

# PROGRAMA DE ESTANDARIZACION DE CREATININA RESULTADOS.

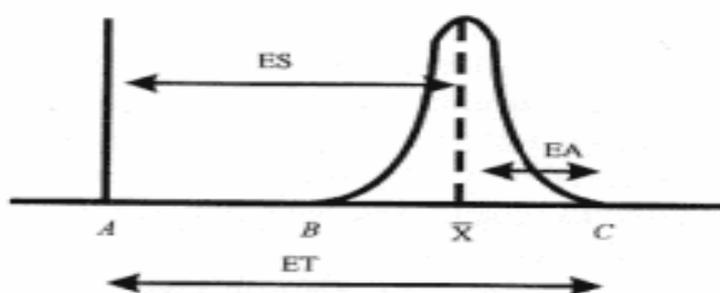
## Introducción

Con el objetivo de reconocer precozmente la enfermedad renal crónica (ERC), la National Kidney Foundation propuso en el año 2002 una nueva clasificación de la ERC basada en el Filtrado Glomerular (FG) independientemente de la causa que dio origen al daño renal.

Desde entonces se recomienda que el FG sea determinado a partir de la creatinina sérica utilizando la ecuación abreviada del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), basada en la edad, sexo, raza y creatinina, e informar junto al valor de creatinina el valor del FG siempre que este sea menor de 60 ml/min. Si el FG estimado es mayor solo se debe informar como “FG mayor de 60 ml/min”. Se deben reconocer las limitaciones de su aplicación como la edad mayor de 70 y menor de 18 años, hospitalizados, embarazadas, desnutridos y amputados.

Los métodos de determinación de creatinina tienen diferentes grados de imprecisión e inexactitud y la falta de estandarización es la principal limitación en la utilización de fórmulas para estimar el FG (Hallan S, et al: *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 84–93. --- Coresh J, et al: *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 920–929).

Los errores reconocidos en la determinación de un analito se especifican en la siguiente figura:



Donde ES es el Error Sistemático o error de calibración, EA es el Error Aleatorio o intralaboratorio y ET es el Error Total. 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 son:

|          | 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%       |

Para que el impacto de la incertidumbre total del FG estimado permanezca dentro de límites clínicamente aceptables, la determinación de creatinina sérica debe tener un error suficientemente pequeño

## Programa de Estandarización de Creatinina.

Este programa fue creado por el Laboratory Working Group (LWG) del National Kidney Disease Education Program (NKDEP) con la iniciativa del National Institute of Health (USA), en colaboración con la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) y la European Communities of Clinical Chemistry (EC4).

Su objetivo es reducir la variación interlaboratorio en la calibración de la medida de creatinina.

El LWG refiere que el procedimiento más eficiente para alcanzar la trazabilidad de la medida de creatinina sérica en el laboratorio clínico es a través de los **fabricantes** de IVD.

LWG recomienda a los fabricantes de IVD volver a calibrar los métodos rutinarios de medida de la creatinina para que sean trazables al método de referencia de Espectrofotometría de Masa (IDMS) (Myers G et al. Clinical Chemistry 52.5-18, 2006).

Durante el período de transición hasta que los fabricantes puedan completar la recalibración, se proponen iniciativas alternativas locales o regionales. Surgen experiencias en Reino Unido (Mac Gregor MS, et al: Q J Med 2006; 99:365 – 75. y en Canadá (Komenda P et al: J Am Soc Nephrol 19: 164 – 169, 2008).

## **PROGRAMA DE ESTANDARIZACIÓN DE CREATININA EN URUGUAY:**

En el año 2007 comienza el Programa de Estandarización de Creatinina en Uruguay a iniciativa del Programa Nacional de Salud Renal (PNSR), e implementado por el Comité de Estandarización y Control de Calidad (CECC) de Uruguay y el Laboratorio de Referencia para la Estandarización de Bioquímica Clínica (LARESBIC) de La Plata, Argentina.

El financiamiento se logró a partir de un Grant de la Sociedad Internacional de Nefrología del año 2007 y que fue renovado en el año 2008 y 2009 otorgado al PNSR

En el año 2007 el Programa de Estandarización de Creatinina fue declarado de INTERÉS NACIONAL por Presidencia de la República.

### **Método de Referencia**

El procedimiento de referencia adoptado fue el reactivo CREA PLUS de Roche Diagnostic, en la modalidad manual, puesto a punto por LARESBIC.

