



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado**

**Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional Siglo XXI
UMAE Hospital de Pediatría
Dr. Silvestre Frenk Freund**

T E S I S

Correlación de la proteinuria en orina de 24 horas con el índice proteína/creatinina y con el índice proteína/creatinina corregido con la creatinuria diaria estimada, en pacientes pediátricos con glomerulopatías

Para obtener el título de especialista en: Nefrología Pediátrica

Presenta: Dra. Jeovana Sandibel Cadena Peralta

**Director y asesor de tesis: Dra. Claudia del Carmen Zepeda
Martínez (claudia.zepedama@imss.gob.mx)**

**Tutor metodológico: Dr. Miguel Ángel Villasís Keever
(miguel.villasis@imss.gob.mx)**



Ciudad de México, Diciembre del 2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Tema	Página
Resumen	1
Marco teórico	3
Clasificación de la proteinuria	4
Métodos de cuantificación de la proteinuria	6
Criterios de proteinuria después de inicio de tratamiento en pacientes con glomerulopatías	8
Correlación del IP/C con la PU 24-h en pacientes pediátricos y adultos	11
Correlación del eIP/C con la PU 24-h en pacientes pediátricos y adultos	19
Planteamiento del problema	21
Preguntas de investigación	22
Objetivos	22
Hipótesis	22
Justificación	23
Material y métodos	24
Diseño de estudio	24
Lugar de estudio	24
Población de estudio	24
Criterios de inclusión	24
Criterios de exclusión	24
Tipo de muestra	24
Tamaño de muestra	25
Variables de estudio	25
Descripción general del estudio	27
Análisis estadístico	28
Aspectos éticos	29
Factibilidad	30
Cronograma de actividades	30
Resultados	31
Discusión	38
Conclusiones	42
Recomendaciones	42
Bibliografía	43
Anexos	46

Resumen

Introducción: Para la evaluación y seguimiento de las glomerulopatías, es necesaria la medición de la proteinuria, el método diagnóstico de referencia para determinar la cantidad de proteinuria es su medición en orina de 24 horas. En niños la recolección de orina de 24 horas es un procedimiento difícil de realizar, por lo que se ha utilizado el índice proteína/creatinina, para estimar la proteinuria en orina de 24 horas. Sin embargo la variabilidad de la excreción de creatinina podría influir en el resultado del índice proteína/creatinina por lo que se ha propuesto que este resultado debería corregirse con la estimación de la creatinuria diaria la cual se obtiene mediante las fórmulas de Cockcroft Gault, Ghazali-Barratt y Hellerstein. A pesar de que se ha demostrado en varios estudios la correlación entre la proteinuria en orina de 24 horas y el índice proteína/creatinina en niños con glomerulopatías, no se han descrito las condiciones clínicas al momento de la medición, así como tampoco hay suficientes estudios que demuestren la correlación entre la proteinuria en orina de 24 horas y el índice proteína/creatinina corregido con la creatinuria diaria estimada.

Objetivos: Se analizó la correlación del índice de proteína/creatinina (IP/C) y el índice proteína/creatinina corregido con creatinuria diaria estimada (eIP/C) con la excreción de proteínas en orina de 24 horas (PU 24-h), en niños con glomerulopatías.

Material y métodos: Se realizó un estudio analítico en el que se incluyeron 68 pacientes pediátricos con glomerulopatías de los cuales se obtuvieron 176 muestras urinarias en un período de enero 2017 a septiembre 2019, en las que se midió la PU 24-h y se calculó el IP/C y eIP/C. Se evaluó la correlación del IP/C y el eIP/C con la PU 24-h utilizando el coeficiente de correlación de Spearman y en un sub-análisis, se obtuvo la correlación del IP/C y eIP/C con la PU 24-h al dividir las muestras urinarias, de acuerdo con la excreción de proteínas en: $<4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$, $4 - <40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ y $\geq 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$.

Resultados: Se obtuvo una correlación alta con cualquiera de los métodos de estimación cuantitativa utilizados, ya que el coeficiente de correlación mínimo fue de $\rho = 0.98$ y el máximo de $\rho = 0.99$. Al dividir las muestras urinarias en tres

subgrupos según la cantidad de proteinuria, observamos que los coeficientes de correlación de Spearman tuvieron mayores diferencias que variaron desde $\rho = 0.85$ a 0.99 .

Conclusiones: El IP/C y el eIP/C tienen alta correlación con la PU 24-h. Entre mayor excreción de proteínas mejor correlación del IP/C y el eIP/C con la PU 24-h.

Marco teórico

Proteinuria es la presencia de proteínas en la orina. El significado clínico de la proteinuria es muy amplio ya que puede observarse en situaciones fisiológicas especiales, patologías renales y sistémicas.¹ En pacientes pediátricos se considera normal una excreción de proteínas en orina <150 mg/24-h o <100 mg/m²/24-h o <5 mg/kg/24-h o <4 mg/m²/h. Se considera una proteinuria en rango nefrótico cuando es >1 g/m²/d24-h o >3 g/1.73 m²/24-h o 50 mg/kg/24-h o 40 mg/m²/h y siempre es indicativa de afectación renal.²

Normalmente se excreta una pequeña cantidad de proteínas por la orina, 50% de esta cantidad consiste en proteína de Tamm-Horsfall que es una glicoproteína secretada por la rama ascendente del asa de Henle, el resto esta compuesto de proteínas plasmáticas filtradas de diferente tamaño molecular, principalmente de bajo peso molecular (<40 kDa), como transferrina, insulina, α -1-microglobulina, β -2-microglobulina, y de moléculas de mayor peso molecular como albúmina ($<30\%$).³ La baja excreción de proteínas ocurre porque: a) los glomérulos restringen la filtración de proteínas de mayor peso molecular como la albúmina e inmunoglobulinas y b) los túbulos proximales reabsorben la mayoría de las proteínas de bajo peso molecular, usualmente esta cantidad de proteínas excretadas no se detecta con tira reactiva.⁴

La excreción aumentada de proteínas es el resultado de un aumento en la permeabilidad glomerular o una disminución de la reabsorción tubular de las proteínas presentes en el filtrado glomerular, el cual debe atravesar tres barreras: la primera y más interna está constituida por los poros fenestrados del endotelio glomerular, le sigue la membrana basal glomerular y finalmente los podocitos. Las células endoteliales producen orosomucoide y otros componentes del glucocálix, los cuales son una parte esencial en la permeabilidad eléctrica de la barrera de filtración, como intercambiador iónico, reduciendo la concentración de solutos cargados eléctricamente, en consecuencia, el incremento en la permeabilidad capilar con paso de proteínas hacia el espacio urinario se relaciona

con la producción deficiente de orosomucoide y otros componentes del glucocálix como resultado de alteraciones en la función endotelial.⁵

La segunda barrera que debe atravesar el filtrado glomerular es la membrana basal glomerular que excluye moléculas de gran tamaño y constituye un sitio para la selectividad para cargas eléctricas, ya que tiene una selectividad similar para moléculas cargadas negativamente y neutras.⁵

Los podocitos representan la última barrera para la retención de proteínas. Estas células están constituidas por digitaciones y entre estas existe un diafragma ultrafino. El podocito es una célula especializada tienen ciclos celulares estrictamente controlados pero son capaces de proliferar ante la exposición a una lesión, ayudan a mantener la regulación hidráulica del diámetro capilar. El espacio subpodocítico es un compartimento dinámico y restrictivo que cubre el 60 % de la barrera de filtración glomerular y, por tanto, ayuda a los podocitos a modular la permeabilidad glomerular. Las prolongaciones celulares son ricas en microtúbulos y filamentos intermedios, estas prolongaciones son extensiones citoplasmáticas organizadas en ángulos rectos respecto al eje largo de la membrana basal glomerular, estas prolongaciones están ancladas a la membrana basal glomerular mediante integrinas $\alpha3\beta1$ y distroglicanos. Entre las prolongaciones se encuentran las hendiduras, unidas a través de diafragmas. Se han descrito varias moléculas en las prolongaciones de los podocitos y del diafragma de hendidura que contribuyen a la integridad estructural y a la permeabilidad selectiva de la barrera de filtración.⁶

Clasificación de la proteinuria

Según el origen fisiopatológico la proteinuria puede ser:

-Proteinuria glomerular: Por aumento de la filtración de moléculas de mayor peso molecular, principalmente albúmina a través del endotelio capilar glomerular. Es el origen de proteinuria más frecuente en niños. Puede reflejar lesiones estructurales glomerulares o condiciones no patológicas como fiebre, ejercicio físico intenso y

proteinuria ortostática. Está formada en su mayoría por albúmina (proteinuria selectiva).⁷

-Proteinuria tubular: Cuando la filtración no está alterada pero está disminuida la reabsorción tubular. Es propia de enfermedades tubulointersticiales y se caracteriza por ser pobre en albúmina y por la presencia de proteínas de pequeño peso molecular.⁷

-Proteinuria por sobrecarga: Excreción de proteínas de bajo peso molecular por sobreproducción de las mismas superando la capacidad reabsortiva tubular, como por ejemplo después de una hemólisis intravascular diseminada (hemoglobina), rhabdomiólisis (mioglobina), leucemias (lisozimas), mieloma múltiple (cadenas ligeras).⁷

-Proteinuria posrenal: Ocasionada por lesiones en el tracto urinario como litiasis, presenta una composición similar a la del plasma (albúmina, inmunoglobulinas, α -2-macroglobulina).⁷

Según su duración y/o momento de aparición puede ser:

-Proteinuria transitoria: Suele ser un hallazgo casual en un paciente asintomático, el sedimento urinario es normal y la proteinuria desaparece en posteriores controles.¹

-Proteinuria persistente: Si se confirma en dos o más ocasiones en la tira reactiva $\geq 1+$. Requiere de una adecuada historia clínica así como examen físico, ya que la proteinuria persistente refleja una alteración renal y puede ser un marcador de progresión de enfermedad renal crónica.¹

-Proteinuria ortostática: Se trata de un proceso benigno en la que la excreción de proteínas es normal en decúbito pero aumenta tras un mínimo de 4-6 horas en posición erecta. Se diagnóstica en pacientes pediátricos cuando hay una

excreción de proteínas $>100 \text{ mg/m}^2/24\text{-h}$, pero en decúbito se tiene una excreción de proteínas $<4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$.⁸

Métodos de cuantificación de la proteinuria

1. Métodos cualitativos:

Electroforesis o inmunoelectroforesis: Permiten la medición selectiva de la proteinuria tubular. Se puede determinar las concentraciones de: $\beta 2$ microglobulina, lisozima, proteína ligada al retinol y $\alpha 1$ microglobulina.⁷

2. Métodos semicuantitativos:

Tira reactiva: Mide la concentración de albúmina y otras proteínas en una muestra única de orina, que se basa en la reacción colorimétrica de éstas con el azul de tetrabromofenol, de la que se obtiene una escala de intensidades de verde. Este método no detecta proteinuria tubular, pero se considera un adecuado método inicial de medición, sin embargo no es útil para cuantificar la intensidad de la proteinuria, ya que puede dar falsos positivos cuando existe hematuria, piuria, densidad urinaria mayor a 1.030 y $\text{pH} >8$, y dar falsos negativos con densidad urinaria menor a 1.010 y $\text{pH} <8$, por tanto la orina concentrada sobreestima la proteinuria y la orina diluida la infraestima.⁷

Método turbidimétrico (método del ácido sulfosalicílico): basado en la insolubilidad de las proteínas al pH ácido. Este método detecta todo tipo de proteinuria y es utilizado como prueba complementaria cuando se sospecha la presencia de otro tipo de proteínas que no son detectadas en la tira reactiva. Esta prueba es poco utilizada en la edad pediátrica.³

3. Métodos cuantitativos:

Índice proteína/creatinina en muestra única de orina (IP/C): Se expresa en mg de proteína/ mg de creatinina (mg/mg) o mg de proteína/ mmol de creatinina

(mg/mmol) o mg de proteína/g de creatinina (mg/g), etc.⁷ Las proteínas presentan una excreción variable a lo largo del día; por ello clásicamente se ha considerado la proteinuria en orina de 24 horas como el método de referencia para su cuantificación, sin embargo esta excreción suele ser constante siempre que exista una adecuada función renal. Dada la dificultad de la recolección de la muestra de orina de 24 horas, aparece el IP/C en muestra única de orina como herramienta diagnóstica.⁹

