



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

ISSN: 0325-2957

ISSN: 1851-6114

actabioq@fbpba.org.ar

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires  
Argentina

Pérez Aguilar, Rossana Cristina; Oldano, Ana  
Verónica; Ávila, Mariela Noemí; Luciardi, Héctor Lucas

**Marcadores bioquímicos en la detección y estadificación  
del riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica**

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 54, núm. 4, 2020, Octubre-, pp. 383-393

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires  
Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53564616002>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en [redalyc.org](http://redalyc.org)



Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso  
abierto

# Marcadores bioquímicos en la detección y estadificación del riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica

► Rossana Cristina Pérez Aguilar<sup>1a\*</sup>, Ana Verónica Oldano<sup>2a</sup>, Mariela Noemí Ávila<sup>3a</sup>, Héctor Lucas Luciardi<sup>4b</sup>

<sup>1</sup> Doctora en Bioquímica.

<sup>2</sup> Especialista en Bioquímica.

<sup>3</sup> Bioquímica.

<sup>4</sup> Doctor en Medicina.

<sup>a</sup> Cátedra Bioquímica Clínica III, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán. Balcarce 747. Tucumán. Argentina.

<sup>b</sup> Tercera Cátedra de Patología y Clínica Médica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán. Avellaneda 750. Tucumán. Argentina.

\* Autora para correspondencia.

## Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la pérdida progresiva de la estructura y función renal. Es asintomática en etapas iniciales, pero lleva a insuficiencia renal y mortalidad cardiovascular prematura. La investigación de marcadores de lesión y función renal permite su detección precoz y la evaluación del riesgo de progresión. Se estudiaron 73 voluntarios aparentemente sanos con factores de riesgo, de ambos sexos, asintomáticos y con edades entre 20 y 70 años, y se los comparó con una población control sin factores de riesgo. Fueron evaluadas las historias clínicas, los parámetros antropométricos y la presión arterial. Se analizó la creatinina sérica por métodos enzimático y cinético, se estimó la filtración glomerular con las ecuaciones CKD-EPI, MDRD-IDMS y MDRD-4 y la creatinina urinaria y la albuminuria por métodos cinético e inmunoturbidimétrico, respectivamente. La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) sérica y urinaria se determinó por ELISA. El 66% de la población estudiada presentaba sobrepeso, el 34% hipertensión arterial y el 31% tabaquismo. El riesgo de progresión de ERC se estadificó con el filtrado glomerular estimado y la albuminuria y se evidenció un 87% con bajo riesgo, 12% con riesgo moderado y 1% con riesgo alto. La NGAL sérica mostró diferencias significativas respecto al grupo control 11,65 vs. 5,4 ng/mL ( $p < 0,05$ ), e incrementos en las distintas categorías conforme aumentaba el riesgo de progresión. La detección de ERC temprana, en pacientes asintomáticos con factores de riesgo considerados modificables, permitirá la implementación de acciones que retrasen la progresión a estadios avanzados y las complicaciones cardiovasculares asociadas a la enfermedad.

**Palabras clave:** Enfermedad renal crónica; Detección temprana; Marcadores bioquímicos

## *Biochemistry markers in detection and risk staging of chronic kidney disease progression*

### Abstract

*Progressive loss of renal structure and function define chronic kidney disease (CKD). It is silent in early stages but leads to renal failure and premature cardiovascular mortality. Investigation of renal function and injury markers allows CKD early detection and progression risk evaluation. A total*

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

of 73 apparently healthy volunteers, both sexes, asymptomatic with risk factors, from 20 to 70 years old were studied compared to the control population without risk factors. Clinical histories, anthropometric parameters and blood pressure were evaluated. Serum creatinine was analyzed with enzymatic and kinetic methods. Estimated glomerular filtration was calculated with CKD-EPI, MDRD-IDMS and MDRD-4 equations, urinary creatinine by kinetics method and albuminuria by immunoturbidimetry. Serum and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) were investigated by ELISA. Population risk factors analyzed showed 66% overweight, 34% hypertensive and 31% smoking patients. CKD risk progression was staged with estimated glomerular filtration and albuminuria, according to KDIGO 2012. Population showed 87% patients in low CKD risk, 12% with moderate risk, and only 1% with high risk progression. Serum NGAL showed significant differences with respect to the control group, 11.65 vs 5.4 ng/mL ( $p < 0.05$ ), and increases in different categories as progression risk increases. CKD detection of asymptomatic patients with modifiable risk factors, in reversible early stages, will allow implementing actions that delay associated cardiovascular complications and disease progression to advanced stages.

**Keywords:** Chronic kidney disease; Early detection; Biochemistry markers

## Marcadores bioquímicos na detecção e estadiamento do risco de progressão da doença renal crônica

### Resumo

A doença renal crônica (DRC) é definida como a perda progressiva da estrutura e função dos rins. Assintomático nos estágios iniciais, leva à insuficiência renal e à mortalidade cardiovascular prematura. A pesquisa de marcadores de lesão e função renal permite sua detecção precoce e avaliação do risco de progressão. Foram estudados 73 voluntários aparentemente saudáveis com fatores de risco, de ambos os sexos, assintomáticos e idades entre 20 e 70 anos, comparados à população controle sem fatores de risco. Prontuários, parâmetros antropométricos e pressão arterial foram avaliados. A creatinina sérica foi analisada pelo método enzimático e cinético, estimando a filtração glomerular com as equações CKD-EPI, MDRD-IDMS e MDRD-4, e a creatinina urinária e albuminúria, pelos métodos cinético e imunoturbidimétrico, respectivamente. Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), sérica e urinária foi determinada pelo método ELISA. 66% da população estudada apresentavam sobrepeso, 34% pressão arterial alta e 31% tabagismo. O risco de progressão da DRC foi classificado com a filtração glomerular estimada e albuminúria, mostrando 87% com baixo risco, 12% com risco moderado e apenas 1% com alto risco. A NGAL sérica mostrou diferenças significativas em relação ao grupo controle 11,65 vs 5,4 ng/mL ( $p < 0,05$ ) e incrementos nas diferentes categorias à medida que o risco de progressão aumentava. A detecção da DRC precoce, em pacientes assintomáticos com fatores de risco considerados modificáveis, permitirá a implementação de ações que atrasem a progressão para estágios avançados e complicações cardiovasculares associadas à doença.

