

# Utilidad de la relación proteinuria:creatininuria en muestra aislada en el diagnóstico diferencial de preeclampsia

Enrique Valdés R.<sup>(1)</sup>, Magdalena Castro L.<sup>(2)</sup>, Daniela Castro C.<sup>(2)</sup>, Álvaro Sepúlveda-Martínez.<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Medicina Fetal, Depto. Obstetricia y Ginecología, HCUCH.

<sup>(2)</sup>Depto. Obstetricia y Ginecología, HCUCH.

## SUMMARY

*Preeclampsia is an important cause of perinatal morbidity and mortality locally and globally. Diagnosis requires a 24 hours urine collection to determine the protein level. Current investigations had been focused on extrapolate the protein: creatinine ratio to pregnant patients, as a fast method to diagnose preeclampsia. This literature review establish that apparently there is a relationship between protein: creatinine ratio and 24 hours protein collection, but more research is still needed to establish an international consensus with respect to cut off value or measure units.*

## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es una enfermedad patógena del síndrome hipertensivo del embarazo (SHE) con una incidencia aproximada en nuestro país de 3-5%, con etiopatogenia parcialmente conocida y que representa una patología de alto riesgo materno-fetal. En países desarrollados es responsable del 15-20% de la mortalidad materna, ocupando en Chile la segunda causa de ésta<sup>(1-8)</sup>. Por otra parte, a nivel perinatal se relaciona a restricción de crecimiento intrauterino y a prematuridad, con todas las consecuencias que conllevan estos diagnósticos.

Para realizar el diagnóstico se requieren dos criterios fundamentales: al menos dos cifras tensionales separadas por 6 horas, con presiones sistólicas > 140 y diastólicas > 90 mmHg, después de las 20 semanas, asociado a proteinuria en 24 horas > 300mg<sup>(5,9-11)</sup> (*gold standard*), no demostrando utilidad la determinación de proteinuria en muestra aislada o los métodos cualitativos como las cintas reactivas<sup>(11)</sup>. La determinación de proteinuria en 24 horas no sólo es útil en el diagnóstico de PE, sino que también es utilizada para clasificar el grado de severidad de ésta, siendo severa con concentraciones superiores

a 3 g/24 horas. Sin embargo, este último es un examen que no está exento de desventajas, tales como ser engorroso de recolectar para la paciente, requiriendo un intervalo de hasta 48 horas desde el inicio de la toma de muestra para obtener su resultado y por lo tanto, definir una conducta<sup>(12-14)</sup>. Además se ha cuestionado en la literatura la validez de sus resultados, ya que en la paciente ambulatoria frecuentemente la recolección es incompleta y, por lo tanto, la evaluación cuantitativa de la proteinuria diaria sería parcial.

En el diagnóstico diferencial de la PE sería útil contar con un método de diagnóstico rápido que no requiera esperar 24 horas para tomar una conducta consecuente con el diagnóstico, especialmente con embarazos cercanos al término, ya que el tratamiento de esta patología consiste en la interrupción del embarazo, previa indicación de conductas preventivas que optimicen el pronóstico del binomio madre-hijo.

El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia actual con respecto a la utilidad de la relación proteinuria:creatininuria (RPC) en muestra aislada en el diagnóstico diferencial y rápido de PE.

## METODOLOGÍA

Se realiza una revisión de los últimos diez años en la base de datos PUBMED, utilizando los criterios: *protein creatinine ratio*, preeclampsia, proteinuria, *pregnancy*, *24-hour urine protein*, *urine spot*, *diagnosis*. Se seleccionan trabajos publicados en inglés y español consistentes en estudios de cohorte, caso-control, estudios de correlación y revisiones sistemáticas que comparen el uso de la relación proteinuria:creatininuria con la determinación de proteinuria en 24 horas para el diagnóstico de PE.

Se realiza una revisión manual de los artículos completos, descartando aquellos que no especifiquen la correlación o sensibilidad de ambas medi-

ciones. Finalmente, se revisan las referencias de los artículos seleccionados que cumplan con los criterios antes mencionados.

## RESULTADOS

**Relación proteinuria:creatininuria en población general.** Tradicionalmente se ha considerado como *gold standard* para la determinación de la función renal, la medición del filtrado glomerular, el cual es evaluado con el *clearance* de creatinina, medido ya sea en recolección de orina de 24 horas o estimado por el uso de la fórmula de Cockcroft-Gault<sup>(15)</sup>.

La evidencia actual ha demostrado la utilidad de la RPC como predictor de las pérdidas diarias de albúmina en población no gestante, con las ventajas adicionales de requerir sólo una muestra de orina aislada, siendo más económica y de rápido resultado<sup>(16,17)</sup>. Además tiene la ventaja de corregir los cambios de concentración urinaria secundario a la deshidratación, ejercicio o poliuria, siendo más cómodo para el paciente y el personal médico, presentando un grado de correlación de un 72 a un 96%<sup>(15)</sup>.

