

**ARTÍCULO DE REVISIÓN****LA CREATININA SÉRICA. DESDE LA CLÍNICA A LA EPIDEMIOLOGÍA, A TRAVÉS DE LA ESTANDARIZACIÓN DE SU DETERMINACIÓN Y EL CONTROL DE LOS LABORATORIOS CLÍNICOS***SERUM CREATININE. FROM CLINICAL PRACTICE TO EPIDEMIOLOGY THROUGH DETERMINATION STANDARDS AND QUALITY CONTROL ACROSS CLINICAL LABORATORIES*

Ana María Cusumano (1), Gustavo A. Velasco (2), María Eugenia Bianchi (3), Candela Torres (4), Romina Ceci (5), Daniel Mazziotta (5), Felipe Inserra (6)

1) Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas, CEMIC, Buenos Aires

2) Fundación Renal del Nordeste Argentino, Resistencia, Chaco

3) Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital "Dr. Julio C. Perrando", Resistencia, Chaco

4) Sistema de Estudio e Intervención de las Poblaciones con Riesgo de Desarrollar Enfermedad Renal (SIERC), Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes

5) Laboratorio de Referencia y Estandarización en Química Clínica (LARESBI), Fundación Bioquímica Argentina, La Plata, Buenos Aires

6) Hospital Universitario Austral, Buenos Aires

Rev Nefrol Dial Traspl. 2016; 36 (3): 187-96

**INTRODUCCIÓN**

El presente artículo intentará demostrar por qué es necesario mejorar el control de calidad de los laboratorios clínicos y avanzar hacia la estandarización de la creatinemia para contribuir a mejorar el diagnóstico clínico y epidemiológico de la Enfermedad Renal Crónica especialmente en América Latina.

El rol del laboratorio de análisis clínico es brindar información útil, confiable y reproducible para la práctica clínica de la medicina, cualquiera sea la metodología empleada y el laboratorio interviniente. Para ello se implementó calidad para mejorar los errores sistemático y aleatorio en las determinaciones de los laboratorios clínicos. Los programas de estandarización se ponen en marcha en el año 2006.

Por otra parte se fue incorporando la creatinina sérica y el clearance de creatinina a la clínica, hasta arribarse a un hito histórico que fue la determinación de la Tasa Filtrado Glomerular

estimada (TFGe) a partir de fórmulas (MDRD y CKD-EPI). La necesidad de la estandarización de la determinación de la creatinina fue establecida en la Guía 4, KDOQUI en el año 2002.

Respecto a la determinación de la creatinina sérica para la estimación del TFGe, un largo camino se ha recorrido desde la identificación del concepto de clearance, su aplicación a la determinación de la función renal, su utilización en la clínica para el diagnóstico, la progresión y el pronóstico, la identificación de la misma como un indicador epidemiológico a la hora de establecer riesgo poblacional. En ese marco, se manifiesta la necesidad de promover su estandarización.

**PALABRAS CLAVE:** tasa de filtración glomerular; estandarización de creatinina

**INTRODUCTION**

This article attempts to show why it is necessary

ssary to improve quality control of clinical laboratories and move toward standardization of serum creatinine to help improve clinical and epidemiological diagnosis of chronic kidney disease especially in Latin America.

The role of clinical laboratory is to provide useful, reliable and reproducible information to be used in clinical practice, regardless of the methodology used and the intervening laboratory. For this, quality was implemented to improve the systematic and random errors in the determinations of clinical laboratories. Standardization programs are launched in 2006. Moreover serum creatinine and creatinine clearance joined the clinic, to be arrived at a milestone that was the determination of the estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) from formulas (MDRD and CKD-EPI). The need for standardization of the determination of creatinine was established in the Guide 4 KDOQUI in 2002.

Regarding the determination of serum creatinine for estimating eGFR, a long way has come: from identification of the concept of clearance, its application to the determination of renal function, its use in the clinic for diagnosis, progression and prognosis, identifying it as an epidemiological indicator in population risk setting. In this context the need for standardization is established.

