



X Jornadas Bioquímicas
Provinciales

Neuquén - 2018

Marcadores Precoces de Enfermedad Renal Crónica. Algunos aspectos de la preanalítica



Graciela Pennnacchiotti

Dra. En Bioquímica

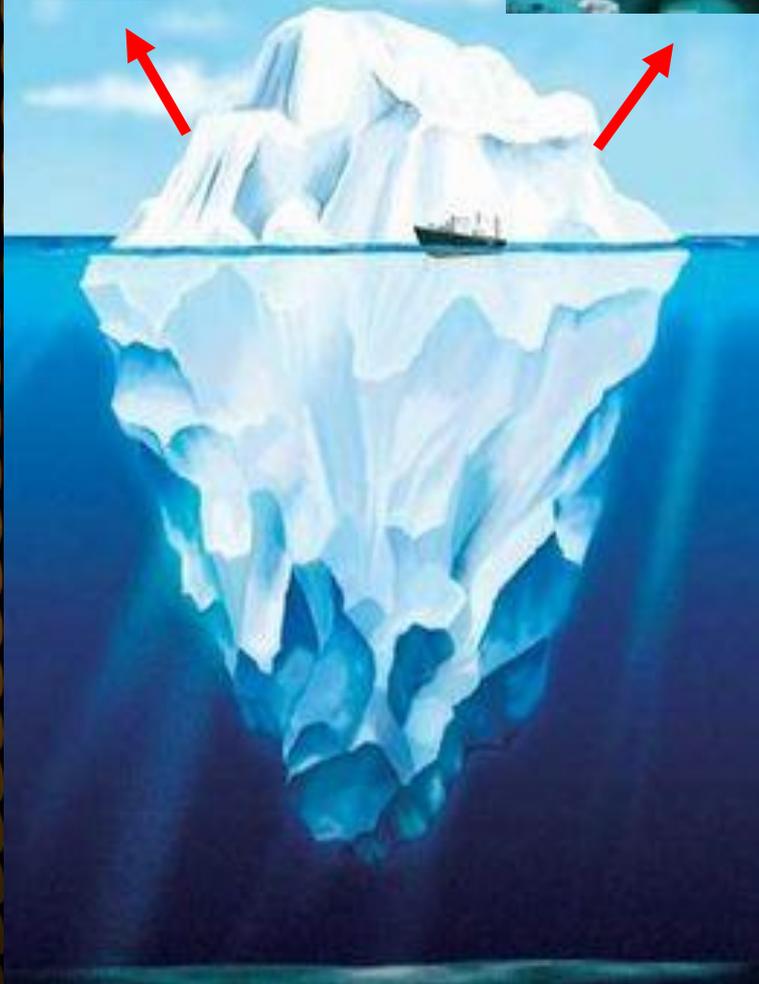
Especialista en Bioquímica Clínica

Especialista en Gestión en Salud y Calidad en Bioquímica

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA





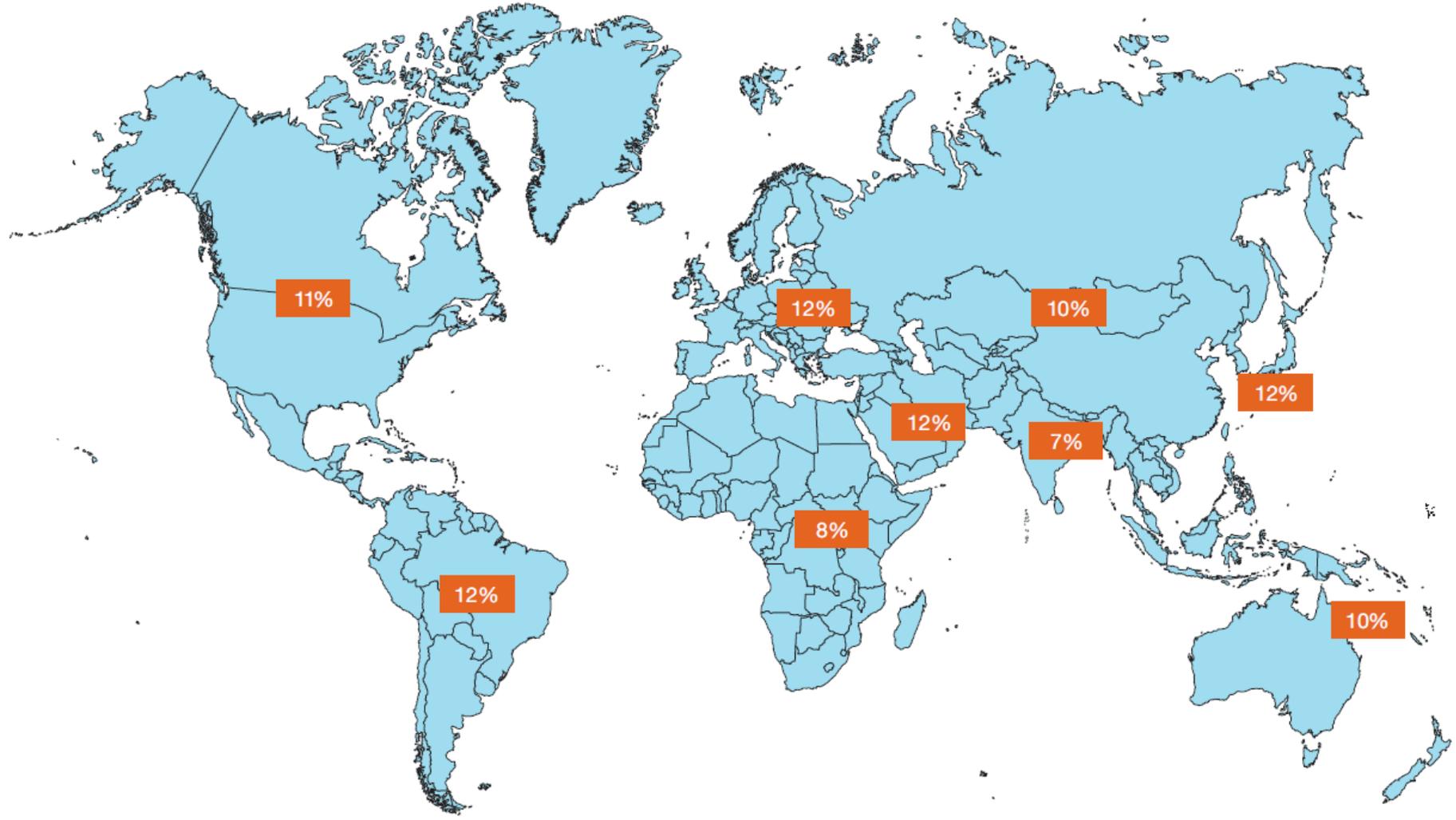


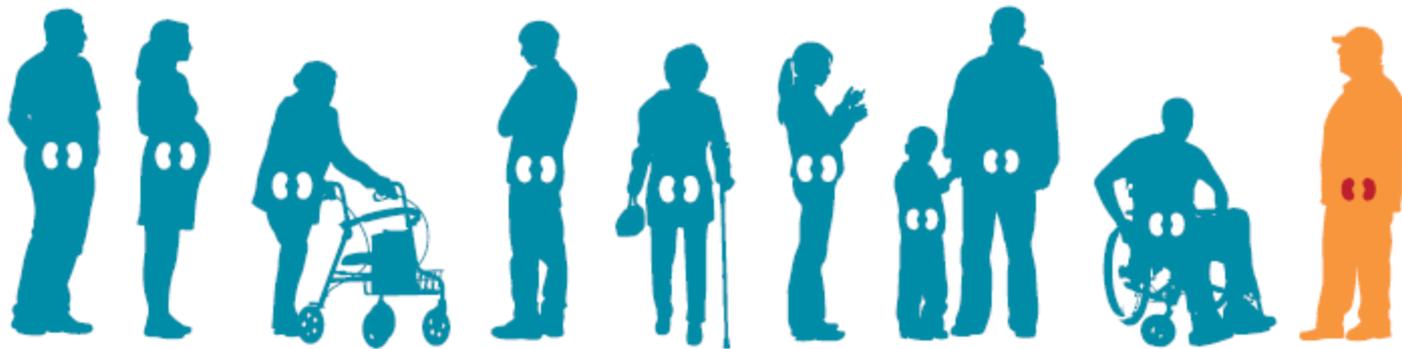
ENFERMEDAD PREVALENTE

(16,8% DE LOS INDIVIDUOS MAYORES 20 AÑOS)

*FRECUENTEMENTE NO RECONOCIDA
POR EL EQUIPO DE SALUD NI POR LOS
PACIENTES QUE LA PADECEN*

*YA QUE PERMANECE ASINTOMÁTICA HASTA
ESTADÍOS AVANZADOS*





0,2 TTO RENAL SUSTITUTIVO

ERT

ERC

ENFERMEDAD INICIAL
PROTEINURIA
ALBUMINA URINARIA
