

VALOR DIAGNOSTICO DE LA MICROALBUMINURIA Y LA RELACION CALCIO/CREATININA EN LA DETECCION PRECOZ DE LA PREECLAMPSIA

Dora Martínez de Giordano, Bárbara Dubicki, Liliana Odierna, Juana Fernández de Vastik.

1° Cátedra de Clínica Obstétrica y Perinatología H.U.M.N.
Rodríguez Peña 285. 5.000 - Córdoba.

RESUMEN

Este estudio presenta la evaluación de parámetros bioquímicos y clínicos con el propósito de detectar precozmente sus alteraciones en aquellas embarazadas en quienes la preeclampsia aparece tardíamente. Fueron estudiadas 89 pacientes entre las 24 y 32 semanas de gestación. De ellas 15 pacientes (18%) presentaron hipertensión arterial (media: $141,5 \pm 43$ mmHg). Los resultados perinatales, edad gestacional al parto, peso al nacer y Score de Apgar del recién nacido no presentaron diferencias significativas entre los grupos evaluados. La microalbuminuria fue analizada por radioinmunoanálisis y por tiras reactivas para la determinación semicuantitativa inmunoquímica. La calciuria fue analizada por método complejímétrico y la creatinina urinaria por el método colorimétrico de Jaffe. No se encontraron diferencias significativas entre los resultados de cada método evaluado. El RIA demostró tener mayor sensibilidad, mayor especificidad y mayor valor predictivo positivo y negativo con respecto a los demás métodos. Pero las diferencias no son tan amplias como para considerarlo método de elección. En el grupo de pacientes ($n=15$) que desarrollaron hipertensión arterial, todos los métodos bioquímicos mostraron una normalidad superior al 80% de los casos. Concluimos que ninguno de estos métodos por sí mismo es útil para predecir precozmente la aparición de preeclampsia.

Palabras Clave: Preeclampsia - Microalbuminuria - Relación Ca²⁺/Creatinina.

INTRODUCCION

La preeclampsia, proceso hipertensivo del embarazo de etiología desconocida, es una de las principales causas de morbimortalidad

materno fetal. Muchas investigaciones han sido realizadas para la detección precoz de pacientes con riesgo de desarrollar esta patología. En mujeres embarazadas la función renal es diferente de aquellas no embarazadas y aún considerando un embarazo normal, la excreción de albúmina y la relación Ca²⁺/creatinina urinaria también difieren en muestras de orina obtenida a las 14 semanas de aquellas de 36 semanas de gestación³.

Como la albúmina es una de las proteínas que puede ser excretada por los riñones durante el embarazo normal, algunos investigadores han propuesto varios métodos para la detección precoz del aumento de excreción de albúmina así como de las alteraciones en la relación Ca²⁺/creatinina, para predecir en pacientes aparentemente normales un daño renal previo al desencadenamiento de la preeclampsia^{6,8}.

El propósito de esta investigación es establecer si hay métodos bioquímicos y parámetros clínicos que sean herramientas útiles para monitorear la aparición de preeclampsia en embarazadas aparentemente normales, y si pacientes con patrones alterados están libres o no de esta patología en la evolución de sus embarazos.

MATERIAL Y METODOS

Esta es una investigación prospectiva realizada de acuerdo al siguiente protocolo: 98 mujeres con historia clínica obstétrica sin complicaciones fueron seleccionadas aleatoriamente entre las concurrentes al Consultorio Externo del H.U.M.N..

Criterios de exclusión: pacientes con hipertensión crónica, daño renal, diabetes, infecciones urinarias, enfermedad hepática, enfermedad hematológica u otra patología previa que pudiera alterar la función renal.

Los parámetros clínicos maternos evaluados fueron: tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD). Criterio de normalidad: TA \leq 130/85 mmHg. Criterios de anormalidad: TAS \geq 140mmHg; TAD \geq 90mmHg, registradas con paciente sentada, por lo menos en dos oportunidades y luego de un reposo de seis horas. Los parámetros neonatales evaluados fueron: edad gestacional al parto⁵, peso y Score de Apgar del recién nacido.

Las muestras de orina fueron obtenidas ente las 24 y 32 semanas de gestación. La microalbuminuria fue analizada por radioinmunoanálisis (RIA) y tiras reactivas para determinación semicuantitativa inmunoquímica. La calciura fue analizada por método complejométrico y la creatinuria por el método colorimétrico de Jaffe.

Las determinaciones fueron hechas en:

a) muestras de orina de dos horas para microalbuminuria por tiras reactivas.

b) muestras de orina de 24 hs. para microalbuminuria por RIA y tiras reactivas. En ambas muestras urinarias se analizó también la relación Ca2/creatinina.

