

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO LOS ANDES
POSTGRADO DE NEFROLOGÍA

**RELACION PROTEINA / CREATININA EN MUESTRA SIMPLE DE ORINA EN
PACIENTES CON PREECLAMPSIA**

www.bdigital.ula.ve

Autor:

Dr. Alfredo Augusto Plata Cuello.

Tutor:

Dra. Aminta Villaquirán Sandoval.

MERIDA, 2013

**RELACION PROTEINA / CREATININA EN MUESTRA SIMPLE DE ORINA EN
PACIENTES CON PREECLAMPSIA**

www.bdigital.ula.ve

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MEDICO CIRUJANO
ALFREDO AUGUSTO PLATA CUELLO, CC: N° 84037063, ANTE EL CONSEJO
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES,
COMO CREDENCIAL DE MERITO PARA LA OBTENCION DEL GRADO DE
NEFROLOGIA

C.C Reconocimiento

Autor

Dr. Alfredo Augusto Plata Cuello

Médico Cirujano

Residente III año Postgrado de Nefrología

Facultad de Medicina

Universidad de los Andes

Mérida - Venezuela

Tutores:

Dra. Aminta Villaquirán Sandoval

Médico Especialista en Nefrología
Profesor Titular Facultad de Medicina

Universidad de los Andes

Dr. Heli Oscar Valero

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia

Mérida – Venezuela

Asesor:

Dra. Mariflor Vera

Médico Especialista en Medicina Interna

Profesora Universitaria de Metodología de la Investigación

Universidad de los Andes

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue realizado como parte, del programa para optar el grado de especialista en Nefrología en la Universidad de los Andes de la ciudad de Mérida (Venezuela). Desde la idea inicial, debo agradecer a mi tutora la Dra. Aminta Villaquirán Sandoval Nefróloga y profesora Universitaria, por la motivación y ayuda desinteresada para sacar adelante este proyecto.

Durante el desarrollo del trabajo, fueron muchos los soportes que requerí sin los cuales no hubiese sido posible; sin restarles importancias a otros, especial agradecimiento a los Bioanalistas del laboratorio de Nefrología: Luisa, Jacky y Manuel, quienes mostraron paciencia y dedicación para que este proyecto fuera viable.

El análisis estadístico una fase vital en el proceso, merece especial agradecimiento para la Dra. Mariflor Vera, Internista y profesora de Metodología de la Investigación de la Universidad de los Andes. A mis profesores, compañeros residentes y demás personal de la Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante renal.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo especialmente, a mis seres queridos, mis padres, esposa, hijos, hermanos y amigos quienes desde la distancia con su amor me incentivaron y apoyaron para lograr la meta propuesta.

INDICE DE CONTENIDO

	Pág
AGRADECIMIENTO	5
DEDICATORIA	6
INDICE DE CONTENIDO	7
RESUMEN	8
ABSTRACT	9
INTRODUCCION	10
- Justificación	14
- Antecedentes	15
- Objetivos de la Investigación	20
Objetivo principal	20
Objetivos específicos	20
METODOS	21
- Pacientes	21
- Método de la determinación de la proteinuria y la creatinina	21
- Análisis estadístico	22
RESULTADOS	23
DISCUSION	28
CONCLUSIONES	30
RECOMENDACIONES	31
BIBLIOGRAFIA	32
ANEXOS	

RESUMEN

Introducción: La proteinuria P es un signo cardinal de la Preeclampsia y presenta una eliminación variable durante el día. Clásicamente se ha considerado la proteinuria de 24 horas como el método de referencia para su cuantificación. Dada la dificultad de la recogida de la muestra, aparece la relación proteína/creatinina P/C en orina simple como herramienta diagnóstica. **Objetivo:** Determinar la correlación entre la medida de proteinuria de 24 horas y la relación P/C en una muestra simple de orina, para el diagnóstico de preeclampsia en pacientes que acuden al servicio de Obstetricia del Hospital universitario de los Andes. **Métodos:** se trata de un estudio observacional abierto prueba vs prueba en una muestra de 76 pacientes embarazadas de 20 o más semanas del Servicio de Obstetricia y Ginecología, con el fin de evaluar la correlación entre proteinuria de 24 horas y la relación P/C según diferentes puntos de corte para P/C, mediante el coeficiente de correlación de Spearman (CCS). En un periodo de tiempo desde Enero a Junio de 2012. **Resultados:** Se observó una correlación directa y estadísticamente significativa entre P de 24 horas y la relación Pr/Cr en todo el grupo estudiado (CCS: $r = 0,781$, $p < 0,01$). Pr/Cr 0,19; 0,24; 0,27 y 0,30: La sensibilidad 0,51- 0,68 – 0,80 y 0,88; especificidad 0,97 – 0,95 – 0,92 y 0,90; valor predictivo positivo 0,94 – 0,92 – 0,90 – 0,86 y valor predictivo negativo 0,70 – 0,78 – 0,84 y 0,90 respectivamente. **Conclusión:** La relación Pr/Cr en el punto de corte 0,27, presentamos buena correlación con valores de proteinuria de 24 horas mayor de 300mg y buena sensibilidad y especificidad

Palabras clave: Proteinuria. Relación proteína/creatinina en orina. Preeclampsia

ABSTRACT

Introduction: Proteinuria is a cardinal sign of preeclampsia, protein excretion is variable throughout the 24 hours, so 24h proteinuria is the best method for quantitation. But it is not always easy to collect 24h urine. **Objective:** to assess the correlation between 24 hours collection and the proteinuria/creatinuria relation in an isolated urine sample, in preeclampsia patients at our hospital. **Methods:** 76 pregnant women on 20 weeks or more were included in an compare the 24h proteinuria and proteinuria/creatinuria relation, and we use the Spearman coefficient correlation (SCC). During January 2012 and June 2012. **Results:** There was a statistically significant correlation between 24h proteinuria and P/C in the whole study group (SCC: $r = 0.781$, $p < 0.01$). The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value at cut points of Pr/Cr 0.19, 0.24, 0.27 and 0.30 were (0.51-0.97-0.94-0.70; 0.68-0.95-0.92-0.78; 0.80-0.92-0.90-0.84; 0.88-0.87-0.86-0.90) respectively. **Conclusion:** Pr/Cr ratio correlates well with proteinuria 24h in a cutoff 0.27, we obtain less but it was statistically significant at 0.19 and 0.24 cutting.

