


## Valor del índice proteína/creatinina como marcador de proteinuria en el diagnóstico de preeclampsia

## Value of the protein / creatinine index as a marker of proteinuria in the diagnosis of preeclampsia

Antonella Traferri<sup>1</sup>  Mariana Asunta Roggero<sup>1</sup>, Alejandra Del Pozo<sup>1</sup>, Marcelo Orias<sup>2</sup>.

1.Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias de la Salud, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Ginecología y Obstetricia

Correspondencia: Antonella Traferri. Clínica Universitaria Reina Fabiola; email: anto\_traferri@hotmail.com

### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** La proteinuria es un criterio diagnóstico para la preeclampsia

**OBJETIVO:** Determinar la precisión diagnóstica de la relación proteína creatinina (RPC) en muestra aislada de orina, en comparación con la recolección de orina de 24hs.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio observacional, retrospectivo y analítico. La muestra evaluada estuvo constituida por embarazadas, entre 18 a 45 años de edad, con una edad gestacional > a 20 semanas, con tensión arterial  $\geq 140$ mmHg /  $\geq 90$ mmHg, que presentaron muestras de proteinuria de 24 horas y de orina aislada.

**RESULTADOS:** La sensibilidad de la muestra RPC de 0.3 mg/dl para una proteinuria mayor a 300mg/dl fue del 67,9% con una especificidad del 91,2%. El VPP fue de del 77,6% y el VPN fue del 86,4%. El área bajo la curva fue de 0,84 ( $p \leq 0,05$ ). Se encontró una moderada correlación entre RPC y proteinuria de 24hs en pacientes con preeclampsia ( $r=0,663$ ). El punto de corte que maximizó la prueba fue de 0.20

**CONCLUSIONES:** La RPC resulta ser un método aceptable en la evaluación inicial de pacientes embarazadas con sospecha de preeclampsia. Como la sensibilidad de la prueba es moderada, dejaría a un importante número de pacientes sin diagnóstico. Como prueba de screening, el punto de corte de la RPC debería ser 0.20.

**Palabras claves:** Preeclampsia. Índice proteinuria/creatinuria. Proteinuria 24hs.

### Abstract

**INTRODUCTION:** Proteinuria is a diagnostic criterion for preeclampsia.

**OBJECTIVES:** To determine the diagnostic precision of the protein creatinine ratio (PCR) in an isolated urine sample, in comparison with the 24-hour urine collection.

**MATERIAL AND METHODS:** Observational, retrospective and analytical study. The evaluated sample consisted of pregnant women, between 18 and 45 years of age, with a gestational age > 20 weeks, with blood pressure  $\geq 140$ mmHg /  $\geq 90$ mmHg, who presented 24-hour proteinuria and isolated urine samples.

**RESULTS:** The sensitivity of the 0.3 mg / dl PCR sample for proteinuria greater than 300mg / dl was 67.9% with a specificity of 91.2%. The PPV was 77.6% and the NPV was 86.4%. The area under the curve was 0.84 ( $p \leq 0.05$ ). A moderate correlation was found between PCR and 24-hour proteinuria in patients with pre-eclampsia ( $r = 0.663$ ). The cut-off point that maximized the test was 0.20.

**CONCLUSIONS:** PCR turns out to be an acceptable method in the initial evaluation of pregnant patients with suspected preeclampsia. As the sensitivity of the test is moderate, it would leave a significant number of patients undiagnosed. As a screening test, the cut-off point for the PCR should be 0.20.

**Keywords:** Preeclampsia. Proteinuria / creatinuria index. Proteinuria 24 hours.

## Introducción

La Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en Embarazo (ISSHP) define preeclampsia como hipertensión arterial sistólica mayor o igual a 140mmHg y presión arterial diastólica mayor o igual a 90mmHg, en al menos dos tomas con un intervalo de 4 horas entre ambas, asociada a proteinuria mayor o igual a 300 mg en 24 horas, en gestantes cursando un embarazo mayor a 20 semanas<sup>1</sup>. No obstante, la American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), agrega a dicha definición, otros criterios diagnósticos en ausencia de proteinuria, como ser: trombocitopenia (recuento de plaquetas menor a 100.000/mcL); duplicación del valor normal de la concentración de transaminasas hepáticas); insuficiencia renal (creatinina sérica mayor a 1.1 mg/dl); edema agudo de pulmón<sup>2</sup>.

Es un problema médico mundial de gran magnitud debido a sus altos índices de morbilidad y mortalidad materna-perinatal<sup>6</sup>.

