

REVISIÓN

Desde las Guías de Práctica Clínica al Laboratorio: resumen de los tópicos de laboratorio más relevantes en los documentos de consenso sobre diagnóstico y seguimiento del paciente renal crónico

Bovone, N.S.

Servicio de Bioquímica, Hospital Nacional A. Posadas. El Palomar, Pcia de Bs As, Argentina

Contacto: Bovone, N.S.; norasil@sinectis.com.ar

RESUMEN

La presente revisión tiene por objetivo resumir los estudios de laboratorio más relevantes para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedad renal crónica teniendo en cuenta los avances en el conocimiento que en la última década han llevado a una re-definición de criterios y procedimientos en el abordaje de esta patología. Para ello se tuvieron en cuenta como fuente bibliográfica principal, los contenidos de cuatro documentos de consenso como lo son el español, uruguayo, argentino y el de KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) publicados entre los años 2011 y 2013. Se destacan las recomendaciones acerca de la valoración de proteinuria y albuminuria y el tipo de muestra de orina a emplear tanto en la etapa de diagnóstico como en la de monitoreo de estos pacientes.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, proteinuria, albuminuria.

ABSTRACT

The present review aims to summarize the most relevant laboratory studies for the diagnosis and monitoring of patients with chronic kidney disease taking into account advances in knowledge in the last decade have led to a re-definition of criteria and procedures in the management of this condition. For this, was taken into account as the main source, content four consensus documents such as the Spanish, Uruguayan, Argentine and KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) published between 2011 and 2013. It highlights recommendations for the assessment of proteinuria and albuminuria and urine sample type to use both in the stage of diagnosis and monitoring of these patients.

Key words: chronic kidney disease, proteinuria, albuminuria.

ISSN 1515-6761 Ed. Impresa
ISSN 2250-5903 Ed. CD-ROM
Código Bibliográfico: RByPC
Fecha de Recepción:
20/05/2014.
Fecha de Aceptación:
05/06/2014

Introducción

En los últimos años se ha evaluado mejor el significado de la ERC y se sabe que es un factor de riesgo para enfermedad renal terminal, muerte por cualquier causa y enfermedad cardiovascular con respecto a población general^{1, 2}. Asimismo, también se conocen mejor los factores de riesgo que llevan a su progresión y sobre las prevenciones terapéuticas³. Este acumulo de información puede consultarse en la literatura a través de los documentos de consenso o guías. Estas guías de práctica clínica y/o de laboratorio son documentos basados en revisiones sistemáticas de la literatura actualizada que fueron diseñados para ordenar y resumir la información científica acumulada y asistir a los profesionales en la toma de decisiones.

Este artículo tiene por objetivo exponer a modo de resumen, los conceptos y sugerencias más relevantes sobre el empleo de la proteinuria y albuminuria en el diagnóstico y manejo del paciente renal crónico que han sido contempla-

dos en los consensos más recientes.

Para la redacción de este resumen se revisaron los siguientes consensos:

- KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcome [2013]⁴, Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease
- Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento del paciente renal crónico. Documento de consenso español [2011]⁵
- Primer consenso nacional sobre proteinuria en el diagnóstico y evaluación de la enfermedad renal crónica en adultos. Documento de consenso uruguayo [2012]⁶
- Implicancia de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. Documento de consenso argentino [2013]⁷

Se excluyen de este marco a la enfermedad renal asociada a discracias de células plasmáticas por entender que requiere otras consideraciones para su estudio y cuenta

además con paneles de expertos que elaboran consensos sobre diagnóstico y seguimiento de estas patologías.

Focalizando en los estudios de laboratorio, la gran utilidad de estos documentos es que posibilitan la estandarización de procedimientos a través de sugerencias o recomendaciones que establecen:

- Marco para las indicaciones de proteinuria, albuminuria o cocientes albúmina/creatinina (ACR) y proteína/creatinina (PCR) con fines de tamizaje, diagnóstico ó monitoreo de ERC en adultos^{8,9,10,11}.
- Tipo de muestras a usar y los métodos bioquímicos para su estimación.
- Cómo deben informarse estos estudios y definición de las unidades.

