

Valor de corte del cociente proteinuria/creatininuria predictor de proteinuria = 150 mg/24 h en una muestra de estudiantes argentinos. Utilidad de su aplicación para categorización de la proteinuria

Cut-off value of proteinuria/creatininuria ratio predictor of proteinuria= 150 mg/24h in a sample of argentinean students. Its utility in proteinuria categorization

• Cecilia Brissón^{1*}, • Verónica Cuestas¹, • Priscila Prono-Minella¹, • Susana Denner¹, • Verónica Fernández¹,
• Rosina Bonifacino-Belzarena¹, • Silvia Marsili¹, • María Eugenia Brissón¹

¹Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina

Resumen

Introducción: la proteinuria es marcador clásico de daño renal. La organización Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) categoriza en 2012 la proteinuria de 24 h (PER) como mg/24 h o la relación proteinuria/creatininuria en muestra aislada (PCR) como mg/g así: A1, normal-levemente aumentada (<150); A2, moderadamente aumentada (150-500), y A3, severamente aumentada (>500). La PER es el *gold standard* y la PCR fue incorporada para evitar recolección de 24 h, pero la equivalencia numérica entre ambas es controvertida. El valor 150 mg/24 h tiene relevancia diagnóstica/pronóstica en enfermedad renal crónica.

Objetivos: determinar, en una muestra de estudiantes argentinos, la correlación de PCR en primera orina matutina con PER, el valor de corte (VdC) de PCR predictor de PER=150 mg/24 h y la concordancia entre ambas metodologías para la categorización A según valores de PCR de la clasificación KDIGO 2012 y del VdC hallado.

Materiales y métodos: estudio descriptivo, analítico y transversal realizado en una muestra de 51 estudiantes. Determinaciones en orina de 24 h y en la primera matutina. Proteínas: método rojo de pirogalol molibdato; creatinina: Jaffé cinético. Correlación: coeficiente de Spearman; concordancia: Bland-Altman y kappa. VdC: análisis ROC (receiver operating curve). Programas: Excel y Medcalc. IC95 %, p<0,05.

Resultados: proteinuria (mediana/rango intercuartil), PER (mg/24 h): 106,00/83,64-137,82; PCR (mg/g): 58,00/50,50-87,00; p=0,025; coeficiente Spearman: 0,5540; Bland-Altman media de las diferencias (PER-PCR): 31,4. ABC=0,883 (IC95%: 0,762-0,956); VdC=82 mg/g; S=90 %, E=82,9 %, RP+=5,27; RP-=0,12. Concordancia en categorización A: kappa empleando PCR 150 mg/g: 0,106 (IC95%: -0,134-0,347), pobre-leve; kappa empleando VdC hallado: 0,4568 (IC95%: 0,2063-0,6505), leve-considerable.

Conclusiones: la concordancia en categorización A mejora al utilizar el VdC. Destaca la importancia de no usar como equivalentes PCR=150 mg/g y PER=150 mg/24 h para diferenciar proteinuria normal de aumentada, sino la necesidad de establecer en cada laboratorio los VdC correspondientes.

Palabras clave: proteinuria, clasificación, diagnóstico, enfermedad renal crónica, técnicas de laboratorio clínico, creatinina, orina.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.0.0.309>

Abstract

Introduction: Proteinuria is a kidney damage marker. KDIGO 2012 categorizes 24h proteinuria (PER), mg/ 24h, or proteinuria / creatininuria ratio in isolated sample (PCR), mg / g, in: A1, normal-slightly increased: <150; A2, moderately increased: 150-500; A3, severely increased:> 500. PER is the gold standard, PCR was incorporated to avoid 24h collection but the numerical equivalence between both is controversial. The maximum normal value, 150 mg / 24h, has diagnostic / prognostic relevance in Chronic Kidney Disease.

Objectives: to determine in a sample of students: a) correlation of PCR in first morning urine with PER, b) cut-off value (VdC) of PCR predictor of PER = 150 mg / 24h, c) concordance between both methodologies for categorization A according to the PCR values of KDIGO 2012 and the VdC found.

Methodology: Descriptive, analytical, cross-sectional study. Sample: 51 students. Determinations in 24h urine and first morning. Proteins: Red Pirogalol-Molybdate method; creatinine: Jaffé kinetic. Correlation: Spearman coefficient; Concordance: Bland-Altman and kappa. VdC: ROC analysis (receiver operating curve). Programs: Excel and Medcalc. 95% CI, p <0.05.

