

CORRELACION DE PROTEINURIA EN ORINA DE 24 HORAS CON MUESTRAS DE ORINA OCASIONAL

D. I. MOLINA DE SALAZAR, C. NADER, J. RAAD, A. URIBE, M. ARISTIZABAL, G. CRUZ

Un total de 55 pacientes con edades entre 15 y 60 años y con creatinemia normal, se dividió en tres categorías de acuerdo con la excreción diaria de proteínas en orina de 24 horas. A cada paciente se le tomaron cuatro muestras de orina; para creatinuria a las 6:00 y para proteinuria a las 8:00, 12:00 y 20:00 horas. En estas muestras se estableció el índice Proteinuria/Creatinuria (Pr/Cr) el cual se correlacionó con la proteinuria de 24 horas.

Los resultados indican que un índice (Pr/Cr) superior a 3.0 puede ser considerado dentro del rango "nefrótico", y un índice (Pr/Cr) inferior a 0.2 dentro del rango de "normalidad". Se concluye que la mejor muestra de orina para el estudio "Correlación de la proteinuria de la orina de 24 horas con muestras de orina ocasional", es la primera muestra de la mañana.

INTRODUCCION

Los adultos normales excretan 80 ± 24 mg de proteína al día. Valores hasta de 150 mg por día se encuentran dentro de las dos desviaciones estándar del valor medio de excreción proteica y por lo tanto pueden ser aceptados como el límite normal. La excreción proteica es algo más elevada en adolescentes y valores tan altos como 300 mg de proteína al día pueden ser encontrados en mujeres y en hombres entre los 12 y los 18 años de edad (1).

Con base en la utilización de técnicas inmunológicas y de filtración de gel, se ha estimado que en el adulto normal aproximadamente un 60% del peso de las proteínas urinarias consiste en proteínas normales del plasma; mientras que la fracción restante está compuesta de material proveniente de tejidos renales o urogenitales. Las proteínas plasmáticas en la orina normal consisten principalmente de albúmina (alrededor de un 40% de la excreción proteica total) y diversas inmunoglobulinas y sus fragmentos. Normalmente la IgG representa del 5 al 10% del total de proteínas presente, proteínas de cadena liviana 5% e IgA 3%.

La IgM e Igd no se detectan habitualmente. Por lo tanto la composición proteica urinaria normal es de alrededor de 40% de albúmina, 40% de proteínas tisulares, 15% de inmunoproteínas y 5% de otras proteínas (1).

Hay varias razones para que se encuentren proteínas en la orina. La proteinuria puede clasificarse como pre-renal, con función renal normal; glomerular, tubular, del tracto urinario inferior, y asintomática (2).

En las enfermedades renales la intensidad de la proteinuria no guarda relación con la gravedad de la afección. Puede ser masiva y la enfermedad evolucionar hacia curación completa, a veces de modo espontáneo; en cambio se disminuye a medida que la insuficiencia renal se agrava por la reducción del número de nefronas activas (3).

La proteinuria asintomática se aplica en pacientes que son aparentemente sanos al tiempo del examen inicial o a quienes no exhiben evidencia de enfermedad sistémica, función renal deteriorada o anomalía del sedimento urinario (4).

La cuantificación de la excreción de las proteínas en la orina de 24 horas es usada extensamente para el diagnóstico y terapéutica de las distintas afecciones renales. Sin embar-

Dra. Dora Inés Molina de Salazar: Residente III de Medicina Interna, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Caldas, Manizales. Dr. Carlos Nader: Médico Internista, Profesor Titular del Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Caldas. Dr. Jorge Raad: Patólogo Clínico, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina, Universidad de Caldas. Licenciada Ana Cecilia Uribe: Bacterióloga Laboratorios CEDRI, Manizales. Ingenieros Manuel Aristizábal y Gabriel Cruz: Profesores de la Facultad de Agronomía, Universidad de Caldas, Manizales.