**KEYWORDS:** glomerular filtration rate; serum creatinine standardization

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) constituye hoy un problema de salud pública, por su alta prevalencia y sus comorbilidades asociadas. Realizar un diagnóstico precoz, de modo de poder iniciar el tratamiento oportuno, así como la necesidad de conocer su real prevalencia en población general, forman hoy parte de cualquier programa de salud dirigido a reducir el riesgo de morbimortalidad a nivel poblacional. Las herramientas para hacerlo son sencillas y una de ellas se conoce desde hace largo tiempo: la determinación de la función renal a partir de la creatininemia.

El presente artículo intentará demostrar por qué es necesario mejorar el control de calidad de los laboratorios clínicos y avanzar hacia la estandarización de la creatininemia para contribuir a

mejorar el diagnóstico clínico y epidemiológico de la ERC especialmente en América Latina.

### **La calidad y el tipo de error en las determinaciones de los laboratorios clínicos**

El rol del laboratorio de análisis clínico es brindar información útil, confiable y reproducible para la práctica clínica de la medicina, cualquiera sea la metodología empleada y el laboratorio interviniente.

Uno de los avances más importantes en Bioquímica Clínica, ha sido la implementación de los programas de evaluación externa de la calidad, que posibilitaron medir en forma objetiva la magnitud y el tipo de errores presentes en un proceso analítico. Los errores analíticos han sido clasificados por Gauss como Errores Aleatorios (EA) y Errores Sistemáticos (ES), y ambos en conjunto participan en la variabilidad del resultado informado por un laboratorio.

Los EA son errores fortuitos, cometidos por el operador; por lo tanto, su magnitud y signo no pueden predecirse ni calcularse, y conducen a una distribución de los resultados en torno a un valor estadísticamente más probable. Básicamente afectan la precisión del método utilizado. Por otro lado los ES desvían los resultados en una dirección preferencial con respecto al valor verdadero de la variable sujeta a medición; dependen del material empleado, del desgaste del instrumento, y de su origen y proceso de fabricación, siendo la desviación constante y un fiel reflejo de la exactitud del proceso analítico<sup>1</sup>.

En otros términos, debe tenerse en cuenta que toda medición es en esencia inexacta, y constituye sólo una aproximación al valor verdadero (VV), y que de la magnitud del error dependerá el mayor o menor acercamiento a dicho valor; por lo tanto el VV seguirá siendo una incógnita y siempre será desconocido para el observador, siendo el propósito de realizar una medición obtener una aproximación al mismo, esto constituye el valor medido (VM). La diferencia entre el VV y el VM constituye el error absoluto (EAb) de la medición (EAb):  $EA = VM - VV$ . El recíproco del EAb es su exactitud, es decir, cuanto más pequeño sea el error absoluto, más exacta será la medición. Por lo tanto, de la exactitud depende cuán cerca estamos del valor real de lo que estamos midiendo, y de ello depende el ES.

Existe también un error relativo (ER), que es la relación entre el EAb y el VM ( $ER = EAb / VM$ ). El recíproco del ER es su precisión, es decir cuánto más pequeño es el error relativo, más precisa será la medición. Entonces, la precisión indica la reproducibilidad de los datos que se obtienen al aplicar un método y de ello depende el EA.

Los valores esperados de precisión deben ser mínimo de 95% cuando se trabaja en condiciones de rutina, y de 97.5% cuando se trabaja en condiciones óptimas de laboratorio.

En base al Consenso Internacional de Estocolmo de 1999, se utiliza la variabilidad biológica para establecer los requisitos de variabilidad analítica para la determinación de creatinina. Los valores de referencia considerados se muestran en la **Tabla 1**.

**Tabla 1:** Requisitos de variabilidad analítica para la determinación de creatinina basados en la variabilidad biológica. Consenso Internacional de Estocolmo de 1999

	Error Aleatorio	Error Sistemático	Error Total
Óptimo	1,1%	1,7%	3,5%
Deseable	2,2%	3,4%	7,0%
Mínimo	3,2%	5,1%	10,4%

Con el transcurso de los años, desde la implementación de los controles de calidad internos en los laboratorios, así como de las evaluaciones externas, los errores producidos por la imprecisión se han reducido, persistiendo los ES. En general, la causa más importante de la presencia de ES se relaciona con la calibración, no solo de la corrida analítica, sino también de los materiales e instrumentos utilizados para la asignación del valor, o sea el estándar provisto por el fabricante.