Definición de Enfermedad Renal Crónica

La ERC se define sobre la base de la existencia de

- Marcadores de lesión renal : la proteinuria y albuminuria son los universalmente aceptados, en conjunto con un sedimento urinario activo dado por presencia de glóbulos rojos, cilindros, células del epitelio tubular, hematíes dismórficos, etc.
- Marcadores de función renal: clearance de creatinina ó índice de filtrado glomerular (FG) < 60ml/min/1,73 m2.

- Alteraciones morfológicas en estudios de imágenes
- Uno ó más de estos hallazgos presentes por un período mayor a 3 meses definen enfermedad renal crónica.

KDIGO realizó un estudio colaborativo para examinar la relación entre FG estimado y albuminuria, con mortalidad y evolución de enfermedad renal. Fueron incluidos en este metaanálisis 45 cohortes que totalizaban 1.555.332 participantes ya sea de población general, de poblaciones de alto riesgo y con enfermedad renal. El mayor riesgo de mortalidad global, mortalidad cardiovascular, inicio de tratamiento sustitutivo, injuria renal aguda (IRA) y progresión de la ERC se asoció con FG estimado menor 60 ml/min y mayores niveles de proteinuria. En base a este estudio, se mantiene la actual definición de ERC basada en rangos de FG con subdivisión del estadio 3 en 3a y 3b y se agregan estadios según rango de albuminuria expresada como cociente A/C mg/g: óptimo y normal alto, alto y muy alto y nefrótico. Esto permite elaborar una tabla de estadios y de riesgo de menor a mayor (Figura 1), teniendo en cuenta ambos marcadores de ERC.

Esta tabla posibilita que los parámetros de función renal y los de lesión renal sean evaluados de manera conjunta y con los resultados de ambos se sugiere de manera sistemática una orientación diagnóstica inicial que incluye pronóstico (riesgo de progresión y complicaciones) y conductas

Figura 1. Estratificación del Riesgo relativo del paciente con Enfermedad Renal Crónica.

Guide to Frequency of Monitoring (number of times per year) by GFR and Albuminuria Category				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60–89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15–29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

Extraído de KDIGO, Kidney Disease Improving Global Autcome (2013), Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kid Int Sup 2013; 3 :5-14. Los colores indican: verde:bajo riesgo; amarillo: Riesgo moderado; naranja: alto riesgo y rojo: muy alto riesgo. Los números indican la frecuencia recomendada de monitoreo.

teniendo en cuenta el estadio de la ERC.

Recomendaciones para la evaluación de proteinuria y albuminuria

Tomando las recomendaciones de KDIGO 2013, con las que en líneas generales coinciden el consenso argentino y uruguayo, en las poblaciones en riesgo debe realizarse búsqueda sistemática de la ERC mediante la estimación del FG, junto a la evaluación de la pérdida de proteína o albúmina por orina. Se recomiendan en orden descendente de preferencia y en 1º orina de la mañana en todos los casos:

- 1) Cociente ACR (usaremos las siglas e n inglés)
- 2) Cociente PCR
- 3) Tira reactiva para proteína total con lectura automatizada
- 4) Tira reactiva para proteína total con lectura manual

Con respecto a la definición de las poblaciones en riesgo, si bien puede existir alguna diferencia entre las diferentes sociedades de nefrología, la gran mayoría de ellas incluyen a los diabéticos, hipertensos, obesos, historia familiar de ERC y mayores de 50 años.

El consenso argentino sostiene que puede iniciarse el tamizaje en poblaciones en riesgo con tira reactiva que tenga adecuada sensibilidad y especificidad. Es muy importante que cada laboratorio conozca el desempeño de este método si es que lo usa.

