

La importancia de la trazabilidad metrológica en la validez de la medición de creatinina como índice de función renal¹⁾

Federación Internacional de Química Clínica y Laboratorio Clínico (IFCC)²⁾

División Científica de la IFCC, Grupo de Trabajo sobre Estandarización de la Evaluación de la Tasa de Filtración Glomerular (WG-GFRA)

Preparado para su publicación por

► Mauro Panteghini^{1,*}, Gary L. Myers², W. Greg Miller³ y Neil Greenberg⁴

1. Cattedra di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche "Luigi Sacco", Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

2. Division of Laboratory Sciences, National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

3. Department of Pathology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA

4. Ortho Clinical Diagnostics, Rochester, NY, USA

1) Este trabajo de posición fue encargado por la IFCC, pero no lleva ninguna aprobación oficial de la IFCC.

2) Las Secciones de la IFCC publicadas en J. Clin. Chem. Clin. Biochem están presentadas en el Cumulative Index, que apareció en conexión con los contenidos de este Journal en el Volumen 27, 1989 y desde 1991

Se han publicado en (Eur.) J. Clin. Chem. Clin. Biochem. IFCC 1991/1 Vol. 29, 435-457, IFCC 1991/2 Vol. 29, 531-535, IFCC 1991/3 Vol. 29, 577-586, IFCC 1991/4 Vol. 29, 767-772, IFCC 1992/1 Vol. 30, 901-905, IFCC 1994/1 Vol. 32, 639-655, IFCC 1995/1 Vol. 33, 247-253i, IFCC 1995/2 Vol. 33, 399-404, IFCC 1995/3 Vol. 33, 623-625, IFCC 1995/4 Vol. 33, 627-636, IFCC 1995/5 Vol. 33, 637-660, IFCC 1997/1 Vol. 35, 317-344, IFCC 1997/2 Vol. 35, 345-349, IFCC 1997/3 Vol. 35, 805-831, IFCC 1997/4 Vol. 35, 833-843, Para las secciones de la IFCC impresas en Clin.Chem. Lab. Med. desde 1998, por favor visite el sitio <http://degruyter.com/journals/extenza>, desde donde se puede acceder a ellos gratuitamente.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumen

La tasa de filtración glomerular (GFR) es considerada en la actualidad el mejor índice general de función renal. La posibilidad de que los laboratorios puedan informar de rutina una GFR estimada ha pasado a ser prácticamente posible con el desarrollo de una fórmula, la ecuación de las "cuatro variables", Modificación de la Dieta en el estudio de la Enfermedad Renal (MDRD) y que utiliza parámetros de edad, sexo, raza y creatinina en suero. Sin embargo, la limitación que tiene esta ecuación para ser implementada de manera general en la atención sanitaria tiene que ver con procedimientos de medición de creatinina calibrados de manera diferente entre los laboratorios. La única manera de lograr una implementación universal de la ecuación de predicción de la GFR, con los beneficios clínicos asociados para los pacientes, es, por lo tanto, promover una estandarización a nivel mundial de los métodos para la determinación de creatinina, junto con la introducción de una ecuación revisada de estimación de la GFR, apropiada para su uso con los métodos estandarizados de creatinina.

Clin Chem Lab Med 2006; 44:1187-92.

Palabras clave: calibración* creatinina* tasa de filtración glomerular* pruebas de función renal* estándares de referencia* trazabilidad

La Federación Internacional de Química Clínica y Laboratorio Clínico (IFCC) ha autorizado a Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana a traducir al español los documentos aprobados por los distintos Comités de la División Científica de la entidad. Esto significa una distinción para nuestra publicación pero al mismo tiempo el compromiso de transformarla en una sección permanente.