Los criterios bioquímicos de normalidad fueron: - RIA $<$ 15 μ g/min; -tiras reactivas $<$ 20 mg/l; -relación Ca2/creatinina $>$ 0,04. Se

consideró anormal la presencia de por lo menos un parámetro bioquímico o clínico alterado.

El grupo de control se constituyó con pacientes que permanecieron con parámetros clínicos y bioquímicos normales.

Para el análisis estadístico de los datos se empleó la prueba "t" de Student. Los resultados se expresan como media \pm error estándar (E.S.M.).

RESULTADOS:

La frecuencia de la hipertensión encontrada en las 89 embarazadas estudiadas (100%) fue del 18%.

La población fue dividida en dos grupos: a) normal: 38 pacientes; b) patológicas: 51 pacientes.

En la Tabla I se observan los datos clínicos analizados en la muestra de madres y recién nacidos. En 38 embarazadas todos los parámetros fueron normales. En 51 embarazadas hubo por lo menos un parámetro clínico o bioquímico alterado. En este último grupo, 36 pacientes tuvieron sólo parámetros bioquímicos anormales y en 15 pacientes solo se alteraron sus parámetros clínicos. No hubo diferencia significativa en cuanto a la edad materna.

TABLA I: Datos Clínicos

Pacientes	Edad paciente	Presión arterial (mmHg)			Recién nacido		
		S	D	Edad gest. al parto (sem.)	Peso (g)	Score de Apgar	
Normales (n=38)	23,7 \pm 0,96	109,5 \pm 1,4	67,1 \pm 1,1	38,6 \pm 0,93	3,065 \pm 10,7	8,3 \pm 0,24	
Patológicas (n=51)	24,6 \pm 1,03	123,4 \pm 2,6	80,4 \pm 2,2	38,6 \pm 0,44	3,191 \pm 6,3	8,6 \pm 0,70	
Bioquímica Anómala							
Exclusiv. (n=36)	24,4 \pm 1,38	122,4 \pm 2,8	79,6 \pm 2,6	39,2 \pm 0,23	3,189 \pm 6,4	8,6 \pm 0,20	
Clínica Anómala							
Exclusiv. (n=15)	26,1 \pm 1,73	141,5 \pm 3,0	95,5 \pm 3,0	38,9 \pm 0,28	3,288 \pm 8,5	8,7 \pm 0,17	

Los resultados están expresados como $\bar{X} \pm$ E.S.M.

TABLA II: Datos Bioquímicos

Pacientes	R.I.A. ($\mu\text{g}/\text{min.}$)	Tiras reactivas orina de 2 hs. (mg/l)	Tiras reactivas orina de 24 hs. (mg/l)	$\text{Ca}^{++}/\text{creatinina}$ orina de 2 hs.	$\text{Ca}^{++}/\text{creatinina}$ orina de 24 hs.
Normales (n=38)	$5,01 \pm 0,11$	negativas	negativas	$2,08 \pm 0,17$	$0,55 \pm 0,30$
Patológicas (n=51)	$8,23 \pm 1,80$	(+) = 25,6 % (-) = 74,4 %	(+) = 25,6 % (-) = 74,4 %	$2,06 \pm 0,39$	$0,48 \pm 0,28$
Bioquímica Anómala Exclusiv. (n=36)	$9,63 \pm 2,61$	(+) = 33,3 % (-) = 66,7%	(+) = 30,6 % (-) = 60,4 %	$2,36 \pm 0,27$	$0,59 \pm 0,19$
Clínica Anómala Exclusiv. (n=15)	$8,46 \pm 3,24$	(+) = 15,0 % (-) = 85 %	(+) = 10,0 %	$3,55 \pm 0,97$	$0,33 \pm 0,04$

Los resultados están expresados como $\bar{X} \pm \text{E.S.M.}$

Sólo 15 pacientes presentaron hipertensión arterial, siendo la TAS media $141,5 (\pm 3,0)$ y la TAD media $95,5 (\pm 3,0)$. No hubo diferencias significativas en cuanto a edad gestacional al parto entre los grupos considerados. Si bien el peso de los recién nacidos de madres con hipertensión arterial fue mayor, no hubo diferencias significativas entre los grupos. En cuanto

al Score de Apgar, éste fue muy bueno en todos los grupos.

En la Tabla II se observa que no hubo diferencias significativas entre los resultados de los diferentes grupos en relación a la albuminuria determinada por las tiras reactivas o por RIA en muestras de 2 o 24 horas. La relación $\text{Ca}2/\text{creatinina}$ mostró la misma tendencia.