Índice proteína/creatinina corregido con creatinuria diaria estimada (eIP/C): Método en el cual el IP/C se multiplica por la creatinuria diaria estimada la cuál se obtiene por la fórmula que existe para adultos (Cockcroft-Gault) así como las fórmulas para niños (Ghazali-Barralt y Hellerstein).¹⁰ El eIP/C se empieza a estudiar ya que el IP/C no toma en cuenta las diferencias individuales de excreción diaria de creatinina, pues en pacientes con alta o baja excreción de creatinina, el IP/C puede incluso ser el doble o la mitad de la proteinuria medida en orina de 24 horas.⁹ Por lo tanto, Ginsberg y col, propusieron que para la correcta interpretación del IP/C se debe de tomar en cuenta que la proteinuria estimada por el IP/C se modifica por la excreción de creatinina, la cual varía de acuerdo a la edad, sexo, peso y función renal.¹⁰ La excreción de creatinina promedio diario en adultos es de 1 g de creatinina al día, y es en mayor cantidad durante el día comparado con la noche, esta excreción de creatinina es mayor en los hombres que en las mujeres y en personas jóvenes en comparación con las mayores.¹¹ Para pacientes pediátricos se acepta que para ambos sexos la excreción de creatinina sea de 15-20 mg/kg de peso al día.¹²

Recolección de orina de 24 horas (PU 24-h): Método de referencia para cuantificar la proteinuria, se expresa en niños como mg de proteína/m² de superficie corporal/hora (mg/m²/h).⁷ Es un método en el cuál resulta difícil la recolección, sobre todo en pacientes pediátricos por lo que en muchas ocasiones no es fidedigno el resultado de proteinuria por este método.¹³

Los valores normales de los diferentes métodos de cuantificación de la proteinuria se resumen en el siguiente cuadro:

Método	Indicaciones	Valor normal	Valor anormal	
			Rango significativo	Rango nefrótico
Tira reactiva	Tamizaje de proteinuria	Negativa o trazas (15 - 30 mg/dL)	1 + (30 - 100 mg/dL)	3 + (300 - 1000 m/dL)
			2 + (100 - 300 mg/dL)	≥4 + (>1000 m/dL)
IP/C	Método semicuantitativo para medir la excreción de proteínas en orina	<0.2 mg/mg <20 mg/mmol <200 mg/g en niños mayores de 2 años	0.2 - <2 mg/mg en niños mayores de 2 años	≥2 mg/mg ≥200 mg/mmol ≥2000 mg/g
		<0.5 mg/mg <50 mg/mmol <500 mg/g en niños de 6 - 24 meses	0.5 - <2 mg/mg en niños menores de 2 años	
PU 24-h	Método cuantitativo, de referencia para medir la excreción de proteínas en orina	<4 mg/m ² /h <100 mg/m ² /24-h	4 - <40 mg/m ² /h	≥40 mg/m ² /h ≥1 g/m ² /24-h

Crterios de proteinuria después de inicio de tratamiento en pacientes con glomerulopatías

Síndrome nefrótico

-Recaída: Proteinuria mayor a 40 mg/m²/h o IP/C ≥2 mg/mg (≥200 mg/mmol) o ≥3 + en la tira reactiva por 3 días consecutivos.²

-Remisión completa: Proteinuria menor a 4 mg/m²/h o IP/C <0.2 mg/mg o tira reactiva con <1+ en 3 días consecutivos.²

-Remisión parcial: Proteinuria de entre 4 y <40 mg/m²/h o IP/C 0.2 - 2 mg/mg.²

Glomerulonefritis postinfecciosa

Proteinuria variable, el método de cuantificación dependerá de la presentación clínica, pero se acepta el IP/C y/o la PU 24-h, es poco frecuente el síndrome nefrótico o glomerulonefritis rápidamente progresiva. Uno de los datos de

evolución favorable es la desaparición de la proteinuria y/o síndrome nefrótico al mes de evolución.⁷

Nefritis por púrpura de Henoch-Schönlein y nefropatía por IgA

-En pacientes con proteinuria de >1 g/24-h, síndrome nefrótico, o evidencia de glomerulonefritis crescentica en la biopsia renal, se deben administrar 3 pulsos de esteroide intravenoso, seguidos de esteroide vía oral diarios por un mes, y después en días alternos por dos meses. No se debe administrar habitualmente ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetilo, rituximab, inmunoglobulina o plasmaféresis como terapia inicial en niños con nefritis por púrpura de Henoch-Schönlein, sin embargo podrían considerarse en pacientes que no responden a pulsos de glucocorticoides.¹⁴

-En pacientes con proteinuria <0.5 g/24-h y función renal normal, se debe monitorizar mensualmente la PU 24-h, para valorar inicio de tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II.¹⁴

-En pacientes con proteinuria persistente de >0.5 g/24-h, se debe realizar biopsia renal, en caso de lesiones persistente y activas (glomerulonefritis proliferativa), se deben administrar 3 pulsos de esteroide intravenoso, seguidos de esteroide vía oral diarios por un mes, y después en días alternos por dos meses. Pero si la biopsia renal demuestra lesiones crónicas sin inflamación se debe iniciar tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II, de forma indefinida para disminuir la proteinuria.¹⁴

Glomerulonefritis membranosa

Se define proteinuria en rango nefrótico un IP/C ≥ 3 mg/mg y proteinuria en rango no nefrótico un IP/C >0.2 y <3 mg/mg. Respuesta completa al tratamiento cuando se normaliza el IP/C. Respuesta parcial al tratamiento cuando disminuye 50% el

IP/C. Resistencia al tratamiento cuando hay <50% de reducción del IP/C después de 2 meses de tratamiento con esteroides.¹⁵

Glomerulonefritis membranoproliferativa

-Proteinuria en rango nefrótico: IP/C >25 mg/mmol o >2.5 mg/mg.¹⁶

-Remisión parcial: IP/C >2 - <8 mg/mmol o >0.2 - <0.8 mg/mg.¹⁶

-Remisión: IP/C <2 mg/mmol o <0.2 mg/mg.¹⁶

-Proteinuria >3 g/24-h con o sin insuficiencia renal, iniciar tratamiento con esteroides a 40 mg/m² en días alternos durante 6 a 12 meses. Si no responde considerar ciclosporina y dosis bajas de esteroide.¹⁶

-Proteinuria <3 g/24-h tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos, sin insuficiencia renal, se recomienda vigilancia por 3 meses, control de la hipertensión arterial en caso necesario y control de la proteinuria con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II.¹⁶

Síndrome de Alport

La proteinuria debe medirse anualmente, cuando el IP/C sea mayor a 0.2 mg/mg o la PU 24-h sea mayor a 4 mg/m²/h, se debe iniciarse tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II.¹⁷

-El objetivo después de haber iniciado tratamiento es un IP/C <0.5 mg/mg, si el valor basal del IP/C al inicio del tratamiento fue >1 mg/mg. Pero si el valor basal del IP/C al inicio del tratamiento es de >0.2 - <1 mg/mg el objetivo del tratamiento es una reducción del 50% del IP/C.¹⁷

Nefritis lúpica

-Afección renal: IP/C ≥0.5 mg/mg o ≥500 mg/24-h. Idealmente se debe de realizar biopsia renal. Valores superiores a 1 g/24-h indican afectación renal grave.²

-Respuesta completa: Retorno de la creatinina sérica a su valor basal más una disminución del IP/C <0.5 mg/mg.²

-Respuesta parcial: Estabilización o mejoría de la creatinina sérica, pero no a su valor basal, más una disminución de 50%, por lo menos en el IP/C basal. Si la proteinuria fuese de rango nefrótico (IP/C >3 mg/mg), se requeriría una reducción mayor al 50%, siempre con un IP/C resultante menor a 3 mg/mg.²

-Deterioro (expresa refractariedad al tratamiento): Aunque no hay una definición de deterioro de la nefritis lúpica que defina refractariedad al tratamiento que haya sido probada como una indicación para realizar el cambio en la terapia inicial, se suele utilizar ampliamente un aumento sostenido del 25% en la creatinina sérica.²

Correlación de la PU 24-h con el IP/C en pacientes pediátricos y adultos

Año	Autores	Características de la Población estudiada	PU 24-h Promedio	IP/C Promedio	Coefficiente de correlación
1983	Ginsberg y col. ¹⁵ Estados Unidos de América (EUA)	46 pacientes de 13 a 76 años, con enfermedades renales de los cuales 7 de ellos tenían insuficiencia renal, se midió el IP/C y la PU 24-h. 30 pacientes de 26 a 57 años, sanos con función renal normal, se midió el IP/C.	No se menciona	No se menciona	r = 0.9716
1984	Houser. ¹⁸ (EUA)	15 pacientes de 5 a 17 años de los cuáles: 4 tenían Lupus Eritematoso Sistémico, 3 con hematuria microscópica persistente, 1 con nefropatía diabética, 1 con glomerulonefritis membranoproliferativa, 1 con nefritis familiar y 1 con hipertensión arterial. Tres de estos pacientes con deterioro de la función renal, se midió el IP/C y la PU 24-h. 5 paciente adultos de 25 a 32 años, sanos con función renal normal, se midió el IP/C y la PU 24-h.	Mínimo y máximo de 15.4 - 8500 mg/m ² /día	Mínimo y máximo de 0.279 - 7.65 mg/mg	r = 0.987
1985	Abitbol y col. ¹⁹ (EUA)	47 pacientes con síndrome nefrótico con rango de edad de 19 meses a 16 años de los cuáles: 6 pacientes no respondieron a tratamiento con esteroides y presentaban en la biopsia renal esclerosis focal y segmentaria. Los pacientes restantes respondían al tratamiento con esteroides y presentaban en la biopsia renal cambios mínimos. Se obtuvieron 125 muestras para la medición del IP/C y la PU 24-h.	Mínimo y máximo de 2 mg - 32 g/m ² /día	Mínimo y máximo de 0.002 - 33 mg/mg	r = 0.57 y P <0.001

1988	Abitbol y col. ²⁰ (EUA)	64 pacientes con síndrome nefrótico y función renal normal de 18 meses a 16 años, de los cuáles se obtuvieron 145 recolecciones de orina de 24 horas y 150 muestras únicas de orina de los cuales: 12 pacientes con esclerosis focal y segmentaria, 29 con cambios mínimos y 23 pacientes corticosensibles, se midió el IP/C y la PU 24-h.	No se menciona	No se menciona	r = 0.97 y P < 0.001
1990	Yoshimoto y col. ²¹ (Japón)	44 pacientes de 4 a 16 años, con función renal normal, se midió el IP/C y la PU 24-h, de los cuáles: 29 tenían glomerulonefritis, 6 con síndrome nefrótico, 5 con síndrome nefrotico remitido y 4 sanos.	Mínimo y máximo de 0.02 - 16.8 g/m ² /día	Mínimo y máximo de 39.8 - 34615 mg/g	r = 0.984
1996	Abitbol y col. ²² (EUA)	93 pacientes con nefropatía por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), de 1 mes a 15 años de edad, se obtuvieron 143 muestras para medición del IP/C. 16 de estos pacientes proporcionaron 23 recolecciones de orina de 1-6 horas. 28 pacientes VIH negativos pero con síndrome nefrótico, con media de edad de 6.5 +/- 4.1 años, se midió el IP/C y la PU 24-h.	No se menciona	No se menciona	r = 0.97 y P < 0.0001
2003	Morgenstern y col. ²³ (EUA)	134 pacientes pediátricos sanos de 2 a 18 años con media de edad de 6.7 +/- 3.7 años. 150 pacientes evaluados en la clínica de nefrología pediátrica de la clínica mayo, con media de edad de 11,9 +/- 4 años. En ambos grupos se midió el IP/C y la PU 24-h.	No se menciona	0.07 +/- 0.12 mg/mg	r = 0.99 y P < 0.0001
2004	Agarwal y col. ²⁴ (India)	26 pacientes pediátricos menores de 12 años con síndrome nefrótico. Durante un periodo de 6 meses se obtuvieron 50 muestras para la medición del IP/C y PU 24-h	No se menciona	0.053 +/- 0.003 mg/mg	P < 0.001
2016	Hogan y col. ²⁷ (USA)	302 pacientes, de los cuáles 76 tenían edad menor de 18 años, se obtuvieron durante 6 meses 827 muestras para medición de IP/C Y PU 24-h. Todos los pacientes tenían biopsia renal de los cuales: 59 presentaban cambios mínimos, 92 esclerosis focal y segmentaria, 56 nefropatía membranosa, y 95 otros patrones histológicos. Fueron excluidos pacientes con diagnóstico de nefropatía diabética, nefropatía lúpica, vasculitis, síndrome de Alport, amiloidosis, glomerulopatía monoclonal y antecedente de trasplante de órgano sólido. 90 pacientes tenían como tratamiento de base esteroides y 106 pacientes con antecedente de haber recibido en algún momento tratamiento con esteroides. Se obtuvieron 827 muestras para la medición del IP/C en muestra única de orina y en orina de 24 h, así como PU 24-h.	Pacientes adultos: 0- 31.3 g/día Pacientes pediátricos: mínimo y máximo de 0 - 16.9 g/día	Pacientes adultos: 0 - 33.1 mg/mg (orina de 24-h) Pacientes adultos: 0 - 39.7 mg/mg (muestra única de orina) Pacientes pediátricos: mínimo y máximo de 0 - 13.7 mg/mg (orina de 24-h) Pacientes pediátricos: mínimo y máximo de 0 - 25.5 mg/mg (muestra única de orina)	Pacientes adultos: r = 0.79 r = 0.84 Pacientes pediátricos: r = 0.60 r = 0.67