Introducción

En todo el mundo, la enfermedad renal crónica (CKD) es un problema de salud pública de importancia (1). En los Estados Unidos durante las últimas dos décadas, la incidencia y prevalencia de la enfermedad renal en estadio final, la falla renal tratada con diálisis y el trasplante se han más que cuadruplicado (2). En 2003, Coresh *et al.* (3) estimaron que el número de personas en los Estados Unidos con etapas tempranas de CKD era de aproximadamente 19 millones, entre las que se incluían aproximadamente ocho millones con una GFR reducida. En Europa, la incidencia anual de la enfermedad renal en su etapa final se ha duplicado durante la última década para alcanzar aproximadamente 135 nuevos pacientes por millón de población (1).

La *US National Kidney Foundation* ha definido recientemente a la CKD como daño del riñón estructural o funcional, o GFR <60 mL/min 1,73 m² durante 3 meses o más, independientemente de la causa (4). El umbral de GFR <60 mL/min 1,73 m² se seleccionó como la definición de CKD debido a que cuando se tiene este valor se pierde aproximadamente la mitad de la función renal normal en un adulto, lo cual lleva a posibles complicaciones (5). La *US National Kidney Foundation* también clasificó las etapas de la severidad de la CKD basándose predominantemente en la estimación de la GFR (4). La GFR es, por lo tanto, considerada en la actualidad el mejor índice general de función renal.

Estimaciones de GFR

La GFR se puede evaluar midiendo el *clearance* urinario de marcadores exógenos de filtración como la inulina, el iohexol, [¹²⁵I] iotalamato EDTA marcado con ⁵¹Cr, o ácido dietilentriaminopentaacético marcado con ^{99m}Tc (6) (7). Sin embargo, debido a la dificultad en su uso, al manejo de los especímenes, al costo, la exposición a radiaciones, y a los requerimientos regulatorios sobre radioisótopos, estos métodos tienen un uso limitado en la práctica clínica y se emplean en ambientes especializados (8). El *clearance* de creatinina puede resultar una alternativa de utilidad cuando no se encuentran disponibles marcadores exógenos de filtración. Sin embargo, es necesario tomar las muestras de orina en distintos períodos (usualmente 24 h), lo cual es a menudo problemático e inexacto, por lo que la prueba resulta ser inapropiada para aplicaciones clínicas en general (9). Por consiguiente, a menudo se estima la GFR clínicamente a partir de las concentraciones en suero de creatinina endógena o cistatina C (10). Sin embargo, la cistatina C en suero no se ha evaluado adecuadamente todavía como índice de GFR (11). Con frecuencia se pide un análisis de creatinina en suero

para evaluar la función renal, pero la sensibilidad de la creatinina en suero sola para la detección de CKD resulta pobre porque se ve afectada por la GFR y por factores independientes de la GFR, entre los que se incluye edad, sexo, raza, masa muscular, dieta, y ciertas drogas (9). La creatinina en suero sola no llega a identificar a la mitad de los pacientes con CKD en estadio 3 que presentan GFR entre 30 y 59 mL/min 1,73 m² y el rendimiento es inclusive peor en ciertos grupos de pacientes, por ejemplo, los sujetos de mayor edad (12).

Se pueden obtener estimaciones de GFR más exactas y precisas con ecuaciones de predicción que combinan empíricamente todos los efectos promedio de las variables equívocas distintas de GFR (13) que afectan la creatinina en suero. En teoría, las ecuaciones de estimación para GFR deberán: (a) ser desarrolladas en una amplia cohorte que incluya una variedad de grupos raciales y étnicos, para realizar comparaciones internacionales; (b) ser evaluadas en una cohorte independiente; (c) ser validadas para tener un sesgo aceptable contra una medición que sea "estándar de oro" para GFR; (d) ser prácticas de implementar, teniendo en cuenta el costo, los datos requeridos, la generalización, y la confiabilidad del procedimiento de medición de la creatinina (5).

