

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Evaluación del desempeño de la tira reactiva para orina en la detección de proteinuria y albuminuria

Bovone, N.S.\*; Gastiazoro, A.M.; Fuente, M.C.; Lorenzo, S.; Vommaro, F.; Pietrobelli, P.

Servicio de Bioquímica; Hospital Nacional A. Posadas. El Palomar; Pcia de Bs. As.; Argentina.

Contacto: Bovone, N.S.; norasil@sinectis.com.ar

## RESUMEN

La proteinuria y albuminuria son marcadores relevantes para evaluar funcionalismo y lesión renales. Su detección precoz y tratamiento previene la evolución hacia enfermedad renal crónica. El uso de tiras reactivas es un procedimiento difundido como screening y cada laboratorio deberá evaluar su desempeño para la detección de estos marcadores. Evaluar sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo para la detección de proteinuria y albuminuria de la tira reactiva para orinas iChem VELOCITY, de Laboratorios Iris. Estudio transversal. Se seleccionaron 408 orinas consecutivas de 24 hs de recolección a las que se les efectuó el dosaje de albúmina sobre volumen total y simultáneamente se ensayó la tira reactiva en alícuota separada de la 1ª orina matinal. De éstas, 256 contaban también con dosaje de proteínas. La albuminuria se midió por nefelometría con instrumento Immage, de Beckman Coulter. La tira reactiva es marca iCHEM VELOCITY, de IRIS diagnóstico, sistema automatizado. Se analizó las categorías negativo, trazas y positivo una cruz (+). Para la detección de proteinuria y corte de 0,2 gr/L, establecido por el fabricante, la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron 70,3 % [IC95 %: 53,3-87,5], 84,7 % [IC95 %: 79,7-89,7], 35 % [IC95 %: 22,3-47,7] y 96 % [IC95 %: 93,3-98,7]. Para albuminuria se efectuó curva ROC obteniéndose un área de 72,3 % [IC95 %: 66,6-78,1]. Para un corte de 3 mg/dl, la curva da sensibilidad de 39,4 % y especificidad de 83,5 %. Conclusiones: La sensibilidad en detección de proteinuria acuerda con la indicada por el fabricante (67 %) y su alto VPN indica que es adecuado para screening, su bajo VPP indica la necesidad de confirmar un resultado positivo. El procedimiento no resultó eficiente para detección de albuminuria.

**Palabras clave:** albuminuria, proteinuria, tira reactiva, sensibilidad, especificidad.

## ABSTRACT

Proteinuria and albuminuria are relevant markers to assess kidney injury and functionalism. Early detection and treatment prevents progression to chronic kidney disease. The use of test strips is a widespread method for screening and each laboratory should evaluate its performance for the detection of these markers. To evaluate sensitivity, specificity and positive and negative predictive values to detect proteinuria and albuminuria of dipstick for urine Ichem VELOCITY, Iris Laboratories. Cross-sectional study. Four hundred and eight (408) selected consecutive 24 hour urine collection of the who underwent the assay of albumin on total volume and simultaneously the test strip was tested on a separate aliquot of the 1st morning urine. Of these, 256 also had protein dosage. Albuminuria was measured by nephelometry with Immage instrument, Beckman Coulter. The strip belongs to Ichem VELOCITY, IRIS diagnosis, automated system. The negative, traces and positive (+) categories were analyzed. For detection of proteinuria and cut off 0.2 g / L, established by the manufacturer, the sensitivity, specificity, PPV and NPV were 70.3 % [95 % CI 53.3 to 87.5], 84.7% [95 % CI 79.7 to 89.7], 35 % [95 % CI 22.3 to 47.7] and 96% [95 % CI 93.3 to 98.7]. ROC curve for albuminuria was performed yielding an area of 72.3 % [95 % CI 66.6 to 78.1]. For cut off 3 mg / dl, the curve gives 39.4 % sensitivity and 83.5 % specificity. Conclusions: The sensitivity of detecting proteinuria agrees with indicated by the manufacturer (67 %) and high NPV indicates that it is suitable for screening, low PPV indicates need to confirm a positive result. The process was not efficient to detect albuminuria.

**Keywords:** albuminuria, proteinuria, dipstick, sensitivity, specificity.

## Introducción

En los últimos años se ha evaluado mejor el significado de la enfermedad renal crónica (ERC) y se sabe que es un factor de riesgo para enfermedad renal terminal y enfermedad cardiovascular así como también se incrementa el riesgo de muerte por cualquier causa con respecto a la población general. Además, se conocen mejor los factores de riesgo que pueden desencadenar su progresión y sobre las prevenciones terapéuticas.

