

## Importancia de los valores de proteinuria para el diagnóstico de la nefropatía asociada al lupus eritematoso sistémico

Importance of proteinuria value for the diagnosis of nephropathy associated with systemic lupus erythematosus

Blanca Blanco Mesa<sup>1</sup>

Sergio Santana Porbén<sup>2\*</sup>

José Reynaldo Salabarría González<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico quirúrgico “10 de Octubre”. Calzada 10 de Octubre. Centro Habana. La Habana. Cuba.

<sup>2</sup> Laboratorio de Estudios de la Función Renal. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. Marianao. La Habana. Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [ssergito@infomed.sld.cu](mailto:ssergito@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** La proteinuria persistente mayor que 0,15 g/24 h<sup>-1</sup> en un paciente lúpico indica nefropatía. La proteinuria estimada según la relación proteínas/creatinina (RPC) puede ser útil para diagnosticar la nefropatía asociada al lupus eritematoso sistémico.

**Objetivo:** Determinar la presencia de proteinuria de 24 horas en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

**Métodos:** Se calculó la proteinuria de 24 horas según la razón proteínas/creatinina (RPC) de 60 pacientes (75,0 % de piel blanca, 95,0 % mujeres, 3,3 % de 60 o más años, 51,6 % con más de 5 años de evolución de la enfermedad) atendidos en el Instituto de Reumatología del Hospital Clínico Quirúrgico “Diez de Octubre” de La Habana, Cuba, entre octubre de 2013 y septiembre de 2014, y agrupados según el filtrado glomerular estimado (eFG) y el tiempo de evolución de la enfermedad.

**Resultados:** El eFG fue mayor o igual que 60 mL/min/m<sup>2</sup> de superficie corporal en el 75 % de los pacientes y fue independiente del tiempo de evolución de la enfermedad lúpica. El 53,3 % de los pacientes mostró proteinuria mayor que 0,15 g/24 h. La proteinuria de 24 horas aumentó exponencialmente a medida que disminuyó el filtrado glomerular estimado. A mayor tiempo de evolución de la enfermedad fueron mayores los valores de proteinuria. El comportamiento de la proteinuria de 24 horas fue similar al observado con la albuminuria de 24 horas.

**Conclusiones:** La proteinuria de 24 horas estimada de la RPC puede indicar la presencia de nefropatía lúpica incluso cuando el FG es mayor o igual que 60 mL/min/m<sup>2</sup>.

**Palabras clave:** lupus eritematoso sistémico; proteinuria; albuminuria; nefropatía lúpica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Persistent proteinuria values over 0,15 g in 24 hours in a lupus patient is indicative of nephropathy. Proteinuria value estimated based on the protein-creatinine ratio (PCR) may be useful in diagnosing nephropathy associated with systemic lupus erythematosus.

**Objective:** To determine the presence of 24-hour proteinuria in patients with systemic lupus erythematosus.

**Methods:** 24-hour proteinuria was calculated based on the protein-creatinine ratio (PCR) of 60 patients (75,0 % of white skin, 95,0 % female, 3,3 % 60 or older, 51,6 % with more than 5 years of natural history of the disease) attended at Institute of Rheumatology of Diez de Octubre Clinical Surgical Hospital in Havana, Cuba, between October 2013 and September 2014, and grouped according to the estimated glomerular filtration rate (eGFR) and the time of natural history of the disease.

**Results:** The eGFR was over than or equal to 60 mL/min/m<sup>2</sup> of body surface in 75 % of the patients and was independent of the natural history of lupus. 53,3 % of the patients showed proteinuria value over 0,15 g in 24 hours. The 24-hour proteinuria value exponentially increased as the eGFR decreased. The longer the natural history of the disease, the higher the values of proteinuria. The behavior of the proteinuria value in 24 hours was similar to that observed with the albuminuria value in 24 hours.

**Conclusions:** The estimated 24-hour proteinuria value based on PCR may be indicative of lupus nephropathy even when the GFR is conserved or is over than or equal to 60 mL/min/m<sup>2</sup>.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; proteinuria; lupus nephropathies.

Recibido: 03/07/2018

Aprobado: 15/08/2018

## INTRODUCCIÓN

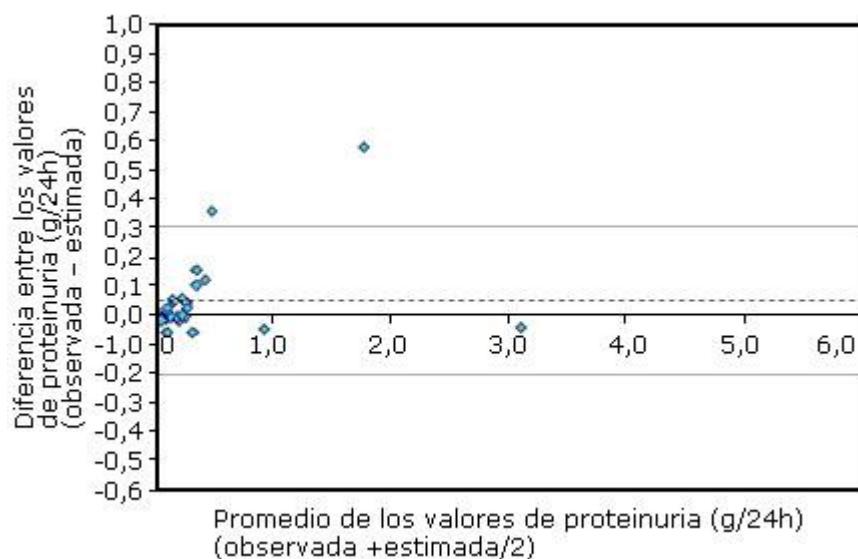
En el lupus eritematoso sistémico (LES) el riñón sufre un daño inflamatorio que, al hacerse crónico con el tiempo, da lugar a la pérdida de las funciones del órgano y causa la enfermedad renal crónica (ERC).<sup>(1,2)</sup> La nefropatía lúpica puede afectar entre el 30 y 50 % de los pacientes diagnosticados con LES,<sup>(3,4)</sup> e influye decisivamente en la evolución de la enfermedad y en la calidad de vida del paciente.