2019	Singh y col. ²⁸ (India)	40 pacientes pediátricos con síndrome nefrótico de 1.5 a 12 años con media de 6.31 +/- 2.99 años, de los cuáles: 15 pacientes solamente habían presentado un primer episodio de síndrome nefrótico, 5 pacientes ya habían presentado una recaída, 9 pacientes con 2 recaídas, 4 pacientes con 3 recaídas, 3 pacientes con 4 recaídas y 4 pacientes con 5 recaídas. Después de 3 semanas 7 de 19 pacientes aún no presentaban remisión del síndrome nefrótico. En ambos grupos se midió el IP/C y la PU 24-h.	80.87 +/- 37.25 mg/m ² /h 48.28 +/- 5.43 mg/m ² /h	5.32 +/- 3.08 mg/mg 3.37 +/- 0.71 mg/mg	r = 0.833 P < 0.01
------	---------------------------------------	--	---	--	-----------------------

En la tabla se describen 10 artículos publicados entre 1983 y 2019 que determinaron la correlación entre el IP/C y la PU 24-h, principalmente en pacientes pediátricos con algún tipo de glomerulopatía. En 8 de los 10 estudios existe una correlación alta entre el IP/C y la PU 24-h ($r = 0.79$ a 0.99), sin embargo, existen algunos aspectos que vale la pena señalar. El primero es que los datos cuantitativos específicos de la cantidad de proteinuria medidos simultáneamente por el IP/C y la PU 24-h se describen solamente en 5 de los 10 estudios.^(18,19,21,27,28)

El segundo es sobre los criterios de selección; solo en un estudio se indica las condiciones clínicas de los pacientes evaluados, es decir, si estaban en recaída o no. El tercero es el relacionado con el análisis estadístico; los estudios que tuvieron una menor correlación fueron 3,^(18,19,28) se observa que eran los estudios con pacientes con mayor cantidad de proteinuria, de los cuales el de menor correlación de todos fue el de Abitbol y col, del año de 1985,¹⁸ los pacientes incluidos en este estudio tuvieron la proteinuria más alta comparada con el resto de los estudios.

Las particularidades de algunos estudios se mencionan a continuación:

Los rangos normales de la excreción de proteínas en orina en niños se establecieron entre 1970 y 1980. Sin embargo uno de los primeros estudios relevantes fue el realizado por Ginsberg y col en 1983, quienes tuvieron como objetivo analizar la correlación del IP/C con la PU 24-h en muestras tomadas en

diferentes períodos durante el día. Para tal fin se obtuvo una muestra de orina de 24 horas la cual dividió a los pacientes en 5 grupos dependiendo del período de recolección (grupo A: muestras obtenidas después de la primera micción de la mañana; grupo B: muestras obtenidas después de la muestra A y antes de las 12:00 a.m.; grupo C: muestras obtenidas entre 12:00 a.m. y 6:00 p.m.; grupo D: muestras obtenidas de las 6:00 p.m. a las 12:00 p.m. y grupo E: muestras tomadas después de las 12:00 p.m. tomando en cuenta la primera micción de la mañana), la correlación entre la PU 24-h y el IP/C fue de 0.78 y 0.83 en los grupos A y E; esta correlación fue más alta para las muestras obtenidas durante el día (0.96, 0.93 y 0.94, respectivamente, para los grupos B,C y D). Esto sugiere que la excreción de proteínas es diferente en el transcurso de día debido a la postura que se adopta con las actividades diarias. También se observó que aquellos pacientes con excreción de más de 3.5 g de proteínas en 24 horas por 1.73 m² también tenían un IP/C de 3.5 (mg/mg) y aquellos pacientes con excreción de menos 0.2 g de proteínas en 24 horas por 1.73 m² también tenían un índice IP/C de 0.2 (mg/mg). Otro aspecto relevante de este estudio es que se menciona la importancia de la excreción de creatinina, la cual varía según el sexo, la edad y estado nutricional, lo que podría llevar a una inadecuada interpretación del IP/C.¹⁵

Por su parte Houser y col en 1984 corroboraron tanto en pacientes adultos como en niños, una correlación alta entre el IP/C con la PU 24-h (mg/m²/día) mediante una ecuación de regresión lineal ($y = 1.02 x - 0.20$, $r = 0.987$), obtuvieron un coeficiente de correlación de $r = 0.986$ entre el IP/C con la PU 24-h (mg/día), un coeficiente de correlación de $r = 0.972$ entre el IP/C con la PU 24-h (mg/día), un coeficiente de correlación de $r = 0.981$ entre el IP/C con la PU 24-h (mg/m²/h). Por lo que concluyeron que la excreción de proteínas en niños basado en la superficie de área corporal, es óptima para este grupo etario. Todos los pacientes con síndrome nefrótico tenían una excreción de proteínas >1 g/m²/h, por lo que se convierte en uno de los primeros estudios que determina el valor del IP/C para estimar la excreción de proteínas en rango nefrótico en niños, el cual fue en este estudio de >1500 µg/mg de creatinina.¹⁸

Otro estudio relevante fue el realizado por Abitbol y col en 1988, quienes estudiaron 64 niños con síndrome nefrótico, encontrando un coeficiente de correlación alto entre el IP/C con la PU 24-h, con una ecuación de regresión lineal de $y = x + 0.2$, observándose límites de confianza del IP/C de $< 0.1 \text{ g/m}^2/\text{día}$ para determinar proteinuria fisiológica y de $> 1 \text{ g/m}^2/\text{día}$ para determinar proteinuria nefrótica.²⁰

En 1990 Yoshimoto y col, realizaron mediciones del IP/C durante todo el día, así como la medición de la PU 24-h. Encontraron una mayor correlación para las muestras de orina de la mañana en comparación con las muestras del resto del día, esta correlación fue analizada con una ecuación de regresión lineal y con datos transformados logarítmicamente con $(y = 1.04x + 1.47, r = 0.984)$. La excreción de creatinina fue más elevada en niños que en niñas con una media de $19.2 \pm 4.85 \text{ mg/kg/día}$ y $16.3 \pm 2.89 \text{ mg/kg/día}$ respectivamente, no observaron ningún efecto significativo en el resultado de IP/C modificable con la excreción de creatinina. El IP/C fue más bajo en las muestras obtenidas en la mañana respecto a las del resto del día, lo que reflejaría la actividad realizada en posición vertical, aún así se observó una alta correlación entre el IP/C con la PU 24-h en muestras tomadas en diferentes períodos del día.²¹

Abitbol y col estudiaron a pacientes pediátricos con nefropatía causada por infección por el virus de inmunodeficiencia humana y 28 pacientes con síndrome nefrótico en un período de 1986 a 1994. Encontraron un coeficiente de correlación alto del IP/C con la PU 24-h, analizado con regresión lineal y con datos transformados logarítmicamente. La media de excreción de creatinina fue de $15 \pm 9 \text{ mg/kg/día}$, el índice de masa corporal de los pacientes (IMC) se correlacionó moderadamente con la excreción de creatinina ($r = 0.52, n = 93, p < 0.0001$), lo que podría explicar que en este estudio se utilizará una fórmula de regresión lineal diferente al resto de la población con más excreción de creatinina.²²

En el 2003 Morgenstern y col, estudiaron a pacientes pediátricos evaluados en la clínica de Nefrología Pediátrica de la Clínica Mayo, se midió el IP/C y la PU 24-h. Utilizaron el coeficiente de correlación de Spearman y encontraron una correlación moderada en el grupo de los pacientes sanos, con un coeficiente de correlación media de $r = 0.35$ y $p < 0.0001$ y un coeficiente de correlación alto para el grupo de pacientes evaluados en la clínica de Nefrología Pediátrica.²³

Agarwal y col, en el 2004 analizaron la correlación del IP/C con la PU 24-h, en pacientes pediátricos menores de 12 años con síndrome nefrótico. Las muestras se dividieron en tres grupos según la medición de PU 24-h en: $< 4 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$, $4 - 40 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$ y $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$ y en otros tres grupos según la medición del IP/C en: < 0.2 , $0.2-3.5$ y > 3.5 . Encontraron que el 80% de las muestras con IP/C $> 3.5 \text{ mg/mg}$ correlacionaban con niveles de proteinuria de $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$, que el 91% de las muestras con IP/C $< 0.2 \text{ mg/mg}$ correlacionaban con niveles de proteinuria $< 4 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$, lo cual fue estadísticamente significativo con $P < 0.001$.²⁴

En 2006 Mori y col estudiaron factores como el género, el peso, superficie corporal y la excreción de creatinina tienen una influencia en el resultado del IP/C. Incluyeron en su estudio a 124 pacientes en un rango de edad de 2 a 19 años (79 niños y 45 niñas), de los cuáles: 50 tenían enfermedades glomerulares, 31 anomalías congénitas del tracto urinario, 17 con síndrome nefrótico corticosensibles, 11 con enfermedades congénitas renales, 8 con enfermedades tubulointersticial, 4 con infección del tracto urinario y 3 con proteinuria ortostática. Se midió la excreción de creatinina por hora, la excreción de proteínas por área de superficie corporal por hora, así como el IP/C. Encontraron una media de PU 24-h de $37.7 \pm 117.9 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ con un mínimo y un máximo de $1.5 - 1049.6 \text{ mg/m}^2/\text{h}$, una media del IP/C de $0.641 \pm 1.875 \text{ mg/mg}$ con un mínimo y máximo de $0.025-14.481 \text{ mg/mg}$. Se analizó cada factor que tuviera un efecto importante en la excreción de creatinina y por consiguiente en el IP/C, mediante el método de regresión lineal múltiple. La multicolinealidad entre variables independientes se evaluó utilizando el factor de inflación de varianza. Encontraron una correlación

muy alta de $R^2 = 0.944$ entre el IP/C con la PU 24-h ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{h}$). Demostraron que la excreción de creatinina urinaria depende del género y el área de superficie corporal. Por lo que la excreción de creatinina por área de superficie corporal fue tres veces más alta en niños con mayor tamaño corporal en comparación con niños de menor tamaño corporal. Este estudio no se menciona en la tabla.²⁵

