



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL NORDESTE

*Estudio y aplicación del Valor de referencia de cambio y Delta check
para Creatinina y Urea en suero o plasma, en el laboratorio de
Urgencias del Hospital Escuela Gral. José de San Martín*

Ortiz Cristian Mariano

Prácticas optativas Bioquímica – 2022

Corrientes capital – Argentina

Resumen

La determinación en sangre de creatinina y urea se utilizan frecuentemente para la evaluación, control, diagnóstico y/o seguimiento de la función renal. Como todas las magnitudes biológicas medidas en el laboratorio clínico, tienen una variación inherente a la variabilidad biológica del analito y al error aleatorio del método utilizado para medirlo, pero tampoco están exentos de otros posibles errores. ¿Pero cómo podemos interpretar dos resultados consecutivos discordantes de un mismo paciente? Estos cambios en resultados sucesivos pueden ser interpretados por el Valor de referencia de cambio (VRC). Este VRC estaría indicando en ausencia de errores, cuánto debería modificarse un analito para que pueda ser interpretado como un cambio en el estado del paciente. Puede ser incorporado a los sistemas informáticos de laboratorio como una función Delta check. Esta función es una herramienta más en la búsqueda de la calidad, pues alerta sobre un posible error preanalítico, analítico o un cambio en el estado del paciente; lo que permite validar los resultados con mayor eficiencia (seguridad y rapidez).

Planteamiento y justificación del problema

Se consideró oportuno determinar el Valor de referencia de cambio para creatinina y urea, dos analitos importantes en la evaluación de la función renal, de comportamiento diferente frente a las variaciones biológicas, los fundamentos de su uso, su aplicabilidad y de qué manera el VRC puede ayudar ante la discrepancia entre resultados, ya sea por un cambio clínico en la condición del paciente y/o como barrera ante posibles errores cometidos en la práctica cotidiana.

Fundamento teórico

Las enfermedades renales constituyen un problema de salud pública, por sus altas prevalencias y sus comorbilidades asociadas. Poder realizar un diagnóstico precoz, de modo de poder iniciar el tratamiento oportuno, así como la necesidad de conocer sus reales prevalencias en la población general, forman hoy parte de cualquier programa de salud dirigido a reducir el riesgo de morbilidad. El laboratorio clínico es fundamental para detectar los estadios tempranos de estas patologías, sobre todo de la Enfermedad Renal Crónica (ERC); y los analitos de rutina más utilizado para la evaluación de la función renal son Creatinina (Cr) y Urea (Ur) en suero o plasma, además de parámetros calculados como el Índice de Filtración Glomerular estimado por fórmulas MDRD, CKD-EPI, C&G que utilizan la Cr. Si bien se recomiendan además otros parámetros para el diagnóstico de enfermedad renal, debido a que por sí solos éstos presentan baja sensibilidad y son susceptibles a diversas condiciones que interfieren en su resultado, son habitualmente pedidos en las solicitudes médicas de análisis clínicos.

El rol del laboratorio de análisis clínico es brindar información útil, confiable y reproducible para la práctica clínica, cualquiera sea la metodología empleada y el laboratorio interviniente.

Todos los analitos presentan una variación en el resultado que es consecuencia de la variación preanalítica, analítica y biológica intraindividual (CVi), pero cuando se interpreta un intervalo de referencia (IR) poblacional también se debe considerar la variabilidad biológica interindividual (CVg) que define, justamente, la amplitud del IR poblacional. Por este motivo, el conocimiento de la variabilidad biológica permite interpretar mejor la utilidad clínica de un IR poblacional facilitando la toma de decisiones médicas en pos de la seguridad del paciente. En el caso de la Cr, el CVi es menor que el CVg debido a que su concentración, regulada por el organismo, varía según la masa muscular de los individuos. En estos casos, en los que el CVi es considerablemente menor que el CVg, la comparación de resultados individuales con respecto a un IR poblacional

puede resultar inadecuado, ya que es posible que se produzcan cambios significativos desde un punto de vista clínico aún dentro de los límites del IR.

Este fenómeno puede ser cuantificado mediante el índice de individualidad, que resulta del cociente entre CVi/CVg para cada analito. Si este índice es $< 0,6$ indica que el analito tiene una fuerte individualidad y que el IR tiene utilidad limitada para la interpretación de su valor en forma aislada, como el caso de la Cr, cuyo índice de individualidad resulta ser de 0,4. Entonces, para los analitos con fuerte individualidad, resultaría más útil saber si existe una diferencia clínicamente significativa entre dos resultados consecutivos de un individuo que limitarse a saber si cada valor está fuera o dentro del IR poblacional, ya que la variación del resultado en mediciones sucesivas a lo largo del tiempo puede tener un carácter patológico independientemente de que los resultados se hallen dentro o fuera del IR poblacional.