Keywords: Proteinuria. Ratio protein/creatinine in urine. Preeclampsia

INTRODUCCION

Los trastornos hipertensivos complican alrededor del 10% de los embarazos y comprenden: la Preeclampsia, la eclampsia, preeclampsia superpuesta a la hipertensión arterial crónica (HTA), Hipertensión gestacional o transitoria, siendo sus formas más severas, la preeclampsia y eclampsia, representan alrededor del 4,4% de todos los nacimientos. En algunos países africanos en vías de desarrollo, puede alcanzar una incidencia cercana al 18% (1). En los trastornos hipertensivos del embarazo el común denominador es la hipertensión arterial. La preeclampsia se distinguen por la presencia de proteinuria y debe cuestionarse su diagnostico en ausencia de esta.

La preeclampsia (PE) complica el 3-14 % de todos los embarazos, el 30% de las gestaciones múltiples, el 30% de los embarazos en mujeres diabéticas, y el 20% de las gestaciones en las mujeres con hipertensión crónica. Sin embargo, dos tercios de todos los casos ocurren en embarazadas nulíparas. La – preeclampsia-eclampsia es una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal mundial; aún sigue siendo responsable de 200.000 muertes maternas por año en el mundo, y se asocia con un aumento de 20 veces en la mortalidad perinatal. (2)(3).

La preeclampsia es un síndrome sistémico de causa desconocida, propia de la mujer embarazada, caracterizada por hipertensión arterial que aparece después de la 20ava semana de gestación, mas proteinuria. Se caracteriza por una placentaciónanómala, con hipoxia/isquemia placentaria, disfunción del

endotelio materno, probablemente favorecida por una predisposición inmunogenética, con una inapropiada o exagerada respuesta inflamatoria sistémica. (4) La enfermedad se caracteriza por la disfunción endotelial de todo el sistema materno y del lecho placentario, debido a un desbalance de los factores que promueven la normal angiogénesis, a favor de factores antiangiogénicos (sFlt-1 o sVEGFr, Factor de Crecimiento Placentario PIGF Endoglina), que están presentes en exceso en la circulación de pacientes preeclámpticas, varias semanas antes de la aparición de las primeras manifestaciones clínicas y evidencia de alteraciones inmunogenéticas. (Autoanticuerpos Anti Receptor de Angiotensina 1 (5,6), Estos factores circulantes conducen al daño endotelial, con el consecuente aumento de la permeabilidad endotelial, pérdida de la capacidad vasodilatadora y de la función antiagregante plaquetaria. Se comprobó alteración enzimática para síntesis normal del Oxido Nítrico, que conduce al Stress Oxidativo en todos los endotelios maternos y placentarios con aumento del Tromboxano A2 y disminución de Prostaciclina, estimulación del Sistema Renina-Angiotensina, con aumento de la resistencia periférica y vasoconstricción generalizada. Estos cambios reducen el flujo útero placentario, con trombosis del lecho vascular placentario, depósitos de fibrina, isquemia e infartos de la placenta. (5,7,8,9,10) Los hallazgos clínicos de la preeclampsia pueden manifestarse como un síndrome materno (hipertensión y proteinuria con o sin anomalías sistémicas), y/o un síndrome fetal (restricción del crecimiento intrauterino, reducción del líquido amniótico e hipoxia fetal). Las madres con hipertensión tienen riesgo aumentado para desarrollar complicaciones potencialmente letales, tales como

desprendimiento de placentanormo inserta, coagulación intravascular diseminada, hemorragia cerebral, falla hepática y lesión renal aguda(11).

La consideración mas importante en la clasificación de la hipertensión en el embarazo, está en diferenciar los desordenes hipertensivos previos al embarazo, de los trastornos hipertensivos de la gestación.

En el embarazo se define como hipertensión, la Presión arterial igual o mayor a 140 mmHg de sistólica y/o 90 mm Hg de diastólica, registrada en dos tomas separadas por lo menos por 6 horas en el transcurso de una semana.

En el pasado se ha recomendado que un incremento de 30 mm Hg de la presión arterial sistólica y 15 mm Hg de la diastólica se use como un criterio de diagnóstico, incluso cuando los valores absolutos estén debajo de 140/90 mmHg. Si bien para algunos este aumento es suficiente para diagnosticar hipertensión y para otros no, su presencia obliga a un seguimiento y control mucho más estricto (12). El nivel promedio de la presión arterial normal durante el embarazo es de 116 +/- 12 y de 70 +/-7 (sistólica y diastólica respectivamente) (13,14).

La Clasificación según Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (12), permite definir los distintos trastornos hipertensivos del embarazo.

PREECLAMPSIA: Desorden multisistémico que se manifiesta, en general, a partir de las 20 semanas de gestación, caracterizado por hipertensión arterial igual o mayor a 140/90 mmHg que aparece después de la 20 semana de gestación acompañado de proteinuria de 300 mg o más en orina de 24 horas. Puede clasificarse en: *preeclampsia Leve* y *preeclampsia Grave*

HIPERTENSIÓN GESTACIONAL: Detección de valores de presión arterial igual o mayores a 140/90 mm Hg en dos tomas separadas por 6 hs., descubierta por primera vez después de las 20 semanas de gestación.

HIPERTENSIÓN CRÓNICA: Hipertensión diagnosticada antes del embarazo o durante las primeras 20 semanas de gestación, o hipertensión que se diagnostica por primera vez durante el embarazo y no se resuelve a las 12 semanas postparto.