**Relación proteinuria:creatininuria en población gestante.** Con el fin de extrapolar este examen a la población gestante, en los últimos años se han realizado numerosos estudios de la RPC para ser utilizado en el diagnóstico diferencial de PE. Esto se basa en que cada vez existe mayor consenso de que la excreción de creatinina y de proteínas en la orina es razonablemente constante a través del día, cuando la filtración glomerular es estable, como ocurre en la PE<sup>(18)</sup>. Para demostrarlo, múltiples investigadores como Koopman *et al* y Newman *et al* evidenciaron pequeñas variaciones en la RPC comparado con la concentración de proteínas en muestra aislada (variación en un mismo individuo de 38.6% versus 96.5% respectivamente)<sup>(16,19)</sup>.

En pacientes con PE confirmada, Price *et al* describieron una sensibilidad de 90% y una razón de verosimilitud (LHR) (+) de 4,2 para un valor de corte de la RPC >20 mg/mmol<sup>(20)</sup>.

El dilema con la diversa literatura publicada con respecto a este examen es la falta de homogeneidad tanto en las unidades de medida utilizadas como en los valores de corte establecidos. En la Tabla 1 se presentan los distintos estudios con respecto a la utilidad de la RPC en muestra aislada.

Autores como Yamasit *et al*<sup>(21)</sup> y Jaschevatzky *et al*<sup>(22)</sup> han demostrado alta correlación entre proteinuria de 24 horas y RPC. Sin embargo, en los últimos años ha surgido evidencia que le resta utilidad a este examen, no demostrando consistencia en esta relación durante tomas aleatorias en un mismo paciente en comparación con la proteinuria en 24 horas<sup>(23)</sup>. Durnwald y Mercer en el 2003 no lograron demostrar que la RPC en muestra aislada sea útil para descartar proteinuria >300 mg al día<sup>(24)</sup>.

Resulta importante destacar que diversos autores plantean la necesidad de reevaluar la aplicación de la RPC, dado que la función renal en la paciente con PE se puede desestabilizar en períodos breves de tiempo<sup>(25,26)</sup>.

## DISCUSIÓN

A pesar de la existencia de diversas líneas de investigación en la predicción, previsión y manejo de la PE<sup>(27-32)</sup>, aún no se ha podido establecer una terapia más eficaz que la interrupción del embarazo para evitar las potenciales complicaciones materno-fetales. Debido a esto, la posibilidad de confirmar precozmente el diagnóstico de PE se plantea como una herramienta útil en el manejo de las pacientes.

La evidencia disponible actualmente permite vislumbrar que la determinación de la RPC en muestra aislada de orina podría tener un rol diagnóstico de PE. Recientemente Sethuram *et al* demostraron que la RPC tiene una correlación de 90% ( $r^2=0,82$ ) con la proteinuria de 24 horas, con

**Tabla 1. Valores de corte de relación proteinuria:creatininuria publicados como predictor o descarte de proteinuria >300mg en 24 horas.**

Valor de corte	Unidad medida	Sens %	Espec %	VPP	VPN	LHR +	LHR -
>20	mg/mmol	90	78	46-95	45-98	4,2	0,14
<130 - 150	mg/g	90 - 99	33-65			4,8 - 51	
>0,19 - 1,14	mg/mg	72-100	70-100	46-100	29-100		
>24	mg/mmol	91	90			9,1	0,14
>0,28	n/a*	66	95			13,2	
<0,21	n/a	86,8	77,6	81,9	83,3		
>0,2	mg/mg	91,2 - 94	87,8 - 96	94,4 - 83	34 - 96,8		
1,14	n/a	72	75	94,9	29,2		
1,06	n/a	80,8	69	94,2	33,3		
0,25	n/a	96,6	92,3				
>300	mg/g	81	55,8	85,5	47,5		
>30	mg/mmol	83	92			10,3	0,18

\*n/a= no aparece mencionada

un LHR(+) de 10,3 al utilizar valores de corte de 0,3 g/mmol (30 mg/mmol)<sup>(33)</sup>. Valores semejantes fueron demostrados por Shahbazian *et al* quienes obtuvieron una correlación significativa de 0,84 con un valor de corte de la RPC de 0,2, descartando la PE en un 100% con valores inferiores<sup>(34)</sup>. Sin embargo, Papanna *et al*<sup>(9)</sup> le otorgan un valor mayor para descartarla, considerando que pacientes con valores bajo 130-150 mg/g en la RPC tienen una posibilidad muy baja de proteinuria en 24 horas sobre 300 mg, con una sensibilidad de 90 a 99%, disminuyendo estas cifras a medida que la RPC es mayor.

La falta de consenso con respecto a los valores de corte y las unidades de medida utilizadas por los diversos autores<sup>(33-36)</sup> hace difícil establecer la RPC como un criterio diagnóstico validado para PE, siendo necesario realizar estudios multicéntricos con un número mayor de pacientes y con partici-

pación de instituciones involucradas en la elaboración de consensos internacionales.

En resumen, la RPC sería una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de PE, tanto para confirmarla como para descartarla, siendo necesario realizar estudios complementarios que evalúen su real eficacia diagnóstica.

