

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe y en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Química Clínica para optar por al grado y título de Especialista en Química Clínica.

Lizeth Murillo Guillén

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2020

Dedicatoria

A la memoria de mis abuelos, y mamá.

Agradecimientos

Le agradezco a mi mamá por ser ejemplo de perseverancia y constancia, su apoyo, comprensión y acompañamiento desde el inicio de este proceso, a mis compañeros de trabajo por su anuencia a ayudarme asistir a las lecciones y a mis amigos por impulsarme a seguir con este proyecto profesional y nunca darme por vencida.

Gracias a todas las personas que de un modo u otro fueron parte de este proceso desde profesores como: la Dra. Vargas, Dr. Jiménez, Dra. Holst, Dr. Calderón, Dr. Quirós y demás docentes, que cariñosamente nos brindaron valiosas lecciones desde las aulas de la Facultad de Microbiología hasta las reuniones por zoom y mensajes. Mis compañeros de la especialidad que ofrecieron excelencia académica y una sana competencia con el fin de siempre ofrecer lo mejor de cada uno, y de esta manera promover el crecimiento académico y profesional.

Además, de forma especial agradecer a mis “amigas químicas”; Stephanie, Karina y Yendry por ser un pilar, un oído atento para escuchar, una mano amiga para brindar su ayuda, atender consultas y dudas, y finalmente por conformar el mejor grupo de estudio de nuestra generación.

Muchas gracias a todas las personas que me impulsaron a seguir aprendiendo y dar lo mejor de mí a los pacientes, que son nuestra razón de existir.

Hoja de aprobación



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP

PPEMic Especialidades en Microbiología

SISTEMA DE ESTUDIOS EN POSGRADO PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES EN MICROBIOLOGÍA

ACTA-45-2020

Acta presentación de Requisito Final de Graduación Trabajo de Investigación

Sesión del Tribunal Examinador celebrada el martes 15 de diciembre de 2020 con el objeto de recibir el informe oral de la estudiante **Lizeth Murillo Guillén** carné # B24681, quien se acoge al Reglamento General del Sistema de Estudios de Posgrado para presentar el Trabajo Final de Graduación, para optar por el grado académico de **Especialista en Química Clínica**. Están presentes los siguientes miembros del Tribunal Examinador: Manuel Jiménez Díaz, PhD., quien preside, tutor, José Armando Solano Coto, Esp. y Lorena Valverde Bolaños, Esp., lectores.

ARTICULO 1

Quien preside solicita a la postulante realizar la presentación oral de su Trabajo de Investigación titulado: "Estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe y en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert"

ARTICULO 2

Terminada la disertación, los miembros del Tribunal Examinador interrogan a la postulante durante el tiempo reglamentario y, una vez concluido el interrogatorio, el Tribunal se retira a deliberar.

ARTICULO 3

El Tribunal Examinador declara el Trabajo Final de Graduación: Aprobado Reprobado

ARTICULO 4

Se da lectura al acta que firman los miembros del Tribunal Examinador y la Postulante, a las 18:30 horas.

Nombre	Firma	No. Cédula
Manuel Jiménez Díaz Quien preside		105840289
Lorena Valverde Bolaños		109830355
José Armando Solano Coto		1-1246-0199
Lizeth Murillo Guillén Estudiante		1-1563-0029

Observaciones: _____

Nota: Solamente firmarán el acta los responsables de la actividad descrita

Tabla de contenidos

Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Hoja de aprobación	iv
Tabla de contenidos	iv
Resumen en español.....	vi
Resumen en inglés	vii
Lista de cuadros	viii
Lista de Figuras	x
Lista de abreviaturas	xi
Licencia de publicación	xii
Introducción.....	1
Justificación.....	2
Objetivo general	4
Objetivos específicos	4
Marco referencial.....	5
Marco teórico.....	6
Especificaciones de métodos analíticos.....	6
Determinación sérica de creatinina	7
Determinación sérica de nitrógeno ureico	15
Metodología.....	21
Resultados	27
Discusión.....	29
Conclusiones	41
Limitaciones	42
Recomendaciones	43
Bibliografía consultada	46

Resumen en español

Introducción: Múltiples sustancias actúan como interferentes en las reacciones de bioquímica clínica de rutina en los Laboratorios clínicos, por lo que es importante conocer su efecto sobre los resultados que se brindan en el día a día. Muchas de estas sustancias son de tipo endógeno y su aparición en la matriz de análisis se debe al padecimiento de distintas comorbilidades, por lo que la implementación de un estricto sistema de gestión de calidad no podría evitar el efecto de dicha sustancia sobre el resultado reportado por el Laboratorio clínico. En el presente estudio se verifica la interferencia sobre la determinación sérica de creatinina y nitrógeno ureico dada por bilirrubina, proteínas y glucosa.

Objetivo: Verificar la interferencia analítica dada por la bilirrubina, proteínas y glucosa, en la determinación sérica de creatinina mediante un método químico modificado de la reacción de Jaffe, y la determinación sérica de nitrógeno ureico mediante el método modificado de Talke y Schubert.

Métodos: Se utiliza un pool de sueros de pacientes libres de interferencias. Se diluyen patrones de bilirrubina, albúmina que actúa como proteína y glucosa con el fin de obtener las concentraciones de estudio. Posteriormente, se realiza la determinación cuantitativa en el equipo de química líquida automatizado de la casa comercial Beckman Coulter, AU680.

Resultados: No se obtuvo interferencia clínicamente significativa dada por bilirrubina, proteínas y glucosa en las concentraciones estudiadas en el pool de sueros de pacientes

Conclusiones: Las concentraciones utilizadas en el presente estudio corroboran los datos brindados por la casa comercial con respecto, al nivel de interferencia dado por bilirrubina, proteínas y glucosa en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe y de nitrógeno ureico por el método modificado por Talke y Schubert.

Palabras clave: interferencia, creatinina, nitrógeno ureico, Jaffe, desplazamiento de volumen, ictericia, hiperglicemia, hiperparaproteinemias.

Resumen en inglés

Background: Multiple substances act as interferents in routine clinical biochemistry reactions in clinical laboratories, so it is important to know their effect on the results that are provided on a daily basis. Many of these substances are endogenous and their appearance in the analysis matrix is due to suffering from different comorbidities, so the implementation of a strict quality management system could not avoid the effect of said substance on the result reported by the Clinical Laboratory. In the present study, the interference on the serum determination of creatinine and urea nitrogen given by bilirubin, proteins and glucose is verified.

Objective: To verify the analytical interference given by bilirubin, proteins and glucose, in the serum determination of creatinine by a modified chemical method of the Jaffe reaction, and the serum determination of urea nitrogen by the modified method of Talke and Schubert.

Methods: A pool of interference-free patient sera is used. Bilirubin, protein-acting albumin, and glucose standards are diluted to obtain study concentrations. Subsequently, the quantitative determination is carried out on the automated liquid chemistry equipment of Beckman Coulter, AU680.

Results: No clinically significant interference was obtained from bilirubin, proteins and glucose at the concentrations studied in the pool of patient sera.

Conclusions: The concentrations used in the present study corroborate the data provided by the commercial company regarding the level of interference given by bilirubin, proteins and glucose in the serum determination of creatinine by the modified Jaffe method and of urea nitrogen by the method. modified by Talke and Schubert.

Key words: interference, creatinine, urea nitrogen, Jaffe, volume displacement, jaundice, hyperglycemia, hyperparaproteinemia.

Lista de cuadros

Cuadro I. Interferencias indicadas por la casa comercial en el inserto para la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe.	15
Cuadro II. Interferencias indicadas por la casa comercial en el inserto para la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.	20
Cuadro III. Concentraciones basales de bilirrubina, albúmina y glucosa en pool de suero de pacientes para el estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe.	22
Cuadro IV. Concentraciones basales de bilirrubina, albúmina y glucosa en pool de suero de pacientes para el estudio de interferencias en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.	23
Cuadro V. Concentraciones de las diluciones de bilirrubina resultantes de la dilución 1/10 utilizando el pool de suero de pacientes como diluyente para el estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe.	23
Cuadro VI. Concentraciones de las diluciones de bilirrubina resultantes de la dilución 1/10 utilizando el pool de suero de pacientes como diluyente para el estudio de interferencias en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.	24
Cuadro VII. Concentraciones de las diluciones de albúmina resultantes de la dilución 1/10 utilizando el pool de suero de pacientes como diluyente para el estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe.	25
Cuadro VII. Concentraciones de las diluciones de albúmina resultantes de la dilución 1/10 utilizando el pool de suero de pacientes como diluyente para el estudio de interferencias en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.	25
Cuadro VIII. Concentraciones de las diluciones de glucosa resultantes de la dilución 1/10 utilizando el pool de suero de pacientes como diluyente para el estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe.	26
Cuadro IX. Concentraciones de las diluciones de glucosa resultantes de la dilución 1/10 utilizando el pool de suero de pacientes como diluyente para el estudio de interferencias en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.	26
Cuadro X. Resultados de laboratorio obtenidos en el estudio de interferencia dada por bilirrubina en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe.	27
Cuadro XI. Resultados de laboratorio obtenidos en el estudio de interferencia dada por albúmina en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe.	27
Cuadro XII. Resultados de laboratorio obtenidos en el estudio de interferencia dada por glucosa en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe.	27
Cuadro XIII. Resultados de laboratorio obtenidos en el estudio de interferencia dada por bilirrubina en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.	28
Cuadro XIV. Resultados de laboratorio obtenidos en el estudio de interferencia dada por albúmina en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.	28

Cuadro XV. Resultados de laboratorio obtenidos en el estudio de interferencia dada por glucosa en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.	28
Cuadro XVI. Comparación de la interferencia reportada por el fabricante y la interferencia obtenida de bilirrubina en el presente estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe y en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.	29
Cuadro XVII. Comparación de la interferencia reportada por el fabricante y la interferencia obtenida de albúmina en el presente estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe, y en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.	32
Cuadro XVIII. Comparación de los valores relativos obtenidos de creatinina el estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe y en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert en la evaluación de albúmina como interferente.....	34

Lista de Figuras

Figura 1. Reacción del método de Jaffe (Elaboración propia).	14
Figura 2. Reacción catalizada por ureasa se convierte urea en amonio y carbonato. Tomado de: ((Rifai et al., 2018).	17
Figura 3. Reacción que cataliza la enzima glutamato deshidrogenasa (Método de Berthelot). Tomado de: (Rifai et al., 2018).	17
Figura 4. Esquema de trabajo para la realización del estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe.	22
Figura 5. Esquema de efecto de la viscosidad de la muestra y del efecto de la oxidación de proteínas en la concentración de creatinina sérica determinada en el estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe y en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.	35
Figura 6. Esquema de trabajo del laboratorio clínico propuesto ante un valor alterado de creatinina sérica. Modificado de: (Zaninotti & Plebani, 2019)	45

Lista de abreviaturas

CAIS: Centros de Atención Integral en Salud

CCSS: Caja costarricense del Seguro Social

DMSO: dimetilsulfóxido

GC: cromatografía gaseosa

HSJD: Hospital San Juan de Dios

HPLC: siglas en inglés de “high performance liquid chromatography” y en español, cromatografía líquida de alta eficacia.