La importancia de evaluar la proteinuria en estas pacientes con hipertensión arterial, radica en el pronóstico de la enfermedad. En un estudio de cohorte de 1348 pacientes embarazadas con hipertensión arterial, las mujeres con proteinuria progresaron más frecuentemente a hipertensión arterial severa y tuvieron una tasa más alta de parto pretérmino y mortalidad perinatal<sup>2</sup>.

La preeclampsia se caracteriza por una respuesta inmunológica anormal materna, como resultado de la implantación del producto de la concepción, que se manifiesta a través de una función endotelial alterada, representada por la activación de la cascada de coagulación, y un aumento de la resistencia vascular periférica y de la agregación plaquetaria. Se asocia a un síndrome fetal, compuesto por restricción de crecimiento, oligohidramnios e hipoxia fetal con la consiguiente muerte fetal intrauterina<sup>3</sup>.

El incremento de la filtración glomerular durante el embarazo, sobrepasa la capacidad de reabsorción de albúmina aceptando como cifra normal hasta 300 mg en orina de 24 horas<sup>9</sup>. La disfunción endotelial inducida por el citotrofoblasto afecta el normal funcionamiento de la formación de orina, sobretodo en la filtración glomerular, ocasionando un aumento en la cantidad y tamaño de la albúmina en el

filtrado glomerular y una disminución de la reabsorción de éstas a nivel tubular, lo que se manifiesta como proteinuria<sup>10</sup>.

Como se expuso anteriormente, está demostrado que una proteinuria en una embarazada superior a 300 mg por día es un signo de lesión renal. La cuantificación de la proteinuria en orina de 24 horas se utiliza con frecuencia para el diagnóstico de preeclampsia. Sin embargo, este método es poco práctico debido a que requiere un largo tiempo de recolección, en muchos casos de hospitalización, y lleva a resultados imprecisos debido a factores derivados de una recolección inadecuada de la muestra<sup>3</sup>. Lo anterior puede retrasar la toma de decisiones terapéuticas e implica un mayor costo para el sistema de salud. Esto ha llevado a que se investiguen métodos más sencillos y rápidos para la detección de proteinuria en esta población.

La relación proteína/creatinina (RPC) en orina ocasional es un examen sencillo que ha sido ampliamente validado para el estudio de pacientes con enfermedad renal. En pacientes gestantes, los estudios muestran que la RPC tiene una fuerte correlación con la proteinuria de 24 horas<sup>2-5</sup>. Se considera proteinuria positiva cuando RPC es mayor a 0,3 ml/dl. Sin embargo, no se ha llegado a un acuerdo sobre el valor de corte adecuado para establecer la presencia de "Proteinuria significativa"<sup>1</sup>.

Este estudio fue realizado para analizar la correlación entre las dos muestras de orina para el diagnóstico de preeclampsia, en nuestra población, ya que no ha sido estudiado previamente.

## Objetivo

Evaluar la precisión diagnóstica de la RPC en muestra aislada de orina, tomando como estándar de oro la recolección de orina de 24 horas para el diagnóstico de preeclampsia. Como objetivo secundario, correlacionar las variables de proteinuria de 24 horas versus RPC en pacientes con preeclampsia.

## Materiales y métodos

Estudio observacional, retrospectivo y analítico. Se incluirán pacientes de 18 a 45 años, de más de 20 semanas de gestación, con hipertensión arterial sistólica mayor o igual a 140mmHg y tensión arterial diastólica mayor o igual a 90mmHg, en al menos dos tomas con un intervalo de 4 horas entre ambas, que dispongan de una muestra de proteinuria de 24hs y una muestra aislada de orina para medir la RPC, y que ingresen a la Clínica Universitaria Reina Fabiola durante el periodo comprendido entre 01 de enero de 2018 y 31 de mayo del 2019. Este grupo de casos, será apareado con un grupo control constituido por embarazadas de similar grupo etareo que no presenten dicha condición clínica. Se excluirán pacientes con diagnóstico de nefropatías crónicas, hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus, infección urinaria al momento de la recolección de muestras, y aquellas que obtuvieron ambas muestras con una diferencia de más de 24 horas. Los datos obtenidos serán recopilados a partir del sistema informático de historias clínicas digitales de la Institución y de una base de datos virtual de partos. Se consignará la información en una hoja de captura de datos y en una tabla de Excel codificada.

Se analizarán las siguientes variables:

- Edad materna en años.
- Número de gestas (considerando la actual).
- Edad gestacional por FUM o por ecografía precoz si ésta última resultaba incierta.
- Proteinuria en orina de 24 hs (medida a través de método colorimétrico en el equipo de Roche cobas c311).
- RPC en muestra aislada de orina (medida a través de método colorimétrico en el equipo de Roche cobas c311).

