Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 67 No. 3 • Julio-Septiembre 2016 • (223-230)

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: http://dx.doi.org/10.18597/rcog.770

EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS OPERATIVAS DE LA RELACIÓN PROTEÍNA/CREATININA EN ORINA OCASIONAL PARA LA DETECCIÓN DE PROTEINURIA SIGNIFICATIVA EN GESTANTES CON SOSPECHA DE PREECLAMPSIA

Assessment of the operational characteristics of the protein/creatinine ratio in occasional urine for the detection of significant proteinuria in pregnant women with suspected preeclampsia

Mónica Restrepo-Moreno, MD[1]; Victoria Arango-Buitrago, MD[2]; Christian José Gil-Pabón, MD[2]; María Nazareth Campo-Campo, MD[2]; Raúl Alejandro García-Posada, MD[2]; Jorge Hernán Gutiérrez-Marín, MD[2]; José Enrique Sanín-Blair, MD[2]; Luis Guillermo Echavarría-Restrepo, MD[2]

Recibido: agosto 31/15 – Aceptado: agosto 22/16

RESUMEN

Objetivo: analizar la sensibilidad y especificidad de la relación proteína/creatinina en orina como método de detección de proteinuria en mujeres con sospecha de preeclampsia, teniendo en cuenta como estándar de oro la proteinuria en 24 horas.

Materiales y métodos: en un estudio de corte transversal se incluyeron mujeres con embarazo mayor a 20 semanas, hospitalizadas en la Clínica Universitaria Bolivariana de Medellín por sospecha de preeclampsia. Se excluyeron gestantes con infección urinaria al momento del estudio, antecedentes de patologías crónicas que pudieran causar proteinuria y aquellas que no completaron la recolección de la muestra. A todas las pacientes se les realizó una medición de la relación proteína/creatinina en orina ocasional y la proteinuria en 24 horas. Se evaluó la correlación entre estas dos pruebas y el punto de corte de la relación proteína/creatinina con mejor rendimiento para la detección de proteinuria significativa.

Resultados: se incluyeron 200 muestras de orina, encontrando proteinuria significativa en un 27 % del total de las muestras. La relación proteína/creatinina en orina ocasional mostró una alta correlación con la proteinuria de 24 horas ($r = 0{,}775$; $p < 0{,}01$). El punto de corte con mejor rendimiento para la detección de proteinuria significativa fue 0,30 mg/mg, con una sensibilidad de 83 %, especificidad de 98 %, LR positivo de 60 y LR negativo de 0,17.

Conclusión: la relación proteína/creatinina en orina ocasional puede ser usada como un método

1 Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín (Colombia). monirpo@gmail.com
2 Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín (Colombia).

rápido, alternativo, para la determinación de proteinuria en pacientes con sospecha de preeclampsia.
Palabras clave: preeclampsia, proteinuria, sensibilidad y especificidad.

ABSTRACT

Objective: To analyse the sensitivity and specificity of the protein/creatinine ratio in the urine as a method for detecting proteinuria in women with suspected preeclampsia, considering 24-hour proteinuria as the gold standard.

Materials and methods: Cross-sectional study that included women with more than 20 weeks of gestation, admitted to Clinica Universitaria Bolivariana in Medellín because of suspected preeclampsia. Pregnant women with urinary infection at the time of the study, patients with a history of chronic diseases that could cause proteinuria, and women who did not complete the sample collection were excluded. Urine protein/creatinine ratio as well as proteinuria were measured in all the patients included in the study. The correlation between the two tests and the cut-off point for the protein/creatinine ratio with the best performance for the detection of significant proteinuria were evaluated.

Results: Overall, 200 urine samples were included and significant proteinuria was found in 27 % of the total number of samples. The protein/creatinine ratio in occasional urine was found to have a high correlation with 24-hour proteinuria($r = 0.775$, $p < 0.01$). The cut-off point with the best performance for detecting significant proteinuria was found to be 0.30 mg/mg, with an 83 % sensitivity and a 98 % specificity, with a positive LR of 60 and a negative LR of 0.17.

Conclusion: The protein/creatinine ratio in occasional urine may be used as a fast alternative method for determining the presence of proteinuria in patients with suspected preeclampsia.