Para la calibración de este método se utilizó el material de referencia SRM 914 del NIST (National Institute of Standards and Technology).

Para la asignación de valores de referencia se utilizó el SRM 967 I y II del NIST y DGKL I, II y III del Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriummedizin, Alemania. Todos trazables al método primario de Dilución Isotópica de Espectrofotometría de Masa.

### **Metodología**

El CECC preparó un pool de suero humano congelado de donantes voluntarios y de sobrantes de desecho del Banco de Sangre. Una vez descartada la presencia de bacterias, contaminación con los virus de hepatitis B, C y HIV, el suero humano fue enriquecido con creatinina para lograr diferentes niveles. La participación de los laboratorios de análisis clínicos (LAC) fue voluntaria.

Se realizaron 3 envíos de suero a los laboratorios y a Laresbic de suero humano congelado en hielo seco en diferentes niveles de creatinina.

El Primer Envío en Marzo 2008.

El Segundo Envío en Noviembre 2008.

El Tercer Envío en Agosto 2009.

## Primer Envío.

En el primer envío participaron 98 laboratorios. Se les envió tres niveles de creatinina y se les solicitó que descongelaran y homogeneizaran las muestras de suero. Fueron analizadas tres muestras de cada nivel cada día, durante tres días consecutivos.

Esto permitió calcular el error aleatorio de cada laboratorio a partir de la suma de los errores intradía e interdía.

Nivel 1: Media 0.81 mg/dl (rango 0.52 a 1.60)

Nivel 2: Media 1.59 mg/dl (rango 1.17 a 2.17)

Nivel 3: Media 3.18 (rango 2.47 a 4.15)

El Error Intralaboratorio o E. Aleatorio fue importante en esta primera etapa y no permitió estandarizar:

Error Aleatorio promedio en nivel 1: 7.19 % (0.9 a 19.3)

Error Aleatorio promedio en nivel 2: 7.63 % (1.1 a 26.2)

Error Aleatorio promedio en nivel 3: 4.17 % (0.7 a 28.4)

El porcentaje de laboratorios que lograron un Error Aleatorio menor a 5% fue 35% en nivel 1, 37% en nivel 2 y 78% en nivel tres.

A partir de estos resultados se realizó una jornada educativa con los laboratorios de devolución de resultados y de análisis de factores para mejorar el error intralaboratorio.

## Segundo envío

En el segundo envío participaron los laboratorios que habían logrado un Error Aleatorio menor a 5% en el nivel 3 del primer envío (73 laboratorios). Se les envió un nuevo pool de suero humano congelado con tres niveles de creatinina que debieron analizar de manera similar al primer envío.

| Errores aleatorio (EA), sistemático (ES) y total (ET) |                               |                               |                               |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                                       | Nivel bajo<br>(Cr 0.82 mg/dl) | Nivel medio<br>(Cr 1.39 g/dl) | Nivel alto<br>(Cr 3.23 mg/dl) |
| EA media (min;max)                                    | 5.9<br>(1.3; 41.5)            | 4.4<br>(2.2; 16.6)            | 3.1<br>(0.4; 13.6)            |
| ES media (min;máx)                                    | 12.3<br>(0.7; 42.8)           | 7.5<br>(0.2; 25.7)            | 4.0<br>(0.04;18.8)            |
| ET media (min;máx)                                    | 22.1<br>(3.6; 77.1)           | 14.7<br>(4.2; 48.7)           | 9.1<br>(2.5; 28.4)            |

En este envío se pudo determinar no solo el Error Aleatorio, sino también el Error Sistemático y el Error Total. En la siguiente tabla podemos ver el porcentaje de laboratorios que cumplieron con los objetivos de un EA < 5%, un ES < 3.4% y un ET < 10%:

| Porcentajes de Laboratorios con cumplimiento de los objetivos |            |             |            |
|---------------------------------------------------------------|------------|-------------|------------|
|                                                               | Nivel bajo | Nivel medio | Nivel alto |
| Laboratorios con EA <5% (%)                                   | 61.6       | 76.7        | 83.6       |
| Laboratorios con ES $\pm$ 3.4% (%)                            | 20.5       | 24.7        | 56.2       |
| Laboratorios con ET $\leq$ 10% (%)                            | 15.3       | 35.6        | 71.2       |

