



Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes

Valor diagnóstico del índice
proteínas/creatinina urinaria en pacientes
embarazadas con hipertensión reciente

Tesis para obtener el Título de Especialista en
Ginecología y Obstetricia

Presenta:

Dr. Octavio Herrera Osorio



Director de Tesis:

Dr. Salvador Espino y Sosa



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Titulo de la Tesis:

Valor diagnóstico del índice proteínas/creatinina
urinaria en pacientes embarazadas con hipertensión
reciente



Dra. Viridiana Gorbea Chávez

Directora de Enseñanza

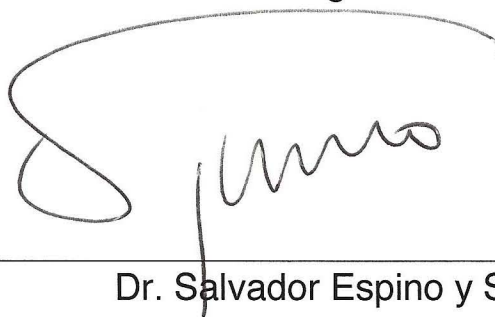
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Tomás Herrerías Canedo

Profesor Titular del Curso de Ginecología y Obstetricia

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Salvador Espino y Sosa

Director de Tesis

Jefe del Departamento de Vinculación e Investigación Clínica

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

*• No es dable a tu ignorancia figurar cuan
cercano puede estar el bien que anhelas
y que juzgas tan lejano”*

AGRADECIMIENTOS

A mi padre Dr. Carlos Herrera Cabrera mi mejor maestro, mi ejemplo a seguir.

A mi madre y hermanos Vicky, Carlos y Karla por apoyarme en todo momento.

A Yoselin por estar a mi lado siempre.

Al Dr. Salvador Espino por su tiempo para poder realizar esta tesis gracias por tus alientos para seguir esforzándome durante toda la residencia.

A los doctores Francisco Ibarguengoitia y José Antonio Hernández por sus conocimientos para poder desarrollar esta tesis.

A mis maestros de especialidad por cada conocimiento que me han transmitido en estos 4 años

En especial al Dr. Jorge Beltrán Montoya, Dr. Carlos Neri Méndez, Dra. Asyadette Alicia Barrera García, Dr. Mario Rodríguez Bosch, Dra. Ana Cristina Arteaga Gómez, Dr. Ricardo Adame Pinacho y Dr. Alfredo Castillo.

Contenido

| | |
|--------------------------------|-----------|
| AUTORIZACIÓN TESIS..... | ii |
| AGRADECIMIENTOS | iv |
| 1. RESUMEN..... | 1 |
| 2. ABSTRACT | 2 |
| 3. INTRODUCCIÓN | 3 |
| 4. MÉTODOS | 5 |
| 5. RESULTADOS | 7 |
| 6. DISCUSION..... | 9 |
| 7. CONCLUSION | 11 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA | 12 |
| 9. APÉNDICE | 14 |

RESUMEN

Introducción: El estándar de oro para la identificación de proteinuria en el embarazo es la recolección de orina de 24 horas; recientemente se ha utilizado el índice proteínas/creatinina urinarias (IP/C) como prueba rápida. El determinar un punto de corte altamente sensible puede evitar internamientos innecesarios.

Objetivo: Determinar puntos de corte en el IP/C que identifiquen proteinuria en mujeres embarazadas hipertensas y que orienten su manejo.

Métodos: Se diseñó un estudio transversal simple con pacientes embarazadas que ingresaron para estudio de preeclampsia con recolección de orina de 24 horas. Se determinó el IP/C en una muestra de orina a su ingreso. Se analizó la correlación de ambas pruebas y se determinaron puntos de corte mediante COR para diagnóstico de proteinuria significativa.

Resultados: El grado de correlación fue bueno ($r=0.86$, $p<0.001$). IP/C de 0.23 muestra una sensibilidad del 85.1%, especificidad: 77.1%, valor predictivo positivo: 88.7%, valor predictivo negativo: 71.1%. Con un IP/C 0.15 obtuvimos sensibilidad 100% y con 0.60 una especificidad 97.1%.

Conclusiones: Existe una adecuada correlación entre ambas pruebas para determinar proteinuria. El IP/C menor de 0.15 nos ayuda a descartar proteinuria significativa y evitar internamientos innecesarios. El IP/C de 0.60 nos asevera la presencia de proteinuria.

Palabras Clave: Proteinuria, Embarazo, Preeclampsia.

