

ORIGINAL

Utilidad clínica del valor de referencia del cambio en la medición de creatinina plasmática



Gisela Unger^a, Silvia Fabiana Benozzi^a, Amparo Campion^{a,b}, Carla Tissot^a y Graciela Laura Pennacchiotti^{a,b,*}

^a Cátedra de Bioquímica Clínica I, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, San Juan, Bahía Blanca, Argentina

^b Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero, Bahía Blanca, Argentina

Recibido el 7 de marzo de 2017; aceptado el 30 de mayo de 2017

Disponible en Internet el 27 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Creatinina;
Variabilidad
biológica;
Valor de referencia
del cambio

Resumen

Introducción: La enfermedad renal crónica constituye un desafío global que exige el fortalecimiento de estrategias para su detección precoz. Asesorar adecuadamente al médico sobre la interpretación de resultados de creatinina plasmática (Cr) respecto de su intervalo de referencia (IR) y variabilidad biológica contribuye a mejorar su interpretación clínica. El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad del valor de referencia del cambio (VRC) para interpretar resultados consecutivos de Cr.

Materiales y métodos: Se incluyeron 205 individuos adultos que concurren al laboratorio con solicitud de Cr y que, dentro del año previo, tenían otra medición de este analito. Se calculó el VRC para Cr considerando: $Z = 2,33$, $CV_I = 5,95\%$ y $CV_A = 1,9\%$ (método enzimático). Para cada individuo se determinó la diferencia porcentual entre los dos valores de Cr y se confrontó con el VRC; se analizaron datos clínicos de cada paciente.

Resultados: El 10% (20/205) de la población total mostró un aumento de Cr, respecto del valor previo superior al VRC, aunque dentro del IR. De ellos, el 50% presentaba factores de riesgo de enfermedad renal crónica (hipertensión, diabetes, enfermedad cardíaca, tratamiento con antiinflamatorios no esteroides).

Conclusión: Una proporción significativa de los individuos estudiados presentó un aumento de Cr superior al VRC, aunque dentro del IR, y muchos de ellos tenían factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Esto indica que el VRC es un parámetro útil para la interpretación correcta de resultados dado que permite identificar aumentos de Cr, aún dentro del IR, que podrían tener significación clínica.

© 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: grapen@uns.edu.ar (G.L. Pennacchiotti).

KEYWORDS

Creatinine;
Biological variation;
Reference change
value

Clinical utility of the reference change value in the measurement of plasma creatinine

Abstract

Introduction: The chronic renal disease constitutes a global challenge which demands the strengthening of strategies for its early detection. An adequate advising to physicians about the result interpretation of plasma creatinine (Cr) with respect to the reference interval (RI) and its biological variation contributes to improve clinical interpretation. The aim of this study is to evaluate the utility of the reference change value (RCV) to interpret Cr values.

Materials and methods: Total of 205 adult outpatients who attended the laboratory with a medical request for Cr and who had another measurement of this analyte within the previous year were included. The RCV for Cr was calculated considering $Z = 2.33$, $CV_I = 5.95\%$ y $CV_A = 1.9\%$ (enzymatic method). The percentage difference between the last two Cr values was determined for each individual; if this value reflected an increase $> VRC$, clinical data were evaluated as well.

Results: Out of total population, 10% (20/205) showed a Cr increase taking in account the previous value, greater than the RCV but within the RI. Out of them, 50% presented risk factors for renal disease (hypertension, diabetes, heart disease, non steroidal anti-inflammatory drugs treatment).

Conclusion: A significant proportion of the involved adults showed a Cr increase superior to the RCV but within the RI. Many of them presented risk factors for renal disease. This indicates that the RCV is a parameter of great utility for the correct interpretation of results, since it allows identifying increases of Cr which may have clinical significance, even within the RI.

© 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema grave de salud pública a nivel mundial debido a su elevada prevalencia y morbilidad¹, por lo que es fundamental su detección temprana para prevenir la evolución hacia el estadio terminal o muerte por enfermedad cardiovascular²⁻⁵. En la actualidad, la ERC constituye un desafío global que exige el fortalecimiento de estrategias para su detección precoz, y ello requiere del trabajo en conjunto entre médicos y bioquímicos⁶.

