

Correlación entre la proteinuria de 24 horas y el índice proteinuria/creatinina en alícuotas de orina. Valor y limitaciones.

Correlation between 24-hours proteinuria and proteinuria/creatinine rate in urine aliquots. Value and limitations.

Cristian León¹, Aída Palacios², Michael Cieza³, Julio Huapaya⁴, Javier Cieza³.

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la correlación existente entre la recolección de proteinuria de veinticuatro horas y el índice proteinuria/creatinina tomada de una alícuota de la misma muestra y analizar las variables que afectan la correlación. **Material y Métodos:** Se seleccionaron 100 personas adultas de diversos servicios hospitalarios y ambulatorios del Hospital Nacional Cayetano Heredia a quienes se les solicitó proteinuria en 24 horas por diversas circunstancias. La proteinuria y la creatinina en orina se midieron utilizando auto-analizadores con técnicas de química seca. **Resultados:** Un paciente fue excluido por dudosa recolección de la muestra. Hubo 18% varones y 82% mujeres. En la muestra hubo 38% de pacientes gestantes. La correlación obtenida en toda la muestra tuvo un $r = 0,74$ ($p < 0,001$), evidenciándose que la dispersión de los datos ocurrió en presencia de pacientes con proteinuria superior a 7 g/día; con volumen urinario menor a 600 ml/día y pacientes gestantes. Al excluir estos datos la correlación tuvo un $r = 0,95$, $p < 0,001$ ($r^2 = 0,88$, IC 95% 0,79-0,93, $p < 0,001$). **Conclusión:** Existe una alta correlación entre proteinuria en 24 horas y el índice proteinuria/creatinina tomada en una alícuota. Existen variables críticas que afectan la correlación entre estos dos parámetros: diuresis dudosas, gran proteinuria y pacientes gestantes. (*Rev Med Hered* 2010;21:59-64).

PALABRAS CLAVE: Proteinuria, creatinina en orina, enfermedad renal.

SUMMARY

Objective: To study the correlation between twenty-four hours proteinuria and proteinuria/creatinine index taken from an aliquot of the same sample and analyze the variables that affect the correlation. **Methods:** 100 people were selected from various adult inpatient and outpatient services from Hospital Nacional Cayetano Heredia who required

¹ Médico Residente de Nefrología. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Médico Laboratorista, Departamento de Laboratorio Hospital Nacional Cayetano Heredia. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Médico Nefrólogo, Servicio Nefrología Hospital Nacional Cayetano Heredia, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁴ Estudiante de Medicina Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

the measurement of proteinuria in 24 hours for various reasons. Proteinuria and creatinine were measured using auto-analyzers with dry chemistry techniques. **Results:** One patient was excluded for doubtful collection of the sample. There were 18% male and 82% women. 38% of the sample was pregnant patients. The correlation in the entire sample had an $r = 0.74$ ($p < 0.001$), demonstrating that the scattering of data occurred in the presence of proteinuria more than 7 g/day; urine volume less than 600 ml/day and pregnant patients. By excluding these data, the correlation had an $r = 0.95$, $p < 0.001$ ($r_2 = 0.88$, 95% CI 0.79-0.93, $p < 0.001$). **Conclusion:** There is a high correlation between 24-hours proteinuria and the proteinuria/creatinine index taken from an aliquot. There are critical variables that affect the correlation between these two parameters: doubtful diuresis, great proteinuria and pregnant patients. (*Rev Med Hered 2010;21:59-64*).

KEY WORDS: Proteinuria, urine creatinine, renal disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica es actualmente uno de los problemas de salud pública más relevantes tanto en sociedades desarrolladas como en las de desarrollo. Se calcula que la prevalencia de la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) es de aproximadamente 337 pacientes por millón de habitantes (ppmh) en EEUU (1), de 126 ppmh en Europa (2) y en nuestro país de alrededor de 122 ppmh (3), si se considera la población general.

Las principales causas que generan la ERCT y la Insuficiencia renal crónica (IRC) son la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y las enfermedades glomerulares primarias (4,5). Entre estas tres patologías se podrían agrupar cerca al 50% de los pacientes que actualmente se encuentran en programas de reemplazo renal o trasplante renal (6). Estas tres patologías se caracterizan fundamentalmente por tener como marcador temprano o tardío de la enfermedad, la presencia de proteinuria (7).

Es entendible entonces que la valoración de la proteinuria en forma precisa es parte importante del diagnóstico, evaluación y pronóstico de la enfermedad, así como para el seguimiento de las intervenciones terapéuticas (8).