## CONCLUSIÓN

La RPC aplicada en población embarazada requiere aún más estudios antes de ser considerada como un elemento diagnóstico certero de PE. Sin embargo, los resultados a la fecha parecen ser promisorios, debiendo establecerse un consenso internacional con respecto a las unidades de medida utilizadas en los distintos estudios para de esta manera lograr un avance significativo en el modo de enfrentar a pacientes con alta sospecha de preeclampsia.

## REFERENCIAS

1. Bosco C, Parra M, Barja P, Rodrigo R, Fernández V, Suárez M *et al*. Increased immunohistochemical expression of thrombomodulin at placental perivascular myofibroblast in severe preeclampsia (PE). *Histol Histopathol* 2005;20:1045-55.
2. Pridjian G, Puschett J. Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Survey* 2002;57:598-618.
3. Parra M. Capítulo 6: Utilidad de la flujometría doppler en obstetricia. ultrasonografía y obstetricia. *Temas selectos. Ediciones Journal* 2007;147-75.
4. Sibai B. Preeclampsia: an inflammatory syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1061-2.
5. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
6. Roberts J, Lain K. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002;23:359-72.
7. Parra M, San Martín A, Valdés E, Hasbún J, Quiroz L, Schepeler M *et al*. Espectro clínico de la preeclampsia: estudio comparativo de sus diversos grados de severidad. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007;72:169-75.
8. Editorial. Tras el Cumplimiento del 5° Objetivo del Milenio: Mortalidad Materna, Chile 2007. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010;75:1-2.

9. Papanna R, Mann L, Kouides R, Glantz C. Protein/creatinine ratio in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008;112:135-44.
10. Carstens M, Gómez R, Becker J. Síndrome hipertensivo del embarazo. *Boletín Perinatal CEDIP* 2001:27-50. Consultado en [www.cedip.cl](http://www.cedip.cl)
11. Solomon C, Seely E. Hypertension in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35:157-71.
12. 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.e1-465.e4.
13. 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.
14. Aggarwal N, Suri V, Soni S, Chopra V, Kohli H. A prospective comparison of random urine protein-creatinine ratio vs 24-hour urine protein in women with preeclampsia. *Medscape J Med* 2008;10:98.
15. Calabia R. Capítulo 3: Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria/creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal. *Nefrología* 2004;24(supl 6):35-46.
16. Koopman MG, Krediet RT, Koomen GCM, Strackee J, Arisz L. Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of protein:creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:9-14.
17. Moore RR, Hirate-Dulas CA, Kasiske BL. Use of urine specific gravity to improve screening for albuminuria. *Kidney Int* 1997;52:240-3.
18. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *New Engl J Med* 1983;309:1543-6.
19. Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, Jaekle RK, Fontenot MT, Dotson T *et al.* Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:264-8.
20. Price C, Newall R, Boyd J. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clinical Chemistry* 2005;51:1577-86.
21. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Charoenvidhya D, Uerpairojkit B, Tolosa J. Random urinary protein-to-creatinine ratio for prediction of significant proteinuria in women with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;16:275-9.
22. Jaschevatzky OE, Rosenberg RP, Shalit A, Zonder HB, Grunstein S. Protein/creatinine ratio in random urine specimens for quantization of proteinuria in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1990;75:604-6.
23. Wikström A, Wikström J, Larrson A, Olovsson M. Random Albumin/creatinine ratio for quantification of proteinuria in manifest preeclampsia. *BJOG* 2006;113:930-4.
24. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:848-52.
25. Haas DM, Sabi F, McNamara M, Rivera-Alsina M. Comparing ambulatory spot urine protein/creatinine ratios and 24-h urine protein measurements in normal pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:233-6.

26. Al RA, Baykal C, Karacay O, Geyik PO, Altun S, Dolen I. Random urine protein-creatinine ratio to predict proteinuria in new-onset mild hypertension in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:367-71.
27. Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides K. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks and 21+0 to 24+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:138-46.
28. Poon L, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides K. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery doppler at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:142-8.
29. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides K. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:66-74.
30. Roberts J, Myatt L, Spong C, Thom E, Hauth J, Leveno K *et al.* Vitamins C and E to Prevent Complications of Pregnancy-Associated Hypertension. *N Engl J Med* 2010;362:1282-91.
31. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S *et al.* Prevention of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction with aspirine started in early pregnancy. A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-14.
32. Sibai B, Barton J. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:514.e1-514.e9
33. Sethuram R, Kiran S, Weerakkody N. Is the urine spot protein/creatinine ratio a valid diagnostic test for pre-eclampsia? *J Obstet Gynaecol* 2011;31:128-30.
34. Shahbazian N, Hosseini-Asl F. A comparison of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour urine protein excretion in women with preeclampsia. *IJKD* 2008;2:127-31.
35. Lindheimer M, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy. The need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol* 2010;115:365-75.
36. 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.

#### CORRESPONDENCIA

Dr. Enrique Valdés Rubio  
 Unidad Medicina Fetal  
 Departamento de Obstetricia y Ginecología  
 Hospital Clínico Universidad de Chile  
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
 Fono: 978 8880 / 978 8881  
 E-mail: evaldes@vtr.net

