

DetECCIÓN TEMPRANA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: UNA TAREA CONJUNTA ENTRE MÉDICOS Y BIOQUÍMICOS

Early detection of chronic kidney disease joint jobs between physicians and biochemical

Silvia Fabiana Benozzi *, Graciela Laura Pennacchiotti **

*Profesión: Bioquímica.
Especialista en Bioquímica Clínica.
Magíster en Bioquímica
Lugar de trabajo: Cátedra de
Bioquímica Clínica I, Universidad
Nacional del Sur
Mail: sbenozzi@uns.edu.ar

**Profesión: Bioquímica.
Especialista en Bioquímica Clínica.
Especialista en Gestión en Salud y
Calidad en Bioquímica. Doctora en
Bioquímica. Lugar de trabajo:
Cátedra de Bioquímica Clínica I,
Universidad Nacional del Sur,
Hospital Municipal "Dr Leónidas
Lucero" Bahía Blanca
Mail: grapen@uns.edu.ar

Fecha recibido: 13/11/14

Fecha aceptado: 06/03/14

RESUMEN

La detección temprana de la enfermedad renal crónica es prioritaria para prevenir la epidemia mundial de esta enfermedad con consecuencias devastadoras para el paciente y el sistema de salud. Los dos parámetros utilizados para su detección precoz requieren del trabajo conjunto entre médicos y bioquímicos, dado que, por un lado el médico debe hacer la adecuada solicitud del parámetro a evaluar y, por otro, el bioquímico debe asegurar la calidad de las mediciones que realiza. El índice de filtración glomerular estimado por fórmula está recomendado para la evaluación de la función renal, mientras que la detección de albuminuria es indiscutible como marcador precoz de daño renal. El objetivo principal de este trabajo es demostrar la necesidad del trabajo conjunto entre médicos y bioquímicos para efectuar un diagnóstico temprano de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Diagnóstico precoz, insuficiencia renal, Prestación en Atención de Salud.

ABSTRACT

Early detection of chronic kidney disease is priority to prevent the global epidemic of this disease, with devastating consequences for the patient and the health systems. The two parameters used for its early detection require action shared between physicians and biochemists, actually the physician must make a proper request of the parameters needed, and the biochemist must assure the quality of the measurements he carries out. Glomerular filtration rate equations are recommended for the evaluation of renal function, whereas the detection of urine albumin is an unquestioned parameter as an early sign of renal damage. The aim of this paper is to demonstrate the importance to joint job between physicians and biochemists to make an early diagnosis of the disease.

KEYWORDS: Early diagnosis, renal insufficiency, delivery of healthcare.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema grave de salud pública a nivel mundial ya que presenta una elevada morbi-mortalidad como consecuencia de la enfermedad cardiovascular (ECV) asociada a la pérdida de la función renal (1). Esta patología constituye un desafío global que exige que se fortalezcan las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento, lo que requiere del trabajo en conjunto entre médicos y bioquímicos. La ERC se define en base a la presencia de desórdenes heterogéneos que afectan la estructura y/o función del riñón y que persisten durante más de 3 meses afectando la salud del individuo. Los criterios diagnósticos para esta patología se presentan en la Tabla 1(2).

La detección precoz de la ERC le permite al médico realizar una intervención temprana de modo tal que pueda retrasar la evolución de la enfermedad hacia estadios terminales, con su consecuente carga asociada de morbilidad, deterioro de la calidad de vida, mortalidad y costos crecientes de atención en etapas que requieren tratamiento con diálisis o trasplante renal

1. Importancia de la ERC

La ERC puede pasar inadvertida durante muchos años para la mayoría de los individuos que la padecen, incluso para el equipo de salud, pues los estadios tempranos suelen ser asintomáticos. De hecho, muchos pacientes son reconocidos en las etapas terminales de la enfermedad, cuando ya requieren terapias sustitutivas como diálisis o trasplante (3).

La prevalencia de la ERC en el mundo oscila entre 8-16% (4,5) y se habla de una "epidemia" de ERC puesto que el número de casos se incrementa anualmente. En Argentina, más de 26 mil pacientes se encuentran en tratamiento de diálisis y se estima que para el año 2015 esa cantidad se incrementará al menos en un 50% (6). La prevalencia de individuos en diálisis crónica en Argentina fue de 663 pacientes por millón de habitantes en 2013 y registra un aumento constante desde el año 2004 (7), como consecuencia de la incidencia creciente y del aumento de la supervivencia en diálisis (8). Los sujetos más susceptibles de desarrollar ERC son los portadores de las siguientes condiciones: edad avanzada, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), ECV, obesidad, aquellos que tienen familiares en primer grado que padecen esta patología, los que presentan antecedentes nefrourológicos, como pielonefritis a repetición o litiasis (9).