En este sentido, el laboratorio clínico es fundamental para detectar los estadios tempranos de esta patología, y el analito más utilizado para esto es la creatinina plasmática (Cr). La medición de Cr fue utilizada durante muchos años como un marcador indirecto de función renal, pero actualmente no se recomienda su utilización como único parámetro para el diagnóstico de enfermedad renal, puesto que por sí solo presenta baja sensibilidad y es susceptible a diversas condiciones que interfieren en su resultado⁷. No obstante, la determinación de Cr es solicitada habitualmente en forma aislada en las peticiones médicas de análisis clínicos y en la actualidad se recomienda que su resultado se informe acompañado del índice de filtrado glomerular estimado por fórmula (IFGe)⁶.

Todos los analitos presentan una variación en el resultado que es consecuencia de la variación preanalítica, analítica y biológica intraindividual (CV_I), pero cuando se interpreta un intervalo de referencia (IR) poblacional también se debe considerar la variabilidad biológica interindividual o grupal (CV_G) 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 paciente⁸⁻¹⁰.

En el caso de la Cr, la CV_I es menor que la CV_G debido a que su concentración, regulada por el organismo, varía según la masa muscular de los individuos. En estos casos, en los que la CV_I es considerablemente menor que la CV_G , 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 CV_I/CV_G 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, tal es el caso de la Cr, cuyo índice de individualidad resulta ser de $0,4^{9-14}$.

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.

Una posible alternativa para tratar de minimizar este problema es el empleo del valor de referencia del cambio (VRC) que indica si un cambio entre dos valores de un analito, en un paciente, es clínicamente significativo y no debido a variaciones biológicas o analíticas. Su cálculo utiliza la

CV_I y la variabilidad analítica (CV_A) del método de medición en el laboratorio, considerando que el sistema de medición analítico se mantiene estable. Si la diferencia entre dos resultados consecutivos de un analito supera el VRC, dicha diferencia excede el cambio explicable por la CV_I y CV_A y se puede atribuir a un cambio en el estado de salud del paciente, siempre que no se hayan producido errores en el proceso bioquímico⁹⁻¹³.

En este contexto, se planteó el objetivo de evaluar si la utilización del VRC para la interpretación de dos resultados de Cr en una población de individuos adultos ambulatorios de Argentina, es más útil que el IR para la correcta evaluación clínica de un paciente.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, por muestreo consecutivo, en el cual se incluyeron todos los sujetos que concurren al laboratorio del Hospital Municipal de la Ciudad de Bahía Blanca, durante julio de 2016 con una solicitud médica que incluía Cr, y que tenían en el año previo, otra medición de Cr registrada en el sistema informático del laboratorio.

Se tuvieron en cuenta como criterios de exclusión, aquellos que limitan el uso de las fórmulas de estimación de IFG: pacientes con peso corporal extremo, alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares, o parálisis), insuficiencia renal aguda, oncológicos, embarazadas, hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis¹⁵.

En base a estos criterios, la población en estudio quedó conformada por 205 individuos (hombres/mujeres: 71/134, 18-92 años).

En cada individuo se comparó el resultado de Cr en el inicio del estudio (Cr_{actual}) con el resultado de Cr inmediato anterior (Cr_{anterior}). La Cr fue medida con un método enzimático trazable a IDMS (Vitros 4600, Ortho Clinical Diagnostics; CV_A = 1,9%) e informada con el IR que indica el fabricante (hombres: 0,66-1,25 mg/dl; mujeres: 0,52-1,04 mg/dl).

Se calculó el IFGe a través de la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)^{6,16,17}.