ABSTRACT

Introduction: The gold standard for proteinuria in pregnancy is the 24-hour recollection; recently the protein/creatinine (PCR) ratio has been used as a quick test. Determining a cut point of high sensitivity would avoid hospitalizations and therefore unnecessary expense.

Objective: To determine cut points in the PCR to identify proteinuria in hypertensive pregnant women that can help in the guide management.

Methods: A simple cross sectional study was design in pregnant patients admitted for study of preeclampsia and 24 hour recollection. PCR was determined in a urine sample at their income. The correlation of both tests was determined and cut points by ROC for diagnosis of significant proteinuria.

Results: The correlation was strong ($r = 0.86$, $p < 0.001$). The 0.23 cut point had a sensitivity of 85.1%, specificity 77.1%, positive predictive value 88.7%, negative predictive value 71.1%. With a P/C ratio of 0.15 sensitivity of 100% was obtained and with 0.60 a specificity of 97.1%.

Conclusions: There is a strong correlation between both tests to determine proteinuria. The protein/creatinine index below 0.15 helps to rule out significant proteinuria and prevent unnecessary hospitalizations. A 0.60 PCR assert the presence of proteinuria.

Keywords: Proteinuria, Pregnancy, Preeclampsia.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es la primera causa de muerte materna Latinoamérica y México,^{1,2} (25.7% y 24.0% respectivamente), su pronóstico depende una identificación temprana y manejo apropiado. El diagnóstico requiere de hipertensión y proteinuria siendo el “estándar de oro” para la determinación de proteinuria la cuantificación de proteínas en una recolección de orina en 24 horas.

Se han utilizado como pruebas rápidas las determinaciones de proteína en orina de muestra única por colorimetría o automatizadas en el laboratorio, pero estas muestran un gran número de falsos positivos y negativos debido a que dependen de la concentración de la orina, el ciclo circadiano, eliminación de proteínas urinarias y algunas de ellas únicamente determinan albumina en orina.³ En estudios recientes se ha demostrado la buena correlación que existe entre proteína/creatinina urinaria y la recolección de 24 hrs.^{4,5,6,7,8} A pesar de esto, no se ha concluido ningún punto de corte que permita una toma de decisiones homogénea.^{9,10,11}

Recientemente se ha utilizado el índice proteína/creatinina (IP/C) o albúmina/creatinina para simplificar la determinación de proteínas en orina de un modo rápido y con buena correlación clínica con respecto a la recolección de 24hrs, lo cual está completamente aceptado y estudiado en pacientes no embarazadas en los que se valora la proteinuria, principalmente como seguimiento de la enfermedad renal.¹² Este método minimiza los errores en la recolección de las muestras, acelera la obtención de resultados y por lo tanto del diagnóstico.

El objetivo del presente estudio fue determinar la correlación entre la proteinuria medida en recolección de orina en 24 horas y el índice proteínas urinaria/creatinina urinaria (IP/C) en muestra aislada, así como establecer puntos de corte que puedan ser utilizados para orientar el manejo y determinar el punto de corte para descartar la existencia de proteinuria mediante la relación proteínas urinarias/creatinina urinaria evitando internamientos innecesarios para recolección de orina de 24 horas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Ingresaron mujeres embarazadas con cifras de presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg y/o presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg, con embarazo mayor a 20 semanas e indicación de recolección de orina de 24 horas para estudio de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo. No se analizaron pacientes con proteinuria previa asociada a comorbilidades como lupus, nefropatía, diabetes mellitus, hipertensión crónica. Se eliminaron del estudio pacientes que no concluyeran la recolección de orina, que se documentará infección de vías urinarias.

Se recolectó muestra de orina de 20 mL en frasco estéril al momento del ingreso, se envió a laboratorio para determinación de proteínas y creatinina. Se recolectó orina de 24 horas en contenedor. La determinación de proteínas se realizó con método rojo de pyrogallol, la determinación de creatinina en orina fue realizada con método de Jaffe en un equipo Synchron CX9 marca Beckman Coulter.

El índice proteínas/creatinina se obtuvo dividiendo la concentración de proteínas urinarias (mg/dL) entre la concentración de creatinina urinaria (mg/dL) de la muestra al azar. El cálculo de las proteínas urinarias totales en 24 horas se realizó multiplicando de la concentración de proteínas (mg) por el volumen recolectado en 24hrs (mL).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 20. Las variables demográficas de la población fueron caracterizadas con estadística descriptiva. Se

evaluó la normalidad de las variables cuantitativas con prueba de Shapiro Wilks y se determinó la correlación entre las proteínas en la recolección de orina y el índice proteínas creatinina con estadístico r de Pearson. Se determinaron puntos de corte para identificación de proteinuria mayor de 300 mg/dL mediante análisis de la COR analizando las capacidades de la prueba en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud.