La principal causa de ERC e ingreso a diálisis en el mundo, incluso en Argentina, es la nefropatía diabética (4,7). Es frecuente la coexistencia de ERC con otras comorbilidades como ECV y diabetes (3) por lo que esta enfermedad presenta una elevada morbimortalidad.

La prevención de la enfermedad renal crónica es un desafío en los equipos de atención primaria

2. Clasificación de la enfermedad renal crónica

Actualmente se recomienda clasificar a la ERC en base a la causa, a la función del glomérulo (establecido a partir del índice de filtración glomerular (IFG)) y a la presencia de daño glomerular (evaluado a partir de la albúmina urinaria (AU)) (2). Identificar la causa de la ERC es fundamental para que el médico pueda predecir la evolución y orientar la elección del tratamiento etiológico. La gravedad está determinada por el nivel de IFG y de AU y está relacionada con el riesgo de resultados adversos (2,9).

Resulta un hecho interesante que estas dos anomalías bioquímicas presentes en pacientes con ERC se relacionen con la edad del individuo. Existe evidencia de que en los jóvenes con ERC, la anomalía más frecuente es el incremento en la AU, mientras que en los adultos mayores, lo es la disminución del IFG (10). En cuanto a los adultos mayores se refiere, la ERC podría estar sobrediagnosticada. Investigadores holandeses mostraron que un IFG de 60 mL/min/1,73 m² está dentro del rango normal para hombres > 60 años y mujeres > 50 años (11). El empleo de un umbral único de 60 mL/min/1,73 m² para el diagnóstico de ERC, sin ajustar por edad y sexo, implica que alrededor de la mitad de los mayores de 70 años están rotulados, o en riesgo de estarlo, como enfermos con nefropatía crónica (12).

3. Rol del laboratorio de análisis clínicos

El IFG y la AU son dos determinaciones bioquímicas de fundamental importancia puesto que permiten el diagnóstico de la ERC (2) y el uso de las dos variables conjuntas de utilidad para la identificación de las personas con alto riesgo de progresión a la insuficiencia renal (2,10). Esto exige del bioquímico, no sólo asegurar la mejor calidad en las determinaciones involucradas sino que demanda un rol educador que le permita al médico conocer la incertidumbre que presentan algunos resultados.

El trabajo conjunto entre médico y bioquímico, es fundamental para la detección precoz de la ERC.

4. Medición del filtrado glomerular
Medir la función renal es y será uno de los objetivos del médico para evaluar el estado funcional del riñón,

por lo tanto es crucial comprender algunos aspectos bioquímicos. Para la medición de la función renal, el parámetro bioquímico más utilizado es la creatinina (Cr). La medición de Cr plasmática (CrP) fue utilizada durante muchos años, como un marcador indirecto de función renal, pero en el año 2002 las guías *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* (13) destacaron que NO se recomienda la utilización de este único parámetro para el diagnóstico, puesto que, la CrP tiene baja sensibilidad (no identifica a la mitad de los pacientes con ERC en estadio 3 (FG entre 30 y 59 mL/min/1,73m²)(14) y es susceptible a diversas condiciones que interfieren en su resultado (Tabla 2). La medición del IFG es ideal para evaluar la función renal y representa uno de los parámetros más calificados para decidir el momento del comienzo de un programa de sustitución renal (diálisis o trasplante). El IFG se mide mediante la depuración o aclaramiento plasmático de un marcador y corresponde al volumen de plasma del que dicho marcador es eliminado totalmente por el riñón por unidad de tiempo (15). Se expresa como: $(\text{Concentración urinaria (mg/dL)} / (\text{Concentración plasmática (mg/dL)}) \times \text{volumen minuto (mL/min)})$. Los valores de referencia están relacionados con edad, sexo y superficie corporal. Los valores medios en el hombre y en la mujer (adultos) son, aproximadamente, 130 y 120 mL/min/1,73 m², respectivamente. El IFG permite la detección temprana de la ERC, cuando su valor es inferior a 60 mL/min, empieza a aumentar la morbimortalidad cardiovascular (15). El IFG puede medirse con marcadores exógenos y endógenos:

* Marcadores exógenos. La depuración de marcadores exógenos (inulina¹⁷, ⁵¹Cr-EDTA, ¹²⁵I-IOTHALAMATO, ¹³¹I-HIPURAN, ⁹⁹mTc-DTPA (ácido-dieterlen-triaminopentaacético), ¹⁰HEXOL¹⁸ provee la medida más exacta del IFG, y se considera gold-standard. No obstante estos métodos son laboriosos, caros e imposibles de aplicar en el laboratorio de rutina (14,15).

* Marcadores endógenos. La medición del IFG con marcadores endógenos es una práctica frecuente en el laboratorio de análisis clínicos. El índice de depuración de Cr endógena (IDCr), (clearance o aclaramiento de Cr), es el método más utilizado para evaluar el IFG, sin embargo presenta varias dificultades: la complicación que representa para el paciente la recolección de orina de 24 horas, los errores a los que está sujeto ese proceso y la carga laboral que representa para las salas y los laboratorios.

