

RELACION PROTEINA CREATININA EN ORINA PARA EL DIAGNOSTICO DE PREECLAMPSIA

CREATININE URINE PROTEIN RATIO FOR THE DIAGNOSIS OF PREECLAMPSIA

Shimajuko Bautista Ricardo, Rodríguez Barboza Héctor, Uriol Valverde Ronald y Lázaro Rodríguez Herminia, Vera Quipuzco Miguel.

RESUMEN

Con el **Objetivo** de estudiar la correlación entre la relación proteína /creatinina en muestra única de orina y proteinuria significativa en orina de 24 horas de gestantes con preeclampsia. **Materiales y métodos** Se realizó un estudio prospectivo observacional en 93 gestantes del servicio de Alto Riesgo Obstétrico del Hospital Belén de Trujillo, entre Abril-Noviembre del 2012. En quienes se utilizó el método Turbidimétrico de Heavy para la fracción proteica y el Método de Creatinina cinética del laboratorio clínico del HBT. Las lecturas fueron analizadas con una tabla de ROC.

Resultados: El punto de corte del índice proteína/creatinina es 0,6 con una especificidad de 90% y sensibilidad de 75%, dando un VPP de 84% y un VPN de 83%; con un área bajo la curva de 0.875.

Conclusión: El índice proteína/creatinina calculada en muestra única de orina es eficaz como instrumento de diagnóstico de disfunción renal en gestantes con preeclampsia.

PALABRAS CLAVES: Preeclampsia, Disfunción Renal, Proteinuria, IPC

SUMMARY

With the aim of studying the correlation between the protein / creatinine ratio in single urine sample and significant proteinuria in 24 hour urine of pregnant women with preeclampsia. **Materials and Methods** A prospective observational study on 93 pregnant women in high risk obstetric service of the Bethlehem Hospital of Trujillo, between April to November 2012. In those Heavy turbidimetric method for protein fraction and creatinine kinetics method was used was conducted HBT clinical laboratory. The readings were analyzed with ROC table.

Results: The cutoff of protein / creatinine ratio is 0.6 with a specificity of 90% and sensitivity of 75%, giving a PPV of 84% and NPV of 83%; with an area under the curve of 0.875.

Conclusion: The protein / creatinine ratio calculated in single urine sample is effective as a diagnostic tool for renal dysfunction in pregnant women with preeclampsia.

KEYWORDS: Preeclampsia, Renal dysfunction, proteinuria, IPC

INTRODUCCIÓN

La perpetuación de los homínidos requiere, culminar la gestación en un parto exitoso. Si bien este proceso es un hecho natural ligado a la existencia, la historia de la humanidad nos muestra que siendo el embarazo y parto origen de la vida, también es causa de muerte ¹ a pesar del desarrollo tecnológico de nuestra era, la mortalidad materna continua siendo una complicación frecuente de la humanidad. Encabezada por la hemorragia post parto y por la preeclampsia que en La libertad-2012 representan el 37% de la razón de muerte materna cada una ².

La preeclampsia definida como hipertensión y proteinuria en gestantes mayores de las 20 semanas, es un problema médico mundial de gran magnitud debido a sus altos índices de morbilidad y mortalidad materna-perinatal ³. Esta enfermedad tiene una fisiopatología compleja, que se inicia con la invasión de las células EVT del citotrofoblasto al organismo y la circulación materna⁴, seguida de un fracaso de la segunda oleada de placentación la cual no garantiza el reemplazo de la túnica muscular de las arteriolas arciformes, la persistencia de la vasoconstricción impide la formación de un sistema de baja resistencia, lo que el ingreso de sangre a los espacios intervillosos lo que origina hipoxia, aumento de la peroxidación lipídica e incrementa la relación tromboxano A2/prostaciclina (TXA2/PGI2), lo cual acentúa la vasoconstricción y la agregación plaquetaria⁵. Que representan el inicio de la activación de la cascada de Disfunción endotelial sistémica inducida por el citotrofoblasto con incremento de la permeabilidad endotelial vascular, trombofilia e hipertensión⁶.