### Tercer envío

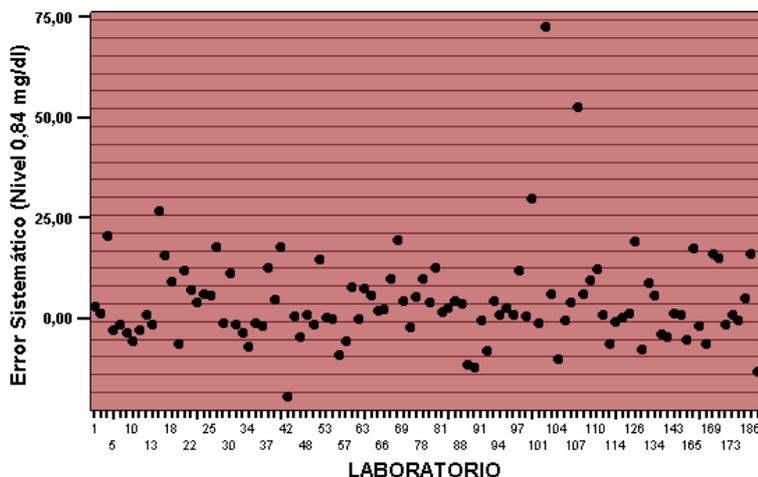
En el tercer envío participaron 101 laboratorios. Se les envió a los laboratorios y a Laresbic cinco niveles de creatinina para poder establecer una pendiente de regresión. A continuación mostramos la media y rango de los EA, ES y ET de los tres niveles de creatinina que resultan similares a los de los envíos primero y segundo para poder compararlos.

| Errores aleatorio (EA), sistemático (ES) y total (ET) |                               |                               |                               |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                                       | Nivel bajo<br>(Cr 0.85 mg/dl) | Nivel medio<br>(Cr 1.37 g/dl) | Nivel alto<br>(Cr 2.51 mg/dl) |
| EA media (min;max)                                    | 4.8<br>(1.0; 18.9)            | 3.5<br>(0.8; 12.3)            | 3.0<br>(0.5; 15.1)            |
| ES media (min;máx)                                    | 6.7<br>(0.0; 52.6)            | 5.6<br>(0.4; 46.1)            | 5.6<br>(0.1; 30.0)            |
| ET media (min;máx)                                    | 14.6<br>(2.6; 65.4)           | 11.4<br>(2.6; 51.0)           | 10.6<br>(1.5; 42.7)           |

Vemos una clara mejoría del EA, del ES y del ET en los dos primeros niveles (los de mayor ET previo) al comparar los resultados del segundo y tercer envío. Esto también se refleja en el porcentaje de laboratorios que alcanzan los objetivos establecidos:

| Porcentajes de Laboratorios con cumplimiento de los objetivos |            |             |            |
|---------------------------------------------------------------|------------|-------------|------------|
|                                                               | Nivel bajo | Nivel medio | Nivel alto |
| Laboratorios con EA <3.2% (n)                                 | 38         | 56          | 68         |
| Laboratorios con ES $\pm$ 3.4% (n)                            | 38         | 41          | 42         |
| Laboratorios con ET $\leq$ 10% (n)                            | 42         | 51          | 60         |

Al analizar el ES del tercer envío en el nivel 1, vemos que este error es POSITIVO. La media fue +4.12 mg/dl, la mediana +1.42, el rango -19.4 a 72.6 mg/dl, es decir, que los laboratorios tienden a informar un nivel de creatinina superior al valor real. Esto se aprecia en el siguiente gráfico: (los puntos muestran medias)



El análisis de la pendiente de los 5 niveles del tercer envío y la ordenada en el origen permitió hallar un FACTOR DE CORRECCIÓN para cada laboratorio.

