

# Relación Proteína Creatinina en muestra única de orina en pacientes con Síndrome Hipertensivo del Embarazo Hospital General de Medellín Abril-junio del 2000

CLARA MARÍA MESA RESTREPO<sup>1</sup>, SANDRA LILIANA SERNA SALAZAR<sup>2</sup>, LUZ ADRIANA GONZÁLEZ CORREA<sup>2</sup>

## **RESUMEN**

**L**a presencia de hipertensión durante la gestación y de proteinuria significativa son definitorias de preeclampsia. La proteinuria significativa, es definida como mayor de 300 mg en orina de 24 horas. Para su cuantificación se requiere la recolección de orina durante 24 horas, procedimiento dispendioso, demorado, y en ocasiones con errores en la técnica de recolección.

Muchas pruebas se han introducido en la práctica clínica para tratar de obviar estas dificultades, una de ellas es la relación proteína /creatinina en muestra única de orina, la que algunos autores han encontrado con una excelente correlación con la excreción de proteínas totales en 24 horas.

**Objetivo:** Nos propusimos en este trabajo medir si la relación proteína/creatinina en muestra única de orina, podía tener una relación con la proteinuria en 24 horas, con miras a proponerla como instrumento diagnóstico de la excreción de proteínas significativa en orina en las pacientes con síndrome hipertensivo del embarazo.

**Participantes:** Se tomaron 99 pacientes gestantes: 52 casos con sospecha diagnóstica de síndrome hipertensivo del embarazo, y 47 controles hospitalizadas para manejo de otra

<sup>1</sup> Docente de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina del CES, email: cmmr@epm.net.co

<sup>2</sup> Residentes de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina del CES

patología diferente síndrome hipertensivo del embarazo.

**Metodología:** se realizó un estudio de casos y controles.

A estas 99 pacientes se les realizó la valoración de la relación proteína/creatinina en muestra única de orina y la cuantificación de proteínas en orina en 24 horas, esta última se consideró el gold standar.

La selección de los casos fue en orden de llegada al servicio, y cualquier mujer embarazada que estando en ese mismo momento hospitalizada para manejo de otra patología y que cumpliera con los criterios de inclusión fue seleccionada como control.

**Resultados:** En los resultados se encontró que con el cut-off de 0.20 se tenía la mayor la sensibilidad de la prueba: 75% (IC<sub>95%</sub>: 50-70), con una especificidad del 51% (IC<sub>95%</sub>: 36-66), un VPP<sup>(1)</sup> de 63% (IC<sub>95%</sub>: 50-75), y un VPN<sup>(2)</sup> de 65% (IC<sub>95%</sub>: 47-79). La RV<sup>(3)+</sup> es de 1.53 y la RV<sup>(4)-</sup> es de 0.49.

**Conclusión:** la relación proteína/creatinina no reemplaza la valoración total de proteínas en 24 horas, pero podría utilizarse como tamizaje en la detección de proteínas en orina en pacientes con síndrome hipertensivo del embarazo.

## **PALABRAS CLAVE:**

*Síndrome hipertensivo del embarazo*

*Preeclampsia*

*Proteinuria*

<sup>(1)</sup> VPP: Valor predictivo positivo

<sup>(2)</sup> VPN: Valor predictivo negativo

<sup>(3)</sup> RV+ : Razón de verosimilitud positiva

<sup>(4)</sup> RV-: Razón de verosimilitud negativa

Razón creatinina proteína

Sensibilidad

Especificidad

Valores Predictivos

Curva ROC

Razón de verosimilitud

## **ABSTRACT**

The presence of hypertension and proteinuria during gestation are the milestones for the pre-eclampsia diagnosis. Proteinuria defined as 300 mg in a 24 hours urine sample is troublesome, for the time spending in the diagnosis method, it needs the institutional performance in order to avoid mistakes in the collection process.