Existen en la actualidad al menos 25 ecuaciones diferentes para la estimación de la GFR, pero la mayoría (incluyendo la ecuación de Cockcroft-Gault) requieren información adicional, como por ejemplo la medición de la superficie corporal (basada en mediciones de la altura y/o peso), que no se encuentran disponible fácilmente, por lo que un uso más amplio de este enfoque estaría limitado. La posibilidad de que los laboratorios clínicos puedan realizar informes de rutina de la GFR estimada derivada de la concentración de creatinina en suero ha pasado a ser práctica con el desarrollo de una fórmula que incluye sólo las variables edad, sexo, raza, y creatinina en suero (14). Esta fórmula, la ecuación de MDRD de "cuatro variables" (desarrollada a partir del estudio de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal realizado por los Estados Unidos), se basa en valores de GFR medidos por *clearance* de ¹²⁵I-iotalamato en 1628 adultos y posteriormente validados en otros 1775 adultos en el *African American Study of Kidney Disease*, con un 91% de los sujetos que presentaban GFR estimada dentro del 30% del valor medido (15) (16). La ecuación MDRD no requiere ninguna variable de peso corporal porque normaliza la GFR para un área de superficie corporal estándar de 1,73 m².

Se ha demostrado que esta ecuación es útil para pacientes con CDK y se comporta de manera similar en diabéticos tipo 2 y receptores de trasplante de riñón, pero su uso todavía es incierto en personas con valores bajos de creatinina en suero y valores altos de GFR, inclusive en individuos sanos, niños y mujeres embarazadas (5).

Los estudios de validación se encuentran en progreso para evaluar la ecuación de MDRD para otros grupos étnicos (además de los caucásicos y los afro-americanos) y para distintas enfermedades.

Existe una barrera más importante que limita la implementación general de las ecuaciones para estimar la GFR en la atención sanitaria y ésta es el uso de distintos procedimientos de medición de creatinina entre los laboratorios (17-19). Al no haber estandarización para su medición, los ensayos no calibrados de acuerdo con el método usado en el laboratorio de referencia para desarrollar y validar una ecuación específica (por ejemplo el laboratorio en la Clínica Cleveland para el desarrollo de la ecuación de MDRD) introducen una fuente adicional de error en las estimaciones de la GFR. Se debe prestar atención a las consecuencias clínicas de las diferencias en calibración con respecto al laboratorio de referencia, especialmente si se considera que la relación del ensayo de un laboratorio en particular con aquel que proviene del laboratorio de referencia es generalmente desconocida (20) (21). A pesar de 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 GFR con la fórmula de MDRD, muchos técnicos del laboratorio, médicos y nefrólogos no parecen estar al tanto de la importancia de esta fuente de error en la práctica clínica de rutina (22). El sesgo de la calibración aporta una mayor incertidumbre en las estimaciones de GFR a valores de creatinina más bajos dentro del rango de concentración asociado con la función renal normal. Myers *et al.* (2) demostraron recientemente el efecto sobre la GFR estimada, por la ecuación MDRD de los diferentes sesgos de calibración de los métodos de creatinina. En su ejemplo, para una paciente de sexo femenino, caucásica, de 60 años, para quien la GFR estimada era de 60 mL/min $1,73 \text{ m}^2$ a una creatinina de 1,00 mg/dL (88 $\mu\text{mol/L}$), una diferencia de calibración de 0,12 mg/dL (11 $\mu\text{mol/L}$) estaba asociada a un error en la estimación de GFR de -12%. El error en las estimaciones de GFR sobre el rango de los sesgos examinados (-0,06 + 0,31 mg/dL (-5 a +27 $\mu\text{mol/L}$)) estaba entre +7,5% y -27% y, de manera relevante aquí, los datos de los Programas de Evaluación Externa de Calidad (PEEC) sugieren que esta variación sistemática entre laboratorios es común (23) (24).