Results: Proteinuria (median / interquartile range), PER (mg / 24h): 106.00 / 83.64-137.82; PCR (mg / g): 58.00 / 50.50-87.00; p = 0.025; Spearman coefficient: 0.5540; Bland-Altman mean of the differences (PER-PCR): 31.4. ABC = 0.883 (95% CI 0.762-0.956), VdC = 82 mg / g, S=90 %, E=82.9 %, RP+ = 5.27, RP- = 0.12. Concordance in categorization A: kappa using PCR 150 mg / g: 0.106 (IC95% -0.134-0.347), poor-mild; kappa using VdC found: 0.4568 (IC95% 0.2063-0.6505), mild-considerable.

Conclusions: The concordance in categorization A improves using the VdC. It emphasizes the importance of not using as equivalent PCR = 150 mg / g and PER = 150 mg / 24h to differentiate normal from increased proteinuria but to establish in each laboratory the corresponding VdC.

Key words: proteinuria, classification, diagnosis, chronic kidney disease, clinical laboratory techniques, creatinine, urine.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.0.0.309>



Citación: Brissón C, Cuestas V, Prono Minella P, Denner S, Fernández V, Bonifacino Belzarena R, Marsili S, Brissón ME. Valor de corte del cociente proteinuria/creatininuria predictor de proteinuria = 150 mg/24 h en una muestra de estudiantes argentinos. Utilidad de su aplicación para categorización de la proteinuria. Rev. Colomb. Nefrol. 2018;5(2):179-189. doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.0.0.309>

*Correspondencia: *Cecilia Brissón. cbrisson@fbc.unl.edu.ar

Recibido: 7.6.18 • Aceptado: 4.9.18 • Publicado en línea: 4.9.18

Introduction

La proteinuria es un signo clásico de enfermedad renal y, junto a la excreción urinaria de albúmina, es uno de los marcadores de daño renal que más se utiliza tanto para el diagnóstico como para el pronóstico de la enfermedad renal crónica (ERC). La variación diaria de la excreción proteica en pacientes con enfermedades glomerulares hace que su concentración en una muestra aislada no tenga utilidad clínica¹⁻³. El *gold standard* para su cuantificación es la proteinuria de 24 h o *protein excretion rate* (PER). Sin embargo, la complejidad para el paciente en la recolección de orina de 24 h y la posibilidad de que no se remita al laboratorio el volumen total correspondiente al período ha hecho que muchas organizaciones recomienden reemplazarla por la relación entre las proteínas y la creatinina presentes en una muestra aislada (protein creatinine ratio, PCR). Mientras la tasa de filtrado glomerular se mantiene estable, la excreción de creatinina tiene poca variación durante el día.

La cuantificación de proteinuria como cociente proteínas/creatinina⁴ corrige el efecto de la dilución

o concentración de la orina en la concentración de proteínas. El valor fisiológico más aceptado de excreción diaria de proteínas es hasta 150 mg/24 h y existen distintos criterios para establecer proteinuria aumentada y proteinuria clínicamente significativa según diferentes guías⁵⁻¹⁰, siendo frecuentemente usados con significación clínica los valores >300 o 500 mg/24 h. La organización *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), en 2012, define la ERC como la presencia de alteraciones en la estructura (daño) o función renal durante al menos 3 meses y con implicancias para la salud.

Dentro de los marcadores de daño renal se encuentra la proteinuria; cuando esta última se presenta con valores ≥ 150 mg/24 h, asociada a tasa de filtrado glomerular (TFG) normal a alta (≥ 90 mL/min/1,73 m²) o ligeramente disminuida (60-89 mL/min/1,73 m²) persistentes por más de 3 meses e implicancias para la salud, define que el paciente tendría ERC. También la KDIGO 2012 clasifica las proteinurias en tres categorías que utiliza para evaluar el riesgo de progresión de la enfermedad renal o de complicaciones, siendo un factor de aumento de riesgo el aumento cuantitativo de la proteinuria (**tabla 1**).

Tabla 1. Relación entre las categorías de albuminuria y proteinuria.

Determinación	Categorías		
	A1 Normal o ligeramente elevada	A2 Moderadamente elevada	A3 Severamente elevada
AER (mg/24 h)	<30	30-300	>300
PER (mg/24 h)	<150	150-500	>500
ACR (mg/g)	<30	30-300	>300
PCR (mg/g)	<150	150-500	>500
Tira reactiva	Negativa o trazas	Trazas a (+)	(+) o más

AER: velocidad de excreción de albúmina; PER: velocidad de excreción de proteínas; ACR: relación albuminuria/creatininuria; PCR: relación proteinuria/creatininuria

Fuente: elaboración con base en *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*¹⁰.