RESULTADOS

Ingresaron 122 pacientes, 6 pacientes no completaron recolección orina de 24 horas y 7 pacientes contaban con proteinuria significativa previa. Se analizaron 109 pacientes para el estudio.

Las características poblacionales se resumen en la Tabla 1. El 93% de la población contaba con factores de riesgo para preeclampsia (Tabla 2).

Encontramos una buena correlación entre el IP/C en muestra al azar y la determinación de proteínas urinarias en 24 horas de recolección ($r=0.86$ $p < 0.001$, Figura 1).

El área bajo la COR es de 0.87, el punto de corte de 0.15 descarta la existencia de proteinuria significativa con una sensibilidad del 100% (IC 95% 100 93.9 a 99.9), especificidad: 31.4% (IC 95% 17.4 a 49.2%), valor predictivo positivo: 75.5% (IC 95% 65.6 – 83.4%), valor predictivo negativo: 100% (IC 95% 67.9 a 99.1%) y LR+: 1.46 (IC 95% 1.17 a 1.83). Figura 3.

El mejor corte según la COR es de 0.23 para determinar proteinuria con sensibilidad del 85.1% (IC 95% 73.9 a 88.9%), especificidad: 77.1% (IC 95% 59.5 a 89.0%), valor predictivo positivo: 88.7% (IC 95% 78.5 a 94.7%), valor predictivo negativo: 71.1% (IC 95% 53.9 a 84.0%) LR+: 3.72 (IC 95% 2.01 a 6.90) y LR-: 0.19 (IC 95% 0.11 a 0.34).

Con un IP/C de 0.60 obtuvimos sensibilidad del 37.8% (IC 95% 27.04 a 49.9%), especificidad: 97.1% (IC 95% 83.4 a 99.9%), valor predictivo positivo: 96.6% (IC 95%

80.4 a 99.8%), valor predictivo negativo: 42.5% (IC 95% 31.7 a 54.1%) LR+: 13.2 (IC 95% 1.88 a 93.43) y LR-: 0.64 (IC 95% 0.53 a 0.77).

De las 109 pacientes al término el estudio 103 pacientes habían finalizado su gestación con los resultados descritos en la Tabla 3.

En relación al diagnóstico final hubo 84 (77.1%) positivos a preeclampsia y 25 (22.9%) en las que se excluyó la enfermedad como diagnóstico final, siendo distribuidos de la siguiente manera: Hipertensión gestacional 20 (18.3%), Preeclampsia leve 23 (21.1%), Preeclampsia severa 49 (45.0%), Hipertensión crónica 5 (4.6%), Preeclampsia agregada 11 (10.1%), Síndrome de HELLP 1 (0.9%).

DISCUSION

Con los resultados obtenidos hemos demostrado que existe una correlación significativa entre ambas pruebas, adicionalmente demostramos que el IP/C es útil para valorar proteinuria en pacientes embarazadas con hipertensión reciente. Múltiples estudios han reportado que el grado de proteinuria no se relaciona directamente con efectos adversos perinatales en preeclampsia,^{13,14} por lo que la relación proteínas urinarias/creatinina urinaria tiene un valor importante al realizar el diagnóstico de proteinuria de manera rápida y con menor costo.

Diversos autores han reportado distintos puntos de corte para el diagnóstico de proteinuria con valores de sensibilidad y especificidad que atienden a poblaciones con características particulares;^{15,11} este es el primer estudio que evalúa la capacidad del IP/C para identificar o descartar proteinuria en mujeres embarazadas con hipertensión de reciente aparición con alta probabilidad diagnóstica de preeclampsia. Este grupo particular presenta un reto diagnóstico en muchas áreas clínicas de países en vías de desarrollo en donde la determinación de proteinuria significativa implica el internamiento de la paciente para recolección de 24 horas ocasionando en 31.2% costos innecesarios.

El IP/C balanceado de acuerdo a la COR en nuestro estudio para determinar proteinuria significativa fue de 0.23 sin embargo si necesitamos descartar proteinuria ameritamos un punto de corte altamente sensible con un buen valor predictivo negativo el cual fue observado con un índice de 0.15 (100%) con el que se descarta la presencia de

proteinuria por debajo del mismo. Pacientes con hipertensión de reciente detección por debajo de este punto de corte pueden ser clasificadas como hipertensión gestacional con una certeza del 100% y pueden ser vigiladas de acuerdo a la guía de práctica clínica para este estado y edad gestacional particular. Adoptar el punto de corte de 0.15 para decidir el internamiento de la paciente reduciría en un 33% los internamientos innecesarios.