Solicitud de separatas al Dr. Uribe.

go, los métodos usados para su medición son dispendiosos, complejos y frecuentemente inadecuados.

Ginsberg et al (5), enfatizan la determinación de la relación proteinuria/creatinuria en muestras de orina ocasional, como sustituto de la orina de 24 horas para el análisis de las proteínas excretadas. En presencia de una función renal estable, el índice de proteinuria/creatinuria mayor de 3.5 se correlaciona con una proteinuria mayor de 3.500 mg y un índice menor de 0.2 se correlaciona con una proteinuria normal.

Sobre la base de estas consideraciones y ante la necesidad de encontrar un método más simple, menos dispendioso y más económico, se llevó a cabo la presente investigación con el fin de hallar la correlación existente en nuestro medio entre la proteinuria de 24 horas y el índice de proteinuria/creatinuria (Pr/Cr) en muestras de orina ocasional.

MATERIAL Y METODOS

La presente investigación tuvo un carácter descriptivo y prospectivo y se llevó a cabo en 55 pacientes en el Hospital Universitario de Caldas, sin distinción de sexo y con un rango de edad entre los 15 y 60 años. Se seleccionaron pacientes con proteinuria mayor de 100 mg en un parcial de orina ocasional y menor de 30 mg para el grupo control.

A cada uno de los pacientes se le tomó 7 ml de sangre total sin anticoagulante para determinar proteinemia, albuminemia y creatinemia en horas de la mañana, y el mismo día se tomaron cuatro muestras de orina a las 6:00 horas para creatinuria, a las 8:00 horas (muestra A), a las 12:00 horas (muestra B) y a las 20:00 horas (muestra C); al día siguiente después de desechar la primera orina se inició la recogida de orina de 24 horas. Todos los pacientes se encontraban hospitalizados. Las muestras fueron analizadas en el laboratorio CEDRI de Manizales.

Las técnicas utilizadas en el trabajo fueron para las proteínas el método de Biuret (5, 6), para la creatinina el método de Jaffé con desproteinización (7, 8). Se emplearon como precipitantes el ácido sulfosalicílico al 3% en

proteinurias y el ácido tricloro-acético en creatinuria (2, 9).

La muestra de orina ocasional es aquella que se toma a una determinada hora sin tener en cuenta la cantidad (5).

Los pacientes se distribuyeron en tres grupos diferentes, de acuerdo con la excreción diaria de proteína. El grupo A, con excreción mayor de 3.500 mg en 24 horas (en el rango nefrótico), el grupo B, pacientes con enfermedad renal de varios tipos quienes excretaban entre 201 a 3.499 mg por día y el grupo C, pacientes que no tenían enfermedad renal y excretaban menos de 200 mg por día. A cada paciente se le llevó una hoja de protocolo y se tuvo en cuenta las manifestaciones clínicas y las drogas ingeridas en el momento del examen.

Los resultados obtenidos se sometieron a análisis de regresión, de correlación y de varianza para detectar diferencias entre los métodos, teniendo en cuenta el sexo y grupos de edad.

RESULTADOS

Se estudiaron 55 pacientes con proteinurias de diferente origen los que fueron agrupados en tres categorías, de acuerdo con valores limitantes de la proteinuria en orina de 24 horas.

En el estudio se encontró que el 18% estaba en el rango nefrótico (proteinuria mayor a 3.500 mg en 24 horas), mientras que el 33% presentaba una proteinuria menor de 200 mg; el 49% restante quedó comprendido entre los límites señalados, que para los efectos del presente estudio se consideró anormal, pero sin estar en el rango nefrótico. Esta información así como la distribución por edad y sexo para los grupos establecidos, está contenida en la Tabla 1.

Un criterio para poder utilizar en forma confiable el índice Pr/Cr en orina ocasional es que el paciente tenga una función renal normal (5).

Se realizó la prueba de filtración glomerular encontrándose que en promedio todos los pacientes tenían una creatinina por debajo de 1,09 mg/100 ml, la cual se considera en el rango de la normalidad (10) (Tabla 2).