La proteinuria y la albuminuria son los marcadores de lesión renal aceptados universalmente, en paralelo con las características del sedimento urinario<sup>1,2,3,4</sup>.

En las últimas guías de práctica clínica para la evaluación y manejo del paciente renal crónico *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*<sup>5</sup> sostiene las siguientes recomendaciones acerca de la valoración de estos indicadores de lesión renal:

En las poblaciones en riesgo (pueden variar los criterios entre las diferentes sociedades pero en la mayoría de los casos se incluyen diabéticos, hipertensos, obesos, historia familiar de ERC y mayores de 50 años) debe realizarse búsqueda sistemática de la ERC mediante la estimación del filtrado glomerular, junto a la evaluación de la pérdida de proteína o albúmina por orina. Se recomiendan en orden descendente de preferencia y en 1º orina de la mañana en todos los casos:

1. Cociente albúmina/ creatinina, ACR (se usarán las siglas en inglés)
2. Cociente proteína/ creatinina, PCR
3. Tira reactiva para proteína total con lectura automatizada
4. Tira reactiva para proteína total con lectura manual

El último consenso argentino<sup>6</sup> sostiene que se puede iniciar el tamisaje en poblaciones de riesgo mediante tira reactiva, haciendo énfasis en el previo conocimiento del real desempeño del reactivo que el laboratorio emplee.

En general, entre los diferentes consensos nacionales e internacionales<sup>7,8</sup> no se desaconseja el empleo de tira reactiva a los efectos de cribaje inicial. No obstante, también se recomienda que todo resultado positivo por tira reactiva debe ser cuantificado con cociente ACR ó PCR en primera orina matinal ó bien proteinuria o albuminuria en orina de 24 hs.

Dado que el empleo de la tira reactiva es un procedimiento muy difundido en nuestro medio, se considera necesario para una adecuada interpretación de resultados, conocer el desempeño del reactivo en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos<sup>9,10,11</sup>. Así pues, el objetivo del presente estudio es determinar los indicadores de desempeño de la tira reactiva para orinas marca iCHEM VELOCITY, de IRIS diagnóstico, sistema automatizado, que es el empleado por el laboratorio.

## Materiales y métodos

Estudio de diseño transversal. Se seleccionaron 408

orinas consecutivas de 24 hs de recolección a las que se les efectuó el dosaje de albúmina sobre volumen total y, simultáneamente, se ensayó la tira reactiva en alícuota separada de la 1º orina matinal. De éstas, 256 contaban también con dosaje de proteínas. Éste se efectuó por el método turbidimétrico de cloruro de bencetonio en autoanalizador COBAS de Roche. La albuminuria se midió por nefelometría con instrumento Image, de Beckman Coulter. La tira reactiva es marca iCHEM VELOCITY, de IRIS Diagnóstico, sistema automatizado. Se analizaron las categorías negativo (NG), trazas (TZ) y positivo + (P1). Con respecto al análisis estadístico, se efectuó ANOVA de un factor y test de Tukey con significación al 5% para contrastar los niveles medios detectados en cada categoría y se construyó una curva ROC para evaluar la eficiencia de la tira reactiva en la detección de albuminuria. Se empleó el programa SPSS versión 17.0

## Resultados

En la tabla I se muestran las medidas resumen de cada analito por categoría de tira. Tomando las categorías NG, TZ

**Tabla I.** Medidas resumen para las concentraciones

TIRA		Proteinuria gr/l	albuminuria mg/dl
NG	Media	0,0944	1,5820
	N	202	308
	Desvío st	0,04858	2,86731
	Mínimo	0,02	0,20
	Máximo	0,32	26,00
TZ	Media	0,1642	5,1490
	N	43	71
	Desvío st	0,12768	8,59969
	Mínimo	0,03	0,20
	Máximo	0,68	48,60
P1	Media	0,4045	23,0142
	N	11	19
	Desvío st	0,33527	24,14116
	Mínimo	0,05	0,36
	Máximo	1,24	91,10
P2	Media	0,6743	54,4240
	N	7	10
	Desvío st	0,54098	42,20466
	Mínimo	0,06	1,57
	Máximo	1,47	134,00
P3	Media	4,2133	301,6667
	N	3	3
	Desvío st	2,51933	201,30657
	Mínimo	2,40	146,00
	Máximo	7,09	529,00