La secreción de Cr por los túbulos renales es también un inconveniente a considerar, ya que se incrementa a medida que la concentración plasmática de Cr aumenta, tal como sucede en la ERC, lo que conduce a una sobreestimación del IFG, simplemente porque a la orina llega Cr no sólo por filtración sino también por secreción. Si bien existen drogas que inhiben la secreción tubular (cimetidina, trimetoprima), estas no se utilizan habitualmente para este fin en la práctica diaria (15). Como se mencionó anteriormente, la recolección de la muestra de orina de 24 horas es uno de los inconvenientes más importantes que posee el bioquímico para la realización de esta determinación, y es un hecho que el médico no debe desconocer. La orina mal recolectada implica un error preanalítico que puede pasar desapercibido para el bioquímico, con fundamental implicancia en los cálculos, puesto que influye directamente en la medición de la CrU (16).

5. Estimación del filtrado glomerular a través de fórmulas

Actualmente se recomienda el uso de ecuaciones que estiman el IFG a partir del valor plasmático de marcadores endógenos, como la Cr, para facilitar la detección, evaluación y manejo de la ERC, eludiendo así la utilización de orina de 24 horas (17-25). Estas ecuaciones estiman el IFG a partir del valor de CrP, edad, sexo, raza y masa corporal, entre otros. Existen varias fórmulas disponibles para realizar este cálculo pero las más utilizadas son las que se presentan en la Tabla 3. Es necesario que los médicos conozcan bajo qué condiciones se pueden utilizar los distintos calculadores disponibles en internet mediante los cuales se obtiene el IFG a partir de valores de CrP. La fórmula de Cockcroft-Gault (25) es una forma fácil, práctica y de bajo costo para estimar el IFG, pero presenta algunas dificultades para su aplicación que los médicos deberán tener en cuenta:

* Es un equivalente al IDCr, NO al IFG, por lo que el IFG es sobreestimado por esta fórmula.

* No corrige por superficie corporal.

* El valor del peso en el numerador sobrevalora el IDCr en obesos (26).

* La fórmula deriva de una población con sólo 4% de mujeres, por lo que su aplicación en mujeres está cuestionada.

* El valor de corrección para mujeres (0.85) es arbitrario.

* Para que sea reproducible en otras poblaciones se debería realizar la determinación de CrP con el mismo método con el que se desarrolló la fórmula: Jaffe cinético. Aquellos laboratorios que no utilicen este método de creatinina, imposibilitan al médico de usar esta fórmula

La ecuación del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4)(27,28) estima el IFG, el valor obtenido a partir de ella está corregido por superficie corporal y si bien en un principio la CrP fue medida con un método Jaffé cinético con compensación, en el año 2005, con la estandarización de la Cr, la ecuación fue reformulada, surgiendo así la fórmula denominada MDRD-4 IDMS (Isotope Dilution/Mass Spectrometry).

Varias entidades han sugerido la incorporación sistemática del IFG estimado por fórmulas al informe de resultados emitidos por el bioquímico cuando el médico solicita solamente CrP, con el fin de optimizar la detección, en forma precoz, de la ERC. En el documento multidisciplinario emitido en Argentina, entre médicos y bioquímicos, se deja a criterio del bioquímico la incorporación de la estimación del IFG en el informe emitido por el laboratorio. Las opciones para su incorporación son: a) siempre que el médico solicite Cr (Fuerza de Recomendación C); b) sólo cuando el médico solicite expresamente IFG (29).

Situaciones que merecen consideración:

* Cuando se obtienen valores de IFG con MDRD-4 mayores a 60 mL/min/1,73 m² se debe informar mayor a 60 mL/min/1,73 m² (no el valor puntual obtenido), (30).

* Cuando el IFG estimado por MDRD-4 es menor a 60 mL/min/1,73 m², se debe informar el valor exacto obtenido.

* Se sugiere agregar al informe las precauciones para el uso de la fórmula

* El médico deberá prestar especial atención al método que informa el bioquímico. Aquellos laboratorios que no utilicen los métodos de Jaffe cinético con compensación o enzimático, imposibilitan al médico para usar esta fórmula

Existen en internet calculadores que permiten obtener el IFG estimado por MDRD-4, de forma fácil y sencilla (6).

A pesar de que constituye una excelente herramienta para evaluar la función renal, el IFG estimado por la ecuación no es adecuado para todas las poblaciones (31). La utilización de MDRD-4 tiene algunas limitaciones:

* Personas con peso corporal extremo: IMC < 19 kg/m² o > 35 kg/m².

* Personas que siguen dietas especiales (vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina) o con malnutrición.