La afección renal asociada al LES suele diagnosticarse según los signos clínicos de nefritis, el cuadro de hipertensión arterial, y la reducción del filtrado glomerular.<sup>(5)</sup> La biopsia renal se indica para establecer la calidad y gravedad del daño renal presentes a fin de ajustar las acciones terapéuticas.<sup>(6)</sup>

El daño renal asociado al LES podría diagnosticarse también a partir de la presencia de proteínas en una muestra de orina. La proteinuria puede aparecer precozmente en el LES y, por ello, suele considerarse un importante indicador para diagnosticar la nefropatía lúpica;<sup>(7,8)</sup> sin embargo, no siempre se indica oportunamente el análisis de proteinuria de 24 horas, y los resultados pueden estar sesgados debido al volumen de orina empleado en el análisis.<sup>(9)</sup> Luego, sería ventajoso implementar una estrategia que se integrara al examen complementario de la función renal del paciente con LES para determinar la proteinuria.

Los autores han planteado un modelo determinístico de la proteinuria de 24 horas a partir de la relación proteína/creatinina (RPC).<sup>(10)</sup> Los datos demográficos de los sujetos como el sexo, la edad y el color de la piel se emplearon para ajustar la capacidad de generación endógena de creatinina.<sup>(10)</sup> La exactitud diagnóstica de la proteinuria de 24 horas estimada de la RPC fue mayor que 90 %.<sup>(10)</sup>

La figura 1 muestra la equivalencia de la proteinuria de 24 horas determinada indistintamente de la colección de orina o de la RPC según los datos de los propios autores.



La concordancia entre los métodos se estimó mediante un gráfico Bland-Altman.

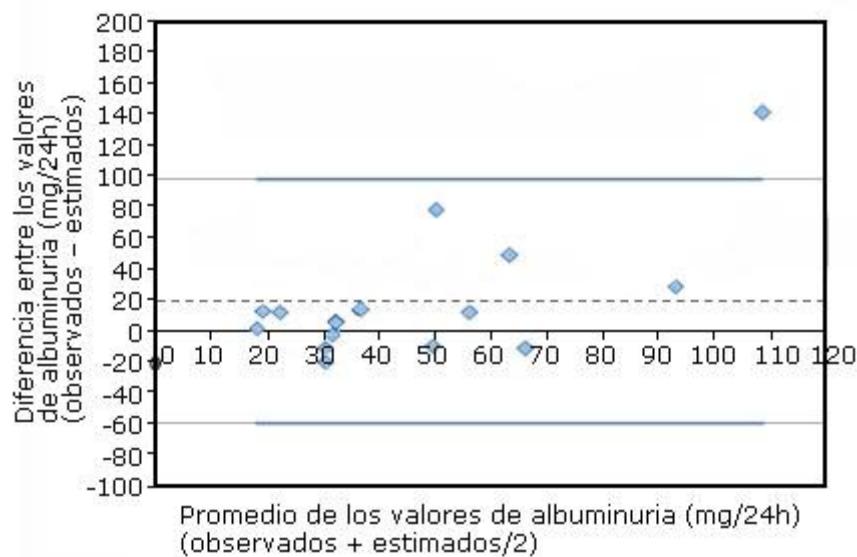
Se emplearon las colecciones de orina de 29 adultos.

Línea discontinua: promedio de las diferencias. Líneas continuas: intervalo de confianza al 95 % para el promedio de las diferencias.

**Figura 1** - Concordancia entre los valores de proteinuria de 24 horas, observados en una colección de orina y los estimados de la relación proteínas/creatinina.

La figura 2 muestra la equivalencia entre los valores de albúminuria de 24 horas obtenidos bien después del análisis de la colección de orina bien estimada del índice albúmina/creatinina. De los registros del Laboratorio de Estudios de la Función Renal (Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”, La Habana) se tomaron los datos demográficos, antropométricos y bioquímicos de

17 adultos y se utilizaron posteriormente para predecir la albuminuria de 24 horas. Aunque el número de las observaciones impidió evaluar mejor la utilidad diagnóstica del índice albúmina/creatinina (IAC), la diferencia entre los métodos fue solo 20 mg/24 h en concentraciones entre 20 y 50 mg/24 h. El intervalo al 95 % para las diferencias entre los métodos tuvo en cuenta, menos una, todas las parejas de valores de albuminuria.



La concordancia entre los métodos se estimó mediante un gráfico Bland-Altman.

Se emplearon las colecciones de orina de 17 adultos.

Línea discontinua: promedio de las diferencias. Líneas continuas: intervalo de confianza al 95 % para el promedio de las diferencias.

