efectores) las campañas de prevención y detección precoz de la patología renal.

En relación a las diferencias entre los n de cada grupo para las distintas muestras, esta fluctuación se debe a la tasa de respuesta de cada muestra ya que en los Esquemas de Control Externo los laboratorios no siempre responden la totalidad de las muestras de un ciclo.

Si bien no es materia de análisis en el presente trabajo, debemos tener en cuenta que el calibrador que provee el fabricante del método analizado no informa trazabilidad al método de referencia, lo que estaría también afectando el resultado global de los IFG informados por estos laboratorios.

Diversas publicaciones han alertado sobre el hecho de que el sesgo de la calibración aporta una mayor incertidumbre en las estimaciones de IFG a valores de creatinina más bajos dentro del rango de concentración asociado con la función renal normal (20).

Como se pudo ver no se han encontrado diferencias significativas en las medidas de cada grupo en lo que respecta al valor consenso obtenido, pero sí se observó la existencia de una mayor variabilidad entre uno y otro.

Como la única diferencia entre los grupos analizados es la realización del mismo test en forma manual o automático podríamos atribuir este hecho a las características del trabajo manual que fue quien presentó mayor variabilidad y en donde sabemos que

son más los factores que se deben controlar. Esta multiplicidad de factores hacen que la influencia de la habilidad técnica del operador sea mucho mayor, dependiendo de las características de cada uno si esta variabilidad se puede controlar o no.

En el cálculo del IFG se observan diferencias entre mínimos y máximos dentro del mismo grupo que harían que estos laboratorios, que siempre presentan valores de resultados de Control de Calidad Externo dentro de los límites de  $X$  promedio  $\pm 2s$  (aceptados por el esquema de Evaluación Externa), informarían valores de IFGe que cambiarían el enfoque del médico hacia ese paciente.

Cuanto más alto el CV% del grupo de laboratorios que utilizó una u otra forma de procedimiento de desarrollo de la técnica analítica la diferencia en el IFGe dentro del grupo fue más importante, por ejemplo en la Muestra 1 el grupo JCEF con un CV de 14,4% informaría IFGe entre 34 y 68 ml/min  $1,73m^2$ , en cambio el Grupo JCAA (CV= 7,01 %) informaría IFGe entre 40 y 55 ml/min  $1,73m^2$ , como se puede ver en el primer caso hay un mismo grupo de laboratorios que con sus valores obtenidos definen situaciones clínicas diferentes.

En cuanto a lo que sucede en otras regiones de nuestro país (por lo que se pudo observar en los informes grupales de distintos Programas de Evaluación Externa de Calidad locales), los coeficientes de variación interlaboratorio del método Jaffé-cinético (que también es el método más usado), para un fabricante como Wiener Lab van desde el 8% al 15% y estos valores de variabilidad se repiten cuando tomamos los totales para el analito (total de participantes y métodos). Por ejemplo: Programa A Muestra 1 CV% Jaffé Cinético Wiener: 11,11 y Pro-

grama A Muestra 1 CV% total de métodos 10,7% o: Programa B Muestra 3 CV% Jaffé Cinético Wiener: 12,03 y Programa B Muestra 3 CV% total de métodos 12,2%.

Todo esto no hace que se considere menos importante la puesta en marcha de Programas de Prevención y Diagnóstico temprano de la Enfermedad Renal, pero es necesario conocer las limitaciones o alcances que, desde el punto de vista de los análisis clínicos es característico de cada región, y que podrían llevar a errores en la apreciación del impacto de esta patología.

En el caso de la Provincia de Entre Ríos, el hecho de tener un Programa de Evaluación Externa de Calidad donde todos los laboratorios están incluidos ya que su participación es obligatoria y desde el cual se pueden tener información del desempeño de los distintos métodos lo convierte en una gran herramienta para contribuir a que la implementación de este y otros programas de detección de enfermedades pueda hacerse de forma más eficiente y rigurosa, teniendo en cuenta de antemano el impacto que puede tener el uso de diferentes formas de trabajo o el uso de diferentes metodologías analíticas. En el caso que nos ocupa existen claras recomendaciones en distintos documentos consenso en cuanto a que la magnitud del error total de la determinación no debe producir un aumento mayor al 10% en la estimación del IFG (20-21).