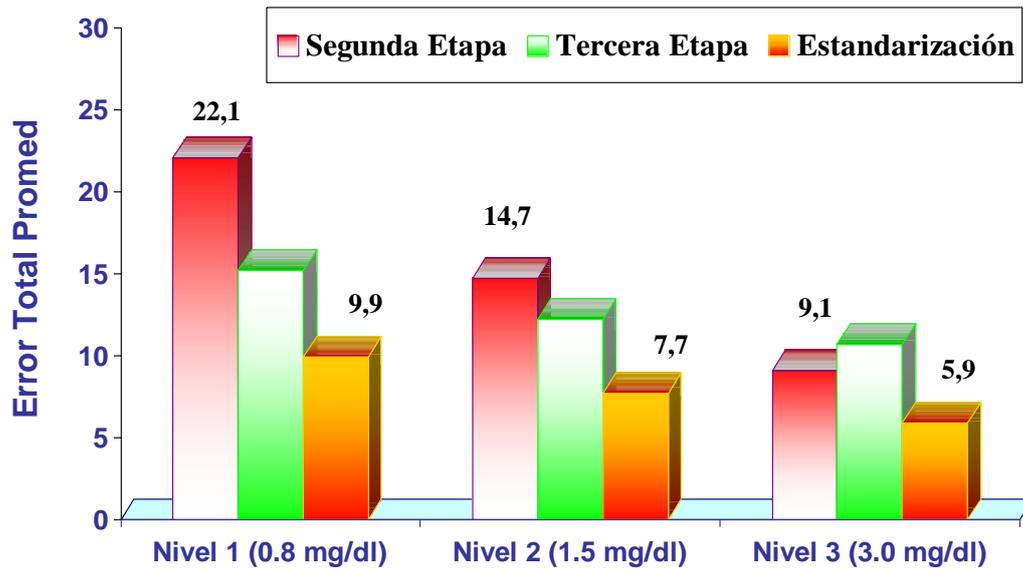
Al aplicar este FACTOR a cada resultado informado por el laboratorio (ESTANDARIZACIÓN) se corrige en forma significativa el ERROR SISTEMÁTICO.

| Errores aleatorio (EA), sistemático (ES) y total (ET) |                               |                               |                               |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                                       | Nivel bajo<br>(Cr 0.85 mg/dl) | Nivel medio<br>(Cr 1.37 g/dl) | Nivel alto<br>(Cr 2.51 mg/dl) |
| EA media (min;max)                                    | 4.8<br>(1.0; 18.9)            | 3.5<br>(0.8; 12.3)            | 3.0<br>(0.5; 15.1)            |
| ES media (min;máx)                                    | 2.1<br>(0.0; 9.9)             | 1.9<br>(0.0; 6.7)             | 1.1<br>(0.0; 8.0)             |
| ET media (min;máx)                                    | 9.9<br>(2.1; 39.2)            | 7.7<br>(1.7; 27.1)            | 5.9<br>(1.3; 24.9)            |

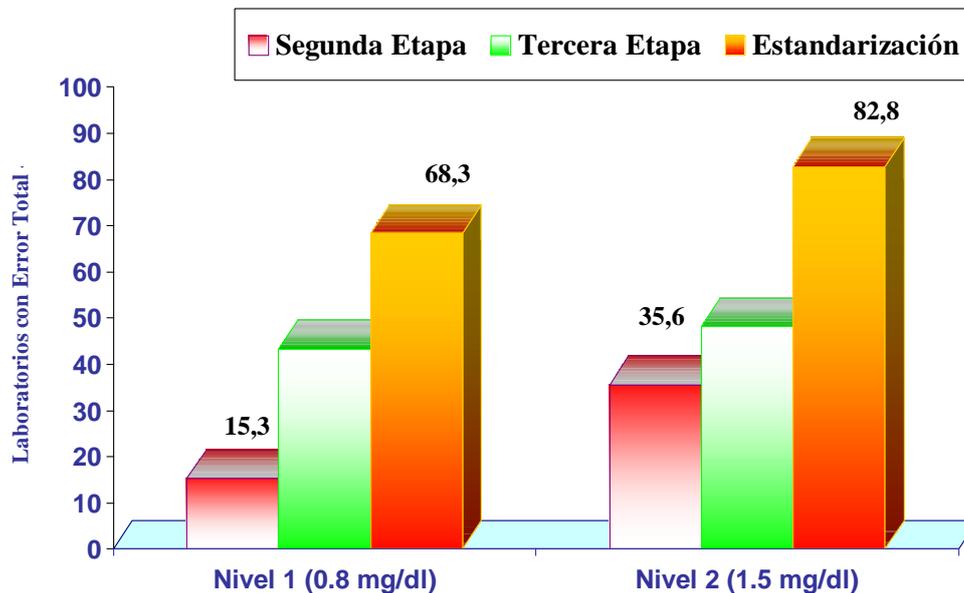
Este proceso permite mejorar el porcentaje de laboratorios que alcanzan el objetivo de ES y por tanto mejorar el ET

| Porcentajes de Laboratorios con cumplimiento de los objetivos |            |             |            |
|---------------------------------------------------------------|------------|-------------|------------|
|                                                               | Nivel bajo | Nivel medio | Nivel alto |
| Laboratorios con EA <3.2% (%)                                 | 37.6       | 55.4        | 67.3       |
| Laboratorios con ES $\pm$ 3.4% (%)                            | 80.2       | 83.2        | 98.0       |
| Laboratorios con ET $\leq$ 10% (%)                            | 68.3       | 82.2        | 68.3       |

