



X Jornadas Bioquímicas  
Provinciales

Neuquén - 2018

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



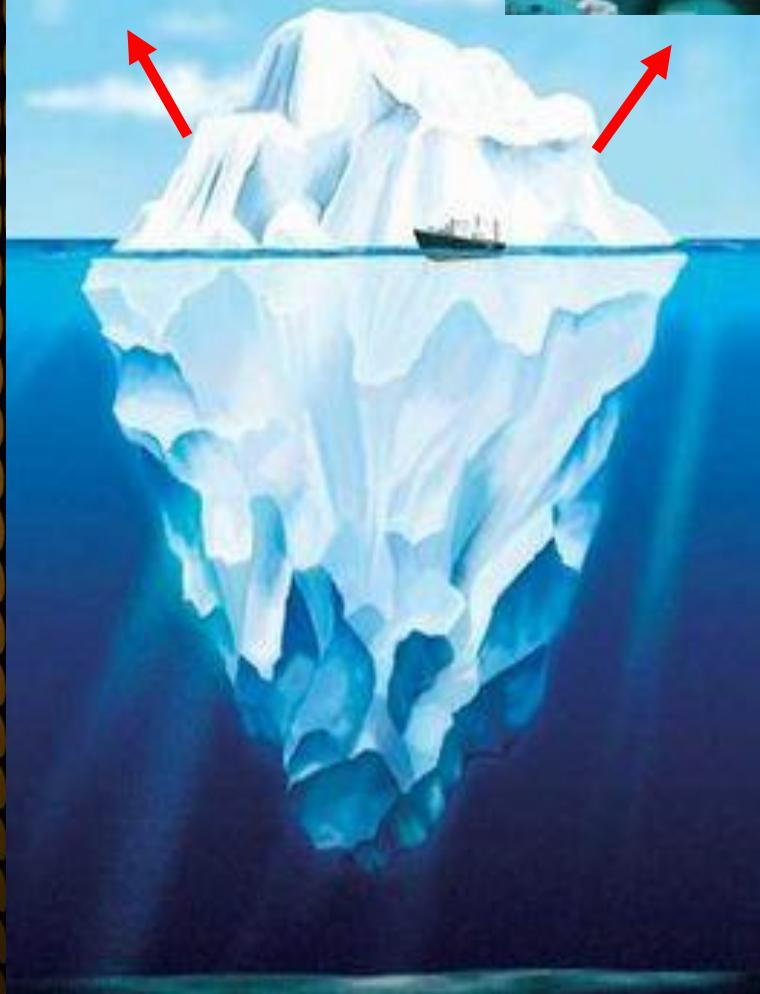
Graciela Pennacchiotti  
Dra. En Bioquímica  
Especialista en Bioquímica Clínica  
Especialista en Gestión en Salud y Calidad en Bioquímica

## ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA





KDIGO 2017



## ENFERMEDAD PREVALENTE

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

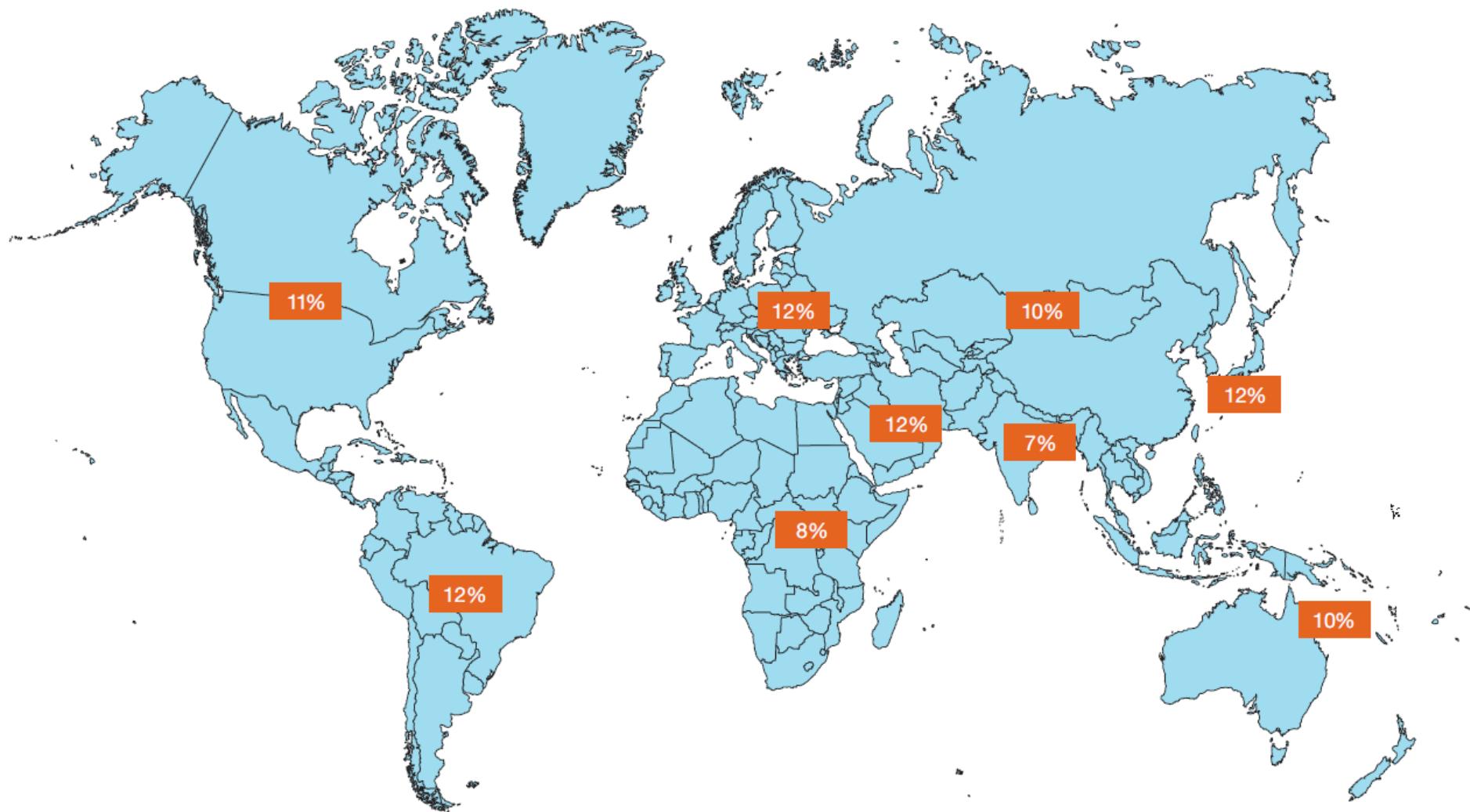
*FRECUENTEMENTE NO RECONOCIDA*

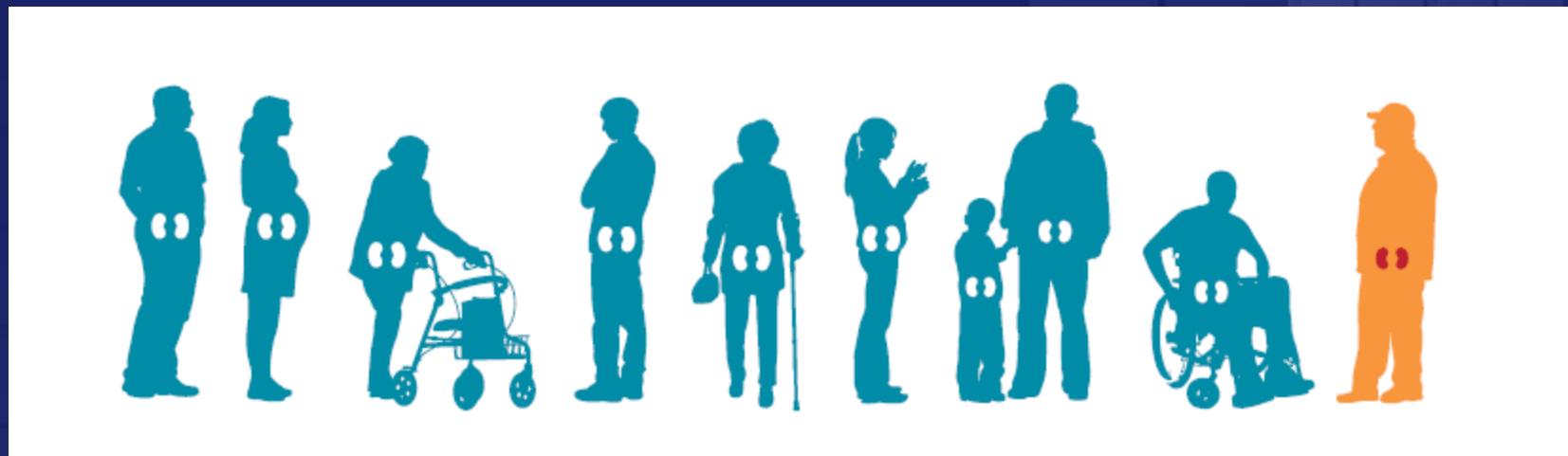
*POR EL EQUIPO DE SALUD NI POR LOS*

*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

10.8 %

INDIVIDUOS CON RIESGO AUMENTADO

11%

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

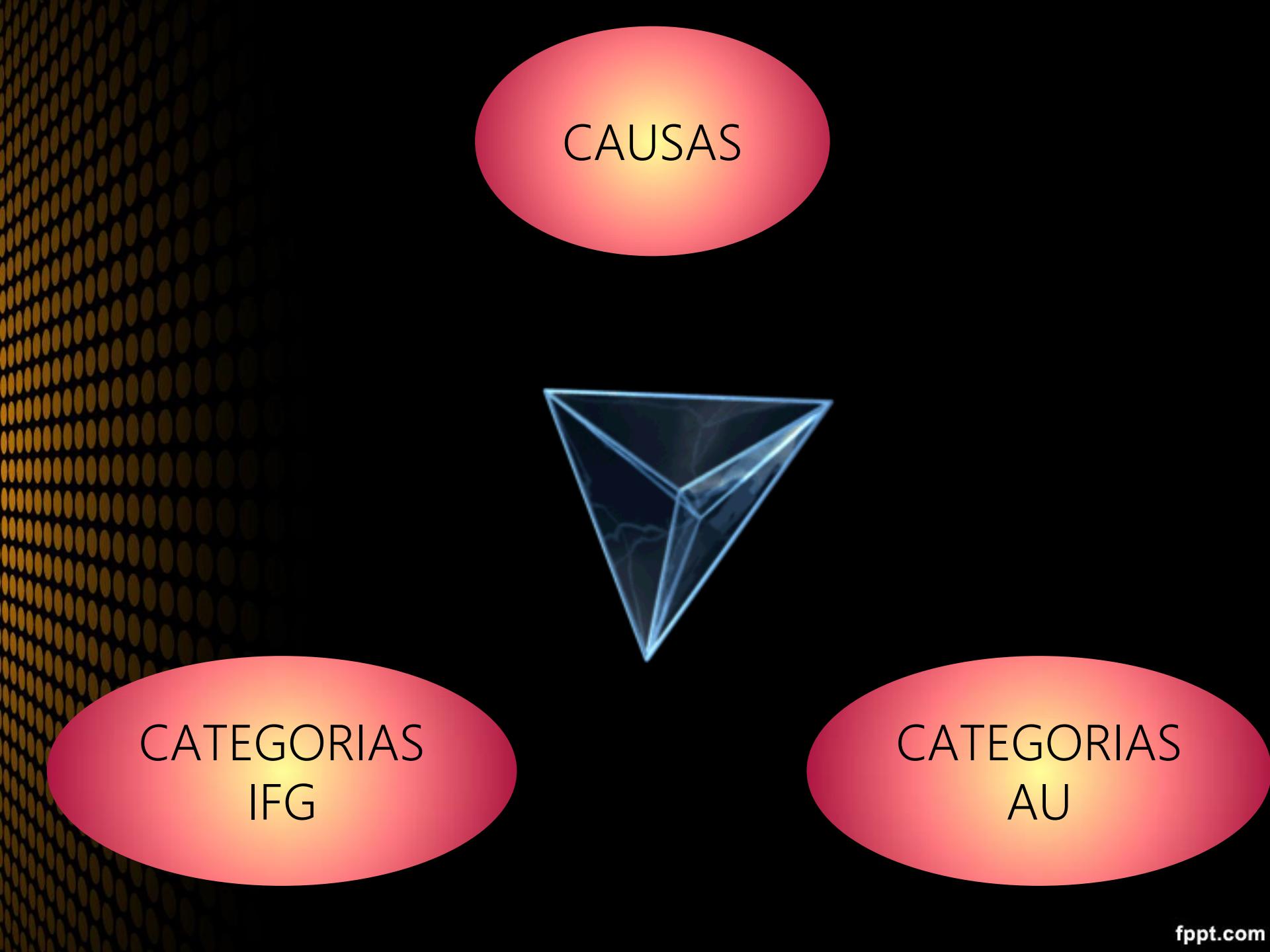
## CRITERIOS DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

### Marcadores de daño renal ( $\geq 1$ durante 3 meses)

- Albuminuria (ACR  $\geq 30$  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 m<sup>2</sup> (categorías G3a-G5)