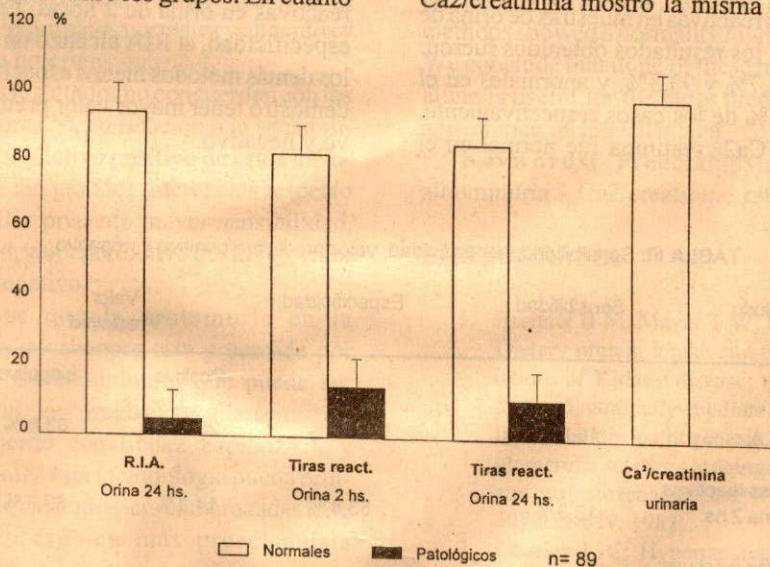


Figura 1: Resultados bioquímicos obtenidos en el total de pacientes estudiados. Las barras verticales indican el ESM.

En la Figura 1 se muestran los porcentajes de normalidad y anormalidad encontrados en los resultados bioquímicos de las 89 pacientes estudiadas. Para los diferentes métodos evaluados la respues-

ta normal fue superior al 80%, mientras que la respuesta alterada no superó el 20% de los casos, con excepción de la relación $\text{Ca}2/\text{creatinina}$ urinaria que fue normal en el 100%.

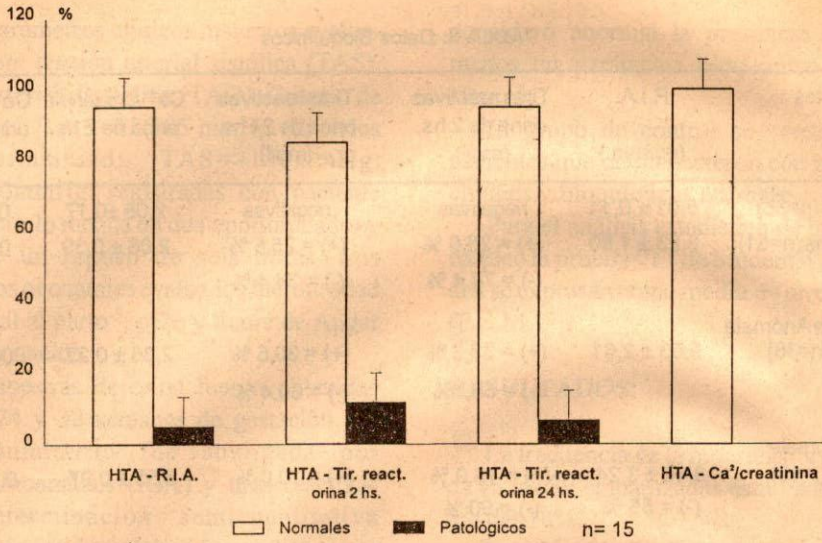


Figura2: Resultados bioquímicos obtenidos en pacientes con hipertensión. Las barras verticales indican el ESM.

En la Figura 2 se expresan los resultados bioquímicos de las pacientes que tuvieron hipertensión arterial. El 93,8% de estas pacientes tuvo valores normales de albuminuria por RIA, sólo en el 6,3% fueron valores anormales. En cuanto a la albuminuria por RIA detectada por tiras reactivas en muestras de orina de 2 y 24 horas los resultados obtenidos fueron: normales 86,7% y 93,3%, y anormales en el 13,3% y 6,7% de los casos respectivamente. La relación Ca²⁺/creatinina fue normal en el

100% de los casos.

En la Tabla III se analiza la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los métodos aplicados.

Se encontró mayor sensibilidad en la determinación del albuminuria por RIA y tiras reactivas en orina de 2 horas. En cuanto a la especificidad, el RIA alcanzó un 95%, siendo los demás métodos menos específicos. El RIA demostró tener mayor valor predictivo positivo y negativo.