FG < 90 ml/min
ANCIANOS
HTA
DIABETICOS
ECV

INDIVIDUOS CON RIESGO AUMENTADO

11%

10.8 %

ERC se define por anomalías en la estructura o la función del riñón, presente durante 3 meses con implicancias en la salud

CRITERIOS DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Marcadores de daño renal (≥ 1 durante 3 meses)

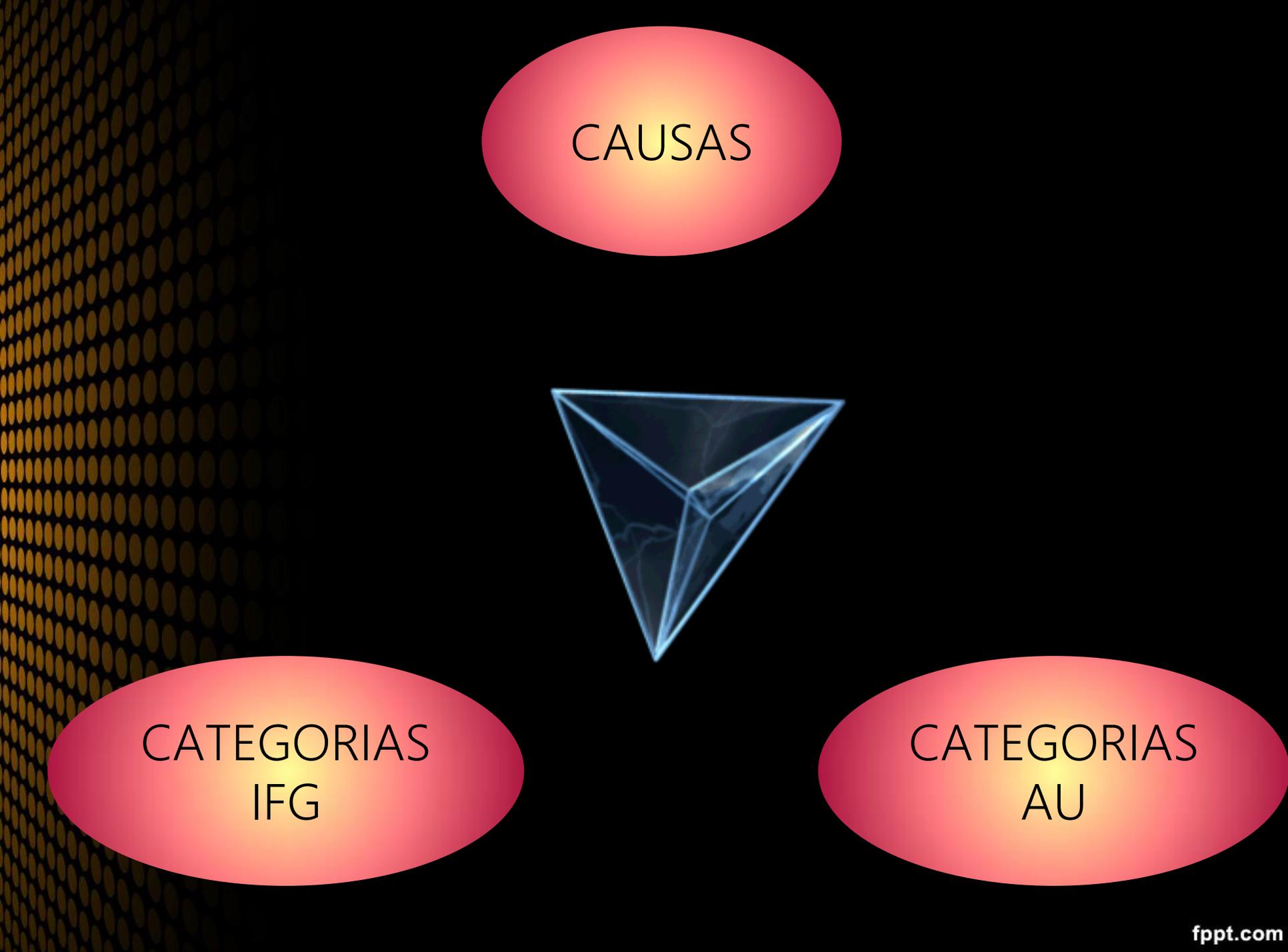
- Albuminuria (ACR ≥ 30 mg/g)
- Anormalidades en el sedimento
- Anormalidades de electrolitos u otros debido a desórdenes tubulares
- Anormalidades detectadas por imágenes
- Historia de trasplante renal

VFG disminuida (durante 3 meses)

VFG < 60 mL7min por 1,73 m² (categorías G3a-G5)

Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, 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.