	CVbi	CVg	Índice de individualidad
Creatininemia	5,95	14,7	0,40
Uremia	12,1	18,7	0,65

La alternativa para tratar de minimizar este problema es el empleo del VRC, que indica si un cambio entre dos valores consecutivos de un analito, en un paciente, es clínicamente significativo y no debido a variaciones biológicas y/o analíticas. En su cálculo utiliza el CVi y la variabilidad analítica (CVa) del método de medición en el laboratorio, obtenido y calculado a partir del procesamiento del Control de calidad interno (CCI) considerando que el sistema de medición analítico se mantuvo estable. Si la diferencia entre dos resultados consecutivos de un analito supera el VRC, dicha diferencia excede el cambio explicable por el CVi y/o CVa, y puede atribuirse a un cambio en el estado de salud del paciente, siempre que no se hayan producido errores en el proceso bioquímico.

Este suceso puede ser incorporado al sistema o software del laboratorio en forma de alarma, como una función Delta check, que nos advierta sobre esta discordancia. La función Delta check nos estaría indicando un posible cambio fisiológicos relevantes en la condición del paciente o un posible error imprevisto, como errores preanalíticos, por ejemplo, mala identificación del paciente, o mala calidad de la muestra, errores indetectables por otros métodos de control de calidad.

Como se mencionó previamente, la Cr presenta gran individualidad y por ello es fundamental comprender que se deben utilizar otras herramientas para la interpretación de un resultado, y uno de los criterios propuestos para este fin es el VRC.

Sin embargo, no se ha desarrollado aún un criterio de Delta check que sea de aplicación universal para todos los analitos incluyendo la urea. La bibliografía existente evidencia que deben ser definidos en cada laboratorio en particular y para cada analito, llegando a un equilibrio que no sobrecargue de trabajo al personal con falsas alarmas o falsos positivos.

La discrepancia en los resultados puede tener su origen, producto de la etapa preanalítica, analítica o la mera variabilidad biológica.

Las causas de error en la etapa preanalítica se producen en los procesos de identificación del paciente, en la toma de muestra y post toma de muestra, que involucra transporte, almacenamiento, centrifugación, etc.

En la etapa analítica las fuentes de imprecisión e inexactitud pueden ser de carácter instrumental, método-operador por ejemplo en diluciones, mezclas inadecuadas, pH, temperatura, reactivos-cambios de lote, y deben ser controladas y evaluadas mediante los controles de calidad.

Dentro de las variaciones biológicas la creatinina y la urea tienen homeostáticamente una regulación moderadamente estrecha. Dependen de factores controlables y otros no controlables que afectan su concentración. La creatinina deriva del metabolismo de la creatina y fosfocreatina en el tejido muscular. Diariamente, entre un 1-2% de la creatina muscular se convierte a creatinina. Por tanto, la producción de creatinina es proporcional a la masa muscular y ésta disminuye con la edad. En condiciones normales, es filtrada libremente por el glomérulo y un 10-15% es secretado a nivel tubular. La tasa de filtración de todas las nefronas funcionantes, varían según la masa corporal y también disminuyen con la edad. Se calcula una disminución de 10 ml/min por 1,73 m² por cada década a partir de los 40 años, y llegando a ser la mitad a los 80 años. La creatinina también se encuentra elevada luego de la realización de ejercicio intenso o episodios febriles, al igual que la urea; ésta por su parte, es el principal producto final del metabolismo proteico y el 90% es eliminada por el riñón por filtración, pero el 40-70% difunde pasivamente del túbulo al intersticio, y esta difusión se incrementa cuanto menor es el flujo tubular. Por lo que la disminución del volumen urinario comporta un aumento de la reabsorción pasiva de la urea y una disminución en su eliminación. La variabilidad de urea en sangre dependiente fuertemente de la ingesta y catabolismo proteico, o sea de la dieta y el estado nutricional, en otros factores como la función hepática.



Objetivos

Generales:

- Brindar al alumno un espacio que le permita capacitarse en distintos campos disciplinarios de la Bioquímica: investigación aplicada, toma de muestras y distintas etapas del análisis clínico (preanalítico, analítico y postanalítico).
- Introducir al alumno en un ambiente laboral, que le permita desarrollar su capacidad de trabajo en equipo, así como de relación con profesionales de distintas áreas.
- Posibilitar un mayor desarrollo de competencias en aspectos no tradicionales del perfil profesional y que presentan una importante demanda: Área de Investigación Aplicada.

Particulares:

- Determinar el valor de VRC y posible aplicación de la función Delta check en algunos analitos de interés en el laboratorio de Urgencias del Hospital Escuela “Gral. San Martín”.
- Identificar los parámetros que pueden causar errores en las determinaciones analíticas en el laboratorio de Urgencias del Hospital Escuela “Gral. San Martín”.
- Adquirir práctica en la técnica de extracción de muestras sanguíneas en la Unidad de terapia intensiva (UTI).
- Relacionar los resultados obtenidos con la información clínica y bibliográfica.
- Introducir en los procedimientos de Control de calidad en el laboratorio.
- Adquirir la conducta adecuada y las habilidades que le permitan en el futuro desempeñarse en el ámbito profesional.

Metodología.