Nagasako y col, en el 2007 analizaron la correlación del IP/C con la PU 24-h y la PU 24-h por área de superficie corporal ($\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$). Incluyeron en el estudio a 34 pacientes de 2-18 años, se obtuvieron 309 muestras para medir el IP/C y la PU 24-h. De los pacientes en estudio 13 tenían nefropatía por IgA, 8 con nefritis por púrpura de Henoch Schönlein, 6 con síndrome nefrótico, 2 con nefritis lúpica, 2 con nefropatía membranosa, 1 con nefropatía por enfermedad de membrana basal delgada, 1 con nefropatía de cambios mínimos y 1 con glomerulonefritis posestreptocócica. La correlación entre el IP/C con la PU 24-h y la PU 24-h por área de superficie corporal ($\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$), fue analizada por regresión lineal, y se utilizaron las curvas ROC para determinar el valor del IP/C en la primera orina de la mañana para estimar la PU 24-h por área de superficie corporal mayor de 0.5 y mayor de 1 $\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$. Encontraron una correlación moderada del IP/C en orina de la mañana con la PU 24-h ($\text{PU 24-h} = 0.438 \times \text{IP/C en la primera orina de la mañana} + 0.223$, $r^2 = 0.576$) y una correlación moderada entre el IP/C en la primera orina de la mañana y la PU 24-h por área de superficie corporal ($\text{PU 24-h por área de superficie corporal} = 0.39 \times \text{IP/C en la primera orina de la mañana} + 0.18$, $r^2 = 0.729$). El análisis de las curvas ROC demostró que el valor de corte del IP/C en la primera orina de la mañana para estimar 0.5 $\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ de proteinuria fue de ≥ 1 (eficiencia 88%, sensibilidad 85.8%, especificidad 90.1%; área bajo a curva ROC, 0.9223) y para estimar 1 $\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ fue de ≥ 2 (eficiencia 90.9%, sensibilidad 83.3%, especificidad 93.8%; área bajo a curva ROC, 0.9149). La fórmula de regresión para determinar la PU 24-h por área de superficie corporal es $= 0.405 \times \text{IP/C en la primera orina de la mañana} + 0.17$. Los valores del IP/C en la primera orina de la mañana de 0.8 y 2 fueron sustituidos con la fórmula previamente descrita para obtener valores de 0.5 y 1 $\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$. Por lo que concluyeron una

correlación moderada entre el IP/C en la primera orina de la mañana y la PU 24-h por superficie de área corporal. Este estudio tampoco se describe en la tabla.²⁶

En 2010 Brandt y col, estudiaron la variabilidad diurna de la excreción de proteínas relacionado con la edad, el sexo, el peso, el IMC y la edad puberal en 91 pacientes sanos de 6 a 19 años de edad, se excluyeron aquellos con temperatura $>37.9^{\circ}\text{C}$, enfermedades metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades hepáticas, enfermedades renales, infecciones en la vía urinaria y que no hayan tenido ejercicio intenso previo a la recolección de muestras urinarias. Se midió el IP/C en la primera orina de la mañana, y la PU 24-h dividida en dos muestras (de pie y decúbito). Se utilizó la prueba de t pareada para examinar la excreción de proteínas en grupos definidos por género, edad, etapa de Tanner y estado postural. La media de PU 24-h fue de $63.5 \pm 77 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h}$ o $95.1 \pm 117 \text{ mg}/24 \text{ h}$ y la media del IP/C fue de $0.10 \pm 0.12 \text{ mg/mg}$. El IP/C no incrementó con la edad, sin embargo fue más alto en niños que en niñas. Utilizando la correlación de Pearson se encontró un coeficiente de correlación de $r^2 = 0.96$ entre el IP/C y la PU 24-h (mg/mg/día). Se obtuvo un coeficiente de correlación de $r^2 = 0.96$ entre el IP/C y las PU 24-h ($\text{mg/m}^2/\text{h}$) en posición de pie y un coeficiente de correlación de $r^2 = 0.75$ en posición decúbito. En 18 pacientes se encontró proteinuria ortostática pero solo 3 de ellos tuvieron una PU 24-h en posición decúbito elevada ($4.1 - 5.5 \text{ mg/m}^2/\text{h}$). Se encontró relación de proteinuria ortostática en niños mayores de 10 años y con etapa de Tanner 4-5 y con IMC $>85\%$. Se concluye que el IP/C se puede utilizar para predecir la UP 24-h y que la excreción de proteínas es variable en niños sanos y que esta incrementa con la edad influenciado por el aumento de la masa corporal y el sexo, desapareciendo en niñas pero persistiendo en niños después de ajustarse por área de superficie corporal. Este estudio tampoco se describe en la tabla.⁸

En 2016 Hogan y col, analizaron la correlación entre la PU 24-h y el IP/C en pacientes pediátricos y adultos. Se utilizó la correlación de Pearson, obteniéndose un coeficiente de correlación moderada para paciente adultos y pacientes

pediátricos respectivamente. Con la ecuación de regresión lineal y datos transformados logarítmicamente se obtuvo un coeficiente de correlación alta para pacientes adultos y pacientes pediátricos respectivamente. Este estudio describe el tipo de tratamiento administrado durante la toma de las muestras.²⁷

Correlación de la PU 24-h con el eIP/C en pacientes pediátricos y adultos

Año	Autores	Características de la Población estudiada	PU 24-h Promedio	eIP/C Promedio	Coefficiente de correlación
2015	Chen y col. ²⁹ (EUA)	90 pacientes con enfermedad renal crónica (67 +/- 14.83 años) pero con tasa de filtración glomerular estable durante al menos 3 meses previos al estudio así como excreción de proteínas mayor a 100 mg al día. Se midió la PU 24-h y el IP/C en muestra única de orina en 3 muestras diferentes (mañana, día y noche), la creatinuria diaria estimada (obtenida por la fórmula de Cockcroft-Gault) que después se multiplicó por el IP/C, para obtener el eIP/C.	No se menciona	1.1459 +/- 0.3991 g/día, en pacientes con creatinuria ≤0.8 g/día. 0.9768 +/- 0.4473 g/día, en pacientes con creatinuria ≥1.2 g/día. 0.9695 +/- 0.3398 g/día, en pacientes con creatinuria >0.8 - <1.2 g/día.	r ² = 0.930 (muestra de día) r ² = 0.984 (muestra de noche) r ² = 0.963 (muestra de noche)
2017	Yang y col. ¹⁰ República de Corea	442 pacientes con rango de edad de 1-17 años (9 +/- 3.3 años), 167 paciente con diferentes grados de proteinuria y 275 pacientes sin proteinuria, todos los pacientes con función renal normal. Se midió la PU 24-h y el IP/C en muestra única de orina, la creatinuria diaria estimada (obtenida por la fórmula de Cockcroft-Gault, Ghazali-Barratt y Hellerstein) que después se multiplicó por el IP/C, para obtener el eIP/C.	17.9 +/- 56.4 mg/m ² /h	Fórmula de Cockcroft-Gault: 0.066 +/- 1.289 g/día Fórmula Ghazali-Barratt: 0.143 +/- 1.428 g/día Fórmula Hellerstein: 0.154 +/- 1.431 g/día	r = 0.735 r = 0.710 r = 0.722

En estos dos estudios los autores tomaron en cuenta que la excreción baja y alta de creatinina urinaria podría modificar el resultado del IP/C, incluso llegar a hacer el doble o la mitad que la PU 24-h. Como ya es conocido la excreción de creatinina urinaria tiene una variabilidad individual que dependerá del estado nutricional,

peso, edad, género y función renal. Por lo que los autores de estos dos estudios decidieron estimar la excreción de creatinina por medio de 3 fórmulas ya establecidas tanto para adultos como para pacientes pediátricos, para después multiplicar el resultado por el IPC y obtener el eIP/C, que nos dará la estimación de PU 24-h en (g/día). En el primer estudio se examinó las fluctuaciones circadianas del IP/C en pacientes adultos con enfermedad renal crónica (ERC), así como la exactitud del eIP/C para predecir la PU 24-h. En el segundo estudio se incluyeron pacientes pediátricos con diferentes glomerulopatías con adecuada función renal, se analizaron tres formulas para estimar la excreción de creatinina urinaria tanto para adultos (Cockcroft-Gault) como para niños (Ghazali-Barralt y Hellerstein), para después calcular el eIP/C y por ultimo analizaron la exactitud del eIP/C para estimar la PU 24-h. En ambos estudios se encontro una correlación alta entre el eIP/C y la PU 24-h, sin embargo en el primer estudio la correlación fue mayor, probablemente a que los pacientes tenían más excreción de creatinina urinaria por ser pacientes adultos y tener ERC, y en el segundo estudio los pacientes tenían menor excreción de creatinina urinaria por ser pacientes pediátricos y tener adecuada función renal, por lo que podriamos inferir que entre más excreción de creatinina urinaria se tenga mejor será la correlación entre la eIP/C y la PU 24-h, sin embargo no hay más estudios que corroboren esta afirmación. Ambos estudios recomiendan el eIP/C más que el IP/C para estimar la PU 24-h tanto en pacientes pediátricos como en adultos.

Planteamiento del problema

La evaluación del diagnóstico y seguimiento de los pacientes con síndrome nefrótico y otras glomerulopatías se realiza con la cuantificación de proteinuria. La excreción urinaria de proteínas presentan una excreción variable a lo largo del día; por ello clásicamente se ha considerado la PU 24-h como el método de referencia para su cuantificación, sin embargo debido a que la recolección de orina de 24 horas resulta ser difícil de obtener y no siempre se realiza adecuadamente, sobre todo en pacientes pediátricos, es poco confiable el resultado de la cuantificación de la PU 24-h, por lo que se utiliza el IP/C en muestra única de orina, para estimar la excreción de proteínas, debido a que es más factible la obtención de la muestra y más fiable el resultado.

Aunque exista una variación de la excreción de proteínas durante el día, si hay una adecuada función renal, esta excreción será constante sobre todo en posición decúbito, por lo que el IP/C es preferible medirlo en una muestra de orina obtenida en la mañana, aunque es válido medirlo en una muestra aleatoria durante el día.

Se ha estudiado la correlación del IP/C con la PU 24-h y se ha comprobando que existe una alta correlación entre estas dos mediciones, tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos, en diferentes situaciones clínicas, por lo que en la actualidad el IP/C ha reemplazado a la PU 24-h para el diagnóstico y seguimiento de algunas glomerulopatías sobre todo en pacientes adultos. Esta correlación presenta variación entre los estudios, observándose una menor correlación a mayor excreción de proteínas. Por tal motivo aún en la actualidad no se considera al IP/C como método de rutina para la medición de la proteinuria.

El eIP/C toma en cuenta la excreción de creatinina estimada en 24 horas, por lo que sería más exacto para estimar la PU 24-h, además de que se descartaría la probable alteración debido a la variabilidad individual de la excreción de creatinina.

Preguntas de investigación

1. ¿Cuál es la correlación de la PU 24-h con el IP/C, en pacientes pediátricos con glomerulopatías?
2. ¿Cuál es la correlación de la PU 24-h con el eIP/C, en pacientes pediátricos con glomerulopatías?

Objetivos

1. Determinar la correlación del IP/C con la PU 24-h, en pacientes pediátricos con glomerulopatías en el período de enero 2017 a septiembre 2019 en la UMAE Hospital de Pediatría de CMN siglo XXI.
2. Determinar la correlación del eIP/C con la PU 24-h, en pacientes pediátricos con glomerulopatías en el período de enero 2017 a septiembre 2019 en la UMAE Hospital de Pediatría de CMN siglo XXI.

Hipótesis

1. Existe una correlación mayor que $r = 0.6$ entre la PU 24-h y el IP/C en pacientes pediátricos con glomerulopatías.
2. Existe una correlación alta de $r = 0.7$ a 0.98 de la PU-24 h con el eIP/C en pacientes pediátricos con glomerulopatías.

Justificación

La evaluación de los pacientes con sospecha, diagnóstico y vigilancia de glomerulopatía incluye la determinación de proteinuria. Por lo que la realización de este estudio es importante, debido a que de corroborar la correlación de la PU 24-h con el IP/C en pacientes pediátricos con glomerulopatías, se podría sustituir la medición de la PU 24-h con el IP/C en determinadas etapas del tratamiento, y aunque ya existan varios estudios que analizan esta correlación, este estudio tendrá la oportunidad de describir los valores absolutos de los diferentes métodos de medición de proteinuria y la etapa de tratamiento de cada paciente al momento de la medición, información que han omitido el resto de los estudios. Dicha información será de utilidad para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas, sobre todo en aquellos pacientes que se encuentran en remisión parcial y en vigilancia.