TABLA III: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo

Método	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo	
			Positivo	Negativo
R.I.A.	16,3 %	95,0 %	25,0 %	83,8 %
Tiras reactivas orina 2 hs.	13,3 %	83,8 %	14,3 %	82,7 %
Tiras reactivas orina 24 hs.	6,7 %	81,6 %	6,7 %	81,6 %
Ca ²⁺ /creatinina	10,0 %	73,2 %	9,6 %	76,7 %

DISCUSIÓN

Sa ha propuesto que una tasa de filtración glomerular alta puede llevar a daño renal y esta situación puede desencadenarse durante la evolución de un embarazo normal¹. Algunos autores han estudiado la excreción de albúmina en el embarazo normal y demostraron un aumento de la permeabilidad glomerular a la albúmina⁸. La albúmina urinaria puede ser 10 a 20 veces mayor a la normal sin que pueda ser detectada por los métodos de laboratorio convencionales. Taufield⁷ demostró que durante la hipertensión en el embarazo hay una excreción urinaria de Ca² disminuída.

El propósito de nuestro estudio fue encontrar un método confiable, sensible y específico, que pueda ser aplicado en nuestra población a un costo económico razonable, para detectar cambios precoces en la función renal que puedan predecir la aparición de preeclampsia y así posibilitar la aplicación de un protocolo preventivo.

Los parámetros clínicos maternos y fetales analizados no demostraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes normales y las patológicas. No hubo concordancia entre resultados bioquímicos normales y alterados y clínica de la hipertensión.

Nuestros resultados no concuerdan con los de otros autores^{4,9}, en relación a la sensibilidad y valor predictivo positivo de estos métodos. Aunque sin grandes diferencias respecto al resto, el Ria presentó mayor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Pensamos que la proteinuria en la preeclampsia no siempre está precedida por un aumento de albuminuria que pueda ser detectada aún con pruebas de alta sensibilidad, de acuerdo con López Espinoza⁴, y Chesley². Quizá esta metodología pueda brindar mejores resultados en embarazadas con hipertensión crónica más preeclampsia sobreagregada.

Concluimos que la metodología utilizada en esta investigación no fue capaz de predecir preeclampsia y por lo tanto debemos continuar en la búsqueda de una señal precoz de esta patología.

SUMMARY

We have evaluated the biochemical and clinical parameters for early detection of their alterations in pregnant women with late preeclampsia. Eighty nine patients between 24 and 32 gestation weeks were studied. Fifteen of them (18%) developed arterial hypertension (mean 141.5 ± 3mmHg). The perinatal results, gestational age at delivery, birth weight and Apgar score of the newborns were not significantly different among the groups that were evaluated. The microalbuminuria was analyzed through radioimmunoanalysis and reactive strips for the immunochemical semiquantitative determination. The calciura was analyzed using the compleximetric method and the urinary creatine using the colorimetric method of Jaffe. No significative differences were found among the results of each evaluated method. The RIA showed greater sensibility, greater specificity and greater positive or negative predictive value with respect to other methods, but the differences were not wide enough to consider it the method of choice. In the group of patients (n=15) who developed arterial hypertension, all the biochemical methods showed a normality higher than 80%. We conclude that none of these methods used alone is useful for the early prediction of the appearance of preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia - microalbuminuria - Ca²/creatinine ratio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brenner B M, Mayer T W, Hosteter T H: Dietary protein intake and the progressive nature of Kidney disease; the role of an haemodynamically-mediated glomerular injury in the pathogenesis of pogramsive glomerular sclerosis in aging renal ablation and intrinsic renal disease. *N. Eng. J. Med.* 307:652-659, 1982.
2. Chesley L C: Hypertensive disorders of pregnancy. *Centry Appelton Croft*, New York, 1978, pp 157-162.
3. Gleicher N: *Medicina Clínica en Obstetricia*, Ed Panamericana, Bs. As., 1989, p 891.
4. López Espinoza I, Humphreys S, Redman G: Urinary albumin excretion in pregnancy.

Brit J Obstet Gynaecol 93:176-181,1986.

5. Lubchenco L O: Valoración de la edad gestacional y el desarrollo al nacer. Clin Pediatric 17(1):125-145,1970.
6. Rodríguez H, Masaki D, Mestman J, Kumar D, Rudder R: Ca/Creatinine Ratio and Microalbuminuria in the prediction of Preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1159(6) : 1452-1455,1988.
7. Taufield P A, Resnik L M, Ales K L, Gertner J M, Laragh J H: Hypocalciuria in Preeclampsia. N Eng J Med 316:715-718, 1987.
8. Wrigt A, Steele P, Bennet J R, Wats G, Polak A: The urinary excretion of albumin in normal pregnancy. Brit J Obstet. Gynaecol 94:408-412, 1987.
9. Zuiderhouuft M J, Kluitenberg J G A: Measuring of the low grade albuminuria in pregnancy. Brit Obstet Gynaecol 96:619-622, 1989.