Definición de Variables y categorías

a. Descripción del ámbito de estudio

El presente estudio se llevó a cabo en el laboratorio de urgencias del Hospital Escuela “Gral. San Martín” de la ciudad de Corrientes con colaboración de los bioquímicos de la residencia de Emergentología.

b. Tipo de estudio y diseño

Se realizó un análisis retrospectivo. La metodología aplicada fue un estudio observacional (correlacional de carácter cuali-cuantitativo), de tipo longitudinal (desarrollado durante el periodo de tiempo transcurrido durante dichas prácticas optativas).

c. Población

Unidad de análisis: Pacientes internados en la UTI del Hospital Escuela “Gral. San Martín”.

d. Selección de técnicas e instrumentos

Autoanalizador Wiener CM200

Reactivos Wiener: -Creatinina cinética AA líquida. Método colorimétrico cinético.
 -Urea UV cinética AA líquida. Método enzimático.

Se obtendrán y calcularán los CVa para urea y creatinina a través de los CCi. Utilizando los datos de CVi obtenidos de la base de datos de Westgard se procederá al cálculo del VRC unilateral en el sentido de interés clínico para detectar aumentos respecto a valores previos considerando un 95% de confianza ($Z=1.65$).

$$VRC = Z \times \sqrt{2} \times \sqrt{CV_i^2 + CV_a^2}$$

La función Delta check mostrará una alarma cuando las diferencias porcentuales (DP) excedan o igualen los valores respectivos de VRC de una determinación respecto a la anterior, en caso de no haber valor previo, cuando dicho valor se encuentre fuera del IR informado por el fabricante.

Cr (mg/dl) [0.7 - 1.3] Hombres / [0.6 - 1.1] Mujeres. Ur (mg/dl) [10 - 50]

$$Diferencia porcentual (DP) = \frac{X_n - X_{n-1}}{X_{n-1}} \times 100$$

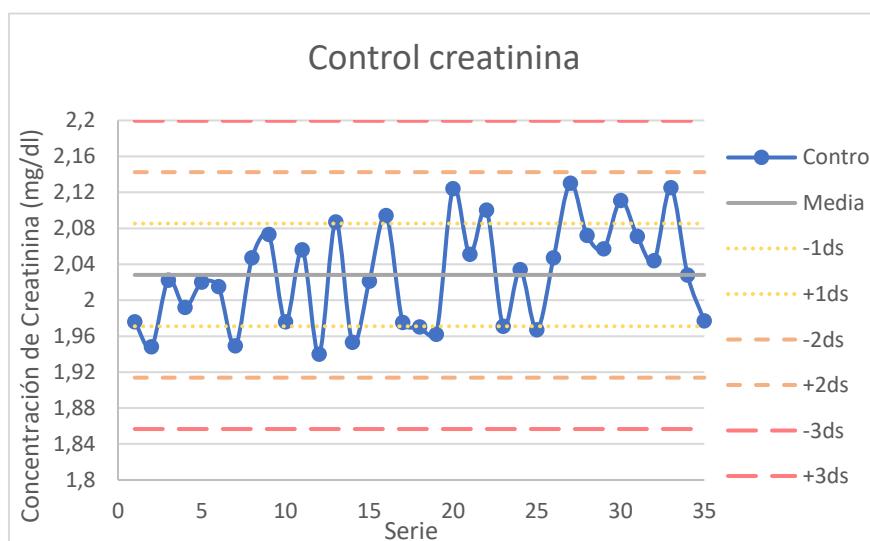
Se analizarán los datos históricos y actuales de distintos pacientes para evaluar la aplicabilidad del VRC y la función Delta check en los analitos creatinina y urea en muestras sanguíneas.

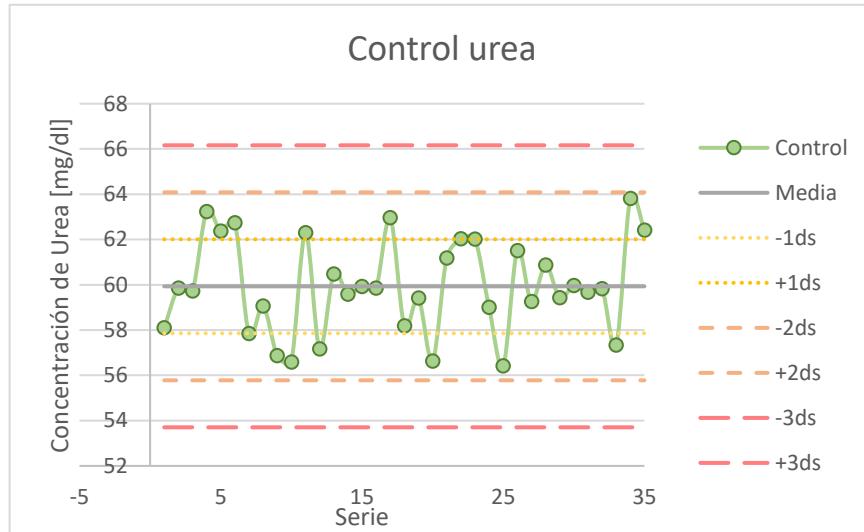
Los datos obtenidos fueron tabulados en plantillas de Excel, para su posterior evaluación y análisis.