Tabla 1. Distribución por edad y sexo en los diferentes grupos de pacientes según los valores de proteinuria en 24 horas.

Valores de proteinuria en 24 horas	Casos No. (%)	Edad ($\bar{X} \pm D.E.$) (Años)	Sexo (%)	
			Masc.	Fem.
Grupo I Proteinuria mayor de 3.500 mg.	10 (18)	23 \pm 8,75	30	70
Grupo II Proteinuria mayor de 200 mg y menor de 3.500 mg.	27 (49)	32,48 \pm 15,36	41	59
Grupo III Proteinuria menor de 200 mg.	18 (33)	36,6 \pm 13,25	67	33

Tabla 2. Promedios de albuminemia y creatinemia en pacientes agrupados según valores límites de proteinuria en orina de 24 horas.

Valores de proteinuria en 24 horas	Casos No. (%)	Albuminemia (gr. 100 ml ⁻¹) ($\bar{X} \pm D.E.$)	Creatinemia (mg. 100 ml ⁻¹) ($\bar{X} \pm D.E.$)
Grupo II Proteinuria mayor de 200 mg y menor de 3.500 mg.	27 (49)	4,78 \pm 0,87	1,09 \pm 0,30
Grupo III Proteinuria menor de 200 mg.	18 (33)	5,6 \pm 0,77	1,03 \pm 0,18

Según Harrison (1987), la pérdida de albúmina urinaria lleva a concentraciones bajas de albúmina sérica, con la consecuente falla en la presión oncótica intracapilar que lleva a edema de tejido. La determinación de la albuminemia mostró que el grupo de pacientes con mayor pérdida de proteínas urinarias presentaba los niveles más bajos de albuminemia, mientras que el grupo de pacientes normales presentaba los niveles más altos de dicho parámetro; estos resultados indican que la agrupación de los pacientes de acuerdo con los niveles de pérdidas proteicas en orina fue adecuada (Tablas 1 y 2).

Una de las hipótesis del presente estudio planteaba que aquellos pacientes con pérdidas

altas de proteínas en la orina de 24 horas, deberían manifestar esa condición en la muestra de orina ocasional. En la Tabla 3 se incluyen los resultados de los análisis de regresión que comparan la pérdida de proteínas en orina de 24 horas con los valores correspondientes en las muestras tomadas en diferentes horas del día. Los resultados indican que efectivamente en todos los casos hubo una correlación positiva y altamente significativa, lo cual señala que una pérdida proteica alta en orina de 24 horas, estará acompañada también por pérdidas altas en orinas ocasionales.

Los resultados también indican que la proteinuria en orina de 24 horas se relaciona linealmente con la proteinuria en muestras de orina

Tabla 3. Resultados del análisis de regresión para las comparaciones de proteinuria en muestras de orina tomadas a las 8:00 H, 12:00 H y 20:00 H (A,B,C respectivamente) con proteinuria en orina de 24 horas (N: 55).

Comparación	Pendiente	Intercepto	Υ
Pr. 24 Hr. V.S. Pr. A.	0,0536	41,44	0,861**
Pr. 24 Hr. V.S. Pr. B.	0,0417	46,42	0,864**
Pr. 24 Hr. V.S. Pr. C.	0,0430	30,24	0,851**

** Denota significancia al nivel del 1%.

Pr = Proteinuria.

ocasionales. Sin embargo, el grado de variación de la segunda en función de la primera no es muy marcado (Tabla 3), lo cual puede explicarse sobre la base de los distintos volúmenes de orina empleados para las determinaciones. No obstante lo anterior, los resultados del análisis de correlación permiten establecer el alto grado de asociación existente entre las variables comparadas, pues en todos los casos el valor del coeficiente de correlación (r) estuvo por encima de 0,851.