Guía de Práctica Clínica sobre Prevención y Detección Precoz de Enfermedad Renal Crónica en Adultos en el Primer Nivel de Atención. Ministerio de Salud. Argentina. 2010



CAUSAS

CATEGORIAS
IFG

CATEGORIAS
AU

MARCADORES BIOQUIMICOS

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: 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	Green	Yellow	Orange
	G2	Mildly decreased	60-89	Green	Yellow	Orange
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Yellow	Orange	Red
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Orange	Red	Red
	G4	Severely decreased	15-29	Red	Red	Red
	G5	Kidney failure	<15	Red	Red	Red

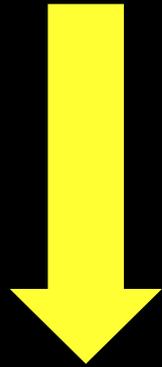
Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

FUNCIÓN

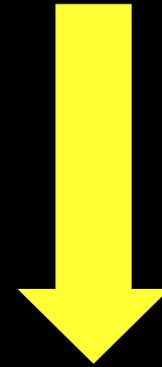
DAÑO

**MARCADORES
DE DAÑO**

**MARCADORES
DE FUNCION**



AU



IFG



Creatinina

Albuminuria

Proteinuria



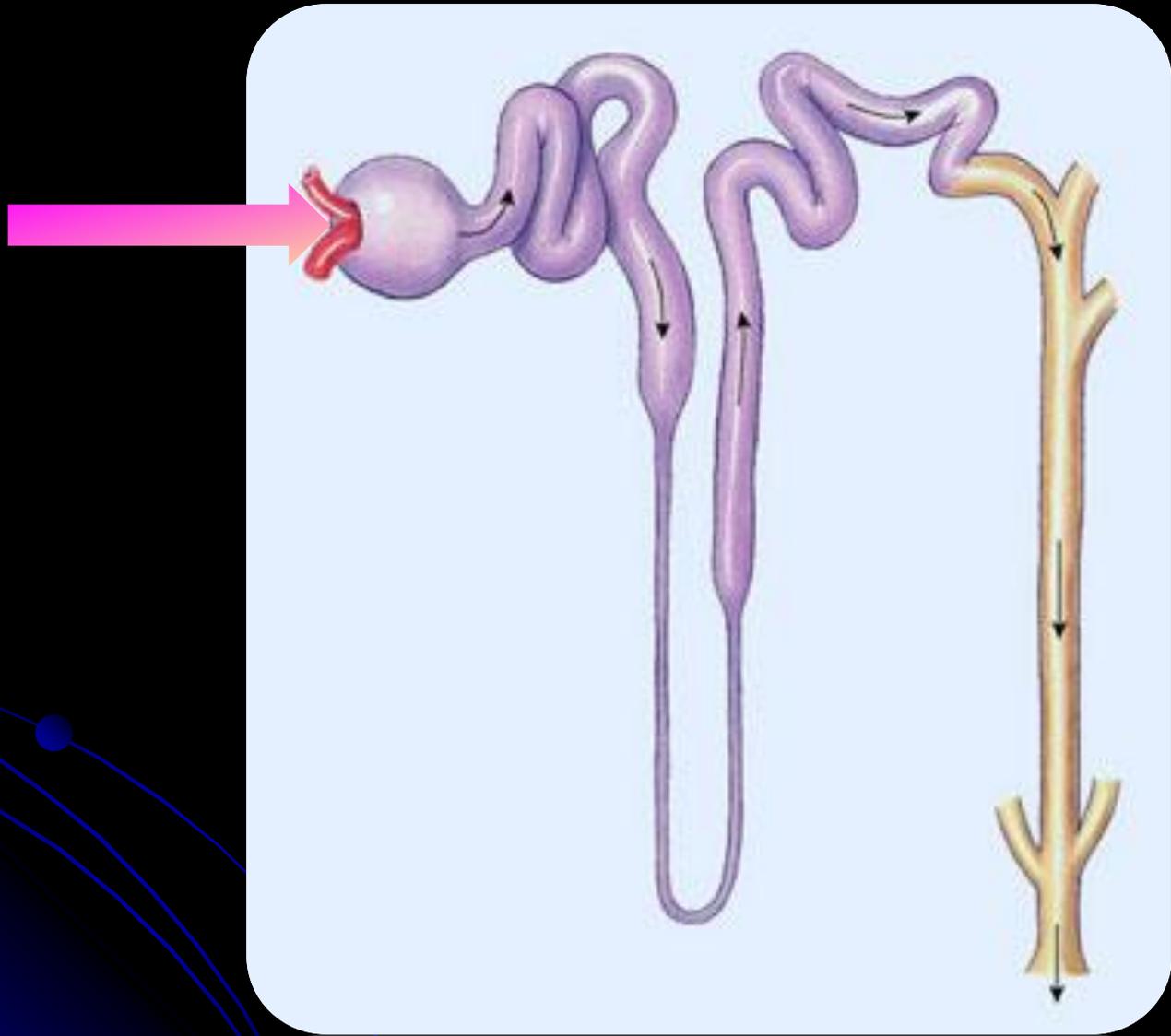
Función renal: cómo?

Índice de
Filtración
Glomerular

Creatinina???



Cistatina



FUNCIÓN RENAL: cómo?

IFG

Índice de Filtración Glomerular

VFG

MEDIR

CALCULAR

Marcadores
exógenos

Marcadores
endógenos

Ecuaciones

FUNCIÓN RENAL: cómo?

IFG

MEDIR

CALCULAR

Marcadores
exógenos

Marcadores
endógenos

✓DEPURACIÓN O CLEARANCE DE CREATININA

✓CISTATINA C

✓NO USAR CREATININA COMO MARCADOR DE FUNCIÓN

VARIABLES PREANALITICAS

CREATININA

ORINA DE 24 h



ClCr corregido

VARIABLES PREANALITICAS

CREATININA

ORINA DE 24 h

CREATININA

o Lo que trae el paciente

- ✓ Edad
- ✓ Sexo
- ✓ Dieta
- ✓ Hábitos corporales
- ✓ Medicamentos
- ✓ Enfermedades (diabetes, gota, etc)

FACTORES QUE AFECTAN LA GENERACIÓN DE CREATININA

Factor	Effect on Serum Creatinine
 Aging	Decreased
 Female sex	Decreased
 Race or ethnic group†	
Black	Increased
Hispanic	Decreased
Asian	Decreased
Body habitus	
Muscular	Increased
Amputation	Decreased
Obesity	No change
Chronic illness	
Malnutrition, inflammation, deconditioning (e.g., cancer, severe cardiovascular disease, hospitalized patients)	Decreased
Neuromuscular diseases	Decreased
Diet	
Vegetarian diet	Decreased
Ingestion of cooked meat	Increased

FACTORES QUE AFECTAN LA DETERMINACION DE CREATININA

Interferent	Concentration	Measured Bias (µmol/L)	
		Jaffe Rate Blank Method	Enzymatic Method
Vitamina C			
Pyruvate	2 mmol/L	+ 31	n.s.
Albumin	40 g/L	+ 11	n.s.
Glucemia			
Creatine	2 mmol/L	+ 16	n.s.
Bilirubin ditaurate	500 µmol/L	- 18	-11
Haemoglobin F	10 g/L	- 66	n.s.
Haemoglobin adult	10 g/L	n.s.	n.s.
Acetoacetate	2 mmol/L	n.s.	n.s.
Intralipid	12 g/L triglyceride	n.s.	n.s.
DOPAMINA			
Cephalosporins		Variable (see below)	
Paciente bajo terapia con antibióticos			



CREATININA

o Calidad de la muestra

- ✓ Hemólisis
- ✓ Lipemia

CALIDAD EN LA FASE PREANALÍTICA Y DETERMINACIÓN DE CREATININA: ¿LA INTERFERENCIA POR HEMÓLISIS ES MÉTODO DEPENDIENTE?