Resultados

Determinación del VRC.

Control	\bar{x}	ds	CVa
Creatinina	2,028	0,057	2,82
Urea	59,93	2,077	3,46





	Creatinina	Urea
CV_i	5,95	12,1
CV_a	2,82	3,46
VRC	15,36	29,37

$$VRC = 1.65 \times \sqrt{2} \times \sqrt{CV_{bi}^2 + CV_a^2}$$

Para el cálculo de la diferencia porcentual (DP) utilizamos la diferencia relativa entre un valor y su inmediato anterior, y si ésta excede el valor de VRC, aparece la alarma en la columna de Delta check. Caso contrario, no hay alarma se muestra .

Creatinina paciente 1		
Resultado	DP	Delta check
0,772		
0,693	-10,23	
1,019	47,04	
2,171	113,05	
3,249	49,65	
2,825	-13,05	
2,991	5,88	
2,864	-4,25	
2,793	-2,48	
2,291	-17,97	
2,667	16,41	
2,353	-11,77	
2,513	6,80	
1,993	-20,69	
2,045	2,61	
2,091	2,25	
1,824	-12,77	
1,491	-18,26	
1,536	3,02	
1,431	-6,84	

Urea paciente 1		
Resultado	DP	Delta check
20,67		
31,98	54,72	
31,91	-0,22	
28,01	-12,22	
54,51	94,61	
73,78	35,35	
97,67	32,38	
111	13,65	
119,8	7,93	
108,7	-9,27	
103,1	-5,15	
91,46	-11,29	
100,6	9,99	
104,1	3,48	
101,5	-2,50	
96,82	-4,61	
81,56	-15,76	
79,64	-2,35	
64,34	-19,21	
58,78	-8,64	

Creatinina paciente 2		
Resultado	DP	Delta check
1,157		✓
1,452	25,50	⚠
1,594	9,78	✓
1,232	-22,71	✓
1,393	13,07	✓
1,226	-11,99	✓
1,226	0,00	✓
2,055	67,62	⚠
2,296	11,73	✓
2,322	1,13	✓
2,645	13,91	✓
2,735	3,40	✓
3,161	15,58	⚠
2,318	-26,67	✓
1,611	-30,50	✓
1,864	15,70	⚠

Urea paciente 2		
Resultado	DP	Delta check
29,29		✓
34,49	17,75	✓
44,96	30,36	⚠
65,44	45,55	⚠
75,16	14,85	✓
64,86	-13,70	✓
56,96	-12,18	✓
94,45	65,82	⚠
80,28	-15,00	✓
144,4	79,87	⚠
175,7	21,68	✓
166,7	-5,12	✓
175,2	5,10	✓
155,7	-11,13	✓
139,2	-10,60	✓
99,85	-28,27	✓

Creatinina paciente 3		
Resultado	DP	Delta check
0,664		✓
0,331	-50,15	✓
0,742	124,17	⚠
0,843	13,61	✓
0,692	-17,91	✓
2,404	247,40	⚠
1,354	-43,68	✓
0,995	-26,51	✓
1,106	11,16	✓
0,218	-80,29	✓
0,835	283,03	⚠
0,735	-11,98	✓
0,84	14,29	✓
0,59	-29,76	✓
0,906	53,56	⚠
0,642	-29,14	✓
0,787	22,59	⚠
0,519	-34,05	✓
0,464	-10,60	✓
0,351	-24,35	✓
0,376	7,12	✓
0,408	8,51	✓
1,048	156,86	⚠
0,319	-69,56	✓
0,346	8,46	✓
0,353	2,02	✓
0,986	179,32	⚠
0,441	-55,27	✓
0,48	8,84	✓
0,75	56,25	⚠