Es también muy importante el criterio que define la presencia de albuminuria y/o proteinuria:

- Todos los consensos sostienen que debe asumirse la existencia de proteinuria o albuminuria cuando se obtiene resultados positivos en por lo menos dos ocasiones durante un periodo mayor a tres meses.
- Todo resultado positivo por tira reactiva debe confirmarse con un método cuantitativo que puede ser ACR ó PCR en 1º orina matinal, o bien dosaje de proteína/albúmina en orina de 24 hs de recolección.
- Es preferible la 1º orina de la mañana que una orina al acecho, por lo que se recomienda que todo resultado positivo en esta última muestra, se repita en la 1º de la mañana.
- Si una estimación más precisa es requerida medir excreción de albúmina en una orina de 24 hs u otro tiempo de recolección. La medida de excreción de albúmina debe informarse en $\mu\text{g}/\text{min}$
- Todas estas estimaciones deben acompañarse con la estimación del FG
- Las denominaciones microalbuminuria y macroalbuminuria deberían abandonarse, sustituyéndose por albuminuria o excreción de albúmina urinaria.

De esta manera un diagnóstico positivo se obtiene mediante cuantificación con cociente PCR ó ACR en muestra de orina, requiriéndose 2 de 3 determinaciones positivas y FG estimada, para lo que se efectúa el dosaje de creatinina sérica, cuyos valores deben ser persistentes por 3 o más meses. Con estos dos parámetros se puede obtener el

estadio de la enfermedad (Figura 1), el cual además tiene valor pronóstico en cuanto a su evolución y respuesta al tratamiento. El seguimiento requiere los mismos estudios, es decir una determinación rápida y confiable del cociente PCR ó ACR junto con la creatinina sérica.

Valores de referencia

Los valores de referencia que usa KDIGO (se tomaron los valores de KDIGO aunque puede haber otras referencias) son los que se presentan a continuación:

- Excreción de Alb > 30 mg/24 hs corresponde aproximadamente ACR > 30mg/g ó 3 mg/mmol
- ACR en adultos jóvenes < 10mg/g ó 1 mg/mmol
- ACR 30-300 mg/g o 3-30 mg /mmol, categoría A2, corresponde a albuminuria moderadamente aumentada
- ACR > 300 mg/g, categoría A3, corresponde a albuminuria severamente aumentada
- ACR > 2200 mg/ o 220 mg/mmol corresponde a síndrome nefrótico

Estos límites citados por KDIGO corresponden aproximadamente a valores de tira reactiva de trazas ó una cruz (+) dependiendo de la concentración urinaria.

La "rationale" para la definición de estos límites se fundamenta en varios criterios. En principio, ACR > 30 mg/g, corresponde a tres veces el límite normal en adultos jóvenes. Además, ocasionalmente, estos valores pueden detectarse con tira reactiva, dependiendo de la concentración urinaria. Este no es un hallazgo consistente hasta alcanzar valores de aproximadamente 300 mg/g (300 mg/24 hs de albúmina). De todas maneras, todo resultado positivo por tira reactiva debe ser confirmado. En segundo lugar, ACR > 30 mg/g está asociado a mayor riesgo de muerte por cualquier causa y por enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal aguda y progresión a enfermedad renal crónica con respecto a la población general.

Es de observar que se sugiere la 1º orina de la mañana en preferencia a la orina al acecho ó la de 24 hs de recolección. Este criterio se basa en el conocimiento de los factores preanalíticos que influyen en la estimación y reproducibilidad de los analitos como albúmina y proteína total. Estos son:

- Ayuno, ya que la ingesta proteica es un factor determinante de la excreción de proteínas.
- Estado de hidratación, que determina orinas concentradas o diluidas alterando la concentración final de estos analitos.
- Ejercicio, que se asocia a una excreción aumentada de proteínas en la orina.
- Postura, debido a la existencia de una proteinuria ligada al ortostatismo.

Todos estos factores determinan la existencia de un ritmo circadiano en la excreción urinaria de estos analitos, que les confiere una alta variabilidad biológica intraindividual, lo cual sugiere en primera instancia que la muestra de orina de 24 horas sería la muestra ideal.