Se ha reportado que en el mundo cada día mueren 800 mujeres por complicaciones del embarazo, parto y/o puerperio, en Perú según ENDES 2000 la razón de mortalidad materna es de 185 muertes por 100,000 nacidos vivos; siendo esta una de las más elevadas de la región después de Bolivia (480) y Paraguay (380)⁷.

En el Perú, la preeclampsia representa la segunda causa de muerte materna con 17 a 21%, asociada a 25% de las muertes perinatales y primera causa de restricción de crecimiento fetal intrauterino. En la región la Libertad, el sistema de Vigilancia de

Mortalidad Materna, reportó para la década de 1990, 116, 1 a 130,7 muertes por 100.000 nacidos vivos⁸.

Reducir la mortalidad por preeclampsia requiere mejorar la capacidad resolutive de las redes sanitarias, pero sobre todo mejorar las competencias para el diagnóstico precoz y la referencia oportuna. La búsqueda activa de hipertensión con una técnica estandarizada de reposo a la gestante durante 2 horas previo a la toma de presión arterial, la cual debe ser confirmada en las próximas 6 horas, ha permitido mejorar la pesquisa y ha contribuido a disminuir la mortalidad materna específica por preeclampsia. No obstante estos logros la dificultad es mayor cuando se refiere a la pesquisa de proteinuria pues la recolección de orina de 24 horas considerada el Gold estándar no solo retrasa el diagnóstico sino que es sensible a error durante la recolección que altera el resultado final. La afectación renal constituye uno de los hallazgos más constantes en la preeclampsia, porque el endotelio glomerular es especialmente sensible a daño y la presencia de proteinuria indicaría enfermedad avanzada, asociada a peor pronóstico de lesión anatomopatológica renal característica de endoteliosis glomerular⁹.

Recientes estudios sobre fisiología renal demuestran que la producción de orina es el resultado de la filtración glomerular, de la secreción de algunos productos como la urea y la creatinina los que deben eliminarse en la orina y de la reabsorción de agua electrolitos glucosa y sobre todo de albúmina la cual es reabsorbida a nivel de tubos colectores mediante un complejo sistema de vacuolas y endocitosis, inducido por la Megalin y cubulin proteínas cuya inducción estaría regulada por el sistema renina- angiotensina, que permite reabsorber el 99% de las albúminas filtradas de modo que en los adultos normales solo se excreta en orina 150 mg en orina por día^{10,11}, el incremento de la filtración glomerular durante el embarazo sobrepasa la capacidad de reabsorción de albúmina aceptando como cifra normal hasta 300 mg en orina de 24 horas¹¹. La disfunción endotelial inducida por el citotrofoblasto afecta el normal funcionamiento de la formación de orina, sobretodo en la filtración glomerular, ocasionando un aumento en la cantidad y tamaño de las albúminas en el filtrado glomerular. El cual ocurre como consecuencia de daño estructural a nivel de los podocitos de la membrana basal glomerular y disminución de la reabsorción de albuminas a nivel tubular, lo que se manifiesta como proteinuria¹².

La creatinina en orina depende fundamentalmente de la filtración glomerular y escasamente de la secreción de creatinina a nivel tubular, como quiera que en el embarazo hay un incremento de la filtración glomerular, la cantidad de creatinina excretada en orina se incrementa produciendo la reducción de la creatinina sérica entre 0.4 a 0.6 mg/dl durante el embarazo¹³. Si tenemos en cuenta estos antecedentes fisiológicos es factible aceptar que la relación albúmina/creatinina en orina sea más sensible y eficaz que la albúmina o la creatinina de forma aislada, como indicador de disfunción renal durante el estadio inicial de la preeclampsia. Tal como lo sugiere Shimajuko-2012. “reducir la mortalidad por preeclampsia requiere entender que el paradigma de hipertensión y proteinuria está basado en síntomas tardíos de preeclampsia; por tanto se requiere un nuevo paradigma basado en la disfunción endotelial, que permita un diagnóstico precoz cuando aún no existe daño hipertensivo y renal en la gestante ” esto obliga para que el ejercicio de la obstetricia moderna promueva conductas orientadas a la pesquisa de disfunción durante el embarazo, entendiendo a la disfunción como el comportamiento anormal de los cambios considerados fisiológicos durante el embarazo.