**Figura 2** - Concordancia entre los valores de albuminuria de 24 horas, observados en una colección de orina y los estimados del índice albúmina/creatinina.

Concluidos los ejercicios estadísticos para comparar los valores de proteinuria/albuminuria, solo faltó averiguar si el modelo determinístico desarrollado para predecir la proteinuria de 24 h pudiera aplicarse igualmente en el estudio de la nefritis lúpica. Por eso, se realizó este trabajo que tuvo como objetivo conocer cómo se comporta la relación proteína/creatinina y, por consiguiente, la proteinuria estimada a partir de esta relación en los pacientes con diagnóstico de LES y su relación con el filtrado glomerular y el tiempo de evolución de la enfermedad.

## MÉTODOS

Lugar del estudio: Servicio de Reumatología del Hospital Clínico-Quirúrgico “10 de Octubre”, La Habana, Cuba, reconocido como centro de referencia nacional para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del LES.

## Diseño del estudio analítico transversal

Fueron seleccionados para participar en este estudio los pacientes con LES de ambos sexos mayores de 18 años que ingresaron en el servicio de reumatología entre octubre de 2013 y septiembre de 2014 después de leer y firmar el acta de consentimiento informado.

Fueron excluidos del estudio los enfermos que decidieron no participar (sin que ello afectara la calidad del proceso diagnóstico que se realizó con ellos), aquellos que tenían infección de las vías urinarias, hematuria o cualquier otro padecimiento que afectaban la sensibilidad, la especificidad y la exactitud de los métodos analíticos empleados para determinar las sustancias de interés para el estudio, los pacientes encamados y aquellos que tuvieran, además, hipertensión arterial o padecieran diabetes mellitus.

De cada paciente incluido en el estudio se relacionaron el sexo (masculino/femenino), el color de la piel (blanco/negro/otro), la edad (en años cumplidos) y el tiempo de evolución de la enfermedad, así como los meses transcurridos desde el diagnóstico de LES.

La edad se dividió como sigue: edad < 60 años/edad  $\geq$  60 años; y el tiempo de evolución de la enfermedad se dividió de la siguiente forma: hasta 12 meses, entre 13 y 60 meses, y más de 60 meses.

Se relacionaron la talla (en centímetros) y el peso (en kilogramos) de los pacientes con exactitud de una décima mediante los procedimientos descritos en la literatura<sup>(11,12)</sup> y la superficie corporal (SC, m<sup>2</sup>) y el índice de masa corporal (IMC, kg/m<sup>2</sup>) se calcularon según las ecuaciones descritas también en la literatura.<sup>(13-14)</sup>

Se calculó el valor del IMC y se calificó de la manera siguiente:<sup>(13)</sup> peso menor para la talla: IMC menor que 18,5 kg/m<sup>2</sup>; peso adecuado para la talla: entre 18,5 y 24,9 kg/m<sup>2</sup> y peso excesivo para la talla: mayor o igual que 25,0 kg/m<sup>2</sup>.

El filtrado glomerular (eFG) se calculó a partir de los valores corrientes de creatinina sérica de acuerdo con la ecuación empleada en el estudio de las modificaciones de la dieta en la enfermedad renal (MDRD por sus siglas en inglés).<sup>(15)</sup> Las concentraciones de creatinina sérica se obtuvieron después de analizar una muestra de sangre extraída en ayunas mediante punción antecubital utilizando el modo cinético de la reacción de Jaffé.<sup>(16)</sup> El valor del eFG (mL/min\* 1,73/m<sup>2</sup> SC) se dividió como sigue: valor menor o igual que 60 y valor disminuido mayor que 60. El valor corriente de la creatinina sérica ( $\mu$ mol/L) se dividió en valores esperados menor o igual que 128,0 y valores aumentados mayor que 128,0.

Las cantidades de proteínas totales (OProt, g/L), de albúmina (OAlb, mg/L), y de creatinina (OCre,  $\mu$ mol/L) excretadas en una muestra de orina colectada de la primera micción de la mañana, se determinaron mediante tinción con el rojo de pirogalol,<sup>(17)</sup> mediante el método de inmunoprecipitación con anticuerpos adsorbidos sobre micropartículas de látex<sup>(18)</sup> y mediante el modo cinético de la reacción de Jaffé,<sup>(16)</sup> respectivamente. En todos los casos se siguieron las instrucciones del fabricante de los reactivos empleados en las determinaciones analíticas (Empresa de Productos Biológicos “Carlos Juan Finlay”, La Habana, Cuba).

Las unidades de sustancia de creatinina se convirtieron en las correspondientes unidades de masa mediante la ecuación:

$$OCre, \text{ g/L} = OCre, \mu\text{mol/L} * 0.113$$

donde:

Ocre= cantidad de creatinina total.

Los métodos analíticos se llevaron a cabo en un autoanalizador HITACHI 902 (Boehringer-Manheim, Alemania). Se garantizó que el coeficiente de variación del método analítico fuera < 10 %.

La RPC (g/g) se calculó a partir de la proteinuria y creatininuria corrientes según la siguiente ecuación:

$$RPC, \frac{\text{g}}{\text{g}} = \frac{OProt, \text{ g/L}}{OCre, \text{ g/L}}$$

donde:

OProt = cantidad de proteínas totales.

OCre = cantidad de creatinina total.