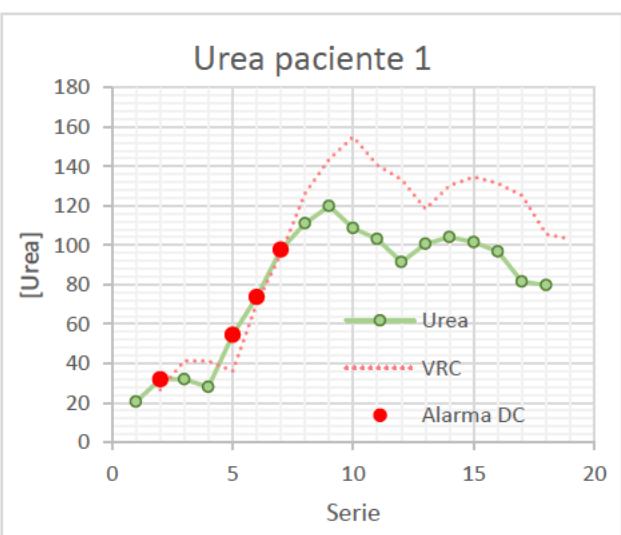
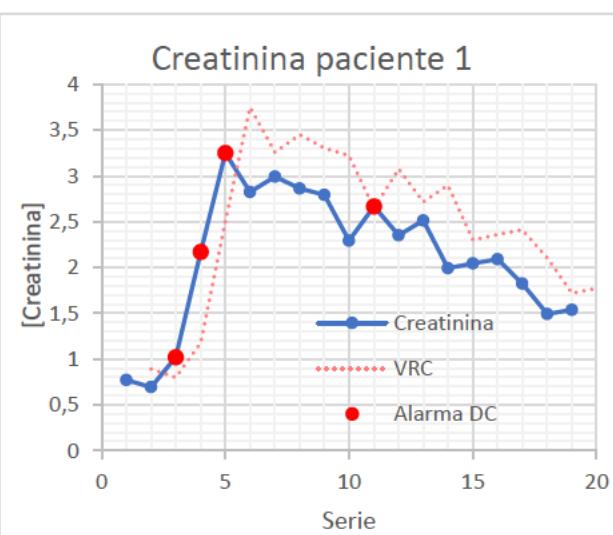
Urea paciente 3		
Resultado	DP	Delta check
24,31		✓
34,26	40,93	⚠
22,81	-33,42	✓
31,64	38,71	⚠
21,76	-31,23	✓
63,57	192,14	⚠
71,57	12,58	✓
52,32	-26,90	✓
42,23	-19,29	✓
11,71	-72,27	✓
36,8	214,26	⚠
17,72	-51,85	✓
23,16	30,70	⚠
22,57	-2,55	✓
18,42	-18,39	✓
12,96	-29,64	✓
29,94	131,02	⚠
42,24	41,08	⚠
32,26	-23,63	✓
10,81	-66,49	✓
9,293	-14,03	✓
23,69	154,92	⚠
4,302	-81,84	✓
28,24	556,44	⚠
38,15	35,09	⚠
35,6	-6,68	✓
42,4	19,10	✓
29,28	-30,94	✓

Creatinina paciente 4		
Resultado	DP	Delta check
0,592		✓
0,693	17,06	►
0,656	-5,34	✓
0,633	-3,51	✓
0,443	-30,02	✓
0,693	56,43	►
0,287	-58,59	✓
0,486	69,34	►
0,605	24,49	►
0,352	-41,82	✓
0,336	-4,55	✓
0,249	-25,89	✓
0,326	30,92	►
0,439	34,66	►
0,353	-19,59	✓
0,495	40,23	►
0,494	-0,20	✓
0,31	-37,25	✓
0,37	19,35	►
1,158	212,97	►
0,429	-62,95	✓
0,305	-28,90	✓
0,31	1,64	✓
0,208	-32,90	✓
0,279	34,13	►
0,237	-15,05	✓
0,256	8,02	✓
0,327	27,73	►
1,12	242,51	►
0,832	-25,71	✓
0,338	-59,38	✓
0,328	-2,96	✓

Urea paciente 4		
Resultado	DP	Delta check
20,93		✓
18,99	-9,27	✓
27,14	42,92	►
18,93	-30,25	✓
17,69	-6,55	✓
17,02	-3,79	✓
18,82	10,58	✓
26,69	41,82	►
15,57	-41,66	✓
16,21	4,11	✓
23,51	45,03	►
28,53	21,35	✓
23,26	-18,47	✓
22,22	-4,47	✓
17,22	-22,50	✓
20,72	20,33	✓
25,51	23,12	✓
12,04	-52,80	✓
21,47	78,32	►
23,35	8,76	✓
13,16	-43,64	✓
20,09	52,66	►
35,52	76,80	►
24,19	-31,90	✓
30,26	25,09	✓
11,06	-63,45	✓
30,39	174,77	►
37,14	22,21	✓
32,27	-13,11	✓
21,54	-33,25	✓
27,85	29,29	✓
29,24	4,99	✓

