

# Confiabilidad del Método de Jaffé modificado por Laboratorios Heiga para la determinación automatizada de la Creatinina

*NORYS RODRÍGUEZ, DARLENE TORRES, MARUJA CARVAJAL*

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

## RESUMEN

Para evaluar la confiabilidad del método de Jaffé cinético de Laboratorios Heiga, se determinó la exactitud, precisión, sensibilidad y linealidad, utilizando el reactivo Creatinina 520 en el autoanalizador IMPACT 400E. La precisión y exactitud fueron evaluadas con el CV y DEo (respectivamente) resultantes de la determinación de creatinina en 30 alícuotas de sueros controles de concentración inferior, dentro y superior a los rangos de referencia del método. Similarmente, se procedió con estándares acuosos de baja, media y alta concentración para la evaluación de la sensibilidad y linealidad, las cuales fueron verificadas aplicando la T de student entre los estándares de concentración baja mas cercanas y la correlación lineal entre VE y Vo, respectivamente. Se obtuvo exactitud y precisión en los controles, sensibilidad y linealidad a partir de 0,2 mg/dL (límite de detección) presentándose diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,05$ ) entre los estándares de baja concentración. Se concluyó que el método es confiable; por lo que, el reactivo creatinina 520 de Laboratorios HEIGA puede ser recomendado para la determinación directa automatizada del analito en baja, normal y alta concentración.

## ABSTRACT

To evaluate the reliability of the Laboratorios Heiga Jaffé kinetic method, the accuracy, precision, sensitivity and linearity were determined, using Creatinina 520 reagent in the IMPACT 400E autoanalyzer. The precision and accuracy were evaluated with the CV and DEo, respectively, from 30 creatinine determination in control serums whose concentrations were lower, equal and higher than method reference ranges. The sensitivity and linearity were evaluated in a similar way, but using aqueous standards, these were verified applying the T student test between the low and close concentration standards and a linear correlation between VE and VO, respectively. We observed accuracy

and precision in the controls. The sensitivity and linearity started at 0,2 mg/dL (detection limit). The test between low concentration standards resulted significant ( $p=0,05$ ). We concluded that the method is reliable; therefore, Creatinine 520 reagent of Laboratorios HEIGA can be recommended for the automated kinetic determination of creatinine in low, normal and high concentration.

## PALABRAS CLAVE

Confiabilidad, exactitud, precisión, linealidad, sensibilidad.

## INTRODUCCIÓN

La Creatinina es un producto de desecho que se forma en el músculo por la degradación de la creatina en cantidades proporcionales a la masa y función muscular, es eliminada del plasma por filtración glomerular (Roy, 1.990) y, debido a la constancia con que se forma y se excreta, se ha observado que su determinación en suero es mejor marcador de la función glomerular renal que la determinación de urea, por su relativa independencia de las proteínas que se ingieren en la dieta, del grado de deshidratación del paciente y el metabolismo proteico (Allston, 1.995). Además, su determinación es usada con frecuencia en pacientes con trasplante renal, donde se considera un valor de 0,2mg /dL como criterio de rechazo al injerto (Murray, 1.990).

Para la determinación de la creatinina se utilizan, generalmente, modificaciones de la reacción de Jaffé (Allstón, 1.995), descrita en el año 1.886 (Murray, 1.990). Este método se basa en la reacción de la creatinina, previa desproteínización de la muestra, con una solución alcalina de picrato de sodio para formar un complejo de Janowski, cuya absorbancia se mide entre 510 y 520nm, utilizando temperaturas constantes menores a 30°C (Murray, 1.990). Este método fue

modificado a Jaffé – tierra de fuller, en el cual se adsorbe la creatinina del filtrado desproteínizado aislándola, de interferentes potenciales (Murray, 1.990). Otra modificación es la determinación a modo cinético en instrumentos automatizados capaces de efectuar lecturas exactas a intervalos precisos, altamente reproducibles; en éste, no es necesaria la desproteínización, dado que la reacción entre el picrato alcalino y la proteína es lenta y no se produce significativamente durante el intervalo habitual de la reacción cinética (Murray, 1.990). También, se ha modificado a Jaffé pH dual, en el cual se utiliza un blanco de suero a pH 9,65 caracterizado por la eliminación de interferencias causadas por proteínas y otras sustancias, empleando buffer de fosfato para producir pH de reacción de 9,65 a 11,50, con un intervalo de reacción de 45 minutos a una temperatura de 37°C (Murray, 1.990).

Estas modificaciones se han realizado a fin de mejorar el método original; sin embargo, como todas las determinaciones bioquímicas, es imposible realizar este análisis sin que los resultados estén totalmente libres de errores o incertidumbres (Skoog y Col., 1.995; Cembrowski, 1.997), donde destacan los errores Aleatorios, que son inherentes a los métodos analíticos (Carey y Garber, 1.990) e inciden en los resultados (González y Lorente, 1.994).

