

# **CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA**

**DTC-DQC-002-GA-A1**

**CRELAB**

**Comité Regional de Estandarización de Laboratorios  
Bioquímicos - Córdoba**



**CRELAB**

**Comité Regional de Estandarización de  
Laboratorios Bioquímicos – Córdoba**

---

**CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS,  
ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA  
DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA**

**DTC-DQC-002-GA-A1**



	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 3 de 40

## MIEMBROS DEL COMITÉ

### **Dr. Gustavo Chiabrando**

Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Nacional de Córdoba  
Córdoba, Argentina

### **Bioq. Esp. Silvia Zamory**

Colegio de Bioquímicos de la  
Provincia de Córdoba  
Córdoba, Argentina

### **Bioq. Esp. Diego Andreoni**

Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Católica de Córdoba  
Córdoba, Argentina

### **Dra. Lilian Canavoso**

Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Nacional de Córdoba  
Córdoba, Argentina

### **Bioq. Esp. Pablo Luján**

Colegio de Bioquímicos de la  
Provincia de Córdoba  
Córdoba, Argentina

### **Mg. Bioq. Marcela Carignani**

Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Católica de Córdoba  
Córdoba, Argentina

### **Dra. Valeria Ame**

Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Nacional de Córdoba  
Córdoba, Argentina

### **Bioq. Esp. César Collino**

Colegio de Bioquímicos de la  
Provincia de Córdoba  
Córdoba, Argentina

### **Dra. Maribel Martínez Wassaf**

Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Católica de Córdoba  
Córdoba, Argentina

### **Dr. Darío Ferrer**

Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Nacional de Córdoba  
Córdoba, Argentina

### **Mg. Bioq. Ana Belén Pacheco**

Colegio de Bioquímicos de la  
Provincia de Córdoba  
Córdoba, Argentina

### **Mg. Bioq. Ramón Antonio Carnero**

Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Católica de Córdoba  
Córdoba, Argentina

### **Dr. Pablo F. Barcelona**

Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Nacional de Córdoba  
Córdoba, Argentina

### **Bioq. Esp. Conrado Avendaño**

Colegio de Bioquímicos de la  
Provincia de Córdoba  
Córdoba, Argentina

## **AUTORES**

**Bioq. Esp. María Fernanda Giorgini**

**DIRECTOR**

Laboratorio Hospital Misericordia  
Nuevo Siglo. Córdoba, Argentina  
Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Nacional de Córdoba

**Mg. Bioq. Esp. Ramón Antonio Carnero**

Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Católica de Córdoba  
Córdoba, Argentina

**Dr. Juan Pablo Nicola**

Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Nacional de Córdoba  
Córdoba, Argentina

**Bioq. Esp. María Lía Torres**

Hospital Córdoba  
Sanatorio de La Cañada. Córdoba, Argentina  
Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Nacional de Córdoba

**Bioq. Esp. Vanina E. Roldán**

Hospital Municipal Nuestra Señora de Nieva  
Malagueño. Córdoba, Argentina

**Bioq. Paci Hernán N. Horno**

Hospital Materno Provincial Dr. Raúl Felipe Lucini  
Córdoba, Argentina

**Bioq. Esp. Mauricio Labanti**

Hospital Rawson  
Córdoba, Argentina

**Bioq. Esp. María del Valle Rodríguez Aranciva**

**VICE-DIRECTOR**

Sanatorio Allende  
Córdoba, Argentina

**Bioq. Esp. Néstor Portela**

Lace Laboratorios  
Córdoba, Argentina

**Bioq. Esp. Adriana María Ruiz Pecchio**

Hospital Nacional de Clínicas  
Universidad Nacional de Córdoba  
Córdoba, Argentina

**Bioq. Esp. María Susana Salgado**

Sanatorio Allende  
Córdoba, Argentina

**Dr. Pablo F. Barcelona**

Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Nacional de Córdoba  
Córdoba, Argentina

**Bioq. Esp. Gabriela N. Garay**

Hospital Privado  
ATERYM – Centro de Hemodiálisis  
Córdoba, Argentina

**Bioq. Esp. Marina Goñi**

Hospital de Niños de la Santísima Trinidad  
Córdoba, Argentina

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 5 de 40

Para obtener copias, actualizaciones, nuevas guías o para proponer temáticas respecto a la documentación que se genera en CRELA-CBA consultar en la página web: [www.crelab-cba.org](http://www.crelab-cba.org); correo electrónico: [crelabcba@gmail.com](mailto:crelabcba@gmail.com)

Copyright ©2019. Comité Regional de Estandarización de Laboratorios Bioquímicos-Córdoba.

### **CITA SUGERIDA**

Comité Regional de Estandarización de Laboratorios Bioquímicos-Córdoba. Consideraciones pre analíticas, analíticas y post analítica para la determinación de albúmina en orina.

Primera edición agosto 2019. Documento CRELAB. DTC-DQC-002-GA-A1.

### **VERSIONES**

Primera edición – Agosto 2019

ISSN 2683-9954

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 6 de 40

## RESUMEN

La excreción urinaria de albúmina o albuminuria, definida como el incremento subclínico y persistente de la excreción de albúmina en orina por encima del rango fisiológico, es un parámetro bioquímico de gran utilidad tanto para el estudio de la enfermedad renal incipiente y su progresión, como para la evaluación del riesgo cardiovascular. Actualmente, el valor de decisión médica para el diagnóstico de albuminuria es una relación albúmina urinaria/creatinina urinaria mayor a 30 mg/g (3,4 mg/mmol). Sin embargo, el alto coeficiente de variación intraindividual en la excreción de albúmina, estimado en mayor al 40%, condiciona la evaluación de la misma. Por ello, el bioquímico debe conocer las condiciones pre-analíticas que afectan el resultado y podrían invalidar la prueba, para brindar las indicaciones adecuadas al paciente y proceder correctamente con el manejo de la muestra de orina hasta su medición. La muestra de elección para la pesquisa y monitoreo de albuminuria es la primera orina de la mañana (con reposo nocturno y ayuno), expresando los resultados analíticos como la relación albúmina urinaria/creatinina urinaria en mg/g (alternativamente mg/mmol). Los métodos cuantitativos basados en inmunoensayos constituyen la tecnología recomendada para el diagnóstico y seguimiento de la albuminuria, mientras que como método de pesquisa podrían utilizarse métodos semicuantitativos basados en tiras reactivas que posean sensibilidad y especificidad diagnóstica adecuada. Desafortunadamente, se observa una falta de estandarización en el dosaje de albuminuria producto de la carencia de un método patrón de referencia que constituye una importante fuente de sesgo entre los diferentes métodos analíticos existentes. En la actualidad se aúnan esfuerzos en la estandarización de la determinación de albuminuria para consensuar el error total de la prueba y así optimizar el dosaje del analito en orina. Armonizar los criterios para el dosaje de albuminuria y la elaboración del informe bioquímico considerando las etapas pre-analíticas, analíticas y post-analíticas del análisis constituye un pilar fundamental en el fortalecimiento de esta determinación como parámetro indicador precoz de daño renal y riesgo cardiovascular.

**PALABRAS CLAVES:** Albuminuria. Excreción urinaria de albúmina. Relación albúmina/creatinina urinaria. Dosaje de albuminuria. Enfermedad renal crónica

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 7 de 40

## TABLA DE CONTENIDOS

DEFINICIONES Y TÉRMINOS	8
INTRODUCCIÓN	9
OBJETIVO	11
CONSIDERACIONES PRE-ANALÍTICAS	11
Condiciones inherentes al paciente:	12
Condiciones inherentes a la recolección de la muestra	13
Conservación de la muestra remitida al laboratorio	17
RECOMENDACIONES RESPECTO A CONSIDERACIONES PRE-ANALÍTICAS	17
Consideraciones respecto a la solicitud de la determinación de albuminuria	17
Consideraciones respecto al tipo de muestra	17
Consideraciones sobre el tratamiento de la muestra	18
CONSIDERACIONES ANALÍTICAS	19
MÉTODOS SEMICUANTITATIVOS: Tiras Reactivas	20
MÉTODOS CUANTITATIVOS	23
CONSIDERACIONES POST-ANALÍTICAS	27
Informe de resultados analíticos	27
Valores de referencia	29
¿Cuándo realizar una pesquisa para albuminuria?	30
Acciones al determinar valores elevados de albuminuria	31
Monitoreo de albuminuria	32
CONCLUSIONES GENERALES	33
REFERENCIAS	35

## DEFINICIONES Y TÉRMINOS

1. La **excreción urinaria de albúmina o albuminuria** se define como el incremento subclínico y persistente de la excreción de albúmina en orina cuyos valores se encuentran por encima del rango fisiológico pero por debajo del límite de detección de las tiras reactivas para proteínas totales.
2. Los términos **excreción urinaria de albúmina** y **albuminuria** corresponden a diferentes expresiones para el mismo concepto y, por lo tanto, pueden utilizarse de manera equivalente.
3. El valor de decisión médica utilizado para el diagnóstico de **albuminuria** es una **relación albúmina urinaria/creatinina urinaria** mayor a 30 mg/g (3,4 mg/mmol).
4. Se recomienda abandonar el uso de los términos **microalbuminuria** y **macroalbuminuria** y sustituirlos por el término **albuminuria**, ya que la misma puede excretarse en cantidades fisiológicas, en rango albuminúrico o por encima del mismo.
5. Se define como **rango albuminúrico** a aquel comprendido entre una relación albúmina urinaria/creatinina urinaria de 30 y 300 mg/g (3,4 y 34,0 mg/mmol).