El índice albúmina/creatinina (IAC) se calculó a partir de los valores de albuminuria y creatininuria hallados en los pacientes después de aplicar el método analítico:

$$IAC, \frac{\text{mg}}{\text{g}} = \frac{\text{Albúmina, mg/L}}{OCre, \text{ g/L}}$$

La RPC se convirtió en un estimado de la proteinuria de 24 horas (g/24 h) mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Proteinuria 24 h, g/24 h}^{-1} = \frac{OProt, \text{ mg/L}^{-1}}{OCre, \text{ g/L}^{-1}} * \{186 * SCre^{(-0.154)} * \text{edad}^{(-0.203)} * K_{piel} * K_{sexo} * SC * 0.00833\}$$

donde:

OProt = cantidad de proteínas totales

SCre= concentración sérica de creatinina expresada en mg/dL

K<sub>piel</sub>= constante dependiente del color de la piel del sujeto

K<sub>sexo</sub>= constante dependiente del sexo del sujeto

La albuminuria de 24 horas (mg/24 h) se calculó de forma similar a partir del IAC:

$$\text{Albuminuria 24h, mg/24 h}^{-1} = \frac{OAlb, \text{ mg/L}^{-1}}{OCre, \text{ g/L}^{-1}} * \{186 * SCre^{(-0.154)} * \text{edad}^{(-0.203)} * K_{piel} * K_{sexo} * SC * 0.00833\}$$

donde:

OAlb= cantidad de albúmina total

OCre= cantidad de creatinina total

SCre= concentración sérica de creatinina expresada en mg/dL

K<sub>piel</sub>= constante dependiente del color de la piel del sujeto

K<sub>sexo</sub>= constante dependiente del sexo del sujeto

La constante dependiente del color de la piel del sujeto (K<sub>piel</sub>) es igual a 1,212 si la piel es negra y es igual a 1,000 si la piel es blanca. Por su parte, la constante dependiente del sexo (K<sub>sexo</sub>) es igual a 0,742 si el sexo es femenino y es igual a 1, 000 si es masculino.

Se consideraron anómalos los valores de proteinuria mayores que 0,150 g/24h y de albuminuria mayores que 30 mg/24 h.

Los datos demográficos, clínicos, antropométricos y analíticos de los pacientes incluidos en el estudio se anotaron en los formularios creados *ad hoc* para esta investigación y se ingresaron en un contenedor digital desarrollado en ACCESS para OFFICE versión 7.0 de WINDOWS (Microsoft, Redmond, Virginia, Estados Unidos). El contenedor digital incluye una aplicación NEFROCALC que permite el cálculo automatizado de la excreción urinaria de una sustancia de interés mediante diferentes modelos biomatemáticos.<sup>(19)</sup>

Los datos reunidos se redujeron según el tipo de la variable hasta estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar) y agregación (frecuencias y porcentajes). Los valores de la proteinuria de 24 horas se distribuyeron según el eFG y el tiempo de evolución del LES. La relación entre las variables del estudio se midió mediante pruebas de independencia basadas indistintamente en la distribución *t* de Student o la distribución ji-cuadrado.<sup>(20)</sup> Se empleó un nivel menor que el 5 % para denotar las asociaciones significativas.<sup>(21)</sup>

Este estudio fue aprobado para su realización por el jefe del servicio hospitalario de Reumatología, así como también por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la institución. En todo momento se respetaron los principios éticos sobre las investigaciones biomédicas con seres humanos<sup>(21)</sup> formulados en la Declaración de Helsinki. Al paciente se le explicaron los objetivos de la investigación y la utilidad que reportaría, y se le hizo saber que no afectaría en lo más mínimo su estado de salud. Además, se le aseguró que, en caso de no aceptar o abandonar el estudio, continuaría recibiendo la atención médica prescrita, se le harían las pruebas indicadas por el médico de cabecera y se le garantizó que la información obtenida se utilizaría estrictamente con fines científicos y nunca se divulgaría.

## **RESULTADOS**

El estudio quedó integrado finalmente por 60 pacientes con nefrosis lúpica que cumplieron los criterios de selección planteados en el diseño de la investigación. Esta

cifra representó el 42,2 % de los pacientes atendidos en el servicio durante el tiempo de observación del estudio.

La tabla 1 muestra las características demográficas, clínicas y antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio. Prevalecieron los sujetos de piel blanca (75,0 %), las mujeres (95,0 %), y los sujetos mayores de 60 años (96,7 % del total). La edad promedio fue de  $39,7 \pm 12,0$  años. Casi la mitad de los enfermos tenía más de 5 años de evolución de la enfermedad lúpica. Padecía exceso de peso el 60 % de los pacientes y obesidad el 13,3 %.

**Tabla 1.** Características demográficas, clínicas y antropométricas de los pacientes.

Características	Clasificación	Hallazgos N [%]
Sexo	Femenino	57 [95,0]
	Masculino	3 [5,0]
Edad	< 60 años	58 [96,7]
	≥ 60 años	2 [3,3]
Edad, años Media ± desviación estándar		$39,7 \pm 12,0$
Color de la piel	Blanca	45 [75,0]
	Negra	7 [11,7]
	Mestiza	8 [13,3]
Tiempo de evolución de la enfermedad	< 1 año	11 [18,3]
	Entre 1 y 5 años	20 [33,3]
	> 5 años	29 [48,4]
Índice de masa corporal	Peso menor para la talla	2 [ 3,3]
	Peso adecuado para la talla	22 [36,7]
	Peso excesivo para la talla	36 [60,0]
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup> Media ± desviación estándar		$26,4 \pm 5,7$
Superficie corporal, m <sup>2</sup> Media ± desviación estándar		$1,7 \pm 0,2$

*Fuente:* Elaboración propia basada en los registros del estudio.