Pasos para mejorar las estimaciones de GFR por la ecuación MDRD

A partir de las consideraciones previas, resulta claro que el único modo de lograr la implementación universal de la ecuación de predicción de GFR basada en la creatinina en suero, con los beneficios clínicos asociados para los pacientes, es promoviendo la estandarización

en todo el mundo de los procedimientos de medición de la creatinina, junto con la revalidación de la ecuación MDRD usando resultados de creatinina estandarizados.

Existe ahora consenso internacional sobre el hecho de que la implementación de la trazabilidad en la calibración de los métodos y materiales de referencia de un orden superior son el mejor abordaje para lograr la comparabilidad necesaria en los resultados bioquímicos, independientemente de los procedimientos de medición utilizados y/o de los laboratorios donde se realizan los análisis (25). Este esfuerzo debe traer aparejada una cooperación internacional entre los fabricantes de diagnóstico *in vitro* (IVD), los laboratorios clínicos, las organizaciones profesionales, los organismos de gobierno, y los proveedores de PEEC. Para lograr una mejora en la precisión de las mediciones de creatinina se necesita que los valores que los fabricantes asignan a los calibradores y a los materiales de control que soportan todos los procedimientos de medición de rutina sean trazables a procedimientos de medición de referencia y materiales de referencia de un orden superior (2).

El Material de Referencia Estándar (SRM) 914 del *National Institute of Standards and Technology (NIST)*, la creatinina cristalina, es el material de referencia primario disponible. Las soluciones de SRM 914, preparadas gravimétricamente disolviendo SRM 914 en *buffer* acuoso, están ideadas para su uso en la calibración de los procedimientos de medición de referencia de un orden superior (por ejemplo, cromatografía gaseosa-espectrometría de masas por dilución isotópica (GC-IDMS) y cromatografía líquida (LC-IDMS) que se realizan en los laboratorios de referencia. El método GC-IDMS requiere un paso para separar la creatina, lo que proporciona el mismo producto de derivatización como creatinina, antes del paso de la derivatización de la creatinina o el GC, y por lo tanto es un procedimiento que lleva mucho tiempo y tiene una producción limitada de la muestra (26-28). Por el contrario, la preparación de la muestra en el método LC-IDMS es mucho más simple y rápida y sería más receptiva para ayudar a los fabricantes de IVD en la validación de la trazabilidad de sus sistemas y para promover un programa de estandarización a una escala mayor (29).

El SRM 909b del *NIST* (dos niveles) y el BCR 573/4/5 del *Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM)* (tres niveles) son materiales de referencia secundarios liofilizados con valores asignados por el método de referencia que podrían usarse teóricamente para calibrar los métodos de rutina. Sin embargo, la matriz de estos materiales basados en suero humano se ha modificado al convertir el plasma en suero y por medio de la liofilización, por lo cual se altera la recuperación de creatinina en estos fluidos por medio de los métodos rutinarios (30). Debido a que

no se ha establecido la conmutabilidad de estos materiales con los sueros humanos nativos para los métodos de rutina, en la práctica son inapropiados para la calibración directa. El material de referencia que es no-conmutable con las muestras de suero humano nativas puede dar lugar a errores significativos en la calibración del método (31). En esta situación, un enfoque alternativo para estandarizar los resultados y establecer la trazabilidad con un procedimiento de medición de referencia es que los fabricantes de IVD fraccionen las muestras de sangre fresca humana con un laboratorio que realice un procedimiento de medición de referencia y usen los resultados obtenidos de esta comparación para alinear la calibración de los sistemas comerciales (32).

