

# **IMPORTANCIA DEL EXAMEN MEDICO PREVENTIVO PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE ENFERMEDAD RENAL EN URUGUAY**

## **Introducción**

La enfermedad renal crónica (ERC) reúne la mayoría de los criterios de tamizaje recomendados por la OMS. Es un grave problema actual de salud pública. Tiene una fase silenciosa que puede ser reconocida por exámenes. Los test utilizados para el tamizaje son simples, no costosos y ocasionan mínimas molestias. Se dispone de tratamientos eficaces para prevenir sus factores de riesgo, enlentecer su progresión y prevenir sus complicaciones y los eventos cardiovasculares que condicionan muerte prematura (1,4-9). Los marcadores de lesión renal ampliamente utilizados son: determinación de albuminuria o proteinuria y determinación de creatinina sérica para estimar la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) (3, 10). Si bien el cociente albuminuria/creatininuria (A/C) en una muestra de orina es el test más recomendado (11-14) con alta sensibilidad/especificidad, el cociente proteinuria/creatininuria (P/C) y la proteinuria detectada por tiras reactivas (TPu) son predictores de riesgo muy aceptables, con TPu a un costo mucho menor, como lo muestran trabajos recientes (15-18). Se ha demostrado que es costo-efectivo realizar tamizaje de Enfermedad Renal (ER) en poblaciones de riesgo (2, 19-22) pero los programas de tamizaje en población general asintomática no son aceptados por muchos investigadores. (23-26). Sin embargo, en Japón existen programas anuales de tamizaje con la detección de proteinuria mediante TPu en todos los adultos que trabajan desde 1972 y en niños en edad escolar desde 1973, con el agregado de creatinina sérica en residentes mayores de 40 años de edad desde 1992. Éstos han demostrado que la TPu es buen predictor de insuficiencia renal extrema (IRE) (15, 28 -32). Kondo y col encontraron que era costo-efectivo realizar tamizaje de ER usando TPu o creatinina en poblaciones con alta prevalencia de ER como la japonesa (33).

En Uruguay, existe un Chequeo de Salud (CS) para trabajadores y deportistas (Carné de Salud), que es obligatorio desde 1937, se realiza con una frecuencia de 2 años, a través de Clínicas Preventivas (CP) de la División de Salud Ocupacional y Ambiental del Ministerio de Salud Pública (MSP) ([www.msp.org.uy](http://www.msp.org.uy)) y a través de otras clínicas privadas autorizadas.(40). El CS incluye medida de presión arterial, peso, talla y exámenes paraclínicos como: colesterolemia, glicemia, VDRL y examen de orina por tirilla reactiva; entre otros estudios, también detecta cáncer de mama y

colon. Uruguay cuenta desde 2004 un Programa Nacional de Salud Renal (PNSR) donde se captan pacientes generalmente añosos y con ERC avanzada, fundamentalmente en etapa III (38-39). Por iniciativa del PNSR, en 2008 se realizó un estudio Piloto donde se agregó la determinación de creatininemia para estimar la TFGe en CS (37-38). Este estudio demostró que para captar un paciente con TFGe  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> se deben estudiar 3 veces menos individuos si se realiza a diabéticos e hipertensos (poblaciones de riesgo) comparado con el tamizaje del resto de la población (27 individuos versus 79 respectivamente). Con motivo de este estudio, en el año 2009, el MSP decretó la obligatoriedad de realizar la determinación de Creatinina sérica para personas diabéticas o hipertensas en el CS de todos los trabajadores de Uruguay. En el Consenso Nacional de Proteinuria de 2011 se mantuvo la determinación de proteinuria por TPu para el tamizaje de ER: si la tirilla es positiva se debe cuantificar con P/C, si es negativa se debe hacer A/C solo en diabéticos (39). CS aún no ha incorporado la determinación de A/C para individuos diabéticos.

### **Objetivos:**

Los objetivos de este trabajo son describir la prevalencia de proteinuria y/o TFG estimado  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y el riesgo de Enfermedad Renal Crónica presuntiva (ERCp) (Proteinuria positiva en TPu ( $\geq 300$  mg/L) o TFGe  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) según edad y presencia o no de diabetes e hipertensión arterial.

### **Material y método**

El estudio se realizó en usuarios ambulatorios de la CP que concurrieron a realizar el CS entre enero 2008 y diciembre 2012. Se manejaron bases con datos no identificados por razones éticas y de acuerdo a la normativa legal vigente. La metodología de trabajo de la CP y la obtención de las distintas variables seleccionadas se detalla en trabajo recientemente publicado (40). Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal. Hay un número menor de individuos que cuentan con seguimiento longitudinal.