En la Tabla 4 se incluyen los resultados obtenidos al relacionar la proteinuria y la creatinuria en muestras de orina ocasionales en función de los niveles de proteinuria en 24 horas que se emplearon para agrupar el total de pacientes estudiados. Se observa que en todas las muestras de orina ocasionales el índice

Pr/Cr alcanza los valores más altos en el grupo de pacientes considerados nefróticos, mientras que los más bajos corresponden al grupo de pacientes normales. Valores intermedios correspondieron al grupo con excreciones de orina mayor de 200 mg pero menor de 3.500 mg. Es interesante hacer notar que en todos los grupos de pacientes el índice Pr/Cr es mayor en la primera muestra que en las otras tomadas en el transcurso del día.

Los valores de proteinuria en orina de 24 horas en cada uno de los pacientes fueron comparados mediante análisis de regresión con los valores correspondientes del índice Pr/Cr para cada una de las muestras de orina ocasional. Los resultados están representados en las Figuras 1, 2 y 3. En todos los casos se obtuvo correlación positiva y altamente significativa, con valores del coeficiente por encima de 0,79.

Estos resultados indican una relación directa y un alto grado de asociación entre las variables comparadas, es decir, que aquellos pacientes con valores altos de proteinuria en orina de 24 horas tendrán tendencia a presentar valores altos del índice Pr/Cr en muestras de orina ocasional y viceversa. Esta apreciación está confirmada por la forma como se distribuyeron los pacientes en los diagramas de dispersión de las Figuras 1, 2 y 3. Nótese que en todos los casos, los pacientes considerados como normales, con valores de proteinuria

Tabla 4. Relación de la proteinuria en orina de 24 horas, con el índice de proteinuria/creatinuria (Pr/Cr) en muestras de orina ocasional tomadas a las 8:00 H (A), 12:00 H (B) y 20:00 H (C) en los diferentes grupos de pacientes.

Valores de proteinuria en 24 horas	Casos No. (%)	Pr/Cr (A) ($\bar{X} \pm D.E.$)	Pr/Cr (B) ($\bar{X} \pm D.E.$)	Pr/Cr (C) ($\bar{X} \pm D.E.$)
Grupo I Proteinuria mayor de 3.500 mg.	10(18)	7,37 \pm 4,52	6,65 \pm 4,40	6,45 \pm 4,24
Grupo II Proteinuria mayor de 200 mg y menor de 3.500 mg.	27 (49)	1,18 \pm 0,82	1,12 \pm 0,88	0,90 \pm 0,90
Grupo III Proteinuria menor de 200 mg.	18 (33)	0,089 \pm 0,12	0,060 \pm 0,046	0,051 \pm 0,038

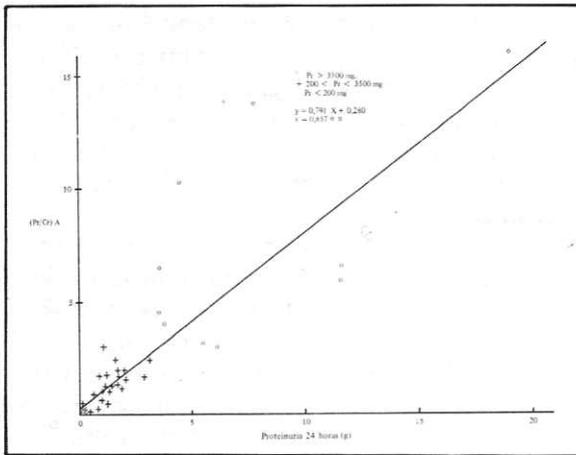


Figura 1. Índice de proteinuria/creatinuria (Pr/Cr) en muestras de orina tomadas a las 8:00 H (A) en relación con los valores de proteinuria en orina de 24 horas, en todos los grupos de pacientes estudiados.