Ciertamente la preocupación por la calidad, tan antigua como la humanidad, ingresa a los laboratorios clínicos de la mano de la definición adoptada en la Norma Internacional ISO 9000:2000, que considera a la calidad como “entender los requerimientos del cliente y proveer los procesos que satisfagan esos requerimientos de manera consistente y sostenida en el tiempo”, entendiendo por cliente a toda persona que recibe el producto, o que es afectado por el producto

o proceso (en nuestro caso, el paciente). En esta definición está implícita no sólo la importancia de las características del servicio a brindar, sino también del proceso utilizado para realizarlo. Es por ello que el control de los procesos y sus variaciones se constituye como una herramienta fundamental en la confiabilidad.

Los Sistemas de Gestión de Calidad recomendados para los Laboratorios Clínicos y volcados en normas internacionales como las Normas ISO 15.189 y su equivalente IRAM/ISO 15.189 (Argentina), recomiendan “desarrollar acciones sistemáticas tendientes a mantener la confiabilidad del laboratorio basados en la detección de la magnitud y naturaleza de los errores cometidos en los procesos analíticos”.

Desde la primera edición de la Norma Internacional ISO 15189:2003, la calidad de los procedimientos de medida constituye un requisito fundamental a cumplir por los laboratorios, tanto en la selección y desarrollo de los mismos como así también en los métodos empleados para el aseguramiento de la calidad de los resultados. Es en este último punto, donde se plasma la necesidad de asegurar que los resultados informados sean en lo posible trazables a las unidades del Sistema Internacional (SI), o por referencia a una constante natural u otra referencia establecida.

A mediados del siglo XX comienza a darse importancia a la estandarización en química clínica, y al desarrollo de materiales y metodologías para ser utilizadas por los laboratorios clínicos. En el año 1966, el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (National Institute of Standards & Technology, NIST) de los Estados Unidos de Norteamérica, comienza a desarrollar estándares para análisis clínicos a fin de proveer un mejor diagnóstico clínico. En el año 1972, se completa el desarrollo del primer método definitivo para la determinación de Calcio, basado en una combinación de métodos espectroscópicos y dilución de isótopos conocido por su sigla IDMS. A partir de esta metodología se empiezan a desarrollar métodos definitivos para analitos orgánicos en una matriz orgánica (suero). Los primeros desarrollos se obtuvieron para glucosa, colesterol y creatinina. A partir de esta metodología se asignaron valores al primer estándar basado en suero humano (Standard Reference Ma-

terial SRM 909), el cual poseía valores asignados por el método IDMS para estos analitos<sup>2</sup>.

La trazabilidad metrológica no sólo requiere un método definitivo y materiales de referencia, sino también el desarrollo de laboratorios de referencia, capaces de implementar estos métodos definitivos debidamente controlados y con incertidumbres demostradas para los analitos en cuestión<sup>3</sup>.

### **Desarrollo de la estandarización de la creatinina a nivel global**

En el año 2006 el Laboratory Working Group, del National Kidney Disease Education Program (LWG-NKDPE), 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 creatinina<sup>4</sup>. Este inicio fue posible gracias a la existencia de los "Materiales de Referencia Certificados" desarrollados por el NIST, tanto de creatinina cristalina pura (SRM 914) como así también de suero humano congelado (SRM 909b) y de sueros liofilizados, para demostrar la conmutabilidad de los materiales (SRM 967). Simultáneamente se definieron como procedimientos de medida de referencia la espectrometría de masas con dilución isotópica acoplada a cromatografía de gases (GC) o cromatografía líquida (LC). Los materiales de referencia son permanentemente revisados y controlados por la Joint Commission on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM)<sup>5-6</sup>.