Como se observa en la **tabla 1**, los valores numéricos de PER y PCR para los cortes entre categorías son los mismos. Esto se debe a que los valores de PCR se determinaron a partir de los de PER asumiendo una creatininuria diaria de 1 g/día. Empleando diferentes métodos analíticos, diferentes rangos de proteinuria y diferentes modos de recolectar la muestra para determinar PCR, muchos investigadores han reportado coincidencias y discrepancias en los valores de PCR que predicen los puntos de corte por categoría de acuerdo a PER, que es el *gold standard*.

El valor máximo normal de proteinuria tiene relevancia diagnóstica/pronóstica en ERC al limitar las categorías A1 y A2, lo que significa que un individuo con una proteinuria ≥ 150 mg/24 h con valores de TFG ≥ 60 mL/min/1,73 m² durante más de 3 meses cumple, en principio, con los criterios de definición de ERC. Esto también significa que un individuo con ERC y proteinuria ≥ 150 mg/24 h tendrá diferente pronóstico que el que no presenta proteinuria o albuminuria. Considerando la relevancia que posee este valor de acuerdo a las guías clínicas vigentes y la practicidad del empleo de PCR como *screening*, se propuso determinar en una muestra de estudiantes de la carrera de Bioquímica de la Universidad Nacional del Litoral (UNL) la correlación de PCR en primera orina matutina con PER, el valor de corte (VdC) de PCR predictor de una PER=150 mg/24 h y la concordancia entre ambas metodologías para la categorización A aplicando el valor de PCR de la tabla y el VdC hallado.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo y analítico de corte transversal en el que se estudió una muestra de 100 estudiantes voluntarios de la carrera de Bioquímica de la UNL, muestra por conveniencia, entre mayo de 2014 y junio de 2016. Los estudiantes eran ambulatorios, no embarazadas, no amputados ni afectados por enfermedades consuntivas o patologías agudas. En todos los sujetos se determinó la proteinuria

de 24 h y a 51 de ellos, consecutivos, también se les cuantificó la concentración de proteínas y de creatinina en la primera orina de la mañana, perteneciente a la misma recolección de 24 h. La muestra de estudiantes a los que se les realizaron las dos determinaciones estuvo compuesta por 44 mujeres y 7 varones y el predominio femenino se relacionó a la composición por sexo de la carrera. El rango de edades fue de 19 a 35 años, con una media de 24,5 años.

Las proteínas urinarias se determinaron por método colorimétrico rojo de pirogalol molibdato y la creatininuria por método Jaffé cinético. Ambos se realizaron en forma manual con lectura en espectrofotómetro Metrolab 1600 Plus (UV-Vis Metrolab S.A., Bernal, Argentina). La TFG se estimó por ecuación CKD-EPI utilizando para la determinación de creatininemia método Jaffé cinético, trazable a *Isotope Dilution Mass Spectroscopy* (IDMS), en autoanalizador Cobas c111 (Roche Diagnostics Ltd. Rotkreuz, Suiza).

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la UNL e incluyó consentimiento informado y cuestionario sobre datos de historia clínica del estudiante y su familia y sus hábitos de vida.

La evaluación mediante la prueba de Shapiro-Wilk no permitió asumir el cumplimiento de los supuestos de normalidad, por lo que se utilizó estadística no paramétrica. Para analizar si las diferencias entre PCR y PER eran significativas a un nivel de confianza del 95 % se usó la prueba de Wilcoxon para datos pareados; para evaluar correlación entre las pruebas se utilizó el coeficiente de Spearman; para estudiar la concordancia se empleó el análisis de Bland-Altman y el coeficiente kappa, y para el análisis de la asignación a categorías A se valoró el coeficiente kappa según Landis y Koch¹¹.

Para hallar el VdC se utilizó análisis ROC (*receiver operating curve*), determinándose área

bajo la curva (ABC), sensibilidad (S), especificidad (E) y razones de verosimilitud (LR). Asimismo, se clasificó a los estudiantes por categoría A según los valores de PER y PCR, se calculó el índice kappa y luego se reclasificaron para diferenciar entre A1 y A2 el VdC de PCR predictivo de una PER de 150 mg/24 h. En todos los casos se utilizó un nivel de confianza del 95 % (IC95%), $p < 0,05$.

Resultados

Las características de la muestra estudiada y los valores de PER y PCR se muestran en la **tabla 2**.

Se comprobó que las diferencias de las medianas entre PER y PCR fueron significativamente distintas de cero en el grupo total (test de Wilcoxon para

datos pareados; $p = 0,0003$). La relación entre los valores de PER y PCR se muestra en la **figura 1**.