IDMS: siglas en inglés para referirse al método de espectrometría de masas por dilución isotópica (isotope-dilution mass spectrometry).

TFG: Tasa de filtración glomerular

Licencia de Publicación

	UNIVERSIDAD DE COSTA RICA	SEP Sistema de Estudios de Posgrado
Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.		
Yo, <u>Luzeth Muñillo Guillén</u> , con cédula de identidad <u>1-1563-0029</u> , en mi condición de autor del TFG titulado <u>"Estudio de interferencias en la determinación sérica de uretina por el método modificado de Jaffe y en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Tarke y Schubert"</u>		
Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional a otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		
*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año(s).		
Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.		
Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Keruá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni viola ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.		
INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:		
Nombre Completo: <u>Luzeth Muñillo Guillén</u>		
Número de Carné: <u>324651</u> Número de cédula: <u>1-1563-0029</u>		
Correo Electrónico: <u>luzethmuñillo@gmail.com</u>		
Fecha: <u>27 de mayo del 2021</u> Número de teléfono: <u>87172497</u>		
Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): <u>Manuel Jiménez Díaz</u>		
FIRMA ESTUDIANTE		
<small>Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, según algunos artículos de la Universidad, que se asume un sentido como cierto. Su importancia radica en que permite diversas procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien suscribe concuerda a la veracidad de lo que manifiesta, puede ser considerado arbitrio un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se somete a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Keruá.</small>		

Introducción

La determinación de creatinina sérica y nitrógeno ureico son pruebas de rutina que se solicitan con frecuencia al laboratorio clínico con el fin de valorar la función renal de los pacientes. Dichas pruebas se utilizan para el monitoreo de la función renal glomerular y evaluar la capacidad de excreción de sustancias nocivas para el organismo, estas determinaciones analíticas son solicitadas en individuos con distintos tipos de patologías y tratamientos nefrotóxicos. La cuantificación analítica de estas sustancias se realiza mediante el método modificado de Jaffe, y la determinación de nitrógeno ureico se efectúa por el método modificado de Talke y Schubert. Las reacciones químicas anteriormente mencionadas pueden ser afectadas por una gran cantidad de sustancias interferentes, por lo que conocer el grado y la implicación clínica de dicha interferencia analítica es de importancia para el Microbiólogo y Químico Clínico.

Justificación

En nuestro país se realiza la determinación de creatinina sérica y nitrógeno ureico para el monitoreo de la función renal de los pacientes en los distintos niveles de atención, desde los Centros de Atención Integral en Salud (CAIS) hasta en Hospitales Nacionales como el Hospital San Juan de Dios (HSJD). La población que se encuentra adscrita en los diferentes niveles de atención en salud varía de acuerdo a la capacidad del mismo. En el HSJD, se atiende pacientes que se encuentran en estadios avanzados de la Enfermedad Renal Crónica, pacientes monorrenos, pacientes trasplantados renales y pacientes que se someten a diálisis de forma regular.

Además se reciben pacientes que padecen otras enfermedades de tipo crónico como diabetes mellitus e hipertensión arterial, los cuales pertenecen a otras especialidades como cardiología y endocrinología. Es meritorio hacer hincapié de la heterogeneidad presente en la población adscrita, ya que dentro del mismo laboratorio clínico se encuentra la División de Hematología especializada en la cual junto a médicos especialistas, el personal de laboratorio atiende a pacientes de todo el país que consultan por afecciones de tipo hematológico.

Actualmente, la mayoría de camas del HSJD se encuentran ocupadas por pacientes COVID-19, estos pacientes presentan factores de riesgo como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades que afecten el funcionamiento del sistema inmunológico (como enfermedades hematológicas). A estos individuos COVID-19 positivos internados en el HSJD se solicita dentro del perfil de pruebas de laboratorio, las pruebas de función renal.

Dichas condiciones clínicas acarrear consigo la afectación de otros órganos vitales u otras patologías que causan daño a nivel renal como diabetes mellitus, hipertensión arterial, cirrosis, mieloma múltiple y COVID-19. Por lo que se pretende verificar la concentración a partir de la cual causan interferencias algunas sustancias indicadas en el inserto de dichas pruebas analíticas indicadas por la casa comercial.

Además, se evaluará el efecto de la glucosa, la cual se ha descrito como interferente de la reacción de Jaffe pero que para el presente método no se encuentra indicada en el inserto, la misma situación se da para el método modificado por Talke y Schubert para la determinación de nitrógeno ureico. La problemática de los interferentes no se resuelve mediante la estandarización de los métodos debido a que la fuente de error depende de la muestra y no del método.

Objetivo general

Verificar la interferencia analítica dada por la bilirrubina, proteínas y glucosa, en la determinación sérica de creatinina mediante un método químico modificado de la reacción de Jaffe, y la determinación sérica de nitrógeno ureico mediante el método modificado de Talke y Schubert.

Objetivos específicos

- ❖ Evaluar la influencia de la bilirrubina, proteínas y glucosa en el método de determinación sérica de creatinina mediante el método modificado de Jaffe y la determinación sérica de nitrógeno ureico mediante el método modificado de Talke y Schubert.
- ❖ Comparar la interferencia analítica de bilirrubina, proteínas y glucosa en la determinación sérica de creatinina mediante el método modificado de Jaffe y la determinación sérica de nitrógeno ureico mediante el método modificado de Talke y Schubert reportada por la casa comercial.
- ❖ Recomendar una serie de pautas a la sección de Química Clínica del Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios para el reporte de resultados de determinación de creatinina sérica y nitrógeno ureico, en caso de que las interferencias de las sustancias en estudio resultasen significativas.

Marco referencial

El trabajo se realizó en la División de Química Clínica del Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios.

Marco teórico

Especificaciones de métodos analíticos

Las especificaciones de los métodos para la determinación cuantitativa de analitos en la práctica clínica son de vital importancia. La valoración de dichos métodos es tarea del Microbiólogo y Químico Clínico encargado del Laboratorio Clínico, esto con el fin de determinar las limitaciones del método analítico que utiliza su laboratorio clínico y las pautas a seguir según dichos valores.

Una interferencia se define como aquella sustancia que causa un error sistemático en la determinación de un analito de interés. Las interferencias entorpecen la medición de la señal del analito de interés, ya sea aumentando o disminuyendo la señal. Dicha distorsión puede darse por sustancias presentes en los reactivos o el efecto matriz de la muestra (IUPAC, 2001).

La especificidad analítica se define como la capacidad de un método analítico de determinar el analito de interés sin que otras sustancias posean influencia sobre la medición. La interferencia influye de forma parcial sobre el sesgo, a mayor interferencia, menor especificidad analítica. Los interferentes se pueden clasificar en interferentes de tipo cromático, por reacción in vitro y por reacción in vivo. La selectividad de un método es su capacidad para determinar de forma cuantitativa la presencia de un analito de interés en presencia de otros componentes propios de la matriz de la muestra (Saah, 1997).

Los ensayos de interferencia normalmente son realizados por las casas comerciales con el fin de determinar la influencia de otras sustancias sobre la determinación de los analitos de interés. Sin embargo, es clave que cada laboratorio según sus necesidades verifique dichas interferencias esto con la finalidad de alertar a los médicos sobre la precaución que deben tener al interpretar dichos resultados.

Determinación sérica de creatinina

La creatina se produce en los riñones, hígado y páncreas mediante dos reacciones enzimáticas. En la primera se da la transaminación de la arginina y glicina para formar el ácido guanidinoacético que luego sufre metilación para la subsecuente formación de la molécula de creatina. Posteriormente, la creatina es transportada en torrente sanguíneo a otros órganos como músculo o cerebro, donde se fosforila y se produce fosfocreatina (componente de alta energía) (Rifai et al., 2018).

La interconversión de fosfocreatina a creatina se da a nivel muscular, diariamente se produce una cantidad constante de creatina que es proporcional a la masa muscular del individuo. La formación de creatinina a partir de creatina se da a través de una reacción no enzimática, dependiente de temperatura y pH. La creatinina es una molécula inerte, la cual puede atravesar membranas fácilmente. Por lo que difunde fácilmente desde los tejidos hacia el torrente sanguíneo, lo que por supuesto, facilita su excreción a nivel urinario (Wiss, 2000).

La creatinina se encuentra en todos los fluidos biológicos y secreciones, además, se filtra a través del glomérulo. Se ha visto que la excreción de creatinina tubular puede aumentar como compensación de una tasa de filtración glomerular disminuida; además se ha mencionado que hay pérdida a nivel intestinal, el cual es dependiente de la concentración. Se ha visto que

la producción de creatinina disminuye a medida que la concentración de creatinina en suero aumenta, algunos mecanismos se han planteado como inhibición por retroalimentación, reconversión de creatinina a creatina y conversión a otros metabolitos. El aumento sérico de creatinina causa una disminución de la producción de creatinina, a través de retroalimentación negativa (Rifai et al., 2018).