PREECLAMPSIA SOBREIMPUESTA A LA HIPERTENSIÓN CRÓNICA: Ante la aparición de proteinuria luego de las 20 semanas o agravamiento de cifras de PA y/o aparición de síndrome Hellp y/o síntomas neurosensoriales en una mujer diagnosticada previamente como hipertensa.

ECLAMPSIA: Desarrollo de convulsiones tónico clónicas generalizadas y/o de coma inexplicado en la 2da mitad del embarazo, durante el parto o puerperio, no atribuible a otras patologías.

SÍNDROME HELLP: Grave complicación caracterizada por la presencia de hemólisis, disfunción hepática y trombocitopenia en una progresión evolutiva de los cuadros severos de hipertensión en el embarazo. (15,16,17); una disfunción endotelial generalizada podría explicar una gran parte de los aspectos clínicos de la preeclampsia: la hipertensión arterial por alteración del control endotelial del tono vascular, la proteinuria por un aumento de la permeabilidad glomerular, la coagulopatía como resultado de la expresión anormal de los factores procoagulantes y la disfunción hepática secundaria a la isquemia.

La proteinuria es una de las manifestaciones cardinales de la preeclampsia junto a la hipertensión arterial. La cuantificación de la proteinuria es generalmente utilizada para diferenciar los trastornos hipertensivos, de la preeclampsia. La proteinuria en la preeclampsia debe exceder a ++ en una muestra ocasional (usando cinta), y ser mayor de 300 mg en orina de 24 horas, se considera como criterio de severidad (19). El método Gold standar, y tradicional para medir proteinuria es la recolección de orina de 24 horas, puesto que es un reflejo fiel de todos los posibles cambios y eventos a los que se enfrenta el riñón en 24 horas. Sin embargo plantea dificultades en su recolección, dado que implica el recoger la totalidad de la orina en 24 horas, procedimiento este engorroso y a veces no realizado adecuadamente, además de tener que esperar 24 horas para definir si la proteinuria está verdaderamente presente, enfrentando al Obstetra a tomar decisiones clínicas sin disponer del resultado de este examen.

Se requiere de una gran motivación de la paciente para una adecuada recolección de la muestra. La prueba puede tener falsos positivos por la presencia de detritos celulares, infección urinaria, utilización de antibiótico tipo penicilina, o la presencia de sangrado.

JUSTIFICACION

La proteinuria es uno de los criterios esenciales para el diagnóstico de la preeclampsia, por tal motivo es necesario realizar una medición cuantitativa confiable de la excreción urinaria de proteínas que sea rápida, de fácil realización

y lectura, y que se correlacione bien con la excreción urinaria de proteínas de 24 horas. (21).

La relación proteinuria/creatinuria ha sido utilizada como alternativa útil en la práctica clínica, como herramienta diagnóstica en la preeclampsia (19,22).

Por tal motivo se propone un estudio clínico epidemiológico observacional para determinar si la relación proteinuria/creatinuria es un método útil para el diagnóstico de la proteinuria en la preeclampsia.

ANTECEDENTES.

Se sabe que en mujeres con función renal normal, la excreción de creatinina urinaria durante 24 horas debe ser aproximadamente de 15 a 20 mg/kg del peso ideal; en los hombres de 18 a 25, si bien esta eliminación aumenta con la masa muscular y el peso, pero disminuye con la edad avanzada al reducirse la masa de los músculos. Si la eliminación de creatinina se mantiene constante en presencia de un filtrado glomerular estable, es probable que también permanezca así la excreción de proteína, de manera que partiendo de esa hipótesis, Ginsberg postuló que la relación proteína/creatinina (P/C) determinada en una muestra simple de orina, reflejaría la excreción de proteínas durante 24 horas. (24). Esta relación tiene la ventaja de que podría erradicar los falsos valores altos o bajos, dependientes de orinas concentradas o diluidas en estado fisiológico, al afectar por igual a numerador y denominador, además de que suprimiría los resultados numéricos equívocos y las molestias atribuibles a la colección de orina en 24 horas.(23,24,25). Otros autores han empleado con éxito este índice. Es probable

que la relación P/C sea potencialmente más exacta, porque evita las inexactitudes inherentes a la recolección de la muestra de orina de 24 horas.

En septiembre de 2003, DurnWald C. y colaboradores determinaron el valor de la relación P/C en la predicción de proteinuria en orina de 24 horas en mujeres con sospecha de preeclampsia; estudiaron un total de 220 mujeres con embarazo mayor de 24 semanas de gestación con sospecha de preeclampsia y que no tenían diagnóstico previo de hipertensión arterial crónica, Diabetes Mellitus o enfermedad renal previa, de las cuales 43.2% era de raza negra, 80% tenían seguro del gobierno, edad promedio de 26,9 años y edad gestacional promedio 36,5 semana. Fueron identificadas con proteinuria significativas >300 mg el 76.4% y con proteinuria grave >500 mg el 8.2 % de los casos; el análisis de regresión de la relación de P/C y proteinuria de 24 horas mostró pobre relación en el área bajo la curva de 0.80. Por lo que concluyeron que la relación P/C no excluye adecuadamente la presencia de proteinuria significativa o predice la proteinuria severa; por lo que no puede ser usada como una alternativa de la evaluación de la proteinuria de 24 horas. (26)

En Noviembre de 2004 Yamasmit W. y colaboradores evaluaron la exactitud de la relación P/C al azar para la predicción de la proteinuria significativa en mujeres con sospecha de preeclampsia mediante un estudio prospectivo realizado en mujeres embarazadas hospitalizadas en el Vajira Hospital de Bangkok en Tailandia, con sospecha de preeclampsia; a quienes se le tomaron muestras de orina al azar para determinar la relación P/C y fueron instruidas para recolectar orinas de 24 horas, con el fin de realizar la medición de proteinuria en 24 horas.