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 9 de 40

## INTRODUCCIÓN

La excreción urinaria de albúmina o albuminuria [Alb(o)], anteriormente denominada microalbuminuria o macroalbuminuria, se define como el incremento subclínico y persistente de la excreción de albúmina en orina, cuyos valores se encuentran por encima del rango fisiológico pero por debajo del límite de detección de las tiras reactivas para la detección de proteínas totales urinarias, el cual, dependiendo de la marca, varía entre 50 y 100 mg/L (1).

Bajo condiciones fisiológicas, un adulto sano elimina entre 40 y 80 mg de proteína en la orina por día, de los cuales 10 a 15 mg corresponden a la albúmina y el resto está principalmente formado por la proteína de Tamm-Horsfall y pequeñas cantidades de otras proteínas de bajo peso molecular (2,3).

Para aparecer en la orina, la albúmina es filtrada en los glomérulos renales luego de atravesar las fenestraciones endoteliales, la membrana basal glomerular y las hendiduras diafragmáticas que dejan los pedicelos de los podocitos (4). Cualquier alteración en las mencionadas estructuras, como aquellas identificadas en la nefropatía diabética, hipertensión o glomerulonefritis, resultan en un incremento en la cantidad de albúmina filtrada (4). Una vez filtrada, en el lumen del túbulo proximal, la albúmina puede ser endocitada por la célula tubular para ser reciclada hacia el torrente sanguíneo (absorción neta de albúmina del lumen al torrente sanguíneo), ser destruida en forma total por actividad lisosomal o ser clivada en forma parcial por la actividad lisosomal generando fragmentos de la misma. Alternativamente, la albúmina filtrada puede pasar inalterada por los túbulos renales y ser excretada en la orina (5). Aunque, estudios experimentales han demostrado que pueden generarse fragmentos de albúmina independientemente de la actividad tubular (6).

La lesión renal puede presentarse en etapas iniciales sin alteraciones en el índice de filtrado glomerular, debido a ello, se utilizan otros marcadores, tanto directos como indirectos, para evidenciarla (7,8). Podemos definir como marcadores directos las alteraciones histológicas evidenciadas en biopsias renales y marcadores indirectos aquellas observaciones indicativas de enfermedad renal, tales como la presencia de Alb(o), un sedimento urinario

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 10 de 40

alterado o evidencia de daño observado por técnicas de imágenes. Actualmente, la Alb(o) junto con el índice de filtración glomerular medido o estimado constituye la base para el diagnóstico, evaluación y clasificación de los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica (9,10).

Aunque, tradicionalmente la Alb(o) ha sido considerada precursor de la nefropatía diabética, en la actualidad se ha demostrado que también es un signo de daño vascular sistémico más allá de la lesión renal, pues constituye un marcador independiente de riesgo cardiovascular global de disfunción endotelial y remodelado arterial (11).

Por otra parte, se han detectado diferentes poblaciones de pacientes con Alb(o) elevada, las cuales presentan riesgo cardiovascular, incluidas personas con diabetes tipo 1 y tipo 2, hipertensión, disfunción endotelial y otras características de la resistencia a la insulina, como así también en la población general por lo que también es considerada un marcador de riesgo cardiovascular (12,13).

La presencia manifiesta de Alb(o) durante la fase de hiperfiltración glomerular, indica una pérdida progresiva de la función renal, hecho demostrado en la diabetes tipo 1 y tipo 2 (14,15) así como en individuos no diabéticos (16,17). Razón por la cual la detección temprana de Alb(o) cobra gran importancia para determinar el riesgo de enfermedad renal progresiva (18).

Aunque los individuos con Alb(o) tardan varios años en desarrollar un estadio avanzado de enfermedad renal crónica, los eventos cardiovasculares podrían manifestarse en pocos años. La Sociedad Internacional de Nefrología, a través de la iniciativa *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, tabuló los riesgos a considerar al momento de la búsqueda y valoración de enfermedad renal utilizando la evaluación conjunta de parámetros de función y lesión renal (Figura 1) (1).

Las guías KDIGO recomiendan la determinación de la Relación Albuminuria/Creatininuria (RAC) para el diagnóstico y seguimiento del paciente adulto por considerarlo el biomarcador más sensible para la detección de nefropatía incipiente y pronóstico de la enfermedad renal crónica (1).

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 11 de 40

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

**Figura 1: Guía de pronóstico de la enfermedad renal crónica estimada mediante filtrado glomerular y albuminuria.** Se muestra la interrelación que existe entre el índice de filtrado glomerular (IFG) y las etapas de albuminuria para reflejar el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica en función de la intensidad de la coloración. Adaptada de Levey *et al.* 2011 (19).

## OBJETIVO

El objetivo de esta guía es brindar los lineamientos esenciales que debe seguir un laboratorio de análisis bioquímicos para lograr una correcta medición de Alb(o) considerando las etapas pre-analítica, analítica y post-analítica del análisis.

## CONSIDERACIONES PRE-ANALÍTICAS

Existen múltiples condiciones fisiológicas y patológicas que impactan sobre los niveles de Alb(o) y, por lo tanto, condicionan la interpretación de los resultados. Particularmente, una de las limitaciones más relevantes en la evaluación de Alb(o) radica en su elevada variabilidad intraindividual, que ha sido estimada mayor al 40% (20).

Estas condiciones deben ser tenidas en cuenta en el momento de indicar al paciente la recolección de la muestra, con el fin de que la orina remitida al laboratorio cumpla con los

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 12 de 40

requerimientos pre-analíticos adecuados, como en el momento de la interpretación de los resultados. A continuación, se detallan las principales consideraciones pre-analíticas para la determinación de Alb(o):

### **Condiciones inherentes al paciente:**

El estado de salud y la condición del paciente al momento de recolectar la muestra son las causas de mayor variabilidad en la determinación de Alb(o) pudiendo modificarse transitoriamente frente a distintas situaciones (Tabla 1) y traducirse en resultados falsamente positivos (21,22). Por ello, bajo estas circunstancias, se recomienda evitar la medición Alb(o). Es de suma importancia que los profesionales médicos involucrados tanto en la solicitud de la determinación de Alb(o), como aquellos que realizan su determinación en el laboratorio de análisis clínicos, conozcan las variables inherentes al paciente que puedan afectar el dosaje del analito (23).

Por otra parte, considerando la importancia de la RAC en la evaluación de Alb(o) deben tomarse precauciones sobre aquellas situaciones que modifiquen la excreción de creatinina ya que, si la eliminación de creatinina por orina adopta valores extremos dicha relación se verá significativamente afectada. La Alb(o) determinada por la RAC puede ser sobreestimada o subestimada en pacientes con masa muscular disminuída o muy desarrollada, respectivamente (24). Del mismo modo, esta situación puede darse en orinas muy diluídas o muy concentradas.

Condiciones personales que alteran la excreción de albúmina
Situaciones de estrés físico (cambios de temperaturas)
Actividad física intensa
Hora del día (actividad física, ingesta de proteínas, etc)
Posición (proteinuria ortostática)
Sobrecarga salina o proteica
Estados de ayuno
Estados de hidratación (orinas muy diluídas o muy concentradas)
Estados inflamatorios
Síndromes febriles agudos
Insuficiencia cardíaca congestiva

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 13 de 40

Mal control glucémico
Presión arterial descontrolada
Consumo excesivo de alcohol
Condiciones que alteran la permeabilidad vascular (sepsis)
Hematuria y/o Menstruación
Embarazo
Contaminación de orina con flujo vaginal o secreción uretral
Infección urinaria sintomática

**Tabla 1: Condiciones personales que alteran la excreción de albúmina.** Adaptada de National Kidney Foundation 2002 (9).