### **Definiciones.**

Hipertensión arterial: individuos que manifiestan antecedentes de hipertensión arterial o reciben medicación anti-hipertensiva o comprobación de presión arterial (PA) elevada definida por presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 130$  mm Hg o presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 80$  mm Hg para las personas con historia de diabetes o ER, o PAS  $\geq 140$  mm Hg o PAD  $\geq 90$  mm Hg para las personas

sin la historia de diabetes o de ER. (3,41).

Diabetes Mellitus: individuos que manifiestan antecedentes de diabetes o de recibir medicación anti-diabética o la comprobación de glicemia elevada definida por glucosa en ayuno  $\geq 126$  mg/dl en el estudio. (41).

Categorías de índice de masa corporal (IMC) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ): peso insuficiente:  $< 18.5$ ; peso normal:  $18.5-24.9$ ; sobrepeso:  $25-29.9$ ; obeso:  $30-39.9$ ; y extremadamente obeso:  $\geq 40$  (41).

Colesterolemia elevada: colesterol con 12 hs de ayuno  $\geq 200$  mg/dl. HDL descendido: si es  $<$  de 40 mg/dl en el hombre y  $< 45$  mg/dl en la mujer. (41).

Proteinuria positiva: Se definió proteinuria positiva (Pu+) si TPu era  $\geq$  a 1+ (0,3 g/lt).

TFGe descendido: Se definió TFGe descendido cuando es menor de 60 ml/min/ $1,73\text{m}^2$  de superficie corporal. Fue estimado con la fórmula CKD-EPI.

Enfermedad renal crónica (ERC): Se define ERC como la persistencia de proteinuria  $> 0.3$  g/L y/o TFGe  $< 60$  ml/min/ $1.73$  m<sup>2</sup> por un período mayor de tres meses (5). La estimación de TFGe se realizó con fórmula CKD-EPI 2009 (42) porque es la más segura para estimar TFG en población supuestamente sana y tiene la mitad de sesgo que la MDRD (51). Además, la Clínica Preventiva adhiere al Programa Nacional de Estandarización de la creatinina, que habilita su uso (43), y es la fórmula adoptada por las recientes Guías de Práctica Clínica (44).

Enfermedad Renal presuntiva (ERp): La detección de valores alterados en la proteinuria o TFGe en una primera ocasión indican probabilidad de ER, por lo que es un diagnóstico de presuntivo (ERp). Los test de tamizaje no deben ser obligatoriamente diagnósticos (2), por lo que los individuos con diagnóstico de ERp, por norma, fueron enviados al médico de familia y debieron traer la certificación médica de estar en estudio para confirmar diagnóstico, pero los resultados de esta reevaluación no están disponibles. Un número menor de individuos optaron por repetir los estudios en la misma CP y pudieron ser analizados longitudinalmente, presentando proteinuria o TFGe persistentes por más de 3 meses (ERC por definición).

### **Determinaciones analíticas para tamizaje de enfermedad renal.**

Determinación de proteinuria se realizó usando la tira reactiva Bayer Multistix 10 SG con el analizador Siemens Clinitek 50. La sensibilidad analítica para las proteínas es 150-300 mg/L. La lectura fue automatizada. Los TPu positivos ( $\geq 1+$ ) fueron confirmados y cuantificados por

determinación cuantitativa con la técnica de Cloruro de Bencetonio en medio básico (Hitachi 902 Urinary / Protein) en la misma muestra de orina. Se consideró Pu+ ( $\geq 0.3$  g/L) cuando fue corroborada por ambos métodos (se desconoce si esta modalidad disminuye los falsos positivos).

La determinación de la creatinina del suero fue realizada con la técnica cinética de Jaffe, compensada (sensibilidad analítica 0.1 mg/dl) con un analizador Hitachi 902 de Roche Diagnostics. Se utilizó un kit de creatinina ajustado a un estándar IDSM (espectrofotometría de masas por dilución de isótopos) (Crea Plus, Roche Diagnostics).

### **Características de la población controlada en Carné de salud**

Entre el 1/1/2008 y el 31/12/2012 se realizaron 103.966 CS en la CP a 83.912 personas. Todos cuentan con TPu. En 16.260 individuos se realizó una segunda TPu luego de tres meses. La edad promedio fue 34,1 años (rango 15 a 89 años), el 95.9% eran menores de 60 años, sexo femenino 52,2%. La prevalencia de Diabetes fue 3,9%. Declararon ser diabéticos 1,8%, los restantes se diagnosticaron por hallazgo de glicemia elevada en el chequeo (2.0%).