Con el criterio de proteinuria a las 24 horas de al menos 300 mg para proteinuria significativa. La sensibilidad y especificidad de una relación P/C al azar mayor o igual a 0.19. La predicción de proteinuria significativa se analizó y se construyó sobre una curva para determinar el valor de corte óptimo. Los resultados obtenidos que completaron el estudio, el 69% tenía proteinuria significativa, con un punto de corte de 0.19, demostrando una sensibilidad del 100% una especificidad del 53,8%; un índice inferior de 0,22 se podría descartar una proteinuria significativa; el valor de corte optimo fue de 0,25 que dio una sensibilidad, especificidad y precisión del 96.6%, 92,3% y 95,2% respectivamente. Por lo que concluyeron que la relación P/C en orina al azar con un corte >0.25 reveló una alta precisión para la predicción de la proteinuria significativa y podría ser una alternativa más práctica para la evaluación de la proteinuria. (27)

En Mayo de 2007 Wheeler TI y BlackhortsDw y colaboradores, compararon prospectivamente la relación P/C en orina al azar con la recolección de orina en 24 horas en pacientes que comienzan a ser estudiadas por preeclampsia en el departamento de Obstetricia y Ginecología en la Universidad de Alabama y Birmingham en Birmingham, USA. Fueron recogidas una muestra de orina al azar para la relación P/C y orina de 24 horas en 126 pacientes admitidos para evaluación de preeclampsia. La correlación entre P/C y proteinuria en 24 horas fue calculada. Las curvas de características del receptor se construyeron para determinar mejor la relación P/C, cortes para 300mg y 5000mg de proteínas para 24 horas. Los resultados mostraron que los índices de P/C fueron fuertemente correlacionados con los niveles de proteinuria en 24 horas(r de Pesaron=0.88) el

corte óptimo para P/C fue 0.21 (300mg/24h) y 3.0 (5000mg/24h), la relación P/C inferior a 0.21 tuvo un valor predictivo negativo del 83.3% y una relación P/C menor de 3.0 tuvo un valor predictivo negativo del 100%. Por lo que se concluye que la relación P/C tiene buena correlación con la muestra de proteinuria en orina de 24 horas. (28)

En Septiembre de 2007 Learios-Miranda A, Márquez-Acosta J y colaboradores mostraron que la relación P/C en orina simple es un marcador de incremento de proteinuria en 24 horas, en mujeres hospitalizadas con trastornos hipertensivos de embarazo en la Clínica "Luis Castelazo Ayala" Instituto del Seguro Social de México. En 282 pacientes (30.4%) la excreción de proteínas fue >300 mg/24h, la relación P/C y la proteinuria en 24 horas fue significativamente correlacionable ($r=0.98$, $P<0.001$). La relación P/C como indicador de excreción de proteína >300 mg/24h fue 0.3. La sensibilidad y especificidad fueron 98.2% y 98.8% respectivamente; los valores predictivos positivos y negativos fueron 97.2% y 99.2% respectivamente. Concluyendo que la relación P/C puede ser razonablemente usada como alternativa a la proteinuria de 24 horas. (29)

En julio de 2008 ShahbaZirn N y colaboradores hicieron una comparación de la relación P/C con la proteinuria de 24 horas en mujeres con Preeclampsia en el ImanKhomeini Hospital, Ahwaz, en Irán. Fueron estudiadas 81 mujeres prospectivamente, cuyos resultados encontraron una estrecha relación entre P/C y la proteinuria en 24 horas ($r=0.84$; $P<0.001$) el punto de corte fue 0.20 para 300mg/24h de excreción de proteína (Preeclampsia) con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 91.2%, 87.8%,

94.4%, y 96% respectivamente, el punto por debajo de 0.19 tuvo una sensibilidad del 100% para excluir preeclampsia. Por lo que concluyeron que existe una relación significativa entre el cociente P/C y la excreción de proteinuria en 24 horas en mujeres con preeclampsia; y que la relación P/C podría ser utilizada para la exclusión de preeclampsia. (30)

www.bdigital.ula.ve

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

El Objetivo General:

Determinar la utilidad de la relación Proteína/Creatinina en orina simple y proteinuria de 24 horas, en mujeres embarazadas con sospecha de preeclampsia

Objetivos específicos:

1. Determinar la relación proteína/creatinina en orina simple en pacientes embarazadas de 20 ó más semanas de gestación que consultan por preeclampsia.
2. Determinar si existe correlación entre la relación proteína/creatinina en orina simple y método clásico de la proteinuria en orina de 24 horas en mujeres embarazadas con más de 20 semanas de gestación.

METODOS

Pacientes

Estudio observacional abierto, prueba vs prueba realizado entre Enero y Junio de 2.012. Se incluyeron 76 pacientes con embarazo de 20 ó más semanas que asistieron al servicio de Obstetricia del Hospital Universitario los Andes de Mérida y que no cumplían con los criterios de exclusión tales como: Enfermedad renal crónica, flujo vaginal patológico, infección del tracto urinario, ruptura prematura de membranas ovulares, sangrado activo por vía vaginal. Se les realizaron de modo simultáneo el estudio de la P en 24hs y el estudio del cociente P/C.

Método de la determinación de la proteinuria y la creatinina

Los pacientes fueron instruidos para recoger la orina durante 24 horas y orina simple. Después 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 de la relación P/C la cual se obtuvo dividiendo la proteinuria (mg/dl) de la creatinina en orina (mg/dl). La proteinuria de 24 horas se expresó en miligramos.

La concentración de proteína en orina se determinó por el método turbidimétrico, y la concentración de creatinina en orina se determinó mediante el método de Jaffe para la determinación colorimétrica-cinética de creatinina. Utilizando en ambas un analizador Olympus AU 400.