**Condiciones inherentes a la recolección de la muestra:**

La determinación de Alb(o) depende tanto de la técnica de recolección como así también del tiempo de conservación de la muestra hasta su procesamiento.

La primera orina de la mañana es considerada la muestra de preferencia para la determinación de Alb(o), y la que se recomienda para la pesquisa y seguimiento de los pacientes ya que posee menor variabilidad biológica e intraindividual (25,26). Esta muestra evita variaciones ortostáticas y tiene buena correlación con la Alb(o) en orinas de 24 horas, la cual continúa siendo considerada estándar de oro para la cuantificación de Alb(o) (25,27). Los valores de Alb(o) hallados en la primera orina de la mañana deben expresarse en relación a la concentración de creatinina en orina [Cr(o)], con el fin de eliminar variaciones en relación al grado de hidratación del paciente. Surge así la RAC como estimación adecuada de la Alb(o) independiente de la hidratación del paciente (24,28).

La Sociedad Americana de Diabetes recomienda para la determinación de Alb(o) que el paciente debe estar hidratado adecuadamente, sin excederse en la ingesta de agua, en ayunas y recolectar la primera orina de la mañana. En futuros controles para el seguimiento y/o diagnóstico, las muestras deberán recolectarse en el mismo horario que la primera vez que se realizó el estudio (29).

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 14 de 40

Las técnicas de recolección de la orina varían en función del sexo y la capacidad de los pacientes de controlar esfínteres. Las tablas 2 y 3 resumen las indicaciones que deben brindarse a los pacientes que controlan esfínteres para una correcta recolección de la muestra. En aquellos casos en los cuales los niños no controlen esfínteres, la técnica recomendada es la recolección de orina de chorro medio “al acecho”. El procedimiento es esencialmente el mismo que el descrito para pacientes que controlan esfínteres excepto que la higiene la realiza la persona a cargo y se espera la micción espontánea para la recolección. Se procede a retirar el pañal e higienizar los genitales siguiendo las instrucciones especificadas según se trate de pacientes femeninos o masculinos. Luego de higienizar el área, se mantiene una actitud expectante hasta que se produzca la micción espontáneamente (no colocar pañal ni ropa en la zona baja mientras se espera la micción). En el caso de pacientes adultos que no controlen esfínteres, el procedimiento es esencialmente el mismo, la muestra se recoge al acecho y la higiene previa debe ser realizada por el personal a cargo. Cuando el paciente posee sonda vesical será necesario pinzar la sonda por dos o tres horas, previo vaciado de la bolsa recolectora, para luego tomar la muestra por punción.

### **Indicaciones para la recolección de muestra para la determinación de Alb(o) en varones que controlan esfínteres**

#### **DIA PREVIO A LA TOMA DE LA MUESTRA**

1. Tener preparado un frasco estéril de boca ancha y tapa a rosca para urocultivo
2. Jabón neutro nuevo
3. Agua (idealmente hervida y entibiada)
4. Toalla limpia
5. Todo el material debe estar accesible durante la higiene previa y la micción.
6. No ingerir antiinflamatorios, miorelajantes (ibuprofeno, naproxeno, etc)
7. No realizar ejercicios de alto impacto, relaciones sexuales ni actividad física intensa
8. Realizar una hidratación adecuada, sin excederse en la cantidad de agua

#### **DIA DEL ESTUDIO**

1. Proceder a lavarse las manos exhaustivamente con agua y jabón y secarse
2. Proceder a aflojar la tapa del frasco estéril para que pueda abrirse fácilmente al momento de colectar la orina
3. Retraer el prepucio de manera que quede expuesto el glande
4. Mantener retraído el prepucio durante toda la recolección de la muestra

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 15 de 40

5. Con agua y con jabón lavar el glande desde adentro hacia afuera con movimientos circulares
6. Enjuagar con abundante agua para eliminar rastros visibles de jabón y secarse con una toalla limpia.
8. Tomar el frasco estéril y sacar la tapa. No tocar la parte interna de la tapa ni el interior del frasco
9. Comenzar a orinar dejando que el primer chorro caiga en el inodoro
10. Continuar la micción recolectando la orina en el envase
11. Remitir la muestra al laboratorio rotulada con nombre y documento del paciente.

**Tabla 2: Indicaciones para la recolección de muestra para la determinación de Alb(o) en varones que controlan esfínteres.** Adaptado de Comité Regional de Estandarización de Laboratorios Bioquímicos – Córdoba (30).

<b>Indicaciones para la recolección de muestra para la determinación de Alb(o) en mujeres que controlan esfínteres</b>
<b>DIA PREVIO A LA TOMA DE LA MUESTRA</b> (No realizar el estudio durante el periodo menstrual)
1. Tener preparado un frasco estéril de boca ancha y tapa a rosca para urocultivo
2. Jabón neutro nuevo
3. Agua (idealmente hervida y entibiada)
4. Toalla limpia
5. Todo el material debe estar accesible durante la higiene previa y la micción.
6. No ingerir antiinflamatorios, miorelajantes (ibuprofeno, naproxeno, etc)
7. No realizar ejercicios de alto impacto, relaciones sexuales ni actividad física intensa
8. Realizar una hidratación adecuada, sin excederse en la ingesta de agua
<b>DIA DEL ESTUDIO</b>
1. Proceder a lavarse las manos exhaustivamente con agua y jabón y secarse
2. Proceder a aflojar la tapa del frasco estéril para que pueda abrirse fácilmente al momento de colectar la orina
3. Separar labios mayores con una mano y con la otra lavar labios menores y meato
4. Mantener los labios mayores separados durante toda la recolección de la muestra
5. Enjuagar con abundante agua para eliminar rastros visibles de jabón y secarse con una toalla limpia.
6. Si se trata de una mujer en edad fértil, colocar tampón vaginal
7. Tomar el frasco estéril y sacar la tapa. No tocar la parte interna de la tapa ni el interior del frasco

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 16 de 40

- |   |
|---|
| 8. Comenzar a orinar dejando que el primer chorro caiga en el inodoro               |
| 9. Continuar la micción recolectando la orina en el envase                          |
| 10. Remitir la muestra al laboratorio rotulada con nombre y documento del paciente. |

**Tabla 3: Indicaciones para la recolección de muestra para la determinación de Alb(o) en mujeres que controlan esfínteres.** Adaptado de Comité Regional de Estandarización de Laboratorios Bioquímicos – Córdoba (30).

Luego de recolectar la muestra, el envase debe ser cerrado y remitido a la brevedad al laboratorio, adecuadamente rotulado con datos del paciente y horario de recolección. Si fuera necesario realizar la recolección de orina de 24 horas, la orina recolectada debe mantenerse refrigerada en la heladera durante el período de recolección, sin necesidad de utilizar conservantes (24).

Si se tuviese que derivar la muestra, hacerlo dentro de los siete primeros días de emitida, poniendo el envase dentro de una conservadora con geles refrigerantes que aseguren el mantenimiento de la temperatura hasta llegar a destino.

En relación al material del recipiente donde se recolecta y/o almacena la orina, existe evidencia de que la albúmina se une a la superficie de algunos plásticos, fenómeno que puede llevar a una baja recuperación del analito. En nuestro medio, se sugiere continuar trabajando con recipientes plásticos para la recolección y disminuir el tiempo de almacenamiento hasta su medición. Este grupo de trabajo plantea la posibilidad de utilizar botellas de agua mineral limpias y secas para la recolección de las muestra, ante la problemática que presentan los frascos de urocultivo (derrames, contaminaciones, y en consecuencia, escasa muestra).

Se puede sugerir la utilización de un embudo plástico para facilitar la recolección y evitar los derrames.

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 17 de 40

### **Conservación de la muestra de orina remitida al laboratorio**

Se recomienda determinar la Alb(o) en muestras de orina fresca (31). En el caso de no procesarse las orinas diariamente, las muestras podrán conservarse durante 7 días entre 2 a 8 °C, condiciones en las cuales, tanto albúmina como creatinina son estables.

En aquellos casos excepcionales en los cuales sea necesario conservar la muestra por periodos prolongados, se recomienda almacenar las mismas a -70°C en caso de disponibilidad. No se recomienda congelar las muestras a -20°C, ya que a esta temperatura se produce la fragmentación de la molécula de albúmina conduciendo a un error por defecto. Aunque la fragmentación por eventos de congelación y descongelación es diferente a la fragmentación biológica, los fragmentos producidos pueden alterar los epítopes frente a los cuales reaccionarán los anticuerpos utilizados para su dosaje (32-34). Previamente a la congelación se debe inspeccionar visualmente la orina para detectar la presencia de precipitados, que deben ser eventualmente eliminados por centrifugación. La descongelación se debe realizar a temperatura ambiente y la muestra debe ser homogeneizada con la finalidad de disolver precipitados que hayan podido formarse.