Key words: Preeclampsia, proteinuria, sensitivity and specificity.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia complica un 2 a 8 % de los embarazos y se asocia a desenlaces maternos y perinatales adversos, siendo una de las tres primeras causas de muerte materna a nivel mundial (1-3). Se define como la presencia de hipertensión arterial (≥ 140 mm/Hg sistólica, o ≥ 90 mm/Hg diastólica) en un embarazo > 20 semanas, asociada a algún marcador de alteración orgánica como proteinuria, trombocitopenia, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatina, edema pulmonar y alteraciones en el sistema nervioso central (4).

La proteinuria refleja la alteración de la filtración renal causada por la endoteliosis glomerular, la cual consiste en edema de las células endoteliales y el depósito de fibrina a nivel de la membrana glomerular (5). Es una de las manifestaciones cardinales de esta enfermedad y constituye uno de los criterios para su diagnóstico. Tradicionalmente, el estándar de oro para su medición ha sido la recolección de orina y se considera diagnóstico de preeclampsia un valor de proteinuria ≥ 300 mg en 24 horas (4). 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 (6). Lo anterior puede retrasar la toma de decisiones 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 (7).

La relación proteína/creatinina en orina ocasional (RPC) es un examen sencillo que ha sido ampliamente validado para el estudio de pacientes con enfermedad renal (8, 9). En pacientes gestantes, los estudios muestran que la RPC tiene una fuerte correlación con la proteinuria de 24 horas (P24) (10-16) y que, a pesar de que puede variar durante el día, continúa siendo un buen predictor de proteinuria significativa (17). Por lo anterior, diferentes guías internacionales han incluido este método como

herramienta para la determinación de proteinuria en pacientes con trastornos hipertensivos asociados al embarazo (THAE) (4, 18, 19).

Aunque a la fecha se ha publicado mucho al respecto, los resultados sobre el mejor punto de corte de la RPC no son uniformes. Esto se puede atribuir a las variaciones metodológicas entre los estudios (13, 20). El objetivo de este estudio es analizar la RPC como método de detección de proteinuria significativa en mujeres con THAE, su sensibilidad y especificidad en diferentes puntos de corte, teniendo en cuenta como estándar de oro la P24.

MATERIALES Y MÉTODOS

En un estudio de corte transversal realizado entre junio de 2013 y enero de 2015, se realizó un muestreo a conveniencia en donde se incluyeron mujeres embarazadas de 14 años o más, con edad gestacional mayor a 20 semanas, con cifras de presión arterial elevadas que ingresaron a la Clínica Universitaria Bolivariana de Medellín, institución de tercer nivel y centro de referencia de alto riesgo obstétrico de los regímenes contributivo y subsidiado por el Estado en el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSS). Se excluyeron gestantes con infección urinaria al momento del estudio, antecedentes de patologías crónicas asociadas a proteinuria o aquellas que no tuvieran una recolección completa de la orina de 24 horas. El tamaño de muestra calculado fue de 184, con una sensibilidad esperada de 75 %, un nivel de confianza de 95 %, una precisión del 12 % y una prevalencia esperada del 27 %.

Previo consentimiento informado, se practicó una encuesta para describir las características basales de las pacientes. El personal de enfermería del servicio de urgencias de la institución recogió una muestra de orina ocasional para realizar la medición de la RPC, e inmediatamente se inició la recolección de orina por 24 horas para la medición de proteinuria en todas las pacientes, sin esperar el resultado de la primera prueba. Todas las muestras fueron procesadas en el laboratorio de la clínica para asegurar su calidad. El personal de laboratorio y los investigadores que analizaron los resultados no conocieron, de manera previa, los resultados de las pruebas que debían comparar. La información se almacenó en una plantilla en Excel con campos validados. Para la evaluación de la exactitud diagnóstica se tomó en cuenta el total de las muestras de orina, por lo que en algunos casos se incluyeron los resultados de una paciente en dos momentos diferentes.

Se definió preeclampsia como la presencia de hipertensión arterial ($\geq$ 140 mm/Hg sistólica, o $\geq$ 90 mm/Hg diastólica) en dos tomas separadas al menos por 6 horas, acompañada de proteinuria mayor o igual a 300 mg/24 h. Así mismo, se definió hipertensión gestacional como la presencia de hipertensión arterial sin proteinuria. Se midieron las características basales de las pacientes en cuanto a la edad, el índice de masa corporal (IMC), la edad gestacional, paridad, antecedente de THAE, nivel de presión arterial sistólica y diastólica, y el nivel de proteinuria en 24 horas.