**Palavras-chave:** Doença renal crônica; Detecção precoce; Marcadores bioquímicos

## Introducción

El cuidado de la función renal es de alta prioridad en los sistemas de salud, tanto a nivel nacional como mundial. Esto refleja el importante rol que los riñones cumplen en la filtración de la sangre, remoción de sustancias tóxicas endógenas y exógenas, equilibrio hidroelectrolítico, liberación de hormonas y en la activación de la vitamina D. Los riñones juegan un papel clave en el control de la presión arterial y la eritropoyesis, reduciendo en condiciones de normo-función el riesgo cardiovascular y los trastornos hematológicos (1).

La pérdida progresiva de la estructura y función renal es una entidad clínica-bioquímica de múltiples etiologías que define a la enfermedad renal crónica (ERC) (2). Si-

lente en sus etapas iniciales pero de curso progresivo, conduce en ausencia del tratamiento adecuado, a la enfermedad renal crónica avanzada e insuficiencia renal, que lleva al paciente necesariamente a la terapia de sustitución, sea diálisis crónica o trasplante renal (3).

En años recientes, se ha observado el crecimiento mundial de la ERC, con una prevalencia estimada del 17% en la población adulta (4). En la Argentina, en ausencia de una investigación epidemiológica en escala, relevamientos indirectos la encuadran entre un 4,8% y un 17% (5). Debido a la reserva funcional de los riñones, en estadios iniciales la enfermedad no se manifiesta clínicamente y no es diagnosticada, razón por la que más de un 10% de pacientes con enfermedad temprana asintomática desconocen su padecimiento (6).

Actualmente, la ERC se plantea como un modelo de progresión y se reconocen factores de riesgo que permiten su sospecha, diagnóstico temprano y posterior estadificación (7) (8). Así, la ERC evoluciona por largo tiempo de manera silenciosa y no percibida, con una etapa tardía sintomática, evidenciada muchas veces por las complicaciones cardiovasculares (CV) asociadas a la disfunción renal (9).

Los factores de riesgo que definen a una población susceptible de enfermedad renal pueden ser modificables o no. La exclusión o cambio de conductas de aquellos modificables, como hipertensión arterial (HTA), diabetes *mellitus* (DM), tabaquismo, sobrepeso y obesidad, pueden prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad a estadios de mayor gravedad. La edad, grupo étnico y antecedentes personales son factores no modificables sobre los que no se puede intervenir y aumentan *per se* la susceptibilidad al daño renal (10).

En la Argentina, sociedades científicas y profesionales, siguiendo lo establecido por el *Kidney Disease Global Outcome-2012* (KDIGO 2012) (11) recomendaron en el Documento Consenso (2010) que la evaluación de la función renal se realizara por estimación del filtrado glomerular (FG) a partir de la medición de creatinina plasmática, edad, sexo y etnia (12).

Las fórmulas de estimación del FG recomendadas son las derivadas del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD-4 y MDRD-IDMS; IDMS: espectrometría de masas con dilución isotópica) (13) y la ecuación CKD-EPI elaborada por *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration* (14). CKD-EPI presenta mayor exactitud y capacidad predictiva en FG mayores de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (15). Por ello las guías KDIGO 2012 y NICE 2014 (16) sugieren su uso, particularmente en poblaciones con FG levemente disminuido.

Un signo de lesión renal es la presencia persistente de concentraciones elevadas de albúmina o proteínas en orina (16). La albuminuria se relaciona con la progresión y mortalidad de la enfermedad renal y de este modo demuestra ser un marcador independiente y sensible de daño glomerular primario o secundario (17). Su medición junto a la estimación del FG constituye una buena estrategia para sustentar el diagnóstico y pronóstico de la ERC (18).

La función normal de los túbulos renales es esencial para el mantenimiento de la homeostasis renal (19) (20). Se han postulado marcadores no invasivos, sensibles y específicos de lesión tubular, tanto para el diagnóstico temprano como para el monitoreo de la progresión del daño. Algunos exclusivamente urinarios, como IL-18 (interleuquina-18) y otros séricos y urinarios como KIM-1 (*kidney injury molecule-1*) y la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (*NGAL neutrophil gelatinase associated lipocalin*) (21) (22). Dentro de ellos, la NGAL se ha considerado muy promisorio y de aplicabilidad potencial en clínica médica (23).

Luego de una lesión túbulo-intersticial, la NGAL incrementa su expresión particularmente en el asa de Henle ascendente y en los túbulos distales y colectores. Lesiones túbulo-intersticiales alteran la reabsorción de NGAL urinaria (NGALu) y aumenta así su concentración en orina (24). Incrementos séricos de NGAL preceden a los aumentos de creatinina, lo que llevó a postular a la NGAL sérica (NGALs) como marcador precoz y predictor independiente de lesión tubular aguda o crónica (25) (26).

La detección temprana y las intervenciones a nivel de atención primaria son consideradas actualmente las llaves sustentables para detener o atenuar la progresión de la ERC. Atento a ello, en el presente trabajo se propuso detectar la ERC en etapas tempranas asintomáticas, en población con riesgo e investigar, en comparación a una población control sin factores de riesgo, la alteración de los niveles de NGAL como un novel marcador de injuria túbulo-intersticial.

## Materiales y Métodos

En un estudio analítico-descriptivo de corte transversal se evaluaron 73 voluntarios, de ambos sexos y edades comprendidas entre 20 y 70 años, asistidos en el Hospital Centro de Salud Zenón Santillán, San Miguel de Tucumán, Argentina. La población estudiada no incluyó pacientes que evidenciaron o relataran factores de iniciación, como proteinurias persistentes, infecciones sistémicas o enfermedad renal conocida, pero sí la presencia de, por lo menos, un factor de riesgo considerado de susceptibilidad según KDIGO, 2012: historia familiar de ERC y enfermedad cardiovascular (primer orden), HTA, DM, índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg/m<sup>2</sup> y tabaquismo. Como población control se evaluaron 15 sujetos adultos sanos sin factores de riesgo de enfermedad renal.

A los pacientes se les indicó ayuno de 8 h previo a la extracción de sangre y la recolección del chorro medio miccional de la primera orina de la mañana, espécimen considerado adecuado para la pesquisa y monitorización de la albuminuria y creatininuria. Se les recomendó evitar la actividad física intensa y a aquellas pacientes en período menstrual, usar tampón vaginal o concurrir en una nueva cita. Igual recomendación se les dio a pacientes que en el momento de control relataran o presentaran estados inflamatorios, síndrome febril o hematuria, contaminación de orina con flujo vaginal o secreción uretral (27) (28).