El coeficiente de correlación de Spearman (ρ) fue de 0,557 (IC95%: 0,333-0,722; $p < 0,0001$) y la media de las diferencias entre PER y PCR fue de 31,4. En la **figura 2** se puede observar la concordancia para proteinuria según PER y PCR de toda la muestra según el análisis de Bland-Altman.

Del análisis ROC se obtuvo un ABC=0,883 con IC95 %: 0,762-0,956 y $p(\text{Área}=0,5) < 0,0001$. La curva ROC se muestra en la **figura 3**.

Se obtuvo el VdC de PCR predictor de una PER de 150 mg/24 h utilizando el criterio de Youden. En la **tabla 3** se muestra la sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud para el VdC de 82 mg/g.

Tabla 2. Mediana y rango intercuartilo de edad, creatininemia, TFGe, PER y PCR de la muestra analizada (n=51).

Variable	Mediana (rango intercuartilo)
Edad (años)	25 (23-26)
Creatininemia (mg/dL)	0,77 (0,67-0,85)
TFGe (mL/min/1,73 m ²)	111 (99-122)
PER (mg/24 h)	106,0 (83,6-137,8)
PCR (mg/g)	58,0 (52,5-88,0)

Fuente: Elaboración propia.

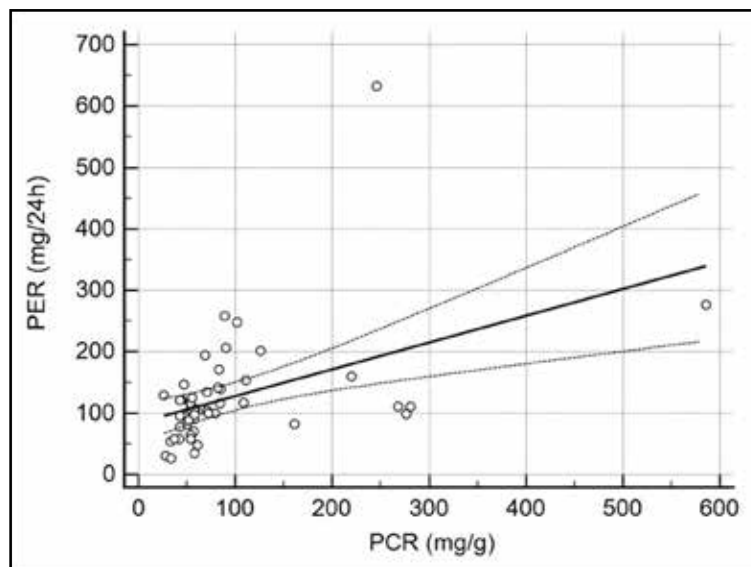


Figura 1. Relación entre los valores de PER y PCR (n=51).
Fuente: elaboración propia.

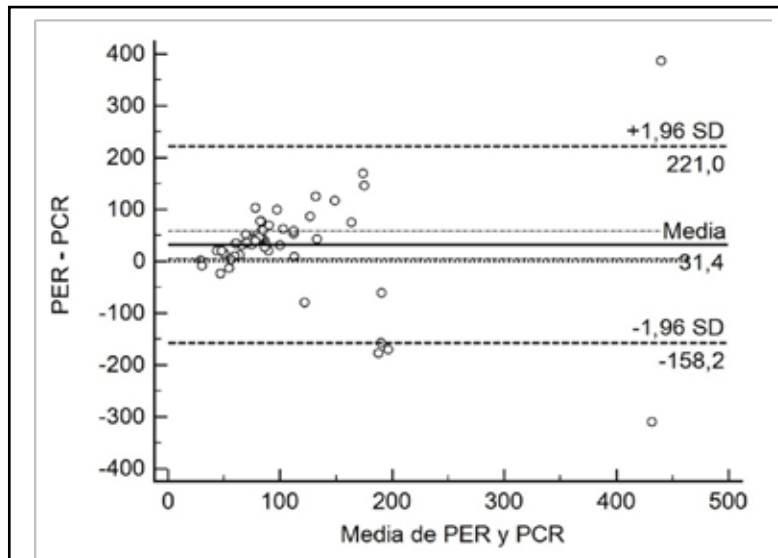


Figura 2. Gráfico de Bland-Altman para PER y PCR (n=51).

Nota: la línea central continua representa la media de las diferencias entre los pares de valores de proteinuria por PER y PCR y las líneas discontinuas menos espaciadas representan los valores correspondientes a los límites superior e inferior del IC95% para la media de las diferencias.