El análisis estadístico fue realizado utilizando el programa PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables. Aquellas de tipo cualitativo se describieron como porcentajes acompañados de una frecuencia absoluta; para las variables cuantitativas se resumió la información mediante la mediana acompañada del rango intercuartílico (RIQ), ya que todas tuvieron distribución anormal. Para la comparación de promedio se usó la prueba de chi cuadrado para las variables cualitativas y la prueba de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. Se analizó la correlación entre la RPC y la P24 con el test de Spearman. Se calcularon sensibilidad, especificidad, valores predictivos y *likehood ratios* (coeficientes de probabilidad - LR) en diferentes puntos de corte de la RPC para la detección de proteinuria significativa ($>$ 300 mg/24 h), considerando la P24 como el estándar de oro. Se usó la curva de características operativas del receptor (ROC) para determinar el valor con mejor rendimiento diagnóstico. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Aspectos éticos. La investigación fue aprobada por el comité de ética de la institución donde se reclutaron las pacientes y por la institución educativa correspondiente.

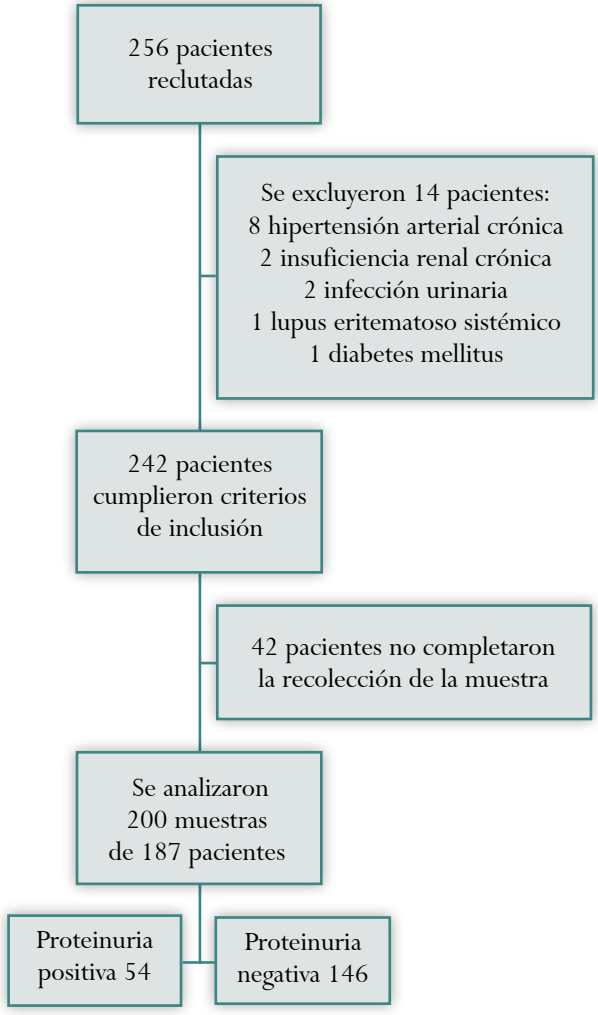
RESULTADOS

En el periodo del estudio se recolectaron 200 muestras para la medición de P24 y RPC; 13 pacientes tuvieron dos ingresos a la clínica y en cada uno de ellos cumplieron los criterios de inclusión al estudio, por lo que se les tomaron las dos muestras en ambas hospitalizaciones. Se excluyeron 56 pacientes que no cumplían los criterios de selección, 42 de estas porque no completaron la recolección de orina de 24 horas (figura 1). La prevalencia de proteinuria en la muestra fue de 27 %.

En cuanto a las características basales de las pacientes con proteinuria positiva y negativa no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables entre los dos grupos (tabla 1). Las medianas de la P24 fueron 900 mg/24 h (RIQ 1552) y 160 mg/24 h (RIQ 90) y de la RPC fueron 0,80 mg/mg (RIQ 4,43) y 0,11 mg/mg (RIQ 0,06) para el grupo con y sin proteinuria, respectivamente.

