

Confiabilidad del Método Slott modificado por Laboratorios Heiga para la determinación directa de la Creatinina

NORYS RODRÍGUEZ, AIDA LORENTE, YARIMA VELÁZQUEZ Y EYILDA GONZÁLEZ.

*Laboratorio de Bioquímica Clínica, Departamento de Bioanálisis Clínico,
Escuela de Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

RESUMEN

Con el objeto de verificar la confiabilidad del método Slott modificado por Laboratorios Heiga, se determinó la exactitud, precisión, sensibilidad y linealidad, utilizando el reactivo Creatinina 510-A en el espectrofotómetro Shimadzu CL-750. La precisión y exactitud fueron evaluadas con el CV y DEo, respectivamente, de los resultados de la cuantificación del analito en 30 alícuotas de sueros controles con concentración dentro (CN) y superior (CA) al rango de referencia del método. Para la evaluación de la sensibilidad y linealidad se procedió de igual manera, utilizando estándares acuosos de concentración baja, media y alta. Se aplicó la T de student entre estándares de concentración muy cercana para verificar la sensibilidad y se calculó la ecuación de la recta por el método de los mínimos cuadrados para determinar el rango de linealidad. Se observó exactitud y precisión en el CN y solo precisión en el CA. La sensibilidad se presentó a partir de 0,1 mg/dL, con diferencias de medias estadísticamente significativas ($p=0,05$) entre los estándares de concentraciones cercanas. La linealidad fue positiva hasta 5,0 mg/dL. Se concluyó que el método en estudio es confiable, pudiendo recomendarse la utilización del reactivo creatinina 510-A para la determinación directa de creatinina a concentraciones bajas, normales y altas. La falta de exactitud en el CA se debió a la ausencia de linealidad sobre 5,0 mg/dL, por lo que, sería importante evaluar el paralelismo.

ABSTRACT

With the purpose of verifying the reliability of the Laboratorios Heiga modified Slott method, the accuracy, precision, sensitivity and linearity were determined using Creatinine 510-A reagent and a Shimadzu CL-750 spectrophotometer. Precision and accuracy were evaluated with CV and DEo,

respectively, using the results obtained from the creatinine quantification of 30 aliquots serums controls with concentrations between reference ranges (CN) and other with a higher concentration than the reference ranges of the method. To evaluate the sensitivity and linearity we employed the same method, but using low, intermediate and high concentration aqueous standards. The T student test was applied between very close concentration standards to verify the sensitivity. The straight line equation was calculated by the method of the square minimum to determine the linearity range. We found accuracy and precision in the CN, but only precision in the CA. Sensitivity started at 0,1 mg/dL and the statistical test showed a significant difference ($p=0,05$). The linearity was positive until 5,0 mg/dL. We concluded that the method is reliable and creatinine 510-A reagent can be employed for the direct determination of creatinine in low, normal and high concentrations. There was not accuracy in the CA because the lack of linearity over 5,0 mg/dL, for this reason, we recommend a study of the parallelism.

PALABRAS CLAVE

Confiabilidad, exactitud, precisión, sensibilidad, linealidad, paralelismo.

INTRODUCCIÓN

En el laboratorio de Bioquímica Clínica se determinan sustancias orgánicas susceptibles a cambios en procesos patológicos, de modo que el análisis efectuado sea útil al médico para emitir su diagnóstico clínico al paciente (González, 1.993). Dentro de estos analitos se encuentra la creatinina, cuya medición es útil en la exploración de la función renal (Roy, 1990).

Para llevar a cabo esta función, los laboratorios utilizan métodos analíticos basados en las propiedades

químicas de los compuestos a valorar (González, 1.993; Cortes, 1.995) los cuales, actualmente, son desarrollados por laboratorios de casas comerciales y proporcionados como equipos de reactivos (Rodríguez, 1.994).

En el caso de la creatinina se utiliza, generalmente, métodos analíticos basados en la reacción de Jaffé a la cual se le han realizado diversas modificaciones a lo largo del tiempo (Allston, 1.995) a fin de mejorar su confiabilidad. Una de estas es el método Slott, modificado por Laboratorios Heiga, para la determinación directa de creatinina en instrumentos manuales (Reactivo 510-A). Esta casa comercial ha solicitado la evaluación de la confiabilidad del mismo.