Está demostrado que proteinuria superior a 300 mg por día es un signo de lesión renal¹⁴. Y se han reportado estudios en los que la relación de proteína/ creatinina en orina (IPC) tiene una alta correlación con la proteinuria en orina de 24 horas tanto en pacientes diabéticos ¹⁵, como en pacientes con preeclampsia realizados en Kosar¹⁶ y Cartagena ¹⁷ en los que se reporta una sensibilidad de 75% y una especificidad de 87% para identificar proteinuria.

En el presente trabajo se pretende demostrar que la relación proteína/creatinina en una muestra única de orina, es un indicador de disfunción renal, el cual está presente en las gestantes preeclampsia.

OBJETIVO: Validar el índice proteína/creatinina en muestra única de orina como prueba diagnóstica de disfunción renal en gestantes diagnosticadas con preeclampsia.

MATERIALES Y MÉTODOS

OBJETO DE ESTUDIO: Orina de gestantes con preeclampsia que acudieron al HBT entre enero 2010 a diciembre 2012.

MUESTRA: La muestra estuvo constituida por 45 gestantes con diagnóstico presuntivo de preeclampsia, que acudieron al servicio de obstetricia – del Hospital Belén de Trujillo (HBT), entre enero 2010 a diciembre 2012. Lo que resultó de trabajar con una confiabilidad de 95% para el Gold estándar, un VPP de 75% esperado para la prueba en estudio y 45 gestantes sanas como controles negativos.

MÉTODO

Selección del estudio

Estudio prospectivo observacional realizado entre Abril-Noviembre del 2012. Se incluyeron un total de 93 gestantes con más de 20 semanas de embarazo que asistieron a la Unidad Materno Perinatal del Hospital Belén de Trujillo durante estos meses.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Gestante que acude al Hospital Belén de Trujillo con una edad gestacional mayor de 20 semanas.
- Gestantes > de 16 años o < de 40 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Gestantes con embarazo menor de 20 semanas.
- Gestantes con antecedentes de enfermedades metabólicas y renales crónicas.
- Gestantes con diagnóstico de hipertensión arterial previo al embarazo.
- Gestantes con un nivel de creatinina < 30 mg/dl en muestra única de orina.

- Gestantes con diagnóstico de infecciones del tracto urinario (ITU).
- Gestantes con diagnóstico de ruptura prematura de membrana (RPM).

a. Método de la determinación de la proteinuria y la creatinina

Se recolectó la muestra única de orina luego de desechar la primera orina del día (que era incluida en la muestra de orina de 24 horas), 3-5 ml de orina eran recogidos de la segunda muestra para el cálculo del cociente P/C, que se obtuvo dividiendo la proteinuria (mg/dl) de la creatinina en orina (mg/dl).

La concentración de proteína en orina se determinó mediante el Método Turbidimétrico de Heavy. La concentración de creatinina en orina se determinó mediante el Método de Creatinina cinética.

b. Análisis estadístico¹⁵

El registro de datos que fueron consignados en las correspondientes hojas de recolección, las que fueron procesados utilizando el programa Microsoft Excell y el paquete estadístico SPSS 20.0, los que luego se presentan en cuadros y figuras de simple y doble entrada.

Estadística Descriptiva:

Determinación de frecuencias y proporciones; media, desviación estándar de las variables en estudio de distribución de los datos en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

Estadística Analítica:

1. Se utilizó la prueba T para muestras independientes para determinar si existen diferencias significativas de las medias obtenidas entre los valores con respecto a las gestantes con y sin diagnóstico de preeclampsia.
2. Se realizó el análisis de área bajo la curva, utilizando la estrategia ROC, para los valores de sensibilidad y complemento de especificidad de cada punto de corte del índice utilizada en nuestra muestra y de este modo determinar su valor de exactitud

de esta escala según refiere Swets que interpreta el Área bajo la curva de la siguiente manera: valores entre 0,5 y 0,7 indican baja exactitud, entre 0,7 y 0,9 pueden ser útiles para algunos propósitos y un valor mayor de 0,9 indica exactitud alta¹⁶. A modo de guía para interpretar las curvas ROC se han establecido los siguientes intervalos para los valores de AUC:

- [0.5, 0.6): Test malo.
 - [0.6, 0.75): Test regular.
 - [0.75, 0.9): Test bueno.
 - [0.9, 0.97): Test muy bueno.
 - [0.97, 1): Test excelente.
3. Se dicotomizó la variable INDICE utilizando la estrategia Dummy según el punto de corte de las curvas ROC para establecer cuadros de doble entrada y poder realizar los análisis estadísticos posteriores.
 4. Con este punto de corte se construyeron cuadros de doble entrada para comparar este INDICE con el diagnóstico de preeclampsia que se realizó con el Gold-standard proteínas en 24 horas.
 5. Se realizó además un análisis utilizando el índice Kappa de Cohen para determinar la concordancia entre este indicador y el Gold-standard que se utilizó para establecer el diagnóstico de preeclampsia.
 6. Se determinó también la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para diferentes puntajes encontrados en la muestra; se buscó un nivel de significancia del 5% ($p < 0.05$) y los intervalos de confianza al 95%.
 7. Se calculó la razón de verosimilitud (Likelihood Ratio Positivo - LR+) de la prueba diagnóstica. Este indicador será útil de acuerdo a la siguiente escala.

La interpretación de los valores absolutos de las razones de verosimilitudes:

- ✓ **>10 Excelente:** Es un resultado prácticamente concluyente y posiblemente influirá decisivamente en la probabilidad post-prueba.

- ✓ 5-10 **Buena:** Este resultado provocara un cambio moderado desde la probabilidad pre-prueba a la post-prueba.
- ✓ 2-5 **Regular:** El cambio provocando será pequeño.
- ✓ 1-2 **Pobre:** Prácticamente no influirá en la variación de la probabilidad pre-test, siendo el valor “1” el que determinara que la prueba no aporta información alguna.

RESULTADOS

En nuestro estudio se consideraron inicialmente la muestra de orina de 93 gestantes que se encontraban en el servicio de la unidad materno perinatal del Hospital Belén de Trujillo entre los meses de abril y mayo del año 2012. Tras la aplicación de los criterios de exclusión, se eliminaron 8 muestras, pasando a ser parte de nuestro estudio 85 de estas, de las cuales 36 muestras pertenecen a mujeres diagnosticadas con preeclampsia y 49 son embarazos normales. La edad media de las gestantes fue de 28.6 (desviación estándar: 6.5 años). La edad gestacional media para el grupo de estudio fue de 35.4 (desviación estándar de 4.04)

Se comparó la relación proteína/creatinina en muestra única de orina con el diagnóstico de preeclampsia utilizando el método de la curva de ROC, encontrado un punto de corte que es 0,5930 resultando una sensibilidad 75,00% y una especificidad de 89,80%. Los valores predictivos en el punto de corte corresponde a un valor predictivo positivo (VPP) de 84,38% Y un valor predictivo negativo (VPN) 83,02%. Los cocientes de probabilidades positivo es de 7,35 Y el cociente de probabilidades negativo es 0,28. El área bajo la curva ROC fue de 0.875. Para medir la concordancia de la prueba estadística realizada se utilizó la prueba de kappa de cohen el cual nos dio valor de significancia aproximado de 0.00.

