

## Capítulo 2

### Tamizaje o screening de Enfermedad Renal Crónica

*Actualización noviembre 2020 (Aprobado en Consenso 27/11/2020)*

**Responsables (Actualización 2020):** Etchegaray V, Ferreiro A, Gadola L, Gimenez S, Lamadrid V, Silvariño R, Rios P. Urchipía L.

#### 2.1: Tamizaje en población de alto riesgo<sup>(1,2)</sup>

2.1.1: Se recomienda hacer tamizaje en individuos que tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC), particularmente aquellos que tienen diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HTA), enfermedad cardiovascular (ECV), historia familiar de ERC y/o infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o de la hepatitis C (VHC). **(1C)**

2.1.2: Se sugiere hacer tamizaje en individuos con otros factores de riesgo, incluidos aquellos dependientes de la epidemiología local. (Tabla 1)

Tabla 1. Factores de riesgo de ERC<sup>(1)</sup>

FACTORES DE RIESGO DE ERC	
Diabetes Mellitus	Infecciones del tracto Urinario
Hipertensión Arterial	Litiasis Renal
Enfermedad Cardiovascular	Obstrucción Urinarias baja
Historia Familiar de ERC	Neoplasias
Infecciones Sistémicas (como HIV, BK, Hepatitis ByC, Malaria)	Fases de recuperación de IRA
Obesidad	Disminución de la masa renal
Tabaquismo	Exposición a fármacos nefrotóxicos
Edad (50 o 60 años)	Bajo peso al nacer
Enfermedades Autoinmunes	Bajo nivel educativo
	Bajos ingresos

2.1.3: Se recomienda que el tamizaje de ERC incluya las siguientes pruebas: medición de la presión arterial **(1A)**, medición de la creatinina sérica, preferentemente de forma estandarizada, con alguna fórmula apropiada para estimar el FG **(1A)**, evaluación de la proteinuria **(1A)** y examen general de orina en algunos casos **(1C)**

2.1.4: Confirmar el diagnóstico de ERC en base a criterios diagnósticos universalmente aceptados **(Sin grado)** y si el tamizaje es negativo, tratar los factores de riesgo hallados **(1A)** y reevaluación periódica anual **(Sin grado)**.

2.1.5: Se sugiere implementar programas de tamizaje a nivel nacional y local **(Sin grado)**

#### Comentarios:

En Uruguay existe un programa de screening de enfermedad renal desde 1935 en el que se realiza examen general de orina a los trabajadores y deportistas. Se utiliza tirilla de orina y se confirman las proteinurias de 1+ o mayor con un método cuantitativo. Desde el año 2009 se incorporó en forma obligatoria la creatinina en diabéticos e hipertensos.

Existen controversias a nivel internacional en relación a la población de tamizaje: en Japón el screening de proteinuria se realiza en población general. Sus argumentos son: epidemiológicos

(mayor prevalencia de glomerulopatías en Japón), los estudios de costoefectividad no han evaluado el beneficio de captar y tratar precozmente las glomerulopatías y porque los pacientes con glomerulopatías (generalmente más jóvenes) tienen mayor supervivencia en diálisis su prevención tiene mayor efecto en la prevalencia de la ERC etapa 5 <sup>(1)</sup>.

## 2.2 Evaluar el Filtrado Glomerular (FG):

2.2.1 Se recomienda usar la creatinina sérica y estimar el FG por ecuación para la evaluación inicial<sup>(1,2)</sup> **(1A)**.

2.2.2 Se sugiere usar test adicionales (medida de aclaramiento o cistatina C) para confirmar en circunstancias específicas. **(2B)**

2.2.3 Se recomienda que los clínicos **(1B)**:

- Usen una ecuación para estimar el FGe, y no sólo el dato de creatinina sérica.
- Conozcan las situaciones clínicas en las que el FGe es menos exacto.

2.2.4 Se recomienda que los laboratorios clínicos **(1B)**:

- Midan creatinina sérica usando un ensayo específico (enzimático) con calibración trazable por standard de calibración de referencia internacional y un mínimo *bias* comparado con metodología de IDMS (espectrometría de masa por dilución de isótopos). El mínimo aceptable es utilizar el método de picrato alcalino (Jaffe) con calibrador trazable IDMS
- Reporten el FGe además de la concentración de creatinina sérica en adultos y especifiquen la fórmula utilizada.
- Reporten FGe usando la fórmula CKD-EPI 2009 u otra que demuestre mayor exactitud
- Reporten FGe redondeado a número entero y relativo al área de superficie corporal (1.73 m<sup>2</sup>)

2.2.5 Se sugiere medir FG usando un marcador de filtrado exógeno, en circunstancias especiales en las que una determinación más precisa impactará en decisiones terapéutica **(2B)**. Ejemplo: donantes de riñón o para definir dosis de drogas tóxicas.