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) fue 16,5 % (auto-informada en 9,4% y hallazgo de PA elevada en 7,1 %). El 2,3 % de los individuos asociaban HTA y Diabetes y 82.1 % de los individuos no presentaba ni HTA ni Diabetes. La distribución del IMC como valoración del estado nutricional, mostró que 28.2% presentaron sobrepeso y 17,6 % obesidad. La determinación de colesterol fue elevada en 23,7 % de los individuos controlados y en 44% el HDL estaba descendido.

La prevalencia no ajustada de HTA, diabetes, sobrepeso/obesidad e hipercolesterolemia de esta población es menor que la encontrada en la Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas no Trasmisibles realizada en Uruguay en 2006 (45), posiblemente por la diferencia de edad entre las poblaciones (34 años versus 45 años). Fort y colaboradores, en una muestra similar seleccionada de usuarios del Carné de Salud de la misma clínica (se descartaron los sin datos), encuentran que la prevalencia de los mismos factores de riesgo ajustados a edad de la población del país, no es tan diferente de la encontrada en encuesta STEPS (40).

### **Sub-población con determinación de creatininemia:**

Si bien toda la población controlada en el CS tiene determinación de proteinuria, existe una sub-población de 11.161 individuos donde se realizó además, determinación de creatinina sérica. Ello incluye a la población del estudio piloto antes mencionado, donde se realizó proteinuria y

creatininemia a todos los individuos en forma consecutiva durante 2 meses. Posteriormente, según recomendaciones de la CHSR, se extendió la determinación de creatininemia a poblaciones de riesgo reconocidas: diabéticos, hipertensos, mayores de 55 años, a los que tuvieran ER ya conocida y aquellos con antecedentes familiares de nefropatía. Por tanto esta población tenía mayor edad (44,7 vs 34,4 años) y presentaba una mayor prevalencia de diabetes (24,3 vs 3,9%), de HTA (61,9 vs 16,5 %), de sobrepeso-obesidad (75 vs 45,8 %) y de colesterol elevado (37,5 vs 23,5%) que la población total. Para el análisis se crearon de 4 grupos de pacientes: HTA sin Diabetes (N=5216, 46.7%), Diabéticos sin HTA (N= 881, 7.9%), Diabéticos con HTA (N=1689, 15.1%) y otro grupo sin HTA ni diabetes (N=3375, 30.2%) que se utilizó como grupo de referencia para estimar riesgo de ER en HTA y diabéticos, a semejanza del estudio NHANES III (10).

### **Análisis estadístico**

Las variables normalmente distribuidas fueron expresadas como media  $\pm$  desvío estándar y se compararon por la prueba de t o ANOVA. Las variables no paramétricas fueron expresadas como mediana y rango intercuartilo y se compararon por la prueba de Mann-Whitney. Las variables categóricas fueron expresadas como proporciones e intervalo de confianza (IC) de 95%, y comparadas por la prueba de Chi-cuadrado. Los factores de riesgo de ERp y ERC se analizaron mediante regresión logística. Todos los valores de  $p < 0.05$ , para dos colas, fueron considerados significativos. Los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete estadístico SPSS versión 11.5 (SPSS, Chicago, IL, E.E.U.U.).

### **RESULTADOS**

Prevalencia de Proteinuria en tirilla de orina. El análisis de proteinuria se realizó en población total y en la subpoblación con creatininemia. La prevalencia de Pu+ en la población total fue 6% (n= 4997) y en la sub-población con creatinina fue 7.7 % (n= 859). La prevalencia de Pu+ en el grupo sin Diabetes ni HTA fue 5.5%, en hipertensos no diabéticos 6,7%, en diabéticos sin HTA 9,2 % y en diabéticos con HTA 13,6 %. La prevalencia de Pu+ no se modifica sustancialmente con la edad. (Tabla 2). En el análisis mediante regresión logística binaria, tomando como referencia el grupo sin HTA ni diabetes y ajustando para edad y sexo, el riesgo de padecer Pu+ fue 1.58 (IC 95% 1,45 - 1,72) en Hipertensos sin diabetes, de 2.11 (IC 95% 1,76 -2,53) en diabéticos sin hipertensión y de 4.34 (IC 95% 3,75 - 5,04) en diabéticos con hipertensión. Así mismo el riesgo es mayor para el sexo

femenino: 1.19, (IC 95% 1,12-1,25).