Debido a que la excreción de creatinina es variable en cada paciente y por ende esta variabilidad podría afectar el resultado del IP/C, es que se debería empezar a utilizar el eIP/C para estimar la PU 24-h, sin embargo al no existir suficientes estudios que validen esta afirmación, sobre todo en pacientes pediátricos, es por lo que consideramos este estudio trascendente, lo que podría contribuir a que se realicen más estudios en poblaciones con diferentes diagnósticos, que requieran la medición de proteinuria para su seguimiento, para entonces así validar la medición del eIP/C y poderlo sustituir por el IP/C e incluso la PU 24-h. Además de lo anterior, se podrían disminuir costos, al ya no ser necesario la medición de la PU 24-h, sobre todo en pacientes pediátricos que se sabe es un proceso poco factible y en el que se comenten errores en el proceso de recolección y que finalmente en ciertas etapas del tratamiento se invalida el resultado de la PU 24-h.

Material y métodos

Lugar de estudio

Servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

Diseño: Observacional, transversal, analítico y retrospectivo.

Población de estudio

Pacientes pediátricos con glomerulopatías atendidos en el período de enero 2017 a septiembre 2019, en la clínica de glomerulopatías de la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 2 años y menores de 16 años 10 meses de edad.
2. Masculinos y femeninos.
3. Pacientes con glomerulopatías, tales como: síndrome nefrótico, nefropatía por IgA, nefritis por púrpura de Henoch-Schönlein, nefritis lúpica, glomerulonefritis postinfecciosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulonefritis membranosa, nefropatía por C1Q, glomeruloesclerosis familiar y síndrome de Alport.
4. Pacientes con recién diagnóstico de glomerulopatía, en seguimiento y en vigilancia con ó sin tratamiento.
5. Que tengan tanto la medición de proteínas y creatinina en orina de 24 horas, así como medición de creatinina plasmática.
6. Con peso y talla referidos al momento de la medición.

Criterios de exclusión

- Pacientes sin una recolección adecuada de orina de 24 horas, evaluada como creatinuria entre 15 y 20 mg/kg/día.
- Pacientes con tasa de filtración glomerular menor a 60 ml/min/1.73 m².
- Pacientes que no cuenten con los datos completos en el expediente.

Tipo de muestra

No probabilístico de casos consecutivos.

Tamaño de muestra

Se estudiarán al menos 50 pacientes. El cálculo se obtuvo con el paquete estadístico EPIDAT 4.0, bajo los siguientes supuestos; coeficiente de correlación: 0.50, nivel confianza: 99%, poder: 90%.

Variables del estudio

Independientes				
Variab	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Índice proteína/creatinina (IP/C)	Resultado de la división de proteína entre creatinina urinaria en una muestra única de orina.	En menores de 2 años es normal <0.5 mg/mg y en mayores de 2 años es normal <0.2. En menores de 2 años es significativo de 0.5 - 1 mg/mg y en mayores de 2 años es significativo de 0.2-1 mg/mg. Independientemente de la edad es en rango nefrótico mayor a 2 mg/mg.	Cuantitativa continua	-Normal -Significativo -Rango nefrótico
Proteinuria en orina de 24 horas (PU 24-h)	Cantidad de proteínas excretadas por vía renal, medidas en recolección de orina de 24 horas.	El resultado es normal cuando es <4 mg/m ² /h, significativo cuando se encuentra en el rango de 4 - 39 mg/m ² /h y en rango nefrótico cuando es ≥40 mg/m ² /h.	Cuantitativa continua	-Normal -Significativo -Rango nefrótico
Índice proteína/creatinina multiplicado por la creatinuria diaria estimada (eIP/C)	Resultado de la multiplicación del IP/C por la creatinuria diaria estimada, la cual se obtiene mediante las fórmulas de Cockcroft-Gault, Ghazali-Barrat y Hellerstein.	El resultado de proteínas excretadas en 24 horas. Dicho resultado podría dividirse entre 24 horas y después entre la superficie corporal, así tendríamos que el resultado es normal cuando es <4 mg/m ² /h, significativo cuando se encuentra en el rango de 4 - 39 mg/m ² /h y en rango nefrótico cuando es ≥40 mg/m ² /h.	Cuantitativa continua	-Normal -Significativo -Rango nefrótico

Universales				
Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Años de vida cumplidos, documentada en el expediente clínico al momento de la evaluación.	Cuantitativa Discreta	-Años cumplidos
Etapa de tratamiento al momento de la medición	Fases de un tratamiento que son el conjunto de medios de cualquier tipo: quirúrgicos, fisiológicos, farmacológicos, etc. Con el objetivo de curar los síntomas de una enfermedad.	Dependerá del tipo de glomerulopatía. En general pueden recibir esteroides ciclofosfamida, mofetil micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, rituximab, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II, según sea el caso.	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Con tratamiento -Sin tratamiento
Tipo de glomerulopatía	Conjunto de enfermedades que afectan la estructura y función del glomérulo renal.	Etiología de la glomerulopatía, documentada en el expediente clínico al momento de la evaluación.	Cualitativa Nominal Politémica	1. Sin biopsia renal: -Síndrome nefrótico <ul style="list-style-type: none"> • corticosensible • corticodependiente • corticorresistente -Nefropatía por IgA -Nefritis por púrpura de Henoch, -Nefritis lúpica -Síndrome de Alport -Glomeruloesclerosis familiar -Nefropatía por C1Q -Glomerulonefritis postinfecciosa -Síndrome de Alport -Poliangeítis microscópica -Glomerulonefritis rápidamente progresiva 2. Con biopsia renal: -Alteraciones glomerulares mínimas -Esclerosis focal y segmentaria -Patrón membranoso -Proliferación mesangial -Proliferación extracapilar -Patrón membranoproliferativo -Alteraciones estructurales de la membrana basal -Glomeruloesclerosis global
Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.	Sexo del paciente, documentado en el expediente clínico al momento de la evaluación.	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Hombre -Mujer

<p>Tiempo de evolución al momento de la evaluación</p>	<p>1. Recaída: aparición de proteinuria en rango nefrótico con o sin tratamiento.³⁰</p> <p>2. Remisión completa: descenso de la proteinuria a valores normales, con tratamiento.³⁰</p> <p>3. Remisión parcial: descenso de la proteinuria en rango significativo con o sin tratamiento.³⁰</p> <p>4. Vigilancia: descenso de la proteinuria a niveles normales, sin tratamiento.³⁰</p>	<p>1. Recaída: PU 24-h ≥ 40 mg/m²/h o IP/C ≥ 2 mg/mg, con o sin tratamiento.³⁰</p> <p>2. Remisión completa: PU 24-h < 4 mg/m²/h o IP/C < 0.2 mg/mg, con tratamiento.³⁰</p> <p>3. Remisión parcial: PU 24-h de 4 - < 40 mg/m²/h o IP/C 0.2 - < 2 mg/mg, con o sin tratamiento.³⁰</p> <p>4. Vigilancia: PU 24-h < 4 mg/m²/h o IP/C < 0.2 mg/mg, sin tratamiento.³⁰</p>	<p>Cualitativa Nominal Politómica</p>	<p>-Recaída -Remisión completa -Remisión parcial -Vigilancia</p>
<p>Etapas de tratamiento al momento de la medición</p>	<p>Fases de un tratamiento que son el conjunto de medios de cualquier tipo: quirúrgicos, fisiológicos, farmacológicos, etc. Con el objetivo de curar los síntomas de una enfermedad.³⁰</p>	<p>Dependerá del tipo de glomerulopatía. En general pueden recibir ciclofosfamida, mofetil micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, rituximab, esteroides, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II, según sea el caso.³⁰</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>	<p>-Con tratamiento -Sin tratamiento</p>

Descripción general del estudio

1. El protocolo fue sometido a evaluación y aprobación por parte del Comité local de investigación y ética de la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.
2. Se revisó el control e informe de consulta externa del servicio de Nefrología y se identificaron a los pacientes atendidos en la clínica de glomerulopatías del período comprendido de enero a mayo del 2019.
3. De los expedientes electrónicos de cada paciente, se revisaron todas las consultas que tuvieron durante el período de enero 2017 a septiembre 2019 y que cumplieron los criterios de selección, por lo que cada paciente tuvo más de una medición.

4. De cada consulta se identificó: la edad, el peso, la talla, diagnóstico, la variedad histológica en caso de la realización de biopsia renal, volumen urinario, proteínas y creatinina en orina, así como creatinina plasmática.

5. A partir de los datos de cada medición se calculó lo siguiente:

a) **PU 24-h:** $(\text{proteína en orina en mg/dL}) \times (\text{volumen urinario en ml}) / (100) / (24) / (\text{superficie corporal}) = \text{mg/m}^2/\text{h}$.

b) **IP/C:** $(\text{proteína en orina en mg/dL}) / (\text{creatinina en orina en mg/dL}) = (\text{mg/mg})$.

c) **eIP/C:** el IP/C se multiplicará por el resultado de la creatinuria diaria obtenida mediante las tres ecuaciones descritas para cuantificar la creatinuria diaria estimada (ver anexos). Este resultado se divide entre 24 y por último entre la superficie corporal para darnos un resultado de $= \text{mg/m}^2/\text{h}$.

6. Al concluir la recolección de datos, se realizó el análisis de los resultados.

7. Se elaboró el documento final.

Análisis estadístico

Análisis descriptivo

Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias simples y porcentajes; las variables cuantitativas con mediana como medida de tendencia central, así como valores mínimo y máximo, debido al tipo de distribución de los datos obtenidos.

Análisis inferencial

1. Se realizó la correlación del IP/C y eIP/C con la PU 24-h mediante el coeficiente de correlación de Spearman, debido a la distribución de los datos obtenidos.

2. En un sub-análisis, se obtuvo la correlación del IP/C y eIP/C al dividir las muestras urinarias en tres grupos, de acuerdo con la excreción de proteínas en: $<4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$, $4 - <40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ y $\geq 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$, respectivamente.

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 23.0.

Aspectos éticos

La presente tesis se apega a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

Riesgo de la investigación

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, el estudio se consideró sin riesgo, ya que solamente se revisaron los expedientes clínicos.

Estudio en población vulnerable

No existió población vulnerable en el presente estudio, pues solo se procedió a la revisión de expedientes clínicos.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad

Posibilidad de sustituir la PU 24-h con el IP/C y eIP/C y por consiguiente disminuir la indicación de la recolección de orina de 24 horas, que resulta ser incomoda en los pacientes pediátricos, así también se podrían disminuir costos a la institución.

Confidencialidad

Para conservar la privacidad y confidencialidad de los pacientes, la información se manejó en una base de datos, la cual se codificó para evitar que sean identificados y sólo los investigadores principales tuvieron acceso a esta información. De igual forma, en caso que los resultados del estudio sean publicados, los nombres de los participantes no serán divulgados.

Condiciones en las cuales se solicitará el consentimiento

No fue necesario el consentimiento y el asentimiento informado de los pacientes ni tutores en el presente estudio.

Forma de selección de los pacientes

Se revisaron expedientes clínicos electrónicos de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, durante el periodo de estudio establecido.

Aprobación del protocolo de investigación

El protocolo fue sometido a evaluación y aprobación por parte del Comité Local de Investigación y Ética de la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

Factibilidad

El estudio fue factible dado que conto con los siguientes recursos:

Recursos humanos: médico residente y tutores.

Recursos materiales: hoja de recolección de datos (ver anexos), laptop.

Recurso financieros: no se requirieron.

Cronograma de actividades

	Julio a Noviembre 2019	Diciembre 2019	Diciembre 2019	Diciembre 2019	Enero 2020	Noviembre 2020
Elaboración de protocolo						
Autorización del proyecto						
Recolección de datos						
Análisis de la información						
Redacción de tesis						
Presentación de examen de grado						

Resultados

A partir de los registros de los pacientes atendidos en la consulta externa de la clínica de glomerulopatías del servicio de Nefrología, de enero a marzo del 2019, se obtuvieron los pacientes elegibles al estudio. De cada uno de estos pacientes se examinó el expediente clínico electrónico para identificar los datos de las consultas realizadas entre enero del 2017 y septiembre del 2019. De esta forma, cada paciente pudo tener más de una muestra urinaria para la medición de la PU 24-h y el IP/C, así como los datos necesarios para el cálculo del eIP/C.