## **RECOMENDACIONES RESPECTO A LAS CONSIDERACIONES PRE-ANALÍTICAS**

### **Consideraciones respecto a la solicitud de la determinación de albuminuria**

La solicitud de la medición de Alb(o) debe realizarse como RAC. Es necesario instruir al médico solicitante acerca de la importancia de la determinación de Cr(o) de manera paralela a la de Alb(o). Por lo tanto, el profesional médico que solicite la determinación de Alb(o) deberá solicitar además la cuantificación de Cr(o) en la misma solicitud de análisis clínico.

### **Consideraciones respecto al tipo de muestra**

1. Se recomienda medir Alb(o) en la primera orina de la mañana, ya que posee menor variabilidad biológica e intraindividual (25,26).

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 18 de 40

2. El estándar de oro para la determinación de Alb(o) es la orina recolectada durante 24 horas, teniendo en cuenta las observaciones enunciadas en la etapa pre-analítica (25).
3. En el caso de utilizar muestras aisladas, se aconseja la primera o la segunda micción de la mañana, en ayunas, con 24 horas sin actividad física y al menos 5 horas de reposo (25).
4. Esta conmutabilidad de muestras está ampliamente avalada por numerosos trabajos que demuestran una excelente correlación entre la Alb(o) determinada en orinas de 24 horas y la RAC (35).

### **Consideraciones sobre el tratamiento de la muestra**

Cuando el laboratorio recibe la muestra de orina, se recomienda seguir el siguiente instructivo:

- Indagar al paciente sobre las condiciones de recolección de la muestra.
- Homogenizar la muestra y evaluar su aspecto físico-químico.
- Evaluar proteinuria, leucocituria y nitritos mediante tiras reactivas. El estudio de Alb(o) no debe realizarse en muestras con proteinurias mayores a una cruz.
- Separar una alícuota de la muestra para analizar el sedimento urinario según criterios para orina completa y corroborar la ausencia de posible infección urinaria. Ante la presencia de regular cantidad de uratos amorfos, es conveniente colocar la muestra a 37 °C para disolverlos hasta su completa disolución y liberar posibles moléculas de albúmina atrapadas en ellos.
- Si la muestra es apta, se centrifuga una alícuota a 3.500 rpm durante 5 minutos y se separa el sobrenadante para el dosaje de albúmina y creatinina.
- Si la muestra es procesada el día de la recepción, debe ser procesada de manera inmediata. Si en cambio, será procesada en diferido deberá guardarse en la heladera correctamente tapada y rotulada durante un máximo de siete días.

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 19 de 40

## CONSIDERACIONES ANALÍTICAS

De la totalidad de la albúmina presente en la orina, aproximadamente el 99% se encuentra en forma de fragmentos cuyos pesos moleculares son inferiores a 10 kDa, mientras que solamente el 1% restante corresponde a la molécula de albúmina intacta. Significativamente, una porción de la molécula intacta no es inmunorreactiva, razón por la cual no sería reconocida por los anticuerpos utilizados por métodos inmunoquímicos. La aparición de albúmina intacta no inmunorreactiva en orina adquiere relevancia en pacientes diabéticos, ya que su aparición ocurre más temprano que la forma inmunorreactiva y constituiría un marcador temprano de nefropatía diabética (36). Por consiguiente, el desarrollo de metodologías para la detección albúmina intacta no inmunorreactiva aplicables a la práctica clínica permitiría adelantarnos a la instauración de la nefropatía diabética.

A continuación, se resumen las metodologías actualmente disponibles para determinar, tanto de manera semicuantitativa como cuantitativa, albúmina en orina (Tabla 4).

Métodos para la determinación de albúmina en orina	
Semicuantitativos	Cuantitativos
Tiras reactivas para Alb(o)	Inmunonefelometría
	Inmunoturbidimetría
	Radioinmunoensayos
Tiras reactivas para la RAC	ELISA (Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)
	HPLC (Cromatografía líquida de alta performance)
	Cromatografía líquida – Espectrometría de masa en tandem (LC-MS)

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 20 de 40

**Tabla 4: Métodos disponibles para la determinación de albúmina en orina.** Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Cromatografía líquida de alta performance (HPLC). (23)

### **MÉTODOS SEMICUANTITATIVOS: Tiras Reactivas**

Múltiples estudios han evaluado la capacidad de las tiras reactivas para detectar altas concentraciones de albúmina en orina. Sin embargo, es importante indagar si la metodología es lo suficientemente sensible como para detectar pequeñas elevaciones en su concentración en orina, o bien, si sería posible evidenciar pequeñas fluctuaciones en el cociente (37).

Las tiras reactivas permiten la detección específica de albúmina en orina mediante una reacción colorimétrica utilizando el colorante bis(3'3'diiodo-4',4'-dihidroxi-,5,5-dinitrofenil) tetrabromosulfaleína, de gran afinidad por la albúmina. El colorante reacciona con sitios específicos de la proteína expuestos por un pH ácido constante (no se produce unión a proteínas diferentes de albúmina) desarrollando un color azul aguamarina cuantificable a 610 nm. La intensidad de la coloración depende de la concentración de albúmina que es fuertemente dependiente del volumen de orina. Por lo tanto, la Alb(o) se subestima en orinas diluidas y se sobreestima en aquellas muy concentradas. De acuerdo a la concentración de albúmina presente en la orina se pueden definir cuatro situaciones posibles (38) (los rangos detallados pueden variar de acuerdo a la marca comercial de la tira reactiva que se utilice):

- Negativa: Valores de Alb(o) menores a 10 mg/L.
- Positiva +: Valores de Alb(o) entre 10 y 30 mg/L.
- Positiva ++: Valores de Alb(o) entre 30 y 100 mg/L.
- Positiva +++: Valores de Alb(o) mayores a 100 mg/L.

Actualmente existen en el mercado tiras reactivas que incorporan, aparte de la zona de reacción para la de determinación de Alb(o), una zona de reacción para la determinación

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 21 de 40

de Cr(o) basada en la actividad peroxidasa del complejo cobre-creatinina que cataliza la reacción del dihidroperóxido diisopropilbenceno y la tetrametilbencidina generando color cuantificable a 660 nm y proporciona una semicuantificación del analito. Al estimar de manera semicuantitativa la albúmina y la creatinina en la orina, es posible establecer categorías para la RAC, (38) de acuerdo a los siguientes rangos:

- Rango 1: Valores menores a 30 mg/g.
- Rango 2: Valores entre 30 y 300 mg/g.
- Rango 3: Valores mayores a 300 mg/g.

Las tiras reactivas han sido evaluadas con resultados que indican buena exactitud diagnóstica, tanto en la población general como en pacientes con enfermedad renal crónica (24,29). Sin embargo, el valor predictivo positivo y negativo es variable dependiendo de la concentración utilizada para definir Alb(o), ya que este valor será tomado como referencia para establecer la línea de base del equipo lector de tiras reactivas. Una estrategia sugerida para aumentar la capacidad de detección de las tiras reactivas consiste en modificar la concentración de Alb(o) utilizada como línea de base que aumentaría la sensibilidad del método (24,29).

El uso de las tiras reactivas presenta ventajas económicas, son de rápida y fácil lectura e interpretación, y son de simple implementación en laboratorios sin acceso a mediciones cuantitativas. La proporción de falsos positivos y negativos restringen su utilidad diagnóstica, pudiendo sub o sobre diagnosticar Alb(o) en un porcentaje elevado de pacientes. Por otra parte, las tiras reactivas están sujetas a interferentes, la lectura de los resultados está sujeta a la inspección visual del operador y presentan una elevada variabilidad analítica entre marcas comerciales (Tabla 5).

Los resultados del uso de tiras reactivas, están fuertemente sujetas al procedimiento operativo e inspección visual del operador. La sensibilidad para valores de 30 mg/L varía según el entrenamiento del operador. Cuando son utilizadas por personal de laboratorio, la sensibilidad es mayor al 91%, mientras que cuando son utilizadas por personal de enfermería y practicantes, los valores disminuyen al 86% y 66%, respectivamente (1). Para

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 22 de 40

reducir el impacto del operador sobre la utilización de tiras reactivas, se recomienda seguir el instructivo proporcionado por el fabricante para minimizar la variabilidad entre operadores y realizar la lectura de los resultados de la tira reactiva en un lector colorimétrico de tiras reactivas, ya que variaciones en la inspección visual entre operadores influye de manera directa los resultados de la prueba. La implementación de lectores de tiras reactivas mejora considerablemente el desempeño analítico de las mismas aumentando su valor predictivo negativo, aunque la sensibilidad, cuando la concentración de albúmina es baja, continúa siendo una limitante.

