

Protocolo Estudio Nacional sobre Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica en pacientes que presentan algún factor de riesgo

Fundación ALAC - Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC)

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se define por la presencia de daño renal por un período mayor a tres meses, evidenciado por alteraciones de su función o presencia de marcadores específicos^{1,2}. La razón fundamental por la que se define la cronicidad de ERC es para diferenciarla de enfermedad renal aguda (ERA), que requiere diferentes intervenciones y tienen distintas etiologías.

La ERC es una entidad clínica secundaria a múltiples etiologías que se caracteriza en sus estadios iniciales por ser silente o por presentar síntomas generales. Por este motivo frecuentemente no es reconocida hasta sus estadios tardíos, siguiendo un curso progresivo que conduce al fallo irreversible de la función del órgano y requerimiento de tratamientos sustitutivos. Sin embargo, cronicidad no es sinónimo de irreversibilidad. En algunos casos, ERC es enteramente reversible, ya sea de forma espontánea o con tratamiento, en otros casos, el tratamiento puede causar una regresión parcial del daño renal y mejorar la función².

Las dos causas más prevalentes de ERC son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. Por otro lado, la ERC es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, siendo ésta la complicación más frecuente y la principal causa de fallecimiento de los pacientes.

Marcadores de daño renal tradicionales

Según la guía KDIGO, los marcadores de daño renal son: albuminuria, anormalidades ya sean en el sedimento, debido a desordenes tubulares o aquellas detectadas por histología o imágenes, o historia de trasplante renal.

- **Proteinuria:** puede ser fisiológica (por fiebre, ejercicio, etc.), ortostática o patológica. Dentro de las patológicas hay que considerar que puede provenir por tres causas:
 - Glomerular: ocasionada por una alteración en la permeabilidad y se compone de albúmina y globulinas.
 - Tubular: existe una alteración en los túbulos que no permite que las proteínas de bajo peso molecular (como la β_2 -microglobulina) sean reabsorbidas o degradadas como lo hacen normalmente. Esto se acompaña de albuminuria baja y proteinuria escasa.
 - Por sobrecarga: existe un aumento en la producción de proteínas de bajo peso molecular como las globulinas que hace que se supere la capacidad de reabsorción y sean excretadas.

Fares Taie Instituto de Análisis – Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

Protocolo Estudio Nacional sobre Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica en pacientes que presentan algún factor de riesgo

Fundación ALAC - Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC)

- **Albuminuria:** $\geq 30\text{mg}/24\text{hs}$ es un valor tres veces más elevado que el normal para adultos jóvenes.
- **Anormalidades en el sedimento urinario:** hematuria, cuerpos ovoides grasos, etc.
- **Anormalidades en los electrolitos debido a desórdenes tubulares:** acidosis tubular renal, diabetes nefrogénica insípida, pérdida renal de potasio o magnesio, síndrome de Fanconi, proteinuria sin albuminuria, cistinuria.
- **Anormalidades detectadas por histología o por imágenes:** cicatrices renales, riñones pequeños o quistes renales múltiples y bilaterales que puedan corresponder a enfermedad poliquística.
- **Historia de trasplante renal.**

Nuevos marcadores

Cistatina C es una proteína citoplasmática de bajo peso molecular (13 kDa), producida por la mayoría de las células nucleadas, que funciona como inhibidor de diversas cistein proteasas. Tiene una tasa de producción estable y es removida de circulación por filtración glomerular. En individuos sanos la Cistatina C es completamente reabsorbida y degradada en los túbulos, pero en individuos con problemas renales su nivel en sangre aumenta de 2 a 5 veces el valor normal. A diferencia de la creatinina, no es afectada por procesos inflamatorios, sexo, edad, dieta o estado nutricional. El incremento de la Cistatina C con la edad (>50 años) refleja la reducción natural de la función renal con la edad avanzada.