CAUSAS

CATEGORIAS  
IFG

CATEGORIAS  
AU

# MARCADORES BIOQUIMICOS

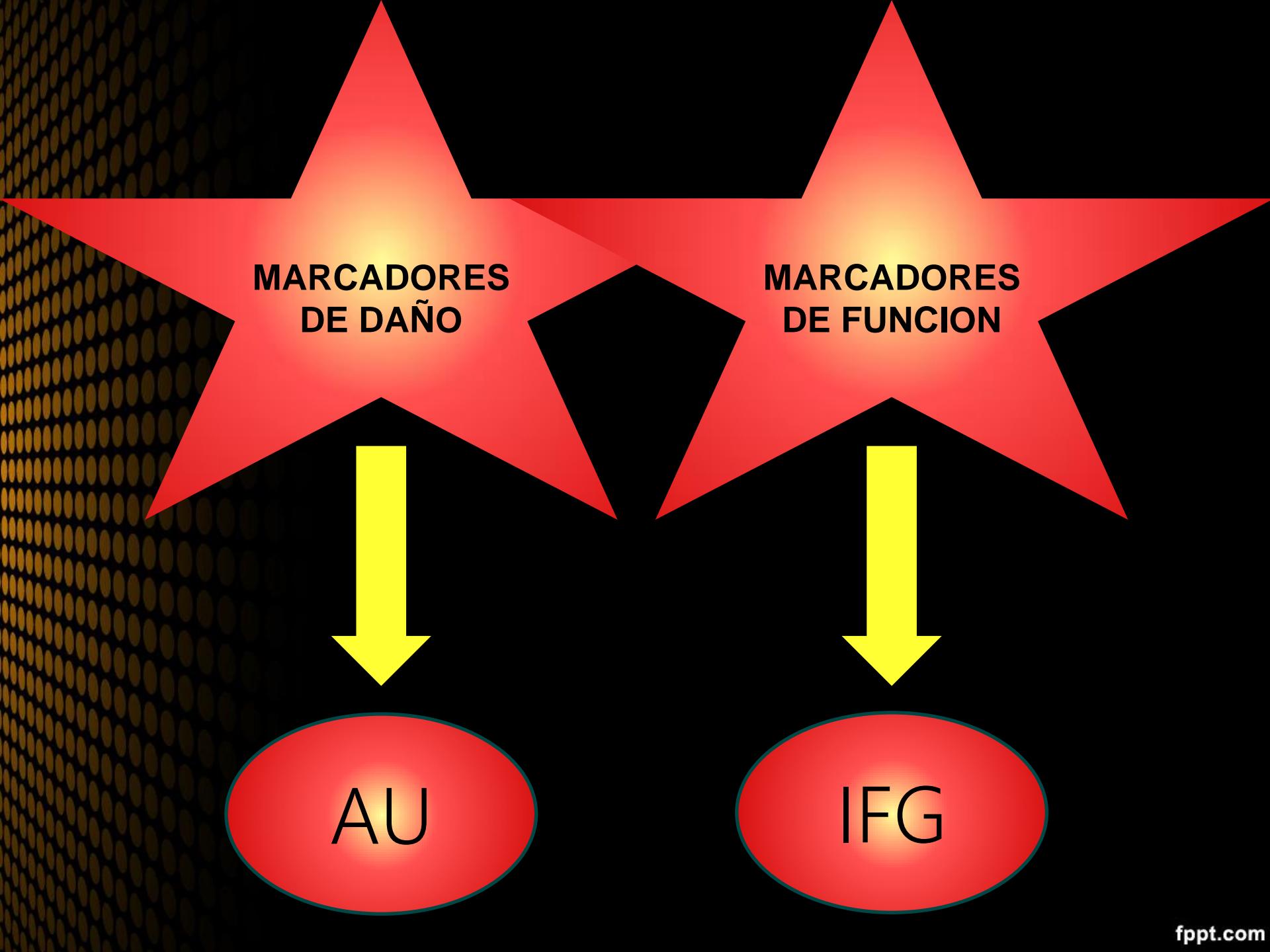
Prognosis of CKD by GFR  
and Albuminuria Categories:  
KDIGO 2012

			Persistent albuminuria categories Description and range		
			A1	A2	A3
			Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
G1	Normal or high	$\geq 90$	<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
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			

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



IFG

Creatinina

Albuminuria

Proteinuria

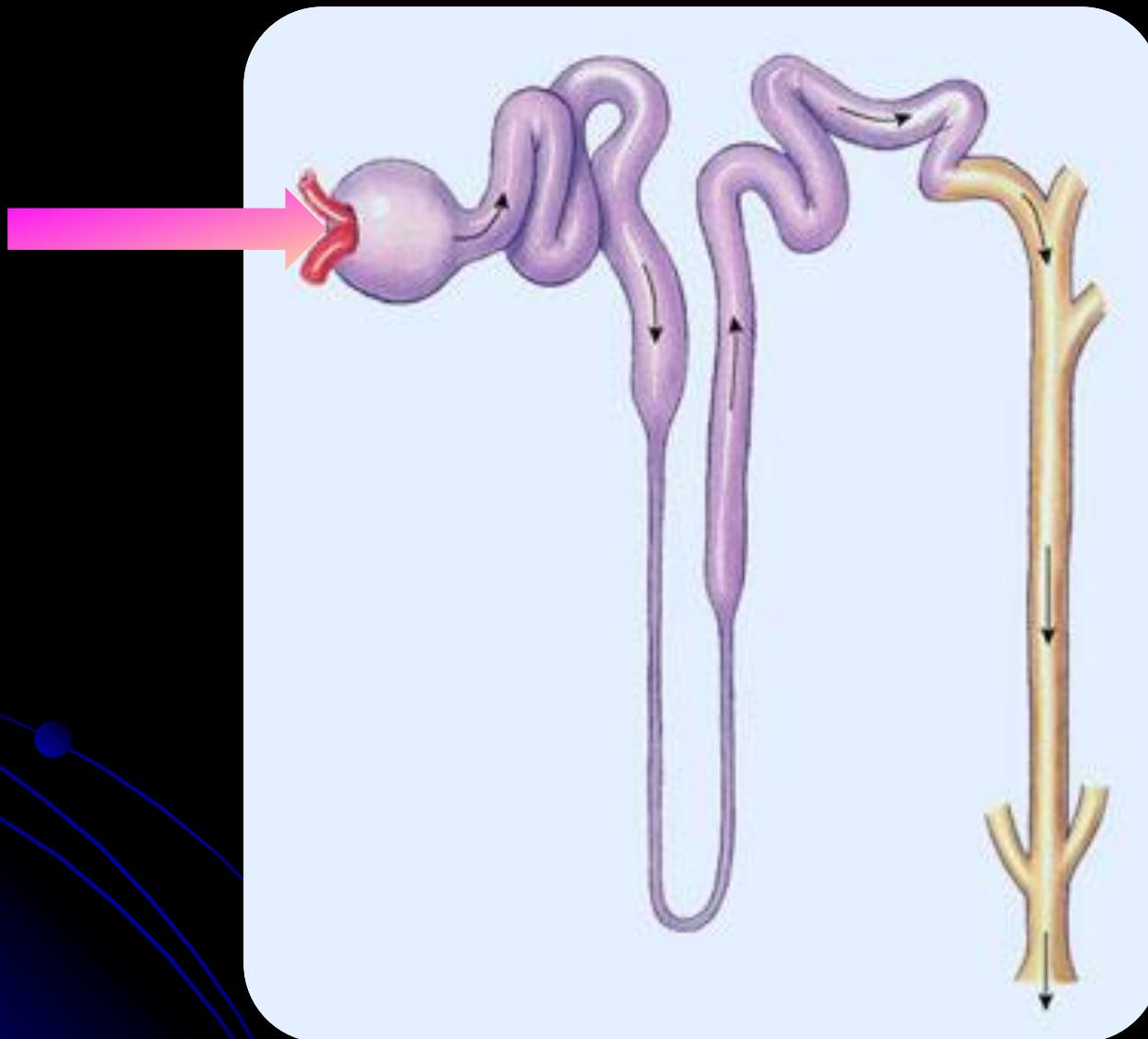
# Función renal: cómo?