Como se muestra en la Figura 1, se revisaron los expedientes de 94 pacientes con 595 muestras urinarias. Sin embargo, el total de muestras de 20 pacientes se tuvieron que descartar por inadecuada recolección, mientras también se excluyeron las muestras de seis pacientes por no tener diagnóstico de glomerulopatía al momento de la evaluación. De esta forma, el análisis se realizó de 176 muestras urinarias de 68 pacientes, de los cuales ninguno tenía insuficiencia renal.

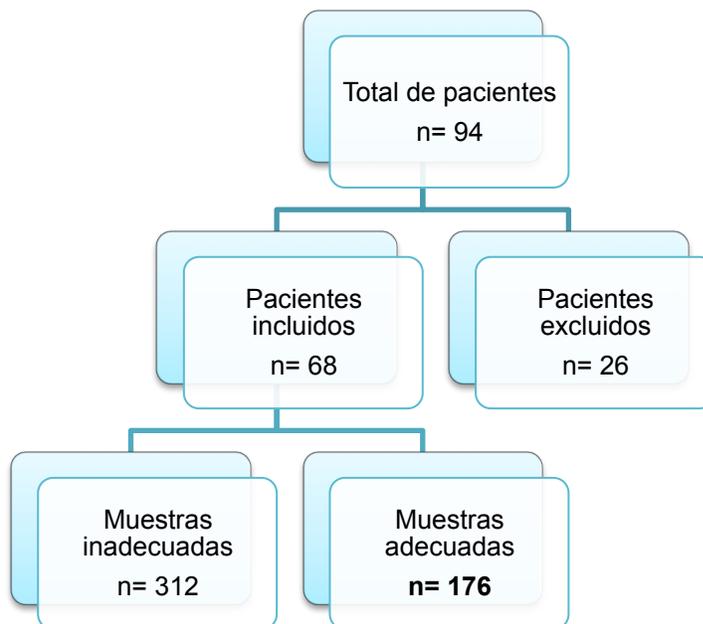


Fig. 1 Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

En la Tabla 1 se describe el total de muestras urinarias analizadas por paciente. La mediana fue de dos muestras por paciente, pero hubo desde una y hasta ocho muestras urinarias.

Tabla 1.		Número de muestras urinarias analizadas por paciente	
Número de muestras	Número de pacientes	Total de muestras	%
1	23	23	34
2	19	38	28
3	12	36	18
4	2	8	3
5	5	25	7
6	4	24	6
7	2	14	3
8	1	8	1
Total	68	176	100

Características de los pacientes

De los 68 pacientes incluidos, 39 fueron hombres (57%) y 29 mujeres (43%). En la Tabla 2, se observa que al momento del diagnóstico de glomerulopatía (aunque este no se haya realizado en el Hospital de Pediatría), la edad tuvo una variación de un año y hasta de 13 años, con una mediana de tres años. Mientras que la edad cuando se obtuvieron las muestras urinarias más recientes, tuvo un intervalo de dos a 16 años.

Tabla 2.		Características de los 68 pacientes con glomerulopatía	
Característica	Mediana	Mínimo y máximo	
Edad en años al diagnóstico	3	1 - 13	
Edad en años en primera muestra urinaria	8	2 - 16	
Edad en años de última muestra urinaria	9.5	2 - 16	
Tiempo de evolución de glomerulopatía en semanas	3	2 - 144	

Con respecto a la enfermedad, la mediana de tiempo de evolución al momento de la primera muestra evaluada tuvo una mediana de tres años un mes, pero hubo pacientes con 15 días de evolución como mínimo, siendo el máximo de 12 años dos meses. Por su parte, el tiempo de evolución cuando se identificó la última

muestra tuvo una variación de seis meses a 13 años, con una mediana de 4 años cuatro meses.

En la Tabla 3 se describe el tipo de síndrome nefrótico primario, de acuerdo con la respuesta al tratamiento con esteroides, siendo los principales: el corticorresistente (28%) y el corticosensible (25%). Además, entre los 57 pacientes que tenían biopsia renal, el patrón histopatológico más frecuente fue proliferación mesangial (n=24, 42.1%) y, en segundo lugar, la esclerosis focal y segmentaria (n=15, 26.3%).

Tipo de síndrome nefrótico y patrón histopatológico de 68 pacientes con glomerulopatía		
Tabla 3.	Pacientes	%
Diagnóstico		
Síndrome nefrótico primario		
Corticorresistente	19	27.9
Corticosensible	17	25.0
Corticodependiente	14	20.6
Nefropatía por IgA	9	13.2
Nefritis por púrpura de Henoch-Schönlein	4	5.9
Otras*	5	7.3
Patrón histopatológico (n = 57)**		
Proliferación mesangial	24	42.1
Esclerosis focal y segmentaria	15	26.3
Cambios mínimos	14	24.6
Proliferación extracapilar	3	7.0
Membranoproliferativo	1	1.7
*Glomerulosclerosis familiar (n = 1), nefropatía C1Q (n = 1), síndrome de Alport (n = 1), glomerulonefritis membranoproliferativa (n = 1), glomerulonefritis rápidamente progresiva (n = 1).		
** En 11 pacientes no se realizó biopsia renal		

Características de las muestras urinarias

En la Tabla 4 se describen las 176 muestras urinarias, tomando en cuenta la etapa evolutiva de la glomerulopatía de cada uno de los pacientes. Como se observa, la mayoría fueron muestras de pacientes que estaban recibiendo tratamiento (n = 131, 74.4%), del total de las muestras la mayoría se encontraba en remisión parcial (n = 61, 35%) o remisión completa (n = 53, 30%).

Tabla 4. Etapa de evolución de los pacientes al momento de la evaluación				
Etapa de evolución*	Muestras		Total	%
	Con tratamiento	Sin tratamiento		
Remisión parcial	46	15	61	35
Remisión completa	53	0	53	30
Recaída	32	0	32	18
Vigilancia	NA**	30	30	17
Total	131	45	176	100

*Remisión parcial: descenso de la proteinuria en rango significativo con o sin tratamiento. Remisión completa: descenso de la proteinuria a valores normales, con tratamiento. Recaída: aparición de proteinuria en rango nefrótico con o sin tratamiento. Vigilancia: descenso de la proteinuria a niveles normales, sin tratamiento.³⁰

La Tabla 5 muestra los valores obtenidos de proteinuria por los cinco diferentes métodos de estimación cuantitativa, separados por proteinuria global y de acuerdo con la superficie corporal. Se puede observar que, por superficie corporal, los valores de PU 24-h y eIP/C son aproximadamente similares con las fórmulas de Ghazali-Barratt y Hellerstein, pero son mayores con la fórmula de Cockcroft-Gault. Tomando en cuenta las medianas de los métodos de estimación cuantitativa de la proteinuria en mg/24-h, podemos observar que todos los valores obtenidos son considerados como proteinuria normal, observándose valores similares con el eIP/C con las fórmulas de Ghazali-Barratt y Hellerstein y valores mayores utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault, al igual que en la proteinuria en mg/m²/h.

Tabla 5. Valores de proteinuria por diferentes métodos de estimación cuantitativa				
Método de estimación cuantitativa de proteinuria*	Proteinuria en (mg/m ² /h)		Proteinuria en (mg/24-h)	
	Valor normal**	Mediana (mínimo y máximo)	Valor normal**	Mediana (mínimo y máximo)
PU 24-h	<4 mg/m ² /h	4.17 (1.31 - 433.69)	<150 mg/24-h	98.12 (27 - 8500)
IP/C	<0.2 mg/mg	0.22 (0.05 - 27.39)	<0.2 mg/mg	0.22 (0.05 - 27.39)
eIP/C por fórmula de Cockcroft-Gault	<4 mg/m ² /h	6.17 (1.49 - 633.95)	<150 mg/24-h	137.29 (31.53 - 11118.25)
eIP/C por fórmula de Ghazali-Barratt	<4 mg/m ² /h	4.63 (1.29 - 456.75)	<150 mg/24-h	109.67 (24.32 - 9635.82)
eIP/C por fórmula de Hellerstein	<4 mg/m ² /h	4.45 (1.30 - 479.34)	<150 mg/24-h	106.44 (24.66 - 8982.84)

*PU 24-h (proteinuria en orina de 24 horas), IP/C (índice proteína/creatinina), eIP/C (índice proteína/creatinina corregido con creatinuria diaria estimada).
**Valor normal en niños mayores de 2 años.

Al correlacionar el IP/C y eIP/C con los valores de proteinuria de PU 24-h, se observó una correlación alta con cualquiera de los métodos de estimación cuantitativa utilizados, ya que el coeficiente de correlación mínimo fue de rho = 0.98 y el máximo de rho = 0.99 (Tabla 6), lo cual se observa también en los dispersogramas (Figura 2).

Tabla 6. Correlación de Spearman del IP/C y eIP/C* con la PU 24-h**		
Método de estimación cuantitativa de la proteinuria	Proteinuria estimada en mg/m ² /h	Proteinuria estimada en mg/24-h
IP/C (mg/mg)	0.98	0.98
eIP/C por fórmula de Cockcroft-Gault	0.98	0.98
eIP/C por fórmula de Ghazali-Barratt	0.98	0.98
eIP/C por fórmula de Hellerstein	0.99	0.99

*IP/C (índice proteína/creatinina), eIP/C (índice proteína/creatinina corregido con creatinuria diaria estimada).
 **PU 24-h (proteinuria en orina de 24 horas).

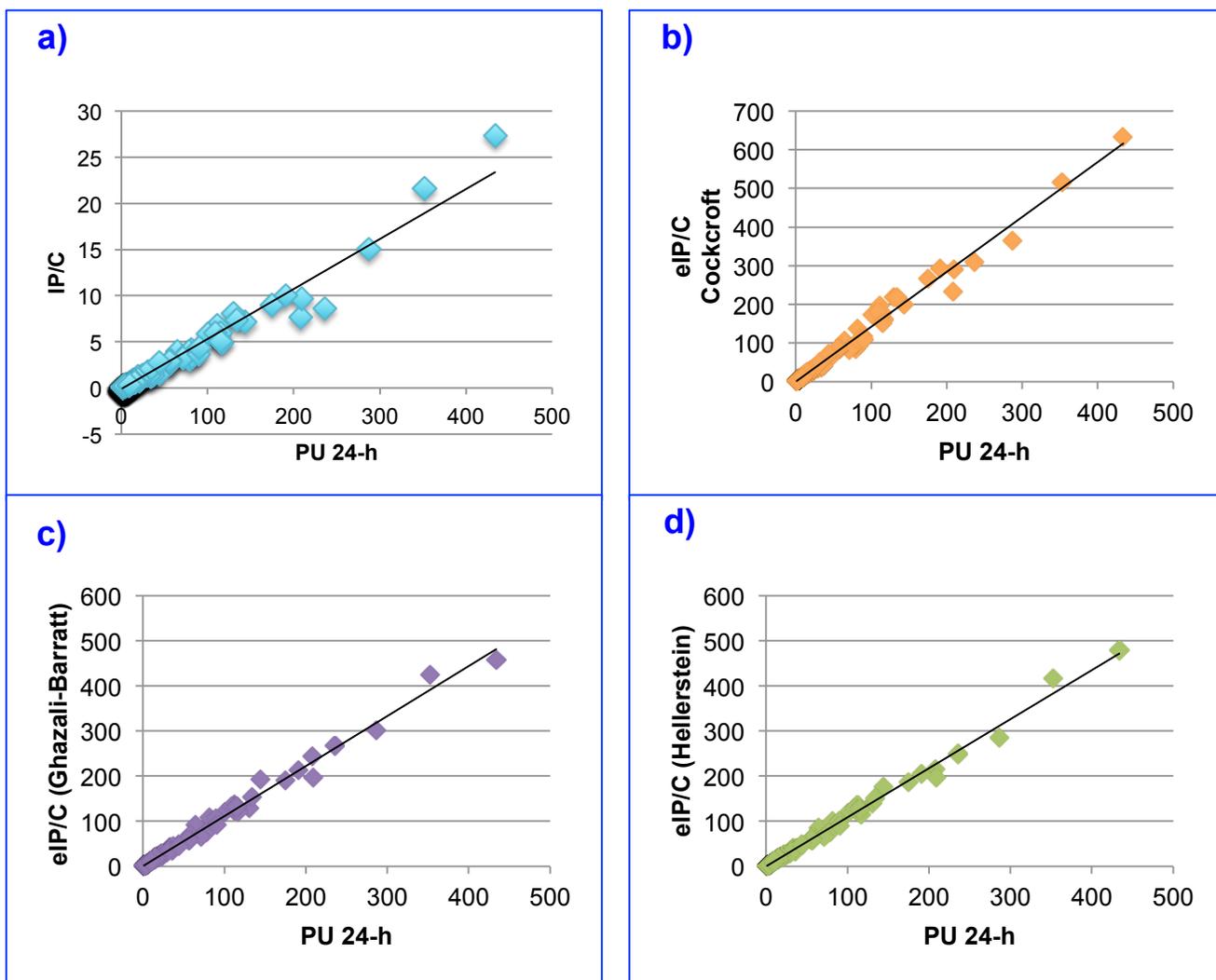


Fig. 2 Dispersogramas de la correlación del a) IP/C (índice proteína/creatinina) y el eIP/C (índice proteína/creatinina corregido con creatinuria diaria estimada b) por fórmula de Cockcroft-Gault, c) por fórmula de Ghazali-Barratt y d) por fórmula de Hellerstein con la PU 24-h (proteinuria en orina de 24 horas en mg/m²/h).