Sin embargo, y debido a las conocidas dificultades en la obtención de este tipo de muestras, que causan mucha inexactitud en los resultados obtenidos, se recomienda el empleo de la muestra de orina aislada, refiriendo la concentración de proteinuria o albuminuria a la de la creatinuria [ajustado por creatinuria] para que el grado de concentración o dilución de la muestra de orina no altere la concentración final de los analitos en estudio, no siendo aplicable a pacientes con masa muscular reducida.

Se prefiere, a su vez, la primera orina de la mañana frente a la muestra obtenida al azar, para minimizar así el efecto de la ingesta, el ejercicio y la postura. De esta forma se ha determinado que las muestras de orina aislada (sobre todo la 1ª de la mañana) presentan la menor variabilidad biológica intraindividual cuando el resultado se expresa como índice. Además este índice correlaciona significativamente con el dato de 24 hs en un amplio rango de valores, exceptuando el rango nefrótico.

Consideraciones sobre las medición de albuminuria

Es recomendada por sobre las medidas de proteínas totales sobre una base biológica. La albúmina es en general (para la ERC involucrada en estas poblaciones) la proteína mayoritaria y los cambios en su concentración (ajustada por creatinuria) son marcadores sensibles de lesión estructural glomerular y evolución hacia la cronicidad. De allí que su categorización en los tres estadios A1 (desde 30 mg/g) -A3 de clasificación del riesgo estaría reflejando más fielmente el espectro continuo y progresivo de lesión renal. En personas sanas se pierden pequeñas cantidades de albúmina y un incremento importante de la misma puede ocurrir sin un movimiento significativo de la proteinuria.

De todas formas los métodos empleados para dosar albuminuria están afectados de una serie importante de cuestiones de índole analítica que en la actualidad se está tratando de resolver como la falta de un material de referencia y de un método de referencia.

Consenso argentino: Sobre las muestras y los informes de laboratorio

- Las denominaciones microalbuminuria y macroalbuminuria deberían abandonarse, sustituyéndose por albuminuria o pérdida o excreción de albumina urinaria.
- El espécimen más adecuado para la valoración de la proteinuria y/o albuminuria es la orina matinal en adultos y niños pequeños sin control de esfínteres.
- Si las muestras no son procesadas el mismo día de la obtención, se aconseja su almacenamiento a temperaturas entre 2 y 8 °C hasta 7 días. Para periodos de almacenamiento superiores las muestras deben congelarse a -80°C^{12,13,14}. Se recomienda en este caso homogeneizar las muestras antes de su medición.
- La presencia de fiebre, situaciones de estrés o la realización de ejercicio físico intenso pueden producir elevaciones transitorias de la proteinuria que se resuelven

pocos días después de la desaparición del factor causante. Asimismo, la presencia de infecciones del tracto urinario o la menstruación pueden ocasionar resultados falsamente positivos. Por ello, es recomendable evitar la recogida de orina para valoración de proteinuria en estas circunstancias¹⁵.

- Se recomienda que para los métodos cuantitativos de medición de proteína o albúmina, la misma sea vinculada a la concentración de creatinina en orina. Empezar a informar ACR o PCR junto con la concentración de albúmina o proteínas^{16,17,18,19}, (también es la recomendación de KDIGO)
- La expresión de resultados de albuminuria será mg/g o mg/mmol en función del tipo de unidades utilizada por cada laboratorio. Los resultados deben expresarse sin decimales si se emplea mg/g ó con un decimal en el caso de mg/mmol²⁰.

Finalmente, qué hacer cuando se sospecha la presencia de una significativa proteína "no albúmina". Estos casos, pueden dar resultados inconsistentes cuando por ejemplo se observa proteinuria ó PCR elevadas junto a albuminuria ó ACR normales ó tira reactiva negativa ó débilmente reactiva. Debería pensarse en patologías asociadas a proteinuria tubular ó excreción de cadenas livianas libres monoclonales (proteinuria de Bence Jones) según el cuadro clínico. El procedimiento que recomienda KDIGO en estas circunstancias es el dosaje específico de proteínas marcadoras de perfil tubular como alfa1 microglobulina, cadenas livianas, beta2 microglobulina, expresadas también como índices para corregir efectos de dilución.