Lately, several tests have been introduced in the clinical practice with the hope of avoid this troubles, like the protein/creatinine ratio in a single urine sample, that it has highly been correlated with 24 hours proteins excretion.

At the General Hospital of Medellín we conducted a clinical trial about the proteins/creatinine ratio as a promising and new diagnostic test for the Pre-eclampsia diagnosis.

**Participants.** We studied 99 hospitalized gravid patients and assigned them into two groups: 52 in the cases group with pre-eclampsia, and 47 in the control group without the disease.

**Design:** This is a case-control study. The assignment was in order to arrival to the groups, and then we made two tests: proteins/creatinine ratio and proteins in 24 hour urine collection, previous verification of the inclusion criteria.

**Results:** With 0,20 gr of cut-off we found a sensitivity of 75% (CI<sub>95%</sub>: 50 - 70), a specificity

of 51% ( $CI_{95\%}$ : 36 – 66) the positive predictive value was 63% ( $CI_{95\%}$ : 50 – 75) and the negative predictive value was 65% ( $IC_{95\%}$ : 47 – 79). The protein/creatinine ratio had a  $LR+$  of 1.53 and a  $LR- = 0.49$ .

**Conclusions:** We concluded that protein/creatinine ratio a single urine sample is not be equal to to the 24 hours test, but it could be used as screening in patients with Hypertension Induded with pregnancy.

## **KEY WORDS:**

*Pre-eclampsia*

*Proteinuria*

*Creatinine/protein ratio*

*Sensitivity*

*Specificity*

*Predictive values*

*ROC curve*

*Likelihood ratios*

## **INTRODUCCIÓN:**

El Comité de Terminología del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) exige como requisito del diagnóstico de preeclampsia, que la paciente tenga hipertensión de instalación aguda en la segunda mitad del embarazo (mas de 20 semanas) y presente además proteinuria significativa. La proteinuria no solo es criterio diagnóstico sino también de severidad.

Para ser considerada la proteinuria como significativa debe exceder a ++ en una muestra ocasional (cintilla), o que sea superior a 300 mg en

orina de 24 horas, si es superior a 5 gm en orina de 24 horas, se considera como criterio de severidad (1).

La medición de la proteína en orina de 24 horas tradicionalmente se ha presentado como el gold estándar, 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 esta verdaderamente presente, enfrentando al obstetra a tomar decisiones clínicas sin disponer del resultado de este examen. Fuera de lo anterior 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 dendritos celulares, infección urinaria, utilización de antibióticos tipo penicilina, o la presencia de sangrado vaginal (2).

En vista de que la recolección para la estimación de la excreción de proteínas en orina de 24 horas es poco práctica como evaluación de rutina, se ha tratado de realizar mediciones semicuantitativas de la concentración de proteínas en forma de tirillas, las cuales pueden detectar concentraciones mayores de 10 a 30 mg/dl, con diferentes resultados en pacientes con proteinuria, si se aplica la prueba en condiciones óptimas, es decir muestras relativamente concentradas con una densidad especifica mayor de 1,015. Además se ha reportado que el valor de la relación proteína/creatinina en muestra única de orina serviría para cuantificar las proteínas en orina de sujetos sanos, en pacientes con enfermedad renal y más recientemente en embarazadas. Este método tiene una excelente correlación con la excreción de proteínas en orina de 24 horas (3).

La proteinuria es un elemento que se usa para diagnóstico, seguimiento y pronóstico del em-

barazo con síndrome hipertensivo, y con base en ésta se puede tomar decisiones que influirán en el resultado perinatal. Es por esto que la relación proteinuria/ creatinina en muestra única de orina es un método ágil, de fácil realización y lectura, se ha presentado como una alternativa útil en la práctica clínica (1)(9).

