



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Instituto Nacional de Perinatología

Isidro Espinosa de los Reyes

La relación proteínas/creatinina en una muestra de orina al azar puede reemplazar a la recolección urinaria de 24 horas para determinar proteinuria significativa en el embarazo

Tesis

Que para obtener el título de especialista en:

Ginecología y Obstetricia

Presenta:

Dr. Javier Romero Brito

Dr. Tomás Herrerías Cañedo

Profesor titular del curso de especialización

Dr. Salvador Espino y Sosa

Director de tesis



México Distrito Federal

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 LA TESIS

Titulo de la tesis

La relación proteínas/creatinina en una muestra de orina al azar puede reemplazar a la recolección urinaria de 24 horas para determinar proteinuria significativa en el embarazo

Dra. María Antonieta Rivera Rueda

Subdirectora académica y de gestión educativa

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

Dr. Tomás Herrerías Cañedo

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 de Departamento de coordinación y producción editorial

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

Dedicatoria

A mis padres

A mis hermanos

A mi amiga Itzel

Agradecimientos

A mi padre y madre por: enseñarme los principios y valores para dirigirme durante toda mi vida, por brindarme su confianza y amor incondicional.

A mis hermanos Marco Antonio y Michelle Sarahi por su apoyo en los momentos mas difíciles de mi vida.

A mi amiga Itzel por enseñarme a valorar lo que tengo.

A mi director de tesis Dr. Salvador Espino y Sosa por dedicar tiempo, paciencia que fueron imprescindible para la realización de esta obra.

A mis maestros de especialidad por los conocimientos que compartieron conmigo.

Al personal del laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes por su apoyo en la medición de proteínas/creatinina en una muestra de orina al azar.

Contenido

Introducción	6
Resumen	8
Abstrac	11
Objetivo	14
Material y métodos	15
Resultados	18
Discusión	21
Conclusiones	24
Apendices	25
Bilbiografia	28

Palabras clave: preeclampsia, marcadores biológicos, creatinina, proteinuria, relación proteínas-creatinina en orina al azar.

Introducción

La preeclampsia es un síndrome caracterizado por inicio de hipertensión y proteinuria después de la semana 20 de gestación en mujeres normotensa¹ .

La preeclampsia complica el 5-8 % de embarazos en todo el mundo.² En el Instituto Nacional de Perinatología al 6% de las pacientes padecen alguna enfermedad hipertensiva, del 2005 al 2010 se presentaron 434 casos de preeclampsia.³

Existen varias opciones para diagnóstico de proteinuria: tiras reactivas, relación proteínas/creatinina y proteínas en recolección de orina de 12, 18 y 24 hrs. Actualmente la cuantificación de proteínas en orina de 24 hrs es considerado el estándar de oro. El tiempo que lleva la recolección de orina de 24 hrs es un

inconveniente aceptado. La recolección es frecuentemente inadecuada (porque la recolección de insuficiente o se recolecta de más), fuera del embarazo, la National Kidney Foundation ha recomendado la medición de creatinina.⁴ Muchos investigadores reportan que la relación proteínas/creatinina es un método más rápido que la proteinuria de orina de 24 hrs.^{5 6 7} Diversos estudios muestran asociación lineal entre la relación proteína y creatinina y la excreción de proteínas en orina de 24 hrs en mujeres embarazadas⁸. El objetivo del estudio determinar el valor de la relación de proteína/creatinina para identificar proteinuria significativa en recolección de orina de 24 h en pacientes embarazadas.

Resumen

La determinación de proteinuria significativa en el embarazo es una práctica común, es parte fundamental del escrutinio de preeclampsia, en nuestro medio requiere de hospitalización por 24 horas. El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad de la relación proteínas/creatinina en una muestra aleatoria para identificar proteinuria significativa.