La confiabilidad de un método analítico es su capacidad para determinar un analito proporcionando los resultados idóneos (COLABIOCLI, 1.996). Para el logro de ésta, el método debe poseer: exactitud, precisión, sensibilidad, especificidad (González, 1.993; Kerrigan y Brooks, 1.998), linealidad (Baffi, 1.997; Carey y Garber, 1.990; González 1.993) y paralelismo (González, 1.993; Kertesz y Col., 1998).

La exactitud de un método expresa la concordancia aproximada entre el valor obtenido en una medición y la cantidad realmente existente en el material examinado (COLABIOCLI, 1.996; Baffi, 1.997), mientras que la precisión expresa la concordancia aproximada entre una serie de mediciones obtenidas con él en múltiples pruebas de alguna muestra homogénea bajo condiciones prescritas (Baffi, 1.997). La sensibilidad es su capacidad para detectar pequeñas cantidades del componente que se ha de medir (Cortes, 1.994). La especificidad es la capacidad que tiene para determinar únicamente el componente que se quiere medir, sin ser afectado por reacciones cruzadas con otros componentes (Cortes, 1.994). Por su parte, la linealidad puede ser definida como el intervalo de proporcionalidad entre la concentración del analito que el método valora y la unidad de medida en la que se basa el método (Carey y Garber, 1.990) y el paralelismo es la capacidad de un método para mantener su linealidad, aún cuando se diluya la muestra (González, 1.993).

Es posible que con la modificación realizada por Laboratorios Heiga se logre una mejor confiabilidad en la determinación directa de la creatinina. Por lo tanto, el presente trabajo se realizó con el objetivo de confirmar la confiabilidad del método Slott, modificado y definir si puede ser recomendado el empleo del reactivo Creatinina 510-A en los laboratorios clínicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se determinó la exactitud, precisión, linealidad y sensibilidad, como se describe a continuación:

DETERMINACIÓN DE LA EXACTITUD Y PRECISIÓN

La evaluación de la precisión y la exactitud se realizó determinando la concentración de creatinina en 30 alícuotas de sueros controles comerciales liofilizados, proporcionados por Laboratorios Heiga, de valor esperado (VE) dentro (CN=0,98 mg/dL) y superior (CA=5,90 mg/dL) al rango de referencia del método (< 1,5 en mujeres y <1,6 en hombres). Con las absorbancias resultantes se calculó la concentración de cada ensayo y con estas concentraciones se determinó la media (VO) y desviación estándar (DE), evaluándose la precisión y la exactitud, mediante el cálculo del Coeficiente de Variación (CV) (expresión porcentual de la DE) y la Desviación Estándar Obtenida (DEo), respectivamente.

El DEo se calculó utilizando la fórmula de Murali Dharán (1.983), modificada en su aplicación por González y Lorente (1.989): $DEo = (VE - VO) / DE$, siendo esta última la desviación estándar esperada, representada por un 10% del VE, la cual fue de 0,10 mg/dL para CN y 0,59 mg/dL para el CA. Para ello, se multiplicó previamente, el VO por 0,6, tal como señala el fabricante, a fin de corregir los interferentes y obtener la verdadera concentración del analito en las muestras.

Se consideró que existía exactitud cuando el valor de DEo se encontraba entre -2 y +2, lo cual indicaría que el valor obtenido se encuentra entre 2 desviaciones estándar del valor esperado. Además, se consideró que existía precisión cuando el valor de CV era menor de un 10%

DETERMINACIÓN DE LA SENSIBILIDAD

Para la evaluación de la sensibilidad se realizó la determinación de creatinina en 30 alícuotas de estándares acuosos de concentración bajas y con muy poca diferencia entre ellos: 0,1 ; 0,125; 0,25 y 0,50 mg/dL y 15 alícuotas de 0,375 mg/dL. Con los valores de absorbancia se calculó VO, DE y, con éstos, el CV. Se aplicó la T de student para una p= 0,05 entre los estándares con muy poca diferencia de concentración entre sí (0,1 y 0,125; 0,125 y 0,25; 0,25 y 0,375 ; 0,375 y 0,5) (mg/dL), considerándose positividad de la sensibilidad si éste mostraba diferencias de medias estadísticamente significativas y una pendiente mayor de 45° al realizar la gráfica correspondiente, además de un CV menor a 10% en los resultados de cada estándar procesado. Por otra parte, se determinó el límite de detección como el valor de concentración a partir de la cual se presentó precisión, así como diferencia de media estadísticamente significativa (p=0,05) entre las absorbancias correspondientes a dicho valor y el del blanco de reactivos, lo cual indicaría que el método es capaz de detectar diferencias entre una concentración mínima y un blanco de reactivos.