Una forma rápida de detectar una proteinuria patológica es la tira reactiva, de amplio uso en la práctica clínica diaria; sin embargo, la sensibilidad y especificidad de esta prueba pueden ser influenciados notablemente por la ingesta de fluidos, el estado de diuresis y la concentración de la orina (9).

Se acepta que el mejor método para la determinación y definición de proteinuria patológica es la medida de

la proteinuria en 24 horas (10). Se ha mencionado también que la determinación de la proteinuria en recolecciones de orina en períodos menores de tiempo (como de las primeras seis horas matutinas) guarda una excelente correlación con la proteinuria en 24 horas; sin embargo, ambas tienen como principal dificultad, la certeza de que la orina recolectada corresponda al tiempo que se haya establecido. Los efectos de esta limitación suelen ser traducidos en la gran variabilidad de los valores de la proteinuria en una misma persona en días consecutivos, en situaciones fisiológicas de estabilidad.

En un esfuerzo por corregir esta variabilidad de la proteinuria relacionada al volumen y/o a la concentración de la orina, se ha impulsado en los últimos años la medida de la proteinuria en una alícuota cualquiera de la orina pero relacionándola con la excreción de la creatinina en la misma alícuota. Existen bastantes estudios que indican consistentemente que esta forma de medir la proteinuria y relacionarla con normalidad o patología parece ser no sólo la más práctica sino también la más fidedigna para la toma de decisiones médicas, dado que la excreción urinaria de proteínas no es constante y varía con la postura, ingesta proteica y otros factores relacionados a la hemodinámica renal normal de la vida diaria (11,12).

En nuestro país esta técnica es poco usada y genera aun desconfianza entre los médicos, por esta razón se realizó el estudio con el objetivo de analizar la relación entre la proteinuria en 24 horas en personas bajo observación directa de la recolección de la orina o con alto grado de confiabilidad y la tasa proteinuria/creatinina tomada de una alícuota de la misma muestra y analizar las variables críticas que pueden afectar su correlación, situación que no se ha abordado en los trabajos publicados en las bases de información bibliográfica y

que es importante esclarecer a fin de tener una idea precisa para el uso adecuado de esta prueba.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de correlación lineal entre dos variables continuas, la proteinuria en 24 horas y el índice proteinuria/creatinina determinada en una alícuota de la orina colectada en 24 horas.

Se seleccionaron 100 pacientes entre ambulatorios y hospitalizados en los diversos servicios del Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) a quienes se les solicitó proteinuria en 24 horas por razones diversas. La proteinuria y la creatinina en orina se realizaron en auto-analizadores utilizando la técnica de química seca. La proteinuria en 24 horas fue expresado en miligramos por día (mg/día) y para el cálculo del índice proteinuria/creatinina en orina se determinó proteínas en orina en mg/dL y la creatinina urinaria en mg/dL

No fueron incluidas en el estudio las personas que tenían dificultades en la comprensión del lenguaje o niños.

Las personas sujetas al estudio fueron informadas de la investigación y educadas exhaustivamente para obtener una recolección precisa de orina de 24 horas.

Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva y correlación lineal simple entre las variables antes mencionadas. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico EpiInfo v.6.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 100 pacientes, 18% varones y 82% de mujeres; 49% fueron pacientes ambulatorios y 51% hospitalizados. Un paciente fue excluido por recolección dudosa aceptada por el paciente. De los pacientes hospitalizados 38% correspondieron a gestantes.

Hubo tres pacientes cuya diuresis fue inferior a 600 ml/día, por lo que se consideraron dudosos y no fueron incluidos en el análisis final. Ocho pacientes tuvieron proteinuria mayor a 7 g/día.

En EL gráfico 1 se puede apreciar la dispersión de los valores de proteinuria de todos los pacientes y en la gráfico 2 se aprecia la dispersión de los valores de proteinuria en función de recolección inferior a 600 ml/día, proteinuria mayor de 7 g/día y ser gestante (poco confiables) y se compara contra el grupo que incluye el resto de pacientes (confiables).

Gráfico 1. Dispersión general de los datos de la proteinuria de 24 horas.