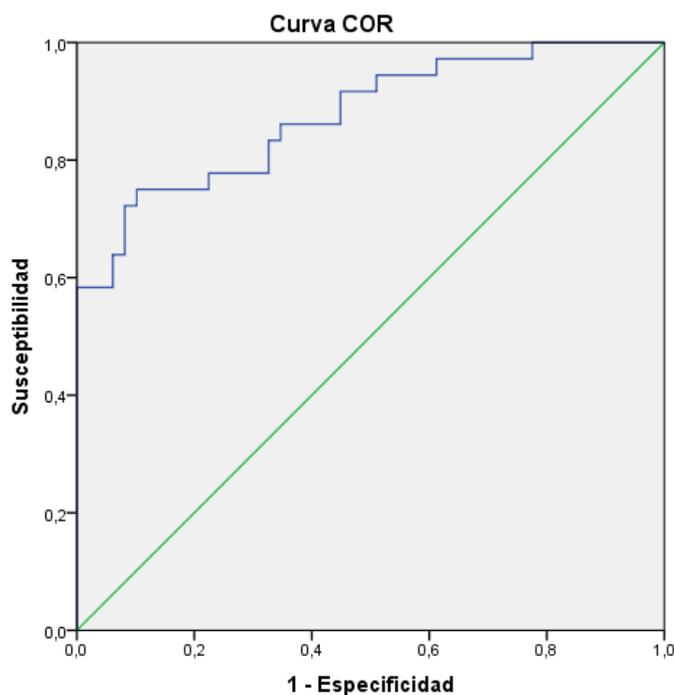


Grafico N° 01: Curva ROC del IPC.

Fuente: Base de datos de 93 gestantes con más de 20 semanas de embarazo que asistieron a la Unidad Materno Perinatal del Hospital Belén de Trujillo entre los meses abril-junio, 2012.

		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		
		Positivo	Negativo	Total
Resultado de la prueba diagnóstica	Positivo	27	5	32
	Negativo	9	44	53
	Total	36	49	85

				95 % I.C.	
		Límite inferior	Límite superior		
Prevalencia de la enfermedad	42,35%	31,86%	53,54%		
Pacientes correctamente diagnosticados	83,53%	73,57%	90,38%		
Sensibilidad	75,00%	57,46%	87,28%		
Especificidad	89,80%	76,99%	96,18%		
Valor predictivo positivo	84,38%	66,45%	94,10%		
Valor predictivo negativo	83,02%	69,70%	91,48%		
Cociente de probabilidades positivo	7,35	3,14	17,23		
Cociente de probabilidades negativo	0,28	0,16	0,49		

DISCUSIÓN

La proteinuria constituye un indicador de disfunción renal en preeclampsia. La prueba de referencia para la detección de proteinuria significativa es la excreción de proteína en orina de 24 horas, cuya determinación está sometida a errores de tipo pre analítico, dada la dificultad de garantizar una recolección completa, y supone un retraso en el diagnóstico o control de la paciente. Por ello, el uso de una prueba más eficiente podría ayudar a un rápido diagnóstico para un pronto tratamiento disminuyendo así la tasa de mortalidad.

El número de muestras recogidas fue de 36 gestantes diagnosticadas con preeclampsia y de 49 gestantes normales cuya comparación de las medias del IPC, usando la muestra única de orina, nos arroja 0,5983 para el diagnóstico con Preeclampsia.

Nuestro estudio demuestra la exactitud de la prueba para el diagnóstico de esta enfermedad debido a que se obtuvo un área bajo la curva de 0,875, lo que significa que una paciente elegida al azar del grupo de gestantes con preeclampsia tendrá un 87.5% de probabilidad de estar asociada con la enfermedad. Con una sensibilidad de 0,750 y una especificidad de 0,102 se pudo determinar un punto de corte de 0,5930, este valor predictivo nos indica que el IPC que se encuentran por encima de este punto será diagnosticado con preeclampsia. Diversos estudios han tratado demostrar la eficacia de la prueba de muestra de orina única estableciendo diferentes rangos para cada nivel de proteinuria, de esa manera para determinar su rendimiento de diagnóstico hallaron diferentes curvas ROC, un área bajo la curva entre 0.22 y 0.75, que nos indica un bajo rendimiento de diagnóstico.⁹

Basados en los datos de rendimiento diagnóstico en nuestro estudio para el IPC con el uso de muestra única de orina hallamos un valor predictivo para la detección de proteinuria basado en una estrategia para la identificación rápida de gestantes con sospecha de preeclampsia y su posterior seguimiento en pacientes con un diagnóstico previo de la enfermedad.