Fuente: Elaboración propia.

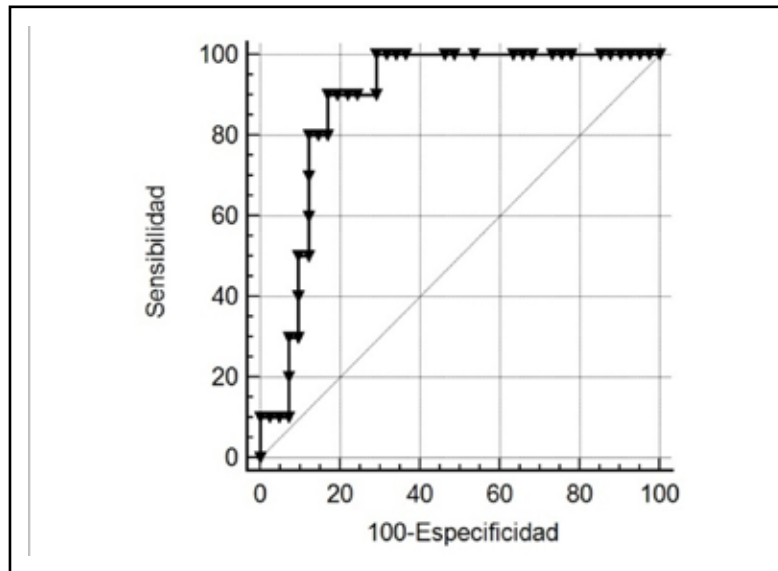


Figura 3. Curva ROC de PCR en relación a la PER (n=51).

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud para el VdC de 82 mg/g obtenido del análisis ROC.

Valor de corte (mg/g)	Sensibilidad	IC95%	Especificidad	IC95%	LR+	LR-
82	90,00	55,5-99,7	82,93	67,9-92,8	5,27	0,12

Fuente: Elaboración propia.

Tanto los valores de LR+ como de LR- fueron moderados¹². A los estudiantes se les categorizó según PER y PCR utilizando para ambas variables los valores de corte de la **tabla 1**. El número de estudiantes incluido en cada categoría se resume en la **tabla 4**.

En la **tabla 4** se observa que 38 estudiantes (74,5 %) fueron clasificados en la misma categoría A por PER y PCR. De los 51 estudiantes, 8 (15,7 %) pasaron a una categoría A de mejor pronóstico cuando se evaluó proteinuria por PCR frente a lo clasificado por PER y 5 (9,8 %) a una categoría de

peor pronóstico. El índice *kappa* de concordancia fue de 0,106 (IC95 %: -0,134-0,347), pobre-leve según la clasificación de Landis y Koch.

Utilizando el valor de corte de 82 mg/g para diferenciar las categorías A1 y A2 por PCR, se realizó un nuevo análisis de la concordancia por índice *kappa* siendo su valor recalculado de 0,505 (IC95 %: 0,269-0,741), aceptable-considerable según Landis y Koch. En la **tabla 5** se observa que 41 estudiantes (80,4 %) fueron clasificados en la misma categoría A por PER y PCR.

Tabla 5. Concordancia en la asignación a estadio A de acuerdo a los valores de proteinuria por PER y PCR empleando como límite para A1 por PCR el valor de corte de 82 mg/g (n=51).

PCR	PER			n (%)
	A1 <150 mg/24 h	A2 150-500 mg/24 h	A3 >500 mg/24 h	
A1 (<82 mg/g)	34	1	0	35 (68,6 %)
A2 (82-500 mg/g)	7	7	1	15 (29,4 %)
A3 (>500 mg/g)	0	1	0	1 (2,0 %)
n (%)	41 (80,4 %)	9 (17,6 %)	1 (2,0 %)	51

Nota. Las celdas sombreadas indican los estudiantes clasificados en la misma categoría A según PER y PCR.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Los estudios que relacionan PCR y PER han hallado correlaciones variables y en su mayoría buenas, como puede verse en la revisión de Price *et al.*¹³, que incluye informes de trabajos sobre 42 a 289 individuos. De todas formas la existencia de correlación entre los valores no indica concordancia ni se puede asumir de un buen coeficiente que un método pueda reemplazar a otro.

Muchos de los estudios han utilizado diferentes valores de corte de PCR para predecir PER con sensibilidad y especificidad adecuadas, gran parte de ellos para predecir el valor de 300 mg/24 h de uso en obstetricia por el diagnóstico de preeclampsia:

Côté *et al.*¹⁴, en su revisión de 9 estudios en embarazadas hipertensas, reportan valores de corte entre 190 y 500 mg/g para una PER de 300 mg/24 h.