A fin de disminuir tal incidencia, el laboratorio debe tener la certeza de la confiabilidad de los métodos a utilizar (González, 1.993) para seleccionar métodos fiables. De allí que, todo método analítico nuevo, antes de ser introducido en el escenario clínico debe ser evaluado (Alí y Col., 1.997), siendo ello responsabilidad de los laboratorios fabricantes de equipos de reactivos (Rodríguez, 1.999). Uno de estos es Laboratorios Heiga C.A., la cual ha planteado la necesidad de evaluar la confiabilidad de su método de Jaffé modificado a modo cinético para la determinación directa automatizada de creatinina.

La confiabilidad de un método analítico es su capacidad para realizar análisis proporcionando los resultados como se requieren (Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica (COLABIOCLI), 1.996). Esta es difícil de definir debido a que incluye la existencia de diversos parámetros: 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 expresa la concordancia aproximada entre el valor obtenido en una medición y la cantidad realmente existente en el material examinado (Baffi, 1.997; COLABIOCLI, 1.996; Skoog y Col., 1.995). Puede

ser determinada mediante la Prueba de la Adición (agregado de una cantidad conocida de la sustancia a analizar a un suero de concentración ya determinada) (Carey y Garber, 1.990; Dharán, 1.983; Richterich y Colombo, 1.983), la Prueba de la Mezcla de sueros de concentración conocida de la sustancia a analizar con el método en estudio (Butarello y Col., 1.997), la Prueba de Comparación del método que se evalúa con otro de referencia (Houbouyan y Col., 1.996; Richterich y Colombo, 1.983) o mediante la comparación de los valores esperados de un suero control con los valores obtenidos utilizando el método estudiado, mediante la Fórmula de Murali Dharán modificada en su aplicación por González y Lorente (1.994).

La precisión de un método 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). Por lo tanto, describe la reproductibilidad de las mediciones (Baffi, 1.997; Dharán, 1.983), sin necesidad de repetir los valores obtenidos en las mismas (Dharán, 1.983). Puede ser evaluada mediante la determinación del coeficiente de variación (desviación estándar relativa) de los valores obtenidos al determinar el analito que el método valora en un suero control (Carey y Garber, 1.990; Day y Underwod, 1.989; Skoog y Col, 1.995).

La sensibilidad de un método analítico es su capacidad para detectar pequeñas cantidades del componente que se ha de medir (Cortes y Col., 1.994). Es decir, la proporcionalidad a las cantidades mínimas de sustancia analizada que son demostrables en una determinación (Lévesque y Col., 1.998). Puede ser determinada con el procesamiento de estándares de baja concentración del analito valorado por el método en cuestión (Dharán, 1.983; Richterich y Colombo, 1.983) o con el procesamiento de sueros controles de baja y alta concentración ( Parvy y Col., 1.993).

La especificidad es la capacidad que tiene un método para determinar únicamente el componente que se quiere medir, no siendo afectado por reacciones cruzadas con otros componentes (Cortes y Col., 1.994). Esta es factible de evaluar mediante la aplicación del método analítico a un suero control valorado al cual se le añade una concentración conocida de un patrón de otra sustancia, calculando el porcentaje de la concentración obtenida (Dharán, 1.983) o la diferencia de media de las dos concentraciones (con y sin el posible interferente) (Houbouyan y Col., 1.996).

La linealidad de un método 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 sin modificaciones (Carey y Garber, 1.990). Debe ser determinada con una serie

de pruebas a diversas concentraciones hasta niveles muy altos para verificar hasta que concentración existe (Dharán, 1.983; Forest y Col., 1.998). Generalmente, es evaluada mediante el procesamiento de estándares acuosos de baja, media y alta concentración, graficando los resultados de las unidades de medición obtenida versus las concentraciones de éstos (González, 1.993; Rodríguez, 1.994). También puede ser determinada con el procesamiento de sueros controles de baja y alta concentración (Parvy y Col., 1.993) y con la correlación de valores esperados y obtenidos al procesar estándares de diversas concentraciones (Rodríguez, 1.994), lo cual debería resultar en una línea recta al realizar la representación gráfica (Houbouyan, 1.996; Rodríguez, 1.994).

El paralelismo es la capacidad de un método para mantener su linealidad aún cuando se diluya la muestra. Para determinarlo basta con realizar un estudio similar al de la linealidad pero empleando sueros controles diluidos en lugar de estándares (González, 1.993).

Algunos de estos parámetros han sido probados para métodos similares al de la casa comercial Heiga, resultando confiables en concentraciones superiores al rango de referencia de la creatinina (Rodríguez, 1994; 1999). Por ello, se considera posible que el método de Heiga presente confiabilidad para cierto rango de concentraciones del analito. De allí que, el objetivo del presente trabajo sea determinar si el método de Jaffé modificado por Heiga es confiable a fin de reportar los resultados a esta casa comercial y, de ser necesario, mejorar el mismo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para lograr el objetivo propuesto se procedió a la evaluación de la exactitud, precisión, sensibilidad y linealidad del método.