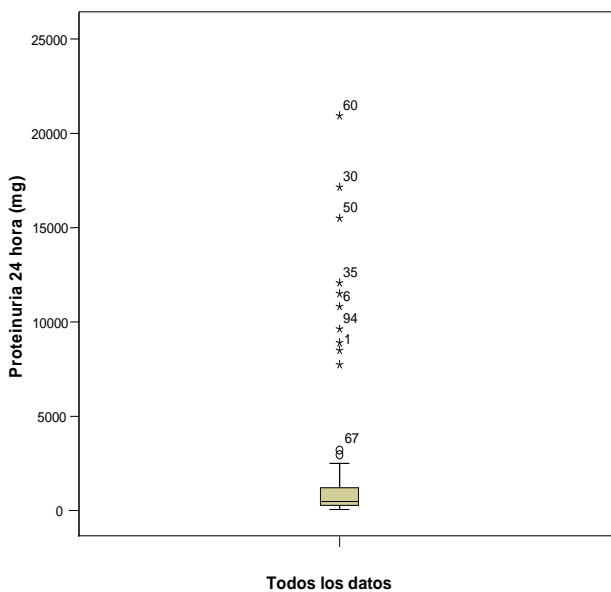
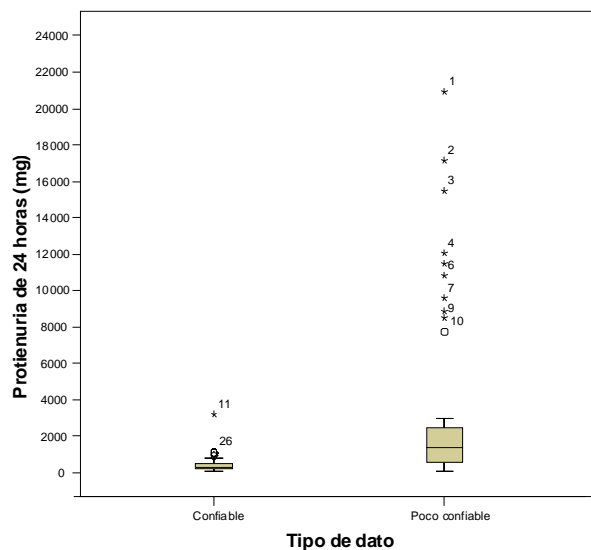
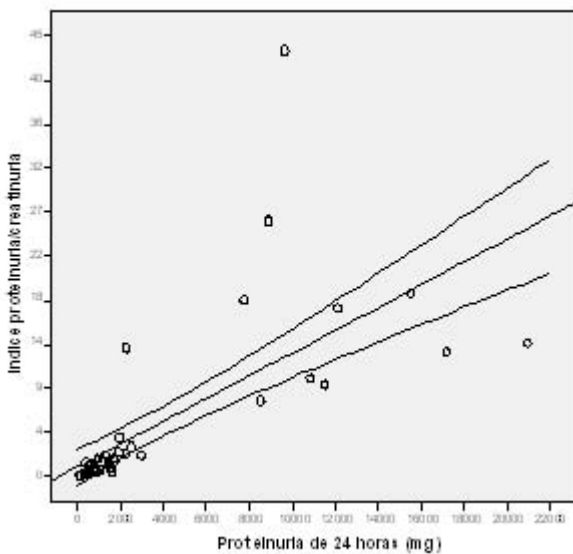


Gráfico 2. Dispersión de los datos de la proteinuria de 24 horas según ser considerado confiable o poco confiable.



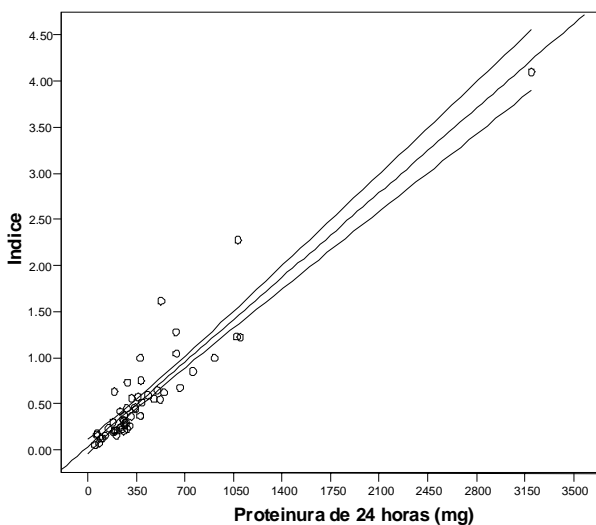
En la gráfica 3 se muestra la relación global obtenida en toda la población y se aprecia que el nivel de correlación fue de $r = 0,74$ ($p < 0,001$), evidenciándose que la dispersión de los datos ocurre fundamentalmente en presencia de grandes proteinurias.