La RPC mostró una correlación de $r = 0{,}775$ ($p < 0{,}01$) con la P24 (figura 2). El valor con mejor rendimiento para la detección de proteinuria significativa fue 0,30 mg/mg con una sensibilidad de 83,3 % (IC 95 %: 70,7-92,0), especificidad de 98,6 % (IC 95 %: 95,1-99,8), LR positivo de 60,8 (IC 95 %: 15,2-242,1) y LR negativo de 0,17 (tabla 2), el área bajo la curva ROC fue de 0,962 (IC 95 %: 0,92-0,99; $p < 0{,}05$) (figura 3).

Figura 1.
Flujograma de pacientes



DISCUSIÓN

En las mujeres con THAE evaluadas en este estudio se encontró una prevalencia de proteinuria positiva de 27 %, y una alta correlación entre la RPC y la P24 ($r = 0{,}775$), resultado similar a lo descrito en publicaciones previas (13, 15, 21, 22). Además, encontramos que el valor $\geq 0{,}30$ mg/mg tiene un buen desempeño para la detección de proteinuria significativa, con sensibilidad de 83 % y especificidad de 99 %.

Nuestros hallazgos respecto a la exactitud de la RPC en diferentes puntos de corte son consistentes con lo publicado por Kumari *et al.*, que incluyó 400 pacientes con embarazos de más de 32 semanas, quien reportó que el punto de corte con mejor rendimiento era de 0,30 mg/mg, con una sensibilidad de 90 % y especificidad 88 % (23), como también el metaanálisis de Morris *et al.*, que incluyó 13 estudios, encontrando que el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad para definir proteinuria significativa está entre 0,30 y 0,35 mg/mg, con valores de sensibilidad por encima de 75 % (13).

Tabla 1.
Características basales de las pacientes con trastornos hipertensivos asociados al embarazo (THAE) en la Clínica Universitaria Bolivariana de Medellín , Colombia, 2013-2015

Características	Proteinuria positiva N = 52 n (%)	Proteinuria negativa N = 135 n (%)	Valor p
Edad*	26 (8)	28 (10)	0,24
Índice de masa corporal, kg/m²*	28 (10)	32 (8)	0,30
Nuliparidad**	26 (50,0)	59 (43,7)	0,43
Antecedente personal trastorno hipertensivo asociado al embarazo	16 (30,7)	55 (40,7)	0,20

* Mediana (rango intercuartílico)
** Frecuencia absoluta (frecuencia relativa)

Tabla 2.
Comparación de diferentes puntos de corte en la relación proteína/creatinina para la detección de proteinuria significativa

Punto de corte Relación Proteína/creatinina (mg/mg)	VP	FN	FP	VN	Sens.	Esp.	RP (+)	RP (-)
0,25	46	8	5	141	0,85	0,97	24,87	0,15
0,3	45	9	2	144	0,83	0,99	60,83	0,17
0,35	39	15	0	146	0,72	1,00	NC	0,28

VP: verdaderos positivo, FN: falso negativo, FP: falso positivo, VN: verdadero negativo.
Sens.: sensibilidad, Esp.: especificidad, RP (+): razón de probabilidades positiva, RP (-): razón de probabilidades negativa, NC: no calculable

Otros estudios, que incluyeron un número menor a 150 pacientes, informan mejor desempeño operativo con otros puntos de corte que varían ampliamente. Entre ellos se han descrito valores de RPC para detección de proteinuria significativa de 0,20 (12, 24), 0,21 (10), 0,22 (21) 0,26 (25) y 0,36 mg/mg (26). El trabajo de Demirci *et al.*, el cual incluyó 211 pacientes, encontró que 0,45 mg/mg es el punto de corte con mejor desempeño (16). Las variaciones observadas se deben probablemente a la falta de homogeneidad en la metodología de los estudios, el número de pacientes incluidos, y las diferencias en las escalas, unidades de medida e instrumentos de laboratorio utilizados, entre otros (13, 20).

La principal limitación de este estudio es el número de pacientes excluidas, que representan el 22 % de la población candidata a ingresar. La mayor fortaleza es que incluye una muestra significativa de pacientes en comparación con lo publicado en la literatura, y el bajo riesgo de sesgos por haber hecho una evaluación independiente y enmascarada de ambas pruebas.