### Comentarios

Evaluación del filtrado glomerular ha sido adaptado a partir de las Guías KDOQI y las Guías Latinoamericanas<sup>(1,2)</sup>.

El uso de fórmulas para estimar el FG está ampliamente validado y se considera más seguro que el FG medido dado los errores en recolección de orina de 24 hs <sup>(2)</sup>.

Debemos tener en cuenta que hay factores que afectan la generación de creatinina: etnia, raza, masa muscular, ingesta proteica, drogas como Tm/Sm, cimetidina, fibratos que disminuyen su excreción tubular e interferencias colorimétricas en la medición como con la bilirrubina.

La fórmula MDRD y CKD-EPI incorporan la edad, sexo y raza para ajustar el FG a la superficie corporal. El valor "1,73m<sup>2</sup>" es la superficie corporal promedio de USA de hombres y mujeres de 25 años del año 1927. Las ecuaciones que han sido adaptadas a las características locales de la población han mejorado el desempeño <sup>(3-4)</sup>.

Las ecuaciones MDRD y CKD-EPI se obtuvieron con ensayos de creatinina trazables a IDMS por lo cual es más segura su aplicación cuando la determinación de creatinina está estandarizada. La

estandarización de la determinación de creatinina sérica con standard internacional IDMS trazable se encuentra en proceso en Uruguay desde 2007 y periódicamente el CECC evalúa la variabilidad interlaboratorios, la que ha disminuído significativamente en los últimos años. Por lo cual consideramos válido el uso de estas fórmulas en nuestro país.

Hay 2 grandes grupos de ensayos para la determinación de creatinina: a) Picrato Alcalino (Jaffe) y b) Enzimáticos. Comparados ambos a materiales de referencia los ensayos Enzimáticos tienen menor “bias” y menor susceptibilidad a interferencias. “Idealmente los Laboratorios deberían moverse hacia la determinación de creatinina por ensayo enzimático. Como mínimo el ensayo de Jaffe de punto final o cinético debería cesar y ser desplazados por métodos de Jaffe alineados a IDMS”.

La determinación de creatinina sérica por método enzimático no está disponible en nuestro país, pero se recomienda su introducción progresiva. El método más comúnmente utilizado es el método de picrato alcalino de Jaffe. El método cinético tradicional o de punto final no es recomendable. El mínimo aceptable se considera que sería utilizar el método de Jaffe con calibrador trazable IDMS, disponible en la mayoría de laboratorios de Uruguay.

La determinación de cistatina C no está disponible en Uruguay y tiene un costo elevado.

Las guías apoyan el uso de la ecuación CKD-EPI para estimar el FG desplazando la ecuación MDRD. Varios estudios internacionales consideran que CKD-EPI se correlaciona mejor con el filtrado glomerular medido con marcadores exógenos sobre todo en el rango de FG mayores de 60 ml/min y predice mejor la progresión a IRE y la mortalidad cardiovascular y de todas las causas <sup>(5-7)</sup>.

En los últimos años, varias publicaciones internacionales <sup>(8-14)</sup> han llamado la atención respecto al diagnóstico de ERC en individuos añosos basados exclusivamente en el descenso del filtrado glomerular a menos de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Es conocido que el envejecimiento produce cambios estructurales y funcionales a nivel renal <sup>(8,9)</sup>, en ausencia de una enfermedad específica. Estos cambios por senescencia, se han resumido en a) *cambios estructurales*, con aumento de la nefrosclerosis observada en individuos sanos, desde 2.7% en menores de 30 años hasta 73% en mayores de 70 años; el volumen renal, estable hasta los 50 años a expensas de una disminución del volumen cortical y aumento del volumen medular, luego disminuye progresivamente, con aparición de quistes simples y superficie renal rugosa y b) *cambios funcionales*: el filtrado glomerular disminuye a razón de 0,6 – 1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> por año, en adultos sanos (aunque un estudio observó que un tercio de la población sana no presentaba ningún descenso del FG), con el filtrado glomerular en las nefronas remanentes individuales estable. En base a estos hallazgos, varios autores han planteado su preocupación de que el diagnóstico de ERC se base en un nivel fijo de filtrado glomerular para todas las edades. En un meta-análisis <sup>(8)</sup> realizado por CKD Consortium, que incluyó datos de 2.051.244 individuos de 33 grupos de población general o cohortes con alto riesgo o enfermedad vascular y 13 cohortes de ERC de Asia, Australia, Europa y América desde 1972 a 2011, con un tiempo de seguimiento de 5.8 años (rango 0 a 31 años), concluyeron que el bajo FG así como la albuminuria se asociaron en forma independiente de la edad con la mortalidad y la IRT en un amplio rango de población, en tanto que la mortalidad mostró menor riesgo relativo pero mayor diferencia de riesgo absoluto a mayor edad. Consideran que es correcto mantener el valor de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> como límite para definir ERC en mayores de 75 años, porque el grupo del FG 45 a 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> tiene significativo mayor HR y Tasa de muerte y de IRE que el grupo con FG 75 a 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Delanaye y col <sup>(14)</sup> debaten este concepto y plantean, utilizar como referencia el grupo de FG de menor riesgo de muerte para cada grupo etario. Se postula, en base al análisis del aumento del riesgo de progresión a ERC extrema y mortalidad, que el umbral de FG para el diagnóstico de ERC, podría ser <75 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en menores de 40 años y <45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en mayores de 65 años, o incluso, un rango específico para cada edad. Estas propuestas aún no han sido aceptadas en consensos internacionales. Hommos <sup>(12)</sup> destaca que un FG