Con un IP/C de 0.6 encontramos una alta especificidad con un valor predictivo positivo de 96.6% con el cual tendríamos una buena certeza diagnóstica de proteinuria en el embarazo pudiendo disminuir el retraso en el diagnóstico de proteinuria con una recolección de 24hrs en casos específicos.

CONCLUSION

El IP/C en una muestra al azar tiene una buena correlación con la determinación de proteínas urinarias en 24 horas. Aunque no contamos con un punto de corte único con el cual se pueda reemplazar la recolección de orina en 24 hora, si podemos tener puntos de corte como ha sido descrito en la literatura mundial que nos sirvan para descartar o asegurar la presencia de proteinuria;^{10,11} con nuestros resultados podemos evitar 1 de cada 3 internamientos innecesarios de las pacientes que no tienen proteinuria y además en pacientes con escenario clínico de decisión en base a la presencia de proteinuria, 1 de cada 3 no ameritarían una recolección de 24 horas; por lo tanto tenemos una prueba rápida, sencilla y económica con la que se podrá tomar decisiones fundamentadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Observatorio de Mortalidad Materna México. Boletín semanal de Mortalidad Materna 52. 2011. http://www.omm.org.mx/images/stories/MMaternas_sem52.pdf.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu a M, Van Look PF a. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066–74.
3. Ritchie A, Brown M a. Proteinuria in Preeclampsia: From Bench To Bedside. *Fetal and Maternal Medicine Review*. 2010;21(01):1.
4. Khazardoost S, Maryamnoorzadeh, Abdollahi A, Shafaat M. Comparison of 8-h urine protein and random urinary protein-to-creatinine ratio with 24-h urine protein in pregnancy. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2012;25(2):138–40.
5. Rodriguez-Thompson D. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *American journal of obstetrics*. 2001:808–811.
6. Abdul-Khalek R, Warren W, Zenenberg R. 786: Use of random protein to creatinine ratio as a diagnostic tool in preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;204(1):S308.
7. Wheeler T, Blackhurst D, Dellinger E. Usage of spot urine protein to creatinine ratios in the evaluation of preeclampsia. *American Journal of*. 2007;(July 2002):1–4.
8. Leños-Miranda A, Márquez-Acosta J, Romero-Arauz F, et al. Protein:creatinine ratio in random urine samples is a reliable marker of increased 24-hour protein excretion in

hospitalized women with hypertensive disorders of pregnancy. *Clinical chemistry*. 2007;53(9):1623–8.

9. Airoidi J. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*. 2007;62(2):117–124.

10. Papanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstetrics and gynecology*. 2008;112(1):135–44.

11. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2012;345(jul09 1):e4342–e4342.

12. Siu W, Mak C, Lee H, Tam S, Lee J. Correlation study between spot urine protein-to-creatinine ratio and 24-hour urine protein measurement in 174 patients for proteinuria assessment. *Hong Kong Journal of*. 2011;13(2):51–54.

13. Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC medicine*. 2009;7:10.

14. Thornton CE, Makris A, Ogle RF, Tooher JM, Hennessy A. Role of proteinuria in defining pre-eclampsia: clinical outcomes for women and babies. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2010;37(4):466–70.

15. Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. *Obstetrics and gynecology*. 2010;115(2 Pt 1):365–75.

APÉNDICE

| Tabla 1 | |
|--------------------------------|--------------------|
| Edad | 30.5 (DE 7.2) |
| Gestas | 2 (1 a 7) |
| Edad gestacional | 35.2 (20.0 a 41.5) |
| % Sobrepeso | 19 (-17 a 85) |
| Índice de masa corporal | 31 (21 a 49) |
| Presión Sistólica | 150 (120 a 203) |
| Presión Diastólica | 92 (63 a 121) |

| Tabla 2 | Pacientes/Porcentaje |
|---|----------------------|
| Primigesta | 45 (41.3) |
| Diabetes Gestacional | 12 (11.0) |
| Diabetes Pregestacional | 14 (12.8) |
| Hipertensión Arterial Crónica | 16 (14.7) |
| Restricción Crecimiento Intrauterino | 12 (11.0) |
| Embarazo Múltiple | 7 (6.2) |
| Antecedente de Preeclampsia | 13 (11.9) |
| Edad Materna <18 años | 6 (5.5) |
| Edad Materna >35 años | 26 (23.9) |
| Obesidad (% Sobrepeso >20) | 52 (47.7) |
| Infertilidad | 4 (3.7) |
| Lupus Eritematoso | 1 (0.9) |

| Tabla 3 | |
|---|--------------------|
| Edad gestacional a la resolución | 36.3 (20.0 a 41.5) |
| Parto | 4 (3.7%) |
| Fórceps | 1 (0.9%) |
| Cesárea | 98 (89.9%) |
| Peso neonatal | 2480 (365 a 4400) |
| Apgar al minuto | 8 (1 a 9) |
| Apgar a los 5 minutos | 9 (6 a 10) |
| Capurro | 36.6 (24.6 a 41.1) |
| Hemorragia Obstétrica | 4 (3.9%) |
| Ingreso UCIA | 45 (44.1%) |

Figura 1.