Protocolo Estudio Nacional sobre Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica en pacientes que presentan algún factor de riesgo

Fundación ALAC - Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC)

Clasificación

Pronóstico de ERC por FG y albuminuria. ²

KDIGO 2012

				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 >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

La clasificación de la enfermedad renal se realiza teniendo en cuenta las guías KDIGO que consideran el filtrado glomerular y la albuminuria del paciente. Basándose en esto, definen cuatro grupos de riesgo:

Ecuación MDRD de 4 elementos

Nuestras sociedades científicas y profesionales nacionales han recomendado que la evaluación de la función del riñón se haga mediante la estimación del índice de filtrado glomerular por fórmula, a partir de la medición de la creatinina plasmática. La fórmula recomendada por nuestras sociedades en los adultos es la MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), en la cual el único parámetro medido es la determinación de la creatinina en sangre, más allá de recientes opiniones sobre la potencial superioridad de la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), particularmente cuando la afectación de la función es leve.

Fares Taie Instituto de Análisis – Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

Protocolo Estudio Nacional sobre Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica en pacientes que presentan algún factor de riesgo

Fundación ALAC - Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC)

No debe ser usada en menores de 18 años ni en mayores de 70, embarazadas, pacientes con enfermedades consuntivas (TBC, HIV, cáncer, desnutrición, etc.) que producen delgadez extrema o personas con tamaños corporales, masa muscular o estatus nutricionales extremos.³

Propósito

Identificar el estado de la función renal en la población que presenta algún factor de riesgo para ERC con la finalidad de intervenir de manera precoz sobre la progresión de la enfermedad.

Justificación

La importancia de la detección precoz de ERC radica en que actualmente es reconocida como un importante problema de Salud Pública, que requiere de un oneroso tratamiento sustitutivo en la fase terminal de la enfermedad asociado a ingresos hospitalarios complejos, disminución de la calidad de vida y mortalidad prematura. Además, existe una fuerte relación con el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares que se constituyen como la principal causa de muerte de ERC. Este es el motivo principal por el cual actualmente todos los esfuerzos se concentran en la detección temprana de la ERC cuyos estadios tempranos tienen en su mayoría un bajo índice de diagnóstico.

Palabras clave

Enfermedad renal crónica – Albuminuria – Índice de filtrado glomerular - MDRD

Objetivo general

Evaluar la prevalencia de enfermedad renal crónica, utilizando las recomendaciones de las guías KDIGO, en pacientes que presentan algún factor de riesgo en las diferentes regiones del país según participación ALAC.

Trabajar coordinadamente con las sociedades de nefrología y los profesionales especialistas locales para derivar los pacientes oportunamente detectados.

Objetivo secundario

- Evaluar el uso de Cistatina C como marcador de daño renal precoz.

Protocolo Estudio Nacional sobre Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica en pacientes que presentan algún factor de riesgo

Fundación ALAC - Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC)

Materiales y Métodos

• Población

Se seleccionaran pacientes que concurren en forma voluntaria a los Laboratorios de ALAC. Se recomienda que los laboratorios participantes reúnan entre 150 a 250 pacientes.

A través de afiches que enuncien la importancia de la Pesquisa de esta enfermedad, se los sensibilizará, y se los invitará a participar de esta Campaña de **Búsqueda de enfermedad renal crónica**, respetando los criterios de Inclusión y exclusión que se describen a continuación.

Criterios de inclusión:

- Diabéticos.
- Hipertensos que no consuman IECA (Flia. de enalapril) o ARA-II(Flia . de losartan)
- Antecedentes de IAM, ACV o arteriopatía periférica.
- Fumadores.
- Consumo crónico de drogas potencialmente nefrotóxicas (ej.: aminoglucósidos, agentes de radiocontraste, vancomicina, litio, ganciclovir, AINEs)⁴ o exposición a metales pesados (ej.: plomo).
- Antecedentes de patologías obstructivas urológicas.
- Antecedentes familiares de enfermedades renales.
- Antecedentes de enfermedades sistémicas que pueden afectar el riñón como LES.
- En los que se detecta proteinuria.
- En los que se detecta hematuria aislada luego de descartarse una causa urológica¹.