Estos requerimientos de calidad analítica son compatibles con el nivel deseable de los criterios basados en la variabilidad biológica. Lograr y mantener este nivel de calidad analítica requiere que el laboratorio tenga un control de calidad estricto (Externo e Interno) además de contar con la correspondiente validación y verificación del método (22).

Como se pudo observar es muy alta la variabilidad interlaboratorio en ambas formas de trabajo, pero sobre todo en la ejecución manual del método Jaffé-cinético y esto se podría deber a diversos motivos entre los que podemos mencionar desde ya la diferencia individual de cada operador, el uso de distintos tipos de material volumétrico, dificultades con la redes eléctricas locales que provoca deterioro más rápido de los equipos de lectura y que no siempre tienen sistemas de estabilización conectados, mayor dificultad en implementar esquemas de Control Interno, etc.

Aquí es donde juegan un rol importante los Programas de Evaluación Externa que no solo cumplen un rol al tratar de establecer resultados comparables entre los laboratorios, armonizar valores, sino que tienen también un sentido educacional tratando de llegar en cada devolución de resultados con información y asesoramiento a los laboratorios participantes promoviendo la implementación de Programas de Control Interno, poniendo a disposición del laboratorio materiales y sistemas de análisis de datos aplicables en el trabajo manual.

Como parte de los esfuerzos para alcanzar las metas de calidad analítica a nivel internacional, se ha creado el Grupo de Trabajo sobre la Estandarización del IFG (WG-GFRA) de la IFCC, y una de las tareas principales que tiene es la de apoyar a los laboratorios clínicos en sus elecciones de ensayos más específicos. La lista de acciones de este incluye: educar a los profesionales del laboratorio en relación con la importancia de evaluar el riesgo de la enfermedad renal crónica a través del uso apropiado de la estimación del IFG con una divulgación internacional de documentos y material educativo, desarrollar guías para

coordinar la introducción global de mediciones de creatinina con una apropiada ecuación de la estimación del IFG, preparar una recomendación para el uso de ensayos específicos para mediciones de rutina de creatinina, establecer una red de laboratorios de referencia de modo de ayudar a los fabricantes en la validación de la trazabilidad de sus métodos y a los organizadores de Programas Externos de Calidad que tengan materiales de control conmutables (20).

Todas estas acciones estarán coordinadas para lograr el máximo objetivo, que consiste en informar de rutina una estimación precisa del IFG en todas las situaciones clínicas pertinentes.

Aún queda un largo camino por recorrer en nuestra región, ya que los fabricantes de reactivos deben asumir el compromiso de mejorar sus métodos y brindar calibradores trazables para sus kits, lo cual parece aún lejano en nuestra realidad cotidiana.

Pese a todas estas dificultades un ejemplo a seguir es la provincia de Chaco que tiene un Programa de Estandarización de Creatinina que ha sido y es pionero en generar una estrategia para lograr mejorar la calidad en la determinación de este analito y que seguramente servirá de guía para futuros emprendimientos en este sentido en otras provincias y/o regiones. El mismo se viene desarrollando desde hace cuatro años, en forma conjunta con el Ministerio de Salud de la Provincia, la Fundación Renal del NEA y la Fundación Bioquímica Argentina (FBA) y ya cuenta con la participación de 50 laboratorios públicos y privados distribuidos por toda la provincia. Se lleva a cabo en el Marco del Proyecto de Transferencia (PDTS) PA002/2012, aprobado por el Consejo Directivo de la Facultad de Medicina de la UNNE (Resolución N° 2739/12) (23 – 24).

## Conclusión

Del análisis de los resultados de Control de Calidad Externo informados por laboratorios que realizan la medida de creatinina por método Jaffé-cinético con reactivo marca Wiener Lab de forma manual o automatizada entre Enero y Diciembre de 2014 podemos concluir que en nueve de las doce muestras analizadas no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en lo que respecta al valor consenso obtenido en cada caso, pero al observar los coeficientes de variación interlaboratorio entre ambos, en el 80% de las muestras el CV% de las determinaciones realizadas con autoanalizadores es menor. Calculando el estadístico F la diferencia entre los métodos es significativa solo en el 25% de las encuestas.