La precisión y la exactitud fueron evaluadas con la determinación de creatinina, empleando el reactivo creatinina 520 de Laboratorios Heiga, 30 veces consecutivas en alícuotas de 4 tipos de sueros controles: un pool de sueros (CB) (preparado en el Laboratorio Asistencial de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis a una concentración (VE) para creatinina inferior al rango de referencia para este analito en hombres y mujeres (0,8-1,4 mg/dL)) y tres sueros controles comerciales ensayados liofilizados. De estos, uno fue provisto por Laboratorios HEIGA y su VE se encontraba dentro del rango de referencia para el método (CN) en estudio; los otros dos provenían de la casa comercial Chiron: el QCS 1, con un VE superior al rango de referencia (CA) y el QCS2, cuyo

VE es aún mayor al anterior (CAA). Los tres fueron resuspendidos, separados en alícuotas y preservados de acuerdo a las indicaciones del fabricante, hasta el momento de su utilización.

Las determinaciones fueron llevadas a cabo en el autoanalizador Gilford IMPACT 400E del Laboratorio Asistencial de la Asignatura Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad de Los Andes. De modo que, en el carrusel interno de muestras de dicho autoanalizador se dispuso los viales con los sueros controles y en el carrusel externo de mezclas, las copas de reacción correspondientes, que recibieron el dispensado de muestra y reactivo. De estas copas, luego del tiempo de la reacción (lag time: 30 segundos), desarrollada a 37°C, fue recogida la mezcla por succión y llevada a las dos celdas de medición, alternadamente. El instrumento calculó el delta de absorbancia después de 60 segundos (cinetic time) y determinó la concentración de creatinina en cada control en base a un factor de calibración obtenido a partir de un estándar acuoso de 1 mg/dL.

Con los 30 datos obtenidos, para cada suero control, se calculó el promedio ( $X=VO$ ), desviación estándar (DE), Coeficiente de Variación (CV) (expresión porcentual de la desviación estándar) y Desviación estándar obtenida (DEO), este último, utilizando la fórmula de Murali Dharán, modificada en su aplicación por González y Lorente (1.989):

$$DEO = \frac{VE - VO}{DEE}$$

Aquí, VE es el valor esperado (real) del suero control y DEE es la desviación estándar esperada, definida como el 10% del VE. Se consideró la existencia de una buena precisión cuando el CV fue menor o igual a 10%. En cuanto a la exactitud, se consideró que el método presentaba positividad de ésta cuando DEO resultara entre -2 y +2.

La sensibilidad del método fue evaluada con el procesamiento, 30 veces consecutivas, de alícuotas de estándares acuosos de creatinina de concentraciones bajas (mg/dL): 0,20; 0,25; 0,40; 0,50 ; 0,75 y 1,0. Estos estándares fueron preparados a partir de uno más concentrado (10 mg/dL), proporcionado por Laboratorios Heiga, separados en alícuotas y preservados por refrigeración hasta el momento de su utilización.

Con los datos obtenidos se verificó la exactitud y precisión para cada concentración, tal como se hizo con los controles. Procediéndose, posteriormente, a calcular la ecuación de la recta por el método de los mínimos cuadrados con el promedio de los valores para cada estándar, a objeto de conocer la pendiente de la misma.

Con los valores donde existía menor diferencia de concentración (0,20-0,25; 0,40-0,50) se aplicó un test de diferencia de medias (T de student para  $p=0,05$ ), lo cual indicaría que el método presenta capacidad para detectar estas pequeñas diferencias. Asumiéndose la existencia de una buena sensibilidad si existían diferencias estadísticamente significativas entre los estándares ya mencionados y una pendiente mayor de 45°. El límite de detección se definió como la concentración a partir de la cual los resultados de las concentraciones de los estándares procesados mostraron ser precisos y exactos.

La linealidad se evaluó mediante el procesamiento de estándares acuosos con concentraciones de creatinina bajas, medias y altas. A tal fin, se prepararon estándares acuosos de las siguientes concentraciones (mg/dL): 0,20; 0,40; 0,75; 1,0; 1,50; 1,75; 3,00; y 7,00, utilizando el estándar concentrado (10 mg/dL), procediendo de igual manera que en el parámetro anterior.