Creo importante señalar, en este punto, la falta de mención del uroproteinograma en estos consensos, como herramienta en la valoración de los pacientes renales. Tal vez, sea el momento desde el laboratorio clínico de replantearse "el estado del arte" de esta prueba que sin duda puede ofrecer información complementaria útil, aunando esfuerzos para su estandarización y control.

Referencias bibliográficas

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-Y. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular events, and Hospitalization. *N Eng J Med* 2004; 351: 1296-1305.
2. Chronic Kidney Disease prognosis consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with allcause and cardiovascular mortality in general population cohorts. A collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-81.
3. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. and the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes in both general and high-risk populations. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 80(1): 93-104.

4. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management Of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Supp.* 2013;3{1}.
5. Montañes Bermudez R, Gracia García S, 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): 331-345.
6. Schwedt E., Olascoaga A., Fernanda Sánchez M., Piana A., Raymondo S., De Souza N. y cols. Primer Consenso Nacional sobre proteinuria en el diagnóstico y la evaluación de la enfermedad renal crónica en adultos. Disponible en: www.archmedinterna.prensamedica.com.uy.
7. Documento de Consenso Argentino: Implicancia de la Proteinuria en el Diagnóstico y Seguimiento de la ERC. Disponible en: http://san.org.ar/new/docs/Proteinuria_ABA-FBA-CUBRA-SAN.30.08.2013.pdf
8. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, Cooper ME, Parving HE, Shahinfar S, et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1355-60.
9. Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, Jerumes G. Albumin to creatinine ratio. A screening test with limitations. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (6): 1183-89.
10. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of Protein: Creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: A systematic review. *Clin Chem* 2005; 51 (9):1577-1586.
11. Hörbe Antunes VV, Veríssimo Veronese FJ, Morales JV. Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinuria in patients with primary glomerulopathies: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2242-2246.
12. Brinkman JW, De ZD, Duker JJ, Gansevoort RT, Kema IP, Hillege HL, et al. Falsely low urinary albumin concentrations after prolonged frozen storage of urine samples. *Clin Chem* 2005;51:2181-3.
13. Brinkman JW, Heerspink HL, De ZD, Gansevoort RT, Bakker SJ. Urinary pH affects albumin concentrations after prolonged frozen storage. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3670.
14. Brinkman JW, De ZD, Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Kema IP, De Jong PE, et al. Apparent loss of urinary albumin during longterm frozen storage: HPLC vs immunonephelometry. *Clin Chem* 2007;53:1520-6.
15. Carter JL, Thompson CRV, Stevens P, Lamb EJ. Does urinary tract infection cause proteinuria or microalbuminuria? A systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:3031-3037.
16. Guy M, Newall R, Borzomato J, Kalra PA, Price C. Use of a first-line urine protein-to-creatinine ratio strip test on random urines to rule out proteinuria in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1189-93.
17. Kumar A., Kpoor S., Gupta RC. Comparison of Urinary Protein: Creatinine Index and Dipsticks for Detection of Microproteinuria in Diabetes Mellitus Patients. *J Clin and Diag Res.* 2013; 7(4): 622-626.
18. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured?. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 205–217.
19. Naresh CN, Hayen A, Craig and Steven J. Chadban SJ. Day-to-Day Variability in Spot Urine Protein-Creatinine Ratio Measurements. *Am J Kidney Dis* 2012;60(4):561-566.
20. Sandeep Garg, Alok Kumar Gupta*, Anurag Rohtgi, SK Sharma. Evaluation of Random Urine Sample Protein-Creatinine Ratio as an Index of Quantitative Proteinuria. *J K Science* 2004; 6 (3): 134-137.