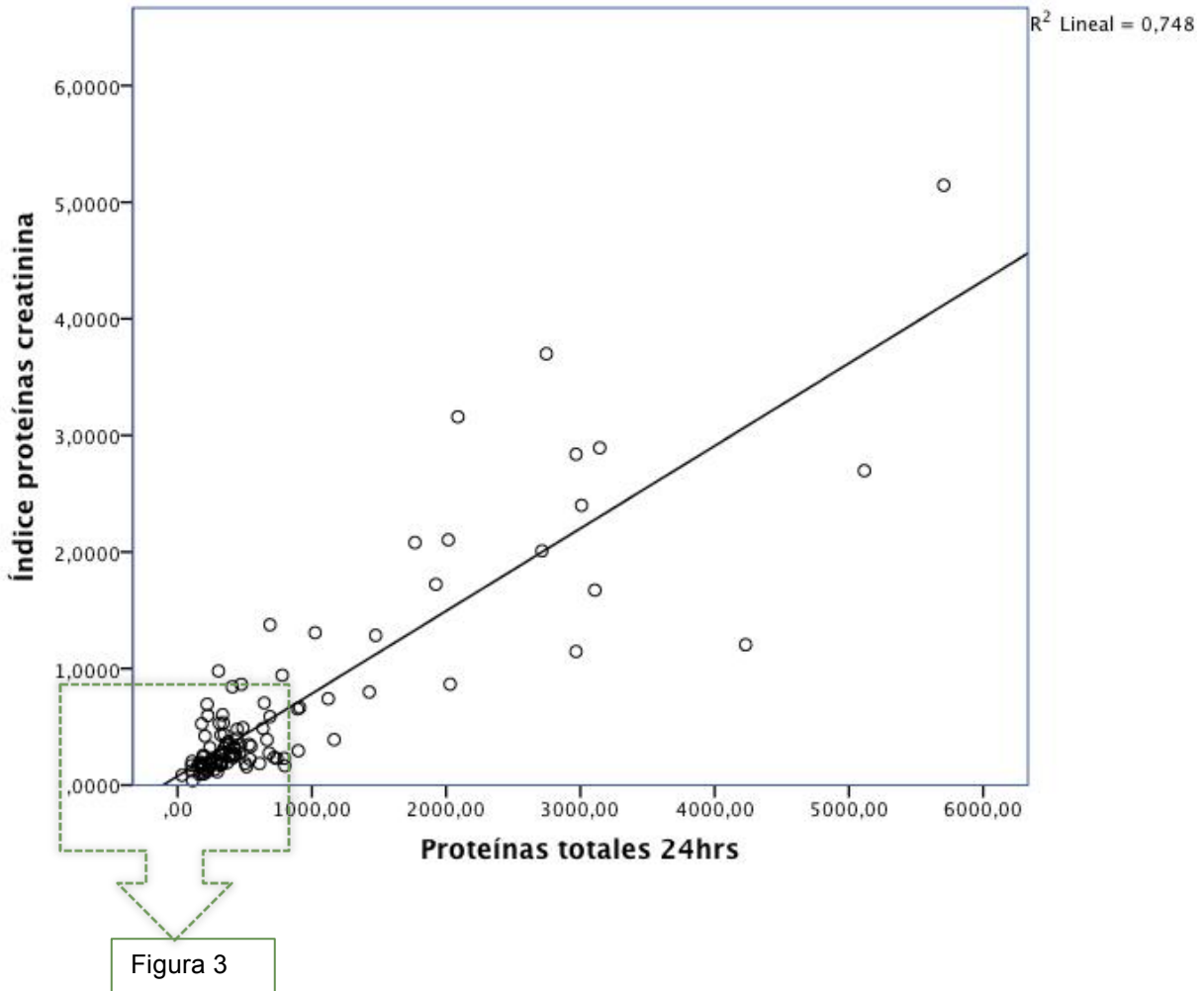


Figura 2.