Se calculó el VRC para un aumento de Cr, considerando un 99% de confianza (Z unilateral = 2,33)¹⁸, la CV_A del método y una CV_I para Cr de 5,95%¹⁴ según la siguiente fórmula¹²:

$$VRC(\%) = \sqrt{2} * Z * \sqrt{CV_A^2 + CV_I^2}$$

En el cálculo del VRC se consideró el estadístico Z unilateral, es decir para detectar el cambio de Cr en un sentido, por el interés clínico de detectar el aumento de Cr con respecto al valor previo. Asimismo, para limitar la probabilidad de falsos positivos se utilizó el valor de Z correspondiente a un 99% de confianza.

Para cada individuo se determinó la diferencia porcentual (DP) entre los dos últimos valores de Cr en el período de tiempo considerado en el estudio, según la siguiente fórmula:

$$DP = \frac{Cr_{actual} - Cr_{anterior}}{Cr_{anterior}} * 100$$

En los individuos en los cuales se detectó un aumento de Cr respecto del valor previo, superior al VRC (DP > VRC), se evaluaron los cambios en el IFGe correspondiente a cada valor de Cr y se analizaron los datos clínicos registrados en el sistema informático del laboratorio y la historia clínica en busca de patologías o medicación que pudieran afectar al riñón.

Las figuras se realizaron con el programa estadístico Statistical Package for Social Science 15,0 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.). Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de dicho hospital.

Resultados

El VRC obtenido, con una confianza de 99% para un aumento en el valor de Cr, fue de 20,6%, lo cual indicaría que un aumento entre dos valores de Cr superior a ese porcentaje es clínicamente significativo. De los 205 individuos incluidos en este estudio, 112 (55%) presentaron un valor de Cr superior a su valor previo aunque siempre dentro del IR propuesto por el fabricante; en 20 (18%) de ellos, la DP fue superior al VRC. Por lo tanto, el 10% (20/205) de la población total en estudio presentó una DP > VRC.

Este grupo incluyó 8 hombres y 12 mujeres, siendo la mediana de edad 49 (P₂₅: 35- P₇₅: 59) años, todos con un IFGe > 60 mL/min/1,73 m² en las dos ocasiones evaluadas pero con un descenso entre ambas superior a 5 mL/min/1,73 m². Los datos demográficos, bioquímicos y clínicos de estos individuos, estratificados según el estadio de ERC determinado por el IFGe en las dos ocasiones evaluadas (anterior y actual), se muestran en la [tabla 1](#).

En las [figuras 1 y 2](#) se observan las variaciones de Cr en hombres y mujeres respecto de sus valores previos, considerando el IR correspondiente y el VRC.

Al analizar la población de individuos con aumento de Cr respecto del valor previo superior al VRC (DP > VRC), se observó que el 50% de ellos (10/20) presentaba factores de riesgo de ERC como hipertensión, diabetes, enfermedad cardíaca o tratamiento con antiinflamatorios no esteroides. Estos individuos representaron el 5% (10/205) de la población total.

Discusión

Existe mucha evidencia que indica que los errores que ocurren dentro del proceso bioquímico impactan en las decisiones del médico y por ende en la seguridad del paciente; dentro de estos errores, la interpretación incorrecta de un resultado suele ser habitual dentro de la etapa postanalítica extralaboratorio¹⁹⁻²¹. Malinterpretar un resultado de Cr puede demorar el diagnóstico de ERC, patología que es un grave problema de salud pública^{2,22-25} y cuya detección precoz es fundamental para evitar su progresión.

Es habitual que los médicos de atención primaria soliciten Cr como único parámetro para evaluar la función renal, lo cual está totalmente desaconsejado⁷, e interpreten los resultados en base a IR poblacionales provistos por el laboratorio. Sin embargo un valor individual de Cr obtenido aún dentro del IR poblacional, podría corresponder a una anomalía en el paciente individual, lo cual permite deducir que la sola interpretación de un valor de Cr considerado

Tabla 1 Datos de los individuos con aumento de creatinina plasmática respecto de su valor previo, superior al VRC. La estratificación se realizó según el estadio de enfermedad renal crónica que correspondería al IFGe en las dos ocasiones evaluadas (anterior y actual)