Firmado el consentimiento informado, contestaron una encuesta sobre sus antecedentes personales y clínicos, antecedentes familiares, medicamentos, hábitos tóxicos y enfermedades de base. Ambos documentos fueron aprobados por el Comité de Ética en Investigación en Salud del Sistema Provincial de Salud de Tucumán.

Se valoraron medidas antropométricas: contorno de cintura (cm), peso (kg), altura (cm) y se calculó el IMC expresado en kg/m<sup>2</sup>. La presión arterial (mmHg) se midió siguiendo las recomendaciones de 2019 de la *American Heart Association* (AHA) (29), empleando monitor de presión arterial automático OMRON Modelo HEM-7120 (OMRON Dalian Co., Ltd., Dalian, China).

Las muestras sanguíneas se tomaron en condiciones de bioseguridad y según protocolos establecidos. A las muestras de orina remitidas se les realizó evaluación físico-química y microscopía del sedimento.

El FG se estimó por MDRD-4, MDRD-IDMS y CKD-EPI. La variable medible, creatinina sérica expresada en mg/dL, se analizó con método cinético (Creatinina Cinética AA, Wiener Lab) para el cálculo de MDRD-4 y con método enzimático (Creatinina Enzimática AA, Wiener Lab) para MDRD-IDMS y CKD-EPI.

La albúmina y la creatinina urinarias se evaluaron con Microalbúmina Turbitest AA (Wiener Lab) y método cinético, respectivamente. La albúmina urinaria se determinó en la primera orina de la mañana y se informó la relación albúmina urinaria/creatinina urinaria (RAC) expresada en mg/g. La proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) se analizó con PCR ultrasensible-Turbitest AA (Wiener Lab) y el fibrinógeno plasmático por el método de Clauss modificado (TriniCLOT™-Fibrinogen). HbA1c (HbA1c-Turbitest AA, Wiener Lab) se valoró en pacientes que referían antecedentes de DM. Las determinaciones bioquímicas se realizaron con un autoanalizador Mindray BS-380. (Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd. Shenzhen, China).

Se investigó *NGAL* (*ABCAM ab113326-Lipocalin-2 NGAL, Human ELISA*) en muestras de suero y de orina, congeladas oportunamente a -80 °C y posteriormente descongeladas a 37 °C. La evaluación bioquímica se complementó con un hemograma completo, urea y glucosa (Urea-Cinética AA y Glicemia-Enzimática AA, Wiener Lab), proteínas totales y albúmina sérica (Proteínas Totales AA y Albúmina AA, Wiener Lab).

## Análisis estadístico

Los datos categóricos se presentaron como número o porcentaje. Se empleó media y desviación estándar en aquellos datos con distribución normal o paramétrica y mediana en aquellos datos con distribución sesgada o no paramétrica, indicando el mayor y el menor valor de la variable, definidos como máximo o mínimo. Se utilizó la prueba *t* de Student para comparaciones de variables cuantitativas con distribución normal y *U* de Mann-Whitney para las no paramétricas. El análisis estadístico de datos fue elaborado con el Programa R Studio Versión 3.4.1 (2017). El valor de *p*<0,05 se consideró estadísticamente significativo.

## Resultados

Setenta y tres personas fueron incluidas de manera intencional y voluntaria, 43 de ellas fueron mujeres y 30 varones, con edades promedio 45±15 y 42±16 años, respectivamente. Sobrepeso y antecedentes familiares de ERC fueron los factores de riesgo que con mayor frecuencia se presentaron, seguidos de hipertensión arterial y tabaquismo. Diabetes *mellitus* sólo estuvo presente en el 7% de la población evaluada.

El 53% (n=23) de las mujeres que accedió al estudio presentaba sobrepeso, el 23% (n=10) hipertensión y el 35% (n=15) manifestó adicción al tabaco como hábito tóxico. En la población masculina, se presentó sobrepeso en el 83% (n=25), hipertensión en el 50% (n=15) y tabaquismo en el 27% (n=8).

El IMC de la población general fue 27±6 kg/m<sup>2</sup>. El 64% (n=47) de la población evaluada presentaba exceso de peso (IMC≥25 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (IMC 25-29 kg/m<sup>2</sup>) el 65% (n=31), obesidad (IMC≥30 kg/m<sup>2</sup>) el 35% (n=16). El contorno de cintura de la población con exceso de peso se relacionó positivamente con el IMC. Se observaron valores superiores a 88 y 102 cm, en el 86% (19/22) y en el 64% (16/25) de las poblaciones femenina y masculina, respectivamente (Tabla I).

Tabla I. Medidas antropométricas y presión arterial

Medidas antropométricas				
	Población (n=73)	Mujeres (n=43)	Varones (n=30)	Controles (n=15)
Edad (años)	43 ± 15	45 ± 15	42 ± 16	35 ± 15
Peso (kg)	73 ± 18	64 ± 10	86 ± 18	64 ± 22
CC (cm)	94 ± 14	88 ± 12	102 ± 12	91 ± 10
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27 ± 6	25 ± 6	28 ± 5	22 ± 2
PAS (mmHg)	132 ± 19	126 ± 18	139 ± 18	119 ± 17
PAD (mmHg)	76 ± 14	71 ± 16	79 ± 11	69 ± 12

Abreviaturas. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CC: contorno de cintura; IMC: índice de masa corporal.

La presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) promedio de la población, mujeres, varones y controles normales se presentan en la Tabla I. El 16% (12/73) de los pacientes evaluados presentó registros PAS-PAD  $\geq 140$  y/o 90 mmHg o relataron encontrarse con tratamiento antihipertensivo. El 58% (7/12) de la población hipertensa fueron mujeres.

La evaluación bioquímica de parámetros hematimétricos no mostró diferencias respecto al grupo control y se encontraban dentro de los valores referenciales para adultos sanos (Tabla II).

Todos los pacientes del grupo control presentaron valores de PCRus menores de 1 mg/L. En el 12% de la población general se evidenciaron concentraciones mayores de 3 mg/L, consideradas de alto riesgo por la AHA (30).

Los resultados obtenidos de la evaluación del fibrinógeno plasmático no mostraron diferencias significativas entre los grupos analizados respecto del grupo control.

La prevalencia autorreportada de DM fue del 7%. Los valores glucémicos de la población evaluada no mostraron registros de hiperglucemias, no obstante

algunos de los pacientes reportados como diabéticos presentaron HbA1c superior a 10%, lo que pone en evidencia un control inapropiado.