124



Autores: Unger, G; Ruiz, G; Santamarina, RS; Stupniki, KM; Pennacchiotti, GL.
Cátedra de Bioquímica Clínica I
Universidad Nacional del Sur
San Juan 670 (8000) Bahía Blanca, Argentina.
E-mail: grapen@uns.edu.ar.



HOSPITAL MUNICIPAL
de AGUDOS
Dr. LEONIDAS LUCERO

INTRODUCCIÓN

La hemólisis es un factor común de interferencia en química clínica (interferencia espectral, reacción cruzada, aumento de la concentración de ciertos analitos, dilución de otros). Los fabricantes de reactivos deberían informar si la hemólisis interfiere en sus métodos y la concentración interferente de hemoglobina libre, y los bioquímicos deberían verificar lo reportado por los fabricantes en sus sistemas de medición. Dado que la hemólisis es un error preanalítico muy frecuente y considerando que la correcta medición de creatinina es fundamental para la evaluación de la función renal

CONCLUSIONES

En la determinación de creatinina con el método Enzimático no se detectó interferencia significativa por hemoglobina y con el método Jaffé-cinético se evidenció interferencia significativa positiva a menor concentración de hemoglobina que lo informado. La interferencia por hemoglobina debe verificarse en cada laboratorio, la comparación con una escala colorimétrica de hemólisis sería útil para optimizar el rechazo o aceptación de muestras hemolizadas.

VARIABLES PREANALITICAS

CREATININA

ORINA DE 24 h

INDICADORES DE CALIDAD

- Recuperación de ácido p-aminobenzoico

Hombres: 20-25 mg/kg/24 h

Mujeres: 15-20 mg/kg/24h

WALSER

ELLAM

IX

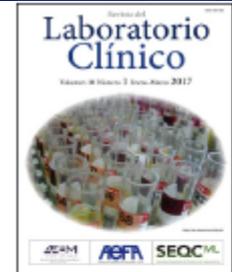
SUIZA

FÓRMULA (mg/24h)	HOMBRES	MUJERES
Walsler (CrW)	$= (28.2 - 0.172 \times \text{edad}) \times \text{peso}$	$= (21.9 - 0.115 \times \text{edad}) \times \text{peso}$
Ellam (CrE)	$= 1307.3 + (23.1 \times \text{edad}) - (0.3 \times \text{edad}^2)$	$= 1051.3 + (5.3 \times \text{edad}) - (0.1 \times \text{edad}^2)$
Ix (CrI)	$= 879.89 + (12.51 \times \text{peso}) - (6.19 \times \text{edad})$	$= 879.89 + (12.51 \times \text{peso}) - (6.19 \times \text{edad}) - 379.42$
Suiza (CrS)	$= (266.16 - 2.33 \times \text{IMC} + 0.66 \times \text{edad} - 0.017 \times \text{edad}^2) \times \text{peso} \times 0.113$	$= (266.16 - 47.71 - 2.33 \times \text{IMC} + 0.66 \times \text{edad} - 0.017 \times \text{edad}^2) \times \text{peso} \times 0.113$

El dilema de la orina de 24 h

Revista del Laboratorio Clínico

www.elsevier.es/LabClin



ORIGINAL

Calidad en la etapa preanalítica: evaluación de dos estrategias para verificar la correcta recogida de orina de 24 horas

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

Rev Lab Clin. 2018;11(2):79-86

Tabla 1 Excreción urinaria de creatinina estimada para adultos según las 2 estrategias

EUC (mg/kg/24h)	Hombres	Mujeres
IR poblacional (estrategia-IR)	20-25	15-20
Fórmula S (estrategia-S)	$(266,16 - 2,33 \times \text{IMC} + 0,66 \times \text{edad} - 0,017 \times \text{edad}^2)/8,84$	$(266,16 - 47,71 - 2,33 \times \text{IMC} + 0,66 \times \text{edad} \times 0,017 \times \text{edad}^2)/8,84$

EUC: excreción urinaria de creatinina; IMC: índice de masa corporal; IR: intervalo de referencia; S: Swiss Survey on Salt Group.

En este trabajo la estrategia-S demostró un mejor desempeño que la estrategia-IR, en la clasificación de muestras de orina-24h como bien y mal recogidas por pérdida de la última micción. Los resultados obtenidos evidenciaron que aplicando la estrategia-S es casi 10 veces más probable que una muestra mal recogida se clasifique como tal; en cambio, aplicando la estrategia-IR la probabilidad de dicha clasificación es mucho menor, aproximadamente 2 veces.

Función renal: cómo?

Índice de
Filtración
Glomerular

Creatinina???