Proteinuria positiva persistente: En 16.260 individuos con al menos dos determinaciones de proteinuria con tres o más meses de diferencia entre la primera y la última ( $23.3 \pm 12.6$  meses), hubo 1.056 (6.5%) con una primera Pu+. De estos, sólo 176 (16.7%) tuvieron persistentemente Pu+ en la segunda determinación. Es decir, 176 de 16.260 personas (1.1 %) tuvieron Pu+ persistente. Estos 176 individuos tenían los siguientes factores de riesgo: HTA sin diabetes 22%, Diabetes sin HTA 4%, Diabetes con HTA 11% y sin diabetes ni HTA 63%. Los factores que se asociaron significativamente a Pu+ persistente fueron el nivel de proteinuria inicial y la presencia de HTA y Diabetes. La probabilidad de presentar una segunda Pu+ después de tres meses fue: no hipertensos no diabéticos 14,3%, hipertensos no diabéticos 23%, diabéticos no hipertensos 30%, hipertensos y diabéticos 32,6%. Para una proteinuria inicial de 0,3 a 1 g/L la probabilidad de una segunda Pu+ luego de 3 meses es 20,5% y asciende a 62,1% si la proteinuria inicial es mayor de 1 g/L.

Prevalencia de Filtrado Glomerular descendido ( $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ). El análisis se realizó en la sub-población de 11.161 individuos que cuenta con determinación de creatinina. La prevalencia de  $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  fue 1,8%. (Tabla 3). La prevalencia de  $\text{TFGe} < 60$  aumenta con la edad en todas los grupos de factores de riesgo, con un incremento importante por encima de los 60 años. La prevalencia  $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  fue de 0.6% en el grupo sin HTA ni Diabetes y aumenta en los pacientes diabéticos (2,2%) e hipertensos (2,4%) (Tabla 4). En el análisis multivariado se asociaron independientemente con  $\text{TFGe}$  descendido solamente la edad (RR 1,096 IC 95% 1,073 - 1,103) y la HTA (RR 1,524 IC 95% 1,017 - 2,285), no así la diabetes aislada.

Prevalencia de  $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min}$  persistente: De los 11.161 individuos con determinación de creatininemia hay 1011 que cuentan con al menos dos determinaciones separadas por un período igual o superior a tres meses. En ellos hubo 14 (1,4%) con valores iniciales de  $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min}$ . En el segunda determinación 10 de los 14 (74%) se mantuvieron con  $\text{TFGe}$  menor 60  $\text{ml/min/1,73m}^2$ .

Prevalencia de ERp (Proteinuria en tirilla de orina  $> 300 \text{ mg/L}$  y/o  $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ )

El análisis para ERp se hizo en la subpoblación con creatininemia. Cuando consideramos ERp según proteinuria positiva y/o caída de la  $\text{TFGe}$  la prevalencia alcanza a 9.2 % en esta subpoblación seleccionada. La diabetes, la HTA y la edad  $> 60$  años aumentan significativamente la frecuencia de

ERp. (Tabla 5). En el análisis multivariado, ajustado para edad, sexo y factores de riesgo, la edad (RR 1,006 IC 95% 1,000 - 1,011), la HTA (RR 1,55 IC 95% 1,34 - 1,82) y la diabetes (RR 2,03 IC 95% 1,76 - 2,33) presentaron riesgo independiente de ERp.

#### Significado de la primera determinación de proteinuria y creatinina en el tamizaje de Enfermedad

Renal presuntiva. Para este análisis se utilizó la sub-población con creatininemia (N= 11.161). Como podemos ver en la Tabla 6, el porcentaje de personas con ERp que se pueden detectar utilizando solamente la TPu va del 85 al 90% según tengan o no diabetes e HTA. Si lo analizamos por grupos etarios y realizáramos únicamente proteinuria para el tamizaje podríamos detectar el 100% de los pacientes con ERp en menores de 20 años. En los menores de 50 años este porcentaje siempre es mayor al 90% y baja casi al 30% en los mayores de 70 años (Tabla 7) pues en ellos es más frecuente el diagnóstico de ERC por el hallazgo de TFGe disminuido. En la Figura 1 se puede ver el valor que podría tener la proteinuria cuando se utiliza como único examen para detectar ERp.

#### **Discusión**

El valor de la tirilla para detectar proteinuria y la determinación de creatininemia para estimar la TFG, en el diagnóstico de ERp en el CS no había sido analizado en nuestro país según los criterios actuales de diagnóstico de la ERC. Analizamos en este estudio una población de 83.947 individuos, que si bien no es representativa de la población nacional, sí representa un número importante de personas laboralmente activas del país (en el año 2010 había 1.400.000 trabajadores activos en Uruguay), pertenecientes mayoritariamente al departamento de Montevideo.