El FG estimado tanto por CKD-EPI como por MDRD-IDMS, empleando creatinina enzimática, no presentó diferencias significativas entre los grupos de pacientes estudiados (Tabla II). Sin embargo, el FG estimado por MDRD-4 con el método cinético de creatinina, comparado con el estimado con el método enzimático, fue significativamente diferente en todos los grupos evaluados: general, hombres, mujeres y grupo control ( $p=0,001$ ).

La lesión renal evidenciada por la presencia de albúmina urinaria (RAC mg/g) permitió categorizar al 86% de la población ( $n=63$ ) en A1 (albuminuria  $<30$  mg/g) y al 14% ( $n=10$ ) en A2 (albuminuria de 30 a 299 mg/g).

La evaluación y estadificación del riesgo de progresión de la enfermedad renal se realizó analizando de manera conjunta el FG estimado y la albuminuria, acorde a KDIGO 2012 (Fig. 1). El 87% de los pacientes presentó bajo riesgo de progresión (estadios G1A1 y G2A1), 12% riesgo moderado (G1A2 y G2A2) y, sólo un

Tabla II. Parámetros bioquímicos generales y de función renal

Parámetros bioquímicos					
	Población (n=73)	Mujeres (n=43)	Varones (n=30)	Controles (n=15)	p
Hemoglobina (g/dL)	13,6 ± 3,7	13,0 ± 0,8	14,0 ± 5,6	13,5 ± 1,2	0,79
Hematocrito (%)	41 ± 5	40 ± 2	42 ± 6	41 ± 3	0,91
Glóbulos rojos ( $\times 10^{12}$ L)	4,6 ± 0,4	4,5 ± 0,2	4,9 ± 0,5	4,7 ± 0,5	0,31
Glóbulos blancos ( $\times 10^9$ L)	6,8 ± 2,1	6,8 ± 1,8	6,7 ± 0,5	5,8 ± 1,1	0,37
Plaquetas ( $\times 10^9$ L)	238 ± 55	260 ± 53	260 ± 53	258 ± 58	0,39
Glucosa (mg/dL)	80 ± 19	75 ± 16	87 ± 22	82 ± 7	0,95
Urea (mg/dL)	34 ± 9	32 ± 9	37 ± 8	35 ± 4	0,91
Proteínas totales (g/dL)	6,8 ± 0,5	6,8 ± 0,4	6,9 ± 0,6	6,7 ± 0,6	0,63
Albúmina sérica (g/dL)	4,0 ± 0,3	3,9 ± 0,3	4,1 ± 0,3	3,9 ± 0,3	0,50
Fibrinógeno (mg/dL)	384 ± 61	386 ± 61	379 ± 63	367 ± 39	0,45
Parámetros de función renal					
Creatinina enzimática (mg/dL)	0,73 ± 0,16	0,68 ± 0,16	0,81 ± 0,11	0,70 ± 0,14	0,95
Creatinina cinética (mg/dL)	0,91 ± 0,16	0,83 ± 0,13	1,00 ± 0,13	0,87 ± 0,15	0,62
CKD-EPI (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	101 ± 18	98 ± 18	104 ± 14	110 ± 9	0,76
MDRD-IDMS (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	98 ± 21	93 ± 21	104 ± 19	108 ± 13	0,30
MDRD-4 (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	74 ± 16	71 ± 19	79 ± 11	92 ± 11	0,001
NGALs (ng/mL)	10,0 ± 6,5	8,1 ± 4,0	9,1 ± 4,7	5,4 ± 3,0	0,014
NGALu (ng/mL)	0,8 ± 0,5	0,6 ± 0,5	0,7 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,82

Abreviaturas. CKD-EPI: *chronic kidney disease epidemiology collaboration*; MDRD-IDMS: *modification of diet in renal disease-isotope dilution mass spectrometry*; MDRD-4: *modification of diet in renal disease-4*; NGAL: *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos). NGALs: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos sérica; NGALu: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos urinaria.

Progresión de ERC - KDIGO 2012 FGe y Albuminuria				Albuminuria		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g	30 - 299 mg/g	> 300 mg/g
FGe (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	G1	Normal	> 90			
	G2	Leve disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Falla renal	< 15			

■ Riesgo bajo   ■ Riesgo moderado   ■ Riesgo alto   ■ Riesgo muy alto

Figura 1. Progresión de enfermedad renal crónica – KDIGO 2012.

Abreviaturas: KDIGO 2012: *Kidney Disease Improving Global Outcomes* 2012; FGe: filtración glomerular estimada; G: estadio pronóstico según FGe; A: albuminuria, expresada como cociente albúmina/creatinina urinarias (mg/g). Categorías pronósticas: G1-A1 y G2-A1 bajo riesgo; G1-A2, G2-A2 y G3a-A1 riesgo moderado; G1-A3, G2-A3, G3a-A2, G3b-A1 alto riesgo; G3a-A3, G3b-A2, G3b-A3, G4 y G5 muy alto riesgo.

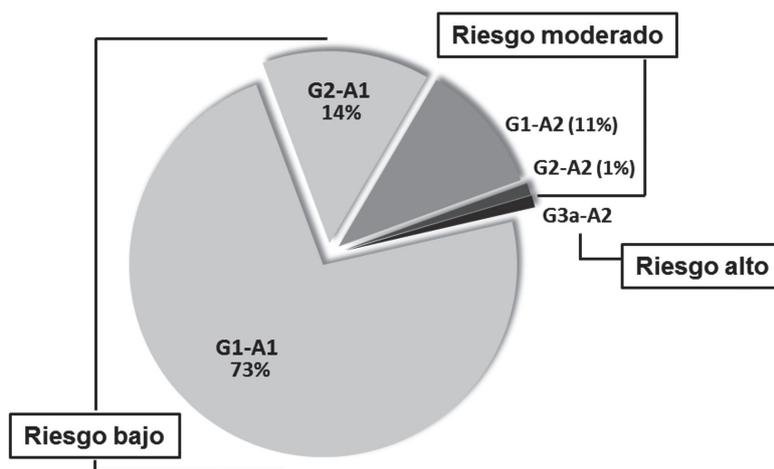


Figura 2. Riesgos de progresión de enfermedad renal crónica en la población estudiada. Bajo riesgo de progresión involucra a los estadios G1A1 y G2A1 y el riesgo moderado a G1A2 y G2A2. El estadio G3aA2 corresponde a alto riesgo de progresión. G1 >90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; G2: 60-89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; G3a: 45-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. A1 <30 mg/g; A2: 30-299 mg/g.

paciente, alto riesgo de progresión (G3aA2) (Fig. 2).