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

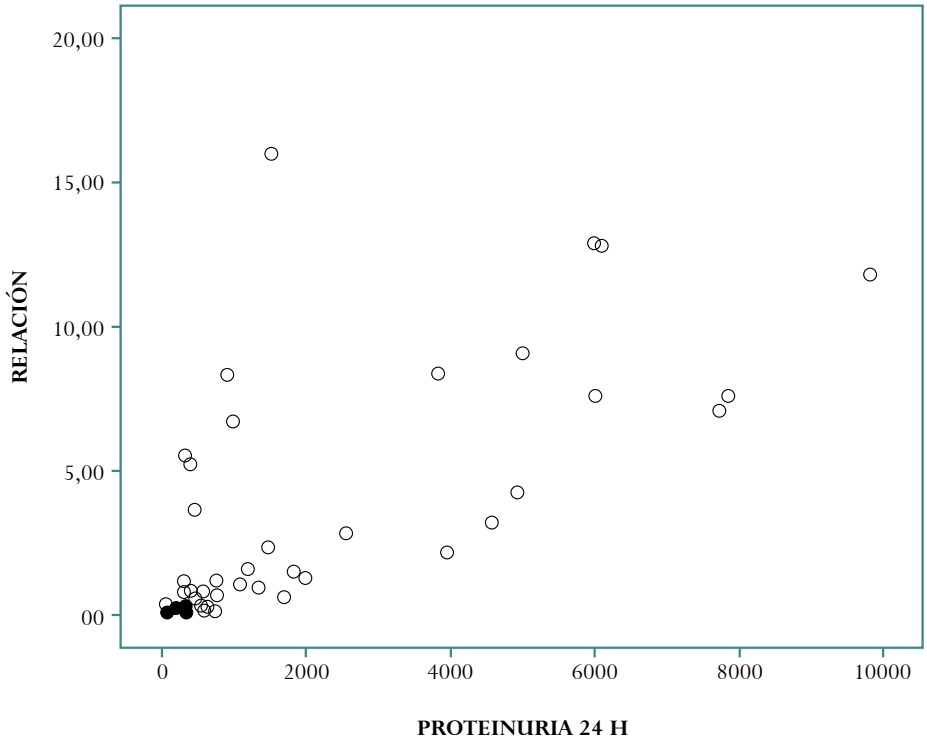
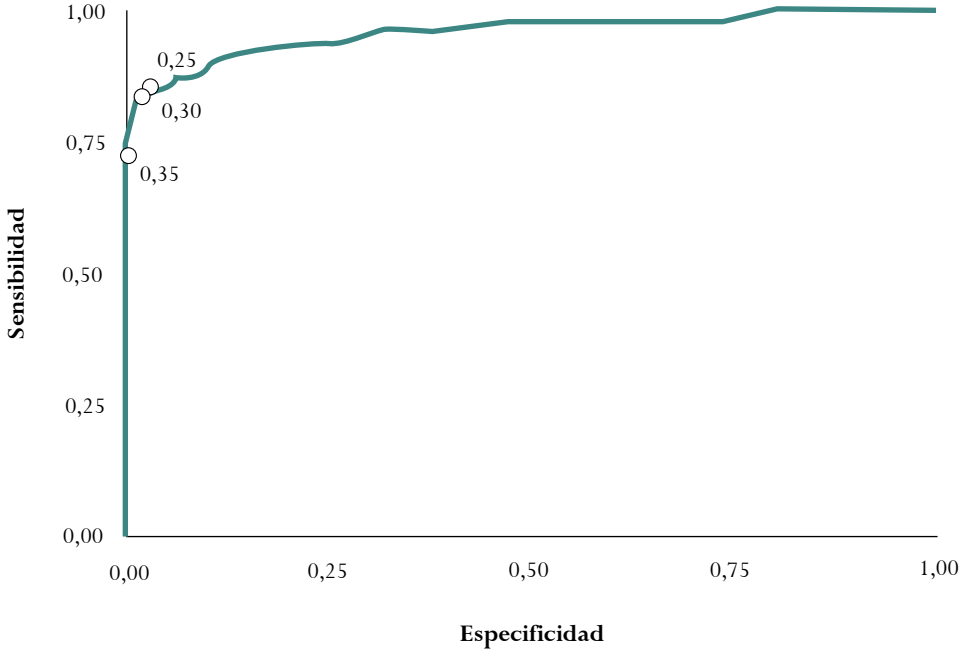


Figura 3.
Curva de características operativas del receptor (ROC) para la relación proteína/creatinina como predictor de proteinuria significativa



CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio soportan que la RPC en un valor de 0,30 mg/mg puede ser empleada como un método para evaluar la presencia de proteinuria significativa en pacientes con THAE.