Con esta investigación se pretendió estudiar el comportamiento de la relación proteína/creatinina en muestra ocasional de orina, en pacientes hospitalizadas con el diagnóstico de síndrome hipertensivo del embarazo, en el Departamento de Ginecología y Obstetricia en el Hospital General de Medellín entre los meses de abril a junio del 2000.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Tipo de Estudio:** validación de una prueba diagnóstica.

**Universo:** fueron todas las pacientes con impresión diagnóstica de síndrome hipertensivo del embarazo, y que fueron hospitalizadas en los meses de recolección de la información en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de Medellín.

**Muestra:** se tomaron 99 embarazadas de las cuales 52 fueron casos con diagnóstico de síndrome hipertensivo del embarazo, y 47 controles sin la enfermedad. El muestreo fue realizado por conveniencia.

Los criterios de inclusión para los casos fueron: tener alguna de las patologías que conforman el cuadro de síndrome hipertensivo del embarazo, no estar recibiendo en el momento penicilina o cefalosporinas, no tener un cuadro de infección urinaria, no estar en postparto ni presentar sangrado vaginal activo.

El grupo control fueron pacientes embarazadas hospitalizadas sin patología hipertensiva que no

estuvieran recibiendo antibióticos tipo penicilina o cefalosporinas, ni tuviesen infección de tracto urinario confirmado, ruptura prematura de membranas o sangrado activo por vía vaginal.

Tanto a los casos como los controles durante su hospitalización se les realizó medición de razón proteína/creatinina y proteinuria en 24 horas.

**Muestra:** se tomó a toda la población con síndrome hipertensivo del embarazo que estuvo hospitalizada en las fechas de recolección de la información, y se consideró que la llegada al hospital era aleatoria, por tanto no se realizó ningún otro tipo de muestreo adicional. Las pacientes fueron recogidas según orden de llegada al servicio. Los controles fueron seleccionados entre las embarazadas que estuvieran hospitalizadas por otra patología diferente al momento de la obtención de los casos.

**Métodos:** La proteinuria en 24 horas fue recolectada durante la estancia hospitalaria, disminuyendo así los errores que se generan en la toma de ésta cuando se realiza en forma ambulatoria. Su medición se realizó con la técnica Vitros UPRO slides que está basada en la unión de la proteína al complejo violeta pirocatecol-molibdeno en presencia de oxalatos, causando un máximo de absorción de 450 a 670. La densidad fue medida en forma espectrofotocolorimétrica. La cantidad de complejo coloreado es proporcional a la concentración de la proteína en la muestra.

Los niveles urinarios de creatinina y la medición de proteína en muestra única fueron estudiados con método automatizado, con el mismo equipo que se utilizó para la proteína en 24 horas (2).

**Metodos Estadísticos:** Cada una de las pruebas relación proteína/creatinina se evaluó contra el estándar de oro, la proteinuria en 24 horas. Para evaluar la sensibilidad y especificidad, valores predictivos positivos y negativos de la relación proteína /creatinina en muestra única de orina se construyeron tablas de 2\*2, para cada uno de los valores de cut-off, considerados como positivos, (0.10, 0.15, 0.20) según la literatura consultada (4,5) y por ultimo se realizó una curva ROC

(Receiver Operating Characteristic Curve) para determinar la capacidad discriminativa de la prueba a lo largo de los puntos de corte. Esta parte se hizo en el programa EPIDAT 2.0.

## RESULTADOS

Se ingresaron al estudio 99 gestantes que se encontraban en el servicio de hospitalización del HGM, entre los meses de abril y junio del 2000. Fueron 52 pacientes que cumplieron los criterios de caso y 47 controles sin la enfermedad.

Con relación a las variables sociodemográficas no se encuentra diferencia significativa en la edad, para el grupo de pacientes con síndrome hipertensivo del embarazo la edad promedio fue 25 años, para el grupo control la edad promedio se encontró en 24 años (t de student:0.6508  $p=0.51668$ )

La edad gestacional para el grupo enfermas tuvo un promedio de 34 semanas (SD:4 semanas), mientras que para el grupo control fue de 31

semanas (SD:6), esta diferencia fue estadísticamente significativa. ( $p=0.0079$ ).