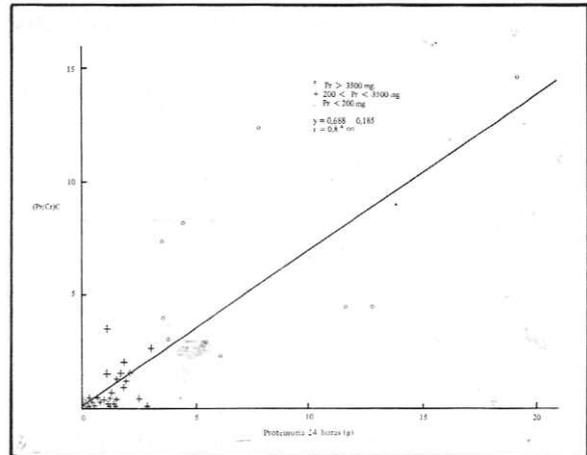


Figura 3. Índice de proteinuria/creatinuria (Pr/Cr) en muestras de orina tomadas a las 20:00 H (C) en relación con los valores de proteinuria en orina de 24 horas, en todos los grupos de pacientes estudiados.

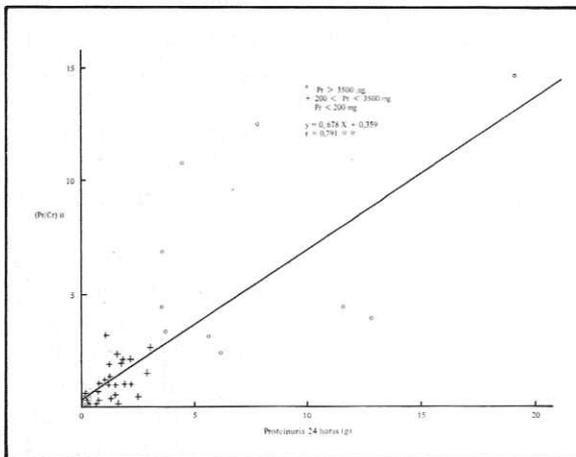


Figura 2. Índice de proteinuria/creatinuria (Pr/Cr) en muestras de orina tomadas a las 12:00 H (B) en relación con los valores de proteinuria en orina de 24 horas, en todos los grupos de pacientes estudiados.

por debajo de 200 mg en orina de 24 horas están ubicados cerca al origen del sistema de coordenadas, mientras que, aquellos considerados como nefróticos, con valores de proteinuria por encima de 3.500 mg en orina de 24 horas se encuentran más retirados de dicho origen.

Cuando se comparan los resultados de los análisis estadísticos correspondientes a las Figuras 1, 2 y 3, se hacen evidentes dos hechos que conviene destacar. Primero, que el coeficiente de correlación para la compa-

ración proteinuria en orina de 24 horas versus el índice Pr/Cr en la muestra de orina de las 8:00 horas (Figura 1) es el más alto de todos ($r = 0.857$). Segundo, que la pendiente de la ecuación de regresión (línea de mejor ajuste para la misma comparación, Figura 1) es también la más alta de todos (0,791). Lo primero permite suponer, que para la primera muestra de orina ocasional del día, las variables proteinuria de 24 horas y el índice Pr/Cr estuvieron más asociadas que en cualquiera de las muestras de orina posteriores (12:00 y 20:00 horas); lo segundo, que la relación Pr/Cr como un índice de la proteinuria de 24 horas es mucho más sensible en la primera muestra de orina del día que en cualquiera otra de las consideradas en el presente estudio. Una combinación de los hechos señalados, hace suponer que la mejor muestra de orina para el estudio "correlación de la proteinuria de la orina de 24 horas con muestras de orina ocasionales", es la primera de la mañana.

En los 55 pacientes analizados se encontró una correlación entre el contenido de proteínas en orina de 24 horas y la relación Pr/Cr en una muestra de orina ocasional. En los pacientes que estuvieron dentro del rango nefrótico (proteinuria mayor de 3.500 mg en 24 horas) el índice Pr/Cr fue mayor de 3.0, y en aquellos que estuvieron dentro del rango normal (proteinuria menor de 200 mg) el índice Pr/Cr fue

menor a 0.2. Lo anterior, en presencia de una función renal estable.