Cistatina

1. FUNCIÓN RENAL: Cómo?

IFG

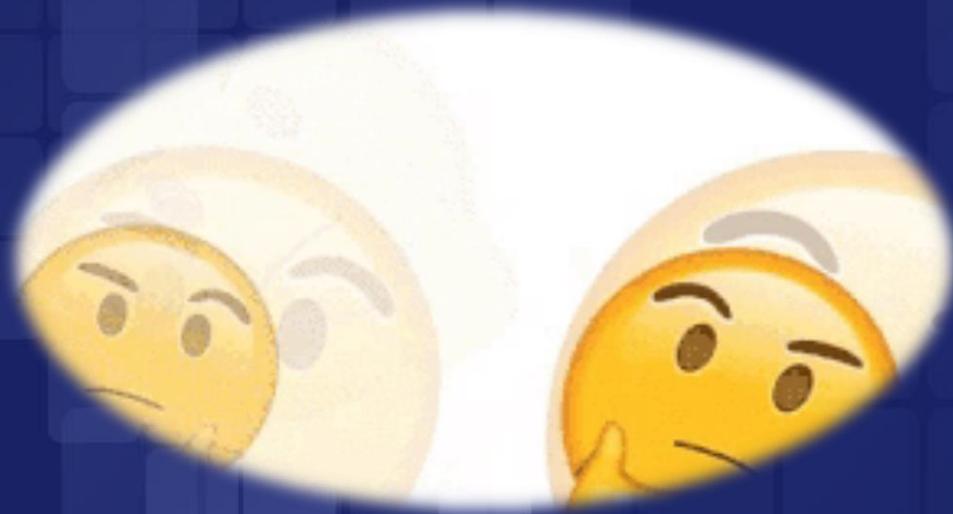
MEDIR

CALCULAR

Ecuaciones

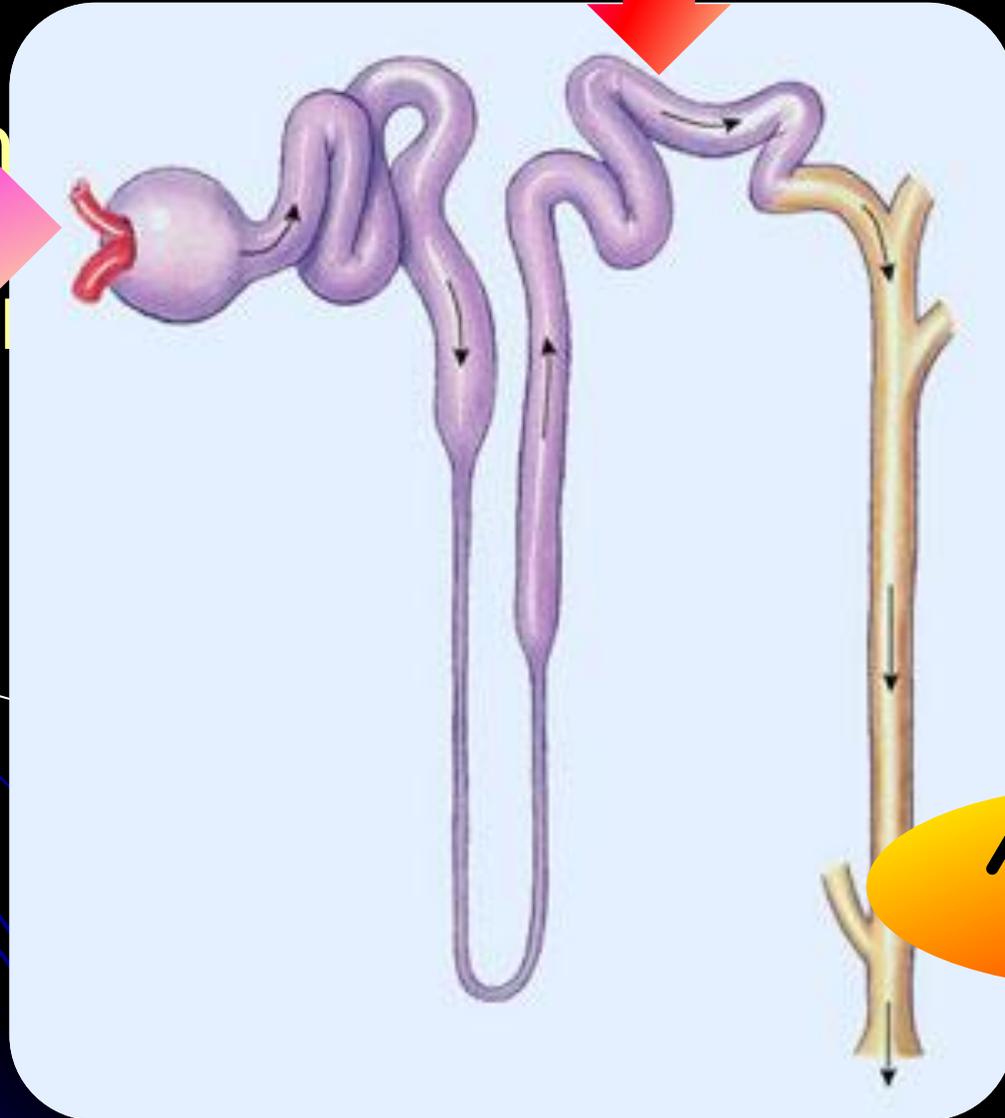
- ❖ Cockroft Gault
- ❖ MDRD
- ❖ CKDEPI - creatinina
- ❖ CKDEPI - cistatina
- ❖ etc
- ❖ etc

POR QUÉ USAR FÓRMULAS?



Clearance o fórmulas?

Cr orin
Cr suer



↑ CrU

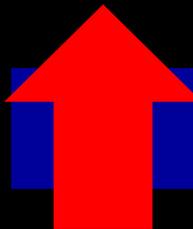
CLEARANCE DE CREATININA



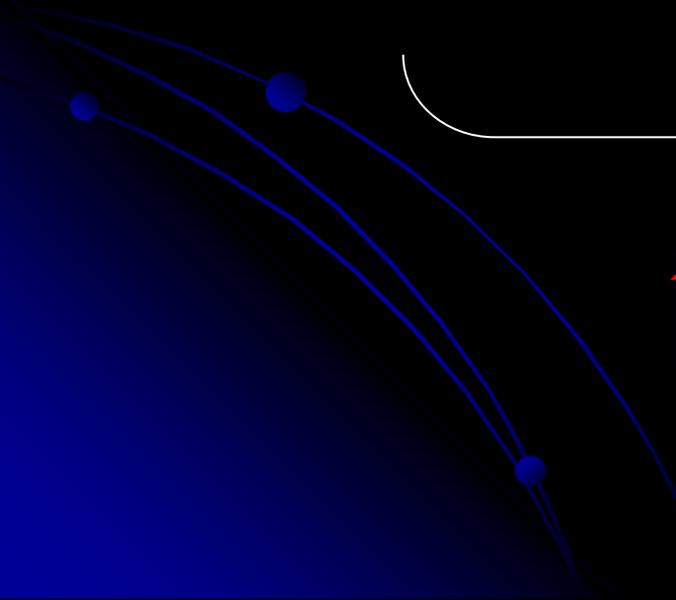
Cr orina (mg/dl)

Cr suero (mg/dl)

x VMU (ml/min)