La tabla 2 muestra las características bioquímicas de los pacientes estudiados. Solo el 13,3 % de los pacientes lúpicos mostraron valores de creatinina sérica mayor que 128 µmol/L: punto de corte empleado en la evaluación bioquímica, apenas la cuarta parte de los enfermos estudiados mostró valores de eFG mayores que 60 mL/min\* 1,73/m<sup>2</sup> SC. Sin embargo, los valores promedio de la proteinuria de 24 horas superaron el punto de corte del diagnóstico de la excreción aumentada de proteínas, y el 55,0 % de

los pacientes mostraron valores de proteinuria de 24 horas mayores que 0,15 g/24 h. Los valores promedio de la albuminuria de 24 horas fueron mayores que el punto de corte para el diagnóstico de valores patológicos de albuminuria patológica, y el 66,7 % de los enfermos presentó valores de albuminuria de 24 horas mayores que 30,0 mg/24 h.

**Tabla 2.** Características bioquímicas de los pacientes del estudio.

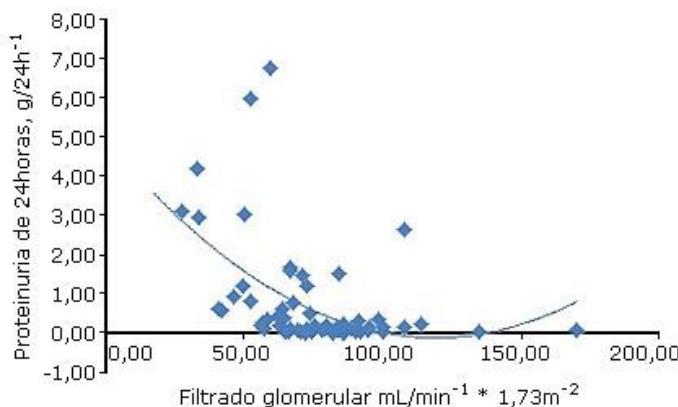
Característica	Hallazgos
Creatinina sérica, $\mu\text{mol/L}$ Media $\pm$ desviación estándar	89,4 $\pm$ 25,6
Creatinina sérica > 128 $\mu\text{mol/L}$ , %	13,3
eFG, $\text{mL/min}^{-1} * 1,73/\text{m}^2$ Media $\pm$ desviación estándar	74,3 $\pm$ 24,1
eFG < 60 $\text{mL/min}^{-1} * 1,73/\text{m}^2$ ; %	25,0
RPC, $\text{g/g}$ Media $\pm$ desviación estándar	0,84 $\pm$ 1,51
Proteinuria de 24 horas, $\text{g}/24\text{ h}$ Media $\pm$ desviación estándar	0,79 $\pm$ 1,39
Proteinuria de 24 horas > 0,15 $\text{g}/24\text{ h}$ , %	55,0
IAC, $\text{mg/g}$	263,5 $\pm$ 349,9
Albuminuria de 24 horas, $\text{g}/24\text{ h}$ Media $\pm$ desviación estándar	253,9 $\pm$ 341,1
Albuminuria de 24 horas > 30 $\text{mg}/24\text{ h}$ , %	66,7

eFG: filtrado glomerular estimado de la creatinina sérica. RPC: relación proteínas/creatinina,

IAC: índice albúmina/creatinina.

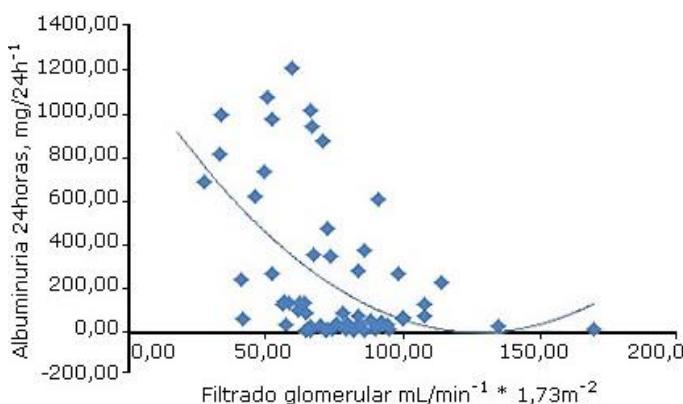
*Fuente:* Elaboración del autor según los resultados del estudio.

Las figuras 3 y 4 muestran la relación observada entre los indicadores de daño glomerular y el estado de la función glomerular. Para cualquiera de los dos indicadores empleados en el estudio, se observó un incremento exponencial de los valores de proteinuria/albuminuria estimados para 24 horas con respecto a cada unidad de reducción del eFG.



*Fuente:* Elaboración del autor según los resultados del estudio.

**Figura 3 -** Asociación entre la proteinuria estimada de 24 horas y el filtrado glomerular.



Fuente: Elaboración del autor según los resultados del estudio.

**Figura 4** - Asociación entre la albuminuria estimada de 24 horas y el filtrado glomerular.

En el caso de la proteinuria de 24 horas para un valor de eFG de 134,9 mL/min\* 1,73/m<sup>2</sup>, la proteinuria estimada fue de 0,02 g/24 h; mientras que para un eFG de 67,4 mL/min\* 1,73/m<sup>2</sup>, esta alcanzó un valor de 0,79 g/24 h: un incremento de casi 40 veces respecto al valor inicial. Para un valor de eFG de 27,3 mL/min\* 1,73/m<sup>2</sup>, la proteinuria fue de 3,10 g/24 h, lo que representa un incremento de 155 veces.