Limitaciones de tiras reactivas para el estudio de albuminuria y creatininuria
Presentan una sensibilidad y una especificidad alrededor del 80-97% y del 33-80%, respectivamente, por lo que no se recomiendan, dada la baja especificidad y alta tasa de falsos positivos y negativos.
La presencia de hemoglobina o mioglobina en concentraciones superiores a 5 mg/dL puede causar resultados falsamente elevados con la albúmina y pruebas de creatinina.
Contaminación de la muestra de orina con jabones, detergentes, antisépticos o limpiadores cutáneos, o el uso de conservantes de orina otras sustancias además del ácido bórico, también pueden afectar los resultados de la prueba.
La presencia de cimetidina puede causar resultados falsamente elevados en la prueba de creatinina. Sustancias que causan un color de orina anormal, como las drogas que contienen colorantes azoicos (piridinio, gantrisina azo, gantanol azoico), nitrofurantoína (Macrochantin, Furadantin) y riboflavina pueden afectar la lectura del áreas reactivas en tiras reactivas de análisis de orina
El desarrollo del color en la almohadilla reactiva puede enmascarse, o producirse una reacción de color en ella que podría interpretarse como un falso positivo.

**TABLA 5: Limitaciones de tiras reactivas para el estudio de albuminuria y creatininuria.** Adaptado con modificaciones de Sacks *et al.* 2012 (39).

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 23 de 40

## MÉTODOS CUANTITATIVOS

En nuestro medio, la mayoría de los laboratorios de mediana y alta complejidad utilizan inmunoensayos basados principalmente en procedimientos turbidimétricos o nefelométricos. La tabla 6 resume los coeficientes de variación y límites de detección para diferentes métodos analíticos basados en inmunoensayos disponibles en el mercado. Los inmunoensayos detectan albúmina intacta inmunorreactiva, fragmentos de albúmina con un peso molecular mayor a 12 kDa y algunas formas modificadas de albúmina (24). Los anticuerpos utilizados en estos métodos pueden ser monoclonales o policlonales que influyen de manera considerable en la sensibilidad y especificidad de la metodología. De éstos dos tipos de métodos, los que utilizan anticuerpos policlonales poseen mayor sensibilidad, pues son capaces de reconocer epítopes presentes en las formas modificadas de albúmina, razón por la cual, se recomiendan para la determinación de albúmina urinaria (40).

Revisión de ensayos cuantitativos para la determinación de Alb(o)		
MÉTODO	CV%	Límite de Detección
<b>Inmunonefelometría (Analizador Beckman - Coluter Array)</b>	4.2% a 12.1 mg/L	2 mg/L
	5.3% a 45 mg/L	
<b>Inmunoturbidimetría (Turbidimetría Dade Behring)</b>	4.1% a 10.6 mg/L	6 mg/L
	2.2 % a 77.9 mg/L	
	4.3% a 82 mg/L	
<b>Radioinmunoensayo</b>	9.2% a 12.2 mg/L	16 µg/L
	4.8% a 33 mg/L	

**Tabla N° 6: Revisión de ensayos cuantitativos para la determinación de Alb(o).** Comportamiento analítico (coeficientes de variación porcentual y límite de detección) de diferentes métodos disponibles en nuestro medio para la cuantificación de Alb(o). Adaptado con modificaciones de Sacks *et al.* 2012 (39).

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 24 de 40

Una consideración analítica muy importante cuando se trabaja con metodologías que involucran la reacción antígeno-anticuerpo es el efecto Hook (efecto prozona) causado por altas concentraciones de antígeno que resulta en concentraciones falsamente bajas del analito. En términos del dosaje de Alb(o), se recomienda considerar el análisis del efecto Hook mediante la dilución de la muestra cuando se detectan proteinurias significativas con valores anormalmente bajos de Alb(o) (41).

Cuando un método cuantitativo se pone en marcha en la práctica de rutina es necesario plantear y ajustar las metas analíticas con las cuales se desea trabajar en función de la variabilidad biológica que posee el analito a dosar, siendo mayor la precisión requerida para aquellos que posean una alta variabilidad biológica como es el caso de la Alb(o). Las metas analíticas requeridas para medir la RAC consisten en mantener el coeficiente de variación analítico (CVa) en valores menores a la mitad de la variabilidad biológica. Midiendo la Cr(o) con un CVa del 5%, el CVa para Alb(o) debería encontrarse alrededor del 15%. Las metodologías disponibles comercialmente muestran valores de CVa menores al 15%, por lo que la precisión es adecuada para ser utilizados en la práctica clínica de manera confiable.

Idealmente, las muestras controles para orina que se procesan en un laboratorio por el método de rutina deben expresar valores conmutables entre todas las metodologías que conforman el grupo de control de calidad externo. Sin embargo, el análisis estadístico de programas de control de calidad externo demostró la presencia de sesgos significativos, tanto positivos como negativos, respecto del valor asignado (42). Los sesgos fueron atribuidos a diferencias en la matriz, ya que las matrices en los controles son menos complejas, con una molécula de albúmina más homogénea en comparación a las muestras biológicas. Además, el análisis reveló que la variabilidad para un mismo método entre los distintos laboratorios era menor que la variabilidad observada para los diferentes métodos, indicando que existirían diferencias significativas entre los calibradores de las distintas metodologías (42).

Una problemática significativa que enfrenta la determinación de Alb(o) es la carencia de materiales de referencia primario obtenido a partir de la ejecución de un método definitivo que permita calibrar los métodos de rutina (43). El Comité Conjunto de Trazabilidad en

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 25 de 40

Medicina de Laboratorio no ha registrado ningún material de referencia para Alb(o) que pueda utilizarse como tal en la calibración de los métodos de rutina. Por consiguiente, se recomienda una comparación entre dos metodologías de la misma jerarquía para generar una trazabilidad horizontal.

Las metodologías diagnósticas disponibles en el mercado ofrecen como calibrador un material cuyo valor asignado es trazable al material de referencia ERM-DA470k/IFCC (ex CRM 470) que se utiliza para la calibración de la albúmina sérica y posee una concentración sumamente elevada (37,2 g/L). Debido a esta dificultad, la Sociedad Japonesa de Química Clínica ha desarrollado el material de referencia CRM-UA específico para Alb(o) que resultaría esencial para el establecimiento de la cadena de trazabilidad de los inmunoensayos para Alb(o) y ha logrado una exitosa estandarización de los resultados de Alb(o) entre diferentes inmunoensayos (44). Pese a este avance aún resta determinar la metodología a utilizarse en la medición de este material de referencia (43).

En la práctica clínica, existen métodos cromatográficos de alta performance (HPLC) que podrían ser utilizados para determinar Alb(o). Dicha metodología de alta resolución permite determinar tanto albúmina inmunorreactiva como no inmunorreactiva intacta, mejorando significativamente la sensibilidad diagnóstica del analito y permitiendo la detección de estadios tempranos de la enfermedad renal. Sin embargo, ha sido demostrado que esta metodología sobreestima los valores de Alb(o) ya que durante la exclusión por tamaño la albúmina no puede separarse efectivamente de otras proteínas de bajo peso molecular presentes en la orina contribuyendo negativamente a la especificidad de la metodología (40). Otro inconveniente que presenta esta metodología es la incapacidad de cuantificar fragmentos de Alb(o) menores a 10 kDa afectando negativamente su sensibilidad diagnóstica (45).

En los últimos años, la cromatografía líquida con dilución isotópica acoplada a espectrometría de masa (LC-MS/MS) ha emergido como un candidato prometedor para ser utilizado como método de referencia para cuantificar Alb(o).(46). Esta metodología únicamente analiza péptidos derivados de la albúmina que son cuantificados para representar la cantidad de albúmina intacta (límite de detección establecido en 3,13 mg/L) e incorpora un estándar interno conformado por albúmina sérica humana recombinante

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 26 de 40

marcada isotópicamente con <sup>15</sup>N-nitrógeno (46). Los autores de esta guía sostenemos que el uso de LC-MS/MS podría facilitar la identificación de fragmentos de albúmina en orina que ofrezcan algún tipo de relevancia clínica, además al ser una metodología que no utiliza anticuerpos serviría para cuantificar un material de referencia primario.