Gráfico 3. Correlación general entre la proteinuria de 24 horas y el índice proteinuria/creatinina en orina.



$p < 0.01$

Gráfico 4. Correlación entre la proteinuria de 24 horas y el índice proteinuria/creatinina en orina incluyendo solo datos confiables y excluyendo gestantes o proteinurias mayores de 7 gramos diarios.



$p < 0.01$

$$\text{Proteinuria (mg/día)} = ((\text{Índice} * 100) - 3.3) / 0.13$$

Al excluir a los pacientes con diuresis dudosas y con gran proteinuria se observó una significativa mejoría de la correlación entre la proteinuria de 24 horas y el índice proteinuria/creatinina en orina. El r fue esta vez igual a 0,90 ($p < 0,001$). Pero al no considerar a las pacientes gestantes la correlación fue 0,95 ($r^2 = 0,88$ IC 95% 0,79-0,93, $p < 0,001$). En el gráfico 4 se evidencia la correlación antes descrita.

DISCUSIÓN

En el estudio del paciente con sospecha o enfermedad renal confirmada, la valoración de la magnitud de la proteinuria es un pilar fundamental para el diagnóstico o el seguimiento del paciente (8,13). Pérdidas mínimas en el rango de microalbuminuria, es considerada factor predictivo de enfermedad cardiovascular y renal, y cuando los rangos exceden la microalbuminuria y son considerados macroalbuminuria (proteinuria significativa), el riesgo es mucho mayor (14).

Por ello es importante que el médico tenga una idea precisa del nivel de proteínas en orina, para lo cual será imprescindible contar con un método de evaluación sensible, específico y de fácil realización (15). La medida de la proteinuria recolectada en una muestra de orina de 24 horas, suele presentar dificultades que dependen principalmente de la seguridad de que la muestra recolectada de orina sea la real. Algunas situaciones que favorecen el error de recolección son las dependientes del nivel de confiabilidad de la persona y otros dependientes de tener volúmenes residuales de orina en la vejiga que distorsionan el volumen final recolectado como por ejemplo la condición de las personas gestantes en el tercer trimestre del embarazo o cercanas a ello. Otros factores que pueden conllevar a error en la cuantificación de la proteinuria de 24 horas suelen ser las grandes proteinurias por las dificultades de la confiabilidad del dato, el cual usualmente muestra gran variabilidad.

El índice proteinuria/creatinina en una muestra de orina aislada, ofrece una alternativa de estimación de la proteinuria de 24 horas y se ha aceptado que mejora el error de confiabilidad, pero los diversos estudios realizados varían en el nivel de correlación obtenida entre 0,72 y 0,97 aproximadamente, hecho que sugiere que existen diversos factores que deben ser considerados por el médico para establecer el valor del resultado. Una gran ventaja de esta alternativa es que en la mayoría de las situaciones, no es necesario la recolección de la orina en las 24 horas del día. Esta correlación se ha

encontrado ser válida tanto para pacientes diabéticos como no diabéticos con una sensibilidad y especificidad superior al 90% (16-22).

En nuestro estudio, considerando cualquier situación encaminada a definir la proteinuria, encontramos una correlación de 0,74 entre el índice proteinuria /creatinina y la proteinuria de 24 horas, valor que se encuentra cuando se toman datos en general como antes hemos referido. Sin embargo, al observar la dispersión de los valores considerando las situaciones mencionadas como “poco confiables”, es decir, volúmenes urinarios excesivamente bajos que sugieren pérdidas de muestra en la orina de 24 horas; probable presencia de orina residual en la vejiga como en el caso de las gestantes del segundo o tercer trimestre; y presencia de gran proteinuria (mayor de 7 g/día), la dispersión de los datos disminuye notablemente y el nivel de correlación aumenta hasta 0,95. Estos resultados son totalmente coincidentes con los de la bibliografía revisada que evidencia que con proteinurias superiores a 3 g/día, el valor predictivo positivo de la relación proteinuria/creatinina disminuye (20).

En situaciones “confiables” un índice de proteinuria/creatinina de 0,23 es indicador de una proteinuria diaria de 150 mg/día y un índice proteinuria/creatinina de 4,58 es indicador de una proteinuria mayor de 3500 mg/día. Las diferencias de los indicadores y su relación con la proteinuria en 24 horas en nuestro estudio y en otros pueden deberse principalmente a tres situaciones: la primera relacionada a las características epidemiológicas de las enfermedades glomerulares en cada región; la segunda relacionada a las características antropométricas de las poblaciones fuentes de estudio o prevalencia de desnutrición en la población de donde provienen los datos y una tercera fuente de divergencia puede estar dada por los métodos bioquímicos empleados para medir la proteinuria o la creatinina urinaria.