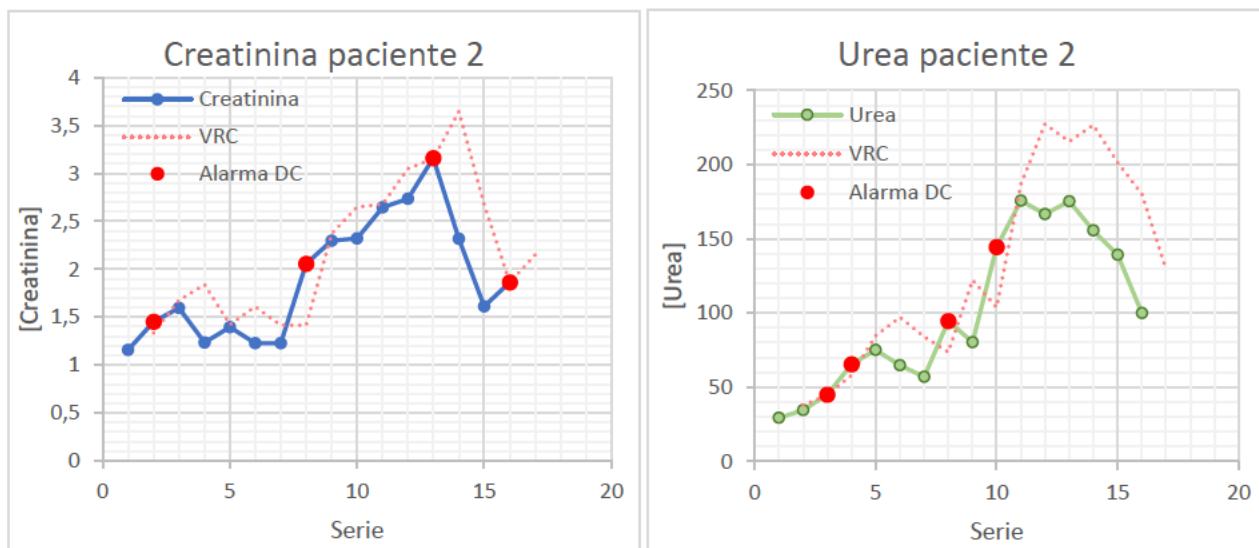
Discusión

El paciente 1 es un hombre de 57 años de edad, 180cm de altura, 65kg de peso aproximadamente. Ingreso a la UTI debido a un empiema secundario a una neumonía bacteriana. Se encontraba con asistencia respiratoria mecánica (ARM). En el transcurso de su hospitalización tuvo una insuficiencia renal aguda (IRA) sin oliguria.



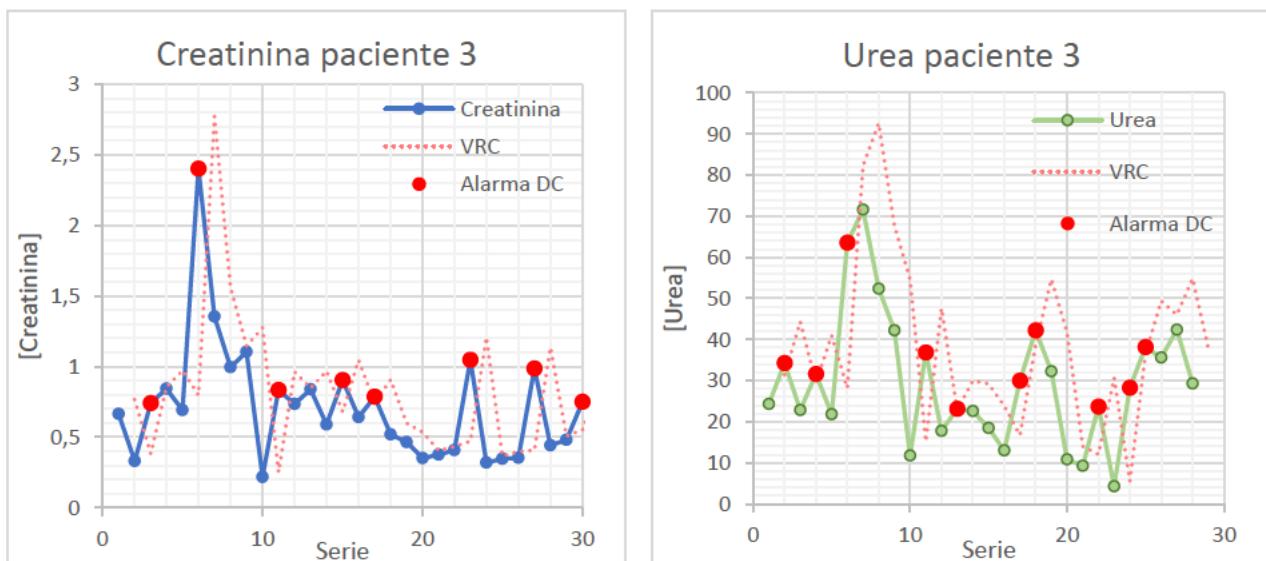
En la aplicación del VRC y Delta check en este paciente, observamos en la curva correspondiente a Cr, la primera alarma en la determinación 3, luego 2 alarmas más consecutivas que indicarían un deterioro progresivo en la función renal compatible con la IRA diagnosticada. Respecto a las lecturas de Ur observamos una primera alarma en la determinación 2, luego observamos 3 alarmas sucesivas que se condicen con las de Cr y el estado clínico del paciente antes mencionado. Como observamos en este caso el Delta check funcionó correctamente, advirtiendo el avance en el deterioro de la función renal.

El paciente 2 es un hombre de 53 años de edad, 174cm de altura, 110kg de peso aproximadamente. Ingresa a la UTI debido a un infarto agudo de miocardio (IAM) con requerimiento de drogas vasoactivas y ARM. En el transcurso de su hospitalización el paciente se encuentra taquicárdico hipotensor, desarrolla IRA prerenal.