En relación al impacto de estos datos sobre el cálculo del Índice de Filtrado Glomerular estimado por fórmulas (IFGe) se pudo observar la necesidad de disminuir los coeficientes de variación interlaboratorio en las dos formas de trabajo evaluadas, pero por sobre todo en la manual, ya que este caso la dispersión de datos puede hacer que se definan situaciones clínicas diferentes para un mismo paciente si el análisis esta hecho en dos laboratorios distintos que utilizan la misma metodología, reactivo y equipamiento.

## Agradecimientos

A las autoridades del Colegio de Bioquímicos de Entre Ríos.

A la Dra. Lilian Canavoso

## Referencias bibliográficas

1. Marinovich S, Lavorato C, Bisigniano L, Soratti C, Hansen Krogh D, Celia E, Fernández V, Tagliafichi V, Rosa Diez G, Fayad A., 2013. Registro Argentino de Diálisis Crónica. Sociedad Argen-

tina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. Buenos Aires, Argentina.

**2.** El Nahas AM, Bello AK. 2005. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; **365**:331-40.

**3.** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.*, Suppl. 2013; **3**:1-150

**4.** Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, Oliveras A, Portolés J, Rubio E, Segura J, Aranda P, de Francisco AL, Del Pino MD, Fernández-Vega F, Górriz JL, Luño J, Marín R, Martínez I, Martínez-Castelao A, Orte LM, Quereda C, Rodríguez-Pérez JC, Rodríguez M, Ruilope LM. 2014. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrologia*.2014; **34**:302-16.

**5.** Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis.2010. *Lancet* ;**375**:2073-81. [Pubmed]

**6.** Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. 2011. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; **80**:93-104. [Pubmed]

**7.** Levey AS, Berg RL, Gassman JJ, Hall PM, Walker WG.1989. Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. *Kidney Int* 1989; **36** (Supl 27): S73-S8.

**8.** Jaffe M. 1886.Uber den niederschlag, welchen pikrinsaure in normalen hrn erzeugt und uber

eine neue reaccion des kreatinins. *Physiol Chem* 1886; **10**:391-400.

**9.** Perazzi, Beatriz; Angerosa, Margarita. 2011. Creatinina en sangre: calidad analítica e influencia en la estimación del Índice de Filtrado Glomerular. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, Abril-Junio, 265-272.

**10.** Cockcroft DW, Gault MH. 1976. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; **16**:31-41. 7.

**11.** The Modification of Diet in Renal Disease Study: design, methods, and results from the feasibility study. 1992 *Am J Kidney Dis* 1992; **20**:18-33.

**12.** Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. 2000. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11**(suppl):A08028. 43.

**13.** Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. 2009. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; **150**(9):604-12.

**14.** Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. 2002. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; **40**:221-6.

**15.** Andersen K, Schmidt C, Nordin G, et al. 1994. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhance turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clinical Chemistry* 1994; **40**:1921-6.

**16.** Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. 2002. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**:920-9.

**17.** Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Delanghe J, De Bacquer D, et al. 2006.

The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**:77-83.

**18.** Ministerio de Salud de la Nación (coordinación general).2011. Guía de Práctica Clínica sobre Prevención y Detección Precoz de la Enfermedad Renal Crónica en Adultos en el Primer Nivel de Atención (2011).

**19.** Levey A, Bosch J, Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D.1999. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Annals of Internal Medicine* 1999; **130**: 41.

**20.** Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. 2006. 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.

**21.** Panteghini M, Forest JC.2005. Standardization in laboratory medicine: new challenges. *Clin Chim Acta* 2005; **355**: 1-12.

**22.** Alberto Alles, Adriana Fraga, Roberto García, Alejandra Gómez, Gustavo Greloni, Felipe Inseñra, Daniel Mazziotta, María Lía Torres, Alberto Villagra. 2010. Detección precoz de Enfermedad Renal Crónica. Documento Multidisciplinario. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2010; **44** (3): 377-84.

**23.** PAIERC: el programa de estandarización de la determinación de creatinina en los laboratorios clínicos de Chaco <http://www.incucai.gov.ar/index.php/prensa/institucionales/294>

**24.** Mazziotta Daniel. 2012. Fundación Bioquímica Argentina. Laboratorio de Referencia y Estandarización en Bioquímica Clínica: Estandarización analítica en el Laboratorio Clínico. *Acta bioquím. clín. latinoam.*, v 46, n. **2**, p. 167-170, jun. 2012.