entre 45 y 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en un adulto mayor de 65 años, podría significar “envejecimiento sano”, o “envejecimiento más comorbilidades” o “ERC por una nefropatía específica” y que considerar solamente el FG para el diagnóstico de ERC, podría ignorar estas diferentes situaciones. Clasificar como ERC a un adulto mayor, por senescencia, sin una nefropatía específica, puede determinar repercusiones negativas de variada índole. Sin embargo, el FG descendido, aún en adultos mayores sanos, implica siempre una disminución de la reserva funcional, lo que aumenta el riesgo de injuria renal aguda o de desarrollar ERC.

### 2.3: Medida de la proteinuria

2.3.1: En pacientes diabéticos se sugiere utilizar tirilla de orina de primera orina de la mañana con lectura automatizada para testear inicialmente la proteinuria. Si es negativa utilizar (en todos los casos en la primera orina de la mañana) **(2B)**: relación albuminuria/creatininuria (ACR),

En pacientes NO diabéticos: tirilla de orina y confirmar los positivos con un método cuantitativo (relación proteinuria / creatininuria).

2.3.2: Es preferible la albuminuria o proteinuria relacionada a la creatininuria, que la concentración de albúmina o proteínas solas. **(1B)**

2.3.3: Los clínicos deben evaluar los factores que puedan afectar la interpretación de la albuminuria o proteinuria y solicitar test confirmatorios. **(Sin grado)**

2.3.4: Si se sospecha una proteinuria diferente a la albumina (alfa 1 microglobulina o cadenas livianas o pesadas monoclonales) utilizar test específicos. **(Sin grado)**

#### Comentarios:

La mayoría de las guías recomiendan realizar el screening de ERC con albuminuria. Sus argumentos son: a) la albuminuria es la manifestación mas temprana de nefropatía en diabetes, hipertension arterial y en las glomerulopatías y también acompaña a otras nefropatías como las túbulo-intersticiales y poliquistosis renal, b) La albuminuria es un marcador de riesgo cardiovascular. c) La albuminuria es mas específica, sensible y facil de estandarizar que la proteinuria total.

La tirilla de orina que detecta proteinuria tiene un costo de 10 a 15 veces menor que la albuminuria. Detecta concentraciones de proteínas por lo que es importante realizarla en la primera orina de la mañana. Presenta falsos positivos cuando la orina es alcalina (como se puede ver en las infecciones urinarias) y frente a la presencia de bilirrubina o ciprofloxacina en la orina. Su lectura depende del observador y por tanto se recomienda la lectura automatizada<sup>(15)</sup>. La proteinuria detectada por tirilla de orina ha demostrado también eficacia en predecir IRE, muerte cardiovascular y de todas las causas.<sup>(16)</sup>

En el Ausdiab study se encontró que la Tirilla de Orina 1+ o mayor tenía 42% de falsos negativos para detección de albu/creatu 30-300 mg/g pero un 1% de falsos negativos para detección de albu/cretu > 300 mg/g. El 53% de los individuos que tenían tirilla de orina 1+ tenían albu/cretu < 30 mg/g: falsos positivos.<sup>(17)</sup>

No hay evidencia concluyente sobre el beneficio de tratar niveles de ACR 30-300 mg/g en no diabéticos: hay acuerdo en el beneficio del bloqueo del sistema renina angiotensina (BSRA) en pacientes diabéticos desde niveles de ACR 30 mg/g. Pero aún la evidencia disponible no es concluyente para tratar la microalbuminuria en pacientes no diabéticos. Las guías NICE y KDIGO

recomiendan tratar con BSRA los pacientes con ACR > 300 mg/g o PCR > 500 mg/g.