Se realizó un análisis de regresión lineal con los VO versus VE de cada estándar, considerándose la existencia de linealidad en el rango de concentraciones donde los estándares presentaran exactitud y precisión, sus valores se encontraron dentro de la línea recta y la r fuera cercana a 1.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en la determinación de exactitud y precisión se presentan en la Tabla N°1. Estos reflejan precisión en los cuatro niveles de controles procesados (CB, CN, CA, CAA), existiendo el mayor coeficiente de variación para el CB (Gráfico N°1), lo cual puede deberse a su baja concentración; ya que cualquier pequeña variación entre los resultados se magnifica en el orden porcentual. A diferencia de lo que pudiera esperarse, el CV obtenido para el ensayo CAA, es el siguiente en el orden de valores (6.95%), resaltando el hecho de que, salvo algunas excepciones, los resultados incrementan paulatinamente en las determinaciones. Esto puede deberse a problemas inherentes a este suero control, ya que su preparación y preservación fue similar a los demás sueros comerciales. Los CV obtenidos (CB: 8.81%; CN: 5.60%; CA: 3.77% y CAA: 6.95%) fueron mayores a los encontrados por Lopes y Col. (1.983) en 20 determinaciones de creatinina en suero control de concentración superior al rango de referencia (2.6% y 2.2%) utilizando un método directo, modificación del método de Heinergard y Tiderstrom. Estos resultados también difieren a los reportados por Rodríguez (1.994) en un estudio realizado con el mismo tipo de

metodología donde, a diferencia de éste, se reportó precisión solo en niveles muy altos de concentración.

También la exactitud fue positiva para los cuatro niveles de control (Gráfica N°2), destacando el hecho de que los valores individuales mayor (7,08) y menor (5,57) para el CAA resultaron con una DEO de 0,42 y 1,81, respectivamente (Tabla N° 1); esto unido al hecho de que su VO presentó la menor DEO (0,44) indica que la mejor exactitud se presenta para este tipo de métodos, en niveles muy superiores al rango de referencia, coincidiendo con los hallazgos de Rodríguez (1.994) y Lambrea y Col. (1.980) en determinaciones de creatinina en equipos automatizados.

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

SUERO CONTROL (VE±DEE) mg/L	CB 0,68 ± 0,07	CN 1,17 ± 0,12	CA 2,50 ± 0,25	CAA 6,80 ± 0,68
0,63	0,63	0,93	2,35	6,06
0,63	0,63	0,97	2,42	6,29
0,66	0,66	0,90	2,10	6,06
0,70	0,70	0,96	2,28	6,12
0,60	0,60	0,93	2,25	6,15
0,65	0,65	0,94	2,34	6,44
0,58	0,58	0,91	2,27	5,99
0,70	0,70	1,01	2,34	6,40
0,62	0,62	1,08	2,25	6,49
0,72	0,72	0,92	2,34	6,23
0,58	0,58	1,03	2,30	6,07
0,73	0,73	0,92	2,26	6,36
0,69	0,69	1,02	2,29	6,83
0,57	0,57	1,11	2,05	5,57
0,54	0,54	1,06	2,13	5,89
0,57	0,57	1,03	2,21	6,35
0,55	0,55	0,99	2,19	6,43
0,55	0,55	0,99	2,14	6,24
0,63	0,63	0,93	2,22	6,92
0,60	0,60	1,01	2,22	5,96
0,69	0,69	0,93	2,23	7,08
0,61	0,61	0,93	2,39	7,07
0,64	0,64	1,00	2,34	7,03
0,72	0,72	0,93	2,21	7,07
0,58	0,58	1,04	2,26	7,05
0,67	0,67	1,00	2,34	7,01
0,66	0,66	1,02	2,31	6,69
0,64	0,64	0,99	2,26	7,04
0,69	0,69	0,97	2,34	7,02
0,69	0,69	0,92	2,22	7,07
<b>X (VO)</b>	<b>0,64</b>	<b>0,98</b>	<b>2,26</b>	<b>6,50</b>
<b>DE</b>	<b>0,056</b>	<b>0,055</b>	<b>0,085</b>	<b>0,451</b>
<b>CV(%)</b>	<b>8,81</b>	<b>5,60</b>	<b>3,77</b>	<b>6,95</b>
<b>DEO(±)</b>	<b>0,57</b>	<b>1,58</b>	<b>0,96</b>	<b>0,44</b>

X (valor obtenido) = promedio de los 30 valores

DE= Desviación estándar

CV= Coeficiente de variación

DEO= desviación estándar obtenida

VE= Valor esperado

DE= desviación estándar esperada

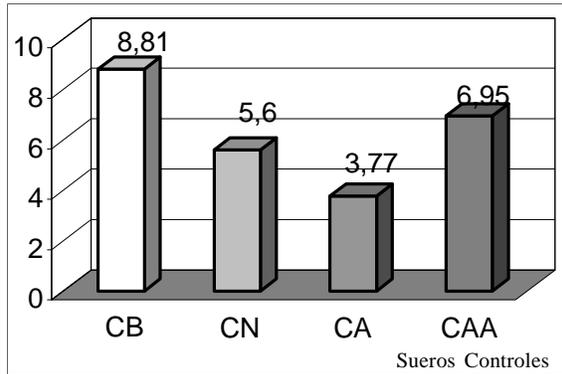
CB= pool de sueros de concentración inferior al rango de referencia