#### Niveles de Proteinuria.

En el análisis de población total llama la atención la aparición de proteinuria positiva en el 5,5% de los pacientes del grupo de no diabéticos ni hipertensos. Si bien podría corresponder a falsos positivos o proteinurias transitorias, también pueden corresponder a personas con glomerulopatías. (GP). La tasa de incidencia de GP primarias y secundarias biopsiadas en Uruguay ha ido en aumento. Las GP primarias pasaron de 25.3 pmp en el período 2000-2003 a 44.3 pmp en el período 2010 a 2012. Las GP secundarias pasaron de 14.2 pmp a 16.6 pmp en los mismos períodos (49). La incidencia de GP primarias y secundarias con biopsia en Uruguay es similar a la comunicada en los registros Español e Italiano (Mazzuchi y col.) (48). También ha aumentado significativamente en Uruguay la incidencia de Glomerulopatías (GP) como causa de IRE. En el período 1981-1985 la tasa

de incidencia de GP fue 13.4 pmp y en el período 2007-2008 fue 18 pmp (CI 95% 14.9-21.6) según reportó el Registro Uruguayo de Diálisis. (52) En una comunicación personal los Dres. Hena Caorsi y Pablo Ambrosioni (Uruguay 1991) reportaron una frecuencia de proteinuria de 3% en 31.088 individuos estudiados en el período de 6 meses en la misma CP. Aunque la población era de edad algo menor, prácticamente tenían se detectaron la mitad de personas con proteinuria que los que comunicamos actualmente.

La prevalencia de proteinuria reportada en diferentes estudios varía de acuerdo a las poblaciones seleccionadas (edad, sexo, HTA, diabetes, comorbilidad cardiovascular), al test de tamizaje (albuminuria o proteinuria), al sistema de cuantificación (índice A/C o P/C o tirilla de albuminuria semi-cuantitativa) utilizados y al tipo de muestra de orina (aislada, proteinuria de 24 hs) por lo cual es muy difícil comparar resultados entre estudios. Por ejemplo, en países asiáticos como Japón (n = 53.851) la prevalencia de proteinuria por tirilla  $\geq 1+$ , similar el método empleado en nuestro estudio, variaba con la edad y fue 1,0% para 40-49 años, 1.4% para 50-59 años, llegando a 5.1% en 80 o más años (30). Nosotros no encontramos una variación etaria. En China (n= 1999) la prevalencia de proteinuria  $\geq 1+$  fue 2,8%, llegando en diabéticos a 4%. En Nepal (n=8397) la prevalencia de proteinuria  $\geq 1+$  fue 5,4% y en Mongolia (n= 993) 10,3% (53). En Australia, en el estudio Ausdiab (18) se encontró una prevalencia de proteinuria (índice P/C  $\geq 200$  mg/g) de 2,4%. Solo 0.9% de éstos tenían una proteinuria  $> 400$  mg/g. La edad, la diabetes y la hipertensión se asociaron con proteinuria igual que sucede en nuestro estudio. En el estudio NHANES III, realizado en una población de individuos ambulatorios de entre 20 y 64 años (n= 14.622 personas), se encontró una prevalencia de A/C mayor a 334 mg/g, en una única muestra, de 1%. En diabéticos llegaba a 6,1%, en hipertensos no diabéticos 1,7% y en no hipertensos no diabéticos 0,3%. (10).

Proteinuria persistente Del subgrupo de 16.260 individuos con seguimiento longitudinal, solamente 1.056 (6.5%) tuvieron una 1ª proteinuria positiva. En una 2ª determinación de proteinuria sólo 176 (1.1%) de la población persistió positiva. La segunda determinación fue realizada a casi 2 años promedio de la primera. Es probable que en la segunda determinación disminuyan francamente los falsos positivos y este valor se acerque a la prevalencia real de pacientes con proteinuria persistente. En el estudio NHANES III la repetición de la albuminuria a los dos meses por protocolo mostró la persistencia de la misma en 62% (0.62% del total tuvieron albuminuria persistente). Los intervalos

diferentes entre ambas medidas pueden explicar la diferencia, pero también la albuminuria es más específica que la proteinuria para valorar daño renal persistente y tiene menor frecuencia de falsos positivos. La tirilla de orina que detecta proteinuria tiene un costo de 10 a 15 veces menor que la albuminuria y ha demostrado eficacia en predecir IRE, muerte cardiovascular y de todas las causas (50), por eso fue adoptada por el Consenso de Proteinuria en nuestro país (39) y es la utilizada para tamizaje en la Clínica Preventiva de nuestro estudio.