Cuando se analizaron los valores de proteinuria tomando en cuenta el criterio de excreción normal, significativa y nefrótica,² los coeficientes de correlación de Spearman fueron diferentes (Tabla 7). Como se puede observar en el subgrupo de proteinuria de <4 mg/m²/h, la correlación del IP/C y el eIP/C por fórmula de Cockcroft-Gault con la PU 24-h tuvieron un coeficiente de correlación menor en comparación con los otros métodos de estimación cuantitativa de la proteinuria para ese subgrupo: rho Spearman = 0.85 y 0.88, respectivamente. En cuanto al subgrupo de proteinuria de 4 - <40 mg/m²/h, el coeficiente más bajo fue el obtenido del eIP/C por fórmula de Ghazali-Barratt (rho Spearman = 0.89). Por último, en el subgrupo de proteinuria de ≥40 mg/m²/h, los coeficientes de correlación fueron muy similares.

Método de estimación de la proteinuria	Niveles de proteinuria		
	<4 mg/m ² /h (n = 83)	4 - <40 mg/m ² /h (n = 61)	≥40 mg/m ² /h (n = 32)
IP/C mg/mg	0.85	0.96	0.96
eIP/C por fórmula de Cockcroft-Gault (mg/m ² /h)	0.88	0.97	0.96
eIP/C por fórmula de Ghazali-Barratt (mg/m ² /h)	0.98	0.89	0.98
eIP/C por fórmula de Hellerstein (mg/m ² /h)	0.99	0.92	0.97

*IP/C (índice proteína/creatinina), eIP/C (índice proteína/creatinina corregido con creatinuria diaria estimada).
 **PU 24-h (proteinuria en orina de 24 horas).

En la tabla 8 se muestra la sensibilidad y especificidad para determinar proteinuria anormal por diferentes métodos de estimación cuantitativa, observamos que los métodos con mayor validez fueron el IPC y el eIP/C por fórmula de Hellerstein. Los métodos con menor validez fueron el eIP/C por fórmulas de Cockcroft-Gault y Ghazali-Barratt.

Método de estimación cuantitativa de la proteinuria**	Sensibilidad	Especificidad
IP/C	90.4%	97.8%
eIP/C por fórmula de Cockcroft-Gault	48.2%	100%
eIP/C por fórmula de Ghazali-Barratt	48.2%	98.9%
eIP/C por fórmula de Hellerstein	91.6%	100%

*Proteinuria ≥4 mg/m²/h
 **IP/C (índice proteína/creatinina), eIP/C (índice proteína/creatinina corregido con creatinuria diaria estimada).

En la Tabla 9 se observa la sensibilidad y especificidad para determinar proteinuria nefrótica por diferentes métodos de estimación cuantitativa, concluyendo que todos los métodos muestran validez, sin embargo el eIP/C por fórmula de Hellerstein obtuvo una sensibilidad y especificidad del 100%, respectivamente.

Tabla 9. Pruebas diagnósticas para determinar proteinuria nefrótica* por diferentes métodos de estimación cuantitativa		
Método de estimación cuantitativa de la proteinuria**	Sensibilidad	Especificidad
IP/C	96.9%	100%
eIP/C por fórmula de Cockcroft-Gault	100%	97.2%
eIP/C por fórmula de Ghazali-Barratt	100%	97.9%
eIP/C por fórmula de Hellerstein	100%	100%
*Proteinuria ≥ 40 mg/m ² /h		
**IP/C (índice proteína/creatinina), eIP/C (índice proteína/creatinina corregido con creatinuria diaria estimada).		

Discusión

La cuantificación de la excreción de proteínas en orina es importante para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades renales. La proteinuria se estima generalmente cuantitativamente midiéndola en una recolección urinaria de 24 horas, sin embargo, la medición adecuada depende de una completa recolección urinaria, pero en pacientes pediátricos sobre todo en aquéllos que no tienen adecuado control del esfínter urinario, la recolección urinaria suele ser difícil de realizar, al respecto en este estudio, se tuvieron que descartar 419 muestras de 595 (70.5%) analizadas debido a que la recolección urinaria no fue apropiada, es decir tenían una creatinuria anormal, por esta razón, se ha reemplazado la PU 24-h por el IP/C, ya que en pacientes con una tasa de filtrado glomerular normal, tanto la excreción de proteínas como la de creatinina se consideran constantes durante todo el día, por lo que el IP/C puede ser un reflejo muy cercano a la PU 24-h.¹⁰ Debido a que la excreción de creatinina depende del sexo, estado nutricional, volumen intravascular, edad y función renal, Ginsberg y col.¹⁵ fueron unos de los primeros en afirmar que el IP/C podría interpretarse de forma errónea debido a que tiene que tomar en cuenta las modificaciones de la excreción de creatinina antes mencionadas. Por lo anterior sería razonable utilizar ecuaciones que estimen la excreción de creatinina diaria, para obtener el eIP/C, el cuál debería de eliminar probables interpretaciones erróneas de la estimación de PU 24-h con el IP/C.

Por lo anterior el objetivo de este estudio fue evaluar la correlación del IP/C y el eIP/C por sus tres diferentes fórmulas con la PU 24-h, aunque fue importante describir algunas características tanto de la población así como de sus muestras urinarias.

De las 176 muestras urinarias analizadas, se observa que el 35% se encontraban en remisión parcial y 18% en recaída, es decir con algún grado de proteinuria anormal así como en rango nefrótico, solo el 30% de las muestras urinarias se encontraban en remisión completa y 17% en vigilancia, es decir con proteinuria normal. Infiriendo que este patrón se debe a que la población estudiada pertenece

a un hospital de referencia para las glomerulopatías en pacientes pediátricos en quienes la evolución clínica no suele ser la habitual.

De las investigaciones incluidas como referencia, en nueve de doce estudios los pacientes tenían algún tipo de glomerulopatía, de las cuáles el síndrome nefrótico fue el diagnóstico más frecuente, solo en tres de estos estudios se describió la respuesta a esteroides así como la biopsia renal^(19,20,27) y solo en uno se analizaron las recaídas en síndrome nefrótico,²⁷ todos fueron pacientes pediátricos. En dos estudios la población era tanto pediátrica como adulta y presentaban insuficiencia renal^(15,29) y solo en un estudio no se especificaba algún tipo de patología,¹⁰ en general podríamos decir que la población del este estudio se asemeja a la del resto de los estudios antes mencionados. En la mayoría de los estudios el nivel de proteinuria máximo era elevado, llegando incluso a 32 g/m²/día en el estudio de Abitbol y col,¹⁹ aunque la comparación entre estudios puede ser confusa debido a que no en todos se menciona la cantidad de proteinuria ya sea en IP/C o en PU 24-h, y en los que si se describían no coincidían en equivalencia, así como tampoco se menciona la etapa evolutiva de la glomerulopatía al momento de las mediciones, aún así podríamos decir que sus datos se asemejan a los obtenidos en este estudio pues el mayor nivel de proteinuria fue de 8.5 g/día, por lo que sus resultados de correlación del IP/C con la PU 24-h pueden compararse con los obtenidos en este estudio.

Los resultados en este estudio muestran que existe un coeficiente de correlación alta de $\rho = 0.98$ entre el IP/C y la PU 24-h como lo mencionado en la mayoría de los estudios reportados,^(10,18-24,27,28) sin que exista diferencia cuando se utilizó la PU 24-h en mg/m²/h o mg/24-h, en comparación con otros estudios realizados donde la correlación mejora cuando se transforma la PU 24-h a mg/m²/h.^(8,25)

Respecto a la correlación del eIP/C con la PU 24-h, al utilizar las fórmulas de Cockcroft-Gault y Ghazali-Barrat se obtuvieron iguales coeficientes de correlación de $\rho = 0.98$, pero con la fórmula de Hellerstein se observó una mejoría en coeficiente de correlación, aunque con cualquiera de las tres fórmulas se observó una correlación alta entre el eIP/C con la PU 24-h. A diferencia de los resultados de Yang y col,¹⁰ se observó mejor correlación con el eIP/C obtenido por la fórmula

de Cockcroft-Gault, la cuál se utiliza para pacientes adultos, y en este estudio se encontró mejor correlación con el eIP/C obtenido con la fórmula de Hellerstein la cuál ha sido descrita en pacientes pediátricos.

El algunos estudios se observa que entre más cantidad de proteinuria menor será la correlación del IP/C con la PU 24-h,^(19,27,28) sin embargo en este estudio podemos observar que incluso la correlación mejoraba cuando más cantidad de proteinuria se excretaba. Lo anterior se explica ya que al dividir las muestras urinarias en 3 subgrupos según la cantidad de proteinuria (<4 mg/m²/h, 4 - <40 mg/m²/h y ≥40 mg/m²/h), se observaron diferencias en la correlación del IP/C y el eIP/C con la PU 24-h. En el caso del IP/C, se obtuvieron mejores correlaciones en los grupos de 4 - <40 mg/m²/h y ≥40 mg/m²/h y se observo menor correlación en el grupo de proteinuria <4 mg/m²/h, por lo que al menos con el IP/C no se cumple el patrón obtenido en otros estudios de que entre más excreción de proteínas menor será la correlación del IP/C con la PU 24-h. En cuanto al eIP/C utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault se obtuvo un mayor coeficiente de correlación en el subgrupo de 4 - <40 mg/m²/h con rho, seguido por un coeficiente de correlación menor el subgrupo de ≥40 mg/m²/h y por último el menor coeficiente de correlación se obtuvo el subgrupo de <4 mg/m²/h, sin embargo utilizando la fórmula de Ghazali-Barrat el menor coeficiente de correlación fue obtenido en el subgrupo de 4 - <40 mg/m²/h, pero se obtuvieron coeficientes de correlación mayores en los subgrupos de <4 mg/m²/h y ≥40 mg/m²/h, pero al utilizar la fórmula de Hellerstein el menor coeficiente de correlación fue al igual que con la fórmula de Ghazali-Barrat en el subgrupo de 4 - <40 mg/m²/h con un rho, seguido de un coeficiente de correlación mayor en el subgrupo de ≥40 mg/m²/h y por último el mayor coeficiente de correlación fue el obtenido en el subgrupo de <4 mg/m²/h con un rho = 0.99. Aunque todos los métodos de estimación cuantitativa utilizados para predecir la PU 24-h tuvieron un coeficiente de correlación alto, podemos señalar que al utilizar el eIP/C con fórmula de Hellerstein se obtuvo mejor homogeneidad en los subgrupos de muestras urinarias, así como en el subgrupo de ≥40 mg/m²/h al utilizar todos los métodos de estimación cuantitativa. En comparación con el estudio de yang y col,¹⁰ donde solo se dividieron las muestras

conforme a la presencia de proteinuria (≤ 4 mg/m²/h o >4 mg/m²/h), encontraron menores coeficientes de correlación entre el eIP/C y la PU 24-h en el subgrupo de no proteinuria, en este estudio se obtuvo ese mismo patrón.