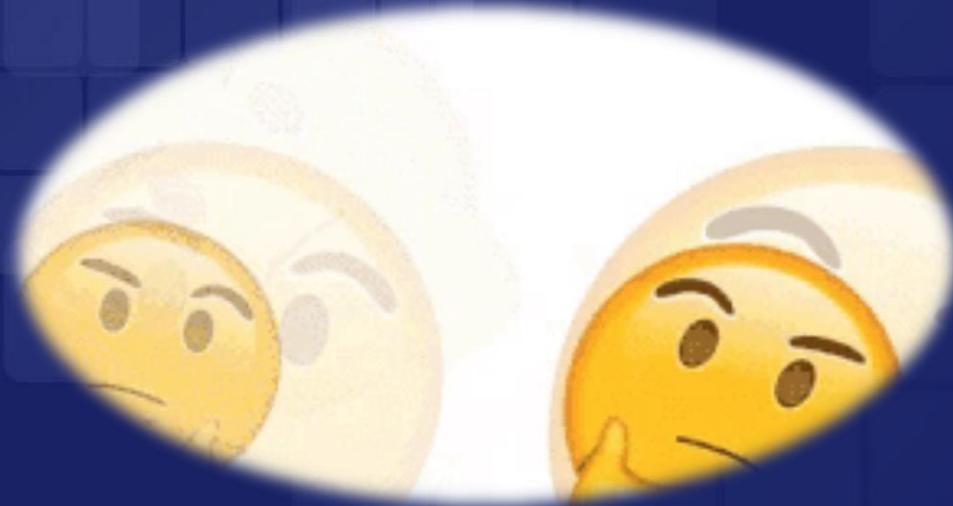
ClCr



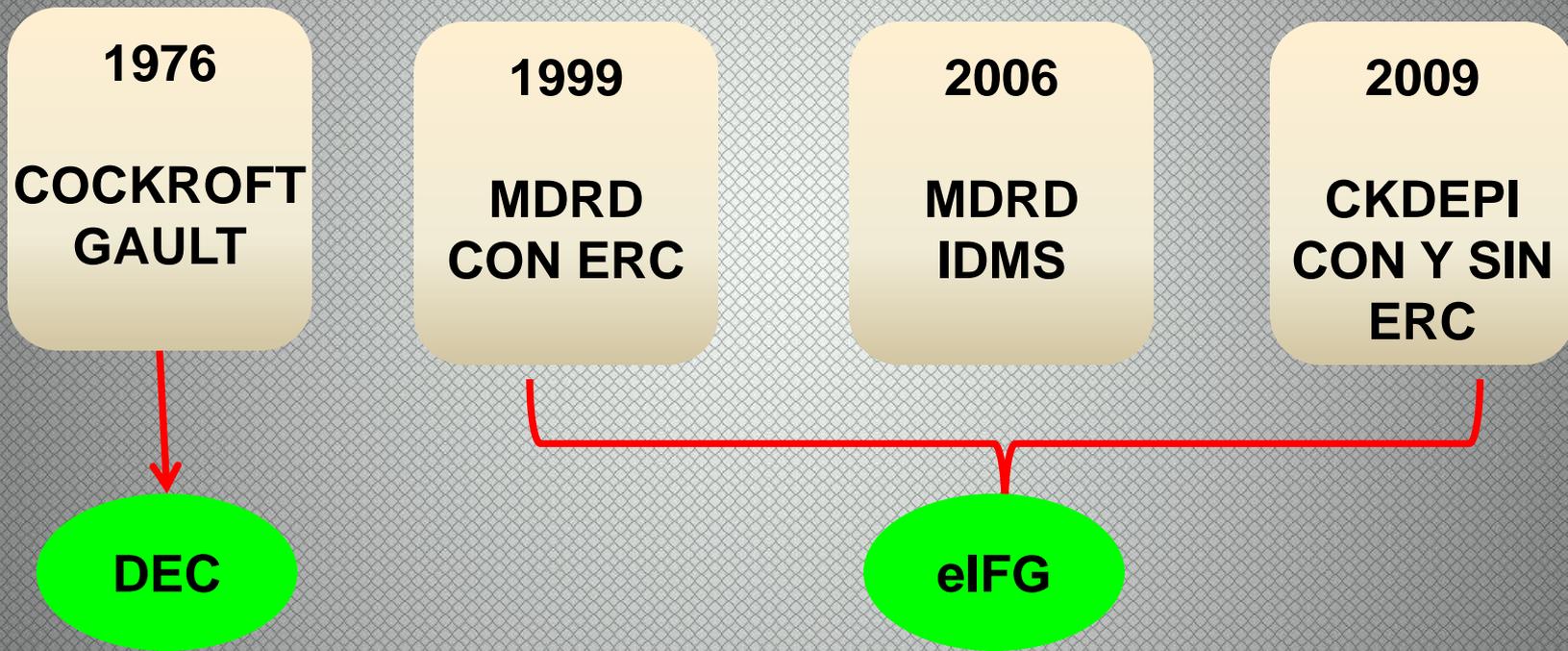


**El clearance de creatinina sobreestima
la VFG**

QUÉ FORMULAS USAR?



3. EVOLUCIÓN DE LAS FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN



3. EVOLUCIÓN DE LAS FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN



COCKCROFT-GAULT

Fórmula de Cockcroft-Gault

SE DESACONSEJA EL USO DE LA ECUACIÓN DE COCKROFT GAULT PARA LA ESTIMACIÓN DEL IFG

- ✓ Los valores no se ajustan por superficie corporal .
- ✓ Una comparación a valores normales de clearance de creatinina requiere medición de altura, cálculo de la superficie corporal y ajuste a 1.73 m²
- ✓ Estima DCE  Sobreestima IFG
- ✓ Esta estimación aumenta con el peso

16 March 1999

Volume 130

Number 6

Annals of Internal Medicine**A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation**

Andrew S. Levey, MD; Juan P. Bosch, MD; Julia Breyer Lewis, MD; Tom Greene, PhD; Nancy Rogers, MS; and David Roth, MD, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group*

$$\text{IFG} = 186 \times (\text{Cr})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203}$$

En 2006 con la estandarización del ensayo de creatinina serica:

$$\text{IFG} = 175 \times (\text{Cr es})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203}$$

- x 0,742 si son mujeres
- x 1,212 si son de raza negra

Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

ARTICLE

Annals of Internal Medicine

A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate

Andrew S. Levey, MD; Lesley A. Stevens, MD, MS; Christopher H. Schmid, PhD; Yaping (Lucy) Zhang, MS; Alejandro F. Castro III, MPH; Harold I. Feldman, MD, MSCE; John W. Kusek, PhD; Paul Eggers, PhD; Frederick Van Lente, PhD; Tom Greene, PhD; and Josef Coresh, MD, PhD, MHS, for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)*

Ann Intern Med. 2009;150:604-612.

www.annals.org

$$\text{IFG (Cr} \leq 0.70) = 144 \times (\text{Cr es}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{-\text{edad}}$$

$$\text{IFG (Cr} > 0.70) = 144 \times (\text{Cr es}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{-\text{edad}}$$

$$\text{IFG (Cr} \leq 0.90) = 141 \times (\text{Cr es}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{-\text{edad}}$$

$$\text{IFG (Cr} > 0.90) = 141 \times (\text{Cr es}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{-\text{edad}}$$

CUANDO NO USAR MDRD NI CKDEPI?

- En menores de 18 años
- Individuos con concentraciones inestables de Crs (embarazadas, hospitalizados, ERA)
- Personas con cambios extremos en la masa muscular o en la dieta (amputados, parapléjicos, obesos, desórdenes neuromusculares, malnutrición, vegetarianos o con suplementos de creatina), $18 \leq \text{BMI} \leq 35 \text{ kg/m}^2$
- Pacientes con enfermedades consuntivas (TBC, HIV, cáncer)

“La ecuación no ha sido validada en pacientes mayores a 70 años, pero elFG por MDRD puede ser una herramienta útil para esos pacientes”

<http://nkdep.nih.gov/lab-evaluation/gfr/estimating.shtml>

y... qué elijo????



CUAL ELEGIR?



Lo

a

perfo

como

mayores a 60 mil/mm

2. DEPURACIÓN VS ESTIMACIÓN MATEMÁTICA

• DEPURACIÓN ENDÓGENA DE CREATININA

- + SOBREENESTIMACIÓN DE LA VELOCIDAD DE FILTRACIÓN GLOMERULAR
- + LA RECOGIDA DE ORINA DE 24 Hs
- + DEBE CORREGIRSE POR SUPERFICIE CORPORAL