Significado de la Creatinina en el Tamizaje de ERp La prevalencia de TFG < 60 ml/min estimado por CKD-EPI, en la subpoblación seleccionada fue 1,8% (siendo 0.6% en los sin HTA ni diabetes) y se vinculó fuertemente a la edad. Es menor de 1% en menores de 50 años y asciende a 16% en mayores de 70 años. Estos datos son parecidos a los reportados en el estudio NHANES que encontraron en menores de 40 años una prevalencia de TFG < 60 ml/min de 1,5% y en mayores de 70 años de 23,1%. La presencia de TFG descendido también se asocia en forma independiente a la HTA. Las personas con HTA tienen casi 4 veces mayor prevalencia de TFG < 60 ml/min que las que no la tienen. La TFG descendido no se asoció a la presencia de diabetes en forma independiente. De acuerdo a estos datos la creatininemia cobra relevancia en el tamizaje de ER en población añosa o con HTA. En el estudio noruego HUNT (27) con 65.604 individuos, el tamizaje de ERC se realizó mediante TFGe por MDRD. Tenían ERC 3069 individuos (4.7%). Se necesitaba testear 20.6 personas para identificar 1 caso ERC. Cuando testearon sólo diabéticos e HTA era necesario testear 5.9 individuos para captar uno. Al restringir el tamizaje a las personas con HTA, diabetes y edad mayor de 55 años se pudo identificar el 92.4% de pacientes con ERC y el número de individuos a testear para hallar una persona con ERC sería de 8.7. El 74% de individuos con una determinación inicial de TFGe descendido, tuvieron una segunda determinación, separada al menos tres meses, también descendida, mostrando menores tasas de falsos positivos que la proteinuria determinada por tirilla, aunque el número de pacientes que contaron con dos evaluaciones de TFGe fue bajo.

Proteinuria y Creatininemia para detección precoz de ERp Como se se observa en la Figura 1 y en la Tabla 7, la proteinuria es relevante para detectar ERp en menores de 50 años y la creatininemia en mayores de 70 años. En la franja intermedia ambas formas de tamizaje se complementan.

Actualmente se recomienda que el diagnóstico de ERC se base en el descenso del FG y en la presencia de albuminuria (46-47) porque identifica los individuos con más riesgo de progresar a IRE.

En nuestro estudio vemos que la prevalencia de ERp aumenta de 6% a 9% cuando además de la tirilla de proteinuria utilizamos la creatinina. En el “Multiple, Risk Factor Intervention Trial” (53), una TFG < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> junto con proteinuria 2+ o más en tirilla, tuvo un riesgo relativo de 33, para progresión a IRE. El valor predictivo de IRE de la TFG <60 ml/min con Pu negativa fue 5.6%, comparado a 26% si Pu+.

**Limitaciones:** Hay un sesgo de selección porque la población estudiada es una selección de la población general, (joven y laboralmente activa) por lo que nuestros hallazgos no se pueden generalizar a toda la población. La subpoblación con creatininemia y TFG es una población aún más selectiva y acotada a la presencia de factores de riesgo. En individuos con más de una determinación de proteinuria o creatininemia, la segunda determinación no fue realizada en forma sistemática. El número de pacientes con repetición de TFGe es muy bajo. No se confrontaron la tirilla de orina y la TFG estimada con otros estudios de mayor precisión para definir adecuadamente el valor predictivo positivo y negativo de los primeros. No se cruzaron la base de datos de los usuarios del Carné de Salud con las de los registros de diálisis y trasplante ni del programa de salud renal, porque no se manejaron bases identificadas. Por esta causa no se pudo precisar el diagnóstico confirmatorio de ERC y su evolución en todos los individuos chequeados.

**Conclusiones:**

El CS en población laboralmente activa permitió:

- Diagnosticar nuevos casos de hipertensión arterial en 7.1 % y de diabetes en 2.1 % de la población estudiada, que desconocían padecerlos.
- Establecer el diagnóstico de Enfermedad Renal presuntiva por el hallazgo en una única muestra de proteinuria y/o TFG menor de 60 ml/min en el 8.5% de las personas con HTA sin Diabetes, en el 11.9% de los Diabéticos sin HTA, en el 16.9% de los diabéticos con HTA y en el 5.3% de las personas sin diabetes ni HTA.
- Establecer el diagnóstico de ERC por hallazgo sostenido de proteinuria en 1.1% de toda la población estudiada.
- El diagnóstico de ERC se basó principalmente en la presencia de proteinuria en la población más joven y en el descenso de TFGe en la población de mayor edad, por lo que consideramos que ambas estrategias son complementarias.

- La metodología de testeo de ER utilizada en la CS de la CP, permite detectar pacientes más jóvenes y con enfermedad renal mas temprana que los pacientes captados en el PNSR.