Múltiples estudios comparativos han analizado en paralelo las diferentes técnicas cuantitativas para el dosaje de albúmina en orina (47,48), arrojando las siguientes observaciones:

- Los métodos inmunturbidimétricos policlonales muestran sesgos negativos en el rango de concentraciones de Alb(o) comprendidas entre 0 – 200 mg/L, mientras que aquellos basados en anticuerpos monoclonales evidencian un sesgo positivo para el mismo rango de concentraciones.
- La subestimación de la Alb(o) por métodos inmunturbidimétricos policlonales es menor en concentraciones bajas.
- Independientemente de los sesgos positivos y negativos informados para las distintas metodologías, sólo un bajo porcentaje de pacientes se clasificaron erróneamente entre normal y albuminúricos.
- Las metodologías en el rango de concentraciones de Alb(o) entre 0 – 200 mg/L podrían ser comparables a la LC-MS/MS. Sin embargo, la magnitud de los sesgos podría afectar significativamente la medición en valores cercanos a los niveles de decisión médica.
- Las diferencias entre las metodologías puede deberse a diferencias entre las curvas de calibración de los ensayos de rutina. La utilización de un único calibrador para las distintas metodologías mejora sustancialmente la comparación con LC-MS/MS, fenómeno que refuerza la teoría de la necesidad de un único material de referencia primario para Alb(o).
- Los materiales que se utilizan para calibrar los ensayos derivan de albúmina sérica y no es claro la manera en la cual se cuantifica la concentración de albúmina en los mismos.

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 27 de 40

Aunque esta guía se refiere al dosaje de Alb(o), la misma es cuantificada y posteriormente informada mediante el cociente RAC. Por lo tanto, la variabilidad de los valores de este índice será reflejo de la variabilidad individual de la determinación de albúmina y creatinina. Respecto a la medición de creatinina en sangre se ha avanzado mucho en la estandarización de dicho proceso, sin embargo no sucede lo mismo con la medición de este analito en orina. Creemos entonces que será necesario aunar esfuerzos para lograr la estandarización de la medición de creatinina en orina, ya que de lo contrario, cualquier inferencia acerca de la utilización del cociente RAC como método de detección precoz de enfermedad renal y de riesgo cardiovascular será objetable.

## **CONSIDERACIONES POST-ANALÍTICAS**

Como se ha mencionado a lo largo del desarrollo de esta guía, la recolección de las muestras, la determinación de la Alb(o) y el informe de los resultados obtenidos deben ser lo más simples posibles, y así promover la práctica uniforme entre todos los profesionales de la salud, por ello, aconsejamos seguir las indicaciones sugeridas por diferentes sociedades internacionales y adoptadas por la Sociedad Argentina de Nefrología (49). Aunque se proponen diferentes valores de referencia, tipos de muestra para el análisis e informe de los resultados, los consensos pretenden armonizar la puesta en evidencia de la presencia de Alb(o) y brindar simplicidad en la utilidad diagnóstica del hallazgo (50).

A continuación, se detallan las principales consideraciones post-analíticas a tenerse en cuenta luego de la determinación de Alb(o)

### **Informe de resultados analíticos**

El informe de los resultados obtenidos en el laboratorio debe realizarse considerando el tipo de muestra analizada y la metodología utilizada a tal fin (24,51), según se detalla a continuación:

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 28 de 40

1. En muestras de 24 horas, el valor de Alb(o) hallado debe expresarse como mg de Alb(o) / 24 horas en números enteros. En muestras aisladas, el valor de Alb(o) hallado debe expresarse como mg de Alb(o) / g de Cr(o) en números enteros o mg de Alb(o) / mmol de Cr(o) con una cifra decimal. En muestras minutadas, el valor de Alb(o) hallado debe expresarse como µg de Alb(o) / min en números enteros.
2. El informe del laboratorio deberá incluir la metodología que se emplea, tanto para la determinación de Alb(o) como Cr(o).
3. En el caso de utilizar tiras reactivas, deberá aclararse en el informe que se trata de una metodología semicuantitativa, y si ésta es positiva, se debe sugerir confirmar el resultado con un método cuantitativo.
4. Se recomienda abandonar el uso de los términos microalbuminuria y macroalbuminuria y sustituirlos por el término albuminuria (52).
5. Se recomienda mencionar en las observaciones la anamnesis del paciente sobre la recolección de la muestra y el horario de recolección de la muestra.

La figura 2 presenta un ejemplo de informe de resultados de Alb(o) que puede ser utilizado como modelo en la práctica bioquímica profesional.

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 29 de 40

<b>LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS “LUIS LELOIR”</b> Hospital Madre Teresa Córdoba. 5000	<b>Bioq. MARIA GIORGUEZ</b> <b>Jefa de Laboratorio</b> <b>MP: 2467 - CE: 338</b>
<b>Paciente:</b> Einstein Alberto <b>Solicitante:</b> Dr. Pasteur Luis	<b>Fecha:</b> 19 – 03 - 2018 <b>Protocolo N°:</b> 22222
<b><u>ALBUMINURIA</u></b>	
<b>Albuminuria:</b> 30mg/L	Metodología: Método Turbidimétrico (Ac. Monoclonal)
<b>Creatininuria:</b> 60 mg/dL	Metodología: Picrato Alcalino
<b>RAC: 50 mg/g Cr</b>	Metodología: Calculado
<b>VALORES DE REFERENCIA (RAC):</b> Óptimo: < 10 mg/g Normal alto: 10-29 mg/g Alto: 30-299 mg/g Muy alto: ≥ 300 mg/g	
<b>Observaciones:</b> El paciente mencionó haber cumplimentado con el protocolo indicado para la recolección de la muestra. Hora de recolección de primera orina de la mañana: 7:50 am.	

**Figura 2: Informe modelo para el reporte de Alb(o) como RAC para ser adaptado por los distintos centros asistenciales.**

### **Valores de referencia**

En la práctica clínica, los valores de referencia para definir clínicamente la RAC adoptados por la Sociedad Argentina de Nefrología en la República Argentina se detallan en la tabla 7 (49).

Sin embargo, los valores de corte precisos para aplicar en la práctica clínica aún permanecen en debate. Consecuentemente, el valor de corte inferior para el diagnóstico de Alb(o) podría modificarse en los próximos años. Se recomienda mantener una actualización bibliográfica periódica.

 <p>Comité Regional de Estandarización de Laboratorios Bioquímicos Córdoba</p>	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 30 de 40

Categorías de riesgo de enfermedad renal según valores de Alb(o)			
<b>Óptimo</b>	<b>Normal alto</b>	<b>Alto</b>	<b>Muy alto</b>
< 10 mg/g	10 – 29 mg/g	30 – 299 mg/g	≥ 300 mg/g

**Tabla 7: Categorías de riesgo de enfermedad renal según valores de Alb(o).** Los valores de Alb(o) se describen como RAC. Adaptado de Alegre *et al.* 2013 (49).

Las guías consenso de la *National Kidney Foundation* recomiendan segmentar los valores de referencia de la RAC de acuerdo al sexo (<17 mg/g en hombres y <25 mg/g en mujeres) para muestras al azar (9) (tabla 8). Sin embargo, en nuestro medio se recomienda utilizar como único punto de corte diagnóstico un valor <30 mg/g. Valores de Alb(o) mayores a los mencionados podrían reflejar una alteración en la estructura de la pared del capilar glomerular (8).

Valores de referencia y rangos patológicos para albuminuria en función de la muestra de orina utilizada			
Tipo de muestra	Orina de 24 horas	Muestra minutada	Muestra al azar
Valor de Referencia	< 30 mg / 24 horas	< 20 µg / min	< 30 mg / g
Rangos Patológicos	30 – 300 mg / 24 horas	20 – 200 µg / min	30 – 300 mg / g

**Tabla 8: Valores de referencia y rangos patológicos para albuminuria en función de la muestra de orina utilizada.** Los valores de albuminuria en muestras al azar se encuentran relativizados a la masa de creatinina presente en la muestra. Adaptado con modificaciones de National Kidney Foundation 2002 (9).

### ¿Cuándo realizar una pesquisa para albuminuria?

Como ha sido desarrollado en las consideraciones analíticas, la pesquisa de Alb(o) se realiza mediante la utilización de tiras reactivas. Actualmente se discute el costo-beneficio de realizar la pesquisa para Alb(o) en la población general. Sin embargo, es recomendable

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 31 de 40

realizar la pesquisa en poblaciones de pacientes diabéticos y no diabéticos con factores de riesgo como hipertensión arterial, enfermedad renal, síndrome de insulino-resistencia, síndrome metabólico y tabaquismo (53-56).