El hecho de que se encuentre disponible un material de referencia secundario conmutable, que tenga como objetivo realizar la calibración directa de los métodos de rutina es crucial para que se pueda implementar de manera efectiva la estandarización de creatinina (Fig. 1). Con este objetivo en mente, el *NIST* ha preparado hace poco tiempo un nuevo material de referencia de creatinina con matriz de suero, llamado SRM 967 (2). Este material es un *pool* de suero humano fresco congelado preparado de acuerdo con la guía C-37-A del *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* (33). Se han preparado dos niveles de concentración y los valores de creatinina (0,75 y 3,92 mg/dL (67 y 346 $\mu\text{mol/L}$)) fueron asignados por el *NIST* con los métodos de referencia GC-IDMS y LC-IDMS. Considerando sus características, se espera que el nuevo material sea conmutable con sueros humanos nativos. La conmutabilidad de SRM 967 con las muestras de suero humano nativo usando una variedad de procedimientos de medición de creatinina de rutina y métodos de referencia se validará dentro de poco de manera experimental.

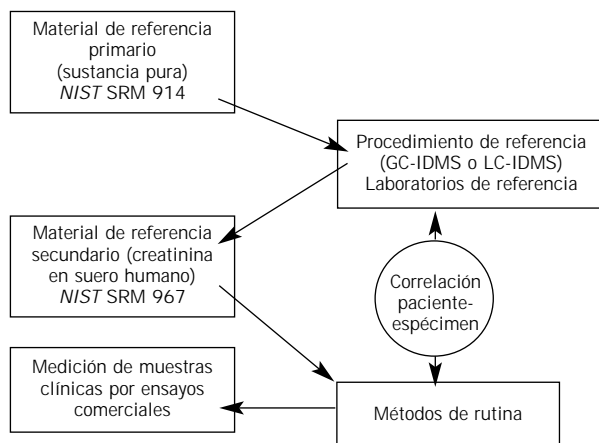


Figura 1. El sistema de medición de referencia para creatinina

Recientemente, se desarrolló una nueva ecuación MDRD basada en valores de creatinina trazables con un método de referencia IDMS (Tabla I) (34). La nueva ecuación MDRD trazable por IDMS va a utilizarse sólo con resultados de creatinina estandarizados.

Dados los recursos ahora disponibles, es hora de que todos los fabricantes de IVD establezcan calibraciones que sean trazables con el sistema de referencia, y que los laboratorios clínicos implementen estos ensayos estandarizados junto con la ecuación de estimación de GFR revisada, apropiada para ser usada con los métodos de rutina sesgados a cero.

Tabla I. Ecuación de cuatro variables del estudio MDRD trazable por espectrometría de masas por dilución isotópica para la estimación de la tasa de filtración glomerular (GFR)

$$\text{GFR (mL/min } 1,73 \text{ m}^2) = 175 \times (\text{s-Creatinina})^{-1,154} \times (\text{Edad})^{-0,203} \\ \times (0,742 \text{ si femenino}) \times (1,210 \text{ si Afroamericano})$$

Los valores de creatinina en suero están expresados en mg/dL. Si los valores de creatinina están expresados en $\mu\text{mol/L}$, dividir los valores por 88,4 antes de introducirlos en la ecuación. Esta ecuación es para ser usada solamente con los resultados de creatinina de los métodos que se han calibrado con el sistema de referencia para creatinina.

Situación actual

A pesar de que la estandarización parecería ser fácil en un principio, puede ser complicado implementar un plan para introducir los procedimientos de medición de creatinina estandarizados y la ecuación de estimación de la GFR MDRD trazable por IDMS debido a que todos aquellos involucrados en la medición de creatinina y en la estimación de GFR deben reconocer que los pasos sugeridos son razonables.

En la Unión Europea la implementación de trazabilidad en la calibración en el Laboratorio Clínico con procedimientos de medición de referencia y materiales de referencia disponibles de un orden más alto ya es obligatoria por ley (35). En el plano internacional, nos encontramos en un período de transición en el cual los fabricantes ya han re-calibrado sus ensayos de creatinina con el IDMS mundial. Sin embargo, algunos fabricantes comercializan en Europa equipos con calibraciones diferentes de las de otras partes del mundo, y algunos otros fabricantes todavía mantienen viejas calibraciones y van a re-calibrar con la introducción de nuevos lotes de reactivos. Esta situación dispar surge claramente luego de examinar los datos de las encuestas de evaluación externa de la calidad llevadas a cabo recientemente.