Estas iniciativas permitieron calibrar métodos de rutina con trazabilidad hasta los patrones internacionales. Al respecto, el rol de la industria fue imprescindible para que el desarrollo alcanzado se volcara en la totalidad de los productos para diagnóstico que se comercializan en el mundo.

En la República Argentina, si bien actualmente hay disponibles reactivos para diagnóstico trazables hasta patrones internacionales, los mismos coexisten con reactivos, en algunos casos los más utilizados en los Laboratorios de Análisis Clínicos, que aún no han completado esta recalibración, pese a los importantes avances de los últimos años. Por esta razón se hizo necesario el desarrollo de métodos de referencia secundarios,

basados en métodos enzimáticos calibrados con trazabilidad al estándar primario como los que implementó el Laboratorio de Referencia y Estandarización en Química Clínica (LARES-BIC) de la Fundación Bioquímica Argentina (FBA) en el año 1995<sup>7</sup>. De esta manera es posible completar la cadena de trazabilidad desde el material de referencia primario hasta los laboratorios clínicos mediante una cadena ininterrumpida de comparaciones con incertidumbres y procedimientos aprobados.

El rol de las instituciones científicas y profesionales directamente implicadas es crucial para sobrellevar este período de transición hasta tanto todos los reactivos disponibles en el mercado reúnan los requisitos de calidad esperados.

### **La incorporación de la creatinina sérica y el clearance de creatinina a la clínica**

Desde la descripción de la enfermedad de Bright (ERC), en 1827, transcurrió un siglo hasta que Eggert Möller y col., en 1928, introdujeran el concepto de Clearance o depuración, en el marco de sus estudios enfocados a determinar qué reglas gobernaban la excreción de urea<sup>8</sup>. Con respecto a la creatinina, ya en 1926 Paul Rehberg había investigado su excreción renal, administrando por vía oral 5 grs. de creatinina, llegando a la conclusión de que el riñón la concentraba a un nivel no alcanzado por ninguna otra sustancia, lo cual significaba que podía ser secretada por los túbulos renales<sup>9</sup>. La creatinina administrada por vía exógena siguió utilizándose en los estudios de función renal, por dificultades técnicas para la medición de los bajos niveles de creatinina endógena (que incluso se cuestionaba que existieran), hasta que en 1938, Miller & Winkler lograron comparar el clearance de inulina con los de creatinina exógena y creatinina endógena, pudiendo estimar el componente de secreción tubular y estableciendo las bases de la técnica de laboratorio para la determinación del clearance de creatinina sin utilizar creatinina exógena<sup>10</sup>. El inapreciable aporte de William Homer Smith excedió estos trabajos experimentales, organizando la información y siendo el primero en reconocer que para entender la función renal en el estado de salud, así como la necesidad de su evaluación durante la enfermedad, había que identificar dos flujos par-

ticulares: el flujo del filtrado glomerular y el flujo sanguíneo. Smith también realizó pruebas de sustancias que pudiesen determinar la función del riñón, señalando que dentro de todas las sustancias evaluadas, la creatinina era la que mantenía una concentración plasmática estable<sup>11-12</sup>.

Desde entonces, se han ido incorporando a lo largo de los años numerosos métodos cada vez más precisos para evaluar la función renal, tales como los que utilizan radioisótopos, el clearance de creatinina, y la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) o Índice de Filtración Glomerular (IFG) a partir de la creatinemia, éstos siguen siendo los métodos más utilizados en la clínica para evaluar la función renal, por su bajo costo, riesgo insignificante y amplia disponibilidad.