Como marcador de la función tubular se evaluó la NGAL, sérica y urinaria. La población estudiada no mostró diferencias de NGALu que pudieran relacionarse a lesión o alteración de la función renal. La NGALs presentó concentraciones superiores en la población masculina respecto a la femenina con resultados dispersos y sin significación estadística,  $p=0,7$  (Tabla II). En la población estadiada según riesgo de progresión se analizaron y compararon los valores de NGALs obteni-

dos respecto al grupo control sin riesgo. Como se observa en la Fig. 3, las concentraciones de NGALs diferentes en las distintas categorías, se incrementan conforme aumenta el riesgo. Los controles, al igual que los voluntarios con factores de riesgo y estadiados como de bajo riesgo, presentaron una distribución homogénea, con valores medios de NGALs diferentes y de significación estadística (5,4 y 11,65 ng/mL para el grupo control y el de bajo riesgo respectivamente,  $p<0,05$ ). En el grupo de bajo riesgo, se evidenciaron cuatro situaciones particu-

lares con valores superiores a los máximos. Estas fueron analizadas de manera individual y correspondieron a pacientes con más de un factor de riesgo, teniendo todos ellos en común el sobrepeso. En pacientes con riesgo moderado los valores de NGALs mostraron diferencias y valores máximos notablemente superiores a los encontrados en pacientes con bajo riesgo de ERC. Sólo un paciente fue estratificado con riesgo alto y NGALs 49,7 ng/dL, significativamente diferente del grupo control y de grupos de riesgo bajo y moderado ( $p < 0,001$ ).

En la población con riesgo de progresión, el análisis de los niveles séricos de NGAL en pacientes con exceso de peso, mostró un aumento en relación directa respecto al incremento del IMC. Se evidenciaron valores de NGALs de 17,17 ng/mL y 17,45 ng/mL en pacientes con sobrepeso y obesidad respectivamente, significativamente superiores a los de pacientes de peso normal (9,06 ng/mL,  $p < 0,005$ ). Las diferencias de NGALs entre pacientes con sobrepeso y obesidad, no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,8$ ).

## Discusión y Conclusiones

El reconocimiento de la ERC en etapas tempranas, la identificación de los factores pronósticos y su estratificación, son elementos claves en la atención integral de pacientes en estadios iniciales. En virtud de ello, el presente trabajo planteó como objetivo la detección precoz de la ERC en una población asintomática, con factores de susceptibilidad y progresión.

Los factores de susceptibilidad incrementan la posibilidad de daño renal; entre ellos se contempla la edad avanzada, historia familiar de ERC, masa renal disminuida, bajo peso al nacer, raza negra y otras minorías étnicas, nivel socioeconómico bajo, HTA, DM y obesidad. Los factores considerados de progresión, aceleran el

deterioro de la función cuando el daño ya se encuentra instaurado, así la HTA no tratada y la DM pobremente controlada causan el agravamiento, muchas veces irreversible, de la lesión renal (10) (31).

La estrecha relación que existe entre ERC, DM, obesidad y las enfermedades cardiovasculares (ECV), justifica que reconocidos factores de riesgo como hiperglucemia, HTA, tabaquismo, exceso de peso, sean también factores predictores de ERC (32). Al respecto se advierte que HTA, DM, obesidad, principales causas de injuria renal en la Argentina y Latinoamérica, resultan ser tanto factores de susceptibilidad como iniciadores y/o factores de progresión de ERC (33).

La Sociedad Americana de Nefrología recomienda la búsqueda de ERC en pacientes con HTA, argumentando que el tratamiento antihipertensivo apropiado enlentecería la progresión de la enfermedad renal cuando es diagnosticada en estadios iniciales (34). En la población general analizada, el 35% de las personas evaluadas presentaba hipertensión; este factor de riesgo fue más prevalente en varones (50%) respecto a mujeres (23%). El vínculo entre HTA y ERC es recíproco y complejo, lo que sugiere que la presencia de HTA visibiliza una ERC incipiente probablemente no diagnosticada (35).

Sobrepeso y obesidad se han establecido como factores de susceptibilidad y progresión de ERC (36). Como indicador de la composición corporal, se analizó el IMC y se midió el contorno de cintura. El 66% de la población motivo de estudio presentó exceso de peso. En la población masculina se observó un IMC significativamente mayor respecto a la población femenina. El proceso fisiopatológico que asocia sobrepeso y obesidad con ERC no está claramente definido. Sin embargo, en población obesa se informó mayor prevalencia de proteinurias, cambios hemodinámicos y mayor reabsorción tubular de sodio asociados a hiperfiltración glomerular (36) (37).

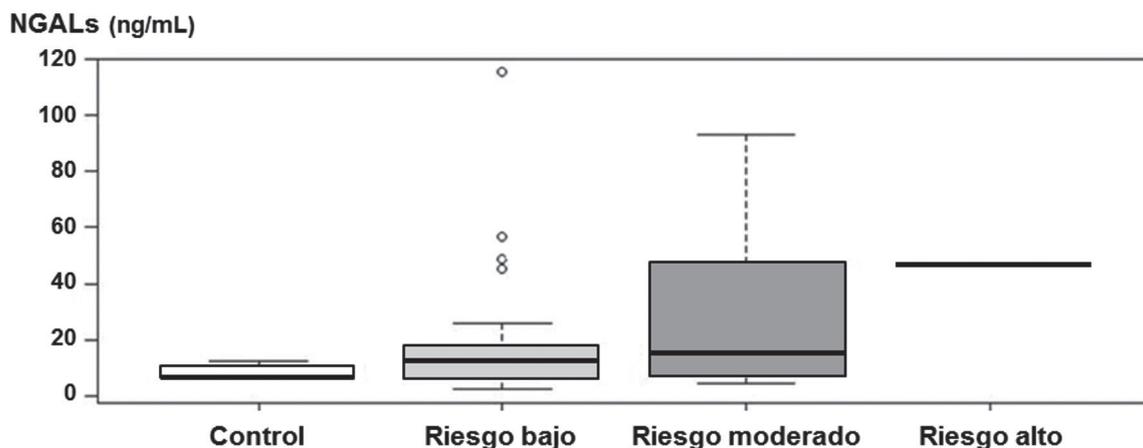


Figura 3. Niveles séricos de NGAL (ng/mL) en relación al riesgo de progresión de enfermedad en población estratificada.