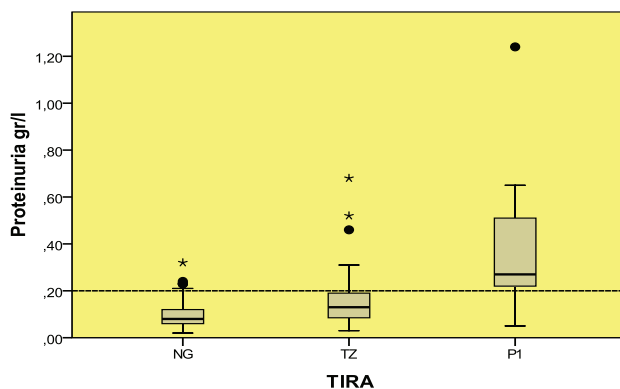
N, nº de orinas; st, estándar

y P1, 256 orinas en total disponían del dato de proteínas y tira reactiva simultáneamente, en tanto que 408 disponían de los valores de albuminuria y tira. El análisis se centró exclusivamente sobre los niveles NG, TZ y P1 ya que los niveles restantes corresponden a proteinurias francas que no ofrecen dudas para su interpretación y además no serán analizadas puesto que el n° de muestras dentro de cada una de estas categorías es pequeño. En la figura 1 se observa la distribución de concentraciones de proteína para las categorías arriba mencionadas. La línea punteada indica el nivel de 0,20 gr/l, indicado por el fabricante como el límite de detección para proteinuria. Se efectuó la transformación logarítmica de la variable a los efectos de comparar los niveles medios de cada categoría empleando un diseño de Anova de un factor (Tira) y test de Tukey como prueba post hoc, con significación al 5 %. Se encontró diferencia significativa entre los tres niveles,  $p < 0,0001$ . Para evaluar desempeño en este nivel de detección se construyó la tabla II de doble entrada donde los valores positivos se obtuvieron colapsando las categorías de TZ y P1. También se muestran datos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos junto a sus respectivos IC95 %. Estos resultados son consistentes con los que aporta el fabricante, que define la sensibilidad como aquel valor para el cual el 67 % de las muestras dan positivas. En este caso para el valor de corte 0,2 gr/l, el 70,3 % de las muestras por encima de ese valor, fueron clasificadas como positivas.

Este ensayo presentó alto VPN, en este caso se estimó en 96 %, por lo que un resultado negativo durante un screening resulta aceptable, no obstante el VPP fue bajo (35 %) por lo que es necesario efectuar la confirmación con el dosaje específico cuando la prueba de la tira da un resultado positivo para nivel de TZ ó P1 que son la categorías incluidas en este análisis.

Asimismo, también se analizó la relación de estos resultados con el dato correspondiente a la proteinuria/24 hs (en lugar de la concentración) y, como era de esperar,

**Figura 1.** Diagrama de cajas que muestra la distribución de la concentración de proteína urinaria.



Se observó diferencia significativa entre las concentraciones promedio de cada categoría,  $p < 0,0001$  en todas las comparaciones

el VPN de la prueba cae ya que las orinas con diuresis elevadas (baja densidad) son muestras diluidas que pueden dar una prueba de tira negativa, o sea con concentración por debajo de 0,2 gr/l pero que al tener en cuenta el volumen total, resultan proteinúricas. La tabla III muestra los recuentos considerando proteinuria/24hs y un valor de corte de 200 mg/24hs, que es el valor de referencia del laboratorio. También se muestran los resultados obtenidos para sensibilidad, especificidad y valores predictivos. En la figura 2 se puede observar este efecto de la densidad urinaria.

Según indicaciones del fabricante, la tira detecta principalmente albúmina, y en el marco del último consenso, es deseable que el screening por tira reactiva detecte niveles de albúmina entre 30-300 mg/24 hs [20-200 µg/min]. Tomando un valor de corte 30 mg/24hs que es el límite inferior del rango albuminúrico, los indicadores de desempeño se

**Tabla II.** Arriba, recuentos obtenidos usando 0,2 gr/l como valor de corte. Abajo: indicadores de desempeño. La 2° columna representa el IC95%.

		Proteinuria gr/l		Total
		< ó = 0,2	> 0,2	
TIRA	NG	194	8	202
	POS	35	19	54
Total		229	27	256

Sensibilidad (%)	70,3	53,3- 87,5
Especificidad (%)	84,7	79,7- 89,7
VPP (%)	35	22,3- 47,7
VPN (%)	96	93,3- 98,7

**Tabla III.** Arriba, recuentos obtenidos usando 200mg/24hs como valor de corte. Abajo: indicadores de desempeño. La 2° columna representa el IC95%.