### **Un hito histórico: la determinación de la Tasa de Filtrado Glomerular Estimada a partir de fórmulas (MDRD y CKD-EPI)**

El estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) fue un ensayo clínico multicéntrico, destinado a evaluar la aceptación, seguridad y eficacia de tres diferentes dietas (en contenido de proteínas y fósforo, normal, bajo y muy bajo) y dos niveles de control de la TA (usual y menor a lo usual), sobre la tasa de pérdida de función renal (estimada por  $I^{25}$ , iodotalamato), de pacientes con enfermedad renal progresiva de distinto origen<sup>13</sup>. Si bien este estudio no pudo confirmar el beneficio de la dieta sobre la progresión de la función renal, se convirtió en una investigación seminal sobre enfermedad renal, a partir de todos los estudios realizados a partir de sus datos y de analizar sus resultados según cumplimiento del tratamiento. Así, uno de los aportes más importantes de este estudio a la nefrología fue el desarrollo, a partir de modelos matemáticos, de fórmulas para la estimación de la TFGe a partir de la creatinemia y algunos datos demográficos muy simples de obtener, como lo es la fórmula MDRD de cuatro variables (edad, sexo, raza y creatinemia), que luego fue re-expresada con determinaciones de creatinina estandarizada, utilizando muestras congeladas del estudio MDRD<sup>14-16</sup>. Posteriormente, reconociendo que la fórmula MDRD estaba basada en datos de pacientes con deterioro funcional renal y subestimaba la TFG por encima de 60 ml/min, se desarrolló utilizando datos de 8254 pacientes

que participaron de 10 estudios clínicos (entre los cuales se incluyeron pacientes con filtrado glomerular superiores a 60 ml/min y normales), la fórmula CKD-EPI, que resulta más exacta que la MDRD a valores superiores a 60 ml/min de TFGe<sup>17</sup>.

Ninguna de las dos fórmulas requieren peso y altura, dado que los resultados se informan normalizados para 1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal. Ambas han sido extensamente validadas en individuos caucásicos o de raza negra entre los 18 y los 70 años, con deterioro de la función renal (TFGe < 60 ml/min) y han mostrado funcionar bien para pacientes con todas las causas comunes de enfermedad renal<sup>18</sup>.

Hoy la TFG constituye el mejor indicador de función renal en la salud y en la enfermedad. También resulta muy útil en estudios epidemiológicos para evaluar la carga de enfermedad renal, y la variación en la prevalencia de ERC a partir de la implementación de medidas de salud pública. Ambas ecuaciones han posibilitado, a partir de datos muy sencillos, realizar el seguimiento de los pacientes con ERC utilizando el TFGe sin los errores asociados a la determinación del clearance de creatinina. Para ambas resulta imprescindible que los laboratorios clínicos estandaricen la determinación de creatinina, de modo que los resultados sean confiables, reproducibles y trazables.

### **La necesidad de la estandarización de la determinación de la creatinina.**

En el año 2002 las Guías K-DOQI, elaboradas a partir de la iniciativa liderada por la National Kidney Foundation (NKF), definieron la ERC como daño renal crónico por más de tres meses, evidenciado por alteraciones funcionales o anatómicas sostenidas del riñón, pudiendo ser estas alteraciones en la composición de la sangre o la orina (proteinuria o hematuria), anormalidades en estudios de imágenes, o TFGe menor de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> sin daño renal. Las guías también establecieron una estratificación en estadios progresivos de severidad cuyos puntos de corte estaban representados por la TFGe<sup>19</sup>. En la Guía 4, se estableció como recomendación que los laboratorios clínicos deberían reportar un TFGe usando ecuaciones de predicción, además de reportar el valor de la creatinina sérica (**Tabla 2**).

**Tabla 2:** Estadios Enfermedad Renal Crónica. IFG (Índice de Filtración Glomerular)\* (Modificado de Ref. 19)

Estadios Enfermedad Renal Crónica: Un Plan de Acción Clínica			
Estadio	Descripción	IGFe (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Acción
	Con riesgo aumentado	≥90 (con factores de riesgo para ERC)	Hacer detección y reducir factores de riesgo de ERC
1.	Daño renal con IFG normal o aumentado	≥90	Diagnóstico y tratamiento de condiciones comórbidas, enlentecer progresión y reducción de riesgo cardiovascular
2.	Daño renal con leve reducción del IFG	60-89	Estimación de la progresión
3.	moderada reducción del IFG	30-59	Evaluación y tratamiento de las complicaciones
4.	severa reducción del IFG	15-29	Preparación para terapia de reemplazo de la función renal
5.	Falla renal	<15 (o diálisis)	Reemplazo de la función renal si uremia presente