MÉTODOS: Se diseñó un estudio transversal con pacientes embarazadas que recolectaron orina por 24 horas para clasificación de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo. Se recolectó una muestra aleatoria para determinación de la concentración de proteínas/creatinina y recolección de 24 horas para medición de proteínas.

Analizamos una curva ROC para determinar puntos de corte y determinamos la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud del punto de corte más adecuado para el diagnóstico de proteinuria significativa (>300 mg en 24 horas).

RESULTADOS: Encontramos una correlación significativa ($\rho = 0.7$, $p < 0.001$). El punto de corte más adecuado para detectar proteinuria significativa fue un índice mayor o igual a 0.25. En nuestro estudio encontramos una sensibilidad de 100% (IC95% 77 a 100%), especificidad 92.3% (IC95% 67 a 99%), valor predictivo positivo 92.9% (IC95% 67 a 99%), valor predictivo negativo 100% (IC95% 68 a 99%) y valor predictivo negativo 100% (IC95% 76 a 100%), LR+ 13 (IC95% 1.98 a 85.5).

CONCLUSIÓN: El índice proteínas/creatinina funciona adecuadamente, es un método más rápido y sencillo para diagnóstico de proteinuria significativa en el embarazo.

Abstrac

Proteinuria determination in pregnancy is a common practice and very important for preeclampsia screening, it's determination requires 24 hour hospitalization. Our objective was to evaluate the utility of the protein/creatinine ratio in a urine random sample to identify significant proteinuria in pregnancy.

METHODS: We designed a cross-sectional study to include patients that were collecting urine for 24 hours in order to classify preeclampsia. We collected a random sample for protein and creatinine concentrations. We made a correlation analysis between protein/creatinine ratio and 24 hour proteinuria.

The ROC curve analysis let us determine the best cuff-off point for significant proteinuria diagnosis. sensibility, specificity, predictive values, and likelihood ratios were used to determine the ability of a random urine protein: creatinine ratio to predict the presence or absence of proteinuria.

RESULTS: We found a significant correlation between protein:creatinine ratio and 24-h proteinuria. The best cut-off point was 0.25 with a sensitivity of 100% (IC95% 77 a 100%), specificity of 92.3% (IC95% 67 a 99%), positive predictive value of 92.9% (IC95% 68 a 99%), negative predictive value of 100% (IC95% 76 a100%), LR+ 13 (IC95% 1.98 a 85.5).

CONCLUSION: The protein: creatinine ratio on a random urine specimen provides evidence to "rule out" the presence of significant proteinuria as defined by a 24-h urine excretion measurement.

Objetivo

Evaluar la utilidad de la relación proteínas/creatinina en una muestra aleatoria para identificar proteinuria significativa.

Material y métodos

Se diseñó un estudio transversal en el que ingresaron pacientes con embarazo mayor de 20 semanas con indicación de recolección de orina de 24 horas para clasificación de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo. Todas las pacientes presentaron presión arterial sistólica inicial igual o mayor a 140 mmHg ó presión arterial diastólica inicial igual o mayor a 90 mmHg.

No ingresaron pacientes con sospecha de infección de vías urinarias y se excluyeron del análisis pacientes que no concluyeran el periodo de recolección urinaria o en las que sospechara el desarrollo de infección de vías urinarias por tira reactiva o que presentaran sintomatología urinaria.

Se recolectó una muestra aleatoria de 20 ml en frasco estéril que fue enviada inmediatamente para determinación de la concentración de proteínas y creatinina. La recolección de 24 horas se realizó en contenedor estéril. La determinación de proteínas en orina fue realizada con método rojo de pyrogallol, la determinación de la concentración de creatinina en orina fue realizada con método de Jaffe, con equipo Synchron CX9 marca Beckman Coulter

El índice proteínas/creatinina se realizó dividiendo la concentración de proteínas entre la concentración de creatinina en la muestra aleatoria. El cálculo de las proteínas totales en 24 h se realizó multiplicando la concentración de proteínas en orina de 24 h por el volumen recolectado.