Análisis Estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar, las variables cualitativas como porcentaje. Para el análisis de correlación entre la P de 24h y la relación P/C se calculó el coeficiente de correlación de Spearman (Rho); y el coeficiente de correlación general, tomando la totalidad de las pacientes estudiadas. Para evaluar la relación P/C a lo largo de todo el rango analítico se dividió a la población en dos grupos de acuerdo al rango proteinúrico, (**grupo 1:** muestra con $P < 300\text{mg}/24\text{hs}$, **Grupo 2:** muestra con $P > 300\text{mg}/24\text{hs}$); se calculó la correlación para los puntos de cortes de P/C 0,19 – 0,24 - 0,27 y 0,30. Además la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo negativo (VPN) y valor predictivo positivo (VPP).

Las curvas ROC fueron evaluadas para determinar el valor óptimo de la relación P/C, que incrementa la sensibilidad y especificidad para identificar la proteinuria significativa que estuvo basada en el método de orina de 24horas. Se calculó el área bajo la curva.

Se ha considerado estadísticamente significativa una $P < 0,05$. El análisis estadístico de los datos se efectuó con el programa SPSS versión 19 para Windows.

Para la recolección de los datos se diseñó un formulario y se obtuvo un consentimiento informado de parte de cada una de las participantes en el estudio. (anexo 2 y 3)

RESULTADOS

Las características básicas de la población estudiada se recogen en la tabla 1. De los 76 pacientes, 59,4%(45) presentaron preeclampsia y 40,6%(31) no presentaron preeclampsia. La edad media de la población de estudio fué 25,9±6,62 años (rango entre 17-39). La PAS media fue 154±17,3mmHg(rango entre 88-200) y la PAD media fue 102±13,17mmHg (rango entre 50-140). La edad gestacional media fue 34±4,23 semanas (rango entre 26-40).

Tabla 1. Características generales de las pacientes en estudio

	PACIENTES CON PREECLAMPSIA	PACIENTES SIN PREECLAMPSIA
Edad(años)	24,9±6,62	27,11±6,96
Peso (Kg)	68,7±12	74,28±17,4
Talla (M)	1,58±0,06	1,61±0,06
PAS (mmHg)	154,8±17,35	129,4±24,37
PAD(mmHg)	100,92±19,4	82,8±16,6
Edad gestacional (sem)	34,41±4,23	34,45±3,7
Nº gestaciones	1,68±1,03	2,71 ± 1,755
Proteinuria 24 hrs (Gr)	1,3±0,87	0,135±0,058
P/C	0,89±0,9	0,211±0,062
PCr (mg/dl)	0,59±0,11	0,572±0,12
Ac úrico (mg/dl)	7,51±0,96	8,17±0,71

PCr: Creatinina plasmática PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica, P/C: relación proteína/creatinina

En la tabla 2. Se recogen los antecedentes que muestran que el 14,6% de las pacientes estudiadas tienen antecedente de preeclampsia, el 24% son hijas de madre que padecieron preeclampsia y 14,6% tienen hermanas con antecedente de preeclampsia.

Tabla 2. Antecedentes de las pacientes en el estudio

	PACIENTES CON PREECLAMPSIA(n)	PACIENTES SIN PREECLAMPSIA(n)
HTA	2%(1)	8,5%(3)
Preeclampsia	14,6%(6)	5,7%(2)
Madre HTA	29%(12)	31%(11)
Madre Preeclampsia	24%(10)	14%(5)
Hermana HTA	7%(3)	11,4%(4)
Hermana Preeclampsia	14,6%(6)	11,4%(4)

Como muestran la tabla 3. En todo el grupo estudiado (n=76) se observa una correlación directa y estadísticamente significativa entre la relación P/C y la P de 24hr: Rho de $r=0,781$ $P<0.01$.

Tabla 3. Correlación para todas las pacientes evaluadas

			Proteína 24 h	Cociente
			Gr	P/C
Rho de Spearman	Proteína 24 h	Coeficiente de correlación	1,000	0,781**
		Sig. (unilateral)	.	0,000
		N	76	76
Relación P/C	Relación P/C	Coeficiente de correlación	0,781**	1,000
		Sig. (unilateral)	0,000	.
		N	76	76

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (unilateral).

En la tabla 4. Se muestra la efectividad de la prueba para un punto de corte de P/C $<0,27$ (28 pacientes con proteinuria en orina de 24Hrs <300 mg) y para el punto de corte $>0,27$ (38 pacientes con proteinuria en orina de 24 Hrs >300 mg).

Tabla 4. Efectividad de la prueba P/C con punto de corte en 0,27

	Grupo		Total
	Proteinuria 24h < 300mg	Proteinuria 24h > 300mg	
Relación P/C ≤0,27	28	3	31
>0,27	7	38	45
Total	35	41	76

En la tabla 5. Se muestra la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN para punto de corte P/C 0,19 (51%, 97%, 94%, 70%) respectivamente; para P/C 0,24 (68%, 95%, 92%, 78%); para P/C 0,27 (80%, 92%, 90%, 84%) y para P/C 0,30 (88%, 87%, 86% y 90%).