La proteinuria significativa se encontró en 40 pacientes del grupo de enfermas, confirmando el diagnóstico de preeclampsia al 77 % del total.

Es de anotar que a pesar de un riguroso manejo del laboratorio y cumplimiento estricto de los criterios de inclusión se encontró dentro del grupo de controles una proteinuria significativa en 10 pacientes 23.2 % del número total de pacientes ( $\chi^2 = 38.26$  GL= 1  $p < 0.0001$ )

Se comparó la relación proteína/creatinina en muestra única de orina con la proteinuria en 24 horas, tomándose los tres puntos de corte 0.20, 0.15, 0.10.

Los valores predictivos en los diferentes puntos de corte no presentan cambios importantes, oscilando el VPP entre 63% con el punto de corte en 0.20 y en 52% con el punto de corte en 0.10. Para el VPN se encuentra un máximo de 65% con el punto de corte en 0.20 y 44% con el punto de corte en 0.10. (Ver tabla 1)

**Tabla 1. Valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la relación proteína/creatinina con los diferentes puntos de corte vs. proteinuria en orina de 24 horas en pacientes con síndrome hipertensivo del embarazo. Hospital General de Medellín Abril-Junio 2000**

Cut-off	Prueba	Proteinuria en 24 horas =0.30	Proteinuria en 24 horas < 0.30	Estimador (IC <sub>95%</sub> )
0.20	Relacion P/C > 0= 0.20	39	23	SENS 75% (61-86) ESPECI 51% (36-66) VPP 63% (50-75) VPN 65% (47-79)
	Relación < 0.20	13	24	
0.15	Relación P/C = 0.15	43	34	SENS 83% (69-91) ESPECI 28% (16-43) VPP 56% (44-67) VPN 59% (37-79)
	Relación < 0.15	9	13	
0.10	Relacion P/C = 0.10	47	43	SENS 90% (78-96) ESPECI 8.5% (3-21) VPP 52% (41-63) VPN 44% (15-77)
	Relación < 0.10	5	4	

Cuando tomamos como punto de corte 0.20 de la relación proteína/creatinina, obtenemos un LR+ (likelihood ratio positive)= 1.53 y un LR- = 0.49 dándonos una probabilidad postest del 15% cuando tenemos una prevalencia del síndrome hipertensivo del embarazo de 10%.

## **DISCUSIÓN**

La relación proteína / creatinina en muestra única se presenta en la literatura como un instrumento útil en el diagnóstico y seguimiento de la excreción de proteínas por el riñón en las pacientes preeclámpticas (3)(5).

En el presente estudio esta prueba mostró una alta sensibilidad con un valor de 90% (cutoff de 0.10). Sin embargo con este mismo punto de corte la especificidad se presenta en su menor valor (8.5%).

Cuando se toma el punto de corte en 0.20 tendría una mejor especificidad 51% (IC<sub>95%</sub>: 36-66) pero tendría una sensibilidad del 75% (IC<sub>95%</sub>: 61-86)

Los valores predictivos en los diferentes puntos de corte no presentan cambios muy importantes oscilando el VPP entre 63% (cutoff: 0.20), y 52% (cutoff de 0.10). Los resultados de los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos no pueden ser extrapolados a población general puesto que el presente estudio es solo representativo de la población obstétrica con síndrome hipertensivo del embarazo en el HGM.

Sin embargo se debe tener en cuenta que estos resultados de sensibilidad pueden no ser típicos de todos las pacientes con síndrome hipertensivo del embarazo, pero en los pacientes que con

esta patología acuden al HGM podría esta prueba ser utilizada en el tamizaje de proteínas en orina, más no como prueba confirmatoria de proteinuria significativa ni de cuantificación de excreción.