DETERMINACIÓN DE LA LINEALIDAD

La evaluación de la linealidad se realizó mediante la determinación de la creatinina en 30 alícuotas de estándares acuosos de concentraciones (mg/dL): Bajas: 0; 0,1; 0,125; 0,25; 0,375; 0,50; medias: 0,75; 1,00; 1,25; 1,50 y altas: 1,75; 2,00; 5,00; 5,25 y 5,50. Al igual que para la sensibilidad, se determinó el CV con las absorbancias obtenidas para cada estándar. Al resultar esta satisfactoria, se calculó la ecuación de la recta por el método de los mínimos cuadrados para ajustar los valores experimentales obtenidos, graficando estos resultados versus los valores de concentración correspondiente a cada estándar.

Las determinaciones del analito se realizaron empleando el reactivo Creatinina 510-A, basado en la reacción de Jaffé en la cual la Creatinina reacciona con el ácido Pícrico en medio alcalino, formando Picrato de Creatinina. Se realizó una incubación en Baño de María a 37°C por un tiempo de 15 minutos, de acuerdo a las indicaciones del fabricante. Las lecturas se realizaron a 505 nm en el instrumento de medición Shimadzu CL-750 en el Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad de Los Andes (Mérida-Venezuela), ajustando a cero con agua destilada. El cálculo de las concentraciones de los controles se realizó con la ecuación de la recta, multiplicando luego el promedio por un factor de 0,6, tal como se describió anteriormente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados que se presentan en la Tabla N° 1 muestran que hubo precisión (CV < 10%) para los dos niveles de sueros procesados (CN y CA), existiendo el menor coeficiente de variación para el CA; esto puede deberse a que el mismo presenta una concentración mucho mayor al CN. Dichos CV son superiores a los encontrados por López y col. (1.994), utilizando un método directo. En cuanto a la exactitud, esta solo resultó positiva para el CN, existiendo un ligero incremento sobre el rango establecido (entre - 2 y + 2) en el CA. Estos resultados difieren con los reportados por Rodríguez (1.994) en un estudio realizado con un método cinético automatizado, el cual arrojó precisión y exactitud solo en niveles muy altos de concentración. También difieren con los hallazgos de Rodríguez y col. (2.000) al utilizar, también, un método cinético automatizado de Laboratorios Heiga, en el cual se reportó precisión y exactitud en niveles bajo, dentro y sobre el rango de referencia.

Los resultados del estudio de sensibilidad (Tabla 2) demuestran precisión para todos los estándares utilizados: 0,00; 0,10; 0,125; 0,25 y 0,50 mg/dL. Esto difiere con los resultados encontrados al utilizar métodos cinéticos automatizados, como los de Rodríguez (1.994), Rodríguez y Rodríguez (1.995) y Rodríguez y col. (2.000), ya que los dos primeros solo

presentaban precisión a partir del estándar de 0,75 mg/dL y el último a partir del estándar de 0,20 mg/dL.

TABLA 1. Resultados de la determinación de precisión y exactitud. Método Slott modificado por Heiga.

SUERO CONTROL (VE±DEE) mg/L	CN		CA	
	ABS	mg/dL 0,98 ± 0,10	ABS	mg/dL 5,90 ± 0,59
Sueros controlados de Laboratorios Heiga mg/dL	0,178	1,25	0,703	7,68
	0,186	1,35	0,709	7,76
	0,189	1,38	0,707	7,74
	0,182	1,30	0,697	7,61
	0,183	1,30	0,711	7,79
	0,183	1,30	0,697	7,61
	0,176	1,23	0,658	7,13
	0,178	1,23	0,669	7,27
	0,179	1,26	0,665	7,22
	0,175	1,21	0,700	7,65
	0,179	1,43	0,700	7,65
	0,198	1,49	0,700	7,65
	0,191	1,41	0,687	7,49
	0,188	1,37	0,685	7,47
	0,193	1,43	0,693	7,56
	0,183	1,30	0,727	7,98
	0,184	1,30	0,728	7,99
	0,184	1,32	0,723	7,93
	0,187	1,36	0,722	7,92
	0,187	1,36	0,724	7,94
	0,188	1,37	0,726	7,97
	0,184	1,32	0,723	7,93
	0,187	1,36	0,726	7,97
	0,186	1,35	0,726	7,97
	0,186	1,35	0,723	7,93
	0,186	1,35	0,726	7,97
	0,187	1,36	0,724	7,94
	0,184	1,32	0,741	8,15
	0,187	1,36	0,744	8,19
	0,189	1,39	0,743	8,18
X (VO)	0,185	1,34	0,710	7,77
(x 0,60)	-	0,80	-	4,66
DE (+)	0,00498	0,063	0,02231	0,27
CV(%)	2,69	4,74	3,14	3,53
DEO(±)	-	1,8	-	2,10