El análisis estadístico fue realizado con el paquete PASW versión 18. Utilizamos estadística descriptiva para caracterizar a la población. Analizamos la distribución de las variables cuantitativas con prueba de Kolmogorov-Smirnov. El análisis de la correlación entre las variables fue realizado con prueba rho de Spearman.

Realizamos una curva ROC para el análisis de puntos de corte del índice de proteínas creatinina estableciendo como proteinuria significativa la cuantificación de 300 mg en la recolección de orina de 24 horas.

Analizamos la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud del punto de corte más adecuado para el diagnóstico de proteinuria significativa.

Resultados

Ingresaron 26 pacientes embarazadas con una media de 32 años (18 a 43 años), cursando desde su primer embarazo y hasta con cinco gestaciones previas, con una edad gestacional promedio de 34.3 semanas (DE 3.4). Las pacientes se presentaron al servicio de urgencias con una media de TA sistólica de 150 mmHg (DE 18) y de la presión arterial diastólica de 90 mmHg (DE 14.1).

De las 26 pacientes que ingresaron al protocolo, 17 pacientes (65%) no contaban con diagnóstico previo de enfermedad hipertensiva, 2 (7.7%) presentaban hipertensión gestacional, 3 (11.5%) con preeclampsia leve, 4 (15.4) con hipertensión crónica. Identificamos una paciente con antecedente de nefrectomía, un embarazo

complicado con RCIU y 3 con diabetes. Los parámetros bioquímicos se resumen en la cuadro 1.

La prevalencia de proteinuria significativa en la muestra analizada fue del 50%. Al finalizar el estudio 19 pacientes habían resuelto el embarazo con los resultados expuestos en la cuadro 2.

Encontramos una correlación significativa entre el índice de proteínas creatinina en muestra al azar y la cuantificación de proteínas en recolección de orina de 24 h ($\rho = 0.7$, $p < 0.001$).

La curva ROC muestra la utilidad del índice de proteínas creatinina (área bajo la curva: 0.97, Figura 1). El análisis de la curva ROC muestra como punto de corte más adecuado para la detección de proteinuria significativa el índice

mayor o igual de 0.25. En nuestro estudio encontramos una sensibilidad de 100% (IC 77 a 100%), especificidad 92.3% (IC 67 a 99%), valor predictivo positivo 92.9% (IC 68 a 99%) y valor predictivo negativo 100% (IC 76 a 100%), LR+ 13 (1.98 a 85.5).

Discusión

Ya ha sido demostrada con anterioridad la utilidad del índice de proteínas/creatinina para identificar proteinuria significativa^{5,6,7}. Nuestro estudio demuestra que el índice de proteínas creatinina constituye una excelente herramienta diagnóstica para detectar a pacientes que cursarán con una proteinuria significativa después de la recolección de 24 horas. El análisis de puntos de corte muestra que 0.25 es el ideal para la interpretación con una sensibilidad del 100% y especificidad del 92.7%. En comparación con un estudio español que a este punto de corte reporta sensibilidad del 56% y especificidad el 84%.

La recolección de orina de 24 h es el estándar de oro para el diagnóstico de proteinuria significativa, sin embargo es considerada inadecuada la recolección en 13 a 54% de los casos por el tiempo necesario para recolectar la muestra⁹.

El índice proteínas/creatinina es un método para simplificar y agilizar el diagnóstico de proteinuria significativa, está ampliamente aceptado en pacientes no embarazadas y es cada vez más popular en el embarazo.¹⁰. El índice proteínas/creatinina minimiza los errores en recolección de las muestras, acelera la obtención de resultados y por lo tanto el diagnóstico con lo que se puede tomar una decisión terapéutica oportuna. Otros autores han encontrado excelentes correlaciones entre las dos pruebas con el beneficio

adicional de un menor tiempo para obtener resultados,^{5 6 7} en nuestro estudio encontramos una correlación adecuada.