CN= suero control comercial con concentración dentro del rango de referencia

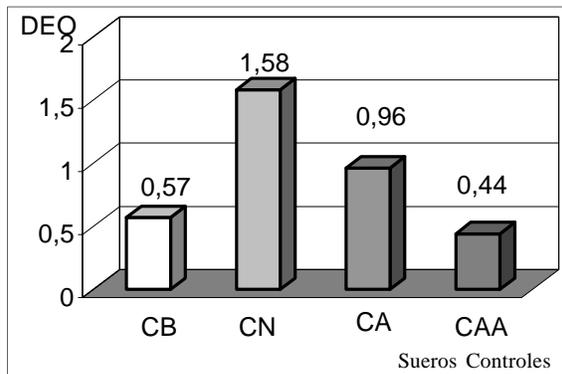
CA= suero control comercial con concentración superior al rango de referencia

CAA= suero control comercial con concentración muy superior al rango de referencia

**GRÁFICA 1. Coeficientes de Variación obtenidos en el estudio de precisión.**



**GRÁFICA 2. Desviaciones estándar obtenidas en el estudio de exactitud.**



Los resultados del estudio de sensibilidad se presentan en la Tabla 2. En ésta puede apreciarse exactitud y precisión para los estándares de concentraciones: 0,20; 0,40; 0,50 y 0,75 mg/dL, lo cual difiere de los hallazgos de Rodríguez (1.994) y Rodríguez y Rodríguez (1.995) donde el método presentaba positividad de estos parámetros a partir del estándar de 0,75 mg/dL; sin embargo, coinciden en el estándar de concentración cero el cual no resulta ni preciso ni exacto. Ello puede tener origen en errores inherentes al instrumento (Impact 400E) empleado, ya que se utilizó el mismo en ambos estudios. De esto se deduce que el método presenta buena detección a partir de 0,20 mg/dL, en el cual el CV es cercano a 10%, por tanto, se consideró que a concentraciones inferiores la detección no debe ser satisfactoria; definiéndose 0,20 mg/dL como límite de detección.

Por otra parte, al realizarse el test de diferencia de media entre los estándares de 0,20 y 0,25 así como en los estándares 0,40 y 0,50 mg/dL (Tabla 3) se detectó que existía diferencias estadísticamente significativas entre los promedios obtenidos, lo cual aunado al hallazgo de una pendiente de valor 0,882 ( $Y = 0,0029 +$

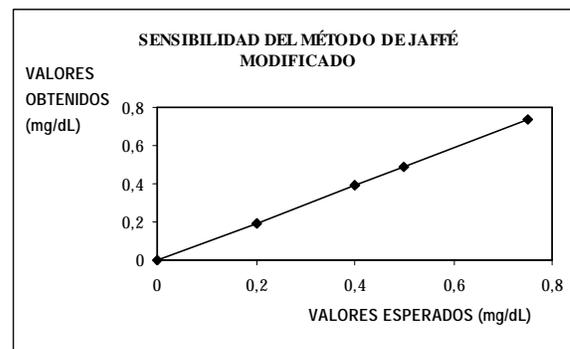
$0,9982$ ) al realizarse la correlación con los valores esperados (Gráfica 3) permite considerar que el método presenta buena sensibilidad, resultando nuevamente diferencias con los métodos estudiados por Rodríguez (1.994) y Rodríguez y Rodríguez (1.995).

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

ESTÁNDARES (VE±DEE) mg/dL	0,00 0,00±0,00	0,20 0,20±0,02	0,40 0,40±0,04	0,50 0,50±0,05	0,75 0,75±0,075
Resultados de la sensibilidad de la creatinina en suero mg/dL	0,02	0,19	0,35	0,50	0,81
	0,01	0,18	0,37	0,48	0,82
	0,01	0,17	0,43	0,49	0,73
	0,02	0,19	0,39	0,48	0,69
	-0,03	0,21	0,41	0,46	0,75
	-0,03	0,21	0,38	0,42	0,72
	0,01	0,19	0,37	0,50	0,77
	0,01	0,19	0,34	0,46	0,77
	0,02	0,21	0,38	0,46	0,72
	0,00	0,19	0,36	0,49	0,77
	0,00	0,18	0,40	0,48	0,76
	-0,02	0,21	0,39	0,49	0,73
	0,00	0,18	0,38	0,46	0,75
	0,01	0,18	0,39	0,50	0,75
	0,03	0,18	0,36	0,46	0,71
	0,02	0,21	0,36	0,56	0,73
	0,01	0,20	0,37	0,56	0,73
	0,00	0,22	0,40	0,49	0,78
	0,00	0,20	0,39	0,45	0,80
	0,02	0,20	0,39	0,55	0,76
	-0,01	0,19	0,37	0,47	0,74
	-0,02	0,21	0,37	0,43	0,75
	0,00	0,22	0,39	0,47	0,72
	0,00	0,19	0,39	0,44	0,76
	0,00	0,18	0,34	0,50	0,71
	0,00	0,21	0,38	0,49	0,75
	0,02	0,21	0,42	0,50	0,77
	0,03	0,17	0,38	0,46	0,75
	0,02	0,16	0,42	0,53	0,77
	-0,01	0,18	0,36	0,50	0,71
<b>X (VO)</b>	<b>0,005</b>	<b>0,195</b>	<b>0,381</b>	<b>0,484</b>	<b>0,749</b>
<b>DE</b>	<b>0,0159</b>	<b>0,0187</b>	<b>0,2218</b>	<b>0,0341</b>	<b>0,0305</b>
<b>CV(%)</b>	<b>341,07</b>	<b>9,59</b>	<b>5,82</b>	<b>7,04</b>	<b>4,07</b>
<b>DEO(±)</b>	<b>-0,005/0,00</b>	<b>0,25</b>	<b>0,475</b>	<b>0,32</b>	<b>0,01</b>