El tabaquismo tiene alto impacto sobre la evolución de la ECV y la progresión de la ERC. Los mecanismos de daño renal inducidos por el tabaco incluyen disfunción endotelial, activación de factores vasoactivos, estrés oxidativo, alteraciones en la coagulación, resistencia a la insulina y efectos tubulotóxicos (38). El consumo de tabaco a nivel nacional es del 22,1%, según la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2018 (39), y sin bien se ha evidenciado una mejora significativa de este indicador, la morbilidad atribuible a su consumo continúa siendo preocupante. Se resalta que la población femenina estudiada fue la de mayor hábito tabáquico, a diferencia de los informes epidemiológicos nacionales.

Suficiente evidencia surgió en los últimos años sobre la estrecha interrelación que existe entre ERC, HTA, DM y ECV, que justifican la investigación y detección precoz de enfermedad renal temprana en pacientes con estos factores. En este contexto, consensos nacionales e internacionales protocolizaron guías a fin de estratificar el grado de riesgo y progresión de la enfermedad renal. Así KDIGO y NICE, actualmente definen ERC como la presencia persistente al menos por tres meses del FG estimado (FGe) inferior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> y/o de lesión renal (11) (16).

Sociedades argentinas de Nefrología y de Bioquímica, en un documento multidisciplinario para la detección precoz de la ERC, sugieren la incorporación rutinaria del FGe al informe del laboratorio, aunque no sea solicitado de manera explícita (12). La determinación de creatinina es el parámetro crítico en la estimación del FG. En la Argentina se cuenta con diferentes técnicas para la medición de la creatinina sérica y sólo pocas son trazables al método de referencia (IDMS), lo que confiere al profesional bioquímico un rol clave en la correcta elección del método para diagnóstico y seguimiento de la ERC (40).

Se evaluó la creatinina sérica por el método cinético de Jaffé y por el enzimático, este último trazable al de referencia, calculando a continuación el FGe con ambos métodos. En la población estudiada, como se observa en la Tabla II, los valores de creatinina plasmática con el método cinético fueron significativamente mayores respecto a los obtenidos con el método enzimático ( $p < 0,008$ ).

Al respecto, y respaldando a los resultados obtenidos, en un estudio multicéntrico se evaluaron distintos métodos enzimáticos y se compararon las concentraciones de creatinina obtenidas en diferentes muestras de suero, las cuales fueron previamente valoradas por IDMS (41). Todos los métodos analizados durante el estudio cumplieron con las recomendaciones analíticas para creatinina publicadas por el *National Kidney Disease Education Program* (NKDEP) (42). Se observó que los valores de sesgo e imprecisión para las diferentes concentraciones no superaron los límites establecidos por

NKDEP. Estos resultados fueron validados en años posteriores por otros estudios analíticos (43) (44).

Por otro lado, se evidenció que los métodos de Jaffé, incluyendo Jaffé compensados, no cumplían con los requerimientos deseables en ninguna de las muestras determinadas (45). Las implicancias del error aportado por estos métodos son relevantes en la clínica, y pueden presentar una sobreestimación de la creatinina a veces mayor del 10%, diferencias que impactan en las estimaciones del FG, disminuyen erróneamente su cálculo e inducen falsos pronósticos en pacientes con sospecha de riesgo.

El FGe constituye en la actualidad el indicador de función renal en la salud y en la enfermedad y resulta de gran utilidad epidemiológica para evaluar la carga de enfermedad renal y la variación de su prevalencia (40). Por esta razón, la valoración de la creatinina plasmática con métodos trazables que reflejen con exactitud su concentración, debe ser una recomendación en la práctica clínica y en la estratificación de pacientes con sospecha de enfermedad renal.

El FGe en la población analizada con la ecuación MDRD-4, subestimó de manera significativa el filtrado respecto al calculado con CKD-EPI ( $p = 0,001$ ). Por esta razón y en concordancia con lo planteado por Levey *et al.*, se sugiere la elección de CKD-EPI como la fórmula de estimación en poblaciones con FG entre 60 y 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. En este sentido, la estadificación del riesgo de progresión de ERC en la población evaluada se realizó con CKD-EPI, empleando el método de creatinina trazable, según lo recomiendan las nuevas guías KDIGO 2012.

La albúmina urinaria, marcador de injuria glomerular, permitió evidenciar el daño renal y estadificar junto al FG el estadio de la ERC. El riesgo de progresión de enfermedad de la población estudiada fue categorizado en leve, moderado, alto o muy alto, según KDIGO 2012 (11). El 13% de la población fue categorizada como de moderado y alto riesgo de progresión. Esto tiene gran impacto en salud, atento a que pone en evidencia una población asintomática con enfermedad renal. Su identificación precoz, tratamiento oportuno y control periódico podría enlentecer o revertir su progresión a estadios avanzados o comorbilidades asociadas.

El porcentaje de participantes en situación de riesgo fue similar al referido en la literatura, y mostró que alrededor de un 10% de pacientes presentaban ERC asintomática en estadios iniciales, no diagnosticada (46). Esta población debe ser foco de atención de los sistemas de salud y ser reconocida tempranamente, a fin de evitar comorbilidades cardiovasculares asociadas al daño y deterioro de la función renal. La ausencia de diagnóstico temprano e intervenciones preventivas y/o terapéuticas, deriva a etapas avanzadas y/o complicaciones cardiovasculares en la ERC (47).

Por consenso, la ERC y su severidad se definen por ensayos que evalúan exclusivamente la morfo-función glomerular. Sin embargo, son los túbulos renales los que activamente participan en el equilibrio hídrico y en la osmorregulación, manejo de sodio y potasio, retención de calcio y eliminación del ácido producto del metabolismo (48). Avizorando el importante rol que los túbulos renales desempeñan regulando la homeostasis de los seres vivos y sobre la base de que las alteraciones de los sistemas regulatorios se hacen evidentes cuando el FGe desciende a valores próximos o menores de 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (10), marcadores precoces de injuria tubular deben ser valorados y reconocidos en el diagnóstico temprano de la enfermedad renal. De los biomarcadores propuestos y analizados, KIM-1 resulta particularmente útil en procesos isquémicos, injuria tóxica o seguimiento de la afección renal en pacientes diabéticos. Similar comportamiento ha sido descrito para IL-18 (22). Sin embargo, la potencial aplicación clínica de estos marcadores en ERC es motivo de mayores investigaciones.