X= Media (valor obtenido) de los 30 valores (VO)
 DE= Desviación estándar
 CV= Coeficiente de variación
 DEo= desviación estándar obtenida
 VE= Valor esperado
 DEe= desviación estándar esperada
 CN= suero control comercial con concentración dentro del rango de referencia
 CA= suero control comercial con concentración superior al rango de referencia

El test de diferencia de media (Tabla N°3) entre los estándares 0,00-0,10; 0,10-0,125; 0,125-0,25; 0,25-0,375 y 0,375-0,50 mg/dL mostró diferencias significativas entre todos ellos. Pudiendo decirse que el método posee una muy buena sensibilidad, al poder diferenciar mínimas concentraciones, pudiendo ser recomendado para determinaciones en pacientes con muy bajos niveles del analito y resultando, una vez más, con diferencias con respecto a los métodos cinéticos automatizados ya mencionados.

Los resultados del estudio de Linealidad se presentan en la Tabla 4, allí puede apreciarse precisión en todos los niveles de estándares procesados. Al

TABLA 2. Resultados de la determinación de sensibilidad. Método de Slott modificado por Heiga.

ESTÁNDARES mg/dL	0,00	0,100	0,125	0,25	0,50
Linealidad (ABS)	0,073	0,080	0,086	0,094	0,131
	0,074	0,082	0,087	0,094	0,130
	0,074	0,082	0,086	0,103	0,127
	0,075	0,084	0,087	0,098	0,131
	0,075	0,082	0,086	0,099	0,127
	0,075	0,081	0,086	0,096	0,128
	0,076	0,082	0,086	0,093	0,125
	0,077	0,082	0,086	0,096	0,125
	0,077	0,083	0,086	0,097	0,125
	0,077	0,082	0,089	0,098	0,129
	0,076	0,083	0,091	0,106	0,130
	0,077	0,082	0,088	0,098	0,130
	0,078	0,082	0,086	0,102	0,130
	0,078	0,082	0,087	0,100	0,131
	0,079	0,084	0,088	0,099	0,132
	0,078	0,082	0,087	0,093	0,128
	0,079	0,083	0,087	0,094	0,128
	0,079	0,082	0,087	0,094	0,127
	0,073	0,080	0,087	0,096	0,130
	0,073	0,083	0,087	0,096	0,130
	0,075	0,083	0,087	0,096	0,128
	0,075	0,083	0,088	0,096	0,129
	0,077	0,084	0,087	0,095	0,130
	0,077	0,085	0,088	0,096	0,131
	0,078	0,080	0,088	0,096	0,130
	0,079	0,085	0,088	0,097	0,129
	0,078	0,085	0,088	0,097	0,129
	0,077	0,088	0,088	0,098	0,132
	0,077	0,087	0,088	0,097	0,130
	0,076	0,085	0,087	0,098	0,180
X (VO)	0,076	0,083	0,087	0,097	0,129
DE	0,000185	0,00187	0,0011	0,0029	0,00193
CV(%)	2,42	2,26	1,28	2,98	1,49

X (valor obtenido) = promedio de los 30 valores
 ABS = Absorbancias
 DE= Desviación estándar
 CV= Coeficiente de variación

TABLA 3. Resultados del test de diferencia de medias.

ESTÁNDARES (mg/dL)	0,00	0,100	0,125	0,25	0,375	0,50
X (VO)	0,076	0,083	0,087	0,097	0,111	0,129
DE	0,000185	0,00187	0,0011	0,0029	0,002	0,00193
Diferencia de Media (X) (p=0,05)	Significativa					
	Significativa					
	Significativa					
	Significativa					

calcular la ecuación de la recta, correlacionando los valores de concentración versus las absorbancias obtenidas por el método de los mínimos cuadrados, ésta resultó de ecuación $Y=0,0836 + 0,0816 X$, hasta el nivel de 5,0 mg/dL (Gráfica N° 1) por lo que se considera que el método es lineal para un rango de concentración comprendido entre 0,00 y 5,00 mg/dL . Este hallazgo, también diferencia este método con los utilizados por Rodríguez en 1.994, Rodríguez y Rodríguez 1.995 (la linealidad solo se presentaba en niveles de concentración dentro y superior al rango de referencia del analito) y al estudiado por Rodríguez y col. en el 2.000, cuya linealidad resultó en un rango superior al del método estudiado en el presente trabajo.