Posteriormente, varias guías de práctica clínica adoptaron esta clasificación, entre ellas las K-DIGO sobre Evaluación y Manejo de la ERC 2012, si bien éstas últimas incorporaron la albuminuria como indicador, no sólo de daño sino de gravedad de enfermedad renal, brindando así una herramienta que posibilita su aplicación al tratamiento del daño renal crónico y a la investigación clínica y epidemiológica, volviendo comparables los resultados de los estudios a nivel internacional. Asimismo, dividió el estadio 3 en dos: a y b, teniendo en cuenta que implican distintos grados de gravedad (**Tabla 3**)<sup>20</sup>.

Así quedó establecida, desde estas publicaciones, la trascendencia clínica y epidemiológica de esta clasificación. Posteriormente, mediante los datos obtenidos por la National Health and Nutrition Examination Survey de Estados Unidos (NHANES III)<sup>21</sup> se conoció la prevalencia de ERC en Estados Unidos distribuida por estadios, alcanzando el 4,3% (IC95% 3,8-4,7%) de

la población con TFGe entre 30 y 59 ml/min. En esa oportunidad se usó la fórmula derivada del estudio Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD)<sup>14</sup>.

#### Determinación de creatinina sérica

El método más común para determinar la creatinina por picratos, fue descrito en el año 1886 por Max Jaffé, quien senta los principios<sup>22</sup> junto a los aportes de Otto Folin<sup>23</sup> en 1919. Se fundamenta 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. Esta reacción, cuya simplicidad y adaptabilidad a los sistemas automáticos ha permitido su perdurabilidad en el tiempo, requiere del cuidadoso ajuste de variables, tales como pH, temperatura, longitud de onda, concentración de ácido pícrico e hidróxido de sodio<sup>24</sup>. Aún con el ajuste de estas variables, existen numerosos compuestos cromogénicos,

**Tabla 3:** Clasificación en estadios según IFG (Índice de Filtración Glomerular) y riesgo según categoría de albuminuria\* (Modificado de Ref. 20)

**Pronóstico de la ERC según IFG y categoría de albuminuria**

Pronóstico de ERC según IFG y categorías de albúmia: KDIGO 2012			Categoría de albuminuria persistente. Descripción y rango		
			A1	A2	A3
			Normal o Aumento leve	Aumento Moderado	Aumento severo
			<30 mg/g <30 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmo
G1	Normal o Alto	>90			
G2	Reducción leve	60-89			
G3a	Reducción leve a Moderada	45-59			
G3b	Reducción moderada a severa	30-44			
G4	Reducción severa	15-29			
G5	Falla renal	<15			

 Bajo riesgo (si no hay otros marcadores de daño renal, no considerar como ERC)

 Riesgo moderadamente incrementado

 Alto riesgo

 Riesgo muy alto

habitualmente presentes en el suero u orina, que le confieren inespecificidad a la reacción<sup>25-27</sup>. Entre los interferentes positivos se han mencionado a las proteínas, la glucosa, el ácido ascórbico y el acetoacetato; entre los negativos más importantes se mencionan la bilirrubina y la hemoglobina<sup>28</sup>.

Entre los métodos enzimáticos más difundidos se encuentra el método basado en la creatinasa/creatinasa acoplado a la sarcosina-oxidasa para producir peróxido de hidrógeno el cual es cuantificado por una modificación de la reacción

de Trinder<sup>29</sup>. La concentración del cromógeno formado es cuantitativamente proporcional a la concentración de creatinina presente en la muestra. Este método, dado su mayor especificidad, resuelve en gran medida las interferencias que presentaba el método colorimétrico de Jaffé; sin embargo se han descrito nuevos interferentes tales como la lidocaína, el metamizol, el ácido ascórbico, la dopamina, la dobutamina, etc., aunque en concentraciones elevadas. De todos modos esta reacción presenta una mayor precisión y correlación con métodos de referencia<sup>30</sup>. No obstante

aún muchos laboratorios siguen usando el método colorimétrico<sup>31</sup>.