	Individuos con elevación de Cr (respecto de su valor previo) superior al VRC (N = 20)	
	Sin cambios en el estadio de ERC: estadio anterior 1 ^a y estadio actual 1 N = 13/20 (65%)	Con cambios en el estadio de ERC: estadio anterior 1 y estadio actual 2 ^b N = 7/20 (35%)
Hombres/mujeres	5/8	3/4
Edad (años) [*]	44 (33-54)	54 (53-54)
Con factores de riesgo de ERC	7/13 (53%)	3/7 (43%)
Cr anterior (mg/dl) [*]	0,57 (0,44-0,65)	0,76 (0,59-0,88)
Cr actual (mg/dl) [*]	0,72 (0,62-0,82)	1,01 (0,81-1,14)
Diferencia entre los valores de Cr (%) [*]	31,8 (24,4-37,5)	32,9 (27,7-37,3)
IFGe anterior (mL/min/1,73 m ²) [*]	121 (109-131)	102 (90-112)
IFGe actual (mL/min/1,73 m ²) [*]	107 (98-116)	81 (71-87)
Descenso del IFGe (anterior-actual; mL/min/1,73 m ²) [*]	14 (10-14)	23 (21-26)

Cr: creatinina plasmática; ERC: enfermedad renal crónica; IFGe: índice de filtrado glomerular estimado por fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); IR: intervalo de referencia; VRC: valor de referencia del cambio.

^{*} Datos expresados como mediana (percentil 25 - percentil 75).

^a Estadio 1 de ERC: daño renal con IFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m².

^b Estadio 2 de ERC: daño renal con IFGe entre 60 y 89 mL/min/1,73 m².

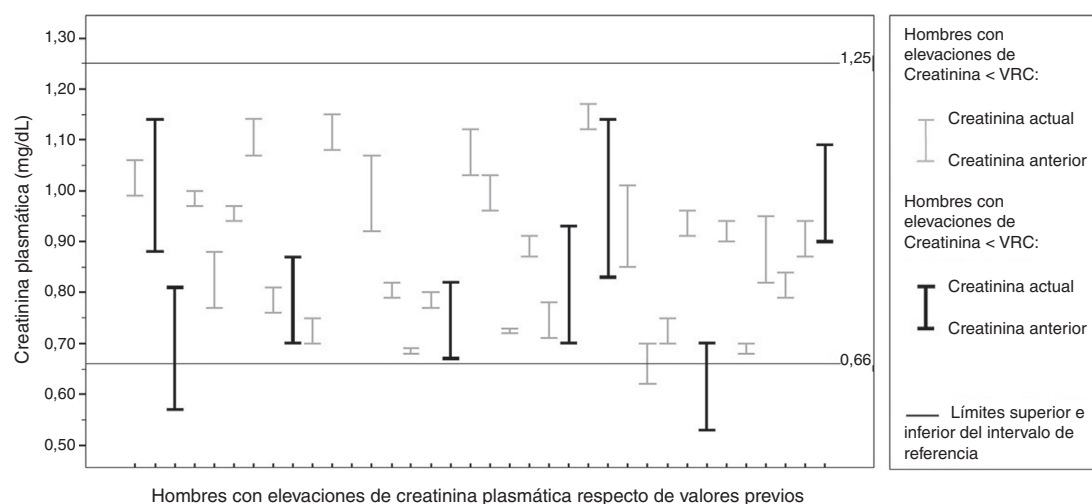


Figura 1 Hombres con elevación de creatinina plasmática respecto de su valor previo. VRC: valor de referencia del cambio.

«normal» en base al IR, puede inducir al médico a interpretar erróneamente ese resultado y por ende, la condición clínica del paciente. En este sentido, es responsabilidad del bioquímico realizar informes adecuados de Cr para la correcta interpretación por parte del médico.

Muchas sociedades científicas internacionales han recomendado incorporar en el informe, junto al valor de Cr, el cálculo del IFGe^{7,15}. Esta recomendación no se cumple siempre, de hecho en Argentina no es una recomendación firme sino que queda a criterio del profesional que informa⁴, esto como consecuencia de la dispersión de metodologías que se utilizan para medir Cr y la falta de estandarización correspondiente. Por lo tanto, al menos en Argentina

y por el momento, es evidente que interpretar valores de Cr exclusivamente en base al IR puede inducir a errores de diagnóstico.