CONCLUSIONES

El método en estudio presenta exactitud precisión, linealidad y sensibilidad para soluciones acuosas y albuminadas de concentración inferior a 5,00 mg/dL.

TABLA 4. Resultados de la determinación de linealidad. Método de Slott modificado por Heiga.

ESTÁNDAR	0,00	0,10	0,25	0,50	0,75	1,00	1,25	1,50	1,75	2,00	5,00	5,25	5,50
Linealidad (ABS)	0,073	0,080	0,094	0,094	0,154	0,161	0,187	0,205	0,228	0,251	0,475	0,494	0,527
	0,074	0,082	0,094	0,130	0,151	0,162	0,189	0,204	0,229	0,257	0,482	0,501	0,529
	0,074	0,082	0,103	0,127	0,151	0,160	0,184	0,206	0,230	0,249	0,479	0,499	0,528
	0,075	0,084	0,098	0,131	0,149	0,159	0,183	0,204	0,228	0,251	0,487	0,499	0,530
	0,075	0,082	0,099	0,127	0,150	0,163	0,183	0,206	0,227	0,249	0,487	0,499	0,532
	0,075	0,081	0,096	0,128	0,149	0,160	0,182	0,207	0,227	0,251	0,475	0,485	0,528
	0,076	0,082	0,093	0,125	0,146	0,156	0,177	0,201	0,225	0,246	0,479	0,502	0,529
	0,077	0,082	0,096	0,125	0,148	0,158	0,181	0,202	0,228	0,250	0,477	0,493	0,531
	0,077	0,083	0,098	0,129	0,147	0,160	0,180	0,203	0,231	0,246	0,479	0,495	0,532
	0,077	0,082	0,098	0,129	0,152	0,162	0,182	0,210	0,236	0,256	0,499	0,504	0,533
	0,076	0,083	0,106	0,130	0,150	0,150	0,184	0,208	0,236	0,257	0,497	0,495	0,529
	0,077	0,082	0,098	0,130	0,151	0,151	0,190	0,218	0,237	0,256	0,503	0,507	0,528
	0,078	0,082	0,102	0,130	0,156	0,156	0,193	0,220	0,236	0,261	0,500	0,506	0,532
	0,078	0,082	0,100	0,131	0,155	0,155	0,191	0,216	0,238	0,258	0,501	0,521	0,534
	0,079	0,084	0,099	0,132	0,154	0,154	0,190	0,222	0,238	0,261	0,501	0,493	0,535
	0,078	0,082	0,093	0,128	0,155	0,166	0,179	0,219	0,235	0,252	0,498	0,496	0,531
	0,079	0,083	0,094	0,128	0,155	0,165	0,179	0,220	0,237	0,252	0,498	0,501	0,532
	0,079	0,083	0,094	0,127	0,158	0,166	0,182	0,223	0,237	0,252	0,496	0,505	0,540
	0,073	0,080	0,096	0,130	0,153	0,164	0,182	0,220	0,235	0,255	0,498	0,509	0,532
	0,073	0,083	0,096	0,130	0,155	0,165	0,182	0,223	0,238	0,255	0,498	0,509	0,530
	0,075	0,083	0,096	0,128	0,155	0,166	0,185	0,223	0,237	0,252	0,498	0,501	0,531
	0,075	0,083	0,096	0,129	0,153	0,167	0,182	0,220	0,238	0,252	0,495	0,519	0,529
	0,077	0,084	0,095	0,130	0,155	0,165	0,185	0,221	0,235	0,252	0,497	0,512	0,531
	0,077	0,085	0,096	0,131	0,155	0,168	0,182	0,223	0,237	0,255	0,495	0,506	0,532
	0,078	0,085	0,096	0,130	0,154	0,170	0,185	0,220	0,235	0,251	0,496	0,501	0,532
	0,079	0,085	0,097	0,129	0,155	0,168	0,185	0,220	0,235	0,255	0,497	0,521	0,533
	0,078	0,085	0,097	0,129	0,154	0,167	0,185	0,221	0,237	0,255	0,496	0,518	0,528
	0,077	0,088	0,098	0,132	0,155	0,172	0,185	0,221	0,237	0,255	0,501	0,500	0,532
	0,077	0,087	0,097	0,130	0,158	0,171	0,182	0,221	0,237	0,255	0,505	0,514	0,534
	0,076	0,085	0,098	0,130	0,158	0,170	0,185	0,224	0,238	0,252	0,504	0,505	0,535
VO	0,076	0,083	0,097	0,129	0,153	0,162	0,184	0,215	0,234	0,253	0,493	0,504	0,531
DE	0,002	0,002	0,003	0,002	0,003	0,006	0,004	0,008	0,004	0,004	0,009	0,009	0,003
CV(%)	2,42	2,20	2,98	1,49	2,09	3,79	2,02	3,72	1,78	1,43	1,89	1,76	0,51