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin factores de riesgo⁵
- Mayores de 70 años
- Embarazadas
- Niños (<18 años)

Fares Taie Instituto de Análisis – Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

Protocolo Estudio Nacional sobre Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica en pacientes que presentan algún factor de riesgo

Fundación ALAC - Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC)

- Estados febriles (7 días previos)
- Ejercicio físico (72 hs previas)
- Infecciones del tracto urinario (7 días previos)
- Menstruación (dos días antes y hasta tres posteriores)
- Hipertensos que consuman IECA (Enalapril) o ARA II (Losartán).

• **Método de Selección**

Cada laboratorio deberá designar agentes sanitarios referentes (bioquímico, administrativo y/o técnico) para orientar a los pacientes interesados en participar en la campaña.

Por otro lado, se deberá decidir la opción de estrategia de reclutamiento e informarla para tener registro de ella. Opciones:

A) El referente, a través de una encuesta modelo (Tabla 1), considerará la inclusión y/o exclusión del paciente.

• **El referente, una vez que el paciente es incluido, deberá conciliar que la solicitud de análisis contemple los materiales requeridos. En caso contrario, se le brindará al paciente las indicaciones de toma de muestra.**

Si se cumple las anteriores, el paciente deberá firmar el consentimiento informado (Anexo 1).

B) Recibir a los pacientes a través de pedido médico: Albúmina y Creatinina en muestra aislada de orina, relación de albúmina/creatinina, IFG calculado por MDRD y Creatinina en suero.

Esas peticiones no serán facturadas. La campaña de difusión deberá ser enfocada en primer lugar a los médicos. Para confirmar su inclusión, se realizará la encuesta modelo.

Protocolo Estudio Nacional sobre Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica
en pacientes que presentan algún factor de riesgo

Fundación ALAC - Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC)

Encuesta (Tabla 1)

N° identificación de muestras				
ENCUESTA PREVALENCIA DE ERC				
DATOS PERSONALES				
Nombre:				
Apellido:				
Fecha de nacimiento:				
Ocupación:				
Teléfono:		Celular:		
E-mail:				
ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE (si contesta SI alguna opción, excluir paciente)				
Está embarazada		SI	NO	
Cursó con alguna infección en el tracto urinario en los últimos 7 días		SI	NO	
Realizó ejercicio físico en las últimas 72 hs		SI	NO	
Presentó fiebre en los últimos 7 días		SI	NO	
¿TIENE ANTECEDENTES FAMILIARES O PERSONALES DE LAS SIGUIENTES ENFERMEDADES?				
Hipertensión	SI	NO	PERSONAL - FAMILIAR	
Diabetes	SI	NO	PERSONAL - FAMILIAR	
Enfermedad renal	SI	NO	PERSONAL - FAMILIAR	
Colesterol o triglicéridos elevados	SI	NO	PERSONAL - FAMILIAR	
FUM:				
Peso (kg):				
Altura (m):				
RUTINA DIARIA				
¿Fumó alguna vez?	SI	NO	¿Cuándo fue la última vez?	
¿Consume más de una copa al día de alcohol?	SI	NO	¿Cuántas?	
MEDICACIÓN				
¿Toma algún tipo de medicamento?	SI	NO		
¿Cuál?				
CONCLUSIÓN				
INCLUIDO			EXCLUIDO	

Fares Taie Instituto de Análisis – Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

Protocolo Estudio Nacional sobre Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica en pacientes que presentan algún factor de riesgo

Fundación ALAC - Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC)

Anexo 1.

Prevalencia Enfermedad Renal Crónica

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Buenos Aires, ____ de _____ de 2015.

Nombre Completo: _____ DNI: _____
de ____ años, domiciliado en: _____

Por la presente, consiento a que se me realicen los procedimientos diagnósticos de laboratorio para la detección temprana de enfermedad renal. Autorizo a que se me realice extracción de sangre y análisis de orina, habiéndome explicado detalladamente los riesgos asociados con la extracción de sangre. Estoy notificado de que puedo ser citado nuevamente luego de tres meses para otra toma de muestra si fuera necesario.