Estudios recientes redefinieron el alcance de NGAL como marcador diagnóstico y pronóstico precoz de ERC y sugieren que tanto sus niveles séricos como urinarios reflejan el daño tubular que subyace a la enfermedad crónica (49) (50). Se demostró que NGALs se correlacionaba significativamente con la gravedad del daño y la progresión del deterioro de la función renal (51). NGALs se comporta como un biomarcador útil en nefrología clínica, tanto para el diagnóstico temprano como para la evaluación de las categorías de riesgo propuestas por el KDIGO (52). Estas afirmaciones respaldan los resultados obtenidos en el presente trabajo.

La población evaluada con exceso de peso mostró incrementos progresivos de NGALs conforme aumentaba el riesgo de la enfermedad. Este marcador diferenció estadísticamente el grupo control de los grupos con riesgo. Interesantemente, en algunos pacientes con exceso de peso y en situación de normo-albuminuria, las concentraciones de NGALs sobrepasaron los valores máximos. El análisis de los niveles de NGALs de la población estadiada como de riesgo respecto al IMC, mostró un incremento en relación directa y significativa de NGALs conforme aumentaba el IMC de los pacientes evaluados. Algunos autores sugieren que la obesidad no sólo aumenta el riesgo de inicio y progresión de ERC por la relación con sus ya tradicionales factores de riesgo, sino también por un efecto directo sobre la estructura renal (53), el cual podría de alguna manera justificar los incrementos de NGALs observados. Si bien se ha descrito una elevación sérica de NGAL asociada al aumento de la grasa visceral (54), el mecanismo a través del cual el exceso de peso puede empeorar o generar ERC es aún poco claro y su implicancia en la expresión de NGAL es motivo para nuevos y mayores estudios.

Estos hallazgos llevan a pensar en albuminuria y NGALs como marcadores de injuria renal complementarios, donde sus patrones de expresión reflejan daño de diferentes estructuras anatómicas. Así, incrementos de NGALs que evidencien de manera sensible la alteración tubular, darían respuesta a estados clínicos donde el deterioro de la función renal se acompaña muchas veces y de manera inexplicable con albúmina urinaria en rangos normales persistentes.

Se debe precisar que la albuminuria es también un marcador de injuria vascular y de riesgo cardiovascular y no únicamente de enfermedad renal (18). Este es un motivo que sustenta la investigación de NGAL y la búsqueda de otros nuevos marcadores que evidencien de manera temprana y específica el daño renal.

Los resultados preliminares obtenidos en el presente trabajo son promisorios, por lo que estudios con mayor reclutamiento poblacional merecen ser realizados para validar el uso clínico de NGALs como un marcador temprano de lesión tubular y evaluar su posible participación en el proceso fisiopatológico que subyace a la progresión de la enfermedad renal en poblaciones con riesgo.

En este contexto, la detección temprana de la ERC empleando marcadores precoces y la concientización sobre los efectos deletéreos de los factores de riesgo, contribuirá significativa y favorablemente a retrasar el deterioro de la función renal y la afección de la calidad de vida, cuando la lesión o daño renal se encuentren ya instaurados.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Especialista en Epidemiología de Campo, Bioquímica Gabriela Patricia Alcaraz por su colaboración y asesoramiento y a la Fundación Wiener-lab por la generosa donación de reactivos empleados en la realización de este trabajo.

## Fuentes de financiación

El presente estudio fue financiado parcialmente por un subsidio otorgado por la Secretaria de Ciencia, Arte e Innovación Tecnológica de la Universidad Nacional de Tucumán (SCAIF-UNT) y por una Beca SALUD INVESTIGA "Dr. Abraam Sonis" de la Dirección de Investigación para la Salud del Ministerio de Salud de la Nación (Becaria Bioq. Mariela N. Ávila, Directora: Dra. Rossana C. Pérez Aguilar).

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

## Correspondencia

Dra. ROSSANA CRISTINA PÉREZ AGUILAR  
Instituto Bioquímica Aplicada.  
Balcarce 747, SAN MIGUEL DE TUCUMÁN, Argentina.  
Correo electrónico: rossana.perezaguilar@fbqf.unt.edu.ar;  
rossanaperezaguilar@gmail.com

## Referencias bibliográficas

1. Scott RP, Quaggin SE. Review series: The cell biology of renal filtration. *J Cell Biol* 2015; 209 (2): 199-210.
2. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017; 389 (10075): 1238-52.
3. Zhong J, Yang HC, Fogo AB. A perspective on chronic kidney disease progression. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 312 (3): F375-F384.
4. PAIER-Programa de abordaje integral enfermedad renal crónica. 2013 (internet) (Fecha de acceso: 24 de junio de 2020). Disponible en: URL: <http://www.incucai.gov.ar>
5. Torales S, Vallejos A, Valenti L. Hacia un nuevo paradigma en el abordaje de la enfermedad renal crónica avanzada. *Rev Argent Salud Pública* 2018; 9 (35): 33-7.
6. Inserra F, Angerosa M, Alegre JR, Alles A, Bianchi ME, Dorado E, *et al.* Implicancia de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Rev Nefrol Dial Traspl* 2013; 33 (4): 233-48.
7. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (3 Suppl 3): S4-16.
8. Fraser SDS, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmat Obs Res* 2016; 7: 21-32.
9. Orozco R. Enfermedad cardiovascular (ECV) en la enfermedad renal crónica (ERC). *Rev Med Clin Condes* 2015; 26 (2): 142-55.
10. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, *et al.* Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014; 34 (2): 243-62.
11. KDIGO 2012. Clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; (Suppl 3): 259-305.
12. Alles A, Fraga A, García R, Gómez A, Greloni G, Inserra F, *et al.* Detección de enfermedad renal crónica. Documento multidisciplinario. *Nefrol Argent* 2010; 8 (1): 48-54.
13. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y, Hendriksen S, *et al.* Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247-54.
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
15. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, *et al.* Comparative performance of the CKD epidemiology collaboration (CKD-PI) and the modification of diet in renal disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 486-95.
16. NICE Clinical Guidelines. Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. London National Institute of Health and Care Excellence; 2014.
17. Bover J, Fernandez-Llama P, Montanes R, Calero F. Albuminuria: beyond the kidney. *Med Clin (Barc)* 2008; 130 (1): 20-3.
18. Smith M, Herrington WG, Weldegiorgis M, Hobbs FR, Bankhead C, Woodward M. Change in albuminuria and risk of renal and cardiovascular outcomes: natural variation should be taken into account. *Kidney Int Rep* 2018; 3 (4): 939-49.
19. Levey AS, Cassandra Becker BS, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA* 2015; 313 (8): 837-46.
20. Lowenstein J, Grantham JJ. The rebirth of interest in renal tubular function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016; 310 (11): F1351-5.
21. Phillips AO. The role of renal proximal tubular cells in diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 491-6.
22. Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol* 2015; 4 (1): 57-73.
23. Bhavsar NA, Köttgen A, Coresh J, Astor BC. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule 1 (KIM-1) as predictors of incident CKD stage 3: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2012; 60 (2): 233-40.
24. Bolognani D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (3): 595-605.
25. Smith ER, Lee D, Cai MM, Tomlinson LA, Ford ML, McMahon LP, *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin may aid prediction of renal decline in patients with non-proteinuric stages 3 and 4 chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (6): 1569-79.
26. Basturk T, Sari O, Koc Y, Eren N, Isleem M, Kara E, *et al.* Prognostic significance of NGAL in early stage chronic kidney disease. *Minerva Urol Nefrol* 2017; 69 (3): 307-12.
27. Baños-Laredo ME, Nuñez-Álvarez CA, Cabiedes J. Análisis de sedimento urinario. *Reumatol Clin* 2010; 6 (5): 268-72.
28. Benozzi SF, Pennacchiotti GL. Albuminuria: consideraciones preanalíticas y analíticas. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2017; 51 (1): 45-51.
29. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gailard T, Misra S, *et al.* Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2019; 73 (5): e35-e66.
30. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
31. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, *et al.* Documen-