Morris *et al.*¹⁵, en su revisión de estudios en pacientes con preeclampsia, hallan que los puntos

óptimos de corte de PCR para detectar proteinuria $>0,3$ g/24 h están entre 300 y 350 mg/g, con sensibilidad y especificidad sobre el 75 %, pero concluyen que no hay suficiente evidencia sobre cómo debe ser usada la PCR en la práctica clínica por la heterogeneidad en la exactitud diagnóstica y la prevalencia de proteinuria entre los distintos estudios.

Gai *et al.*¹⁶, utilizando rojo de pirogalol molibdato para dosar proteinuria y Jaffé cinético para creatinuria, hallaron un valor predictor de 11,3 mg/mmol (100 mg/g) para una PER de 150 mg/24 h con 91% de sensibilidad y 75 % de especificidad en pacientes con nefropatías.

Guy *et al.*¹⁷, en 83 pacientes con enfermedad renal y usando los mismos métodos analíticos que Gai *et al.*¹⁶, hallaron en el análisis ROC que PCR en primera orina de la mañana mostraba ser un buen predictor de $PER \geq 150$ mg/24 h (ABC=0,90; IC95 %: 0.84–0.97) y mejor para $PER \geq 300$ mg/24 h. El valor de corte óptimo de PCR predictor de $PER \geq 150$ mg/24 h fue de 23 mg/mmol (203 mg/g), sensibilidad 78 %, especificidad 79 %, $LR+=3,7$ y $LR-=0,3$.

Farías *et al.*¹⁸, en 120 pacientes con enfermedad renal y valores de $PER < 3500$ mg/24 h, utilizaron ácido sulfosalicílico para dosaje de proteinuria y Jaffé cinético para la creatinina urinaria. De esta forma, establecieron que valores de PCR en orina esporádica $\geq 76,8$ mg/g predecían concentraciones elevadas de PER con una sensibilidad y especificidad de 75,0 % y 90,0 %, respectivamente. Estos autores hallaron que, para valores bajos de proteinuria, en el análisis de Bland-Altman, los puntos se dispusieron en forma aleatoria alrededor del cero. En la muestra de estudiantes procesada en la UNL, la media de las diferencias entre PER y PCR fue positiva en esas concentraciones, infraestimando PCR a PER en un valor medio de 31,4.

Patil *et al.*¹⁹, usando también ácido sulfosalicílico y un método Jaffé modificado, hallaron un valor de corte de PCR en orina al azar predictor de $PER \geq 150$

mg/24 h de 0,1481 g/g (148,1 mg/g) para una $S=96$ %, $E=98,9$, $LR+=102,76$ y $LR-=0,04$.

Leman y Doumas²⁰, utilizando azul brillante de Coomassie y picrato alcalino, obtuvieron una buena correlación ($r=0,97$) entre la PCR en orina de 24 h y en orina espontánea considerando todo un rango de proteinuria de normal a nefrótica. Con este método hallaron la ecuación de regresión PCR (muestra al azar) = $1,06 \times PCR\ 24\ h + 42$ mg/g.

Leung *et al.*²¹ estudiaron la correlación en 82 pacientes con lupus usando cloruro de bencetonio y Jaffé cinético compensado corrigiendo la excreción de proteínas por superficie corporal y hallaron un coeficiente de correlación de Spearman de 0,91 para un rango de normal a nefrótico y puntos de corte de 0,45; 0,70 y 1,84 mg/mg para predecir una excreción de proteínas $\geq 0,5$; 1,0 y 3,5 g/24 h.

Wahbeh *et al.*²², utilizando cloruro de bencetonio para proteinuria y Jaffé cinético para creatinuria en 50 pacientes nefrológicos ambulatorios, hallaron una media de las diferencias entre PER y PCR negativas. Para los mismos valores de PER de Leung ($\geq 0,5$; 1,0 y 3,5 g/24 h), hallaron valores de corte de PCR de 0,72; 1,2 y 3,23 g/g, respectivamente, con un kappa de 0,585, mostrando fuerza de concordancia moderada entre PER y PCR.