He aceptado consciente y libremente la decisión de incluirme en este programa. Tengo el derecho de poder retirarme del Programa en cualquier momento, sin que esto genere ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad de mi atención médica.

Se me ha explicado de manera clara y suficiente y he comprendido que este estudio se refiere a la detección de alguna alteración de la función renal porque presento alguno de los factores de riesgo como diabetes, hipertensión arterial o tener familiar con enfermedad renal.

Estoy informado de cuáles son los beneficios de la detección de la enfermedad renal en forma temprana para poder llevar a cabo las medidas terapéuticas oportunas para el beneficio de mi salud y mi calidad de vida. Como también se me ha explicado que en caso de un resultado positivo, seré recitado para analizar una nueva muestra a los tres meses.

Firma: _____

Aclaración: _____

DNI: _____

Fares Taie Instituto de Análisis – Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

Protocolo Estudio Nacional sobre Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica en pacientes que presentan algún factor de riesgo

Fundación ALAC - Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC)

C) Procedimiento

Etapa Pre Analítica

Tipos de muestras

- Primera orina de la mañana o recolectada al azar (10 mL).
- Suero (2 mL).

Recolección de las muestras

La orina debe recogerse en un frasco preferentemente estéril con tapa hermética para impedir su derramamiento y contaminación. Realizar una higiene de los genitales externos con agua y jabón. En el caso de las mujeres, luego de la higiene, colocarse un tapón vaginal. Al orinar, eliminar el primer chorro en el inodoro, recoger el chorro medio, descartando la última porción de orina. Remitir inmediatamente al laboratorio. De no ser posible, mantenga la muestra en la heladera, por un tiempo no mayor a dos horas.

La muestra de orina es estable durante siete días entre 2-8 °C. En el caso de necesidad de congelar la muestra se recomienda hacerlo a temperaturas ≤ -70 °C y no a -20°C. Se sugiere utilizar muestras frescas para la medición confiable de la albúmina en la orina.⁶

En el caso de las muestras de suero, se recomienda su recolección con ocho horas de ayuno. La muestra deberá ser centrifugada dentro de las dos horas y conservada entre 2-8 °C hasta siete días.

Etapa Analítica

En las muestras de suero se analizará la creatinina y se estimará el índice de filtrado glomerular (FG) a través de la fórmula MDRD. En la muestra de orina, la concentración de albumina y creatinina.

Las muestras serán analizadas en equipos Roche Modular P.

En las muestras de suero seleccionadas, según el criterio descrito a continuación, se medirá también Cistatina C:

Criterios de selección de pacientes para medir Cistatina C

Se seleccionarán según los valores observados en FG-MDRD:

Fares Taie Instituto de Análisis – Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

Protocolo Estudio Nacional sobre Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica en pacientes que presentan algún factor de riesgo

Fundación ALAC - Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC)

- FG-MDRD \geq 80 mL/min (n=200 pacientes) GRUPO CONTROL NEGATIVO
- FG-MDRD 60- 79 mL/min (Todos los pacientes)
- FG-MDRD $<$ 60 mL/min (n=200 pacientes) GRUPO CONTROL POSITIVO
- TODOS LOS DIABÉTICOS: *la detección temprana de la nefropatía diabética es indudablemente beneficiosa para poder instaurar un tratamiento temprano. CysC tiene una correlación igual o mejor que la creatinina con IFG, hecho demostrado en todos los estudios que compararon su utilidad en la detección temprana de la falla renal en pacientes diabéticos. CysC tiene un mayor "producto" (sensibilidad x especificidad) en detectar IFG entre 75- 90 ml/min/1,73m², aunque su valor diagnóstico no es mejor que la creatinina en detectar IFG menores de 60 ml/min/1,73 m². Por lo tanto, CysC parece ser un marcador útil en la población diabética para la detección de nefropatía temprana.*