**Análisis Estadístico:** Para una sensibilidad de la prueba estándar de oro del 99% y una sensibilidad esperada de la relación proteína creatinina del 88%, con un error alfa del 0,05% y un error beta de 0,1%, el tamaño muestral se calculó en 177 pacientes. Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS Statistics. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la RPC, en muestra aislada de orina tomando como estándar de oro la proteinuria de 24hs, se obtuvieron con tablas de contingencia. Para determinar la exactitud diagnóstica de dicha prueba y el punto de corte en el que se alcanzó la mayor sensibilidad y especificidad, se elaboró una curva de ROC. Finalmente, para analizar la correlación del valor de RPC y proteinuria de 24hs en pacientes con

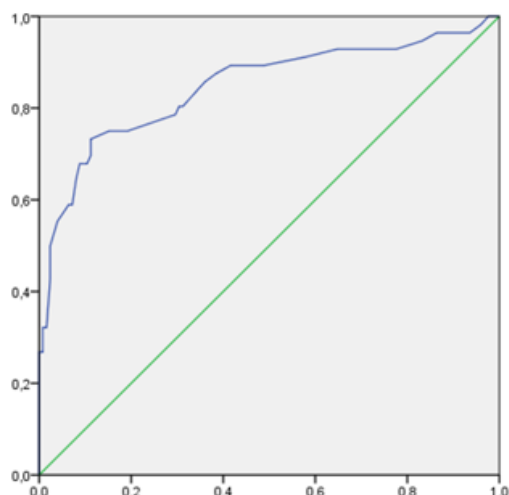
diagnóstico de preeclampsia se utilizó el test de Spearman.

Este estudio se realizó teniendo en cuenta la ley de confidencialidad de datos personales (25.326), los recaudos éticos en base a la Declaración de Helsinki (2008), el sistema de evaluación, registro y fiscalización de las investigaciones en salud (ley 9694 de Córdoba) y la Guía de Buenas Prácticas Clínicas en Investigación en Salud de la ANMAT. La investigación fue evaluada y aprobada por el Comité de Ética de la Institución y por el CIEIS.

**Consideraciones éticas:** Se tuvo cuenta la confidencialidad de los datos y los recaudos éticos en base a la Declaración de Helsinki (2008), la ley de confidencialidad de datos personales (25.326), el sistema de evaluación, registro y fiscalización de las investigaciones en salud (ley 9694 de Córdoba) y la Guía de Buenas Prácticas Clínicas en Investigación en Salud de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.).

## Resultados

Del total de pacientes que conformaron la muestra (n=181), 91 (50,28%) eran primigestas, 53 (29,28%) secundigestas, 27 (14,92%) tercigestas y 10 (5,52%) multigestas. Las embarazadas tuvieron una edad media (desvío estándar, DE) de 32,6 años (6,37). La edad gestacional media al momento del nacimiento fue de 38 (2,16) semanas, destacando que 147 (81,21%) pacientes, cumplieron el término. La vía final de parto fue cesárea para 124 (68,5%) pacientes y parto vaginal en 57 (31,5%). Los grupos analizados fueron tres: 63 pacientes con preeclampsia, 62 con hipertensión inducida por el embarazo, y 63 que conformaron el grupo control. Este último, se recopiló de una base de datos del laboratorio de la clínica, y fueron pacientes que por algún motivo (un solo registro de hipertensión arterial o algún síntoma aislado que presentaron), se les solicitó por guardia RPC y proteinuria de 24 horas. No hubo hallazgos de proteinuria  $\geq 300$  mg/24 hs en estas pacientes. (La Figura 1 y Tabla 1) muestran el área bajo la curva de la RPC en relación a una proteinuria  $\geq 300$  mg/24 hs. Para un valor de corte de 0,3 mg/dl, la sensibilidad de la RPC fue de 67,9% con una especificidad del 91,2% (Tabla 2).



	Sensibilidad	1-Especificidad
0.20	0,804	0,312
0.25	0,732	0,112
0.30	0,679	0,080
0.35	0,500	0,024

**Figura 1.** Área bajo la curva de la relación proteína/creatinina para el diagnóstico de proteinuria  $\geq 300$ mg.

**Tabla 1.** Área bajo la curva de la relación proteína/creatinina para el diagnóstico de proteinuria  $\geq 300$ mg.

Área bajo la curva	Error estándar	Significancia	Intervalo de confianza
0,847	0,036	0,000	Límite inferior 0,787

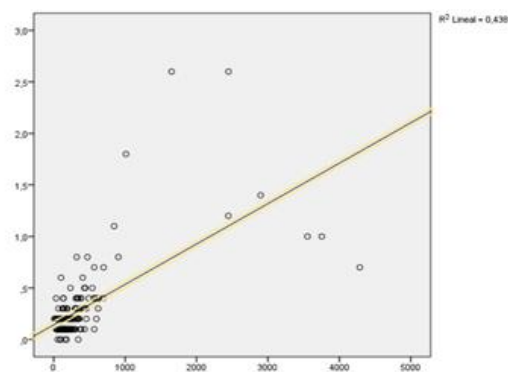
**Tabla 2.** Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de la relación proteína/creatinina en relación a proteinuria  $\geq 300$ mg en 24 horas.