* Personas con alteraciones de la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular enfermedades musculares o parálisis).

* Edad < 18 años o > que 70 años. Enfermedad hepática grave, edema generalizado o ascitis.

* Embarazadas.

* Casos de fracaso renal agudo o de empeoramiento transitorio de la función renal en pacientes con ERC.

* Estudio de potenciales donantes de riñón.

* Ajuste de dosis de fármacos de elevada toxicidad y de eliminación renal, como, por ejemplo, aminoglicósidos y quimioterápicos. En este sentido, y en relación al punto anterior, la FDA ha propuesto que las fórmulas de estimación se incorporen en futuros estudios farmacocinéticos en pacientes con ERC (31- 33).

* Suele subestimar el filtrado glomerular cuando el valor es > 60 mL/min, especialmente en hombres jóvenes.

La ecuación MDRD-4 surgió de una población de enfermos renales, por lo que tiene buen desempeño en valores de IFG < 60 mL/min/1,73 m², pero es imprecisa en valores superiores a 60 mL/min/1,73 m², subestima el IFG en valores altos. Con la intención de lograr mayor exactitud que MDRD-4 en valores de IFG < a 60 mL/min/1,73 m² y a valores más altos, se desarrolló y validó una nueva ecuación: CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (32). En este estudio la CrP se midió con un método enzimático estandarizado. Esta fórmula, diferencia los sujetos según la raza, el sexo y el valor de CrP (con corte de 0.70 mg/dL). CKD-EPI tiene las mismas limitaciones de uso que MDRD pero tiene algunas ventajas que se detallan a continuación (33, 34):

* La ecuación de CKD-EPI es tan exacta como MDRD-4 por debajo de 45 mL/min/1,73 m², pero es más exacta a mayor valor de IFG.

* Genera disminución de las estimaciones de incidencia de enfermedad renal crónica en jóvenes y mujeres.

* CKD-EPI reduce la influencia de imprecisión en concentraciones bajas de Cr mientras la ecuación MDRD-4 es más afectada.

* Sólo puede utilizarse CKD-EPI cuando el método de creatinina utilizado es enzimático y estandarizado. La ecuación CKD-EPI permite informar tanto los valores menores a 60 mL/min/1,73 m² como los mayores. Varios autores, en diferentes guías recomiendan la utilización de CKD-EPI (2, 4, 35).

* Los adultos mayores a 70 años quedan excluidos del uso de estas fórmulas, no obstante, existen algunas recomendaciones que consideran que MDRD-4 (31,36), representan una herramienta útil en la valoración de la función renal de esta población. En el año 2012 se publicaron dos ecuaciones, obtenidas a partir del estudio BIS (Berlin Initiative Study) (37) realizado en pacientes añosos, que parecen adecuarse mejor a esta franja etárea, pero el gran inconveniente continúa siendo el único umbral diagnóstico de 60 mL/min/1,73 m² independientemente de la edad. Recientemente se han publicado fórmulas de estimación de IFG que incorporan las mediciones plasmáticas de CrP y cistatina C (38). Estas mejorarían la imprecisión de las fórmulas tradicionales que inducen potencialmente al sobrediagnóstico de ERC. Al seleccionar una u otra ecuación de estimación debe considerarse la metodología empleada para la determinación de CrP, por ejemplo si usa CKD-EPI, el método empleado para medir CrP debe ser un método estandarizado.

La aplicación de fórmulas para estimar el IFG depende del método de Cr empleado para la determinación, por lo tanto es obligación del bioquímico que el mismo conste en el informe y es función del médico atenerse al método informado para optar por la ecuación. El bioquímico debe asegurar la utilización de métodos estandarizados que presenten una especificidad, exactitud y precisión que asegure la calidad del resultado emitido.

La ecuación de Schwartz "bedside", que incorpora la talla del niño y la medida de Cr a partir de un método enzimático estandarizado (39,40) es la más ampliamente recomendada para evaluar el IFG en población pediátrica (2,41,42). Debido a que se desarrolló en niños con IFG inferior a 75 mL/min/1,73m², los valores mayores a éste se deben de informar como "mayores a 75 mL/min/1,73m²"(43). Esta ecuación no debe utilizarse cuando la función renal no es estable, como sucede en el fracaso renal agudo, ni tampoco en niños con desviaciones importantes del índice de masa corporal, amputaciones, paraplejía, enfermedades musculares o neuromusculares y con malnutrición importante (30).

6. Cistatina C
Actualmente la cistatina C se considera una alternativa potencial a la CrP para estimar el IFG (44, 45,46), aunque deben considerarse las condiciones asociadas con incrementos en su concentración sérica (tratamiento con dosis altas de glucocorticoides, con tiroxina, hipertiroidismo, y concentraciones elevadas de proteína C reactiva (47-50).