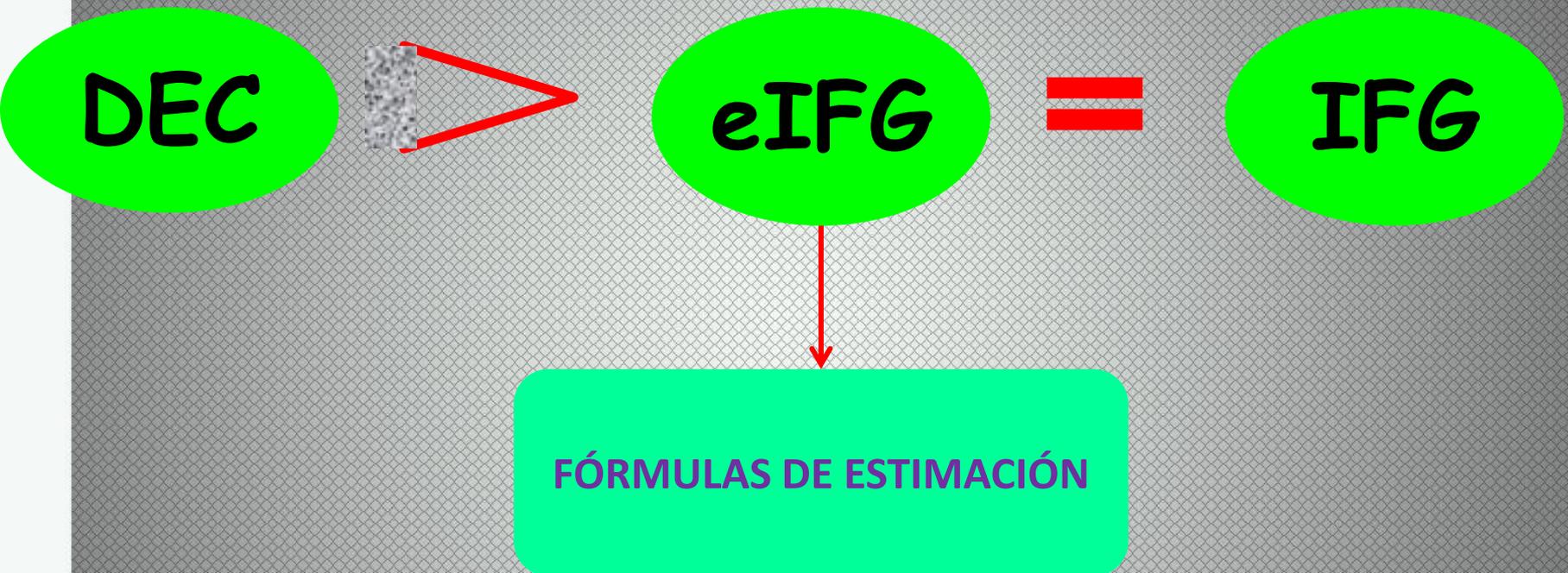


ESTIMACIÓN DEL IFG (eIFG)

- + NO SOBREENESTIMA VFG
- + SE PRESCINDE DE LA ORINA DE 24 HS



2. DEPURACIÓN VS ESTIMACIÓN MATEMÁTICA



Función renal

IFG

Creatinina???



Cistatina

Por qué la cistatina sería un buen indicador de VFG?

SE FILTRA
TOTALMENTE

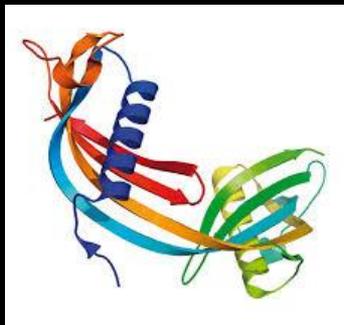
SE REABSORBE
TOTALMENTE Y
SE METABOLIZA
EN LOS TÚBULOS

NO SE SECRETA

VELOCIDAD DE
GENERACIÓN
CONSTANTE

CISTATINA

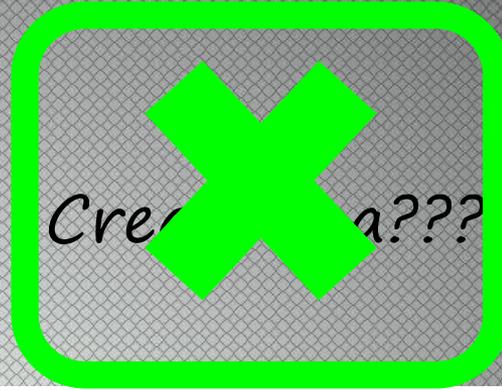
Se recomienda agregar cistatina en aquellos pacientes adultos con VFG: 45-59 mL/min sin otros marcadores de daño



KDIGO 2013

Función renal

Clearance
de
creatinina



Cistatina

LA MISMA CREATININA SÉRICA: VFG MUY DIFERENTE



RAZA NEGRA
22 AÑOS



RAZA BLANCA
58 AÑOS



RAZA BLANCA
80 AÑOS

CREATININA SÉRICA

1.20 mg/dL

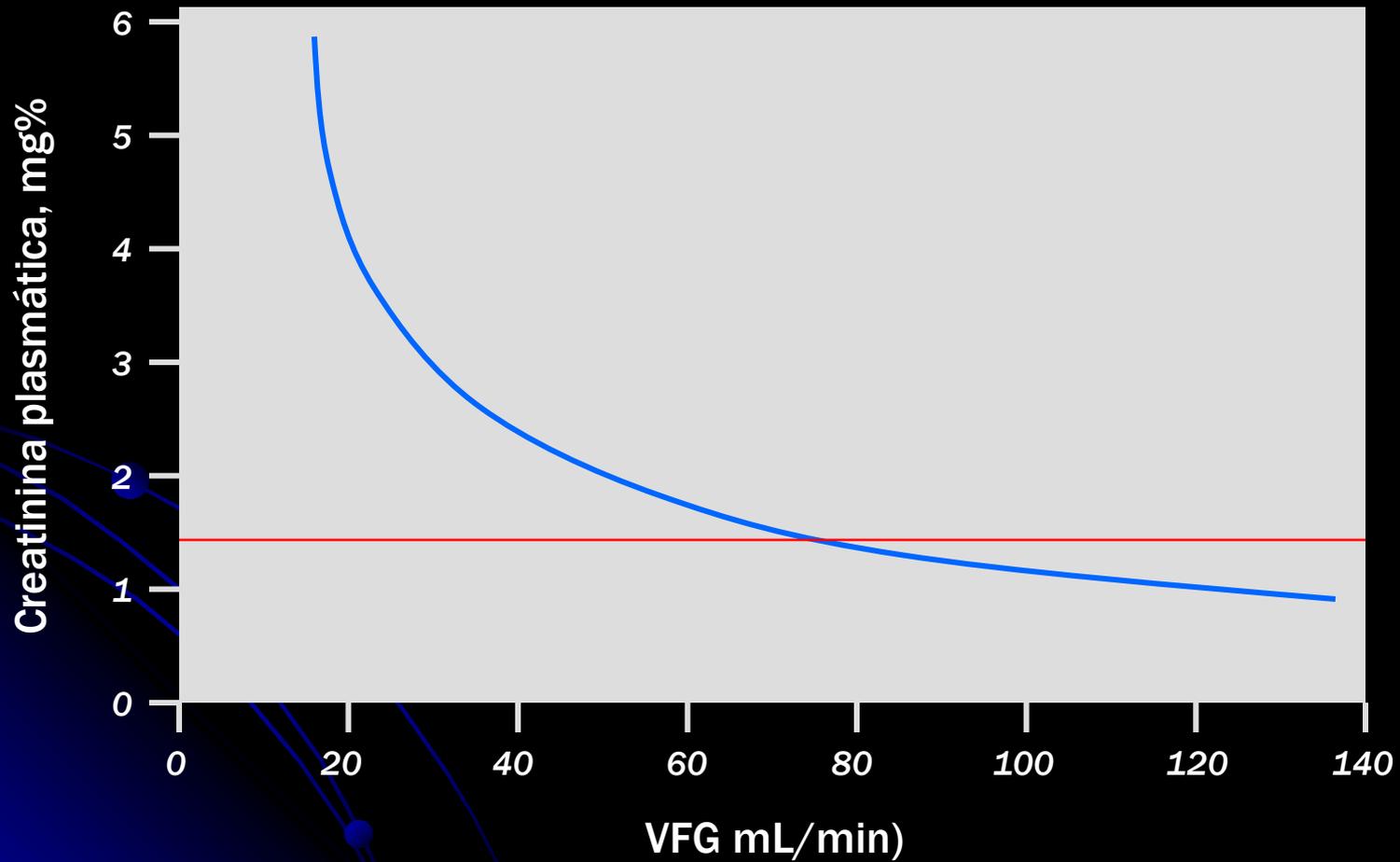
1.20 mg/dL

1.20 mg/dL

VFG ESTIMADA POR MDRD

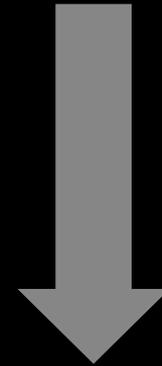
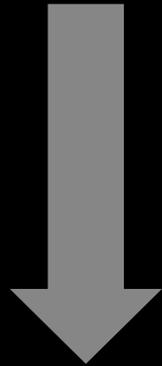
FUNCIÓN RENAL