Exploramos determinar la sensibilidad y especificidad del IP/C y eIP/C para determinar proteinuria anormal y proteinuria en rango nefrótico. Observamos que no se presentaron adecuados valores en sensibilidad para determinar proteinuria anormal con el eIP/C con fórmula de Cockcroft-Gault y Ghazali-Barratt, pero con el resto de métodos de estimación cuantitativa se observaron adecuados valores. Para la sensibilidad del IP/C y eIP/C para designar proteinuria en rango nefrótico se obtuvieron valores mayores al 95% en todos los métodos de estimación cuantitativa, resultados similares se encontraron en el estudio de Abitbol y col,²⁰ ellos encontraron una sensibilidad para el IP/C del 95%, sin embargo resultados menores se obtuvieron en el estudio de Nagasako y col,²⁶ con un valor de 83.33% para el IP/C. Igualmente respecto a la especificidad para determinar proteinuria nefrótica se obtuvieron valores adecuados en todos los métodos de estimación cuantitativa de hasta más del 95% y nuevamente podemos ver que el estudio de Abitbol y col,²⁰ se obtuvieron resultados similares con 93% para el IP/C y en el estudio de Nagasako y col,² se obtuvo un valor de 93.78%. Se precisa que en este estudio todos los métodos de estimación cuantitativa obtuvieron validez diagnóstica para determinar proteinuria nefrótica, no así para determinar proteinuria anormal pues el eIP/C con fórmulas de Cockcroft-Gault y Ghazali-Barratt no se consiguieron valores aceptables en sensibilidad, sin embargo tenemos que mencionar que ni la población estudiada ni el protocolo de estudio son los ideales para identificar adecuadamente el IP/C y eIP/C como pruebas de validación diagnóstica para la proteinuria.

En la mayoría de las investigaciones referidas que se utilizaron para realizar las comparaciones de los resultados obtenidos en este estudio, las muestras urinarias para la determinación del IP/C y PU 24-h provenían de pacientes con glomerulopatías en seguimiento o vigilancia, al igual las muestras urinarias de los

pacientes en este estudio que se encontraban en alguna etapa de evolución (recaída, remisión parcial, remisión completa y vigilancia) y no precisamente al momento del diagnóstico, por lo que sería prudente recomendar sustituir la PU 24-h con el IP/C y eIP/C solo para el seguimiento y para realizar algunas modificaciones en el tratamiento dependiendo del tipo de glomerulopatía y tomando en cuenta el criterio clínico y las guías actuales específicas de seguimiento en niños con glomerulopatías como lo son las guías KDIGO.³⁰

Conclusiones

1. El IP/C y eIP/C tienen alta correlación con la PU 24-h, en pacientes pediátricos con glomerulopatías.
2. Entre mayor excreción de proteínas mejor correlación del IP/C y eIP/C con la PU 24-h, en pacientes pediátricos con glomerulopatías.

Recomendaciones

1. Se recomienda la utilización del IP/C y eIP/C en especial con la fórmula de Hellerstein para el seguimiento de pacientes pediátricos con glomerulopatías.

Bibliografía

1. Proteinuria (2014). Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Nefrología Pediátrica. Recuperado de http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/05_proteinuria.pdf.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), CKD Work Group. (2013). KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 3(1), 31-32.
3. Leung, A., Wong, A. (2010). Proteinuria in Children. *American Family Physician*, 82(6), 645-650.
4. Hogg, R., Portman, R., Milliner D., Lemley, D., Eddy, A., Ingelfinger, J. (2000). Evaluation and Management of Proteinuria and nephritic Syndrome in Children: Recommendations From a Pediatric Nephrology Panel Established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection, and Elimination (PARADE). *Pediatrics*, 105(6), 1242-49.
5. Bellorin-Font, E., y Carlini, R. (2006). Fisiopatología de la proteinuria. En V. García, F. Santos y B. Rodríguez (coord.). *Nefrología Pediátrica* (pp. 275-280). España: Grupo Aula Médica.
6. Colvin, R. *Enfermedades renales: diagnóstico, patología*. Buenos Aires: Marbán, 2014. 30-32.
7. De la Cerda, F., y Quecuty, S. (2010). Proteinuria. En M. Antón, y LM. Rodríguez (coord.). *Nefrología Pediátrica Manual Práctico* (pp. 11-17). España: Editorial Médica Panamericana.
8. Brandt, J., Jacobs, A., Raissy, H., Kelly, F., Staples, A., Kaufman, E., y Wong, S. (2010). Orthostatic proteinuria and the spectrum of diurnal variability of urinary protein excretion in healthy children. *Pediatric Nephrology*, 25(6), 1131-1137.
9. Filler, G., y Huang, S. (2017). Spot urine protein to creatinine ratio. *Pediatric Nephrology*, 32(6), 917-919.
10. Chen, C., Yang, W., Yang, C., Yuan, S., Ou, S., Chen, Y., Shih, C., Wang, Y., Lin, C., Chen, Y., Chien, C., y Chen, M. (2015). Urinary Protein/Creatinine Ratio Weighted by Estimated Urinary Creatinine Improves the Accuracy of Predicting Daily Proteinuria. *The American of the Medical Journal Sciences*, 349(6), 477-487.
11. Singh, A. (2015). Abordaje de los pacientes con enfermedad renal crónica, etapas 1-4. En J. Daugirdas, P. Blake y T. Ing (coord.). *Manual de diálisis* (pp. 3-5). España: Wolters Kluwer.
12. Viteri, B., Reid, J. (2018). Hematuria and Proteinuria in Children. *Pediatrics in Review*, 39(12), 573-579.
13. Hörbe, V., Veríssimo, F., Vanildo, J. (2008). Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinuria in patients with primary glomerulopathies: a longitudinal study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(7), 2242-2246.

14. Degeoglu, F. (2019). IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): Clinical manifestations and diagnosis. In: UpToDate. Sundel, R (Ed). Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
15. Ginsberg, J., Chang, B., Matarese, R., Garella, S. (1983). Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *The New England Journal of Medicine*, 309(25), 1543-1546.
16. Alchi, B., Jayne, D. (2010). Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatric Nephrology*, 25(8), 1409-1418.
17. Kashtan, C., Ding, J., Gregory, M., Gross, O., Heidet, L., Knebelmann, B., Rheault, M., y Licht, C. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatric Nephrology*, 28(1), 5-11.
18. Houser, M. (1984). Assessment of proteinuria using random urine samples. *The journal of Pediatrics*, 104(6), 845-848.
19. Abitbol, C., Strauss, J., Zilleruelo, G., Freundllch, M. (1985). Prediction of proteinuria by random and 24 hour urine protein creatinine ratios (up/cr) in nephrotic children. *Pediatric Research*, 19(4), 372-372A.
20. Abitbol, C., Zilleruelo, G., Freundlich, M., Strauss, J. (1988). Quantitation of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic children. *The journal of Pediatrics*, 116(2), 243-247.
21. Yoshimoto, M., Tsukahara, H., Saito, M., Hayashi, S., Haruki, S., Fujisawa, S., y Sudo, M. (1990). Evaluation of variability of proteinuria índices. *Pediatric Nephrology*, 4(2), 136-139.
22. Abitbol, C., Strauss, J., Zilleruelo, G., Montané, B., Rodriguez, E. (1996). Validity of random urines to quantitate proteinuria in children with human immunodeficiency virus nephropathy. *Pediatric Nephrology*, 10(5), 598-601.
23. Morgenstern, B., Butani, L., Wollan, P., Wilson, D., Larson, T. (2003). Validity of Protein-Osmolality versus Protein-Creatinine Ratios in the Estimation of Quantitative Proteinuria From Random Samples or Urines in Children. *American Journal of Kidney Diseases*, 41(4), 760-766.
24. Agarwal, I., Kirubakaran, C. (2004). Quantitation of proteinuria by spot urine sampling. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 19(2), 45-47.
25. Mori, Y., Hiraoka, M., Sugannuma, N., Tsukahara, H., Yoshida, H., Mayumi, M. (2006). Urinary creatinine excretion and protein/creatinine ratios vary by body size and gender in children. *Pediatric Nephrology*, 21(5), 683-687.
26. Nagasako, H., Kiyoshi, Y., Ohkawa, T., Kaku, Y., Koriyana, C., Hamada, K., y Kawano, Y. (2007). Estimation of 24-hour urine protein quantity by the morning-urine protein/creatinine ratio. *Clinical and Experimental Nephrology*, 11(2), 142-146.
27. Hogan, M., Reich, H., Nelson, P., Adler, S., Cattran, D., Appel, G., Gipson, D., Kretzier, M., Troost, J., y Lieske, J. (2016). The relatively poor correlation between random and 24-hour urine protein excretion in patients with biopsy-proven glomerular diseases. *Kidney International*, 90(5), 1080-1089.

28. Singh, R., Bhalla, K., Nanda, S., Gupta, A., Mehra, S. (2019). Correlation of spot urinary protein: Creatinine ratio and quantitative proteinuria in pediatric patients with nephrotic syndrome. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(7), 2343-2346.
29. Chen, C., Yang, W., Yang, C., Yuan, S., Ou, S., Chen, Y., Shih, C., Wang, Y., Lin, C., Chen, Y., Chien, C., y Chen, M. (2015). Urinary Protein/Creatinine Ratio Weighted by Estimated Urinary Creatinine Improves the Accuracy of Predicting Daily Proteinuria. *The American of the Medical Journal Sciences*, 349(6), 477–487.
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), Glomerulonephritis Work Group. (2012). KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney International Supplements*, 2(2), 163-176.

Anexos

Hoja de recolección de datos

Nombre:

Número de seguridad social:

Edad en años:

Peso en kg:

Talla en cm:

Superficie corporal <10 kg = (peso x 4 + 9) / (100), para >10 kg = (peso x 4 +9) / (peso + 90):

Diagnóstico:

Biopsia renal:

Tratamiento al momento de la consulta:

Fecha de toma de muestra:

Fecha de consulta:

Parámetro	Resultado
Creatinina sérica (mg/dL)	
Creatinina en orina (mg/dL)	
Volumen urinario (ml)	
Proteína en orina (mg/dL)	
Horas de la recolección de orina (h)	
Volumen minuto: (volumen total / 1440)	
Tasa de filtración glomerular por depuración de creatinina= [creatinina en orina (mg/dL)/ creatinina sérica en (mg/dL)] x (volumen minuto) x (1.73) / (superficie corporal)= ml/min/1.73 m ²	
Índice proteína/creatinina (IP/C)= (proteínas en orina / creatinina en orina) = mg/mg	
Creatinuria diaria estimada por fórmula de Cockcroft-Gault= [28 – (0.2 x edad)] x peso (kg) x (0.85 si es mujer)= (mg/24-h)	
Creatinuria diaria estimada por fórmula de Ghazali-Barratt= [0.46 x (edad) + 15.4] x peso (kg)= (mg/24-h)	
Creatinuria diaria estimada por fórmula de Hellerstein= [0.17 x (edad) + 17.1] x peso (kg) (para niñas y niños <13.9 años) y [0.39 x (edad) + 14.9] x peso (kg) (para niños >14 años)= (mg/24-h)	
Índice proteína/creatinina corregido con creatinuria diaria estimada (eIP/C) por fórmula de Cockcroft-Gault= (IP/C) x (creatinuria diaria estimada)= (mg/24-h)	
Índice proteína/creatinina corregido con creatinuria diaria estimada (eIP/C) por fórmula de Ghazali-Barratt= (IP/C) x (creatinuria diaria estimada)= (mg/24-h)	
Índice proteína/creatinina corregido con creatinuria diaria estimada (eIP/C) por fórmula de Hellerstein= (IP/C) x (creatinuria diaria estimada)= (mg/24-h)	
Índice proteína/creatinina corregido con creatinuria diaria estimada (eIP/C) por fórmula de Cockcroft-Gault= (IP/C) x (creatinuria diaria estimada) / superficie corporal= (mg/m ² /h)	
Índice proteína/creatinina corregido con creatinuria diaria estimada (eIP/C) por fórmula de Ghazali-Barratt= (IP/C) x (creatinuria diaria estimada) / superficie corporal= (mg/m ² /h)	
Índice proteína/creatinina corregido con creatinuria diaria estimada (eIP/C) por fórmula de Hellerstein= (IP/C) x (creatinuria diaria estimada) / superficie corporal= (mg/m ² /h)	