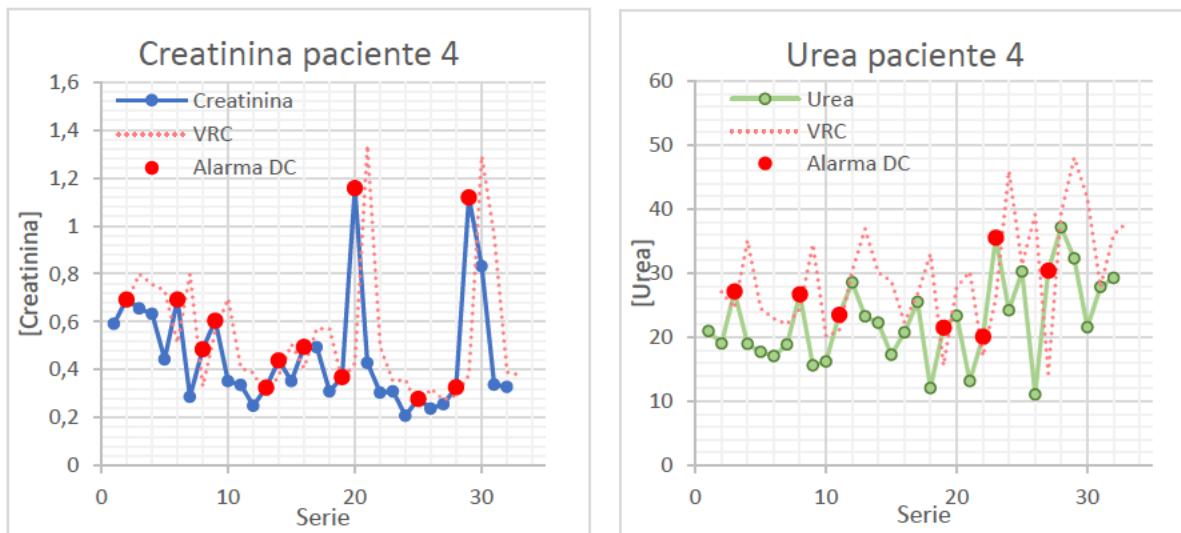
Respecto a la aplicación del VRC y Delta check, en los registros de Cr observamos una alarma en la determinación 2, se correlacionó con el estado clínico de hipotensión con la que ingreso el paciente, luego de su aparente estabilización volvemos a observar otra alarma en la determinación 8 y sucesivos incrementos sin alarma, pero con una clara tendencia creciente, debido a la IRA por aparente hipoperfusión renal. Respecto a la Ur se observan alarmas concordantes con las de Cr correlacionado con el estado clínico del paciente.

La paciente 3 es una mujer de 49 años de edad, 165cm de altura, 75kg de peso aproximadamente. Ingresa a la UTI con una acidosis metabólica descompensada, requiriendo ARM, oligúrica, muy edematizada, diagnosticada previamente y en tratamiento por IRA.



Como podemos observar hay múltiples alarmas, algunas con cierta periodicidad y esto puede ser explicado debido a que la paciente estaba recibiendo tratamiento de hemodiálisis. En este caso donde al ingreso el/la paciente ya presenta un diagnóstico de afección renal, el VRC y Delta check no tienen tanta relevancia, ya que es de esperar alarmas, incrementos y descensos en la concentración de dichos analitos por la propia situación clínica y el tratamiento recibido.

El paciente 4 es un adolescente de 16 años de edad, 172cm de altura, 50kg de peso aproximadamente. Ingresa a la UTI con una peritonitis apendicular.



Otra vez podemos observar múltiples alarmas, de las cuales solamente 2 podrían llamarnos realmente la atención, la determinación 20, que probablemente se haya tratado de un error, y la 29. Poniendo en contexto, es un paciente delgado, con poca masa muscular, joven, que con una homeostasis normal su creatinina se encuentra en el límite inferior del IR, por lo que un pequeño aumento absoluto, provoca una diferencia porcentual mayor al VCR generando una alarma, en su mayoría falsa. Probablemente en este tipo pacientes, el Delta check elegido sea demasiado sensible y poco específico. Se podría mejorar la especificidad, utilizando un CCi de baja concentración similar al de este tipo de muestras, ya que cuanto más se aleja éste de la concentración de las muestras, es mayor el sesgo en el CVa medido, pudiendo no ser representativo en esas concentraciones. También podría utilizarse para los cálculos un Z con 99% de confianza, en este caso por ejemplo el VRC pasaría de 15,36 a 21,69%, disminuyendo la sensibilidad, pero ganando especificidad.

Conclusión

Interpretar resultados de análisis exclusivamente en base al IR puede conducir muchas veces a tomar una conducta médica inadecuada o errores de diagnóstico en los analitos con alto índice de individualidad. La selección del VRC como criterio Delta check es un aporte objetivo para detectar una diferencia clínicamente significativa entre dos mediciones para este tipo de analito, al incorporar en su cálculo la variabilidad analítica y biológica. Sin embargo, es importante considerar la población de estudio; en la experiencia de este trabajo tomando como variables Cr y Ur en paciente de la Unidad de terapia intensiva, es habitual que se presenten alertas, a veces debido a errores en la medición por ejemplo, por deterioro de cubetas, por interferencias analíticas, o verdaderos cambios fisiológicos, ya que en las condiciones críticas de estos

pacientes es frecuente que presenten alteraciones renales en mayor o menor medida; por lo que la sensibilidad de alerta debería llegar a un equilibrio en que sea funcional pero no sobrecargue de trabajo al personal debido a falsos positivos. Probablemente en una población ambulatoria, este criterio tenga una mayor especificidad, por ejemplo, en la detección precoz de ERC, donde muchas veces los cambios en la creatinina son significativos aun dentro de los IR.