La insuficiencia renal crónica es un problema de salud de incidencia mundial que conlleva un riesgo sustancial de morbilidad y mortalidad cardiovasculares. Las normas actuales definen la insuficiencia renal crónica, sin tomar en cuenta su causa, como el daño renal o la tasa de filtración glomerular (TFG) inferior a 60 mL/min por 1.73 m² durante un período mínimo de 3 meses (Roche, 2011). Los valores esperados en población sana se definen según el sexo, en hombres de 0.7-1.3 mg/dL y en mujeres 0.6-1.2 mg/dL (Beckman Coulter, 2013).

La determinación cuantitativa de creatinina en suero o plasma es la prueba más común para evaluar la función renal, normalmente se acompaña de la determinación de nitrógeno ureico. El aumento de los niveles de creatinina en la sangre solamente es observada cuando hay un marcado daño en las nefronas, y se señala que es poco sensible al deterioro renal incipiente, por lo que esta prueba no puede emplearse para la detección precoz de la insuficiencia renal (Rifai et al., 2018). La prueba que para dichos fines se recomienda como biomarcador de daño renal incipiente es la Cistatina C (Dworking, 2001).

La creatinina responde de forma más lenta que el nitrógeno ureico cuando se somete a los pacientes a hemodiálisis durante el tratamiento de la enfermedad renal. La utilización de ambos marcadores de función renal permite que el médico identifique el origen de la azoemia; si es pre-renal o post-renal (Beckman Coulter, 2013).

El aclaramiento de creatinina medido a partir de la concentración de creatinina en orina y suero o plasma y la tasa del flujo urinario constituyen una prueba más sensible y con mayor capacidad de estimar la tasa de filtración glomerular (TFG). Este ensayo demanda una muestra de orina recogida con precisión temporal (usualmente de 24 horas) y una muestra de sangre. No obstante, dado que esta prueba se encuentra sujeta a una gran cantidad de errores debido al tedioso proceso de recolección de la muestra de orina en función del tiempo, se intenta estimar la TFG solamente a partir del cálculo de la concentración de creatinina en suero o plasma. Asimismo, al diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia renal y al control de la diálisis renal, la medición de creatinina se emplea también para calcular la excreción fraccional de otros analitos en orina (Roche, 2011).

La mayoría de métodos para la determinación de creatinina se basan en la reacción de Jaffe debido a su simplicidad y bajo costo en comparación con los métodos enzimáticos (Delanghe & Speeckaert, 2011). En la reacción de Jaffe, la creatinina reacciona con el ion picrato en medio alcalino (mecanismo sin esclarecer) para formar un complejo rojo-amarillento. La reacción de Jaffe no es específica para creatinina ya que muchos compuestos forman complejos con el picrato en forma similar a la creatinina, entre ellos proteínas, glucosa, ácido ascórbico, cuerpos cetónicos, piruvato, guanidina, hemoglobina, productos sustitutos de sangre y cefalosporinas. La bilirrubina es un interferente negativo para evitar la interferencia de esta sustancia se agregan iones borato y fosfato en conjunto con un agente surfactante. También se ha descrito el método de O Leary que adiciona ferrocianida que oxida la bilirrubina a biliverdina y con ello, reduce la interferencia (Rifai et al., 2018).

Se ha reportado que dicha interferencia es método-dependiente (Bagnoux, 2018). La interferencia negativa dada por la bilirrubina dificulta el manejo de pacientes cirróticos que además, poseen daño renal ya que produce valores anormalmente bajos. Lo cual provoca que las fórmulas normalmente utilizadas sobreestimen la función renal glomerular de los pacientes cirróticos. En este tipo de pacientes se recomienda la medición de los niveles de Cistatina C. Sin embargo, no todos los centros hospitalarios cuentan con dicha prueba de laboratorio a su disposición (Mehta, 2007).

El efecto de interferencia dada por la bilirrubina en métodos para la determinación de creatinina ha sido ampliamente estudiado. Se ha recomendado el uso de agentes oxidantes para convertir la bilirrubina en biliverdina y así, minimizar su efecto, tal y como se pretende al utilizar el método de O Leary (Cobbaert, 2009). Sin embargo, si se debe de realizar un pretratamiento manual a la muestra, en laboratorios con alto flujo de muestras se dificulta y adiciona, error humano a la determinación (aumentado el coeficiente de variación de la prueba analítica).

No obstante, se ha intentado aumentar la especificidad de la reacción de Jaffe mediante la utilización del reactivo de Lloyd y una elución, el uso de un blanco ácido, el uso de resinas de intercambio iónico y agentes oxidantes como el sulfato. Se ha establecido una ventana de 20-80 segundos en la cual se atribuye que la señal obtenida corresponde en su mayoría a la creatinina. La velocidad de formación del complejo y la absorptividad del complejo son dependientes de la temperatura, se ha observado diferencias cuando el ensayo se realiza a 25°C y 37°C (Rifai et al., 2018).

También se han elaborado los métodos de Jaffe compensados, los cuales una concentración fija se sustrae de cada muestra (Panteghini, 2008). Se da el reporte de resultados menores pero estos resultados son más cercanos a los proporcionados por el método de espectrometría de masa por dilución isotópica, las siglas derivan de su nombre en inglés (isotope-dilution mass spectrometry, IDMS), el cual constituye el método de referencia. Se asume que la interferencia cromática dada por cromógenos que no corresponden a la creatinina es constante entre muestras (tanto de adultos como de niños) lo cual contribuye a que en ocasiones se reporten valores menores a los reales como en muestras pediátricas, pacientes cirróticos (bajos niveles de proteínas) y neonatos (Burtis, 2008 & Peak, 2006).

Los métodos enzimáticos se basan en el uso de enzimas, establecer equilibrio en la reacción y medir mediante fotometría. Se utiliza la enzima creatininasas que cataliza la conversión de creatinina a creatina. La creatina es posteriormente, detectada utilizando una serie de reacciones enzimáticas mediadas por la creatina quinasa, piruvato quinasa y lactato deshidrogenasa, se monitorea la disminución de la absorbancia a 340 nm. Al iniciar la reacción utilizando creatininasas se consigue remover la creatina endógena y piruvato al preincubar la reacción. La reacción cinética es pobre y se necesita de un tiempo de incubación de 30 minutos con el fin de permitir que la reacción llegue al equilibrio. Este método no es popular debido a que requiere de mucho tiempo para su ejecución, pobre sensibilidad, pobre precisión y costo relativamente alto de los reactivos (Rifai et al., 2018).

Otro método alternativo utiliza la enzima creatininasas y luego la creatininasas, la cual produce sarcosina y urea, la sarcosina se determina mediante el uso de otra enzima la sarcosina oxidasa y peroxidasa. La bilirrubina interfiere en la reacción de la peroxidasa, para lo cual

se adiciona ferrocianuro de potasio o bilirrubina oxidasa (la bilirrubina compete con el sustrato de la reacción, peróxido de hidrógeno) (Rifai et al., 2018).

La potencial interferencia dada por el ácido ascórbico se puede mitigar al utilizar la enzima ascorbato oxidasa. La influencia de la creatina y urea endógena se puede superar al realizar un paso de preincubación, iniciando la reacción con creatinasa. Este método se ha utilizado en sistemas de “point of care testing”. Además, se cuantifica la disminución de NAD al producir formaldehído por la enzima formaldehído deshidrogenasa (Rifai et al., 2018).

En otro sistema se emplea la enzima creatinina deaminasa que cataliza la conversión de creatinina a N-metilildantoína y amonio, que se acopla a la enzima glutamato deshidrogenasa (Reacción de Berthelot) (Rifai et al., 2018).

Los sistemas de química seca utilizan un sistema de dos capas que emplea la enzima creatinina deaminasa, el amonio difunde a través de la tira opaca y semipermeable, para reaccionar con el azul de bromofenol para obtener un incremento de la absorbancia a 600 nm. Una segunda “slide” que no posee la enzima se utiliza para cuantificar el amonio endógeno, por tanto, se utiliza como blanco de muestra. Además, se han descrito otros métodos de química seca que se basan en la reacción con ácido nitrobenzoico, En todos los casos, se cuantifica mediante reflectancia (Rifai et al., 2018).

Entre los otros métodos que se utilizan se encuentra la cromatografía gaseosa (GC) acoplada a IDMS que posee alta especificidad y alta precisión. Se han acoplado a cromatografía líquida de alta eficacia o (high performance liquid chromatography, HPLC) y GC-IDMS, posee alta especificidad y relativa sencillez, se realiza una precipitación de proteínas sin

derivatización. Además, se ha utilizado HPLC de intercambio iónico, técnicas de fase reversa y electroforesis capilar (Rifai et al., 2018).

A pesar de que los métodos enzimáticos poseen un alto costo, son generalmente utilizados en química seca y en sistemas de point of care. Mientras, que la reacción de Jaffe se emplea en métodos de química líquida. Los métodos de Jaffe y los métodos enzimáticos poseen una buena correlación, se ha encontrado que las diferencias entre ambos métodos se deben a la calibración y no a interferencias (Rifai et al., 2018).

La creatinina en suero, plasma u orina es estable por 7 días a 4° C y su estabilidad aumenta en refrigeración. El suero debe de separarse del paquete globular antes de las 14 horas de extracción de la muestra, esto debido a que se obtienen resultados aumentados en métodos de Jaffe pero no así en métodos enzimáticos. Se cree que después de dicho periodo se da la liberación de cromógenos diferentes a la creatina de los glóbulos rojos (Rifai et al., 2018).