**Conflictos de Interés:** los autores declaran que no existen conflictos de interés.

## **REFERENCIAS**

1. Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. WHO Public Health Papers, 1968; 34: 1-163.
2. Jaar BG, Khatib R, Platinga L, Boulware LE, Powe NR. Principles of screening for chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 601-609.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Disease 2002; 39: S1- S266.
4. Perazella MA. Chronic kidney disease: the silent epidemic. Hospital Physician 2003; 39: 15-17.
5. Go AS, Chertow GM, Fau D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Eng J Med 2004; 351: 1296-1305.
6. Schoolwerth AC, Engelgau MM, Hostetter Yhm Ruff KH, Chianchiano D, McClellan WM, Warnock DG, Vinicor F: Chronic kidney disease: a public health problem that needs a public health action plan. Prev Chronic Dis 2006; 3: A57.
7. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckart KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney Int 2007; 73 (3): 247-259.
8. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. Am J Kidney Dis 2009; 53 (Suppl 3): S4 – S16.
9. Perico N, Remuzzi G. Chronic kidney disease: a research and public health priority. Nephrol Dial Transplant 2012; 27 (Suppl 3): iii19-iii26.
10. Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes B, Clase CM. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: Results from the NHANES III. Kidney Int 2002; 61: 2165-2175.

11. Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, Jerumes G. Albumin to creatinine ratio. A screening test with limitation. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (6): 1185-1189.
12. E Jong PE, Brenner BM From secondary to primary prevention of progressive renal disease: the case of screening for albuminuria- *Kidney Int* 2004, 66: 2109- 2118.
13. Remuzzi G Weening JJ Albuminuria as early test for vascular diseases *Lancet* 2005; 365: 556-557.
14. Lambers HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, Cooper ME, Parving HE, Shahinfar S et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1355-1360.
15. Konta T, Hao Z, Takazaki S et al. Clinical utility of trace proteinuria for microalbuminuria screening in the general population. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11 (1): 51-55.
16. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, Hair MD, O'Reilly DSJ, Deighan CJ. Comparison of urinary albumin and urinary total protein as predictors of patients outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(1): 21-28.
17. Methven S, Traynor JP, MacGregor MS, Hair D, O'Reilly DSJ, Deighan CJ. Stratifying risk in chronic kidney disease: an observational study of UK guidelines for measuring total proteinuria and albuminuria. *QJ Med* 2011, advance access published March 7.
18. White SL, Yu R, Craig JG, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Diagnostic accuracy of urine dipsticks for detection of albuminuria in general community. *Am J Kidney Dis* 2011; 58 (1) 19-28.
19. Boulware LE, Jaar BG, Taver-Carr ME, et al. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003; 290: 3101-3114.
20. Brown WW, Peters RM, Ohmit SE, et al- Early detection of kidney disease in community settings: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 22-35.
21. Athobari J, Asselbergs FW, Boersma C, et al. Cost-effectiveness of screening for albuminuria with subsequent foscipril treatment to prevent cardiovascular events: a pharmacoeconomic analysis linked to the prevention of renal and vascular endstage disease study and the prevention of renal and vascular end stage disease intervention trial (PREVEVD IT) *Clin Ther* 2006; 28: 432-444.
22. Bello AK, Peters J, Wight J et al. A population- based screening for microalbuminuria among relatives of CKD patients: the Kidney Evaluation and Awareness Program in Sheffield (KEAPS). *Am J Kidney Dis* 2008; 53: 42: 22-35.

23. McClellan WM, Ramirez SP, Jurkovitz C. Screening for chronic kidney disease: unresolved issues. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (Suppl 2): S81-S87.
24. Clase CM. Glomerular filtration rate: screening cannot be recommended on the basis of current knowledge. *BMJ* 2006; 333:1030-1031.
25. Glassock RJ, Winearls C. Screening for CKD with eGFR: doubts and dangers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1563-1568.
26. Moyer, VA, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Chronic Kidney Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2012; 157: 567-570.
27. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Asberg A, Holmen J, Dekker FW. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006; 333: 1047
28. Yamagata K, Takahashi H, Tomida C, Yamagata J, Koyama A. Prognosis of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in men. *Nephron* 2002; 91: 34-42.
29. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takshita S. Proteiuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 1468-1478.
30. Konta T, Hao Z, Takasaki S, Abiki H, Ishikawa M, Takahashi T et al. Clinical utility of trace proteinuria for microalbuminuria screening in the general population. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11 (1): 51-55.
31. Yamagata K, Iseki K, Kousaku N, 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.
32. Nagai K, Saito C, Watanabe F, Ohkubo R, Sato C, Kawamura T, Uchida K, Hiwatashi A, Kai H, Ishida K, Sairenchi T, Yamagata K. *Clin Exp Nephrol* 2012; Published on –line September 2012.
33. Kondo M, Yamagata K, Hosh S-L, Saito C, SAHI k, Moriyama T, Tsuruta K, Yoshida H, Iseki K, Watanabe T. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 279-291.
34. División de Salud Ambiental y Ocupacional. MSP. Carné de Salud (ley 9.697). Disponible: [www.msp.gub.uy](http://www.msp.gub.uy).