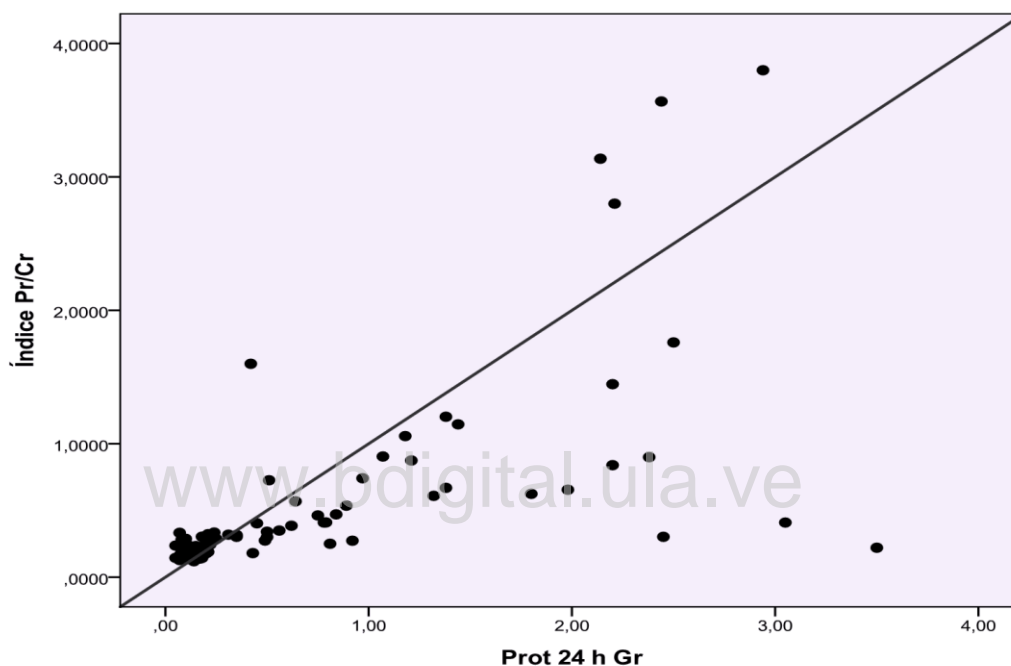
Tabla 5. Valores predictivos de la relación P/C con varios puntos de cortes

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
0,19	51%	97%	94%	70%
0,24	68%	95%	92%	78%
0,27	80%	92%	90%	84%
0,3	88%	87%	86%	90%

En la grafica 1. Se muestra la correlación entre la relación P/C en sus diferentes puntos de cortes y la P de 24h de todos los pacientes que participaron en el estudio.

La curva ROC de la relación P/C se muestra en la grafica 2. El área bajo la curva ROC es 0,946 (intervalos 0,899 y 0,992) con IC 95%; error estándar 0.024.

El grado de correlación de la relación P/C con la P de 24h se mantuvo a partir de puntos de cortes $> 0,14$, y se mantiene al ir aumentando este, con mayor sensibilidad en el punto $0,30$; pero consideramos el punto de corte P/C $0,27$ como el óptimo en nuestra experiencia por que presenta valores más homogéneos, con una sensibilidad del 80% , especificidad del 92% , VPP de 90% y VPN de 84% .



Grafica 1. Correlación entre la relación P/C y proteinuria en 24 horas

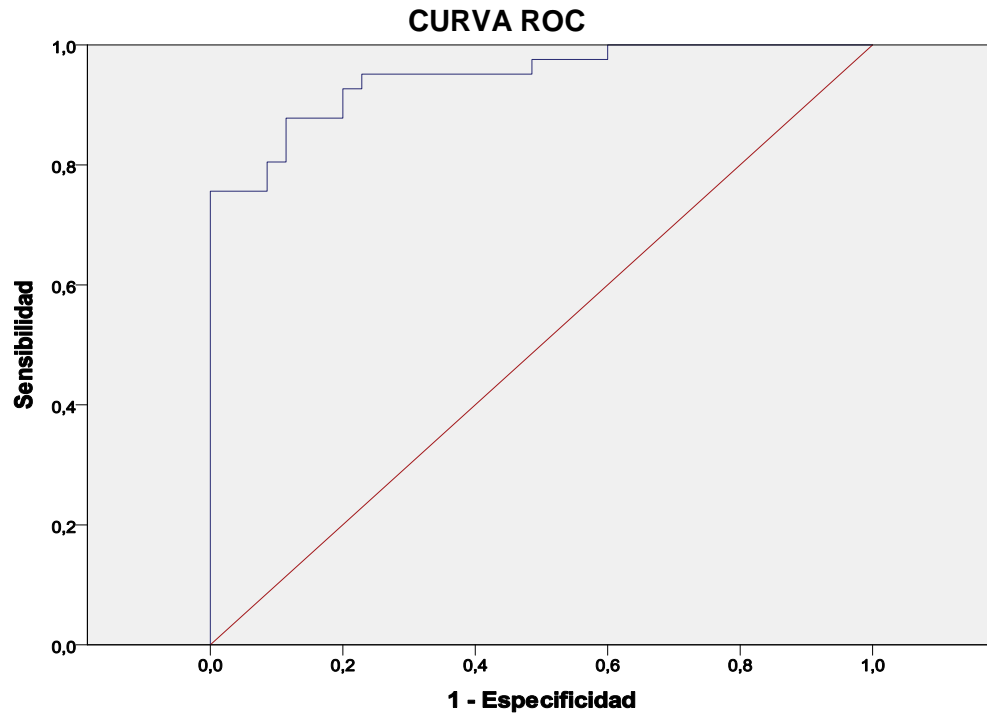


Grafico 2: Curva Roc de los puntos de cortes de P/C como predictor de (P) > 300

DISCUSION

La medida de la proteinuria P en orina de 24 horas, es considerado el “Gold Standard”, para el diagnóstico de la proteinuria método que trae consigo inconvenientes que producen resultados erróneos y por ende retraso en el diagnóstico, por lo cual se evalúan constantemente distintos índices urinarios en muestras únicas de orina. Este tipo de muestra podría conducir a un diagnóstico más rápido y certero de Preeclampsia, acortando los tiempos de hospitalización y brindaría al médico una prueba cuantitativa más confiable que la tira reactiva. (30)

Dentro de estos índices, la relación P/C ha adquirido suma importancia en el diagnóstico de la Preeclampsia. Se trata de un índice muy fiable, de bajo costo, y que correlaciona muy bien con muestras de 24 horas. En el presente estudio se observó que la correlación mejora en rangos donde la proteinuria P es > 300mg/24h. En nuestra población obtuvimos un r (0,781) significativo, definido por todas aquellas P que se encuentran por encima de 300 mg/24h. Se han propuesto diferentes puntos de cortes que arrojan distintos valores en cuanto a sensibilidad(S) y especificidad (E) de la relación P/C para la predicción de Proteinuria significativa en Preeclampsia. Los puntos de corte más utilizados en la bibliografía consultada, oscilan entre (0,20 – 0,30) en los cuales son variables los grados de S, E, VPP, VPN. (27-28-29-30).