TENER EN CUENTA QUE LAS ÚNICAS INFLUENCIAS QUE TIENE LA CISTATINA C SON:

- *LAS ALTAS CONCENTRACIONES DE GLUCOCORTICOIDES: EL AUMENTO DE LA CONCENTRACIÓN DE CISTATINA ES DOSIS DEPENDIENTE Y SE VIO QUE TIENE UN IMPACTO PEQUEÑO EN LA ESTIMACIÓN DEL IFG EN PACIENTES CON DOSIS BAJAS O MODERADAS DE GLUCOCORTICOIDES.*
- *HIPERTIROIDISMO: SE OBSERVA ELEVACIÓN EN LA CONCENTRACIÓN. SE SUGIERE QUE SE DEBE EVALUAR LA FUNCIÓN TIROIDEA EN ESTUDIOS DISEÑADOS PARA VALIDAR INSTRUMENTOS DE DIAGNÓSTICO UTILIZANDO LA CONCENTRACIÓN DE CISTATINA C¹⁰.*

Principio de los métodos:

- Nombre reactivo: ALB 2 (Roche)
 - Método: inmunoturbidimetría
- Nombre del reactivo: Creatinina (Roche)
 - Método: Jaffe cinético compensado

Fares Taie Instituto de Análisis – Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

Protocolo Estudio Nacional sobre Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica en pacientes que presentan algún factor de riesgo

Fundación ALAC - Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC)

- Nombre del reactivo: Cystatin C (Wiener)
 - Método: inmunoturbidimetría
 - Valores de referencia: adultos: 0,56 – 1,02 mg/l
 - Linealidad: 0,1 – 10 mg/l

Controles de calidad:

- Internos: BIORAD – ROCHE
- Externos: PROGBA – PEEC – DGKL

Etapas Post Analíticas

El Laboratorio efector deberá comunicar a los laboratorios en forma sistemática, y con celeridad, los resultados de las muestras derivadas.

Se creará un perfil con código propio para el envío de los resultados a los laboratorios participantes.

- En caso de ser positiva la muestra de orina Se debe recitar al paciente para repetir la determinación luego de **tres meses** de la primera muestra.
- En caso de dos resultados positivos Se derivará a médico especialista.
- En caso de un resultado positivo y uno negativo Se considerará negativo. **Se sugiere repetir este estudio en seis meses de acuerdo a criterio médico.**

Protocolo Estudio Nacional sobre Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica en pacientes que presentan algún factor de riesgo

Fundación ALAC - Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC)

Bibliografía

- Guía de práctica clínica sobre prevención y detección precoz de la enfermedad renal crónica en adultos en el primer nivel de atención. Programa nacional de garantía de calidad de la atención médica. Dirección de calidad de los servicios de salud. Marzo 2010.
- Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. KDIGO 2012.
- Documento multidisciplinario para la detección precoz de enfermedad renal crónica. FBA, SAN, ABA.
- Drogas Nefrotóxicas. Morales J. Rev. Med. Clin. Condes – 2010; 21 (4) 623-628.
- Screening, monitoring and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease. American Collage of Physicians. Octubre 2013.
- Consenso: implicanciaa de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. FBA, SAN, ABA, CUBRA. Agosto 2013.
- Prevalence of chronic kidney disease and associated factors among the Chinese population in Taian, China.
- Glassock R. "Screening for CKD with eGFR: doubts and dangers". American Society of Nephrology. Clin J Am Soc. Nephrol 3: 1563-1568, 2008.
- Instrucciones de uso. Cistatina C (CYSC). Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
- Séronie-Vivien S. y col. "Cystatin C: current position and future prospects". Clin Chem Lab Med 2008; 46(12): 1664-1686.

Autores

Dr. Aranda, C.; Dr. Aymard, A.; Dr. Chavéz, C.; Dra. Ibañez, N; Dr. Letjman, N.; Dra. Louzán, S.; Dr. Maccalini, G.; Dr. Piaggio, R.; Dr. Suárez, R.; Dra. Vanden Ryn, R.