Por su parte, para un valor de eFG de 134,9 mL/min\* 1,73/m<sup>2</sup>, la albuminuria fue de 23,8 mg/24 h; mientras que para un eFG de 67,4 mL/min\* 1,73/m<sup>2</sup>, el valor de albuminuria fue de 351,4 mg/24 h: un aumento de 15 veces respecto al valor inicial. Para un eFG de 27,31 mL/min\* 1,73/m<sup>2</sup>, la albuminuria fue de 684,11 mg/24 h, un aumento (casi) del 30 %.

La tabla 3 muestra la asociación entre el filtrado glomerular y la excreción urinaria de las proteínas estudiadas. Los valores patológicos de proteinuria/albuminuria se concentraron en los pacientes con eFG < 60 mL/min\* 1,73/m<sup>2</sup>. La relación entre el eFG disminuido y la excreción patológicamente elevada de las proteínas en la orina fue significativa ( $p < 0.05$ ; prueba de independencia basada en la distribución ji-cuadrado).

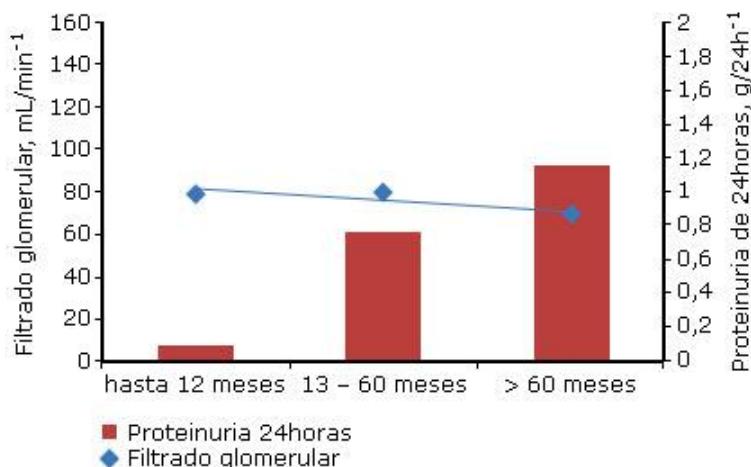
**Tabla 3.** Relación entre el filtrado glomerular (estimado de la ecuación MDRD) y la excreción de proteínas en la orina

Sustancia excretada	Filtrado glomerular, mL/min* 1,73/m <sup>2</sup>	
	eFG < 60	eFG ≥ 60
Proteinuria > 0,150 g/24 h	14 [93,3] §	18 [40,0]
Albuminuria > 30 mg/24 h	15 [100,0] §	25 [55,6]
Totales	15[25,0]	45[75,0]

§  $p < 0,05$ .

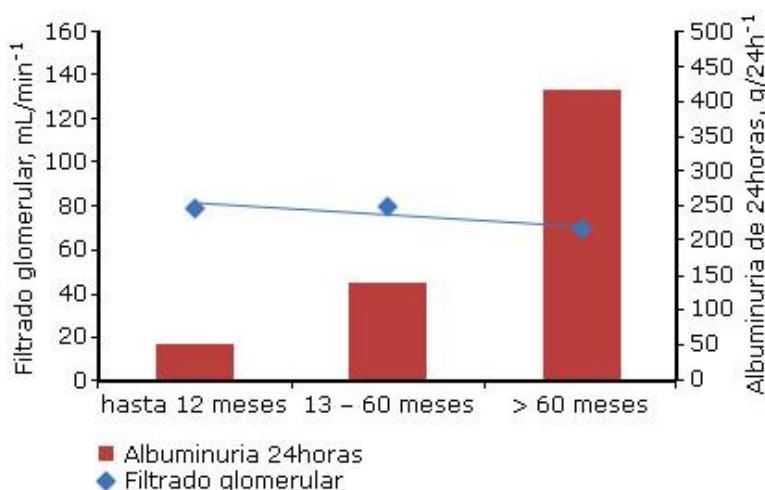
Fuente: Elaboración del autor según los resultados del estudio.

Las figuras 5 y 6 muestran la relación entre la tasa de excreción de la sustancia de interés (proteinuria/albuminuria), el filtrado glomerular, y el tiempo de evolución de la enfermedad. A medida que se prolongó el tiempo de evolución de la enfermedad lúpica, la tasa de excreción de la sustancia aumentó linealmente. Los pacientes con más de 60 meses de evolución mostraron valores de proteinuria mayores que 1,0 g/24 h y de albuminuria mayores que 400 mg/24 h. Por el contrario, el filtrado glomerular se mantuvo estable, en un valor promedio de  $80 \text{ mL/min}^* 1,73/\text{m}^2 \text{ SC}$  en cualquier momento de la evolución de la enfermedad lúpica.



**Figura 5** – Relación entre la proteinuria de 24 horas, el filtrado glomerular, y el tiempo de evolución de la enfermedad lúpica.

*Fuente:* Elaboración del autor según los resultados del estudio.



**Figura 6** – Relación entre la albuminuria de 24 horas, el filtrado glomerular, y el tiempo de evolución de la enfermedad lúpica.