X (valor obtenido) = promedio de los 30 valores  
 DE= Desviación estándar  
 CV= Coeficiente de variación  
 DEO= desviación estándar obtenida  
 VE= Valor esperado  
 DEE= desviación estándar esperada

**GRÁFICA 3**



$Y = 0,0029 + 0,9982X$

**TABLA 3. Diferencias de medias entre estándares de baja concentración.**

ESTÁNDAR (mg/dL)	0,20	0,25	0,40	0,50
X	0,195	0,232	0,381	0,484
DE	0,0187	0,029	0,022	0,034
Diferencia de X (p=0,05)	Significativa		Significativa	

X = promedio

DE = Desviación estándar

Los resultados de la determinación de la linealidad se muestran en la Tabla 4; observándose que, con excepción del estándar de concentración cero, todos los niveles procesados presentaron exactitud y precisión. Al ser realizada la correlación con los valores esperados, esta fue muy cercana a 1 (0,9997) (Gráfica 4) por lo que se considera que el método es lineal a partir de 0,20 hasta una concentración superior a 10 mg/dL (hasta donde fue probada), no definida en este estudio por carencia de estándares de mayor concentración. Este hallazgo, una vez más diferencia este método con los evaluados por Rodríguez (1.994) y Rodríguez y Rodríguez (1.995), donde la linealidad fue positiva a partir de 0,75 mg/dL.

Por otra parte, si se toma en cuenta lo planteado por Phillippe y col (1.993), al analizar los resultados obtenidos con soluciones acuosas (estándares) y albuminadas (sueros controles) este método presenta exactitud precisión, linealidad y sensibilidad para ambos tipos de soluciones.

**CONCLUSIONES**

El método estudiado presenta linealidad, sensibilidad, exactitud y precisión para soluciones acuosas con una concentración de creatinina superior e igual a 0,2 mg/dL y soluciones albuminadas con concentraciones de creatinina bajas, medias y altas. Siendo recomendable que en futuras investigaciones se utilicen estándares de mayor concentración a fin de determinar el rango superior exacto de linealidad.

El método de Jaffé modificado por Laboratorios es confiable para rangos de concentración inferior, dentro y superior al rango de referencia, pudiendo recomendarse la utilización del reactivo creatinina 520 para la determinación cinética automatizada de la creatinina.

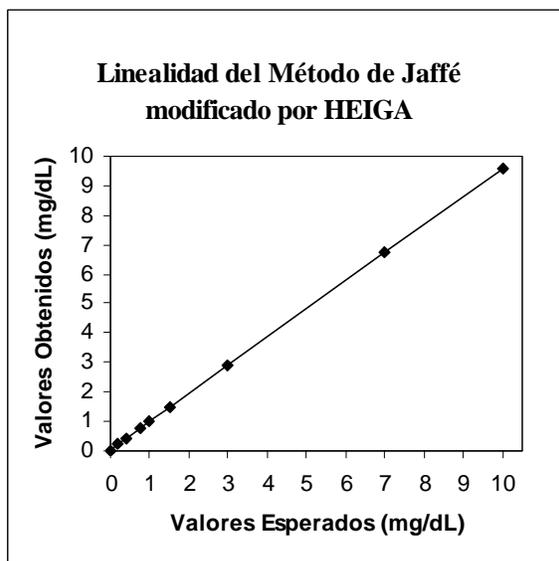
**TABLA 4. Resultados de la determinación de linealidad. Método de Jaffé modificado por Heiga.**