En este apartado creemos necesario enfatizar que la realización de Alb(o) solamente en grupos de riesgo podría pasar por alto sujetos con valores elevados, ya que ha sido reportado que hasta dos tercios de pacientes sin diagnóstico previo de hipertensión y/o diabetes resultaron positivos en la pesquisa para Alb(o) (57,58). Además, se ha demostrado que la Alb(o) aumenta gradualmente en pacientes con incrementos en el nivel de glucosa plasmática o la presión diastólica y sistólica aún dentro del rango de referencia (59,60). Estos datos plantean dudas acerca de la restricción de la pesquisa a pacientes con factores de riesgo conocidos o si debería hacerse extensiva a la población general. En caso de decidir una pesquisa en la población en general, debería analizarse cuidadosamente la elección de la metodología a emplear, ya que, en la actualidad las tiras reactivas no reunirían los requerimientos analíticos para dicha función y la utilización de métodos inmunoquímicos no cumpliría con los requerimientos económicos. Por lo tanto, se necesitan más estudios para confirmar una relación costo-beneficio que justifique la pesquisa sistemática de Alb(o) en la población general (61,62).

### **Acciones al determinar valores elevados de albuminuria**

La alta variabilidad intraindividual de la Alb(o) debe ser especialmente considerada al momento de la pesquisa, el diagnóstico y el seguimiento de la patología (24).

La presencia de Alb(o) detectada mediante la utilización de tiras reactivas debe ser confirmada con una técnica cuantitativa dentro de los tres meses (19).

La variación intraindividual justifica la necesidad de repetir la evaluación de Alb(o) en un determinado período de tiempo para confirmar su diagnóstico (10). Actualmente, se considera que el diagnóstico de Alb(o) requiere la identificación de al menos dos valores elevados en tres muestras obtenidas durante un período no inferior de 3 a 6 meses. Aunque, si el valor de la RAC obtenido es menor a 300 mg/g, se recomienda realizar la determinación

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 32 de 40

confirmatoria a los tres o seis meses. Por otra parte, si la RAC obtenida es mayor a 300 mg/g la determinación confirmatoria deberá repetirse dentro del mismo mes.

Cuando el valor hallado de Alb(o) es muy elevado (mayor a 300 mg/g), se recomienda investigar la causa subyacente de Alb(o) (anamnesis, sedimento urinario y función renal, perfil lipídico, glucemia, presión arterial).

Durante el seguimiento de la Alb(o), se considera que una nueva muestra presenta un valor significativamente diferente al valor histórico del paciente cuando la variación entre muestras consecutivas es superior al 40%.

### **Monitoreo de albuminuria**

El monitoreo de la evolución de la Alb(o) requiere la cuantificación confiable de la RAC en la primera orina de la mañana obtenida siempre en el mismo rango horario.

En la población diabética, la Asociación Americana de Diabetes recomienda realizar una determinación anual para Alb(o) para monitorear progresión de la nefropatía diabética (63).

En la actualidad, no hay datos disponibles sobre el tiempo óptimo para el seguimiento de la Alb(o) en pacientes no diabéticos con factores de riesgos. Aunque, considerando que la progresión de la Alb(o) puede ser más lenta en individuos no diabéticos, parece aceptable realizar la determinación de Alb(o) en individuos con hipertensión y otras categorías de riesgo cada tres años.

Tanto en pacientes con factores de riesgo, como en aquellos sin factores de riesgo evidentes, con una Alb(o) en el rango normal alto puede observarse un progreso o una regresión en los valores de Alb(o) (64,65). Por consiguiente, se sugiere repetir la prueba cada 3 o 5 años en pacientes pertenecientes a este grupo de riesgo especialmente cuando se presente una ligera elevación de la Alb(o).

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 33 de 40

## CONCLUSIONES GENERALES

1. La Alb(o), junto con el IFG es la base para el diagnóstico, evaluación y clasificación de los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica.
2. En la búsqueda de nuevos marcadores tempranos de lesión renal, la RAC es la más utilizada.
3. Las guías KDIGO recomiendan la determinación de la RAC para el diagnóstico y seguimiento del paciente adulto, porque es el biomarcador más sensible para la detección de nefropatía incipiente y para el pronóstico de la enfermedad renal crónica.
4. Es de suma importancia, que los profesionales involucrados tanto en la solicitud de la Alb(o), como aquellos que realizan su determinación en el laboratorio, conozcan las variables inherentes al paciente y a la muestra, de forma tal, que la orina remitida al centro asistencial cumpla con las condiciones necesarias para su medición y correcta interpretación.
5. Se recomienda la recolección de la primera orina de la mañana, ya que posee la menor variación intraindividual.
6. La recolección de la muestra deberá realizarse siguiendo los lineamientos para urocultivo.
7. La conservación de la muestra debe realizarse en heladera hasta 7 días y mayor a este tiempo, deberá ser guardada a -70 °C.
8. Existen diferentes metodologías para cuantificar la magnitud de la Alb(o) observada, estos métodos pueden ser cualitativos como es en el caso de las tiras reactivas o cuantitativos, como los son los métodos cromatográficos y/ o inmunoquímicos.
9. Las tiras reactivas carecen de la sensibilidad y especificidad como para ser utilizadas como métodos diagnósticos, por lo tanto, siempre que estos test arrojen valores positivos, deberán ser confirmados por métodos cuantitativos.

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 34 de 40

10. No se dispone en la actualidad de un material de referencia primario que nos permita calibrar los métodos de rutina de manera que los resultados obtenidos sean conmutables entre sí.
11. Se propone como metodología de referencia para la cuantificación de Alb(o) a la cromatografía líquida con dilución isotópica en tándem con espectrometría de masa.
12. Es necesario instruir al médico solicitante acerca de la importancia de la realización de Cr(o) de manera paralela a la determinación de la Alb(o)
13. El informe de los resultados debe ir de acuerdo al tipo de muestra analizada. En orina de 24 horas, el resultados se expresará en mg de Alb(o) / 24 horas. En muestra aislada en mg de Alb(o) / g de Cr(o). En todos los casos el informe deberá incluir la metodología empleada.
14. Los valores de referencia se establecen de acuerdo a lo establecido por las guías KDOQI aceptadas por consenso por la Sociedad Argentina de Nefrología.

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 35 de 40

## REFERENCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1-163
2. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63:809-825
3. Patrakka J, Tryggvason K. New insights into the role of podocytes in proteinuria. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5:463-468
4. Moeller MJ, Tenten V. Renal albumin filtration: alternative models to the standard physical barriers. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9:266-277
5. Russo LM, Bakris GL, Comper WD. Renal handling of albumin: a critical review of basic concepts and perspective. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:899-919
6. Weyer K, Nielsen R, Christensen EI, Birn H. Generation of urinary albumin fragments does not require proximal tubular uptake. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:591-596
7. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473-2483
8. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA* 2015; 313:837-846
9. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-266
10. Martínez-Castelaob A, Górriz-Teruelb JL, Bover-Sanjuánb J, Segura de la Morenac J, Cebolladad J, Escaladae J, Esmatjesf E, Fácilag L, Gamarrah J, Gràciai S, Hernánd-Morenoh J, Llisterri-Caroj JL, Mazóng P, Montañési R, Morales-Olivac F, Muñoz-Torrese M, de Pablos-Velascof P, de Santiagoj A, Sánchez-Celayak M, Suárezd C, Tranchek S. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología (Madr)* 2014; 34:243-262
11. Pena MJ, Stenvinkel P, Kretzler M, Adu D, Agarwal SK, Coresh J, Feldman HI, Fogo AB, Gansevoort RT, Harris DC, Jha V, Liu Z, Luyckx VA, Massy ZA, Mehta R, Nelson RG, O'Donoghue DJ, Obrador GT, Roberts CJ, Sola L, Sumaili EK, Tatiyanupanwong S, Thomas B, Wiecek A, Parikh CR, Heerspink HJL. Strategies to improve monitoring disease progression, assessing cardiovascular risk, and defining prognostic biomarkers in chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 2017; 7:107-113
12. Donnelly R, Yeung JM, Manning G. Microalbuminuria: a common, independent cardiovascular risk factor, especially but not exclusively in type 2 diabetes. *J Hypertens Suppl* 2003; 21:S7-12
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289:2560-2572