*Fuente:* Elaboración del autor según los resultados del estudio.

La frecuencia de valores anormalmente elevados de proteinuria de 24 horas, es decir, mayores que 0,15 g/24 h en los distintos momentos de evolución de la enfermedad fue hasta los 12 primeros meses de evolución de 25,0 %; entre 13 y 60 meses de evolución, 38,9 % y más de 60 meses, 79,3 %.

La frecuencia de valores anómalos de albuminuria mayores que 30 mg/24 h en los distintos momentos de evolución de la enfermedad hasta los 12 primeros meses de evolución fue 53,8 %; entre 13 y 60 meses de evolución, 50,0 % y más de 60 meses, 82,7 %.

## **DISCUSIÓN**

Este trabajo ha discutido los beneficios de incluir la proteinuria de 24 horas (tal y como se estima a partir de la RPC) dentro del protocolo de diagnóstico de la nefropatía lúpica. Los valores aumentados de la proteinuria de 24 horas se asociaron a un eFG disminuido. Igualmente, los valores aumentados se observaron en aquellos enfermos con largo tiempo de padecimiento de la afección lúpica, y el comportamiento de la albuminuria de 24 horas fue similar en todo momento: un indicador relevante del daño renal. Estos resultados son más significativos por cuanto el filtrado glomerular falló como indicador para revelar la importancia del tiempo de evolución de la enfermedad sobre la función renal.

Otros trabajos han explorado el comportamiento del daño glomerular en el LES, de acuerdo con las recolecciones de orina de 24 horas. *Polanco* y otros (2013) encontraron valores preservados de creatinina sérica en el 63 % de los pacientes diagnosticados de LES, cuando el 68 % de ellos presentaba proteinuria patológica.<sup>(22)</sup>

Si bien la colección de 24 horas es el estándar de oro en el estudio de la excreción urinaria de una sustancia,<sup>(23)</sup> las dificultades inherentes en la obtención de volúmenes adecuados de orina han causado, en parte, la exclusión de estas determinaciones de los protocolos de seguimiento del LES.<sup>(24,25)</sup> Los índices de excreción de una sustancia se han empleado como una solución intermedia,<sup>(26-28)</sup> aun cuando su interpretación correcta encuentra todavía dificultades.<sup>(29-31)</sup>

Este estudio se aparta de los estudios precedentes basados en la recolección de orina de 24 horas ya que propone una ecuación predictiva de la proteinuria de 24 horas en pacientes lúpicos basada en el índice de excreción de la sustancia de interés y en el conocimiento de la creatinina sérica, y amplía así los resultados antes publicados<sup>(10)</sup> a la validación clínica de los distintos modelos de predicción de la excreción urinaria de una sustancia a partir del índice de excreción La proteinuria de 24 horas (y por extensión, la excreción urinaria de cualquier sustancia) puede estimarse con una exactitud mayor o igual que 80 %) a partir de la RPC y una vez que esta relación se ajusta según las propiedades antropométricas del sujeto o, como en este estudio, según el sexo, la edad, el color de la piel y la creatinina sérica; la RPC se convierte en una alternativa interesante para la recolección de orina con el objetivo de estudiar la función renal.

La lógica indica que el tiempo de evolución de la enfermedad lúpica incrementa el riesgo de aparición de daño renal. La nefritis lúpica se desarrolla habitualmente dentro de los primeros 36 meses de la enfermedad y es causa de muerte en la tercera parte de los pacientes,<sup>(3-6,8)</sup> por eso se recomienda controlar cada 3 meses la nefropatía lúpica en los pacientes con LES activo mediante análisis para determinar la proteinuria de 24 horas empleando la ecuación predictiva desarrollada en esta investigación.

## **CONCLUSIONES**

En este estudio tanto la albuminuria como la proteinuria de 24 horas pronosticadas a partir de los respectivos índices de excreción indican la existencia de nefropatía concurrente entre los pacientes con LES de larga evolución. Estos modelos abren un amplio campo de posibilidades para el mejor seguimiento del enfermo, así como para identificar tempranamente el padecimiento y llevar a cabo el tratamiento apropiado de las complicaciones de la afección lúpica.

Se han tomado todas las medidas para que la exactitud tanto de la proteinuria como de la albúmina como indicadores pronósticos de la nefritis lúpica sea mayor que el 80 %. No obstante, la nefropatía lúpica se ha diagnosticado en presencia de proteínas en la orina en cantidades cuantificables, y no de una biopsia renal. A fin de validar la ecuación predictiva aquí empleada, la nefropatía lúpica debería diagnosticarse independientemente mediante la correspondiente biopsia. También sería interesante investigar la relación que tiene la proteinuria de 24 horas con la cistatina C como indicador de daño glomerular como se ha pronosticado aquí.

### **Adenda**

La calculadora que ofrece los cálculos descritos en este trabajo está disponible on-line en: <http://nefrocalc.sarhugo.com> También se ofrece al lector interesado una aplicación para dispositivos móviles: <http://nefrotoolbox.sarhugo.com/>

### **Financiación**

Hospital Clínico quirúrgico “10 de Octubre”. Ministerio de Salud Pública. República de Cuba.

### **AGRADECIMIENTOS**

A Yuraicis Gárciga Martín y María Elena Corrales Vázquez por la ayuda prestada para la realización de este trabajo.

### **REFERENCIAS**

1. Crow M. Systemic Lupus Erythematosus. En: Goldman's Cecil Medicine. 24<sup>th</sup> Edition [Editores: Goldman L, Schafer AI]. Philadelphia: 2011. pp 1697-1704.