La falta de exactitud en el CA se debe a la ausencia de linealidad en niveles superiores a 5,0 mg/dL, por lo que se recomienda realizar el estudio del paralelismo del método.

El reactivo Creatinina 510-A de Laboratorios Heiga, C.A. puede ser empleado con confiabilidad para la determinación directa de este analito a concentraciones bajas, medias y altas, recomendándose su utilización para tal fin.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allston, C.A. 1.995. **Compuestos nitrogenados no proteicos y funcionamiento renal.** En: Anderson, S. y Cockayne, S. Química Clínica. Editorial McGraw-Hill. México. P. 369 – 387.

Baffi, R. 1.997. **The role of assay validation in specification development.** En: Brown, F, Fernandez, J. (eds): Development of specifications for Biotechnology pharmaceutical products. Dev. Biol. Stand. Basel, Karger. 91: 105-113.

Carey, R. y Garber, C. 1.990. **Evaluación de métodos.** En: Kaplan, L. y Pesce, A. Química Clínica. Teoría análisis y correlación. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. P. 332-416.

Colabiocli. 1.996. **Mejoría continua de la calidad. Guía para los laboratorios clínicos de América Latina.** México: Editorial Médica Panamericana. 314p.

Cortes M., Alsina, M. y Salas, A. 1.994. **Selección y evaluación de métodos analíticos.** En: González, F. Bioquímica Clínica. Semiología y diagnóstico: Interpretación de los datos de laboratorio. Editorial Barcanova. Barcelona. P. 33-48.

González, S. 1.993. **Bioquímica Clínica: Bases y principios.** Mérida: Universidad de Los Andes. 68p.

González, S. y Lorente, A. 1.989. **Sistema Básico de Control de Calidad.** Universidad de los Andes. Mérida. 30p.

González, S y Lorente, A. 1.994. **Sistema Básico de Control de Calidad.** Universidad de Los Andes. Mérida. 20p.

Kerrigan, S and Brooks, D. 1.998. **Indirect enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative estimation of Lysergic acid diethylamide in urine.** Clin. Chem. 44(5): 985-990.

Kertes, G, Bourcier, B., Cailla, H and Jean, F. 1.998. **Inmunoradiometric assay of succinylated corticotropin: an improved method for quantification of ACTH.** Clin. Chem. 44(1): 78-85.

Lopes, H.; Baptista, J. y Sousa. M. 1.994. **Método directo para dosagem de creatinina: modificacoes do método de Heinegard e Tiderstrom.** Revista de Farmacia e Bioquímica. 5 (2): 95 – 105.

Rodríguez, N. 1.994. **Aplicación al Sistema Básico de Control de Calidad en el Laboratorio de Bioquímica Clínica del C.A.M.O.U.L.A.** Trabajo de Ascenso (Profesor Asistente). Universidad de Los Andes, Facultad de Farmacia, Escuela de Bioanálisis. Mérida. 61p.

Rodríguez, N. y Rodríguez, E. 1.995. **Linealidad y sensibilidad del método de Jaffé modificado a 37 grados centígrados empleando reactivos Sigma y Ciba – Corning.** Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. 24 (3): 361.

Rodríguez, N., Torres, D. y Carvajal, M. 2.000. **Confiabilidad del método de Jaffé modificado por Laboratorios Heiga.** Universidad de Los Andes. 31p.

Roy, F. 1.990. **Enfermedad Renal.** En: Pesce, A. y Kaplan, L. **Química Clínica. Métodos.** Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. P. 469-487.