La baja especificidad encontrada no está de acuerdo con los resultados obtenidos por otros autores(3)(5). No sabemos cual puede ser la causa de esta diferencia, pudiendo ser un error tipo beta, sin embargo construimos un modelo teórico de sensibilidad y especificidad, aumentando en cada uno de ellos el número de pacientes de 10 en 10 y no se observaron diferencias considerables en la especificidad, y tampoco caídas significativas en la sensibilidad, lo que nos lleva a suponer que a pesar de tener una muestra relativamente pequeña el incremento de ésta no tendría grandes cambios en el resultado final.

Otras posibilidades que expliquen los resultados podrían ser debidos a diferencias en los métodos y horarios de recolección de las muestras de orina, a las técnicas de medición de proteinuria (diferentes kits de pruebas), y a la relación tomada en el laboratorio (se utilizo el método que se disponía en el medio), el cual no está estandarizado en todos los trabajos consultados.

Algunas variables clínicas podrían modificar la excreción de proteínas como son la severidad del cuadro hipertensivo, la función renal, niveles de albúmina sérica, las cuales no fueron valoradas en el presente estudio.

Un factor en el que coinciden los autores y que también afecta los valores de la excreción de proteínas son los cambios posturales, ya que se ha observado que con la deambulacion la aumenta aún en riñones sanos (4).

Existen también factores desconocidos que estén influyendo en la excreción de proteínas en esta población específicamente, y que no están

presentes en otros grupos de pacientes, y por desconocimiento de ellos no fueron considerados dentro de los criterios de exclusión.

Si utilizáramos esta prueba como confirmatoria, ya que tiene una adecuada correlación con la Proteinuria en 24 horas ( $r= 0.94$   $p< 0.001$ ), tendríamos un mayor número de pacientes con falsos positivos para preeclampsia, que finalmente se traduciría en mayores costos hospitalarios.

Concluimos que el punto de corte mayor o igual a 0.20 mg/ml podría utilizarse como tamizaje para la medición de proteínas en orina en pacientes con síndrome hipertensivo del embarazo hospitalizadas en el HGM. Una vez la prueba sea positiva se debe realizar la prueba confirmatoria de medición en 24 horas, si es negativa y la clínica no plantea lo contrario, pudiera ser definida como sin proteinuria significativa en orina.

Para establecer esta utilidad se necesitarían otros trabajos donde pudiéramos evaluar en forma adecuada los valores predictivos de la prueba y el comportamiento a largo plazo de la prueba negativa.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. 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

2. Abuelo G. Proteinuria. Diagnostic principles and procedures. *Annals of Internal Medicine* 1.983; 98: 186-91
3. Jaschevatzky O, Rosemberg R, Shalit A, Hikiahu Z, Gunstein S. Protein/creatinine ratio random urine specimens for quantitation of proteinuria in preeclampsia. *Obstetrics Gynaecol* 1.990; 75:604
4. Schuab S, Christensen L, Dougherty K, Klahr S. Quantification of Proteinuria by use of Protein to Creatinine Ratios in Single urine samples. *Arch Intern Med*, May 1.987; (147).
5. Boler L, Zbella E, Gleicher N. Quantification of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples. *Obst Gynaecol* 1987; 70-99
6. Kinkaid P, Fairley K. *The kidney and Hypertension in Pregnancy*. 1ª edición, New York: Longman Singapore Publishers; 1993.
7. Meyer N, Mercer B. Urinary dipstick protein: A poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1.994; 170:137-41
8. Raistons S, Caine N, Richards I. Screening for proteinuria in a rheumatology clinic: comparasion of dispstick testing, 24 hour urine quantitative protein, and protein/creatinine ratio in random urine samples, *An of Rheumet Dis*, 1988 47:759-63
9. Burrow G, Thomas F. Hipertensión y preeclampsia. *Complicaciones medicas durante el embarazo*. Editorial Panamericana 1996.