La exactitud diagnóstica de este valor predictivo se expresa como sensibilidad y especificidad, en este estudio se ha determinado una sensibilidad y una especificidad de

75.00% y 89.80% respectivamente. Con este punto de corte, el Valor Predictivo Positivo (VPP) fue de 84% y el Valor Predictivo Negativo (VPN) de 83%, es decir los pacientes con una relación de 0.5930 PC o superior tuvieron 84% de probabilidad de tener un diagnóstico definitivo de preeclampsia; nuestro estudio ha encontrado una alta probabilidad de acertar en el diagnóstico, mientras que en otros estudios se encontró un VPP de 54%, cuyo punto de corte hallado en este estudio es menor del 0.5930 obtenido en nuestro estudio.^{10,1}

Se *concluye* que el índice proteína/creatinina en muestra única de orina es un aprueba válida como indicador de disfunción renal en pacientes con preeclampsia. Y puede ser utilizada como alternativa rápida para el diagnóstico de disfunción renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villanueva Egan LA, Collado Peña SP. Conceptos actuales sobre la preeclampsia-eclampsia. Rev Fac Med UNAM. 2007; 50(2):1
2. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. 2000; 157:2111–22.
3. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi J. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. Vasc Health Risk Manag. 2011.
4. Pacheco J. Preeclampsia/eclampsia: Reto para el ginecoobstetra. Acta medica peruana, mayo-agosto. 2006; 23(2).
5. Santos Rebaza LK, Luna Victoria Mori FM, González Reyes M. Mortalidad materna: factores determinantes modificables mediante políticas públicas en la región La Libertad. UCV – Scientia. 2010; 2(1).
6. Bello E, Caramelo C. Aumento de la secreción tubular de creatinina por L-arginina: un mecanismo como importancia practica en la evaluación de la función renal por medio del aclaramiento de la creatina. Neurología. 2000; 20 (6).
7. Roberts JM, Cooper DW, Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. Lancet 357:53, 2001.
8. García de Guadiana L, Martínez Uriarte J, González Morales M, López Pérez R, Hernández Salinas FJ, Martín García E, et al. Evaluación del índice proteína-creatinina en orina aislada para la predicción de proteinuria significativa durante la gestación. España: Elsevier. 2011.

9. Agawam N, Suri V, Soni S, Chopra V, Kohli HS. Una comparación prospectiva de orina al azar proteína-creatinina frente a las 24 horas de proteína en orina en mujeres con preeclampsia. 2008; 10 (04): 98.
10. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:848-52.
11. Amirabi A, Danaii S. A Comparison of 4- and 24-Hour Urine Samples for the Diagnosis of Proteinuria in Pregnancy. 2011; 36(3).
12. Yadav BK, Adhikari S, Gyawali P, Shrestha R, Poudel B, Khanal M. Use of Protein: creatinine ratio in a random spot urine sample for predicting significant proteinuria in diabetes mellitus. 2010; 12(2): 100-105.
13. Nuria M , M José S, M José P, Clara B, Eva M, Eva R, Ali B, Marta R, Lluís C, M Antonia O, Julio P. Correlación entre el cociente proteína/creatinina en orina esporádica y las proteínas en orina de 24 horas. *Nefrología* 2012;32(4):494-501.
14. Monroy Alvarado ME, Zapeta Albanés IM. Valor del Examen de orina simple para el diagnóstico de preeclampsia. *Revista Centroamericana de Obstetricia y Ginecología.* 2011. Pag 72-75
15. Silprasert S, Phaloprakarn Ch, Manusirivithaya S, Wiriyasirivaj B. A Six-Hour Urinary Protein-Creatinine Ratio for Predicting Significant Proteinuria in Preeclampsia. 2009; 17: 30-3661.
16. Kleibbaum DG. *Statistics in the health sciences: Survival analysis.* New York:Springer-Verlag publishers;1996. P78.
17. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240: 1.285-1.293.



Fuente: Unidad Materno Perinatal del Hospital Belén de Trujillo; abril-junio, 2012.