6. En la guía KDIGO se sugiere medir cistatina C para confirmar la enfermedad renal, específicamente en adultos con un IFG basado en la CrP que se encuentra en entre 45-59 mL/min/1,73 m² y sin otros marcadores de daño renal(41).

7. Albuminuria (ex - microalbuminuria)
Se denomina AU al aumento subclínico en la excreción urinaria de albúmina, por sobre el rango normal, pero bajo el umbral de detección de las pruebas usualmente empleadas para la determinación de proteinuria (17,18,51,52). En los individuos sanos la excreción de albúmina en orina es inferior a 30 mg/día (13,53-59). La presencia de concentraciones elevadas de proteína o albúmina en orina, de modo persistente, en dos o más ocasiones durante un período igual o superior a tres meses es un signo de lesión renal y constituye, junto con la estimación el IFG, la base sobre la que se sustenta el diagnóstico de la ERC (60). Por ello, varias sociedades de nefrología sostienen que en los individuos con riesgo de desarrollar esta patología, la estimación del IFG debería acompañarse de la medida de la concentración de proteínas y/o albúmina en orina (60). En la mayoría de los casos de ERC, secundaria a DM, enfermedad glomerular o HTA, causas mayoritarias de ERC en el adulto, la proteína más importante que se pierde por la orina es la albúmina, por ello la AU es el marcador evaluado con mayor frecuencia en la práctica clínica y en los estudios epidemiológicos y su medición está recomendada en las guías vigentes (9,60,61).

Varias sociedades científicas, incluido el grupo de consenso argentino (59), recomiendan que para la detección, clasificación y monitorización de la ERC, debe valorarse la presencia de proteinuria en:

a. Individuos adultos, mediante la determinación del cociente o relación (albúmina/Cr) urinarias (ACR). Si se decidiera utilizar como prueba cuantitativa inicial el cociente proteína/Cr urinarias (PCR), en el caso de obtener un resultado dentro del rango normal, debería realizar, además, la medida de ACR.

b. Niños sin DM mediante el cociente PCRen muestra de orina. En la infancia, la prevalencia de ERC debida a DM o HTA es mucho menor que en adultos; en cambio existe una elevada prevalencia de ERC debida a anomalías en el tracto urinario o alteraciones tubulares congénitas que pueden cursar con proteinuria no glomerular.

c. Niños con DM de inicio pospuberal y más de 5 años de evolución mediante el cociente ACR en muestra de orina. En el resto de los casos se seguirá la misma recomendación que en niños sin DM.

En la práctica clínica se aconseja considerar las siguientes categorías para definir el cociente ACR en orina (24,58):
 Optimo: < 10 mg/g
 Normal alto: 10-29 mg/g
 Alto: 30-299 mg/g
 Muy alto: ≥ 300 mg/g

8. Aspectos preanalíticos a tener en cuenta
 Una de las limitaciones más importantes en la evaluación de AU es su gran variabilidad biológica entre individuos (hasta 47%) (58), por esta razón se deben hacer 3 determinaciones y tener en 2 de ellas resultados positivos para poder afirmar que el paciente presenta AU. Esta consideración deben conocerla tanto médicos como bioquímicos. Muchos aspectos pueden tener influencia en esta variabilidad biológica (Tabla 4). Es importante que tanto el médico como el bioquímico conozcan cualquier variable que afecta a la determinación de AU: en qué momento solicitar la prueba y cuando no, como dar indicaciones adecuadas al paciente para la correcta recolección de la muestra y cómo deben interpretarse los resultados. Entre las variables preanalíticas que afectan la determinación de AU se encuentran aquellas situaciones en las que se producen elevaciones transitorias de albúmina que invalidan la prueba de AU (Tabla 5) y las condiciones que disminuyen la excreción de AU (desnutrición, tratamientos con antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor II de angiotensina)(60).

El conocimiento de tales circunstancias puede evitar realizar la determinación en condiciones que no son las apropiadas y que podrían llevar a una confusión diagnóstica más allá de la elevación de los costos en el sistema de salud.

Las correctas indicaciones deben incluir: no realizar ejercicio físico intenso 24 horas antes de la recolección de la muestra, las mujeres deben recoger la orina con el uso de tampón vaginal y fuera del período de menstruación, debe mantener una ingesta de líquido normal (1,5 - 2,0 L /día), no debe tener o haber tenido fiebre los días previos y no ingerir alimentos en las dos horas previas a la recolección de orina (61). También se debe recomendar la recolección de la muestra a la mañana temprano para minimizar la variación (61). Es recomendable que el médico remita al paciente al laboratorio para que reciba las recomendaciones adecuadas en forma oral y por escrito. Si bien la orina de 24 horas es el espécimen de referencia para medir la proteinuria o albuminuria, como se ha mencionado, esta muestra tiene muchos inconvenientes: lo engorroso de su recolección para el paciente y la elevada probabilidad de que el mismo no recolecte el volumen total de muestra, lo cual