Dada la existencia de diversos sistemas analíticos, basados en diferentes principios y utilizando diferentes instrumentos, las determinaciones de Creatinina presentaban variaciones significativas entre laboratorios, un hecho que se reflejó en los resultados de las Evaluaciones Externas y que no es tenido en cuenta por los profesionales de la salud, a pesar de que esta variación puede cambiar el estadio de la ERC en que se encuentran los pacientes cuando se calcula el TFG<sub>e</sub><sup>32-34</sup>.

En la guía K-DOQI se remarcó la necesidad de que los fabricantes de autoanalizadores y los laboratorios clínicos calibraran los valores de creatinina usando estándares internacionales<sup>35</sup>. Esta recomendación de la National Kidney Disease Education Program (USA, 2006) marcó el punto de partida para la estandarización de las determinaciones de creatinina en todos los laboratorios clínicos<sup>16, 16</sup>.

Para avanzar en esta iniciativa diversos Programas de Estandarización en el mundo, comienzan a demostrar su utilidad como apoyo a los laboratorios. En el año 2007, Paul Komenda y colaboradores publican los primeros resultados del programa llevado a cabo en la provincia de British Columbia, en Canadá<sup>36</sup>. En el año 2010, en la 1era Conferencia sobre Enfermedad Renal en Poblaciones en Desventaja en el Cono Sur Latinoamericano (auspiciada por COMGAN), desarrollada en la provincia del Chaco, Argentina, el Dr. Nelson Mazzuchi, demostró la importancia de la estandarización como apoyo a los programas de prevención de ERC y presentó los resultados alcanzados por el Programa de Salud Renal de la República Oriental del Uruguay<sup>37</sup>. En la Provincia del Chaco, Argentina, se viene desarrollando desde el año 2011 con la participación de laboratorios del sector público y privado. La primera etapa consistió en el relevamiento de tecnologías y procedimientos utilizados, cuyos resultados fueron publicados mostrando la heterogeneidad de variables involucradas en la determinación de creatinina<sup>38</sup>.

## CONCLUSIONES

Con respecto a la determinación de la creatinina sérica para la estimación del TFG<sub>e</sub>, se ha recorrido un largo camino: la descripción

de la técnica de laboratorio, el desarrollo del concepto de clearance, la determinación de la función renal, su utilización en la clínica para el diagnóstico, la progresión y el pronóstico y la identificación de la misma como un indicador epidemiológico a la hora de establecer riesgo poblacional. En ese marco, se manifiesta la necesidad de promover su estandarización.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

**Agradecimientos:** En homenaje al Dr. Daniel Mazziotta.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Fuentes Aederiu X, Castiñeiras Lacambra MJ, Queraltó Campañó JM. Bioquímica clínica y patología molecular. 2ª ed. Barcelona: Reverté, 1998, p. 49-65.
- 2) Leech DP. The Economic Impacts of NIST's Cholesterol Standards Program. Planning Report 00-4 [Internet]. Arlington: TASC, 2000. 43 p. Disponible en: <<http://www.nist.gov/tpo/upload/No-13-PR-00-4-Cholesterol.pdf>> [Consulta 20/07/2015].
- 3) Panteghini M. Implementation of standardization in clinical practice: not always an easy task. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(7):1237-41.
- 4) 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(1):5-18.
- 5) Dodder NG, Tai SS, Sniegoski LT, Zhang NF, Welch MJ. Certification of creatinine in a human serum reference material by GC-MS and LC-MS. *Clin Chem.* 2007;53(9):1694-9.
- 6) Diez-De-Los-Ríos Carrasco MJ, Montañés Bermúdez R, Gràcia Garcia S. Estandarización de los procedimientos de medida de creatinina, estado actual. *Rev Lab Clin.* 2012;5(2):87-101.
- 7) Daniel Mazziotta D. Fundación Bioquímica Argentina Laboratorio de Referencia y Estandarización en Bioquímica Clínica. Estandarización analítica en el Laboratorio Clínico. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2012;46(2): 167-9.
- 8) Möller E, McIntosh JF, Van Slyke DD. Studies of urea excretion. Relationship between urine volume and

the rate of urea excretion by normal adults. *J Clin Invest.* 1928;6(3):427-65.