Índice de  
Filtración  
Glomerular

Creatinina???



Cistatina

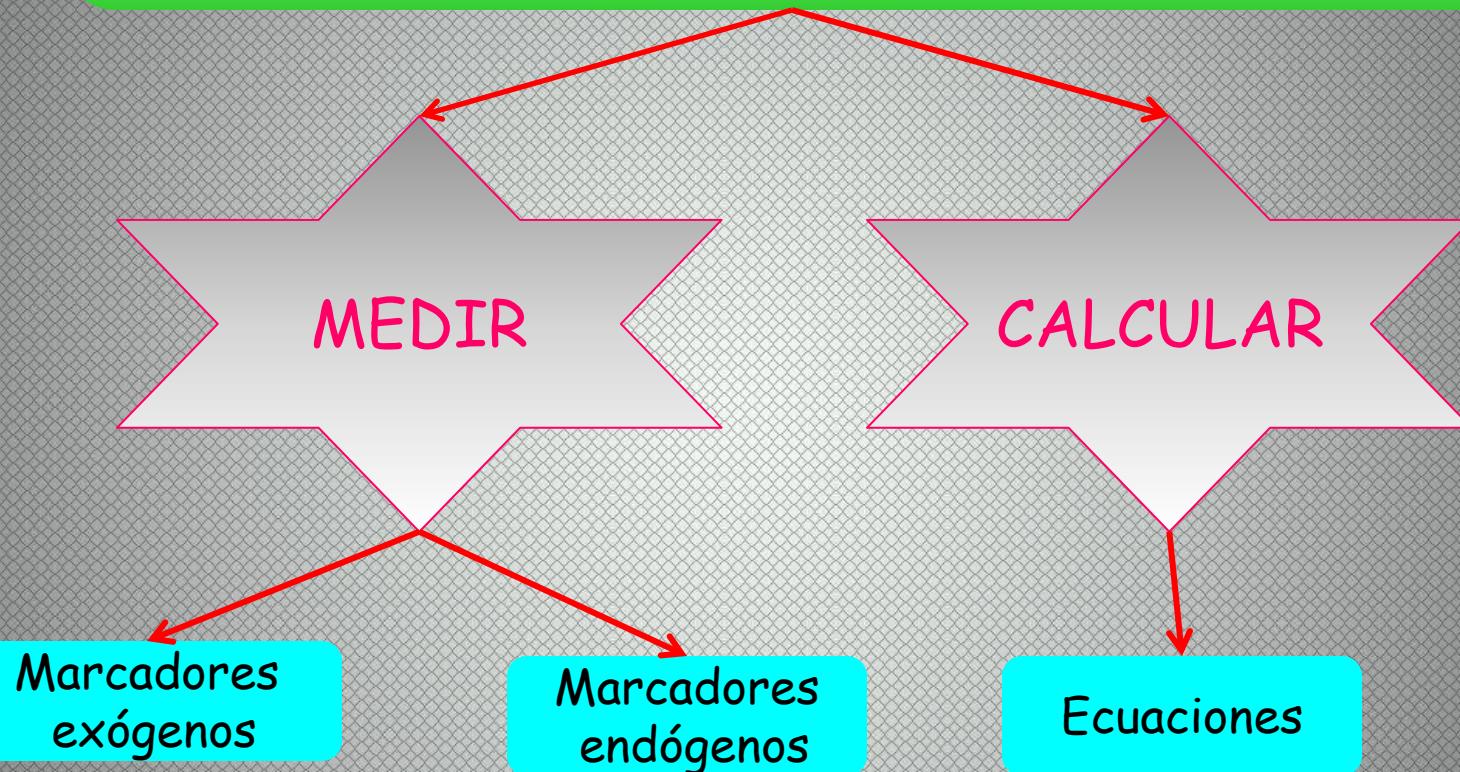


# FUNCIÓN RENAL: cómo?

IFG

VFG

## Índice de Filtración Glomerular



# 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



C

corporal

CICr 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 ( $\mu\text{mol/L}$ )	
		Jaffe Rate Blank Method	Enzymatic Method
<b>Vitamina C</b>			
Pyruvate	2 mmol/L	+ 31	n.s.
Albumin	40 g/L	+ 1	n.s.
<b>Glucemia</b>			
Creatine	2 mmol/L	+ 16	n.s.
Bilirubin ditiourate	500 $\mu\text{mol/L}$	- 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.
<b>DOPAMINA</b>			
Cephalosporins		Variable (see below)	

Paciente bajo terapia con antibióticos

## CREATININA

### ○ *Calidad de la muestra*

- ✓ Hemólisis
- ✓ Lipemia

# CALIDAD EN LA FASE PREANALÍTICA Y DETERMINACIÓN DE CREATININA: 124 ¿LA INTERFERENCIA POR HEMÓLISIS ES MÉTODO DEPENDIENTE?