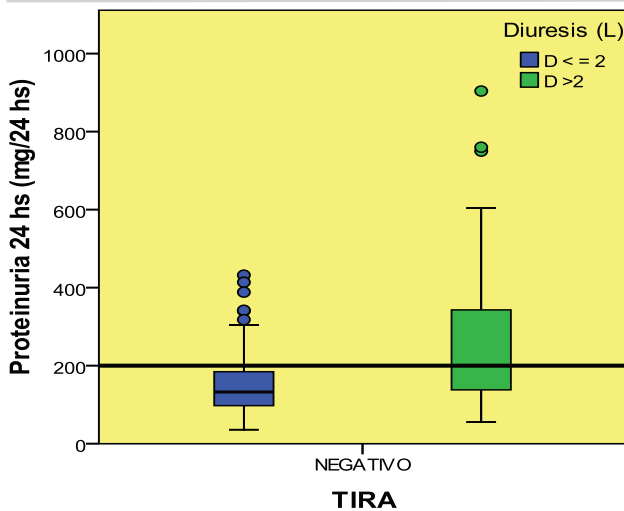
		Proteinuria		Total
		hasta 200 mg/24 hs	>200 mg/24 hs	
TIRA	NG	137	65	202
	POS	23	31	43
Total		160	96	256

Sensibilidad (%)	32	23-41
Especificidad (%)	85,6	80-90
VPP (%)	72,1	59,1-85,1
VPN (%)	67,8	61,5-73,8

obtuvieron a partir de los recuentos presentados en la tabla IV. Sólo se incluyeron las categorías NG, TZ y P1. Los niveles TZ y P1 se agruparon como positivos. Para este valor de corte, sólo el 38,7 % de las muestras con valores por encima de 30 mg/24 hs darán un resultado positivo. Estos indicadores no son adecuados para screening de albuminuria por lo que no deben emplearse estas tiras para tal fin sino recurrir al dosaje o a la relación albúmina/creatinina en 1º orina matinal tal como lo indica el último consenso.

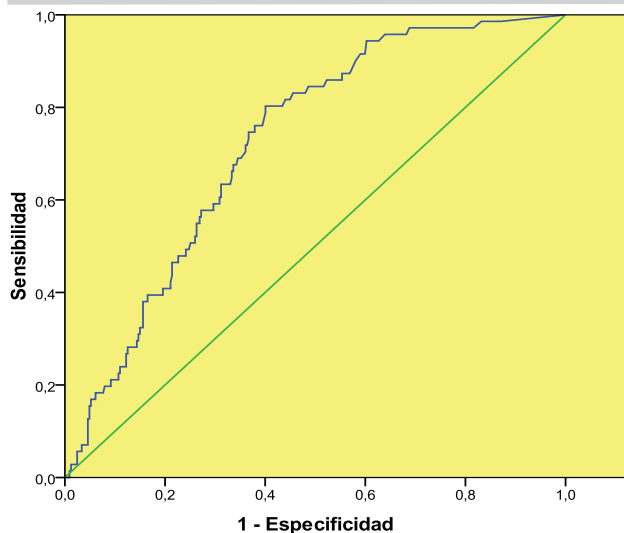
También se evaluó la capacidad de la tira para detectar muestras que estén dentro de este rango a través de una curva ROC obteniéndose un área bajo la curva de 72,3 % [IC95 %: 66,6 - 78,1] [Fig. 3]. Este estadístico está indican-

**Figura 2.** Diagrama de cajas mostrando la distribución de los valores de proteinuria/24 hs para la categoría negativo.



D: diuresis. La Línea horizontal representa el nivel de 200 mg/24hs. Se observa que el 50 % de las orinas con diuresis mayores a 2 L son proteinúricas y dio negativo por tira

**Figura 3.** Curva ROC para determinar la eficiencia de la tira reactiva en la detección de albuminuria.



Sólo se consideró las categorías NG, TZ y P1

do escasa eficiencia para la detección. Tomando un valor de corte de aproximadamente 3 mg/dl, para el cual con diuresis normal, esa orina estaría en el límite inferior del rango albuminúrico, la sensibilidad es de 39,4 % y la especificidad es de 83,5 %. Estos resultados son consistentes con los presentados en la tabla IV.

**Discusión**

Un primer hallazgo es la diferencia significativa entre los niveles de proteinuria detectados por cada categoría analizada. Se explicita este resultado dado que algunas publicaciones, no encontraron en su análisis, diferencias entre los niveles TZ y P1 arribando a la conclusión de que para esa marca de reactivo no debería considerarse la categoría TZ. En este caso, el nivel TZ es un resultado que se informa.