Por otro lado la contaminación bacteriana causa disminuciones de los niveles de creatinina, se debe tener especial cuidado en muestras almacenadas por largos períodos. También, se recomienda ayuno debido a que la ingesta de carne cocinada causa aumentos de creatinina ya que se convierte creatina a creatinina. Se ha observado que debido a la reacción con agentes cromógenos distintos a la creatinina se obtienen resultados 20% mayores mediante el método de Jaffe, esto al comparar con los resultados obtenidos por el método de HPLC-IDMS, a concentraciones fisiológicas (Rifai et al., 2018).

El método utilizado en la División de Química Clínica y Emergencias del Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios, es una modificación de la reacción química del método de Jaffe (ver Figura 1). En este método la creatinina presente en la muestra reacciona

con el ácido pícrico a pH alcalino para formar un compuesto de coloración amarillo-anaranjado. Debido al tipo de metodología utilizada, que es química la reacción no es específica para la creatinina, lo que conlleva a que otras sustancias de tipo reductoras, también presentes en las muestras reaccionen con el picrato y formen un color similar (Beckman Coulter, 2013).

Entre las sustancias interferentes que se han descrito se encuentra la glucosa, el piruvato, ácido ascórbico y acetoacetatos, las cuales reaccionan con el picrato y forman un compuesto coloreado similar al formado por el picrato y la creatinina (ver Cuadro I). Por lo que la presencia de ciertos metabolitos en la muestra influye sobre el valor de creatinina reportado por el presente método.



Figura 1. Reacción del método de Jaffe (Elaboración propia).

Cuadro I. Interferencias indicadas por la casa comercial en el inserto para la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe.

Sustancia interferente	Interferencia indicada por el fabricante
Bilirrubina*	Sin interferencia significativa hasta 20 mg/dL*
Hemólisis	Sin interferencia significativa hasta 500 mg/dL
Lipemia	Sin interferencia significativa hasta 700 mg/dL
Proteínas*	Interferencia inferior al 20% entre 3 y 12 g/dL de proteína*

Tomado y adaptado de: (Beckman Coulter, 2013).

Determinación sérica de nitrógeno ureico

El catabolismo de proteínas resulta en la formación de urea y amonio, mejor conocidos como compuestos nitrogenados. La urea es el principal compuesto proteico producto de la degradación de proteínas mediante el ciclo de la urea ya que aproximadamente constituye el 75% del total de productos eliminados en orina (Rifai et al., 2018).

Más del 90% de la urea es eliminada a través de los riñones, también hay pérdida a nivel gastrointestinal y la piel. Debido a su metabolismo se ha asociado que los niveles de urea se encuentren aumentados en enfermedad renal. Por lo que desde hace décadas, la cuantificación sérica de urea se ha utilizado como indicador de función renal, cabe recalcar que se utiliza en conjunto con la medición de los niveles séricos de creatinina que clínicamente aporta más información. La interpretación clínica de los resultados de las pruebas de función renal, tienen importancia al evaluar el cociente Nitrógeno ureico/creatinina (Rifai et al., 2018).

Gran cantidad de factores extrarrenales pueden causar alteraciones en los niveles sanguíneos de urea, lo que limita su valor como test de función renal. Los niveles de urea se pueden

encontrar aumentados en ciertas condiciones como: en aquellos individuos que presentan alta ingesta proteica, en condiciones donde hay un alto catabolismo de proteínas, reabsorción de proteínas plasmáticas después de una hemorragia gastrointestinal y en presencia de niveles bajos de perfusión sanguínea como en casos de fallo cardíaco. En casos de afecciones post-renales se pueden encontrar aumentados en pacientes que padecen de malignidades, nefrolitiasis y prostatitis (Rifai et al., 2018).

A nivel norteamericano se tiene la costumbre de reportar los resultados de urea con unidades de nitrógeno ureico en unidades de mmol/L. Por lo tanto, se debe tener en cuenta los factores de conversión de urea a nitrógeno ureico y de mg/dL a mmol/L. Para convertir de urea a nitrógeno ureico se multiplica por 2.14 y viceversa (se divide), en caso de convertir de mg/dL a mmol/L se multiplica por 0.357 (Rifai et al., 2018).

Con respecto a los métodos analíticos mayormente utilizados en el ámbito clínico se encuentran: la química directa y métodos enzimáticos indirectos. Una gran mayoría de métodos para la determinación de urea que se utilizan en laboratorios clínicos utilizan métodos de tipo enzimáticos (Rifai et al., 2018).

La primera reacción es catalizada por la enzima ureasa, la cual genera el ion amonio que posteriormente es cuantificado. Este principio es utilizado por técnicas como la química seca y conductometría (Rifai et al., 2018).

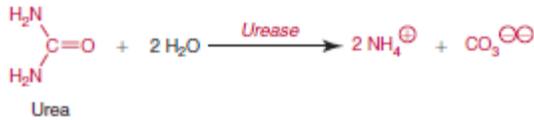


Figura 2. Reacción catalizada por ureasa se convierte urea en amonio y carbonato. Tomado de: (Rifai et al., 2018).

Espectrofotometría cuantifica el ion amonio a través de la utilización de la reacción de Berthelot, y el ensayo enzimático de la glutamato deshidrogenasa. Este es considerado el método de referencia y ha sido adaptado a una gran cantidad de plataformas (Rifai et al., 2018).

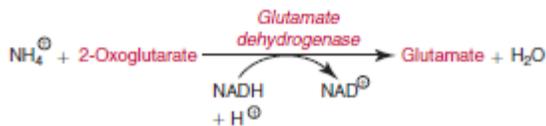


Figura 3. Reacción que cataliza la enzima glutamato deshidrogenasa (Método de Berthelot). Tomado de: (Rifai et al., 2018).

Para ensayos enzimáticos para la determinación en suero, se ha formulado esta reacción junto a la enzima ureasa, así que la simple adición de una muestra que contiene urea causa el inicio de la reacción. Una disminución en la absorbancia resultante de la acción de la enzima glutamato deshidrogenasa se monitorea a 340 nm (Rifai et al., 2018).

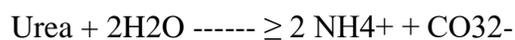
En otro ejemplo de ensayo acoplado para el sistema de urea, el amonio se produce cuando la enzima ureasa hidroliza la molécula de urea, el amonio reacciona con la enzima glutamato deshidrogenasa y adenosina trifosfato en la presencia de glutamina sintasa. La adenosina difosfato producida en la reacción anterior, se cuantifica utilizando piruvato quinasa y

piruvato oxidasa, respectivamente, lo que genera peróxido de hidrógeno. En la última reacción se lleva a cabo la reacción del peróxido de hidrógeno con la 4- aminofenazona, esta reacción es catalizada por la enzima peroxidasa, lo que produce un compuesto coloreado, quinona-monoamina que puede ser cuantificado espectrofotométricamente (Rifai et al., 2018).

Los métodos para la cuantificación de urea en química seca son diversos, por ejemplo; se ha descrito una variedad de métodos que utilizan leucina deshidrogenasa y ureasa, los cuales eliminan la interferencia dada por el amonio endógeno. También se utilizan métodos basados conductimetría, donde la muestra y el reactivo que contiene ureasa se incuban en una celda de conductividad y se monitorea la conversión de la urea a compuestos iónicos. La potenciometría utiliza un electrodo ion selectivo de amonio y la ureasa se inmoviliza en la membrana (Rifai et al., 2018).

Actualmente, se trabaja en métodos de point of care para el monitoreo de pacientes, a los cuales se les realiza con regularidad hemodiálisis y de esta manera, valorar de forma más oportuna la efectividad del proceso. Se han desarrollado diversas plataformas diagnósticas basadas en la técnica de espectroscopía infrarrojo cercano. Dicha técnica facilitaría el monitoreo realizado por el personal de enfermería en el día a día del centro médico (Rifai et al., 2018).

- Reacción catalizada por la enzima ureasa:



En una segunda reacción, el 2-oxoglutarato reacciona con amonio en presencia de la glutamato deshidrogenasa (GLDH) y la coenzima NADH para producir L-glutamato. En esta reacción, por cada mol de urea hidrolizada se oxidan dos moles de NADH a NAD.

- Reacción catalizada por la enzima glutamato deshidrogenasa:



La velocidad con que la concentración de NADH disminuye es directamente proporcional a la concentración de urea en la muestra y se mide fotométricamente (Roche, 2006).

El principio básico de la química seca se fundamenta en estabilizar los componentes de reacción esenciales para ejecutar un análisis, tales como indicadores, enzimas u otros reactivos necesarios para llevar a cabo la reacción. Se emplean reactivos secos y estables impregnados en laminillas de reacción, también llamadas “slides” o en algunos casos “Tiras reactivas”. Cuando se adiciona la muestra se solubilizan los reactivos, se lleva a cabo la reacción, la cual produce un cambio de color o potencial. Un haz de luz se refleja para ser medido en un detector y es convertido a un valor medible (Vitros, 2011).

En el slide se deposita una gota de muestra del paciente, que se distribuye uniformemente desde la capa difusora a las capas subyacentes. Seguidamente el agua y los componentes no proteicos se desplazan a la capa reactiva subyacente donde la reacción de la ureasa genera amoníaco. La membrana semipermeable permite el paso del amoniaco a la capa de pigmentación donde reacciona con el indicador para dar lugar a un pigmento. Se determina la densidad de reflexión del colorante que es medido a 670 nm que es proporcional a la concentración de urea en la muestra. El indicador utilizado es Sulfonato de N-propil-4-(2,6-dinitro-4-clorobencil)-quinoloniometano (Vitros, 2011)

La muestra de elección es suero y plasma con heparina de litio, K3-EDTA. No se debe utilizar la heparina de amonio debido a que causará aumentos en los valores reportados de las muestras, este reaccionará en la segunda reacción con la enzima glutamato deshidrogenasa, donde se cuantificará como amonio endógeno. La estabilidad de la muestra es de 6 a 7 días a 20-25°C, 7 días a 2-8°C y un año a -20°C (Rifai et al., 2018).