En el presente estudio esta prueba mostró una buena sensibilidad con una alta especificidad (80% - 92%) respectivamente con (punto de corte de 0,27);y al usar 0,30 se obtuvo buena sensibilidad pero bajo la especificidad y los valores

predictivos positivos-negativos con respecto al punto de corte 0,27 (88% - 87%-86%-90%). la mayor especificidad y VPP (97% - 94%) se obtuvo con valor de corte de 0,19.

En este trabajo la relación P/C fue capaz de detectar proteinuria >300mg/24h, que permite diagnosticar la preeclampsia en el 84%(n=38) de los casos, cuando tomamos como valor de corte 0,27 y 80%(n=36) si tomamos 0,30 como punto de corte. Se estima que la relación P/C sería un índice fuerte, capaz de diferenciar individuos sanos de enfermos y que el mejor punto de corte para definir una P como significativa, es cuando la relación P/C es > de 0,27. Si bien este punto no es el más utilizado en la bibliografía, cuando analizamos los VPP – VPN – S – E diagnóstica, es el que mejores resultados presenta.

Los diferentes puntos de cortes de la relación P/C encontrados en nuestra investigación, que arrojan diferentes grados de sensibilidad y especificidad; coincide con lo expresado en sus trabajos por los Doctores: Rodríguez – Thompson y al, y Young RA, Buchanan y al, quienes “a pesar del alto grado de correlación lineal, el mejor punto de corte no se ha descrito para mujeres embarazada con preeclampsia, y la prueba no es muy utilizada en el embarazo”.

(31)

Nuestro trabajo tiene como limitación principal la necesidad de ampliar el número de pacientes que fué pequeño para el grupo de proteinuria significativa >300mg/24h.

CONCLUSIONES

1. Consideramos que la relación P/C en una muestra simple de orina, es un método sencillo, rápido, de bajo costo y confiable para la detección de proteinuria en pacientes con diagnóstico presuntivo de preeclampsia.

2. Existe muy buena correlación ($r= 0,781$) entre la relación P/C y la excreción de (P) en 24 horas en rangos proteinúricos mayores a 300 mg/24h en el diagnóstico de preeclampsia

3. La relación P/C con punto de corte 0,27, presenta buena sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para proteinuria > de 300mg/24h, en el diagnóstico de preeclampsia

RECOMENDACIONES

Recomendamos la relación P/C en orina simple como un test de tamizaje en mujeres con sospecha de preeclampsia. Se necesita continuar realizando estudios en esta línea y específicamente en mujeres embarazadas con preeclampsia ya que los estudios en esta población no han sido concluyente en cuanto a que punto de corte de la relación P/C es el más indicado para ayudar en el diagnóstico de preeclampsia.

www.bdigital.ula.ve

BIBLIOGRAFIA

1. Global Program to Conquer Preeclampsia/Eclampsia. 2002:1
2. Kenny L, and Baker PN. Hypertension in Pregnancy. Current Obstetrics & Gynecology. 2001 II: 7-14.
3. Myers JE, Baker PN. Hypertensive disease and eclampsia. Curr Opin Obstet Gynecol. 2002; 14:119-25.
4. Chesley S. Hypertensive Disorders In Pregnancy. 3rd edition. 2009
5. Xia Y, Ramin S, Kellems R. Potential Roles of Angiotensin Receptor-Activating Autoantibody in the Pathophysiology of Preeclampsia. Hypertension Jun 2007, 25
6. Irani, R.A.; Zhang, Y.J.; Zhou, C.C.; Blackwell, S.C.; Hicks, M.J.; Ramin, S.M.; Kellems, R.E.; Xia, Y. Autoantibody-Mediated Angiotensin Receptor Activation Contributes to Preeclampsia Through Tumor Necrosis Factor-alpha Signaling. Hypertension 55 (5):1246-1253, 01/05/2010
7. Richard J. Levine, M.D., M.P.H., Sharon E. Maynard, M.D., Cong Qian, M.S., 2008
8. Richard J. Levine, M.D., M.P.H., Chun Lam, M.D., Cong Qian, M.S., Kai F. Yu, Ph.D., Sharon E. Maynard, M.D., Benjamin P. Sachs, M.B., B.S., D.P.H., Baha M. Sibai, M.D., Franklin H. Epstein, M.D., Roberto Romero, M.D., Ravi Thadhani, M.D., M.P.H., and Ananth Karumanchi, M.D., for the CPEP Study Group. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. N. Engl J Med 2006; 355:922-1005.

9. Huppertz B. Placental origins of Preeclampsia: Challenging the Current Hypothesis. Hypertension 2008, 51; 970-975
10. Karumanchi A, Stillman I, and Lindheimer M. Angiogenesis and Preeclampsia. Chesley's hypertensive disorders in pregnancy. 3rd edition; 2009: 87-103
11. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of preeclampsia. Clinical review. BMJ 2006; 332: 463-468
12. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. American Journal of Obstetric & Gynecology 2000, 183:S1-S22 Voto LS., Margulies M., Zin C., Margulies, MD.
13. Continuous ambulatory blood pressure control in normotensive pregnant women. J. Perinat. Med. 1987; 15 (S1:151).
14. Voto LS, Lapidus AM, Waisman R, Catuzzi P, Urangalmaz F, Margulies M. Expectant Management of Hypertension In Pregnancy. American Journal of Obstetric & Gynecology 1992; 166 (1) Part 2: 439
15. American College Of Obstetricians And Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG practice bulletin #33. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 2004. Obstet Gynecol 2004
16. Diagnosis, Evaluation, and management of Hypertensive disorders of Pregnancy. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. 2008