En 2002, la encuesta *International Measurement Evaluation Program-17* sobre más de 800 laboratorios en 35 países demostró casi una sobrestimación universal de la creatinina en suero en un *pool* de sueros con una concentración de 0,84 mg/dL (74 μ mol/L) (36) certificada por IDMS. De los 14 grupos del método, 11 demostraron un sesgo positivo significativo en comparación con el valor de referencia, que variaba típicamente entre +10% y +15%. En 2003, la encuesta del *College of American Pathologists* sobre 5624 laboratorios predominantemente de los Estados Unidos halló una sobrestimación similar de la creatinina en suero de todos los métodos de rutina de los fabricantes de IVD excepto uno, en un *pool* de suero *off-the-clot* con una concentración medida por GC-IDMS de 0,90 mg/dL (80 μ mol/L) (24). Un estudio a nivel nacional más reciente –de diciembre de 2005– que predominantemente incluyó laboratorios clínicos de los Estados Unidos demostró que, de los cinco fabricantes más importantes en el mercado norteamericano, uno de ellos tenía valores alineados con la IDMS, y cuatro estaban sesgados de manera alta a distintos niveles de concentración (WG Miller, comunicación personal). A pesar de la Directiva Europea 98/79/EC relativa a los dispositivos médicos para IVD, la situación parece no ser diferente en Europa. En un estudio reciente, que todavía no ha sido publicado, y que incluye a 172 laboratorios de seis países europeos bajo el auspicio de la *European Community Confederation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (EC4), los ensayos de creatinina de cuatro fabricantes importantes no cumplieron con la meta de trazabilidad para los resultados obtenidos en una muestra humana con concentración de creatinina por GC-IDMS de 0,85 mg/dL (75 μ mol/L). Colectivamente, estas observaciones sugieren que un gran número de sistemas analíticos de rutina para creatinina en suero todavía se encuentran sesgados de manera alta y que se necesita profundizar en el trabajo para alcanzar una precisión sustancialmente mejorada en los resultados de creatinina con los métodos de rutina. Se espera que la inminente presentación que realice el NIST de SRM 967 proporcione a los fabricantes de IVD una herramienta importante para permitir que esta brecha se achique.

Iniciativas internacionales

El *National Kidney Disease Education Program (NKDEP)* (<http://www.nkdep.nih.gov/index.htm>) es una iniciativa de los *US National Institutes of Health* diseñado para reducir la morbilidad y mortalidad causada por la enfermedad renal y sus complicaciones. El *NKDEP Laboratory Working Group* publicó recientemente recomendaciones para mejorar la medición de creatinina en

suero (2). En resumen, los fabricantes de IVD deben garantizar el rendimiento óptimo en 1,00 mg/dL (88 μ mol/L) para los métodos existentes y los nuevos, y garantizar que una exactitud e imprecisión comparables se extiendan a través de todo el rango de medición analítica. Una meta deseable de error total para la medición de creatinina es contribuir a un incremento máximo del 10% en el error relativo de la GFR estimada. Una cifra que relaciona las combinaciones de sesgo e imprecisión que sean consistentes con este error total se incluyó en el informe (2). Por ejemplo, un método de creatinina de rutina con imprecisión (que incluya variabilidad de calibración entre laboratorios) de CV<8% y sesgo <5% (comparado con un método de referencia de IDMS) en concentraciones de creatinina \geq 1,00 mg/dL (88 μ mol/L) alcanzaría esta meta de error total.