Cuadro II. Interferencias indicadas por la casa comercial en el inserto para la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.

Sustancia interferente	Interferencia indicada por el fabricante
Bilirrubina*	Sin interferencia significativa hasta 20 mg/dL *
Hemólisis	Sin interferencia significativa hasta 2.5 g/L
Lipemia	Sin interferencia significativa hasta 500 mg/dL
Proteínas*	No indica

Tomado y adaptado de: (Beckman Coulter, 2013).

Metodología

Para la realización del presente trabajo de interferencias en la determinación sérica de creatinina se utilizó el analizador AU680 de química clínica líquida de la casa comercial Beckman Coulter. Primeramente, se preparó un pool de sueros de paciente y se determinó la concentración basal de bilirrubina, proteínas y glucosa (ver Cuadro III). Posteriormente, a partir de los patrones de bilirrubina de 200 mg/dL, proteínas; para el cual se utilizó un patrón de albúmina con una concentración aproximada de 25 g/dL y un patrón de glucosa con una concentración aproximada de 12000 mg/dL, se prepararon diluciones con el diluyente respectivo, ya sea solución salina o dimetilsulfóxido (DMSO) y posteriormente, una dilución 1/10 con un pool de sueros de pacientes (no presentaban hemólisis, ictericia o lipemia) para la realización del presente ensayo.

Sin embargo, debido a limitaciones de tipo operacionales las muestras tenían en su mayoría más de ocho horas de tiempo de extracción. La literatura recomienda que el análisis se realice con menos de 14 horas de extracción debido a que los eritrocitos liberan metabolitos y otras sustancias con potencial cromogénico que interfieren en la reacción, en su mayoría hemoglobina, la cual es fácilmente oxidable y dependiendo del método y si utiliza o no un agente oxidante previo a la reacción.

La medición de la concentración de las diluciones de trabajo se realizó por triplicado, así como la medición de la concentración de creatinina en las soluciones de trabajo. Por lo que los datos que se muestran a continuación constituyen el promedio de las tres mediciones de cada solución de trabajo y la medición del analito de interés, en este caso la creatinina sérica.



Figura 4. Esquema de trabajo para la realización del estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe.

Cuadro III. Concentraciones basales de bilirrubina, albúmina y glucosa en pool de suero de pacientes para el estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe.

Analito	Concentración basal del analito en estudio en el pool de suero de pacientes
Bilirrubina total	0.05 mg/dL
Albúmina	3.6 g/dL
Glucosa	95 mg/dL

Cuadro IV. Concentraciones basales de bilirrubina, albúmina y glucosa en pool de suero de pacientes para el estudio de interferencias en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.

Analito	Concentración basal del analito en estudio en el pool de suero de pacientes
Bilirrubina total	0.04 mg/dL
Albúmina	1.91 g/dL
Glucosa	103 mg/dL

Cuadro V. Concentraciones de las diluciones de bilirrubina resultantes de la dilución 1/10 utilizando el pool de suero de pacientes como diluyente para el estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe.

Número de dilución	Concentración en estudio (mg/dL)
1	20.45
2	11.2
3	7.4
4	4.05
5	2.4

Cuadro VI. Concentraciones de las diluciones de bilirrubina resultantes de la dilución 1/10 utilizando el pool de suero de pacientes como diluyente para el estudio de interferencias en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schuber.

Número de dilución	Concentración en estudio (mg/dL)
1	20.5
2	15.7
3	10.2
4	7.5
5	5

La medición de bilirrubina basal se realiza con DMSO, el cual es utilizado para reconstituir el patrón de bilirrubina basal. Esto debido a que los patrones de bilirrubina se realizan a partir de bilirrubina no conjugada, la cual posee es de naturaleza hidrofóbica. Esto dificulta la disolución del patrón en soluciones como solución salina y agua.

Cuadro VII. Concentraciones de las diluciones de albúmina resultantes de la dilución 1/10 utilizando el pool de suero de pacientes como diluyente para el estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe.

Número de dilución	Concentración en estudio (g/dL)
1	14.16
2	10
3	8.53
4	5.3
5	3.6

Cuadro VII. Concentraciones de las diluciones de albúmina resultantes de la dilución 1/10 utilizando el pool de suero de pacientes como diluyente para el estudio de interferencias en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schuber.

Número de dilución	Concentración en estudio (g/dL)
1	14.05
2	12.01
3	9.44
4	5.20
5	3.49

La medición de la concentración basal se realiza a partir de solución salina utilizada para la reconstitución del patrón.

Cuadro VIII. Concentraciones de las diluciones de glucosa resultantes de la dilución 1/10 utilizando el pool de suero de pacientes como diluyente para el estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe.

Número de dilución	Concentración en estudio (mg/dL)
1	4459
2	3653
3	2700
4	743
5	360

Cuadro IX. Concentraciones de las diluciones de glucosa resultantes de la dilución 1/10 utilizando el pool de suero de pacientes como diluyente para el estudio de interferencias en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.

Número de dilución	Concentración en estudio (mg/dL)
1	1150
2	850
3	575
4	450
5	230

La medición de la concentración basal se realiza a partir de solución salina utilizada para la reconstitución del patrón.

Resultados

A continuación se muestran los resultados obtenidos en el laboratorio clínico:

Cuadro X. Resultados de laboratorio obtenidos en el estudio de interferencia dada por bilirrubina en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe.

Diluciones del patrón de bilirrubina (mg/dl)	Medición 1	Medición 2	Medición 3	Promedio	Observada - basal	% de interferencia
Basal	0,84	0,83	0,83	0,835	-	-
20,45	0,94	0,93	0,95	0,95	0,11	0,54
11,2	0,88	0,89	0,88	0,88	0,05	0,40
7,4	0,86	0,85	0,86	0,86	0,03	0,34
4,05	0,85	0,86	0,85	0,85	0,02	0,37
2,4	0,84	0,85	0,84	0,84	0,01	0,21

Cuadro XI. Resultados de laboratorio obtenidos en el estudio de interferencia dada por albúmina en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe.

Diluciones del patrón de albúmina (g/dl)	Medición 1	Medición 2	Medición 3	Promedio	Observada - basal	% de interferencia
Basal	0,83	0,83	0,83	0,83	-	-
3,6	0,85	0,85	0,85	0,85	0,02	0,56
5,3	0,87	0,87	0,87	0,87	0,04	0,75
8,53	0,77	0,78	0,74	0,76	-0,08	-0,88
10	0,73	0,72	0,69	0,71	-0,12	-1,20
14,16	0,59	0,57	0,58	0,59	-0,25	-1,73

Cuadro XII. Resultados de laboratorio obtenidos en el estudio de interferencia dada por glucosa en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe.

Diluciones del patrón de glucosa (mg/dl)	Medición 1	Medición 2	Medición 3	Promedio	Observada - basal	% de interferencia
Basal	0,83	0,85	0,87	0,85	-	-
95	0,97	0,99	0,96	0,97	0,12	0,12
360	1,01	1,01	0,97	0,99	0,14	0,04
743	1,09	1,09	1,06	1,08	0,23	0,03
2700	1,09	1,06	1,07	1,08	0,23	0,01
3653	1,14	1,11	1,11	1,13	0,28	0,01
4459	1,17	1,15	1,17	1,17	0,32	0,01

Cuadro XIII. Resultados de laboratorio obtenidos en el estudio de interferencia dada por bilirrubina en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.

Diluciones del patrón de bilimubina (mg/dL)	Valor basal	Medición 1	Medición 2	Medición 3	Promedio	Basal-observada	% de interferencia
Valor basal en el pool de sueros	22,59				22,59	22,59	-
20,5	22,59	21,9	21,88	21,85	21,87666667	-0,72	-3,5
15,7	22,59	22,1	22	21,99	22,03	-0,59	-3,5
10,2	22,59	22,2	22,23	22,29	22,24	-0,35	-3,4
7,5	22,59	22,35	22,39	22,32	22,35333333	-0,32	-3,2
5	22,59	22,41	22,42	22,47	22,43333333	-0,16	-3,2

Cuadro XIV. Resultados de laboratorio obtenidos en el estudio de interferencia dada por albúmina en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.

Diluciones del patrón de albúmina (g/dL)	Valor basal	Medición 1	Medición 2	Medición 3	Promedio	Basal-observada	% de interferencia
Valor basal en el pool de sueros	8,21				8,21	-	-
14,05	8,21	8,49	8,51	8,53	8,51	0,3	2,135
12,01	8,21	8,27	8,25	8,23	8,25	0,04	0,333
9,44	8,21	8,22	8,21	8,23	8,22	0,01	0,1059
5,2	8,21	8,2	8,21	8,21	8,206666667	0,004	0,0769
3,49	8,21	8,2	8,21	8,21	8,206666667	0,004	0,1

Cuadro XV. Resultados de laboratorio obtenidos en el estudio de interferencia dada por glucosa en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.

Diluciones del patrón de glucosa (mg/dL)	Valor basal	Medición 1	Medición 2	Medición 3	Promedio	Basal-observada	% de interferencia
Valor basal en el pool de sueros	22,59				22,59	-	-
1150	22,59	22,06	22,1	22,04	22,06666667	-0,52	-0,05
850	22,59	22,41	22,35	22,09	22,28333333	-0,3	-0,035294118
575	22,59	22,42	22,44	22,43	22,43	-0,16	-0,027826087
450	22,59	22,48	22,45	22,49	22,47333333	-0,12	-0,026666667
230	22,59	22,51	22,53	22,57	22,53666667	-0,06	-0,026086957

Discusión

Cuadro XVI. Comparación de la interferencia reportada por el fabricante y la interferencia obtenida de bilirrubina en el presente estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe y en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.