influirá en el resultado final del análisis. El sustituto de la expresión de AU recomendado actualmente, es la relación entre las concentraciones urinarias de albúmina y Cr(ACR), medidas en la primera orina de la mañana (58,59). $ACR = \frac{\text{Albúmina en orina (mg/dL)}}{\text{Creatinina en orina (g/dL)}}$ La relación ACR permite soslayar el del grado de hidratación al ser referida a la concentración de Cr (58). El único factor de error está dado en sujetos con masa muscular extremadamente reducida o aumentada. En el primer caso la excreción de albúmina se sobreestima y en el segundo, se subestima. Dos trabajos publicados recientemente plantean que las personas añosas, las mujeres e individuos con bajo peso corporal suelen presentar elevadas concentraciones de ACR, independientemente de la excreción de albúmina, pues la baja masa muscular conduce a una baja excreción CrU y por lo tanto elevada ACR, por lo que proponen diferentes correcciones para minimizar este efecto que conduce a resultados erróneos (62,63). Se han propuesto valores de corte diferenciados por sexo (Tabla 6)(13).

La relación ACR realizada en la primera orina de la mañana es la forma de expresión con menor variabilidad biológica y es equivalente a la determinación realizada en orina de 24 horas, lo que la convierte en una muestra ideal y por ello la recomendada para realizar esta determinación (58,59). Recientemente se publicó un artículo en el que se demuestra que la realización de ACR en una muestra aislada sobreestima la AU respecto de los valores obtenidos en la primera orina de la mañana (64). El Programa Nacional de Educación para la Enfermedad Renal (NKDEP) y la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) recomiendan que la ACR se informe en todas las mediciones de AU y no recomiendan informar en forma aislada la concentración de albúmina en mg/L (58). Este hecho debe ser bien conocido por el bioquímico. Hasta el momento no hay consenso internacional para las unidades en que se debe expresar la relación ACR, en Argentina se recomienda informar mg/g (59). Es importante que el médico conozca cómo debe solicitar la prueba y en qué muestra y momento se debe realizar la determinación, en tanto que es fundamental que el bioquímico brinde las indicaciones adecuadas para la obtención de una muestra apropiada y verifique las condiciones preanalíticas que pudieran afectar a la determinación.

CONCLUSIÓN

En virtud del problema de Salud Pública que representa la ERC, el Ministerio de Salud de la Nación junto al

INCUCAI han comenzado la implementación en Argentina del Programa de Abordaje Integral de la Enfermedad Renal Crónica (PAIERC) (65). La detección precoz de la enfermedad requiere del trabajo conjunto entre médicos y bioquímicos, el conocimiento de las muestras apropiadas para realizar las determinaciones que se emplean con fines diagnósticos, las condiciones adecuadas del paciente, el empleo de metodología estandarizada, con el fin de optimizar los recursos y minimizar errores diagnósticos, en post de la trascendencia sanitaria que posee hoy la ERC.

"Juntarse es un comienzo. Seguir juntos es un progreso.
Trabajar juntos es un éxito".-

Henry Ford.

TABLAS

Marcadores de daño renal
Albuminuria (excreción diaria de albúmina ≥ 30 mg/día; relación albuminuria/creatininuria ≥ 30 mg/g).
Anormalidades del sedimento urinario (microhematuria persistente, presencia persistente de leucocitos, de cilindros eritrocitarios o leucocitarios).
Anormalidades electrolíticas y otras, debido a trastornos tubulares.
Anormalidades detectadas por histología.
Anormalidades estructurales detectadas por imágenes.
Historial de trasplante renal.
Disminución del filtrado glomerular
Menor de 60 mL/min/1.73 m ²

Tabla 1. Criterios para definir enfermedad renal crónica
Stevens P and Levin, *A. Ann Intern Med.* 2013; 158:825-830.



Tabla 2. Factores que afectan la concentración de creatinina plasmática

Cockcroft-Gault Aclaramiento de creatinina estimado = $(140 - \text{edad}) \times \text{peso} / 72 \times (\text{creatinina}) \times (0,85 \text{ si mujer})$
MDRD - 4 IFG estimado = $186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$
MDRD - 4 IDMS IFG estimado = $175 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$
CKDEPI* Sexo <i>femenino</i> Creatininemia ≤ 0.7 IFG = $144 \times (\text{creatinina}/0.7)^{0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$ Creatininemia > 0.7 IFG = $144 \times (\text{creatinina}/0.7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$ Sexo <i>Masculino</i> Creatininemia ≤ 0.9 IFG = $141 \times (\text{creatinina}/0.9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$ Creatininemia > 0.9 IFG = $141 \times (\text{creatinina}/0.9)^{1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$