Montero *et al.*²³, utilizando método de Jaffé cinético para creatinina y método turbidimétrico para proteinuria (autoanalizador Hitachi Modular DPP), observaron una correlación directa y estadísticamente significativa entre PER y PCR en segunda orina de la mañana. Para todo el grupo hallaron $\rho=0,91$ pero resultó variable según la proteinuria, situación que se observó también para el coeficiente de correlación intraclases (CCI). Sus resultados para $PER < 300$ mg/24 h fueron: $\rho=0,498$, $p < 0,001$, $CCI=0,46$; para $PER=300-3499$ mg/24 h, $\rho=0,828$, $p < 0,001$, $CCI=0,66$; y para $PER \geq 3500$ mg/24 h, $\rho=0,181$, $p=NS$; $CCI=0,18$. Estos autores concluyeron que hubo una buena correlación entre PCR y PER en el rango de 300-3499 mg/24 h, que fue menos intensa en

valores <300 mg/24 h y que no existió correlación en el rango nefrótico.

En la muestra estudiada en la UNL, el valor kappa, que mide la concordancia en la asignación a categorías A de la clasificación KDIGO 2012 según PER y PCR, mostró una fuerza pobre-leve al tomar el valor de 150 para dividir los grupos según las dos variables. La fuerza de concordancia aumentó a aceptable-considerable al utilizar el valor de PCR predictor de PER=150 mg/24 h, 82 mg/g, lo que a su vez mejoró la asignación a las categorías A1 y A2. El número de estudiantes que hubieran sido considerados en el rango de proteinuria normal tomando el valor de corte de PCR=150 mg/g fue menor; estos falsos negativos deben disminuirse en especial en las pruebas de *screening* como es el caso de la PCR. Los valores de LR+=5,27 y LR-=0,12 hallados por el análisis ROC mostraron que es moderada la probabilidad de que el individuo tenga proteinuria (PER≥150 mg/24 h) si se supera el VdC y de no tenerla por debajo del mismo.

En la mayoría de los estudios encontrados los individuos se seleccionan en forma consecutiva si cumplen con los criterios de inclusión; estas investigaciones corresponden a muestras de conveniencia de acuerdo a las patologías o a los individuos disponibles. No se han encontrado otros informes que evalúen la concordancia en la categorización A del KDIGO 2012 por las dos metodologías (en este rango de proteinuria) ni la variación en la fuerza de la concordancia utilizando VdC para PCR. Por otra parte, al aumentar el tamaño de la muestra es posible que el IC95 % del kappa se haga más estrecho. Extender el rango de proteinurias hasta valores nefróticos ampliaría el conocimiento de la concordancia de las dos técnicas en todas las categorías A.

Conclusiones

De la discusión surge que hay muchas variables aún no controladas como métodos de dosaje de proteinuria y creatinuria, calibradores, muestra usada para la medida de PCR, etc. La mayoría de los

reportes demuestran correlaciones variables entre PER y PCR para distintos rangos de proteinurias y hallan sensibilidades y especificidades adecuadas cuando se emplea PCR para predecir PER, pero los valores de corte varían mucho entre los diferentes estudios. Los reactivos para dosar proteinuria tanto en los artículos publicados como en los laboratorios clínicos son varios: rojo de pirogalol molibdato, azul brillante de Coomassie, cloruro de bencetonio, ácido salicílico, ácido tricloroacético, biuret, etc. También son variados los métodos para la determinación de creatinina: Jaffé, Jaffé cinético (con o sin compensación), enzimáticos, etc. Es necesario considerar que el procesamiento a veces es manual y a veces automático, que los materiales usados para calibrar las proteínas urinarias son diferentes ante la falta de un calibrador unificado y que no siempre se usa la misma muestra para PCR (primera o segunda micción de la mañana, micción al azar y otras).

Lo anterior destaca el problema de usar como equivalentes PCR=150 mg/g y PER=150 mg/24 h para diferenciar proteinuria normal de aumentada. Esto puede conducir a errores en el diagnóstico o pronóstico de ERC en lo relacionado a la categorización por estadio A de proteinuria. Por lo tanto, cada laboratorio debería establecer el valor de corte para que PCR funcione como una buena prueba de screening si se desea restringir a los casos necesarios la realización de la proteinuria en orina de 24 h.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Agradecimientos

A los estudiantes que voluntariamente participaron.

Financiación

La Universidad Nacional del Litoral de la República Argentina financió los proyectos

“Enfermedad renal crónica en estudiantes de Bioquímica de la UNL: detección, prevalencia y biomarcadores emergentes de daño renal. 2013-2016.” y “Estadios tempranos asintomáticos de enfermedad renal crónica en estudiantes de la UNL: prevalencia, comportamiento de estimadores de la función renal, caracterización de marcadores de daño renal y del riesgo cardiovascular.2017-2019” por medio de los programas CAI+D 2011. 50120110100130LI y CAI+D 2016. 50120150100022LI, respectivamente.