Analito	Interferencia reportada por el fabricante	Interferencia obtenida
Creatinina	No hay interferencia significativa hasta 20 mg/dL	0.54%
Nitrógeno ureico	No hay interferencia significativa hasta 20 mg/dL	-3.5%

Según los resultados obtenidos (ver Cuadros X y XVI) en el presente estudio de interferentes en la determinación sérica de creatinina y nitrógeno ureico, con respecto a la bilirrubina se obtiene que efectivamente hasta 20 mg/dL la interferencia dada por la bilirrubina no es significativa. Al verificar los datos brindados por el fabricante permite corroborar que la bilirrubina hasta concentraciones de 20 mg/dL para ambos analitos, no implica una preocupación en el reporte de los niveles de creatinina séricos (Ver Cuadro XVI).

Sin embargo, debido a la heterogeneidad de la población adscrita al HSJD, es necesario indicar las limitaciones de la prueba en pacientes con niveles mayores de bilirrubina tales como neonatos, pacientes cirróticos, hepatitis aguda y en pacientes con Enfermedad de Wilson Fulminante y otros cuadros, donde se presenten aumento de los niveles de bilirrubina por encima de 20 mg/dL. Esto debido a las condiciones clínicas que propicien el

procesamiento de muestras con altos niveles de ictericia como enfermedades de tipo congénito u otro tipo de afecciones para las cuales, el Laboratorio debe prever el flujo de procesamiento y mensajes que promuevan una correcta interpretación de dichos resultados (Carvajal, 2019).

Los valores esperados de creatinina en suero, en población sana se definen según el sexo y edad (Burtis, 2008). El fabricante reporta únicamente valores de referencia según sexo, en hombres de 0.7-1.3 mg/dL y en mujeres 0.6-1.2 mg/dL (Beckman Coulter, 2013). El valor basal promedio obtenido de creatinina sérica fue de 0.83 mg/dL y el valor promedio obtenido con 20.45 mg/dL de bilirrubina fue de 0.95 mg/dL. En pacientes con función renal normal no hay una gran variación al evaluar la implicación clínica de ambos resultados.

Diversos autores indican que otro tipo de plataformas diagnósticas automatizadas en décadas anteriores presentaban una disminución de los valores de creatinina, esto debido a que una base fuerte oxida la bilirrubina a un cromógeno que no es identificado lo cual provoca una disminución en la absorción en la región de 400-500 nm del espectro y con ello, se produce una disminución falsa de los valores de creatinina séricos, dicha situación es conocida por los fabricantes de plataformas diagnósticas (Sánchez-Rodríguez, Colunga-Reyes, & Cedillo-Martínez, 2002).

A pesar de que el presente método modificado de Jaffe no posee pasos previos donde se adicionen sustancias oxidantes, esto con el fin de promover la oxidación de la bilirrubina y con ello su conversión a biliverdina, este método de tipo cinético ha sido modificado para cuantificar durante un tiempo determinado (20-80 segundos) los niveles séricos de creatinina

y así, la producción de este compuesto amarillo-anaranjado que absorbe aproximadamente entre los 400-500 nm (Rifai et al., 2018).

Los resultados obtenidos en el presente estudio de interferencias concuerdan con los datos reportados por el fabricante para el método de cuantificación de creatinina sérica. Dicha situación implica una ventaja para Laboratorios Clínicos de alto flujo como lo es la División de Química Clínica del HSJD, ya que se dificulta realizar un pretratamiento a un alto volumen de muestras. Además de que aumenta la probabilidad de error humano por parte del analista y a su vez, los coeficientes de variación.

Más allá de los efectos propios en el desempeño de la prueba es meritorio hacer acotación en los efectos directos en el costo de procesamiento de muestras para la División, tanto por la adquisición de reactivos adicionales, como por la disponibilidad y entrenamiento de recurso humano, lo cual posee un efecto directo en el tiempo de respuesta para brindar resultados a los médicos y pacientes, especialmente si estos se encuentran en un estado de salud comprometido y se necesitan de resultados confiables y rápidos para la toma de decisiones informada.

Los valores esperados de nitrógeno ureico en suero, en población sana se dividen en grupos por edad, en adultos los valores de referencia son de 17-43 mg/dL, en recién nacidos de 8.4-25.8 mg/dL y en infantes 10.8-38.4 mg/dL (Beckman Coulter, 2013). El valor basal promedio de nitrógeno ureico fue de 22.59 mg/dL y el valor promedio con 20.50 mg/dL de bilirrubina fue de 22.06 mg/dL. En pacientes con función renal normal no hay una gran variación al evaluar la implicación clínica de ambos resultados.

Anteriormente, otras investigaciones indicaron que la bilirrubina no era interferente significativo para la determinación de nitrógeno ureico al menos en pacientes con valores de bilirrubina total normal (Ji & Meng, 2011). Dichos resultados concuerdan con los resultados obtenidos en el presente estudio de interferentes y como anteriormente se mencionaba, es un alivio para la sección verificar que los datos brindados por la casa comercial efectivamente corresponden con los obtenidos, esto debido a los efectos de tipo organizacional, en costo y sobre el aumento en la estadía de estos pacientes.

Cuadro XVII. Comparación de la interferencia reportada por el fabricante y la interferencia obtenida de albúmina en el presente estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe, y en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.

Analito	Interferencia reportada por el fabricante	Interferencia obtenida
Creatinina	Interferencia inferior al 20% entre 3 y 12 g/dL de proteína	La interferencia obtenida es menor al 20% indicado por el fabricante inclusive con concentraciones de 14 g/dL.
Nitrógeno ureico	No se reporta	2.135 %

En el caso del estudio de interferentes dado por proteínas, se utiliza albúmina como un metabolito representativo de las proteínas séricas debido a que se encuentra en mayor cantidad en el suero de los pacientes sanos. Los patrones de proteínas totales se fabrican a partir de albúmina, lo cual limita el estudio, esto debido a que es importante valorar la interferencia dada por globulinas en la determinación sérica de creatinina por el método

modificado de Jaffe y en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert (ver Cuadro XVII). El aumento sérico de los niveles de globulinas se asocia a patologías como malignidades hematológicas, mientras que los aumentos de albúmina se asocian a errores de la fase preanalítica y cuadros de deshidratación, únicamente (Rifai et al., 2018).

Según los resultados obtenidos (ver Cuadro XVII), la interferencia dada por proteínas no es significativa. Sin embargo, al observar los datos absolutos sí se observa primeramente, un aumento en los niveles de creatinina, lo cual coincide con el aumento de la concentración de albúmina añadida. Sin embargo, a partir de la tercera concentración (8.53 g/dL), se puede ver una clara disminución de la concentración de creatinina reportada por el equipo, lo cual coincide con los valores esperados de pacientes con mieloma múltiple u otras paraproteneimas.

Cuadro XVIII. Comparación de los valores relativos obtenidos de creatinina el estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe y en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert en la evaluación de albúmina como interferente

Concentración de albúmina agregada (g/dL)	Valor promedio de creatinina en la solución de trabajo (mg/dL)	Porcentaje de creatinina obtenido con respecto al valor basal (%)
Basal	0.83	-
3.6	0.85	102
5.3	0.87	105
8.53	0.76	91.6
10	0.71	85.5
14.16	0.59	71.1

Al aumentar la concentración de proteínas en sangre, hay un claro aumento de la viscosidad de la misma. Esto provoca que en muchos equipos automatizados se aspire una menor concentración de la muestra debido a que se aspira un menor volumen de suero. La mayoría de equipos automatizados aspiran volúmenes menores a los 20 microlitos. A su vez, se reporta que en otros casos la existencia de crioglobulinas puede precipitarse y causar mediciones erróneas. Este fenómeno explica que la concentración de proteínas obtenida en las soluciones de trabajo fue menor a la concentración esperada (Jelinek & Bachmann L, 2014).

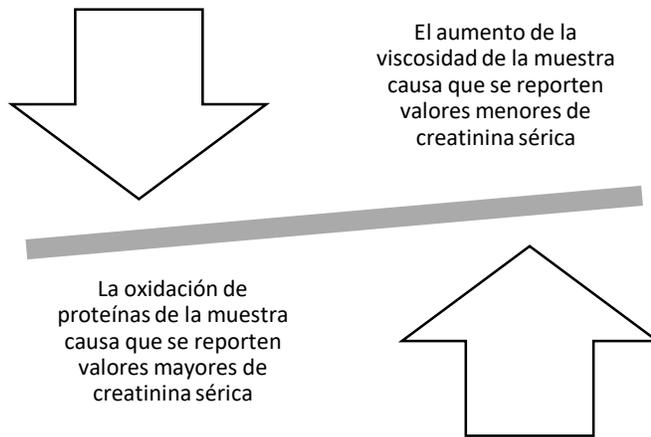


Figura 5. Esquema de efecto de la viscosidad de la muestra y del efecto de la oxidación de proteínas en la concentración de creatinina sérica determinada en el estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe y en la determinación sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert.

De esta manera, el efecto de la oxidación de proteínas es prominente en muestras con valores menores a 8.53 g/dL, según el presente estudio. Sin embargo, debe realizarse otro estudio más exhaustivo para evaluar la concentración de proteínas a partir de la cual la interferencia dada por la oxidación de proteínas es importante y a partir, del cual la viscosidad de la muestra causa el reporte de valores menores a los esperados. Esto con el fin de establecer un valor corte para que el equipo realice la dilución automática de muestras y realice la prueba respectiva, así como de la generación de una alerta para que el analista revise y preste atención de los resultados de las otras pruebas que posee la solicitud médica en cuestión.

Ya que dicha interferencia también tiene un efecto sobre el reporte de otros analitos de importancia clínica como los electrolitos cuando se determinan mediante un ISE (Electrodos selectivos de iones) mediante potenciometría indirecta, y se debe realizar una dilución previa a la muestra. La interferencia se le denomina efecto de desplazamiento, se da debido a que

en los pacientes con mieloma múltiple y otras hiperparaproteinemias, la relación de metabolitos disueltos y no disueltos se encuentra afectada. En pacientes sanos la relación de plasma se encuentra dividida en un 93% que comprende solutos no disueltos y otros metabolitos, el 7% restante constituye sustancias como lípidos y proteínas. Mientras que en este tipo de pacientes la relación de lípidos y proteínas, se encuentra aumentada y por tanto, la porción líquida es menor, lo que causa que el equipo aspire una menor cantidad de muestra y por ello, se obtienen valores menores a los reales (Jelinek & Bachmann L, 2014).