Es probable que, en un futuro no muy lejano, la incorporación de la función Delta check sea una realidad en todos los sistemas informáticos de laboratorio, como una herramienta más en la búsqueda de calidad que además del VRC, incluya otros parámetros.

Agradecimientos

Al director de este trabajo, el Bioq. Jorge Curima por permitirme realizarlo en el laboratorio de Urgencias del Hospital Escuela.

Al codirector Bioq. Augusto Cenoz Coni por abrirme las puertas al laboratorio, por su guía didáctica y ayuda en la temática del presente trabajo.

A las Bioq. residentes de Emergentología, Yanet Lesieux, Vanesa Morales, Florencia Sticchi, Pamela Aguirre y M. Victoria Redondo por su calidez humana, inclusión y predisposición en todo momento.

Bibliografía

1. Farreras V., Rozman C. (2016). Medicina Interna (18a Edición). Elsevier
2. Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2016). Guyton y Hall: Compendio de fisiología médica (13a ed.). Elsevier
3. Westgard, J. (s. f.).(2021) Westgard QC. <https://www.Westgard.com/>.
4. Unger, G., Benozzi, S. F., Campion, A., Tissot, C., & Pennacchiotti, G. L. (2017). Utilidad clínica del valor de referencia del cambio en la medición de creatinina plasmática. Revista Del Laboratorio Clinico, 10(3), 123–128. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2017.05.002>
5. Cusumano, A. M., Velasco, G. A., Bianchi, M. E., Torres, C., Ceci, R., Mazziotta, D., & Inserra, F. (2016). La creatinina sérica. Desde la clínica a la epidemiología, a través de la estandarización de su determinación y el control de los laboratorios. Revista De Nefrología, Diálisis Y Trasplante, 36(3), 187-196. Recuperado a partir de <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/76>
6. Perazzi, Beatriz, & Angerosa, Margarita (2011). Creatinina en sangre: calidad analítica e influencia en la estimación del Índice de Filtrado Glomerular. Acta Bioquímica Clínica

Latinoamericana, 45(2),265-272.[fecha de Consulta 26 de Noviembre de 2021]. ISSN: 0325-2957. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53521168003>

7. Carboni H. R., Sáenz F. K. (2019). Incertidumbre de medida en laboratorios de análisis médicos. *ev Mex Patol Clin Med Lab*; 66 (2): 68-73 <http://www.medigraphic.com/patologiaclinica>
8. D'Isa1 G. , Rubinstein M. (2012). INTERPRETANDO LOS RESULTADOS DEL LABORATORIO: VALOR DE REFERENCIA DE CAMBIO Y DELTA CHECK. *Medicina Infantil*; XIX: 8 – 13 <http://www.medicinainfantil.org.ar/>
9. Pacheco A.B.; Salman D.M.; Castelbiachi M.; Castro M. (2021). Implementación de la función Delta check en el laboratorio clínico. Hospital Materno Prov., San Vicente, Córdoba, Arg. quimicahmp@gmail.com
10. Castro M., Castelbiachi M., Battellino M. (2021) ESTIMACIÓN DE INCERTIDUMBRE DE MEDIDA PARA MENSURANDOS DE QUÍMICA CLÍNICA. Hospital Tránsito Cáceres de Allende. Córdoba, Argentina. castromara82@gmail.com
11. Castellino S., Vergara A., Cruz J., Rodríguez M., Ferrada M., Grajeda C., Biscardi M. (2021) COMPARABILIDAD DE RESULTADOS DE CREATININA E IONOGRAMA ENTRE EL SISTEMA ANALÍTICO DE MEDIDA DE LOS SERVICIOS DE QUÍMICA CLÍNICA Y EMERGENCIAS. Hospital Pediátrico Dr. H. Notti. Mendoza, Argentina. soledadcastellino@gmail.com
12. Ceci R.; Acheme R.; Etchegoyen C.; Gatti L.; Sesini S.; Girardi R. (2021). Proyecto piloto de estandarización de la determinación de creatinina plasmática en laboratorios del ámbito público y privado de la ciudad de La Plata. Laboratorio de Referencia y Estandarización en Bioquímica Clínica. Fundación Bioquímica Argentina. La Plata, Argentina. romina.ceci@fba.org.ar
13. Castaño Bilbao, I., Slon Roblero, M. ^ª F., & García-Fernández, N. (2009). Estudios de función renal: función glomerular y tubular. Análisis de la orina. *Nefrología*, 2(1), 17–30. <http://www.revistanefrologia.com/es-estudios-funcion-renal-funcion-glomerular-articulo-X1888970009000355>
14. Díaz-Garzón, J., Fernández-Calle, P. & Ricós, C. (2020). Modelos para estimar la variación biológica y la interpretación de resultados seriados: bondades y limitaciones. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, 1(3), 20200017. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0017>