ESTÁNDAR DEE (±)	0,00	0,20	0,40	0,75	1,00	1,50	3,00	7,00	10,00
	0,00	0,02	0,04	0,075	0,1	0,015	0,30	0,70	1,0
0,02	0,19	0,35	0,81	0,90	1,45	3,07	7,11	9,14	
0,01	0,18	0,37	0,82	0,97	1,43	3,07	7,04	9,48	
0,01	0,17	0,43	0,73	0,95	1,40	2,87	6,61	9,08	
0,02	0,19	0,39	0,69	0,99	1,56	2,91	6,96	9,45	
-0,03	0,21	0,41	0,75	0,99	1,49	2,85	6,58	9,55	
-0,03	0,21	0,38	0,72	1,00	1,60	3,01	6,88	9,80	
0,01	0,19	0,37	0,77	1,00	1,46	3,00	6,79	9,42	
0,01	0,19	0,34	0,77	0,95	1,47	2,91	6,96	9,06	
0,02	0,21	0,38	0,72	0,99	1,47	2,93	6,80	9,11	
0,00	0,19	0,36	0,77	1,03	1,46	2,96	6,83	9,41	
0,00	0,18	0,40	0,76	1,01	1,43	2,94	6,87	9,35	
-0,02	0,21	0,39	0,73	0,99	1,51	2,89	6,66	9,61	
0,00	0,18	0,38	0,75	0,97	1,43	2,97	6,65	9,16	
0,01	0,18	0,39	0,75	0,98	1,62	3,16	7,00	9,36	
0,03	0,18	0,36	0,71	1,02	1,39	3,00	6,97	9,36	
0,02	0,21	0,36	0,73	1,02	1,46	2,85	7,17	9,43	
0,01	0,20	0,37	0,73	0,98	1,46	2,79	6,51	9,33	
0,00	0,22	0,40	0,78	1,03	1,53	2,81	6,73	9,59	
0,00	0,20	0,39	0,80	1,01	1,59	2,81	7,00	9,51	
0,02	0,20	0,39	0,76	1,00	1,45	2,79	6,91	9,60	
-0,01	0,19	0,37	0,74	1,03	1,49	3,06	7,17	9,57	
-0,02	0,21	0,37	0,75	0,91	1,61	2,93	6,64	10,14	
0,00	0,22	0,39	0,72	1,02	1,47	3,03	7,13	9,21	
0,00	0,19	0,39	0,76	0,94	1,46	2,97	6,77	9,30	
0,00	0,18	0,34	0,71	0,96	1,55	2,88	6,90	9,19	
0,00	0,21	0,38	0,75	1,00	1,50	3,03	6,71	10,06	
0,02	0,21	0,42	0,77	0,97	1,54	2,96	6,84	9,40	
0,03	0,17	0,38	0,75	0,97	1,54	2,91	7,38	9,79	
0,02	0,16	0,42	0,77	1,01	1,49	3,05	6,78	9,24	
-0,01	0,18	0,36	0,71	1,07	1,50	3,05	7,05	9,78	
X (VO)	0,005	0,195	0,381	0,749	0,989	1,494	2,947	6,880	9,449
DE	0,0159	0,0187	0,2218	0,0305	0,0364	0,0606	0,0958	0,2026	0,2700
CV(%)	341,07	9,59	5,82	4,07	3,67	4,06	3,25	2,94	2,86
DEO(±)	-0,005/0	0,25	0,475	0,01	0,11	0,09	0,35	0,34	1,10

X (valor obtenido) = promedio de los 30 valores  
 CV= Coeficiente de variación  
 VE= Valor esperado

DE= Desviación estándar  
 DEO= desviación estándar obtenida  
 DEE= desviación estándar esperada

**GRÁFICA 4**



$r = 0,997$

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allston, C. 1995. **Compuestos nitrogenados no proteicos y funcionamiento renal.** En: Anderson, S. y Cockayne, S. Química Clínica. Editorial McGraw-Hill. México. P.: 369 – 387.

Ali, A., Mihás, C. and Campbell, J. 1997. **Interferences of O-raffinose Cross – Liked. Hemoglobin in three methods for serum creatinine.** Clin. Chem. 43 (9): 1.738-1.743.

Baffi, R. 1997. **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.

Butarello, M. Bulian, P., Temporín, V. and Rizzotti, P. 1997. **Sysmex SE-9000 hematology analyzer performance evaluation on leukocyte differential counts using an NCCLS H20-A protocol.** Hematopathology. 108(6): 674-686.

Carpenter, C. y Lazarus, J. 1994. **La diálisis y el trasplante en el tratamiento de la insuficiencia renal.** En: Harrison. Principios de Medicina Interna. Editorial McGraw-Hill. Interamericana. 13va Edición. España. Volumen 2. P. 1.483.

Carey, R. y Garber, C. 1990. **Evaluación de métodos.** En: Kaplan, L. y Pesce, A. Química Clínica. Teoría análisis y correlación. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. P. 332-416.

Cembrowski, G. 1997. **Thoughts on quality-control systems: a laboratorian's perspective.** Clin. Chem. 43(5): 886-892.

COLABIOCLI. 1996. **Mejoría continua de la calidad.** Guía para los laboratorios clínicos de América Latina. Editorial Médica Panamericana. México. 314p.

Cortes, M., Alsina, M. y Salas, A. 1994. **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.