Entre otras determinaciones que se ven afectadas por el aumento de proteínas se encuentra la determinación de los niveles de fósforo inorgánico. La determinación cuantitativa de fósforo inorgánico se lleva a cabo por espectrofotometría. Este ensayo se basa en la reacción de iones fosfato con molibdato de amonio, que forman un complejo fosfomolibdato. La absorbancia del complejo fosfomolibdato sin reducir se mide e indexa conforme a la curva de calibración para determinar la concentración de analitos, esto para obtener un blanco con respecto al ensayo (Jelinek & Bachmann L, 2014).

La formación de dicho complejo de fosfomolibdato se encuentra sujeta al pH del medio (la reacción utiliza un ácido débil). Un pH bajo de la mezcla de la reacción debido al medio puede producir la precipitación de las inmunoglobulinas y con ello, brindar una mayor turbidez y dispersión de luz. Para evitar dicha interferencia se recomienda diluir la muestra o eliminar las proteínas plasmáticas mediante diferentes métodos de desproteinización previa a la determinación de fósforo inorgánico (Jelinek & Bachmann L, 2014).

Sin embargo, se debe tomar en cuenta que dicha interferencia se podría eliminar de forma parcial ya que la solubilidad de las proteínas se encuentra determinada por el pH del medio. Sin embargo, en el caso de gammapatías monoclonales dadas por IgM la interferencia podría darse no sólo por el desplazamiento de volumen en la muestra sino por la unión de las globulinas a uno o más analitos lo cual podría ocasionar la inactivación de analitos o enzimas. Otro factor de importancia es la concentración de globulinas, dependiendo del ensayo la interferencia dada podría ser dependiente de la concentración de IgM y es por ello, necesario conocer posibles diagnósticos donde se presente signo clínico (Bakker & Mucke, 2007).

Los valores esperados en población sana de creatinina sérica, se definen según el sexo, en hombres de 0.7-1.3 mg/dL y en mujeres 0.6-1.2 mg/dL (Beckman Coulter, 2013). El valor basal promedio obtenido de creatinina sérica fue de 0.83 mg/dL y el valor promedio obtenido con 14.16 g/dL de albúmina fue de 0.59. En pacientes con función renal normal no hay una gran variación al evaluar la implicación clínica de ambos resultados.

Los valores esperados de nitrógeno ureico en suero, en población sana se dividen en grupos por edad, en adultos los valores de referencia son de 17-43 mg/dL, en recién nacidos de 8.4-25.8 mg/dL y en infantes 10.8-38.4 mg/dL (Beckman Coulter, 2013). El valor basal promedio de nitrógeno ureico fue de 8.21 mg/dL y el valor promedio con 14.05 mg/dL de albúmina fue de 8.51 mg/dL. En pacientes con función renal normal no hay una gran variación al evaluar la implicación clínica de ambos resultados.

Finalmente, se evaluó la posible interferencia de la glucosa en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe y nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert. Para el análisis de los resultados obtenidos para el analito de creatinina

sérica se debe tomar en cuenta que a diferencia de los otros dos analitos estudiados, las concentraciones utilizadas en su mayoría no representan valores esperados en pacientes.

Sin embargo, sí hay soluciones de trabajo que representan pacientes normoglicémicos (95 mg/dL) e hiperglicémicos (360 mg/dL). Esto debido a que el fabricante no reporta como significativa la posible interferencia de la glucosa para dicho analito a pesar de que en la literatura científica sí se ha reportado dicha interferencia (Sánchez-Rodríguez, Colunga-Reyes, & Cedillo-Martínez, 2002). Sin embargo, en diferentes estudios no se utilizaron concentraciones mayores a 1 000 mg/dL (Sánchez-Rodríguez, Colunga-Reyes, & Cedillo-Martínez, 2002).

Dicha situación ha sido ampliamente discutida en la literatura por lo cual, se decidió verificar dicha interferencia en el presente estudio. La interferencia obtenida inclusive a concentraciones de 4459 mg/dL es menor a 0.1% (ver Cuadro XII). Sin embargo, se observa un aumento en los valores absolutos con respecto, a los valores basales de glucosa en el pool de suero de pacientes (ver Cuadro XIV).

Cuadro XIX. Comparación de los valores relativos obtenidos de creatinina sérica en el estudio de interferencias en la determinación sérica de creatinina por el método modificado de Jaffe en la evaluación de glucosa como interferente.

Concentración de glucosa agregada (g/dL)	Valor promedio de creatinina en la solución de trabajo (mg/dL)	Porcentaje de creatinina obtenido con respecto al valor basal (%)
Basal	0.85	-
360*	0.99	116
743*	1.08	127
2700**	1.13	133
4459**	1.17	138

*Valores clínicamente significativos **Valores no clínicamente significativos

Los valores esperados en población sana se definen según el sexo, en hombres de 0.7-1.3 mg/dL y en mujeres 0.6-1.2 mg/dL (Beckman Coulter, 2013). El valor basal promedio obtenido de creatinina sérica fue de 0.85 mg/dL y el valor promedio obtenido con 743 mg/dL de glucosa fue de 1.08. No se compara con los demás valores (marcados con **) debido a que no son clínicamente significativos (ver Cuadro XIX). En pacientes con función renal normal no hay una gran variación al evaluar la implicación clínica de ambos resultados.

Los valores esperados de nitrógeno ureico en suero, en población sana se dividen en grupos por edad, en adultos los valores de referencia son de 17-43 mg/dL, en recién nacidos de 8.4-25.8 mg/dL y en infantes 10.8-38.4 mg/dL (Beckman Coulter, 2013). El valor basal promedio de nitrógeno ureico fue de 22.59 mg/dL y el valor promedio con 1150 mg/dL de glucosa fue de 22.07 mg/dL (ver Cuadro XI). En pacientes con función renal normal no hay una gran variación al evaluar la implicación clínica de ambos.

Adicionalmente, es necesario mencionar que la glucosa no se ha reportado como interferente en la determinación de nitrógeno ureico y por tanto, se utilizaron concentraciones únicamente clínicamente significativas y se obtuvo efectivamente resultados que concuerdan con la literatura consultada; no hay interferencia dada por la glucosa en la determinación cuantitativa en matriz sérica de nitrógeno ureico por el método modificado de Talke y Schubert (Sánchez-Rodríguez, Colunga-Reyes, & Cedillo-Martínez, 2002).

Conclusiones

La interferencia analítica dada por la bilirrubina, proteínas y glucosa, en la determinación sérica de creatinina mediante un método químico modificado de la reacción de Jaffe, no es significativa en pacientes con función renal normal.

La interferencia analítica dada por la bilirrubina, proteínas y glucosa, en la determinación sérica de nitrógeno ureico mediante un método modificado por Talke y Schubert, no es significativa en pacientes con función renal normal.

Cada Laboratorio Clínico debe verificar si es posible, el efecto de la matriz de la muestra sobre las plataformas analíticas a su disposición, ya que a diferencia de otras problemáticas del laboratorio, el efecto de la matriz no puede solucionarse a través de la estandarización de procesos.

La influencia de la bilirrubina, proteínas y glucosa en el método de determinación sérica de creatinina mediante el método modificado de Jaffe, utilizado en el Laboratorio Clínico del HSJD no es significativo y coincide con los datos reportados por el fabricante en el inserto comercial de la determinación sérica de creatinina.

La influencia de la bilirrubina, proteínas y glucosa en el método de determinación sérica de nitrógeno ureico mediante el método modificado por Talke y Schubert, utilizado en el Laboratorio Clínico del HSJD no es significativo y coincide con los datos reportados por el fabricante en el inserto comercial de la determinación sérica de nitrógeno ureico.

Limitaciones

El uso de un patrón de albúmina en lugar de un patrón de proteínas totales. Al utilizar únicamente albúmina, se pierde el efecto de las globulinas de los pacientes sobre el ensayo y posibles dificultades asociadas.

El presente estudio verifica la interferencia dada por las distintas sustancias por sí sola. Sin embargo, la mayoría de pacientes tienen más de una patología por la cual asisten a consulta, por lo que es usual observar muestras con hemólisis e ictericia, lipémicas e ictéricas y demás combinaciones, es por ello, que se considera pertinente en el presente estudio mencionar que únicamente se verifica cada una de las interferencias por separado y no se toma en cuenta la administración de drogas y fármacos, y su efecto sobre la determinación de creatinina y nitrógeno ureico en suero.

Recomendaciones

El Laboratorio Clínico del HSJD utiliza el sistema de información digital para laboratorios clínicos “Labcore”. Este programa le da ciertas facilidades al laboratorio como la aparición de alarmas y adición de comentarios tanto del aspecto de la muestra como de los resultados en sí. Por tanto, es recomendable que el Microbiólogo y Químico Clínico, añada las limitaciones de la prueba cuando considere necesario. Por ejemplo: en pacientes con una hepatitis viral con niveles de 23 mg/dL (mayores a las especificaciones descritas en el inserto de la plataforma diagnóstica utilizada) a los cuales, les monitorean de forma continua los niveles de bilirrubina y en ocasiones, solicitan pruebas de función renal, añadir el comentario sobre la interferencia de bilirrubina.

En pacientes con mieloma múltiple, con niveles aumentados de proteína es necesario velar porque los niveles de los demás analitos solicitados no se vean falsamente disminuidos, esto por efecto del aumento de la viscosidad de la muestra y los electrolitos por efecto de desplazamiento de volumen. Por lo que es necesario, revisar los datos obtenidos y el histórico del paciente, datos demográficos, diagnóstico y adicionar un comentario conciso y claro para que el médico tratante pueda realizar la adecuada interpretación de datos.