17. National Institute of Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy, the management of hypertensive disorders during pregnancy. February 2010
18. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330: 565-7
19. The National high blood pressure education program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Working Group Report On High Blood Pressure In Pregnancy. NIH publication No. 00-3029
20. Abuelo G. Proteinuria. Diagnostic principles and procedures. *Annals of Internal Medicine* 1.983; 98: 186-91
21. Jaschevatzky O, Rosemberg R, Shalit A, HikiahuZ, Gunstein S. Protein/creatinine ratio random urine specimens for quantitation of proteinuria in preeclampsia. *ObstetricsGynecol* 1.990; 75:60
22. Burrow G, Thomas F. Hipertensión y preeclampsia. Complicaciones medicas durante el embarazo. Editorial Panamericana 1996.
23. Rodrigo Calabia E. Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria/creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal. *Nefrología* 2004; 24(6):35-46.
24. Salabarría J, González M, Costa E, Montoto A, Blanco B. Nueva fórmula matemática para el cálculo de la proteinuria de 24 horas en niños. *Rev Cubana Ped* 1996; 68 (20):99-104.

25. Hartmann A, Jenssen T, Midtvedt K, Reisaeter AV, Fauchald P, Henriksen T, et al. Protein-creatinine ratio a simple method for proteinuria assessment in clinical practice. *TidsskrNorLaegefören* 2002; 20(22):2180-7.
26. Durnwald C, Mercer B. A Prospective Comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hours urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Sep; 189(3):848-52
27. Yamasmit W, Chaithongwonwatthana S. Randon urinary protein/creatinina ratio for prediction of significant proteinuria in women with preeclampsia. *J matern fetal neonatal Med.* 2004 Nov; 16(5)275-9
28. Wheeler TL 2nd, Blackhourst DW, Dellinger EH. Usage of spot urine protein to creatinina ratios in the evaluation of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 May; 196(5) 465-81
29. Learios- Miranda A, Marquez- Acosta J, Roman Arauz F, Cardenas Mondragon GM, Rivera-learios R. Protein:creatinine ratio in random urine simple is a realible marker of increased 24-hours protein excretion in hospitalized women with hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Chem.* 2007 Sept, 53(9):1623-8
30. Shahbazirn N, Husseini- Asl F. A comparison of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hours urine protein excretion in women with preeclampsia. *Iran J KidneyDis.* 2008 Jul, 2(3) 127-31.
31. Rodriguez – Thompson DR, Lieberman ES. Use of a random uruinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J obstet Gynecol.* 2001; 185(4):808-11.

ANEXOS

www.bdigital.ula.ve

ANEXOS 1

Coordenadas de la curva						
Variables resultado de contraste: relación Pr/Cr						
Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	Especificidad	1 –			
				,294500	,878	,114
				,302000	,854	,114
				,303500	,805	,114
				,310000	,805	,086
				,317500	,780	,086
				,321000	,756	,086
				,328000	,756	,057
				,334000	,756	,029
				,338000	,756	,000
				,345500	,732	,000
				,368000	,707	,000
				,395000	,683	,000
				,407000	,659	,000
				,410500	,610	,000
				,437000	,585	,000
				,467000	,561	,000
				,503500	,537	,000
				,552500	,512	,000
				,589500	,488	,000
				,617500	,463	,000
				,640500	,439	,000
				,663000	,415	,000
				,698500	,390	,000
				,734500	,366	,000
				,791000	,341	,000
				,857500	,317	,000
				,887500	,293	,000
				,902500	,268	,000
				,981500	,244	,000
				1,102000	,220	,000
				1,174500	,195	,000
				1,325000	,171	,000
				1,523500	,146	,000
				1,680000	,122	,000
				2,280000	,098	,000
				2,968500	,073	,000
				3,351500	,049	,000

3,683000	,024	,000
4,800000	,000	,000

a. El menor valor de corte es el valor de contraste observado mínimo menos 1, mientras que el mayor valor de corte es el valor de contraste observado máximo más 1. Todos los demás valores de corte son la media de dos valores de contraste observados ordenados y consecutivos

www.bdigital.ula.ve

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Autorización

Yo, _____, CI. _____, HC _____.

Autorizo mi inclusión en la investigación **“Relación proteína / Creatinina En muestra simple de orina en pacientes con preeclampsia”** a ser realizada por el Dr. Alfredo Plata Cuello.

www.bdigital.ula.ve

Fecha _____

Firma de la Paciente.

ANEXO 3
Universidad de Los Andes
Facultad de Medicina
Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal
Postgrado de Nefrología

**RELACION PROTEINA / CREATININA EN MUESTRA SIMPLE DE ORINA EN
PACIENTE CON PREECLAMPSIA**

Nombres y Apellidos _____
Historia N° _____
Dirección _____
Teléfono Habitación. _____ Celular _____
Teléfono Familiar. _____ Celular _____

Variables Demográficas

1. Edad
2. Escolaridad
3. Procedencia

Antecedentes Familiares

- | | |
|--|--|
| 4. Madre con HTA | 5. Hermana (s) con HTA |
| 4.1 Si <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 5.1 Si <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 4.2 No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 5.2 No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 6. Madre con Preeclampsia | 7. Hermana (s) con Preeclampsia |
| 6.1 Si <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 7.1 Si <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 6.2 No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 7.2 No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |

Antecedentes Personales

- | | |
|--|---|
| 8. HTA | 9. Preeclampsia anterior |
| 8.1 Si <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 9.1 Si <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 8.2 No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 9.2 No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 10. Semanas de Gestación <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 11. Gesta <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |

Examen Físico y Paraclínica

- | | |
|---|--|
| ■ Peso en Kg. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | ■ Relación proteinuria/creatinuria <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| ■ Talla en centímetros <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | ■ Proteinuria 24 H <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| ■ Presión Arterial Sistólica mmHg. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | ■ Creatinina sérica <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| ■ Presión Arterial Diastólica mmHg <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | ■ Clearance de Creatinina endógena: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| ■ Ácido Úrico <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | |
| ■ Calcio sérico <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | |

www.bdigital.ula.ve