Relación proteína/creatinina	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
<0.3	67.8%	91.2%	77.6%	86.4%
<0.2	80%	69%	83.92%	67.87%

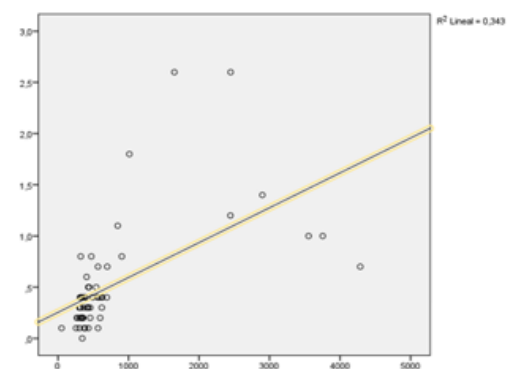
Para un valor de corte de 0.2, la RPC mostró una sensibilidad y especificidad del 80% y 69%, respectivamente.

La RPC tuvo una correlación moderada ( $r=0,526$ ) con la proteinuria de 24 horas (Figura 2).

Cuando analizamos únicamente las pacientes con preeclampsia, la RPC tuvo una correlación moderada ( $r=0,663$ ) con la proteinuria de 24 horas (Figura 3)



**Figura 2.** Correlación de la relación proteína/creatinina y proteinuria de 24horas.



**Figura 3.** Correlación de la relación proteína/creatinina y proteinuria de 24horas en pacientes con preeclampsia.

## Discusión

La preeclampsia se define mejor como un síndrome específico del embarazo que puede afectar a todos los sistemas orgánicos. Más aún, aunque la preeclampsia es mucho más que una simple hipertensión gestacional con proteinuria, la aparición de esta última se mantiene como un criterio diagnóstico importante<sup>2</sup>. Todavía no se define el método ideal para establecer las cantidades anormales de proteinuria o albúmina en orina. La recolección de orina en 24 horas es considerada el estándar de oro para la correcta medición de proteinuria, siendo positiva cuando es igual o mayor a 300mg<sup>1</sup>. Debido a que es un método engorroso, que demora el diagnóstico y por ende el tratamiento, surgió la necesidad de una prueba de confirmación temprana para el diagnóstico a través de un laboratorio rentable, cómodo y de fácil acceso. Igualmente, es importante excluir resultados no significativos para minimizar las pruebas adicionales. La RPC realizada en una orina puntual para la cuantificación de proteínas, ha demostrado tener una alta correlación con la orina de 24hs en

mujeres embarazadas, en diversos estudios<sup>1,3,5,13</sup>. Esta prueba tiene la ventaja de que solo se requiere una sola muestra, lo que elimina los errores de muestreo.

En nuestro trabajo, encontramos una correlación moderada entre RPC y proteinuria de 24hs ( $r=0.662$ ). Sin embargo, otros estudios, tales como los de Hossain y col<sup>5</sup>, ( $r=0,81$ ) y Demirci y col<sup>4</sup>, hallaron una correlación cercana a 0.8.

Cote y col<sup>15</sup>, hicieron un metanálisis, en el cual se incluyeron 13 estudios que compararon RPC con proteinuria de 24hs, de los cuales nueve utilizaron la curva de ROC. El rango del área bajo la curva tuvo una variabilidad de 0,82 a 0,94. En nuestro estudio, fue de 0,84 (con una  $p \leq 0,05$ ). Además, nueve estudios identificaron un punto de corte para RPC fijándolo en un rango entre 0.15 y 0.50. El punto de corte identificado en nuestro estudio que optimiza sensibilidad y especificidad, discriminando adecuadamente sanos de enfermos, corresponde al valor 0,20 de RPC (con una sensibilidad del 80,4% y una especificidad del 69%)