Contribución de los autores

Cecilia Brissón: concepción y diseño del artículo, análisis e interpretación e los datos.

Verónica Cuestas: diseño del artículo y adquisición e interpretación de los datos.

Priscila Prono Minella, Rosina Bonifacino Belzarena: adquisición e interpretación de los datos

Susana Denner: análisis e interpretación de los datos.

Verónica Fernández: concepción del artículo, interpretación de los datos.

Silvia Marsili: interpretación de los datos

María Eugenia Brissón: diseño del artículo.

Referencias

1. Koopman MG, Krediet RT, Koomen GCM, Strackee J, Arisz L. Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of protein:creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4(1):9-14.
2. Kosmadakis G, Filiopoulos V, Georgoulas C, Smirloglou D, Draganis T, Michail S. Quantitative Evaluation of Proteinuria by Estimation of the Protein/Creatinine Ratio in a Random Urine Sample. *RenFail*.2010;32(2):153-6. Available from: <https://doi.org/10.3109/08860220903491208>
3. Montagna G, Buzio C, Calderini C, Quaretti P, Migone L. Relationship of proteinuria and albuminuria to posture and to urine collection period. *Nephron*.1983;35(2):143-4. Available from: <https://doi.org/10.1159/000183064>.
4. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *New Engl J Med*. 1983;309(25):1543-6. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM19831223092503>
5. Burden R, Tomson C. Identification, management and referral of adults with chronic kidney disease: concise guidelines. *ClinMed (Lond)*. 2005;5(6):635-42. Available from: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.5-6-635>
6. Johnson DW1, Atai E, Chan M, Phoon RK, Scott C, Toussaint ND, et al. KHA-CARI Guideline: Early chronic kidney disease: Detection, prevention and management. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18(5):340-50. Available from: <https://doi.org/10.1111/nep.12052>
7. National Clinical Guideline Centre. Chronic kidney disease (partial update). Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. 2014. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/evidence/full-guideline-pdf-191905165>
8. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(5):1004-10.
9. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Supplements*. 2013;3(1):1-150.
11. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
12. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;271(9):703-7. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510330081039>
13. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of Protein: Creatinine Ratio Measurements on Random Urine Samples for Prediction of Significant Proteinuria: A Systematic Review. *Clin Chem*. 2005;51(9):1577-86. Available from: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.049742>.
14. Côté AM, Brown MA, Lam EM, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein: creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ*. 2008;336(7651):1003-6. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.39532.543947.BE>
15. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4342. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.e4342>
16. Gai M, Motta D, Giunti S, Fop F, Masini S, Mezza E, et al. Comparison between 24-h proteinuria, urinary protein/creatinine ratio and dipstick test in patients with nephropathy: patterns of proteinuria in dipstick-negative patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2006;66(4):299-307. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365510600608563>.
17. Guy M, Borzomato JK, Newall RG, Kalra PA, Price CP. Protein and albumin-to-creatinine ratios in random urines accurately predict 24 h protein and albumin loss in patients with kidney disease. *Ann Clin Biochem*. 2009;46(Pt 6):468-76. Available from: <https://doi.org/10.1258/acb.2009.009001>
18. Fariás R, Páez N, Acosta-García E, Marino A, Herrera B, Padilla E. Correlación entre cociente proteína/creatinina y proteinuria de 24 horas en pacientes con enfermedad renal. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2015;49(2):215-20.

19. Patil P, Shah V, Shah B. Comparison of Spot Urine Protein Creatinine Ratio with 24 Hour Urine Protein for Estimation of Proteinuria. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(5):406-10.
20. Lemann J Jr, Doumas BT. Proteinuria in Health and Disease Assessed by Measuring the Urinary Protein/Creatinine Ratio. *Clin Chem*. 1987;33(2 Pt 1):297-9.
21. Leung YY, Szeto CC, Tam LS, Lam CW, Li EK, Wong KC, et al. Urine protein-to-creatinine ratio in an untimed urine collection is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(4):649-52. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei360>
22. Wahbeh AM, Ewais MH, Elsharif ME. Comparison of 24-hour Urinary Protein and Protein-to-Creatinine Ratio in the Assessment of Proteinuria. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009;20(3):443-7.
23. Montero N, Soler MJ, Pascual MJ, Barrios C, Márquez E, Rodríguez E, et al. Correlación entre el cociente proteína/creatinina en orina esporádica y las proteínas en orina de 24 horas. *Nefrología (Madr)*. 2012;32(4):494-501. Available from: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Apr.11300>