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

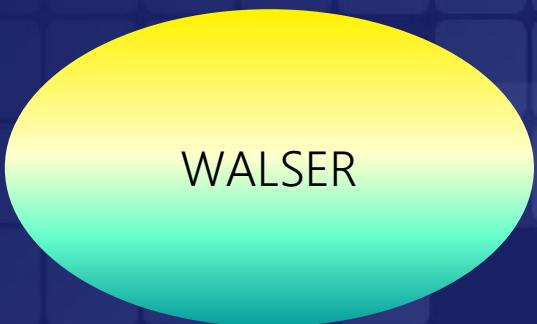
*CREATININA*

*ORINA DE 24 h*

# INDICADORES DE CALIDAD

- Recuperación de ácido p-aminobenzoico

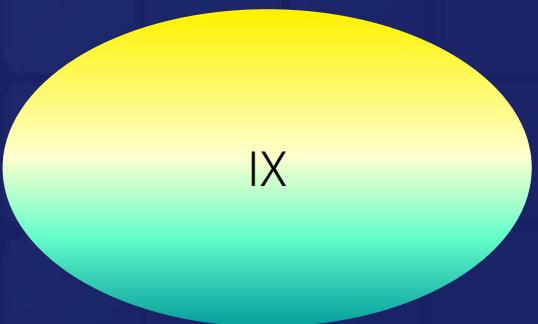
- Hombres: 20-25 mg/kg/24 h
  - Mujeres: 15-20 mg/kg/24h



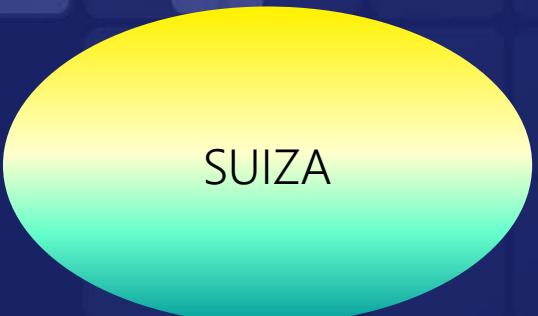
WALSER



ELLAM



IX



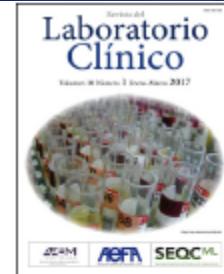
SUIZA

FÓRMULA (mg/24h)	HOMBRES	MUJERES
Walser (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 (Crl)	= $879.89 + (12.51 \times \text{peso}) - (6.19 \times \text{edad})$	= $879.89 + (12.51 \times \text{peso}) - (6.19 \times \text{edad}) - 379.42$
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](http://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<sup>a,b,\*</sup>, Gisela Unger<sup>a</sup>, Silvia Fabiana Benozzi<sup>a</sup>  
y Amparo Campion<sup>a,b</sup>

*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?

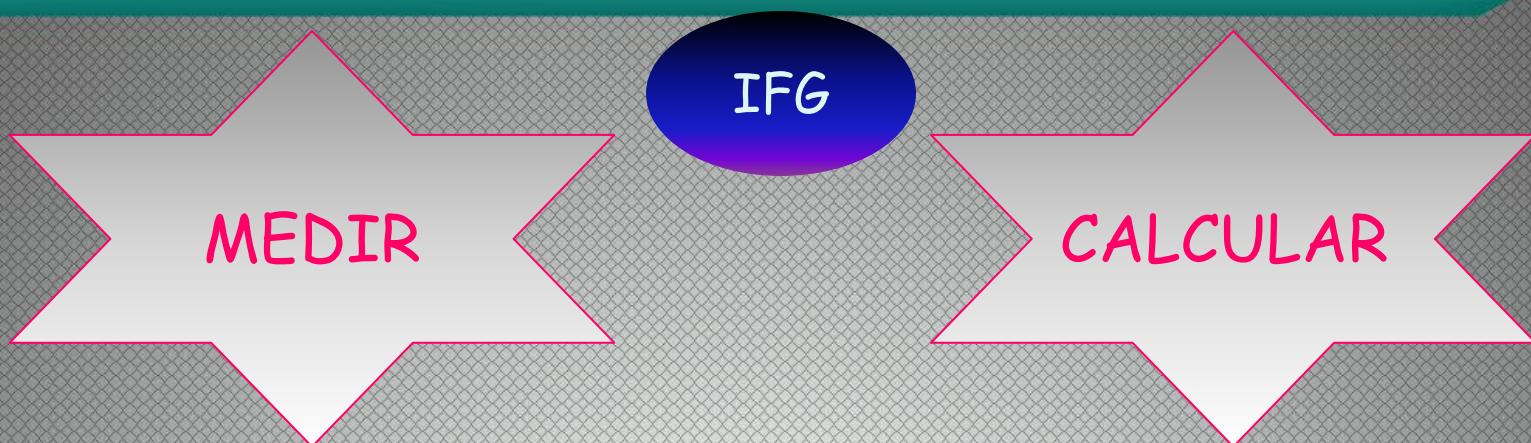
Índice de  
Filtración  
Glomerular

Creatinina???



Cistatina

# 1. FUNCIÓN RENAL: Cómo?



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

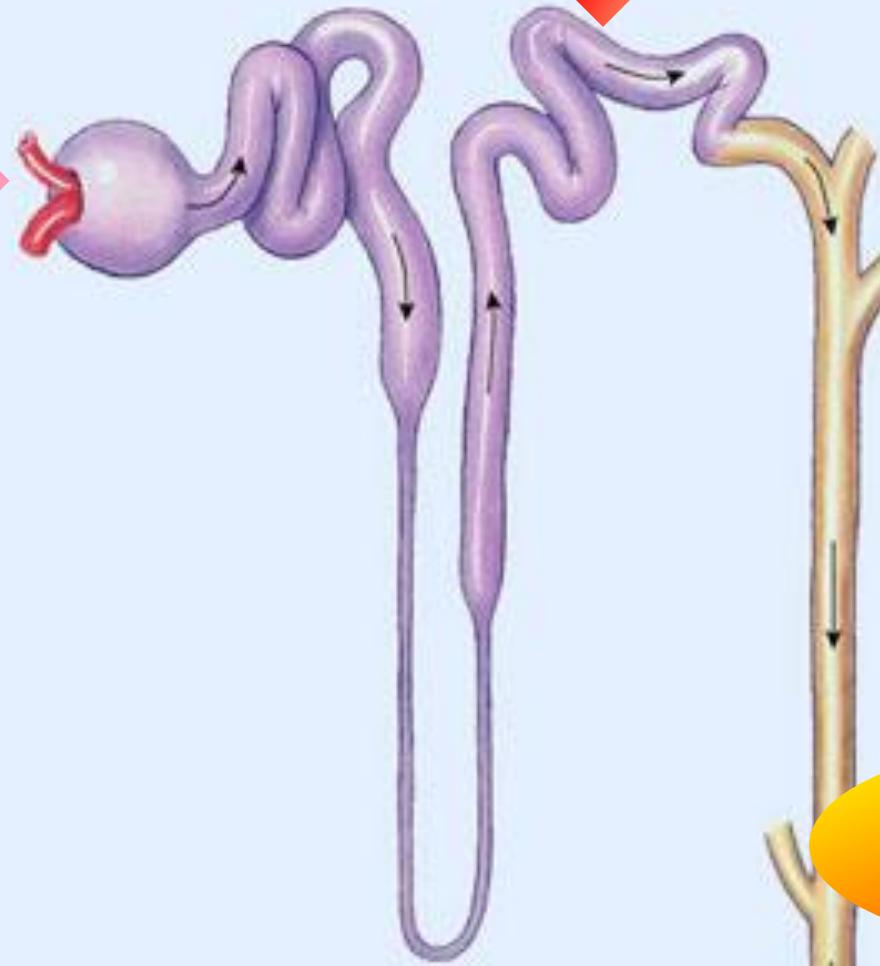
# POR QUÉ USAR FÓRMULAS?