35. Mazzuchi N, Schwedt E, Solá L, González C, Ferreiro A. Risk factors and prevention of end-stage renal disease in Uruguay. *Ren Fail* 2006; 28: 617-625.
36. Schwedt E, Solá L, Ríos P, Mazzuchi N, on behalf of the Honorary Committee of Renal Healthcare of Uruguay. P-99. Strategies to prevent progression of chronic kidney disease. Results of the National Renal Health Program. Best poster of the WCN 2009 Satellite Conference in Kidney Disease in Disadvantaged Populations. *Clin Nephrol* 2010; 74 (suppl 1): S167-S168.
37. Ríos P, Solá L, Mazzuchi N, Schwedt E. Estudio Piloto para tamizaje de Enfermedad Renal mediante determinación de creatinina en la población controlada en una Clínica Preventiva (Carné de Salud). Disponible en: <http://www.nefrouuguay.com>.
38. Solá L, Ríos P, Schwedt E, Gadola L, Lamadrid V, Ciganda C, Fort Z, Mazzuchi N. Screening of chronic kidney disease at the mandatory health check-up in the working population of Uruguay. ISN Global Outreach award 2011. Research and Prevention award of the World Congress of Nephrology 2011. Available at: <http://www.theisn.org/latest-isn-news/global-outreach/isn-global-outreach-awards-2011>. Accessed Jan 27
39. Schwedt E, Olascoaga A, Sánchez MF, Piana A, Raymondo S, De Souza N, Gadola L, Mazzuchi N, Ríos P, Rován M, Servetto C. Primer Consenso Nacional sobre Proteinuria en el diagnóstico y la evaluación de la Enfermedad renal Crónica en Adultos. *Arch Med Interna*, 2012; 34 (1): 03-11.
40. Fort Z, Portos A, Castro M, Piñeyro C, Ciganda C, Bermúdez Y, Sandoya E. Factores de riesgo cardiovascular en 74.420 solicitantes de carné de salud. *Rev Urug Cardiol* 2012; 27: 150-161.
41. KEEP reference ranges. Disponible: [www.kidney.org/news/keep/KEEPreferenceRanges.cfm](http://www.kidney.org/news/keep/KEEPreferenceRanges.cfm) . Acceso: 27 enero 2013.
42. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AP, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, et al for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboratio (CKD-EPI). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612.
43. Raymondo S, Piana A, García E, Viera M, Grunvald M, Mazzuchi N, Schwedt E, Solá L, Ríos P, Ceci R, Mazziotta D. P 1203. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: Special Suppl May 2011: S1-S874.
44. Guías de Práctica Clínica en el Diagnóstico y Tratamiento de la ERC. Uruguay. Setiembre 2013. Coordinación: Comisión Honoraria de Salud Renal: Canzani O, De Souza N, Gadola L, Lamadrid V,

- Ríos P, Schwedt E, Solá L, Mazzuchi N. Pautas. Disponible: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy). Acceso 27 de enero de 2014
45. 1ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas No Trasmisibles-2006. MSP. Dirección Nacional de la Salud. División Epidemiología. Disponible en: <http://www.msp.gub.uy> Acceso el 27 Enero 2013.
  46. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvnild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1069-1077.
  47. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, James MT, klarenbach S, Quinn RR, Wiebe N, for the Alberta Kidney Disease Network. Using Proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic Kidney Disease. *Ann Inter Med* 2011; 154: 12-21.
  48. Mazzuchi N, Acosta N, Caorsi H, Schwedt E, et al. Frequency of diagnosis and clinic presentation of glomerulopathies in Uruguay (Spanish). *Nefrología*, 2005, 25: 113-120.
  49. Noboa O, Gadola L Caorsi H Garau M, González-Martínez F, Acosta N, Panuncio A, Auchaina H, Melesi S, Mariño A, Delfino L. Programa de Prevención y Tratamiento de las Nefropatías (UdelaR). Changes in the incidence of glomerular Disease in Uruguay during the last ten years. Abstract TH-PO454. American Society of Nephrology, 2012. *J Am Soc Nephrol* 23: 2012
  50. Levey AS, De Jong PE, Coresh j at col. Summary of continuous metanalysis (adjusted RRs) for general populations cohorts with ACR. *KI* 2011; 80, 17-28
  51. 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.
  52. Registro Uruguayo de Diálisis <http://nefrouuguay.com/registro-de-dialisis/>
  53. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006; 17: 1444-52.