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, como por ejemplo la evaluación de diferencias entre dos medidas consecutivas de Cr.

La interpretación de determinaciones consecutivas de Cr se ha incorporado como estrategia diagnóstica de enfermedad renal aguda²⁶, pero nada se sugiere al respecto para la detección de la ERC. La detección sistemática de diferencias clínicamente significativas de un analito entre el resultado

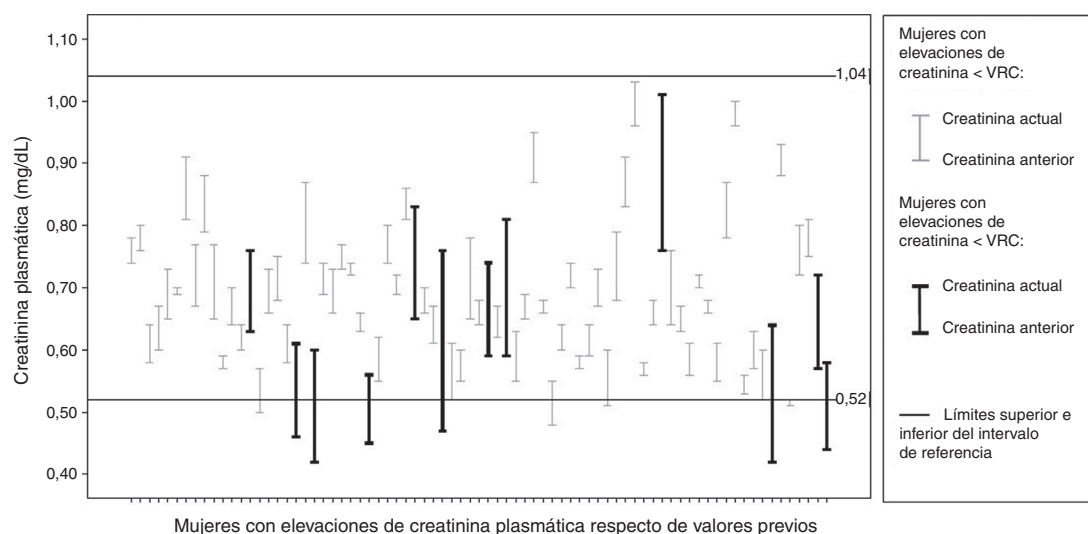


Figura 2 Mujeres con elevación de creatinina plasmática respecto de su valor previo. VRC: valor de referencia del cambio.

actual y el anterior en un paciente (*delta check*), requiere de un criterio establecido previamente en el laboratorio para tal fin. Sin embargo, no se ha desarrollado aún un criterio de *delta check* que sea de aplicación universal para todos los analitos y laboratorios. 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. Uno de los criterios propuestos para este fin es el VRC^{9,18,27,28}.

En este estudio, la selección del VRC se realizó considerando el aporte objetivo que brinda para detectar una diferencia clínicamente significativa entre dos mediciones, al incorporar en su cálculo la variabilidad analítica y biológica. La desventaja de este criterio radica en que se han planteado algunas limitaciones de la base de datos de variabilidad biológica disponible en la actualidad¹⁴, especialmente para los datos que surgen de un escaso número de publicaciones científicas^{10,29}. Sin embargo, para Cr los valores de CV_I y CV_G derivan de 28 referencias bibliográficas, siendo uno de los analitos de rutina en los que más se ha evaluado la variabilidad biológica. Cabe destacar que la valiosa información de esta base de datos sigue vigente y es utilizada internacionalmente como referencia de variabilidad biológica¹⁴.

Los resultados obtenidos evidenciaron que una proporción considerable de individuos adultos ambulatorios (10%), presentó un aumento de Cr entre dos medidas en el lapso de un año que superó el VRC, esto significa un incremento mayor de lo esperado teniendo en cuenta su variabilidad biológica y analítica.