Relación entre la concentración de creatinina y VFG



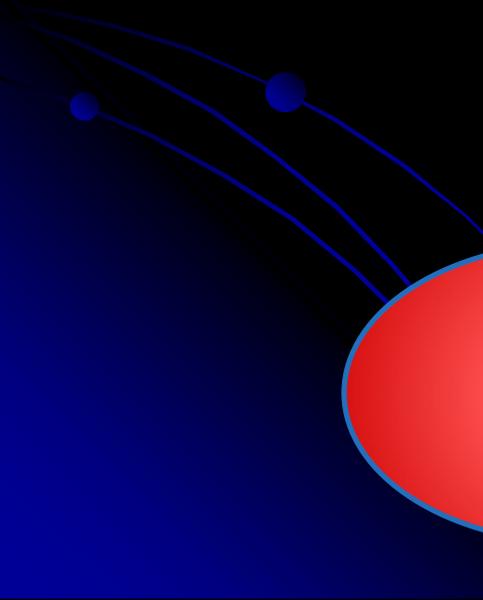
**MARCADORES
DE DAÑO**

**MARCADORES
DE FUNCION**



AU

IFG



AU

iiNo se dice
MICROALBUMINURIA se
dice ALBUMINURIA O
ALBÚMINA URINARIA
!!!!!!



ALBUMINURIA. Definición

**INCREMENTO SUBCLÍNICO Y PERSISTENTE DE
LA EXCRECIÓN URINARIA DE ALBÚMINA**

ALBÚMINA URINARIA. Valores de referencia

Categoría	Albuminuria/creatininuria (mg/g)	Orina de 24 hs (mg/24hs)
Normal o levemente aumentada	<30	<30
Moderadamente aumentada	30-300	30-300
Severamente aumentada	> 300	> 300

ALBUMINURIA. Valores de referencia

RAC (mg /g)

Albuminuria

H 17 -250

M 25 -355

**Valores menores a 30 mg/g
podrían ser clínicamente
relevantes**

ALBUMINURIA MARCADOR DE RIESGO DE:

- **PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**
- **MORBI-MORTALIDAD CARDIOVASCULAR**

ALBUMINURIA. Aspectos críticos de su determinación

Una de las limitaciones más importantes en la evaluación de este analito es su elevada variabilidad biológica.

CV intraindividual	CV interindividual
36,0 %	55,0 %

Dos RESULTADOS POSITIVOS de **tres** muestras de orinas recolectadas en un período de 3 a 6 meses.
Habiendo excluido condiciones que puedan invalidar la prueba

ALBUMINURIA. Aspectos críticos de su determinación

Condiciones que afectan la determinación de albúmina urinaria

Paciente

- Actividad física intensa
- Hora del día
- Posición verical (proteinuria ortostática)
- Sobrecarga salina o proteica
- Estado de ayuno
- Estado de hidratación
- Estados inflamatorios
- Síndrome febril agudo
- Insuficiencia renal
- Mal control de la diabetes
- Presión arterial elevada
- Consumo excesivo de alcohol
- Condiciones que aumentan la permeabilidad vascular (ej septicemia)
- Hematuria
- Contaminación de orina con flujo vaginal o secreción uretral
- Infección urinaria sintomática

INVALIDAN LA PRUEBA

ALBUMINA URINARIA. Variables preanalíticas



**¿Qué indicaciones
debemos darle al
paciente para obtener
un resultado correcto
de AU?**

ALBUMINA URINARIA. Variables preanalíticas

Indicaciones para el paciente

- No realizar ejercicio físico intenso 24 horas antes
- Mujeres: recoger orina con tampón vaginal y fuera del período de menstruación
- Se debe mantener una ingesta de líquido normal de aproximadamente 1,5 - 2,0 L /día
- No debe tener o haber tenido fiebre los días previos
- No ingerir alimentos en las dos horas previas a la recolección de la orina.

ALBUMINA URINARIA. Variables preanalíticas



“El momento óptimo para la recolección de orina es la mañana temprano. Todas las recolecciones deben ser realizadas en el mismo momento del día para minimizar la variación”.

Sacks DB, Arnold M, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman AL, Metzger BE, Nathan DM. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry* 2011; 57:6 e1-e47 .

ALBUMINA URINARIA. Muestra

**ORINA
DE 24 hs**

**Gold
standard**



Excreción urinaria de albúmina (EUA) (mg/24 horas)

ALBUMINURIA. Aspectos críticos de su determinación

MUESTRA

Orina 24 hs



Primera orina de la mañana



Orina aleatoria

Relación albuminuria/creatininuria (RAC)

ALBUMINA URINARIA. Aspectos críticos de su determinación

**LA ALBUMINURIA DEBERÍA MEDIRSE EN MUESTRAS DE
ORINA FRESCA**

Brinkman JW et al. *Clinical Chemistry* 53:81520–1526 (2007)

ALBUMINURIA. Aspectos críticos de su determinación

Conservación de albúmina durante el almacenamiento

- ✓ 7 días entre 2-8 °C
- ✓ Congelar a -70°C
- ✓ **No** congelar a -20°C

ALBUMINA URINARIA.

Variabilidad biológica

Conservación de la muestra

Muestra

Requerimientos preanalíticos



Valores de referencia

CONCLUSIONES

- IFG Y AU SON DOS MARCADORES FUNDAMENTALES PARA ERC
- LAS DETERMINACIONES QUE IMPACTAN EN LOS RESULTADOS SON:
CREATININA Y AU
- LA ORINA DE 24 ESTÁ EN DESACONSEJADA POR EL GRADO DE ERROR QUE
IMPLICA. NO OBSTANTE LOS BIOQUIMICOS DEBEMOS USAR INDICADORES DE
CALIDAD
- HABLAR CON EL PACIENTE ES FUNDAMENTAL PARA SABER SI PUEDE HABER
INTERFERENCIAS O NO
- LAS INDICACIONES SON FUNDAMENTALES PARA LA OBTENCIÓN DE UNA
MUESTRA DE CALIDAD ANALÍTICA



**DIAGNÓSTICO DE LA ERC
UNA TAREA CONJUNTA ENTRE MÉDICOS, PACIENTES Y
BIOQUÍMICOS**



MUCHAS GRACIAS!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