Resultados similares obtuvo Ginsberg et al (5), en estudio realizado con 46 pacientes, encontrando la mayor correlación en las muestras tomadas después de levantarse y antes de acostarse.

DISCUSION

Una vez que los pacientes fueron agrupados de acuerdo con valores límites de proteinuria en orina de 24 horas se observó que conforme la pérdida de proteínas en orina aumentaba la proporción de hombres en los grupos disminuía, mientras que la de mujeres se incrementaba (Tabla 1). Aunque no hay relación en los niveles de proteinuria con el sexo, las tendencias observadas pueden explicarse en el hecho de que la mayoría de los pacientes con síndrome nefrótico o proteinurias marcadas tenía preeclampsia (5).

Los valores de albuminemia observados en el presente estudio en particular en el grupo normal (Tabla 2), concuerdan con los reportados por Harrison (6). El hecho de que el grupo de pacientes con proteinuria mayor de 3.500 mg en orina de 24 horas haya presentado los más bajos niveles de albuminemia ($x = 4.21$ gramos por 100 ml), concuerda con lo planteado por Harrison (6) cuando dice que la pérdida de albúmina urinaria lleva a concentraciones bajas de ésta en el suero. Sin embargo, el mismo autor considera que las proteínas séricas de bajo peso molecular tales como Beta 2 microglobulinas y lisozimas, son rápidamente filtradas por el glomérulo pero son reabsorbidas tan eficientemente que sólo pequeñas trazas entran en la orina.

Aunque están establecidos los valores límites normales de proteínas en un parcial de la orina (5), las comparaciones de la proteína ocasional en relación con la proteinuria de 24 horas realizadas en este estudio, se constituyen en un primer informe en la literatura existente sobre el particular. El mérito de los resultados obtenidos en este tipo de comparaciones, caracterizadas por un alto grado de asociaciones (r mayor de 0.85) (Tabla 3), está en que el valor de la proteinuria en una muestra ocasio-

nal permite sospechar la existencia de proteinuria anormal sin que necesariamente ubique al paciente dentro del rango nefrótico. En nuestro caso un valor límite superior de normalidad sería de 60 mg; sin embargo un diagnóstico final debe estar sustentado a la luz de la clínica.

El hecho de que los pacientes con proteinuria alta en orina de 24 horas también manifiesten pérdidas altas de proteínas en orinas ocasionales, refuerza el valor predictivo del índice Pr/Cr en muestras ocasionales en reemplazo de la proteinuria de 24 horas en el diagnóstico del síndrome nefrótico (Tabla 3).

Los cambios en el índice Pr/Cr en las muestras de orina tomadas durante el día son un reflejo de las variaciones de la actividad física de los pacientes (4). Es de interés señalar que en todos los grupos de pacientes dicha relación fue disminuyendo a partir de la primera muestra de la mañana. Aunque está establecido que los niveles de proteinuria y creatinuria tienden a aumentar con la actividad (5), la disminución en la relación Pr/Cr se debe muy probablemente a que el aumento en la creatinuria es mayor que el de la proteinuria.

Estos resultados son una buena base para asumir que la primera muestra de orina de la mañana, previo período de inactividad, es la más adecuada para ser empleada en la sustitución de la recolección de orina de 24 horas en relación al índice Pr/Cr. A una conclusión similar llegaron Ginsberg et al (4). Esta afirmación está sustentada en los análisis de regresión efectuados cuando se compararon los valores de proteinuria de 24 horas con el índice Pr/Cr para cada una de las muestras tomadas en el día. Las Figuras 1, 2 y 3 muestran que el más alto grado de asociación entre las variables corresponde a la primera muestra de orina de la mañana ($r = 0.857$).