Es importante destacar que en estos pacientes ambos valores de Cr permanecieron dentro del IR, por lo que habrán sido interpretados como «normales» por el médico. Cabe considerar que en este grupo de individuos la pesquisa de la ERC debió ser más categórica, con un seguimiento de la función renal, dado que una gran proporción de ellos presentó algún factor de susceptibilidad o de iniciación de la ERC.

Estos resultados evidencian que el hecho de no informar este aumento clínicamente significativo de Cr, informando

solamente el IR, pudo causar una interpretación inadecuada del resultado, siendo este un error postanalítico de alto impacto en la seguridad del paciente.

Según Otero et al.³⁰ (2010) se considera que un paciente presenta progresión renal cuando el IFG tiene un descenso superior a 5 mL/min/1,73 m² en un año¹⁵. En este trabajo, se observó que en todos los pacientes con aumento de Cr superior al VRC, el IFGe IFGe disminuyó más de 5 mL/min/1,73 m² en el lapso de un año. En concordancia con Otero et al. (2010) este grupo de pacientes presentaría progresión renal, aún con valores de Cr comprendidos en el IR poblacional, lo que concuerda con el cambio clínicamente significativo que refleja el VRC.

Según estudios epidemiológicos, en España se estimó que el 9,24% de la población adulta padece algún grado de ERC¹⁵, estos datos se repiten en gran parte del mundo⁷ y la conclusión es absoluta: la única manera de prevenir la progresión y la morbilidad de la ERC es a través de su detección precoz, que se realiza en el laboratorio clínico, dado que muchos pacientes se encuentran en los primeros estadios de la enfermedad y lo desconocen. Este estudio realizado en 205 pacientes, evidenció que el 10% de los mismos presentó un aumento de Cr superior al VRC, acompañado de una disminución del IFGe superior a 5 mL/min/1,73 m², incluso el 35% de ellos mostró cambios en el estadio de ER. Teniendo en cuenta que una elevada proporción de estos individuos presentó factores de riesgo de la ERC sería importante, para confirmar o descartar la ERC, corroborar el estadio analizando la presencia de albúmina urinaria o alteraciones en el sedimento urinario como marcadores de daño renal, o la concentración de cistatina C. El diseño de este estudio no permitió realizar tal confirmación, lo que representa una limitación del mismo.

La ERC avanza a grandes pasos y son muchos los esfuerzos por poder detectarla en los estadios tempranos, por lo tanto la información que se aporta desde el laboratorio debe tener la calidad requerida para tal fin. Mejorar la etapa postanalítica debe ser una meta a seguir; incorporar en los informes el IFGe y el VRC podría ser una contribución importante a la pesquisa de la ERC.