9) Rehberg PB. Studies on kidney function. The rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem J.* 1926;20(3):447-60.

10) Miller BF, Winkler AW. The renal excretion of endogenous creatinine in man. Comparison with exogenous creatinine and inulin. *J Clin Invest.* 1938;17(1):31-40.

11) Berliner RW. Remembering Homer Smith. *Kidney Int.* 1993;43(1):171-2.

12) Berliner RW. Homer Smith: his contribution to physiology. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5(12):1988-92.

13) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330(13):877-84.

14) 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(6):461-70.

15) Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GL, MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:155A.

16) 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(4):766-72.

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

18) Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473-83.

19) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

20) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):136-50.

21) National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, [last reviewed february 24, 2016]. Dis-

ponible en: <<http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>>. [Consulta: 20/07/2015].

22) Jaffe M. Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure im normalen Harn erzeugt, und über eine neue Reaction des Kreatinins. *Zeitschrift für Physiologische Chemie.* 1886;10:391-400.

23) Folin O. Laboratory manual of biological chemistry; with supplement [Internet]. New York: D. Appleton, 1917. Disponible en: <<https://archive.org/details/laboratorymanual00foliuoft>>. [Consulta: 20/07/2015].

24) Narayanan S, Appleton HD. Creatinine: a review. *Clin Chem.* 1980;26(8):1119-26.

25) Weber JA, Van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem.* 1991;37(5):695-700.

26) Mitchell RJ. Improved method for specific determination of creatinine in serum and urine. *Clin Chem.* 1973;19(4):408-10.

27) Srisawasdi P, Chaichanajareerukul U, Teerakanjana N, Vanavan S, Kroll MH. Exogenous interferences with Jaffe creatinine assays: addition of sodium dodecyl sulfate to reagent eliminates bilirubin and total protein interference with Jaffe methods. *J Clin Lab Anal.* 2010;24(3):123-33.

28) Perazzi B, Angerosa M. Creatinina en sangre: calidad analítica e influencia en la estimación del Índice de Filtrado Glomerular. *Acta Bioquím Clin Latinoam.* 2011;45(2):265-72.

29) Moss GA, Bondar RJ, Buzzelli DM. Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. *Clin Chem.* 1975;21(10):1422-6.

30) Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine--current status and future goals. *Clin Biochem Rev.* 2006;27(4):173-84.

31) Delanghe JR, Speeckaert MM. Creatinine determination according to Jaffe--what does it stand for? *NDT Plus.* 2011;4(2):83-6.

32) 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(3):297-304.

33) Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. 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(5):920-9.

34) Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular fil-

tration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):247-54.

35) Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):137-47.

36) Komenda P, Beaulieu M, Seccombe D, Levin A. Regional implementation of creatinine measurement standardization. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(1):164-9.

37) Raymondo S, Piana A, Grunvald M, Mazziotta D, Schwedt E, Solá L, et al. Informe del Programa

de Estandarización de Creatinina. Resultados. Montevideo: Programa de Salud Renal, 2010. Disponible en: [http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/Informe\\_Estandarizacion\\_Creatinina\\_2010.pdf](http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/Informe_Estandarizacion_Creatinina_2010.pdf). [Consulta: 20/07/2015].

38) Velasco G, Bianchi ME, Cusumano AM, Tauquinas S, Mazziotta D. Primera etapa del Programa de Estandarización de Creatinina en la Provincia del Chaco: relevamiento de tecnologías y procedimientos de los laboratorios clínicos. *Rev Nefrol Diálisis Transpl.* 2013;33(1):25-33.

---

Recibido en su forma original: 29 de abril de 2016  
Aceptación final: 10 de mayo de 2016  
Dra. María Eugenia Bianchi  
Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital "Dr. Julio C. Perrando",  
Resistencia, Chaco  
e-mail: mariabianchi777@hotmail.com