Con respecto a la sensibilidad, para el valor de corte 0,2 gr/l, el 70,3 % de las muestras por encima de ese valor, fueron clasificadas como positivas [IC95 %: 53,3-87,5], este resultado verificó la información del fabricante [sensibilidad 67 %]. También hay consistencia con datos de la literatura por cuanto este ensayo presentó alto VPN, en este caso se estimó en 96 %, por lo que un resultado negativo durante un screening resulta aceptable, no obstante el VPP es bajo [35 %] y hace necesario efectuar la confirmación con el dosaje específico cuando la prueba de la tira da un resultado positivo para nivel de TZ ó P1 que son la categorías incluidas en este análisis. Según KDIGO 2013, la cuantificación puede hacerse con ACR ó PCR en primera orina matinal ó bien una proteinuria en orina de 24 hs. En nuestra experiencia, la 2º opción es la más solicitada aunque en pediatría está comenzando a tener aceptación las primeras dado que se evita la dificultad de recolección de orina de 24 hs.

Otra consideración a tener en cuenta a la hora de interpretar un resultado, es la diuresis o en su defecto la densidad urinaria dado que si la orina es diluida, se puede obtener resultados falsos negativos. En la figura 2 se observa que prácticamente el 50 % de las que poseen diuresis mayor a 2 L son orinas proteinúricas con resultado negativo por tira

**Tabla IV.** Arriba, recuentos obtenidos usando 3g/24hs como valor de corte. Abajo: indicadores de desempeño. La 2º columna representa el IC95%.

		albuminuria mg /24hs		Total
		<30	>30	
TIRA	NG	232	76	308
	POS	42	48	71
Total		274	124	398

Sensibilidad (%)	38,7	30,1-47,2
Especificidad (%)	84,7	80,4-89
VPP (%)	67,6	56,8-78,4
VPN (%)	75,3	70,5-80,1

reactiva. Esta situación está observada en las indicaciones del fabricante. En estos casos también lo recomendable es realizar en estas muestras una ACR ó PCR ya que estas razones precisamente cumplen con el rol de corregir la dilución ajustando por la concentración de creatinina.

Finalmente, si bien el reactivo detecta principalmente albúmina, no debe emplearse para tal fin dado su escasa sensibilidad para detectar valores dentro del llamado rango albuminúrico.

### Referencias bibliográficas

1. Jonson D W. Mini-Review ,Global Proteinuria Guidelines: Are We Nearly There Yet?. Clin Biochem Rev May 2011; Vol 32 :89-95.
2. Smith E R., Cai M., McMahon L P., Wright D A. and Holt S G. The value of simultaneous measurements of urinary albumin and total protein in proteinuric patients. Nephrol Dial Transplant [2012] 27: 1534–1541.
3. Glasscock R J. Is the Presence of Microalbuminuria a Relevant Marker of Kidney Disease?. Curr Hypertens Rep [2010] 12:364–368.
4. Venkat K.K. Proteinuria and Microalbuminuria in Adults: Significance, Evaluation, and Treatment. South Med J October 2004; 97( 10): 969-979 .
5. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management Of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. Supp.2013;3{1}.
6. Documento de Consenso Argentino: Implicancia de la Proteinuria en el Diagnóstico y Seguimiento de la ERC. Disponible en: [http://san.org.ar/new/docs/Proteinuria\\_ABA-FBA-CUBRA-SAN.30.08.2013.pdf](http://san.org.ar/new/docs/Proteinuria_ABA-FBA-CUBRA-SAN.30.08.2013.pdf)
7. Montañés Bermúdez R., García S.G., Pérez Surribas D., Martínez Castela A., Bover Sanjuán J. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. Nefrología 2011;31{3}:331-45.
8. Schwedt E., Olascoaga A., Fernanda Sánchez M., Piana A., Raymondo S., De Souza N. y cols. Primer Consenso Nacional sobre proteinuria en el diagnóstico y la evaluación de la enfermedad renal crónica en adultos. Disponible en: [www.archmedinterna.prensamedica.com.uy](http://www.archmedinterna.prensamedica.com.uy).
9. Ron T. Gansevoort and Paul E. de Jong. The Case for Using Albuminuria in Staging Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 465–468.
10. Kawashima M., Wada K., Ohta H., Moriya R., Aizawa Y..Evaluation of Validity of the Urine Dipstick Test for Identification of Reduced Glomerular Filtration Rate in Japanese Male Workers Aged 40 Years and Over. J Occup Health 2012; 54: 176–180.
11. Alles A, Fraga A, García R, Gómez A, Greloni G, Inserra F, Mazziotta D, Torres ML, Villagra A. Detección de la enfermedad renal crónica. Documento multidisciplinario. Nefrología Argentina 2010; 8: 48-54.