En conclusión, la implementación de informes que incluyan el VRC para Cr además de su IR sería de mayor utilidad clínica, dado que ello contribuiría a la correcta interpretación de un resultado y quizás a la detección de un signo precoz de ERC.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Global Kidney Disease Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013;382:260–72.
- Cusumano AM, Inserta F. Enfermedad renal crónica: Necesidad de implementar programas para su detección precoz y prevención de su progresión. *Rev Nefrol Dial Transpl*. 2007;27 Supl 3:113–8.
- Górriz Teruel JL. Cómo realizar la búsqueda de enfermedad renal en pacientes con enfermedad cardiovascular? *Med Clin (Barc)*. 2009;132:6–12.
- Alles A, Fraga A, García R, Gómez FA, Greloni G, Inserra F, et al. Detección precoz de enfermedad renal crónica. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2010;44 Supl 3:377–84.
- Pérez S, Bernasconi A, Ballarín J, Bover J. La enfermedad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica: el eje cardiorrenal. *Rev Argent Cardiol*. 2008;76:215–8.
- Benozzi SF, Pennacchiotti GL. Detección temprana de la enfermedad renal crónica: una tarea conjunta entre médicos y bioquímicos. *Rev Arch Med Familiar Gen*. 2015;12 Supl 1:19–29.
- KDIGO2012. Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013; 3.
- Ozarda Y. Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. *Biochemia Medica*. 2016;26 Supl 1:5–16.
- Ricós C, Perich C, Doménech M, Fernández P, Biosca C, Minchinela J, et al. Variación biológica Revisión desde una perspectiva práctica. *Rev Lab Clin*. 2010;3 Supl 4:192–200.
- Ricós C, Álvarez V, Perich C, Fernández-Calle P, Minchinela J, Cava F, et al. Rationale for using data on biological variation. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53 Suppl 6:863–70.
- Fraser CG. Reference change values. *Clin Chem Lab Med*. 2011;50 Suppl 5:807–12.
- Simundic AM, Kackov S, Miler M, Fraser CG, Petersen PH. Terms and symbols used in studies on biological variation: the need for harmonization. *Clinical Chemistry*. 2015;61 Supl 2:438–9.
- Guzmán DAM. Cuándo dos exámenes seriados de laboratorio representan un cambio en el estado de salud de un paciente. *Rev Med Chile*. 2010;138:780–3.
- Westgard QC. [homepage on the Internet]. Desirable Biological Variation Database specifications. Madison: Westgard QC; c2009 [actualizado 2014; citado 15 Nov 2016]. Disponible en: <https://www.westgard.com/biodatabase1.htmcom>.
- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de Consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34 Supl 2:243–62.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF III, Feldman HI, et al., for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604–12.
- Schaeffner L, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*. 2012;157:471–81.
- Feitosa MS, Búcker DH, Santos SME, Vasconcellos LS. Implementation of criteria for automatic release of clinical chemistry test results in a laboratory at an academic public hospital. *J Bras Patol Med Lab*. 2016;52 Suppl 3:149–56.
- Schiff GD, Hasan O, Kim S, Abrams R, Cosby K, Lambert BL, et al. Diagnostic error in medicine: analysis of 583 physician-reported errors. *Arch Intern Med*. 2009;169:1881–7.
- Kels BD, Grant-Kels JM. The spectrum of medical errors: when patients sue. *Int J Gen Med*. 2012;5:613–9.
- Lippi G, Plebani M, Graber ML. Building a bridge to safe diagnosis in health care The role of the clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54 Suppl 1:1–3.
- Stevens P, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158:825–30.
- Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) [home page on the Internet]. Guía de Prevención y Detección Precoz de Enfermedad Renal Crónica en Adultos en el Primer Nivel de Atención. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: INCUCAI; [citado 20 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.incucai.gov.ar/files/docs-incucai/ERC/instrumentos/14-GuiaERCweb.pdf>.
- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Global kidney disease chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013;382:260–72.
- Gutiérrez R. Situación de la insuficiencia renal crónica terminal en el municipio de Marcos Paz, provincia de Buenos Aires como base para una propuesta de detección precoz de la enfermedad renal crónica. *Rev Nefrol Dial Transpl*. 2008;28 Supl 3:102–7.
- Baron JM, Chen XS, Bazar H, Bhan I, Lofgren C, Jaromin RT, et al. Enhanced creatinine and estimated glomerular filtration rate reporting to facilitate detection of acute kidney injury. *Am J ClinPathol*. 2015;143:42–9.
- Ovens K, Naugler C. How useful are delta checks in the 21st century? A stochastic-dynamic model of specimen mix-up and detection. *J Pathol Inform [serie en internet]*. 2012 Feb [citado 3 Jun 2016]; 3(5):[aprox 4 p.]. Disponible en: <http://www.jpathinformatics.org/text.asp?2012/3/1/5/93402>.
- Park SH, Kim SY, Lee W, Chun S, Min WK. New decision criteria for selecting delta check methods based on the ratio of the delta difference to the width of the reference range can be generally applicable for each clinical chemistry test item. *Ann Lab Med*. 2012;32:345–54.
- Aarsand AK, Røraas Sandber S. Biological variation - reliable data is essential. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53 Suppl 2:153–4.
- Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, on behalf of the EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010;30 Supl 1:78–86.