REFERENCIAS

1. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG. 2014;121 (Suppl 1):14-24.
2. Bilano VL, Ota E, Ganchimeg T, Mori R, Souza JP. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a WHO secondary analysis. PloS One. 2014;9:e91198.
3. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health. 2014;2:e323-333.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122:1122-31.
5. Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, Schulz LC, Schust DJ. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. Dis Model Mech. 2012;5:9-18.
6. Côté 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;199:625.e1-6.
7. Côté AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. BMJ. 2008;336:1003-6.
8. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis. 2007;50:169-80.
9. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). Am J Kidney Dis. 2003;42:617-22.
10. Wheeler TL 2nd, Blackhurst DW, Dellinger EH, Ramsey PS. Usage of spot urine protein to creatinine ratios in the evaluation of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2007;196:465.e1-4.
11. Shahbazian N, Hosseini-Asl F. A comparison of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour urine protein excretion in women with preeclampsia. Iran J Kidney Dis. 2008;2:127-31.
12. Sethuram R, Kiran TS, Weerakkody AN. Is the urine spot protein/creatinine ratio a valid diagnostic test for pre-eclampsia? J Obstet Gynaecol. 2011;31:128-30.
13. 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:e4342.
14. Roudsari FV, Ayati S, Ayatollahi H, Shakeri MT. Protein/creatinine ratio on random urine samples for prediction of proteinuria in preeclampsia. Hypertens Pregnancy. 2012;31:240-2.
15. Wilkinson C, Lappin D, Vellinga A, Heneghan HM, O'Hara R, Monaghan J. Spot urinary protein analysis for excluding significant proteinuria in pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2013;33:24-7.
16. Demirci O, Kumru P, Arınkan A, Ardıç C, Arısoy R, Tozkır E, et al. Spot protein/creatinine ratio in preeclampsia as an alternative for 24-hour urine protein. Balk Med J. 2015;32:51-5.
17. Verdonk K, Niemeijer IC, Hop WC, de Rijke YB, Steegers EA, van den Meiracker AH, et al. Variation of urinary protein to creatinine ratio during the day in women with suspected pre-eclampsia. BJOG. 2014;121:1660-5.
18. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA, et al. The SOMANZ Guidelines for the

Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy 2014. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2015;55:11-6.
19. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S, et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. BMJ. 2010;341:c2207.
20. Papanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. Obstet Gynecol. 2008;112:135-44.
21. Eslamian L, Behnam F, Tehrani ZF, Jamal A, Marsoosi V. Random urine protein creatinine ratio as a preadmission test in hypertensive pregnancies with urinary protein creatinine ratio. Acta Med Iran. 2011;49:81-4.
22. Neithardt AB, Dooley SL, Borensztajn J. Prediction of 24-hour protein excretion in pregnancy with a single voided urine protein-to-creatinine ratio. Am J Obstet Gynecol. 2002;186:883-6.
23. Kumari A, Singh A, Singh R. Evaluation of rapid diagnostic methods of urinary protein estimation in patients of preeclampsia of advanced gestational age. J Obstet Gynaecol India. 2013;63:306-10.
24. Zadehmodarres S, Razzaghi MR, Habibi G, Najmi Z, Jam H, Mosaffa N, et al. Random urine protein to creatinine ratio as a diagnostic method of significant proteinuria in pre-eclampsia. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2006;46:501-4.
25. Cade TJ, Gilbert SA, Polyakov A, Hotchin A. The accuracy of spot urinary protein-to-creatinine ratio in confirming proteinuria in pre-eclampsia. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2012;52:179-82.
26. Valdés E, Sepúlveda-Martínez Á, Tong A, Castro M, Castro D. Assessment of Protein:Creatinine Ratio versus 24-Hour Urine Protein in the Diagnosis of Preeclampsia. Gynecol Obstet Invest. 2016;81:78-83.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.