2. Sánchez S, Barajas G, Ramírez E, Moreno A, Barbosa O. Lupus eritematoso: Enfermedad autoinmune sistémica y órgano específica. Rev Biomed. 2004;15:173-80.
3. Galindo Izquierdo M, Rodriguez Almaraz E, Pego Reigosa JM, López Longo FJ, Calvo Alén J, Olivé A *et al.* Characterization of patients with lupus nephritis included in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER). Medicine. 2016;95:e2891-e2891.
4. Pons Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR *et al.* The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: Ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". Medicine. 2004;83:1-17.
5. Hahn BH, Mc Mahon M, Wilkinson A, Wallace D, Daikh D, Fitzgerald J *et al.* American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res. 2012;64:797-808.
6. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT *et al.* Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: Clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. Kidney Int. 2018;93:789-96.
7. Reyes J, Blanco I, Puterman C. Urinary biomarkers in lupus nephritis. Clin Rev Allergy Immunol. 2011;40:138-50.
8. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR *et al.* Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. JAMA. 2010;303:423-9.
9. Guibert M, Reyes Gil, Hernández A, Torres R. Medición de actividad lúpica en pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistémico. Rev Cubana Reumatología. 2000;2:4-11.
10. Salabarría González JR, Santana Porbén S. Excreción urinaria de un analito, estimada del conocimiento de la creatinina en una muestra única de orina. En: Laboratorio Clínico y función renal [Editores: Salabarría González JR, Santana Porbén S]. Editorial EAE Académica Española. Madrid: 2011. ISBN-13: 978-3846568637. p. 44.
11. Weiner JS, Lourie JA. Human biology. A guide to field methods. International Biological Program. Handbook number 9. Blackwell Scientific Publications. Oxford: 1969.
12. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Second Edition. Human Kinetics Books. Champaign [Illinois]: 1991. Pp. 44-47.
13. WHO Working Group. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. Bulletin WHO 1986;64:929-41.

14. DuBois D, DuBois EF. The measurement of the surface area of man. Arch Intern Med. 1915;15:868-81.
15. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999;130:461-70.
16. Bartels H, Cikes M. Ueber Chromogene der Kreatininbestimmung nach Jaffé [Chromogens in the creatinine determination of Jaffé]. Clin Chim Acta. 1969;26:1-10 [Article originally published in German]
17. Watanabe N, Kamei S, Ohkubo A, Yamanaka M, Ohsawa S, Makino K, *et al.* Urinary protein as measured with a pyrogallol red-molybdate complex, manually and in a Hitachi 726 automated analyzer. Clinical Chemistry. 1986;32:1551-4.
18. Microalb-Látex. Juego de reactivos para la determinación de albúmina en muestras de orina. Manual del usuario. Registro número 0308-15. Helfa Diagnósticos. Habana. Cuba.
19. Santana Porbén S. Herramientas informáticas para el cálculo de los indicadores de la función renal. En: Laboratorio Clínico y función renal [Editores: Salabarría González JR, Santana Porbén S]. Editorial EAE Académica Española. Madrid: 2011. ISBN-13: 978-3846568637. p. 125.
20. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Segunda Edición. EAE Editorial Académica Española. ISBN-13: 9783659059629. ISBN-10: 3659059625. Madrid: 2012.
21. World Medical Association. Declaration of Helsinki on the ethical principles for medical research involving human subjects. Eur J Emergency Med. 2001;8:221-3.
22. Polanco NA, Soto MV, Rodríguez FE. Presentación clínico-patológica de la nefropatía lúpica: Experiencia de un centro mexicano. Rev Colomb Reumatol. 2013;20:80-90.
23. Austin HA. Clinical evaluation and monitoring of lupus kidney disease. Lupus 1998;7:618-21.
24. Liang MH, Schur PH, Fortin P, St Clair EW, Balow JE, Costenbader K *et al.* The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. Arthritis Rheumatism 2006;54:421-32.
25. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R *et al.* European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheumatic Dis. 2010;69:1269-74.

26. Christopher-Stine L, Petri M, Astor BC, Fine D. Urine protein-to-creatinine ratio is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis. *J Rheumatology* 2004;31:1557-9.
27. Leung YY, Szeto CC, Tam LS, Lam CWK, 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* 2007;46:649-52.
28. 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 ClinBiochem*. 2009;46:468-76.
29. Hebert LA, Birmingham DJ, Shidham G, Rovin B, Nagaraja HN, Yu CY. Random spot urine protein/creatinine ratio is unreliable for estimating 24-hour proteinuria in individual systemic lupus erythematosus nephritis patients. *Nephron Clinical Practice*. 2009;113:c177-c182.
30. Birmingham DJ, Rovin BH, Shidham G, Nagaraja HN, Zou X, Bissell M; et al. Spot urine protein/creatinine ratios are unreliable estimates of 24 h proteinuria in most systemic lupus erythematosus nephritis flares. *Kidney Int*. 2007;72:865-70.
31. Miranda JM, Sánchez A, Saavedra MA, Jara LJ. Glomerulonefritis lúpica: Correlación entre resultados del examen general de orina, proteinuria de 24 horas y datos histopatológicos. *Rev IMSS Inst Mex Seguro Social*. 2004;42:117-24.

### **Conflicto de intereses**

Los autores expresan que no existen conflictos de intereses.