- to de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014; 34 (3): 302-16.
32. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Sociedad Argentina de Cardiología. Federación Argentina de Cardiología. 2018 (internet). (Fecha de acceso: 19 de agosto de 2019). Disponible en: URL: <http://www.saha.org.ar/pdf/formacion/CONSENSO-SAHA-1.pdf>
  33. Araujo L, Betancourt B, Dos Santos G, González V, Vasques L, Vignolo W, *et al.* La hipertensión arterial es factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la enfermedad renal crónica. *Rev Urug Med Interna* 2016; 3: 4-13.
  34. Qaseem A, Wilt TJ, Cooke M, Denberg TD. The paucity of evidence supporting screening for stages 1-3 CKD in asymptomatic patients with or without risk factors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9 (11): 1993-5.
  35. Santamaría-Olmo R, Gorostidi-Pérez M. Presión arterial y progresión de la enfermedad renal crónica. *NefroPlus* 2013; 5 (1): 4-11.
  36. Navarro G, Ardiles L. Obesidad y enfermedad renal crónica: Una peligrosa asociación. *Rev Med Chile* 2015; 143: 77-84.
  37. Kalaitzidis RG, Siamopoulos KC. The role of obesity in kidney disease: recent findings and potential mechanisms. *Int Urol Nephrol* 2011; 43: 771-84.
  38. Odoni G, Ogata H, Viedt C, Amann K, Ritz E, Orth SR. Cigarette smoke condensate aggravates renal injury in the renal ablation model. *Kidney Int* 2002; 61: 2090-8.
  39. Cuarta encuesta nacional de factores de riesgo para enfermedades no transmisibles. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación Argentina 2018 (internet). (Fecha de acceso: 18 de julio de 2019). Disponible en: URL: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001444cnt-2019-04\\_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001444cnt-2019-04_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf)
  40. Pennacchiotti G, Benozzi S, Ruiz G, Berger C. Impacto de la medición de creatinina en la estimación de la velocidad de filtración glomerular. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2012; 46 (2): 205-11.
  41. Piéroni L, Delanaye P, Boutten A, Bargnoux A-S, Rozet E, Delatour V, *et al.* A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays. *Clin Chim Acta* 2011; 412 (23-24): 2070-5.
  42. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, *et al.* Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006; 52 (1): 5-18.
  43. Carrión Domínguez IR, García Borges L, Suárez Pérez Y, Rodríguez Fernández B, Aja Masa G. Validación del método enzimático para la determinación de creatinina en suero y orina. *Rev Cubana Farm* 2015; 49 (4): 618-29.
  44. Lee E, Collier CP, White CA. Interlaboratory variability in plasma creatinine measurement and the relation with estimated glomerular filtration rate and chronic kidney disease diagnosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 6; 12 (1): 29-37.
  45. Boutten A, Bargnoux A-S, Carlier M-C, Delanaye P, Rozet E, Delatour V, *et al.* Enzymatic but not compensated Jaffe methods reach the desirable specifications of NKDEP at normal levels of creatinine. Results of the French multicentric evaluation. *Clin Chim Acta* 2013; 419: 132-5.
  46. Ávila MN, Oldano AV, Cabrera JC, Luciardi HL, Pérez Aguilar RC. Detección temprana de lesión renal en pacientes con factores de riesgo cardiovascular [resumen]. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2017; Supl 1: 183.
  47. Shardlow A, McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW. Chronic kidney disease in primary care: outcomes after five years in a prospective cohort study. *PLoS Med* 2016; 13 (9): e1002128.
  48. Chevalier RL. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016; 311: F145-61.
  49. Bolognani D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (2): 337-44.
  50. Buonafina M, Martínez-Martínez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci (Lond)* 2018 May; 132 (9): 909-23.
  51. Moriya H, Mochida Y, Ishioka K, Oka M, Maesato K, Hidaka S, *et al.* Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an indicator of interstitial damage and a predictor of kidney function worsening of chronic kidney disease in the early stage: a pilot study. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21 (6): 1053-9.
  52. Xiang D, Zhang H, Bai J, Ma J, Li M, Gao J, *et al.* Clinical application of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the revised chronic kidney disease classification. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7 (10): 7172-81.
  53. Koch VH. The effects of obesity on kidney function: a challenge for nephrologists. *J Bras Nefrol* 2019; 41 (2): 162-5.
  54. Xu Y, Ma X, Pan X, He X, Xiao Y, Bao Y. Correlations between serum concentration of three bone-derived factors and obesity and visceral fat accumulation in a cohort of middle aged men and women. *Cardiovasc Diabetol* 2018 Nov; 17 (1): 143.

**Recibido: 4 de octubre de 2019**

**Aceptado: 14 de julio de 2020**