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 36 de 40

14. Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria? *Diabetes* 1990; 39:761-767
15. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, Hirschman GH, Myers BD. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetic Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:1636-1642
16. Pinto-Sietsma SJ, Janssen WM, Hillege HL, Navis G, De Zeeuw D, De Jong PE. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a nondiabetic population. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1882-1888
17. de Jong PE, Brenner BM. From secondary to primary prevention of progressive renal disease: the case for screening for albuminuria. *Kidney Int* 2004; 66:2109-2118
18. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, Hostetter TH. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:180-188
19. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80:17-28
20. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, Steffes MW, Striker GE, Viberti GC. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346:1080-1084
21. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, Froland A, Hansen KW, Nielsen S, Pedersen MM. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995; 18:572-581
22. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, Itoh Y, Lieske JC, Secombe DW, Jones G, Bunk DM, Curhan GC, Narva AS, National Kidney Disease Education Program IWGoSoAiU. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 2009; 55:24-38
23. Benozzi S, Pennacchiotti G. Albuminuria: Consideraciones preanalíticas y analíticas. *Acta Bioquímica Latinoamericana* 2017; 51:45-51
24. Montañés Bermúdeza R, García SG, Pérez Surribas D, Martínez Castelao A, Bover Sanjuán J. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología (Madr)* 2011; 31:331-345
25. Saydah SH, Pavkov ME, Zhang C, Lacher DA, Eberhardt MS, Burrows NR, Narva AS, Eggers PW, Williams DE. Albuminuria prevalence in first morning void compared with previous random urine from adults in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2010. *Clin Chem* 2013; 59:675-683

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 37 de 40

26. Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort R. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:436-443
27. Stephen R, Jolly SE, Nally JV, Jr., Navaneethan SD. Albuminuria: when urine predicts kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med* 2014; 81:41-50
28. Martin H. Laboratory measurement of urine albumin and urine total protein in screening for proteinuria in chronic kidney disease. *Clin Biochem Rev* 2011; 32:97-102
29. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM, National Academy of Clinical B, Evidence-Based Laboratory Medicine Committee of the American Association for Clinical C. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34:e61-99
30. Comité Regional de Estandarización de Laboratorios Bioquímicos - Córdoba. Toma de muestra para urocultivo. *Documento CRELAB* 2016; DTC-DB-001-GA-A1
31. Brinkman JW, de Zeeuw D, Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Kema IP, de Jong PE, Bakker SJ. Apparent loss of urinary albumin during long-term frozen storage: HPLC vs immunonephelometry. *Clin Chem* 2007; 53:1520-1526
32. Brinkman JW, de Zeeuw D, Duker JJ, Gansevoort RT, Kema IP, Hillege HL, de Jong PE, Bakker SJ. Falsely low urinary albumin concentrations after prolonged frozen storage of urine samples. *Clin Chem* 2005; 51:2181-2183
33. Brinkman JW, de Zeeuw D, Gansevoort RT, Duker JJ, Kema IP, de Jong PE, Bakker SJ. Prolonged frozen storage of urine reduces the value of albuminuria for mortality prediction. *Clin Chem* 2007; 53:153-154
34. Herrington W, Illingworth N, Staplin N, Kumar A, Storey B, Hrusecka R, Judge P, Mahmood M, Parish S, Landray M, Haynes R, Baigent C, Hill M, Clark S. Effect of Processing Delay and Storage Conditions on Urine Albumin-to-Creatinine Ratio. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:1794-1801
35. Lane C, Brown M, Dunsmuir W, Kelly J, Mangos G. Can spot urine protein/creatinine ratio replace 24 h urine protein in usual clinical nephrology? *Nephrology (Carlton)* 2006; 11:245-249
36. Comper WD, Osicka TM, Jerums G. High prevalence of immuno-unreactive intact albumin in urine of diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:336-342
37. Osta V, Natoli V, Diéguez S. Evaluación de dos métodos rápidos para la determinación de microalbuminuria y de la relación albúmina/creatinina en orina. *Anales de Pediatría* 2003; 59:131-137
38. Llorente C, Tortone M, Giorgini MF, Mladin J, Pilone L, Ligorria S. Evaluación de las tiras H13 - CR para implementarlas como método de screening en la determinación de la relación Albúmina / Creatinina en orina. *II Jornadas de Ciencia y Tecnología de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba* 2018;

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 38 de 40

39. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM. Guías y recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la diabetes mellitus. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2012; 46:701-741
40. Shaikh A, Seegmiller JC, Borland TM, Burns BE, Ladwig PM, Singh RJ, Kumar R, Larson TS, Lieske JC. Comparison between immunoturbidimetry, size-exclusion chromatography, and LC-MS to quantify urinary albumin. *Clin Chem* 2008; 54:1504-1510
41. Jury DR, Mikkelsen DJ, Dunn PJ. Prozone effect and the immunoturbidimetric measurement of albumin in urine. *Clin Chem* 1990; 36:1518-1519
42. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, Itoh Y, Lieske JC, Secombe DW, Jones G, Bunk DM, Curhan GC, Narva AS. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 2009; 55:24-38
43. Seegmiller JC, Miller WG, Bachmann LM. Moving Toward Standardization of Urine Albumin Measurements. *EJIFCC* 2017; 28:258-267
44. Itoh Y, Ichihara K, Kishi K, Hosogaya S, Yamada T. Preparation of highly purified monomeric human serum albumin as secondary reference material for standardization of urinary albumin immunoassays. *Clin Chim Acta* 2012; 413:175-181
45. Hortin GL. Identifying optimal sample types and decision thresholds for the urinary albumin-creatinine ratio. *Clin Chem* 2013; 59:598-600
46. Seegmiller JC, Barnidge DR, Burns BE, Larson TS, Lieske JC, Kumar R. Quantification of urinary albumin by using protein cleavage and LC-MS/MS. *Clin Chem* 2009; 55:1100-1107
47. Seegmiller JC, Sviridov D, Larson TS, Borland TM, Hortin GL, Lieske JC. Comparison of urinary albumin quantification by immunoturbidimetry, competitive immunoassay, and protein-cleavage liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2009; 55:1991-1994
48. Bachmann LM, Nilsson G, Bruns DE, McQueen MJ, Lieske JC, Zakowski JJ, Miller WG. State of the art for measurement of urine albumin: comparison of routine measurement procedures to isotope dilution tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2014; 60:471-480
49. Alegre JR, Alies A, Angerosa M, Bianchi ME, Dorado E, Etchegoyen MC, Fayad A, Greloni G, Inserra F, Mazziotta D, Pennacchiotti G, Rosa Diez G, Torales S, Torres ML, F. V, Villagra A. Documento de Consenso: Implicancia de la Proteinuria en el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Renal Crónica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2013; 47:613-625
50. Aakre KM, Thue G, Subramaniam-Haavik S, Bukve T, Morris H, Muller M, Lovrencic MV, Plum I, Kallion K, Aab A, Kutt M, Gillery P, Schneider N, Horvath AR, Onody R, Oosterhuis W, Ricos C, Perich C, Nordin G, Sandberg S. Postanalytical external quality assessment of urine albumin in primary health care: an international survey. *Clin Chem* 2008; 54:1630-1636

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 39 de 40

51. Johnson DW, Atai E, Chan M, Phoon RK, Scott C, Toussaint ND, Turner GL, Usherwood T, Wiggins KJ, Kha C. KHA-CARI guideline: Early chronic kidney disease: detection, prevention and management. *Nephrology (Carlton)* 2013; 18:340-350
52. Ruggenenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney Int* 2006; 70:1214-1222
53. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, Steffes MW, American Diabetes A. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1:S79-83
54. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140:167-174
55. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT, Group PS. Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2525-2530
56. Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, Rifai N, Fox CS, D'Agostino RB, Levy D, Vasan RS. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* 2005; 111:1370-1376
57. Cerasola G, Cottone S, Mule G, Nardi E, Mangano MT, Andronico G, Contorno A, Li Vecchi M, Galione P, Renda F, Piazza G, Volpe V, Lisi A, Ferrara L, Panepinto N, Riccobene R. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. *J Hypertens* 1996; 14:915-920
58. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, Diercks GF, Grobbee DE, Crijns HJ, Van Gilst WH, De Zeeuw D, De Jong PE, Preved Study G. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001; 249:519-526
59. Ozyilmaz A, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT, Group PS. Selection on albuminuria enhances the efficacy of screening for cardiovascular risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3560-3568
60. Ozyilmaz A, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT, Group PS. Screening for albuminuria with subsequent screening for hypertension and hypercholesterolaemia identifies subjects in whom treatment is warranted to prevent cardiovascular events. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:2805-2815
61. van der Velde M, Halbesma N, de Charro FT, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Screening for albuminuria identifies individuals at increased renal risk. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:852-862
62. de Jong PE, Curhan GC. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: Public health perspectives. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2120-2126
63. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014; 37:S14-80

	<b>CONSIDERACIONES PRE ANALÍTICAS, ANALÍTICAS Y POST ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA</b>	DTC-DQC-002-GA-A1
		Edición Fecha: 26/08/2019
		Página 40 de 40

64. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:2285-2293
65. Viberti G. Regression of albuminuria: latest evidence for a new approach. *J Hypertens Suppl* 2003; 21:S24-28