Clearance o fórmulas?

Cr orin  
Cr suer

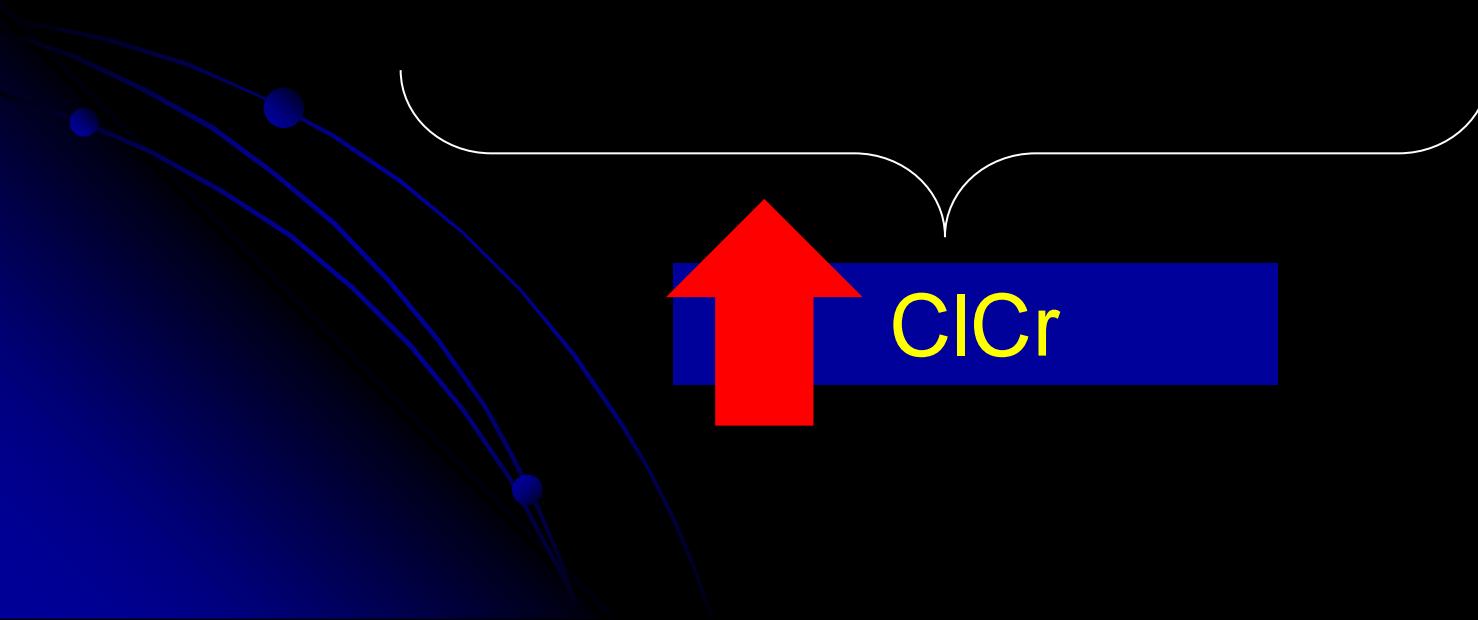
(ml/min)



↑ CrU

# CLEARANCE DE CREATININA

$$\frac{\text{Cr orina (mg/dl)}}{\text{Cr suero (mg/dl)}} \times \text{VMU (ml/min)}$$