En el siguiente gráfico podemos ver como mejora el ET al comparar el segundo envío, con el tercero y luego de estandarizar:



También podemos ver como mejora el porcentaje de laboratorios que alcanzan el ET objetivo en el segundo y tercer envío y luego de aplicar el factor de corrección (estandarización). Diferencia estadísticamente significativa (Chi2, con  $p < 0.001$ )



Resultados similares se obtuvieron en el Programa de Estandarización de la British Columbia en Canadá.

## Importancia de la Estandarización de Creatinina.

El error en la determinación de la creatinina tiene un fuerte impacto en las decisiones médicas basadas en pautas.

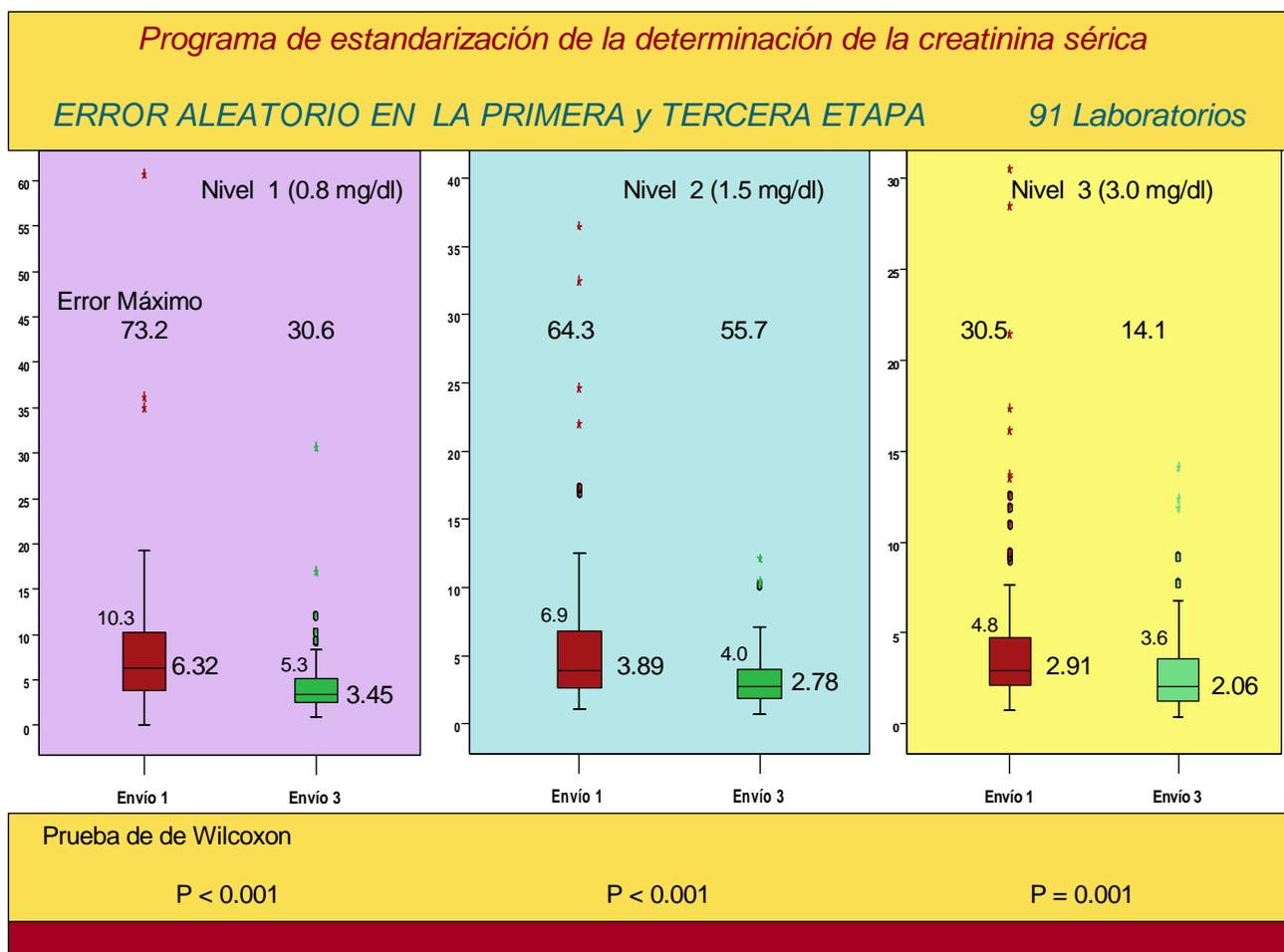
La estandarización de la creatinina al aumentar la exactitud y disminuir la variación entre los laboratorios evita que los pacientes se clasifiquen y se traten incorrectamente.