Day, R. y Underwood, A. 1989. **Química Analítica cuantitativa.** Editorial Prentice-Hall Hispanoamericana, S.A. México. P. 45-49.

Delanghe, J., Louagie, H., De Buyzere, M. 1994. **Leroux – Roels, G.G. Glomerular filtration rate and creatinine production in adult icteric patients.** Clin. Chim. Acta. 224:33 – 44.

Denker, B y Brenner, B. 1998. **Alteraciones de la función urinaria y de los electrolitos.** En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 4ta. Edición. Editorial Mc Graw-Hill. Interamericana. México. Volumen 1. P. 294.

Dharán, M. 1983. **Control de calidad en los laboratorios clínicos.** Editorial Reverté S.A.. Barcelona. 312p.

Forest, J., Massé, J and Lane, A. 1998. **Evaluation of the analytical performance of the Boehringer Mannheim Elecsys<sup>®</sup> 2010 immunoanalyzer.** Clinical Biochemistry. 31(2): 81-88.

Genaro, M., Abrigo, C., Marengo, E., Baldin, C. and Martelletti, M. 1995. **Determination of creatinine in human serum. Statistical Intercalibration of Methods.** Analyst. 120: 47 – 51.

González, S. 1993. **Bioquímica Clínica: Bases y principios.** Universidad de Los Andes. Mérida. 68p.

González, S. y Lorente, A. 1989. **Sistema Básico de Control de Calidad.** Universidad de los Andes. Mérida. 30p.

González, S y Lorente, A. 1994. **Sistema Básico de Control de Calidad.** Universidad de Los Andes. Mérida. 20p.

Houbouyan, L., Boutiere, B., Contant, G., Dautzenberg, M., Fievet, P., Potron, G, Vassault, A. and Gourmelin, Y. 1996. **Validation protocol of analytical hemostasis systems: measurement of anti-xa activity of low-molecular-weight heparins.** Clin. Chem. 42(8): 1.223-1.230.

Kerrigan, S and Brooks, D. 1998. **Indirect enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative estimation of Lysergic acid diethylamide in urine.** Clin. Chem. 44(5): 985-990.

Kertesz, G, Bourcier, B., Cailla, H and Jean, F. 1998. **Inmunoradiometric assay of succinylated corticotropin: an improved method for quantification of ACTH.** Clin. Chem. 44(1): 78-85.

Lambreva, L., Dimitrov, D., Razsolkov, M., Angelova, A., Bozhilova, M., Kuzmov, L. and Vasileva, M. 1.980. *Vutr. Boles.* 19 (4): 104 – 108.

Lévesque, A., Letellier, M., Swirski, C. and Lee, C. 1.998. **Analytical evaluation of the testosterone assay on the Byer Inmuno 1™ System.** *Clinical Biochemistry.* 31(1): 23-28.

Lopes, H.; Baptista, J. and Sousa. M. 1.983. **Método directo para dosagem de creatinina: modificacoes do método de Heinegard e Tiderstrom.** *Revista de Farmacia e Bioquímica.* 5 (2): 95 – 105.

Murray, R. 1.990. **Enfermedad renal.** En: Pesce, A. y Kaplan, L. *Química Clínica. Métodos.* Editorial Médica panamericana. Buenos Aires. P.35, 1474 - 1.478,

Parvy, P., Bardet, J., Rabier, D., Gasquet, M. and Kamoun, P. 1.993. **Intra-and interlaboratory quality control for assay of amino acids in biological fluids: 14 years of the French experience.** *Clin. Chem.* 39(9): 1.831-1.836.

Philippe, P., Bardet, J.; Rabier D., Gasquet, M. and Kamoun, P. 1.993. **Intra – and interlaboratory quality control for assay of amino acids in biological fluids : 14 years of the french experience.** *Clin. Chem.* 39 (9) : 1.831-1.836.

Richterich, R. y Colombo, J. 1.983. **Fidelidad de los métodos de laboratorio.** En: *Química Clínica. Teoría, práctica e interpretación.* Salvat Editores, S.A. Barcelona. P. 58-68.

Rodríguez, N. 1.994. **Aplicación del 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. 1.997. **Sistemas de Control de Calidad en Bioquímica Clínica..** Trabajo de Ascenso (Profesor Agregado). Universidad de Los Andes, Facultad de Farmacia, Escuela de Bioanálisis. Mérida. 74p.

Rodríguez, N. y González, S. 1.999. **Evaluación de la confiabilidad de la determinación de creatinina empleando reactivos Sigma y Ciba – Corning.** IX Congreso Venezolano de Bioanálisis. XI Jornadas Científicas de la Sociedad de Bioanálisis Especialistas. Resumen y Memorias. Puerto la Cruz. P. 11.

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

Skoog, D., West, D. y Holler, F. 1.995. **Química Analítica.** Editorial McGRAW-HILL. México. P. 3, 52-56, 69-69, 92-94.