En la reunión de Consenso de Guías de ERC se ha resuelto mantener las recomendaciones del Consenso Uruguayo de Proteinuria del año 2011<sup>(18)</sup> para el screening de proteinuria luego de haber evaluado los costos y beneficios y los niveles de evidencia existentes:

- a) Screening de proteinuria inicial en Diabéticos con tirilla de orina y si es negativa albuminuria/creatininuria.
- b) En pacientes No Diabéticos se mantiene la recomendación de detección de proteinuria inicial con tirilla de orina y la cuantificación de los positivos con proteinuria/creatininuria. No se plantea detectar albuminuria porque no hay evidencias del beneficio de su tratamiento con bloqueo del SRAA en niveles de “microalbuminuria”.

Se adaptan los niveles de corte para albuminuria y proteinuria a lo propuesto en las nuevas guías KDIGO.

Se mantiene la estrategia “poblacional” para la detección de proteinuria vigente en Uruguay desde 1935.

Se mantiene la recomendación de realizar el screening de ERC con creatinina en población de alto riesgo (diabéticos e hipertensos) vigente desde 2009 y estimar el FG con la ecuación CKD-EPI.

Se mantiene la recomendación a los laboratorios clínicos de participar en el Programa de Estandarización de Creatinina en proceso en nuestro país desde el año 2007. No se recomienda a los laboratorios clínicos el método de Jaffe cinético o de punto final para la determinación de creatinina<sup>(2)</sup>.

## Bibliografía

1. *Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica.* (<http://www.fundrenal.org.mx/guía>)
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. ([http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012.pdf))
3. Yamagata K, Iseki K, Nitta K, Imai H, Iino Y, Matsuo S, Makino H, Hishida A. Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12:1–8 .
4. Levey A, Stevens L, Schmid C, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612.
5. Early A, Miskulin D, Lamb E, et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the Era of creatinine standardization. *Ann Intern Med* 2012; 156:785-795.
6. Rule A, Glassock R. GFR estimating equations: getting closer to the truth? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Aug;8(8):1414-20
7. Matsushita K, Mahmoodi B, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD Study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307: 1941-1951.
8. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, Kleefstra N, Naimark D, Roderick P, Tonelli M, Wetzels JF, Astor BC, Gansevoort RT, Levin A, Wen CP, Coresh J; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA* 308: 2349–2360, 2012.
9. Denic A, Glassock RJ, Rule AD: Structural and functional changes with the aging kidney.

- Adv Chronic Kidney Dis 23: 19–28, 2016.
10. Pottel H, Hoste L, Delanaye P: Abnormal glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults starts below 75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Pediatr Nephrol* 30: 821–828, 2015.
  11. Glasscock R, Delanaye P, El Nahas M: An age calibrated classification of chronic kidney disease. *JAMA* 314: 559–560, 2015.
  12. Hommos M, Glasscock R, Rule A. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *J Am Soc Nephrol* 28: 2838–2844, 2017.
  13. Chertow G, Beddhu S. Modification of eGFR-Based CKD Definitions: Perfect, or Enemy of the Good? *JASN* 30: 1807–1809, 2019.
  14. Delanaye P, Jager KJ, Bokenkamp A, Christensson A, Dubourg L, Eriksen BO, et al. Chronic kidney disease: Call for an age adapted definition. *J Am Soc Nephrol* 30:1785–1805, 2019.
  15. Tsuneo Konta and col. Clinical utility of trace proteinuria for microalbuminuria screening in the general population. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11:51–55.
  16. Levey AS, De Jong PE, Coresh J et al. Summary of continuous meta-analysis (adjusted RRs) for general populations cohorts with ACR. *Kidney Int* 2011; 80, 17-28.
  17. White SL, Yu R, Craig JC et al. Diagnostic accuracy of urine dipsticks for detection of albuminuria in the general community. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 19–28.
  18. Schwedt E, Olascoaga A, Sánchez M, Piana A, Raymondo S, De Souza N et al. Primer Consenso Nacional sobre Proteinuria en el diagnóstico y la evaluación de la Enfermedad Renal Crónica en Adultos. *Arch. Med Int* [Internet]. 2012;34(1):2-2 Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-423X2012000100002&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2012000100002&lng=es)