Con un punto de corte en 0.25 encontramos alta sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para proteinuria significativa . (300 mg), sin embargo nuestra muestra no tenemos ninguna paciente con proteinuria en recolección de orina de 24 h mayor a 5 g y solo tenemos 2 pacientes con proteinuria por arriba de 3 g en 24 h por lo que la muestra es insuficiente para hacer puntos de corte para preeclampsia severa por lo que se deben hacer mas estudios que incluya un mayor número de pacientes.

Conclusiones

El índice proteínas/creatinina en pacientes embarazadas tiene una buena correlación con la proteinuria de 24 h, el mejor punto de corte o encontramos en 0.25. Es un método más rápido y sencillo para el diagnóstico de proteinuria, permite reducir el número de ingresos para recolección de orina y hace posible la toma de decisiones casi inmediata en los casos de preeclampsia.

Apendices

Cuadro 1. Pruebas de funcionamiento hepático.

	Media (DE)
TGO*(mg/dL)	21.8 (5.4)
TGP** (mg/dL)	14.6 (4.0)
DHL ** (mg/dL)	149.2 (38.7)
Acido úrico (mg/dL)	5.2 (1.3)
Plaquetas (miles/dL)	198.5 (76.5)
Hemoglobina (g/L)	13.1 (0.99)
Hematocrito (%)	38.3 (2.98)

*Transaminasa glutámica oxalacetica.

** Transaminasa glutámica piruvica.

***Deshidrogenasa láctica.

Cuadro 2. Resultados de resolución.

	Media (DE)
Edad gestacional a la resolución (años)	36.2 (2.2)
Peso neonatal (gramos)	2518.5 (589.8)
Apgar al minuto (mediana)	8
Apgar a los 5 minutos (mediana)	9
Capurro (semanas)	36.7(2.3)

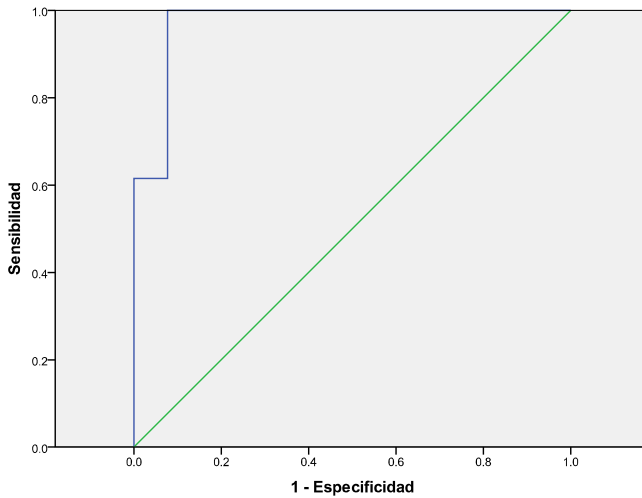


Figura 1: Curva ROC del índice de proteínas/creatinina para identificar proteinuria significativa. Área bajo la curva: 0.97.

Bibliografía

- 1 Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326:927
- 2 Lain KY & Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA* 2002; 287: 3183–3186
- 3 Departamento de estadística y metas institucionales del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes
- 4K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266
- 5 Jaschevatzky OE, Rosenberg RP, Shalit A, Sonder HB, Grunstein S. Protein/creatinine ratio in random urine specimens for quantitation of proteinuria in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1990;76:604-6.
- 6 Boler L, Zbella EA, Gleicher N. Quantitation of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples. *Obstet Gynecol* 1987;70:99-100.

7 Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai, BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:137-41.

8 Rodriguez-Thompson D, Lieberman ES. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Oct;185(4):808-11.

9Côté AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Dec;199(6):625.e1-6.

10 Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, O'Reilly DS, Deighan CJ. Assessing proteinuria in chronic kidney disease: protein-creatinine ratio versus albumin-creatinine ratio. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Sep;25(9):2991-6.