Tabla 3. Ecuaciones que estiman el índice de filtración glomerular

- Período en el que se recoge la muestra (día, mes, año)
- Tipo de muestra recolectada: 24hs, primera de la mañana
- La condición de salud del sujeto
- La forma de almacenamiento de la muestra

Tabla 4. Aspectos que pueden tener influencia en la variabilidad biológica de la albuminuria

Tabla 5. Condiciones en las que se presenta elevación transitoria de la albuminuria

- **Ejercicio intenso**
 - **Dieta hiperproteica**
 - **Infecciones en el tracto urinario ***
 - **Hematuria**
 - **Estados inflamatorios**
 - **Síndrome febril agudo**
 - **Insuficiencia cardíaca congestiva**
 - **Hiperglucemia de corto plazo**
 - **Hipertensión arterial no controlada**
 - **Contaminación de orina con flujo vaginal o secreción uretral**
 - **Hiperlipidemia**
- *La bacteriuria asintomática no afecta a la determinación de albuminuria**

Categoría	Primera orina de la mañana Albúmina/ Creatinina urinarias			
	mg/g		mg/mmol	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
Normal	< 25	< 17	< 3,5	< 2,5
Albuminuria	25-355	17-250	3,5-34	2,5-24
Proteinuria clínica	> 355	> 250	≥ 35	≥ 25

Tabla 6: Valores de corte para albuminuria según el sexo.

K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 2002; 39:S1-266

BIBLIOGRAFÍA

1. Cusumano AR, Inserra F. Enfermedad renal crónica: necesidad de implementar programas para su detección. *Revista de nefrología, diálisis y trasplante*. 2007; 27(3):113-118.
2. 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; 158:825-830.
3. Alemano G, Celia E, Cusumano AM, Depine S, Greloni G, Inserra F et al. Guía de Prevención y Detección Precoz de Enfermedad Renal Crónica en Adultos en el Primer Nivel de Atención. Ministerio de Salud. Argentina. 2010.
4. 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.
5. Shafi T, Coresh J. Chronic Kidney Disease: Definition, Epidemiology, Cost, and Outcomes Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation. En Himmelfarb J, Sayegh M H Editores: Chandraker A, Mehrotra R., O'Hare AM, Stivelman JC, Tuttle KR, Vella JP, Waikar SS. *Chronic Kidney Disease Dialysis, and Transplantation*. Capítulo 1. Tercera ed. Filadelfia 2010.p. 3-21.
6. Asociación Regional de Diálisis y Trasplantes Renales de Capital federal y Provincia de Buenos Aires [internet]. Buenos Aires
7. Marinovich S, Lavorato C, Bisignano L, Soratti M, Hansen Krogh D, Celia E, et al. Registro Argentino de Diálisis Crónica 2013. Informe 2014. Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), Sociedad Argentina de Nefrología
8. Gutiérrez, R. Situación de la Insuficiencia Renal Crónica Terminal en el Municipio de Marcos Paz, Prov. de Bs. As. como base para una propuesta de detección precoz de la Enfermedad Renal Crónica. *Rev. Nefrología, Diálisis y Trasplante*. 2008; 28 (3):102-107.
9. Levey A and Coresh J. Chronic kidney disease. *The Lancet* 2012;379 (9811): 165-180.
10. James MT, Hemmelgam BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *The Lancet* 2010;375:1296-1308.
11. Wetzels JFM, Kiemeny LALM, Swinkels DW, Willems HL and den Heijer M. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: The Nijmegen Biomedical Study. *Kidney International*. 2007; 72: 632–637.
12. Moynihan R, Glasscock R, Doust J. Chronic kidney disease controversy: how expanding definitions are unnecessarily labelling many people as diseased. *BMJ* 2013;347:f4298.
13. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-266.
14. Panteghini M, Myers GL, Miller WG, Greenberg N. La importancia de la trazabilidad metrológica en la validez de la medición de creatinina como índice de función renal. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2009; 43 (2): 271-7.
15. Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens* 1999; 17:309-17.
16. Miler M, Šimundić AM. Low level of adherence to instructions for 24-hour urine collection among hospital outpatients. *Biochem Med* 2013;23:316-20.
17. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139:137-47. [Erratum, *Ann Intern Med* 2003; 139:605].
18. Siegel NJ. *Renal Express*. *Journal of the American Society of Nephrology* [internet]. 2003.
19. National Kidney Disease Education Program. Laboratory professionals: Creatinine Standardization Program.
20. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
21. State of New Jersey, 211th Legislature. Senate bill no. 2232. January 24, 2005.
22. Mathew TH. Australasian Creatinine Consensus Working Group. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: a position statement. *Med J Aust* 2005; 183: 138-41.
23. La Caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes: avenant à la convention nationale des directeurs de laboratoire privé d'analyses médicales.
24. British Columbia Ministry of Health, Guidelines & Protocols Advisory Committee. Identification, evaluation and management of patients with chronic kidney disease.
25. Cockcroft, DW and Gault, MH. Prediction of creatinine clearance from Serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
26. Michels WM, Grootendorst DC, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(6): 1003–1009.
27. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2749–57.
28. Levey A., Bosch JP; Breyer Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130: 461-70.
29. Alles A, Fraga A, García T, Gómez A, Greloni G, Inserra F. Documento Multidisciplinario: Detección precoz de Enfermedad Renal Crónica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2010; 44 (3): 377-84.
30. Stevens L, Coresh J, Greene T, Levey A. Assessing kidney function – Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-83.
31. National Kidney Disease Education Program. Estimating GFR. MDRD Study Equation .
32. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al, for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150: 604–12.
33. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 622–27.
34. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 486–95.
35. 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(2):243-62
36. National Kidney Foundation
37. 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;157:471-481.
38. Inker L, Schmid, CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20-9.
39. Schwartz GJ, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 629-637.
40. Schwartz GJ and Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 (11): 1832-43.

41. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150 2013. National Kidney Disease Education Program. Considerations for Pediatric Patients. [Citado 7 Feb 2013]. Disponible en: <http://nkdep.nih.gov/identify-manage/pediatric-patients.shtml>
42. Johnson DW, Jones GR, Mathew TH, Ludlow MJ, Doogue MP, Jose MD et al. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: new developments and revised recommendations. *Med J Aust* 2012;197:224-5.
43. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
44. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le BT, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR—history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005;38:1-8.
45. Tangri N, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Beck GJ, Greene T, et al. Changes in dietary protein intake has no effect on serum cystatin C levels independent of the glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2011;79:471-4.
46. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 2009;75:652-60.
47. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de ZD, Curhan GC, de Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416-21.
48. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frokiaer J, Brochner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol* 2009;24:929-41.
49. Bacchetta J, Cochat P, Rognant N, Ranchin B, Hadj-Aissa A, Dubourg L. Which creatinine and cystatin C equations can be reliably used in children? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:552-60.
50. Groesbeck D, Kottgen A, Parekh R, Selvin E, Schwartz GJ, Coresh J, Furth S. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1777-85.
51. American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): S79-S83.
52. Khosla N, Sarafidis Pa, Bakris GI. Microalbuminuria. *Clin Lab Med* 2006; 26: 635-53.
53. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care. Clinical Guideline 73 [Internet], 2008; [consultado el 15-6-2010]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/Guidance/cg73>
54. Joint Specialty Committee on Renal Medicine of the Royal College of Physicians and the Renal Association, and the Royal College of General Practitioners. Chronic Kidney Disease in Adults: UK Guidelines for Identification, Management and Referral. London: Royal College of Physicians [Internet], 2006; [consultado el 15-6-2010]. Disponible en: <http://www.renal.org/CKDguide/full/CKDprintedfullguide.pdf>.
55. Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI). Chronic Kidney Disease Guidelines: Urine Protein as Diagnostic Test [Internet], 2004; [consultado el 15-6-2010]. Disponible en: http://www.cari.org.au/ckd_urineprot_list_pub2004.php.
56. Montañés Bermúdez S, García G, Pérez Surribas D, Martínez Castela A, Bover Sanjuán J. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011;31(3):331-45.
57. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 617–22.
58. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, et al. for the National Kidney Disease Education Program-IFCC Working Group on Standardization of Albumin in Urine. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 2009; 55: 24–38.
59. Inserra, F; Angerosa, M; Alegre, J; Alles, A., Bianchi, ME; Dorado, E et al. Documento De Consenso: Implicancia de la Proteinuria en el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Renal Crónica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2013; 47 (3): 613-25.
60. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011; 80: 17-28.
61. Sacks DB. The National Academy Of Clinical Biochemistry. Guías de práctica del laboratorio clínico. Guías y recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la diabetes mellitus. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2012; 46(4): 701-41.
62. Abdelmalek JA, Gansevoort RT, LambersHeerspink HJ, Ix JH, Rifkin DE. Estimated albumin excretion rate versus urine albumin-creatinine ratio for the assessment of albuminuria: a diagnostic test study from the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) Study. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):415-21
63. Fotheringham J, Campbell MJ, Fogarty DG, ElNahas M, Ellam T. Estimated albumin excretion rate versus urine albumin-creatinine ratio for the estimation of measured albumin excretion rate: derivation and validation of an estimated albumin excretion rate equation. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):405-14.
64. Saydah SH, Pavkov ME, Zhang C, Lacher DA, Eberhardt MS, Rios Burrows N, et al. Albuminuria Prevalence in First Morning Void Compared with Previous Random Urine from Adults in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2009–2010. *Clinical Chemistry* 2013; 59:4 675–683.
65. PAIERC INCUCAI. Programa de abordaje Integral de la Enfermedad Renal Crónica.