Finalmente, los fabricantes de IVD deben abordar la no especificidad analítica de los métodos de determinación de rutina de creatinina en suero. La estandarización de la calibración no corrige las interferencias analíticas relacionadas con la no especificidad de un ensayo. Al establecer la trazabilidad en la calibración con el sistema de referencia de la creatinina se alinearán los rendimientos promedio de los métodos uno con el otro, pero esto no sustituirá la necesidad de que se mejoren los métodos de rutina sub-óptimos. Para poder justificar la sensibilidad de los métodos basados en Jaffe a los cromógenos no-creatinina, algunos fabricantes han ajustado la calibración para minimizar la contribución de pseudo-creatinina de las proteínas plasmáticas, dando lugar a resultados que están más fuertemente alineados con IDMS, aunque esta estrategia asume que la interferencia no-creatinina del cromógeno es una constante en todas las muestras, lo cual es una simplificación excesiva (37). La no-especificidad analítica para sustancias halladas en muestras de pacientes individuales puede afectar la precisión de las estimaciones de GFR computadas a partir de los valores de creatinina en suero para cualquier método, inclusive los llamados métodos Jaffe “compensados” (38).

El uso de ensayos que son más específicos para creatinina en suero, tal como aquellos basados en algunos procedimientos enzimáticos, puede proporcionar valores estimados de GFR más confiables (13). Una de las tareas principales que tiene el recientemente creado Grupo de Trabajo sobre la Estandarización de la GFR (WG-GFRA) de la IFCC es la de apoyar a los laboratorios clínicos en sus elecciones de ensayos más específicos. En la Tabla II se sintetizan otras de sus tareas importantes. Todas estas acciones estarán coordinadas para lograr el máximo objetivo, que consiste en informar de rutina una estimación precisa de la GFR en todas las situaciones clínicas pertinentes.

Tabla II. Principales tareas del Grupo de Trabajo de la IFCC sobre la Estandarización de la Evaluación de Tasa de Filtración Glomerular GFR (WG-GFRA).

- Educar a los profesionales del laboratorio en relación con la importancia de evaluar el riesgo de enfermedad renal crónica a través del uso apropiado de la ecuación de estimación de GFR, con una divulgación internacional de documentos relevantes y de material educativo.
- En cooperación con el Programa Nacional de Educación sobre Enfermedad Renal, desarrollar guías para coordinar la introducción global de mediciones de creatinina juntamente con una apropiada ecuación de la estimación de GFR.
- Preparar una recomendación para el uso de ensayos específicos para mediciones de rutina de creatinina.
- Establecer una recomendación para el uso de ensayos específicos para mediciones de rutina de creatinina.
- Establecer una red de laboratorios de referencia para creatinina de modo de ayudar a los fabricantes en la validación de la trazabilidad de sus métodos, y a los organizadores del Programa de Evaluación Externa de la Calidad a que tengan materiales de control conmutables.

CORRESPONDENCIA

PROF. MAURO PANTEGHINI

Laboratorio Análisi Chimico-Cliniche, Ospedale Luigi Sacco

Via GB Grassi, 20157 MILANO, Italia

Teléfono: +39-02-39042806

Fax: +39-02-50319835

E-mail: sd.chair@ifcc.org

Referencias bibliográficas

1. El Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; 365:331–40.
2. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006; 52:5–18.
3. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1–12.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1–246.
5. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67:2089–100.
6. Flynn FV. Assessment of renal function: selected developments. *Clin Biochem* 1990; 23:49–54.
7. Cohen EP, Lemann J. The role of the laboratory in evaluation of kidney function. *Clin Chem* 1991; 37:785–96.
8. Swan SK. The search continues – an ideal marker of GFR. *Clin Chem* 1997; 43:913–4.
9. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38:1933–53.
10. Price CP, Finney H. Developments in the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta* 2000; 297: 55–66.
11. Larsson A. Cystatin C: an emerging glomerular filtration rate marker. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65:89–91.
12. Stevens LA, Levey AS. Chronic kidney disease in the elderly– how to assess risk? *N Engl J Med* 2005; 352: 2122–4.
13. Lamb EJ, Tomson CR, Roderick PJ. Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem* 2005; 42:321–45.
14. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A0828.
15. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130:461–70.
16. Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D, et al. African-American Study of Hypertension and Kidney Disease. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:744–53.
17. 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; 39:920–9.
18. Wuyts B, Bernard D, Van Den Noortgate N, Van De Valle J, Van Vlem B, De Smet R, et al. Reevaluation of formulas for predicting creatinine clearance in adults and children, using compensated creatinine methods. *Clin Chem* 2003; 49:1011–4.
19. Lamb EJ, Wood J, Stowe HJ, O'Riordan SE, Webb MC, Dalton RN. Susceptibility of glomerular filtration rate estimations to variations in creatinine methodology: a study in older patients. *Ann Clin Biochem* 2005; 42:11–8.
20. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 84–93.
21. McKillop DJ, Cairns B, Duly E, Van Drimmelen M, Ryan M. The effect of serum creatinine method choice on estimated glomerular filtration rate determined by the abbreviated MDRD formula. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 220–2.

22. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Delanghe J, De Bacquer D, et al. 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.
23. Seccombe DW, Tholen D, Jacobson BE. Standardization of creatinine: a pre-requisite for implementing the MDRD formula for the estimation of glomerular filtration rate (eGFR). *Clin Chem* 2005; 51(Suppl):A44.
24. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM, et al. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and inter-laboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129:297-304.
25. Panteghini M, Forest JC. Standardization in laboratory medicine: new challenges. *Clin Chim Acta* 2005; 355: 1-12.
26. Siekmann L. Measurement of creatinine in human serum by isotope dilution mass spectrometry. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985; 23:137-44.
27. Welch MJ, Cohen A, Hertz HS, Ng KJ, Schaffer R, Van Der Lijn P, et al. Determination of serum creatinine by isotope dilution mass spectrometry as a candidate definitive method. *Anal Chem* 1986; 58:1681-5.
28. Stöckl D, Reinauer H. Candidate reference methods for the determination of target values for cholesterol, creatinine, uric acid and glucose in external quality assessment and internal accuracy control. I. Method setup. *Clin Chem* 1993; 39:993-1000.
29. Stokes P, O'Connor G. Development of a liquid chromatography- mass spectrometry method for the highaccuracy determination of creatinine in serum. *J Chromatogr B* 2003; 794:125-36.
30. Séronie-Vivien S, Galteau MM, Carlier MC, Hadj-Aissa A, Hanser AM, Hym B, et al. Impact of standardized Calibration on the inter-assay variation of 14 automated assays for the measurement of creatinine in human serum. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43:1227-33.
31. Miller WG, Myers GL, Rej R. Why commutability matters. *Clin Chem* 2006; 52:553-4.
32. Clinical and Laboratory Standards Institute. Metrological traceability and its implementation; A report. CLSI document X5-R. Wayne, PA: CLSI, 2006.
33. Clinical and Laboratory Standards Institute. Preparation and validation of commutable frozen human serum pools as secondary reference materials for cholesterol measurement procedures; Approved guideline. CLSI document C37-A. Wayne, PA: CLSI, 1999.
34. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek J, et al. Expressing the MDRD study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:69a.
35. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices. *Off J Eur Communities L* 1998; L331:1-37.
36. Örnemark U, Van Nevel L, Smeyers P, Harper C, Taylor PD. The international Measurement Evaluation Program IMEP-17. Trace and minor constituents in human serum. EUR 20694 EN. Report to participants. Part 2: Methodology and quantity specifications. www.imep.ws. Accessed June 12, 2006.
37. Junge W, Wilke B, Halabi A, Klein G. Determination of reference intervals for serum creatinine, creatinine excretion and creatinine clearance with an enzymatic and a modified Jaffe' method. *Clin Chim Acta* 2004; 344: 137-48.
38. Khatami Z, Dey D, Handley G, Klein G, Nagel R, Becher D. In the name of traceability. Author's reply. *Ann Clin Biochem* 2005; 42:162-3.