Asimismo, solicitar a los diferentes servicios del centro médico que las solicitudes de exámenes de laboratorio posean toda la información necesaria para una adecuada interpretación de los datos.

Diseñar un flujo de trabajo, sencillo, conciso que permita brindar resultados en un tiempo prudencial y a su vez, para que el personal de planta pueda hacer frente a este tipo de decisiones tomando en cuenta las distintas particularidades de cada caso, por ejemplo, la

solicitud de nuevas muestras se dificulta en paciente neonatos, es por ello, que en estos casos sería más apropiado poner el comentario respectivo y comunicar la situación al médico tratante. Se adjunta un ejemplo de flujograma (ver Figura 3).

Es necesario tener en cuenta que a la gran mayoría de pacientes se les administran una serie de medicamentos que también podrían reaccionar *in vitro* con componente de las soluciones de reactivo. A nivel internacional, se recomienda incluir en el reporte las limitaciones del ensayo con respecto a ciertas características propias de la muestra. Esto con el fin de prevenir errores en la fase post-analítica, específicamente, la interpretación del resultado por parte del médico tratante (Plebani, 2006).

Realizar un estudio más exhaustivo donde se evalúe el efecto de la combinación de las distintas sustancias sobre la determinación de creatinina y nitrógeno ureico sérico (en diversas concentraciones patológicas), y aquí estudiadas. Asimismo, otras que se encuentran reportadas en la literatura, esto con el fin de aumentar el grado de conmutabilidad entre las muestras de pacientes y los especímenes que se utilizan en este tipo de estudios de verificación.

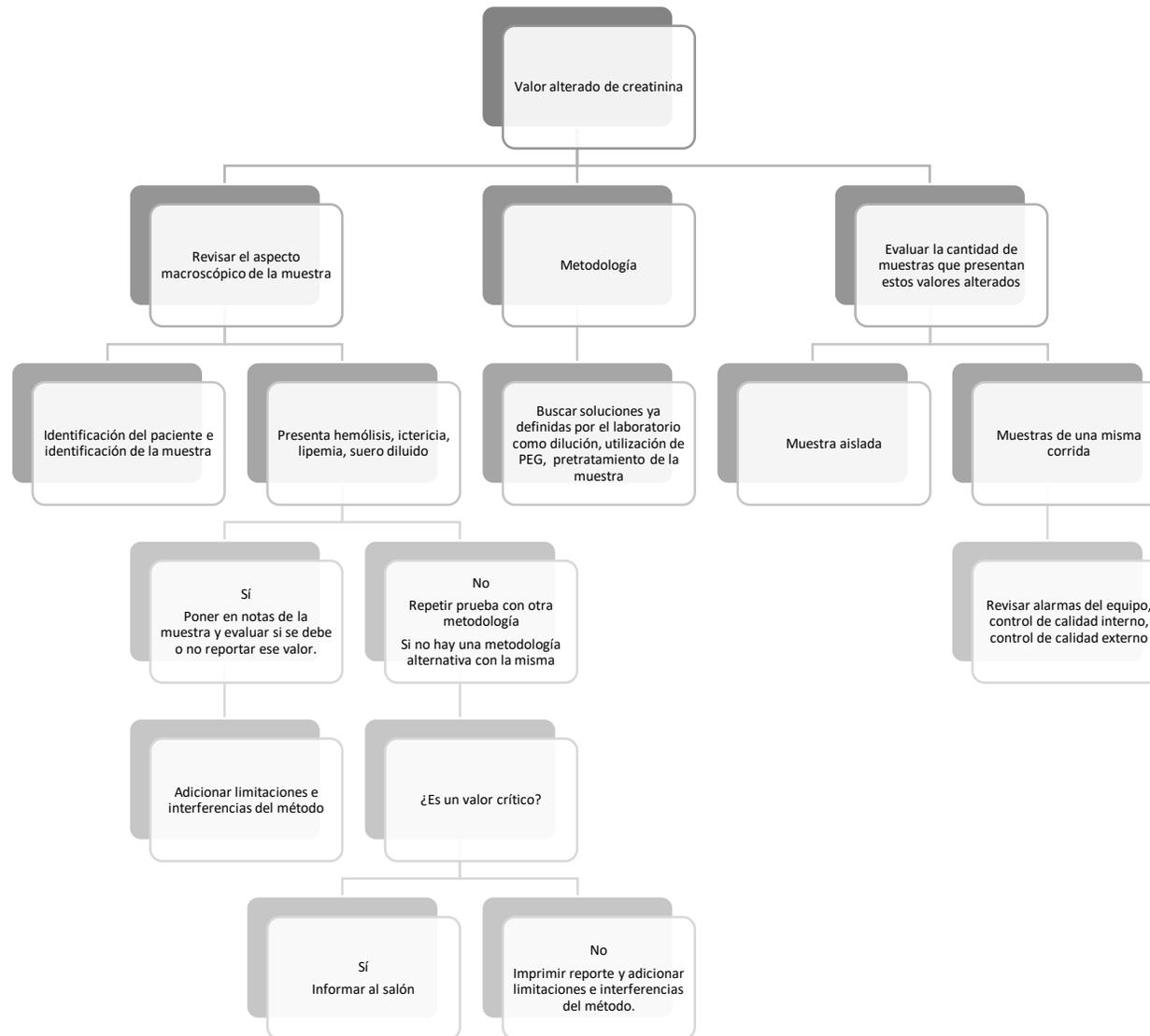


Figura 6. Esquema de trabajo del laboratorio clínico propuesto ante un valor alterado de creatinina sérica. Modificado de: (Zaninotti & Plebani, 2019)

Bibliografía consultada

Bakker, Andries & Mücke, Matthias. (2007). Gammopathy interference in clinical chemistry assays: Mechanisms, detection and prevention. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 45. 1240-3. 10.1515/CCLM.2007.254.

Beckman Coulter. (2013). Inserto de determinación cuantitativa de creatinina en suero y orina humanos en los analizadores Beckman Coulter AU.

Beckman Coulter (2013). Inserto de determinación cuantitativa de nitrógeno ureico en suero y orina humanos en los analizadores Beckman Coulter AU.

Bagnoux AS, Kuster N, Cavalier E, Piéroni L, Souweine JS, Delanaye P, Cristol JP. Serum creatinine: advantages and pitfalls. *J Lab Precis Med* 2018;3:71.

Carvajal Carvajal, Carlos. (2019). Bilirrubina: metabolismo, pruebas de laboratorio e hiperbilirrubinemia. *Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1), 73-83. Retrieved December 03, 2020, from http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152019000100073&lng=en&tlng=es.

Cook, J. G. H. (1971). Creatinine assay in the presence of protein. *Clinica Chimica Acta*, 32(3), 485–486. doi:10.1016/0009-8981(71)90452-9

Cobbaert CM, Baadenhuijsen H, Weykamp CW. Prime time for enzymatic creatinine methods in pediatrics. *Clin Chem* 2009;55:549-58.

Delanghe, J. R., & Speeckaert, M. M. (2011). Creatinine determination according to Jaffe--what does it stand for? *Clinical Kidney Journal*, 4(2), 83–86. doi:10.1093/ndtplus/sfq211

Dworking LD. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:551-3

Fabiny DL., Ertingshausen G. Automated Reaction-Rate Method for Determination of Serum Creatinine with the CentrifChem. *Clinical Chemistry* Aug 1971, 17 (8) 696-700;

Greenberg N, Roberts WL, Bachmann LM, *et al.* Specificity characteristics of 7 commercial creatinine measurement procedures by enzymatic and Jaffe method principles. *Clin Chem* 2012;58:391-401.

IUPAC. Selectivity in Analytical Chemistry, *Pure & Applied Chemistry*, 73 (2001)1381-1386.

Jelinek G.& Bachmann L.,(2014). Resultados imprevistos en las pruebas de un paciente con mieloma múltiple *Clinical Chemistry* 60:11 1375–1379 (2014)

Ji, Jing & Meng, Qing. (2011). Evaluation of the interference of hemoglobin, bilirubin, and lipids on Roche Cobas 6000 assays. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 412. 1550-3. 10.1016/j.cca.2011.04.034.

Mehta RI, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, *et al.* Acute kidney injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.

Panteghini M; IFCC Scientific Division. Enzymatic assays for creatinine: time for action. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:567-72.

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

Plebani, M. (2006). Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 44(6). doi:10.1515/cclm.2006.123

Rifai N, Horvath A, Wittwer C. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 6th Edition. Elsevier. 2018. ISBN: 978-0-323-35921-4

Roche, 2006. Inserto de determinación sérica de NU

Roche (2011) Inserto de determinación sérica de creatinina

Saah, A. J. (1997). “Sensitivity” and “Specificity” Reconsidered: The Meaning of These Terms in Analytical and Diagnostic Settings. *Annals of Internal Medicine*, 126(1), 91. doi:10.7326/0003-4819-126-1-199701010-00026

Sánchez-Rodríguez, M. A., Colunga-Reyes, R., & Cedillo-Martínez, M. del P. (2002). Ecuaciones para Eliminar la Interferencia de Sueros Hemolisados, Ictéricos e Hiperglucémicos en las Determinaciones Rutinarias de Química Clínica (2.^a ed., pp. 46–52). Ciudad de México: Medigraphic. Ciudad de México: Medigraphic.

Vitros. (2011) Inserto de determinación sérica de NU

Wyss, M., & Kaddurah-Daouk, R. (2000). Creatine and Creatinine Metabolism. *Physiological Reviews*, 80(3), 1107–1213. doi:10.1152/physrev.2000.80.3.1107

Zaninotto, M., & Plebani, M. (2019). Understanding and managing interferences in clinical laboratory assays: the role of laboratory professionals. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 0(0). doi:10.1515/cclm-2019-0898