En conclusión, nuestro estudio demuestra de esta manera, que hay variables críticas que afectan la correlación entre proteinuria de veinticuatro horas y el índice proteinuria/creatinina. Además, una contribución importante de esta investigación es que muestra que la correlación tiene un alto valor cuando se toman variables que no habían sido consideradas en el análisis en los otros artículos: los niveles de diuresis excesivamente bajos (“dudosos”), las patologías donde existe diuresis residual en vejiga (pacientes gestantes)

y las grandes proteinurias (en nuestro estudio superiores a 7 g/día).

Correspondencia:

Cristian Paul León Rabanal
Doña Nora 120 Dpto 301 Urb Los Rosales Santiago de Surco
Correo electrónico: cristianleonr27@hotmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United Status Renal Data System. Excerpts from the 2000 US Renal Data System Annual Data Report: Atlas of end Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:S1-S279.
2. Amenabar JJ, García F, Robles NR, Saracho R, Pinilla J, Gentil MA. Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos año 2000. *Nefrología* 2002; 22:310-317.
3. Cieza J, Huamán C, Álvarez C, Gómez J, Castillo W. Prevalencia de insuficiencia renal crónica en la ciudad de Lima-Perú, enero 1990. *Revista Peruana de Epidemiología* 1992; 5(1): 22-27
4. Abboud H, Henrich WL. Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 362(1):56-65.
5. Martín de Francisco AL, Piñera C, Gago M, Ruiz J, Robledo C, Arias M. Epidemiología de la enfermedad renal crónica en pacientes no nefrológicos. *Nefrología* 2009; 29(Sup. Ext. 5):101-105.
6. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante. Montevideo:Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión;1998.
7. Snyder S, Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 2005; 72(9):1723-32.
8. Escalante C, Zeledon F, Ulate G. Proteinuria, fisiología y fisiopatología aplicada. *AMC* 2007; 49 (2): 83-89.
9. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease: Clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: Brenner BM, Rector FC. (eds), *The Kidney*. Fifth Edition. Cambridge: Saunders Company;2005.p.1108 - 1131.
10. Kassirer JP, Harrington JT. Laboratory evaluation of renal function. In: Schrier RW, Gottschalk CW (Eds). *Diseases of the Kidney*. Boston: Little Brown;1988. p. 393-441.
11. Rodby RA, Richard D. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in Type 1 Diabetic Patients with Nephropathy. *Am J Kid Dis* 1995; 26(6): 904-909.
12. Brosnahan G, Fraer M. Chronic kidney disease: whom

- to screen and how to treat, part 1: definition, epidemiology, and laboratory testing. *South Med J* 2010; 103(2):140-6.
13. De Francisco M. El futuro del tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2010; 30(1):1-9.
 14. Yuyun MF, Kahw KT, Luben R, et al. Microalbuminuria and stroke in a British population: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC - Norfolk) population study. *J Intern Med* 2004; 255:247-56.
 15. Torregrosa I, Solís M, Pascual B, et al. Resultados preliminares de la implantación de un protocolo conjunto de manejo de la enfermedad renal crónica entre atención primaria y nefrología. *Nefrología* 2007; 27(2): 100-105.
 16. Calabria R. Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbumina/creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal. *Nefrología* 2004; 24(S6): 35-46.
 17. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese Sa, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309(25): 1543-6.
 18. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med* 1987; 147(5):943-4.
 19. Steinhauslin F, Wauters JP. Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. *Clin Nephrol* 1995; 43(2):110-5.
 20. Torng S, Rigatto C, Rush DN, Nickerson P, Jeffery JR. The urine protein to creatinine ratio (P/C) as a predictor of 24-hour urine protein excretion in renal transplant patients. *Transplantation* 2001; 72(8):1453-6.
 21. Rodrigo E, Piñeira C, Ruiz JC, Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Herráez I, Cotorruelo JG, de Francisco ALM, Sanz de castro S, Arias M. Quantitation of 24-hour urine protein excretion in kidney transplant patients by the use of protein to creatinine ratio. *Transplant Proc* 2003; 35(2):702.
 22. Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z, Pohl MA, Bain RP, Lewis EJ. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. The Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(6):904-9.

Recibido: 22/03/10

Aceptado para publicación: 27/05/10