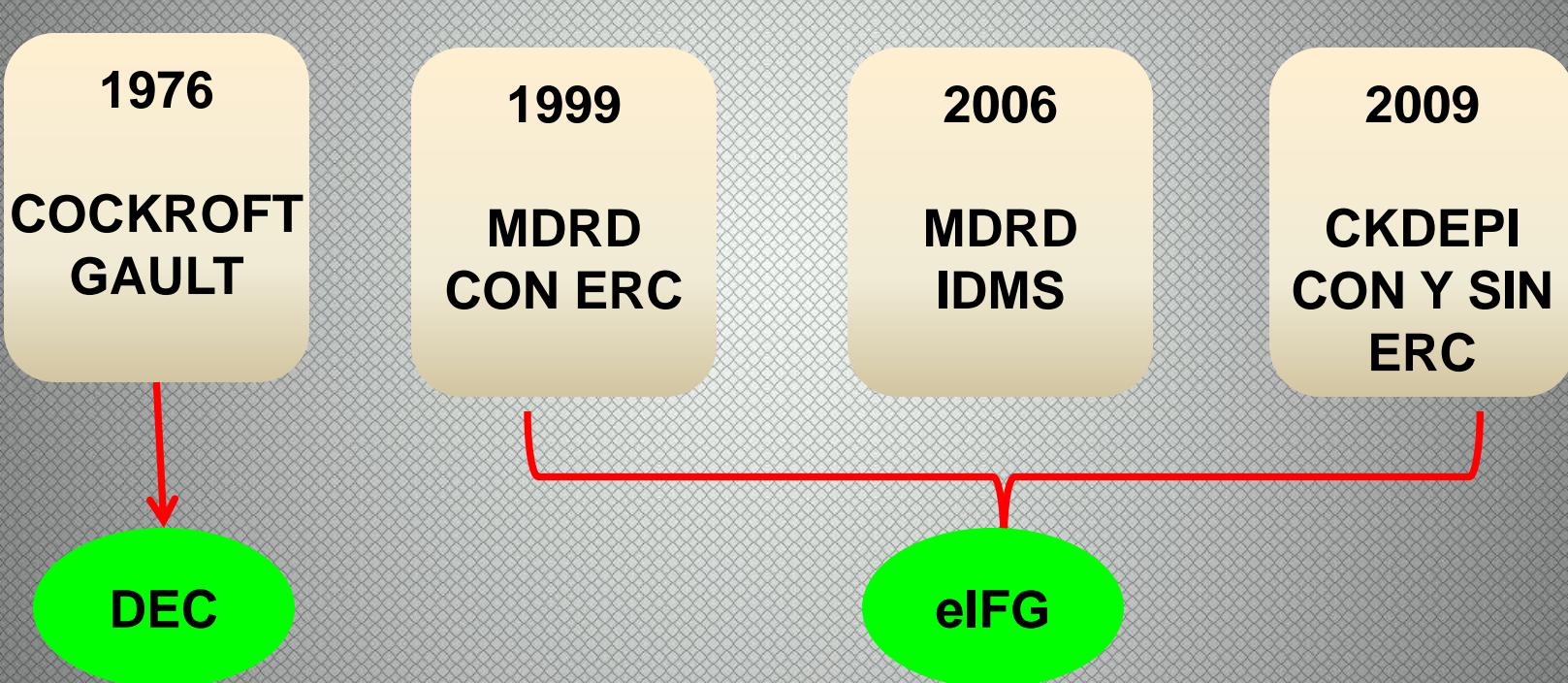


El clearance de creatinina sobreestima  
la VFG

# QUÉ FORMULAS USAR?



### 3. EVOLUCIÓN DE LAS FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN



### 3. EVOLUCIÓN DE LAS FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN

2011

**CKDEPI-CYS  
CKDEPI-CRS-CYS**

2012

**CKDEPI-CYS  
CKDEPI-CRS-CYS**

CON ERC

DIVERSIDAD

# 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  $1.73 \text{ m}^2$
- ✓ 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 sérica:

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

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](http://www.annals.org)

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

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

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

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

# CUANDO NO USAR MDRD NI CKDEPI?

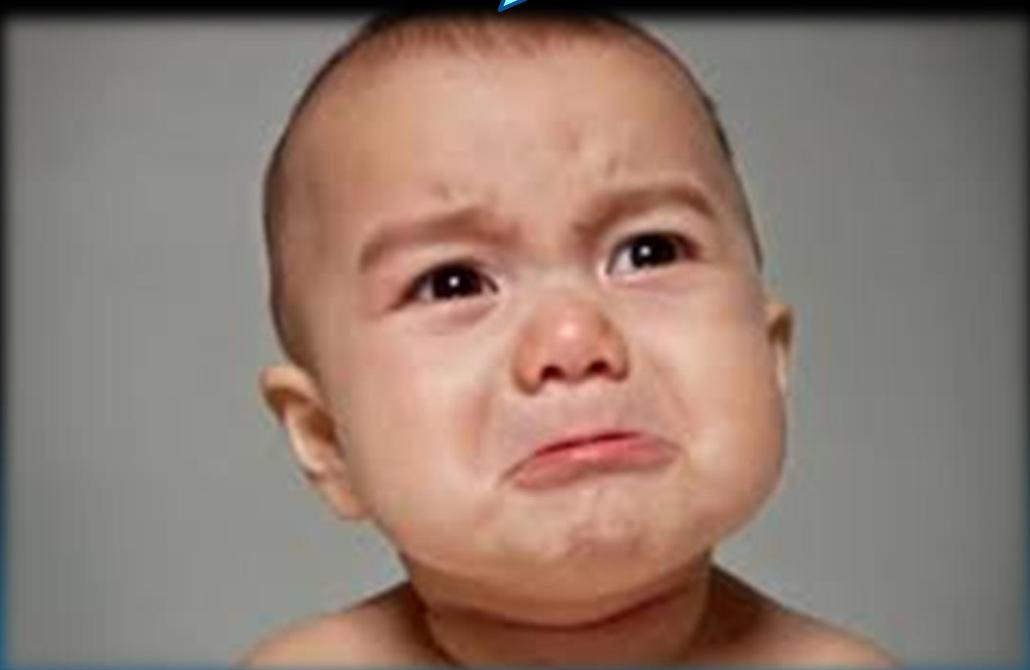
- En menores de 18 años
- Individuos con concentraciones inestables de Crs (embarazadas, hospitalizados, ERA)
- Personas con cambios extremos en la masa muscular o en la dieta (amputados, parapléjicos, obesos, desórdenes neuromusculares, malnutrición, vegetarianos o con suplementos de creatina),  $18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



Los resultados de la cirugía varían de acuerdo a la edad del paciente, siendo más exitosa en pacientes menores de 60 años y con una menor tasa de complicaciones en pacientes mayores de 60 años.

pero existen riesgos y complicaciones como:

mayores a 60 años

## 2. DEPURACIÓN VS ESTIMACIÓN MATEMÁTICA

### • DEPURACIÓN ENDÓGENA DE CREATININA

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

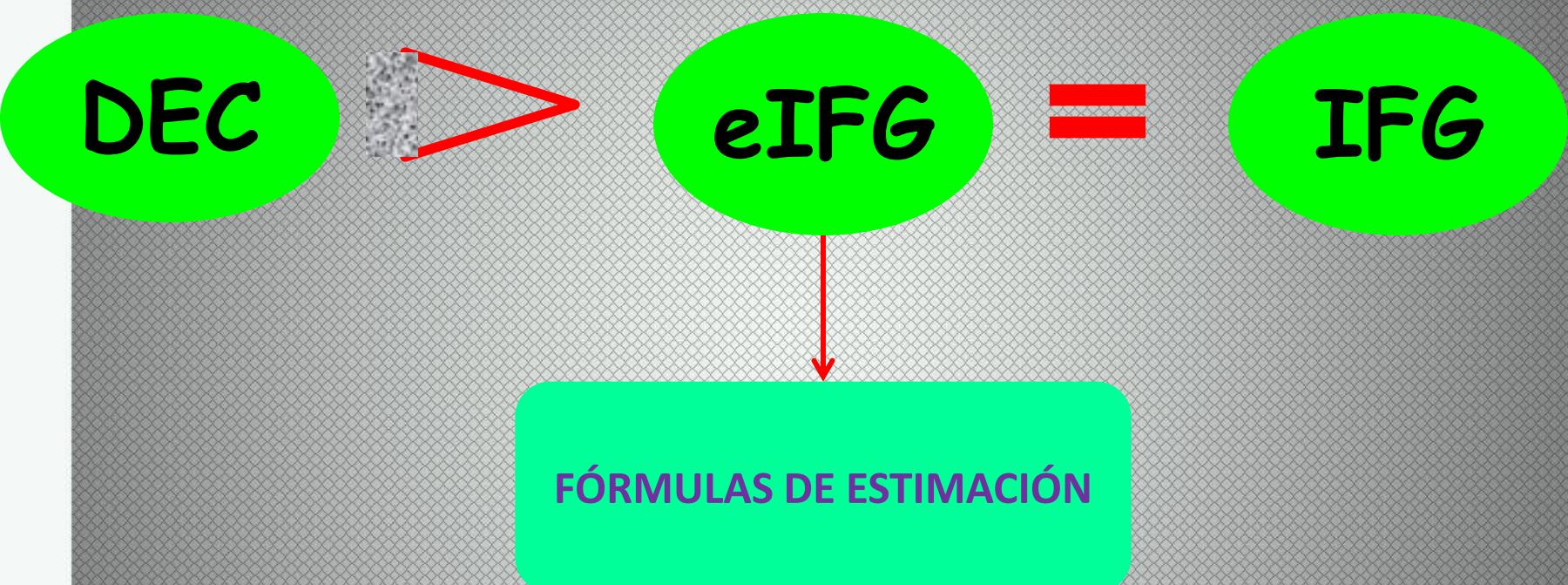


### ESTIMACIÓN DEL IFG (eIFG)

- NO SOBREESTIMA 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

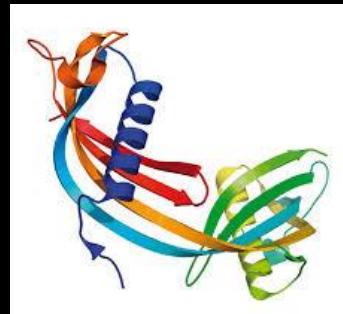
SE REABSORBE  
TOTALMENTE Y  
SE METABOLIZA  
EN LOS TÚBULOS