Aunque Shaw y Col. (1983) consideran que el índice Pr/Cr en muestras ocasionales es especialmente valioso cuando existe sospecha de una inadecuada recolección de orina de 24 horas, nosotros creemos que además de dicha ventaja el empleo de muestras ocasionales de orina, reduce el costo, el tiempo en las determinaciones, además de que agiliza el diagnóstico y el tratamiento, lo cual lo hace especial-

mente útil para instituciones hospitalarias con bajos recursos.

Del análisis de los datos originales para todas las determinaciones efectuadas se pudo establecer que pacientes con un índice Pr/Cr superior a 3.0 se consideran dentro del rango nefrótico, a diferencia del valor límite reportado por Ginsberg et al (4) y Aroca y Col. (1986), para quienes dicho valor fue de 3.5, y que trabajaron con pacientes del hospital de Rhode Island y del Hospital Militar de Bogotá. La discrepancia puede deberse a diferencias étnicas o alimenticias de los grupos de pacientes estudiados. Este hecho alerta acerca de lo inadecuado que sería extrapolar a nuestro medio resultados obtenidos en otras poblaciones y sugiere la conveniencia de regionalización en este tipo de estudios.

SUMMARY

Fifty five patients with ages between 15 and 60 years and normal serum creatine were classified into 3 categories according to their daily excretion of urinary protein. From each patient 4 urine samples were taken: at 6:00 a.m. for creatine, and at 8:00 a.m., 12:00 m and 8:00 p.m. for protein. In all samples a protein/creatinine [Pr/Cr] ratio was calculated and correlated with the 24 hour urinary protein excretion. It was found that a Pr/Cr ratio greater than 3.0 correlates well with proteinuria in the nephrotic range, while a Pr/Cr ratio lower than 0.2 is normal. It is concluded that the best urine sample to esti-

mate quantitative proteinuria is the first morning sample.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a las siguientes personas o entidades la colaboración para la realización del presente trabajo:

Centro de Investigaciones y Desarrollo Científico de la Universidad de Caldas.

Al Centro de Referencia e Investigación del Servicio de Salud de Caldas, CEDRI.

A los médicos residentes y personal paramédico del Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Caldas.

A todas las personas que en una u otra forma contribuyeron al desarrollo de la investigación.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BAKERMAN, S.A-B-C. Interpretative Laboratory Data East Carolina University, 1983; 247.
- 2.- DENNIS VW, ROSCOC R, ROBINSON. Proteinuria, in: Nefrología, Massry Glasscock, Tomo I, 1985: 484-490.
- 3.- DENNIS VW, ROSCOC R, ROBINSON R. Clinical proteinuria. Advances in international medicine, 1986; 31: 243-263.
- 4.- GINSBERG et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria, N Engl J Med 1983; 309 (25): 1543-1545.
- 5.- GLASSOCK RJ. Enfermedades glomerulares, In: Nefrología, Massry Glasscock Tomo I, 1985: 554-642.
- 6.- HARRISON TR. Principles of Internal Medicine. 11Th E. New York. 1987:192-193, 1140-1144. A-1, 4-6, 1176-1183.
- 7.- HENRY RJ et al. Turbidimetric determination of Proteins with Sulfosalicylic and Trichloroacetic acids. Proc Soc Expo Biol Med 1956; 92: 748-751.
- 8.- JAFFE M. Ueber den Niederschlag Welchen Pikrinsame in normalen Harn erzeugt unt über eine neue Reaction des Kreatinins. A Physiol chem, 1886; 10:391-400.
- 9.- KAPLAN LW and PESCE AJ. Química Clínica. Ed. Panamericana. Buenos Aires, 1986:1474-1480.
- 10.- SONNENWIRTH AC and JARETT L. Métodos y diagnósticos del Laboratorio Clínico. 8a ed. Editorial Panamericana, 1983:1110.

RECONOCIMIENTOS

El presente trabajo de investigación fue auspiciado por el Centro de Investigaciones y Desarrollo Científico de la Universidad de Caldas. Manizales, Caldas, Colombia, S.A.