Tanto en el programa Canadiense como en el programa uruguayo, se pudo observar un sesgo positivo del Error Sistemático, que en valores límites de creatinina (entre 1 y 1.5 mg/dl) puede determinar que un paciente se clasifique (y se trate) incorrectamente como portador de enfermedad renal crónica. (Van Biesen W et al: Nephrol Dial Transplant (2006) 21: 77–83).

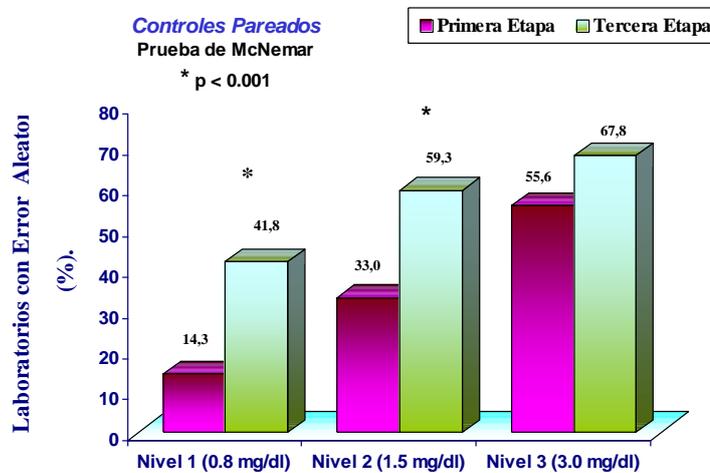
## Importancia del Control de Calidad Interno Sistemático.

La estandarización de creatinina es utilizada para la corrección del error de calibración o ES. Pero en la experiencia del Programa Nacional de Estandarización de Creatinina ha permitido también detectar (y en parte corregir) el Error Aleatorio, fundamentalmente mediante medidas educativas a partir del reconocimiento del problema.

En los 91 laboratorios que participaron en el primer y tercer envío (análisis pareado), vemos en el siguiente gráfico como se pudo reducir el promedio del Error Aleatorio en forma significativa en los tres niveles.



Esto no solo se refleja en la mejoría del EA promedio, sino en el aumento del porcentaje de los laboratorios que alcanzan el objetivo de EA mínimo (menor de un 3.2%), como se ve en la siguiente gráfica:



## Perspectivas

1. Trabajar junto a los laboratorios para lograr la aplicación del factor de corrección en la práctica clínica.
2. Trabajo específico con los laboratorios donde se ha detectado un importante EA, ES y ET.
3. Recomendar a los laboratorios informar el valor del FG junto al valor de creatinina si el FG es menor de 60 ml/min. Reconociendo las limitaciones de la aplicación de la fórmula y la necesidad de participar del programa de estandarización como requisito previo fundamental.
4. Preparar un nuevo envío con dos niveles de creatinina (próximos a 0.8 y 1.5 mg/dl).
5. Para los laboratorios nuevos que quieren incorporarse al programa y para aquellos con ET significativos, se generará un nuevo panel con 5 niveles, para poder calcular la pendiente y el factor de corrección (si el EA está en valores aceptables).
6. Trabajar en un taller práctico los puntos 1 y 2.

**Por el CECC: Stella Raymondo, Ana Piana y Marta Grunvald.**

**Por Laresbic: Daniel Mazziotta**

**Por la Comisión Honoraria de Salud Renal: Emma Schwedt, Laura Solá, Verónica Lamadrid, Liliana Gadola, Nelson Mazzuchi, Pablo Ríos.**