NO SE SECRETA

VELOCIDAD DE  
GENERACIÓN  
CONSTANTE

# CISTATINA

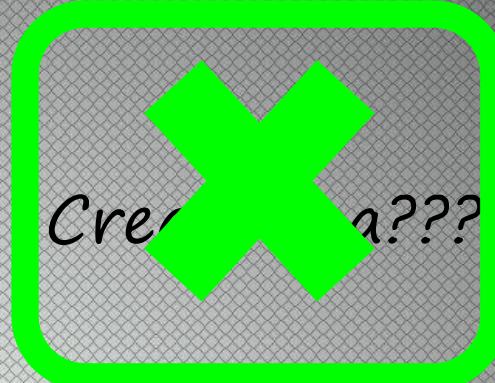
*Se recomienda agregar cistatina  
en aquellos pacientes adultos con  
VFG: 45-59 mL/min sin otros  
marcadores de daño*



KDIGO 2013

# Función renal

Clearance  
de  
creatinina



Cistatina

# LA MISMA CREATININA SÉRICA: VFG MUY DIFERENTE



CREATININA SÉRICA

1.20 mg/dL

FUNCIÓN RENAL



RAZA NEGRA  
22 AÑOS

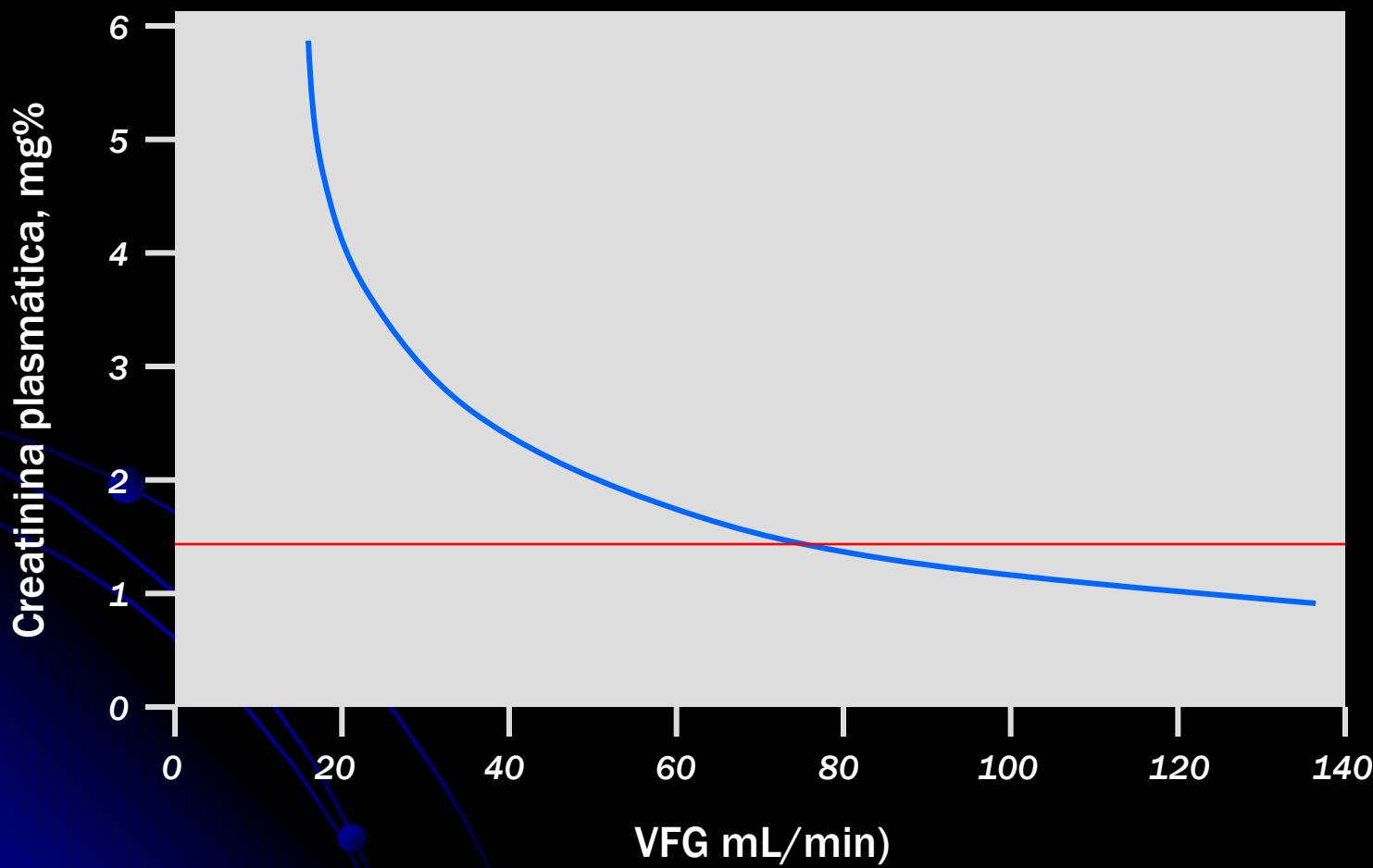


RAZA BLANCA  
58 AÑOS



RAZA BLANCA  
80 AÑOS

## Relación entre la concentración de creatinina y VFG



**MARCADORES  
DE DAÑO**

**MARCADORES  
DE FUNCION**

AU

IFG

AU

iii No 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**

**36 ,0 %**

---

**CV interindividual**

**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 vertical (proteinuria ortostática)
- Sobrecarga salina o proteica
- Estado de ayuno
- Estado de hidratación
- Estados inflamatorios
- Síndrome febril agudo
- Insuficiencia cardíaca
- Mal control glicémico
- 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



# ALBUMINA URINARIA. Aspectos críticos de su determinación

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

Brinkman JW et al. *Clinical Chemistry* 53:8 1520–1526 (2007)

## 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!!!!!!!!!!!!!!