Por otro lado, varios autores han utilizado la PCR como herramienta para descartar y no diagnosticar PE. Papanna y col<sup>14</sup>, realizó una revisión sistemática que incluyó siete estudios con 1.717 pacientes. Al analizar los diversos valores de corte, resolvieron que la RPC menor a 0.15, indica que hay una baja probabilidad de que la proteinuria sea mayor a 300mg en 24 hs. En cambio, cuando la RPC es 0.3, la especificidad y sensibilidad disminuyen, por lo que se requiere una orina completa de 24 hs para obtener resultados precisos. La baja tasa de falsos positivos de los resultados, reflejan la utilidad de tal corte para excluir proteinuria > 300 mg/día cuando los valores de RPC más bajos son obtenidos. Demirci y col<sup>4</sup>, demostraron que solamente el valor de la RPC serviría para excluir la presencia de proteinuria. En nuestro estudio, el valor de la RPC de 0.3 mostró una sensibilidad de 67,9%. Como el valor de corte de 0.30 en nuestra población, tiene baja sensibilidad, creemos que para mejorar la performance de esta prueba de screening, sería de mayor utilidad utilizar como punto de corte 0.20 y aumentar así la sensibilidad de la misma (80.4%).

## Conclusión

La RPC resulta ser un método aceptable en la evaluación inicial de pacientes embarazadas con sospecha de hipertensión gestacional o preeclampsia. Tiene la ventaja de proporcionar un resultado inmediato. Sin embargo, como la sensibilidad de la prueba es moderada, dejaría a

un importante número de pacientes sin diagnóstico. Nuestra sugerencia es que, como prueba de screening, el punto de corte de la RPC debería ser 0.20, permitiendo de este modo detectar a aquellas pacientes que requerirán de la proteinuria de 24 hs para garantizar resultados seguros.

## Bibliografía

1. Bhide A, Rana R, Dhavilkar M. The value of the urinary protein:creatinine ratio for the detection of significant proteinuria in women with suspected preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Stand.* 2015; 94:542-546
2. Gestational hypertension and preeclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 202. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2019;133: e1-25
3. Valdés E, Sepúlveda-Martinez A, Tong A. Assessment of Protein:Creatinine Ratio versus 24-Hour Urine Protein in the Diagnosis of Preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2016; 81:78-83
4. Demirci O, Kumru P, Arinkan A. Spot Protein/Creatinine Ratio in Preeclampsia as an Alternative for 24-Hour Urine Protein. *Balkman Med J.* 2015; 32:51-55
5. Hossain N, Khan N, Shah N. Spot urine protein-creatinine ratio and 24-h urine protein excretion: Diagnostic accuracy in women with preeclampsia. *International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2014;4:87-90
6. Lapidus A, Lopez N, Malamud J. Estados hipertensivos y embarazo. Consenso de Obstetricia FASGO. 2017. Última fecha de acceso febrero 2020. Disponible en: [http://www.fasgo.org.ar/archivos/consejos/Consenso\\_Fasgo\\_2017\\_Hipertension\\_y\\_embarazo.pdf](http://www.fasgo.org.ar/archivos/consejos/Consenso_Fasgo_2017_Hipertension_y_embarazo.pdf)
7. Pacheco R. Introduction to the Preeclampsia Symposium. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2017; 63:199-206
8. Hernández S, Gómez D, Bellart J. Protocolo Hipertensión y Gestación. Servicio de Medicina Maternofetal, Instituto Clínico de Ginecología, obstetricia y neonatología, Hospital Clínico de Barcelona. Servicio de



- Obstetricia y Ginecología, Hospital Sant Joan de Déu. 2017. Última fecha de acceso marzo 2020. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/hipertensi%C3%B3n%20y%20gestaci%C3%B3n.pdf>
9. García de Gadiana L, Martínez Uriarte J, González Morales M, López Pérez R, Hernández Salinas FJ, Martín García E, et al. Evaluación del índice proteína-creatinina en orina aislada para la predicción de proteinuria significativa durante la gestación. *Progresos de Ginecología y Obstetricia*. 2011; 5:225-230.
  10. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi J. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7:467-474
  11. Shahbazian N., Hosseini F. A Comparison of Spot Urine Protein-Creatinine ratio with 24-hour Urine Protein Excretion in Women with Preeclampsia. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2008; 2:127- 131
  12. Wheeler TL, Blackhurst DW, Dellinger EH, Usage of Spot Urine Protein-to-creatinine Ratios in the Evaluation of Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 5:196-198.
  13. Kyle PM, Fielder JN, Pullbar B. Comparison of methods to identify significant proteinuria in pregnancy in the outpatient setting. *BJOG* 2008; 115:523-525.
  14. Papanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/Creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2008; 112:135-136.
  15. Cote AM, Brown MA, Lam E. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio por proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ* 2008; 336:1003-1006.

