

Microalbuminuria: Marcador temprano de Preeclampsia?

Dr Roberto Armando Ticas, Dra Marcela Ruano. Nefrología Hospital Nacional de la Mujer, El Salvador

RESUMEN

La Preeclampsia constituye la complicación hipertensiva más grave del embarazo que puede generar resultados catastróficos para el binomio madre-niño. Se han propuesto diversos marcadores tempranos entre ellos la Microalbuminuria para detectar Preeclampsia.

Objetivo. Determinar si la Detección temprana de Microalbuminuria Positiva en mujeres embarazadas con más de 20 semanas de gestación y factores de riesgo de Preeclampsia predice el riesgo de sufrirla.

Métodos. Se utilizó un diseño de prueba de pruebas, usando como comparador gold estándar la aparición de preeclampsia en cualquier momento del embarazo, parto o puerperio. Se determinó la Microalbuminuria en pacientes con embarazo de más de 20 semanas y con factores de riesgo de desarrollar Preeclampsia atendidas en la Clínica de Alto Riesgo del Hospital Nacional de la Mujer.

Resultados. Se incluyeron 46 pacientes al análisis. En 14 pacientes se detectó Microalbuminuria Positiva (30.4%) y 11 de ellas desarrollaron Preeclampsia (78.6%). Se determinó una sensibilidad del 84.62%, especificidad del 90.91%, valor predictivo positivo de 78.57% y valor predictivo negativo de 93.75%. Ninguna paciente desarrolló Eclampsia.

Conclusiones. La Determinación de Microalbuminuria tiene muy buena especificidad y valor predictivo negativo lo cual la hace un excelente examen de laboratorio para predecir Preeclampsia en mujeres embarazadas con factores de riesgo asociados.

Palabras claves: microalbuminuria, preeclampsia, eclampsia, sensibilidad, valor predictivo

ABSTRACT

Preeclampsia is the most severe hypertensive complication during pregnancy that can produce catastrophic outcomes in both the mother and child. Many early predictive markers have been proposed, and one of them is microalbuminuria to predict preeclampsia.

Aim of the study. To determine if early detection of positive microalbuminuria in pregnant woman over 20 weeks of pregnancy and risk factors of preeclampsia can predict the outcome of preeclampsia.

Methods. We proposed a longitudinal evaluation of diagnostic test study, including patients over 20 weeks of pregnancy, with high risk of presenting preeclampsia/eclampsia, controlled in the High Risk Clinic at the National Woman Hospital in San Salvador. Microalbuminuria was measured, and patients were followed in order to see the outcome of preeclampsia/eclampsia over time.

Results. 46 patients were included during the study. 14 patients presented positive microalbuminuria (30.4%), and 11 of them presented preeclampsia (78.6%). The features of the test were: 84.6% sensibility, 90.91% specificity, 78.57% of positive predictive value, 93.75% of negative predictive value.

Conclusions. The measurement of microalbuminuria has high sensibility and specificity, which makes it a reliable laboratory test to predict Preeclampsia in high risk pregnant women.

Key Words: microalbuminuria, preeclampsia, eclampsia, sensitivity, predictive value

Introducción.

Los trastornos hipertensivos del embarazo son problemas médicos importantes que explican una proporción elevada de complicaciones maternas y fetales ¹. La Pre eclampsia constituye la más grave y puede resultar catastrófica si pasa inadvertida, sin tratamiento o evoluciona a Eclampsia.

A lo largo del tiempo se han propuesto diversas causas, como productores de Preeclampsia, una de las más estudiadas y con mayor evidencia es la que sostiene que es un trastorno inmunológico que provoca inadecuada respuesta inmunitaria materna al embarazo causando deficiente invasión trofoblástica de las arterias espirales en el útero y provoca isquemia placentaria induciendo liberación de sustancias inflamatorias que producen lesión endotelial sistémica.

Se ha demostrado que entre los factores liberados se encuentran Moléculas Antiangiogénicas producidas secundariamente en los ciclos de isquemia, una de estas moléculas es el Receptor soluble-1 del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (sVEGF-R1 o sFlt-1), el cual se une directamente a moléculas angiogénicas como el Factor de

Crecimiento Placentario (PIGF), los cuales están aumentados en la Hipertensión del Embarazo, la Microalbuminuria puede utilizarse para determinar en forma temprana el Factor Antiangiogénico sFlt-1 ².

La incidencia de Preeclampsia en países en vías de desarrollo como el nuestro es de 1.3 - 6.7 % ³, afecta a un buen porcentaje de mujeres embarazadas en nuestro país, produciendo en muchos casos resultados catastróficos si no se detecta y no se maneja a tiempo.

Nuestra población esta predispuesta a desarrollarla, puesto que muchos de los factores de riesgo están presentes en nuestras mujeres embarazadas, por lo cual la detección precoz de dichos factores es esencial y valdría la pena contar con un examen de laboratorio suficientemente sensible y específico para detectarla tempranamente, esto nos ayudaría a tomar las medidas preventivas necesarias y tratamiento adecuado para reducir las complicaciones tanto maternas como fetales y las tasas de mortalidad que la Preeclampsia causa.

En la actualidad no contamos con métodos de detección temprana y sería de gran utilidad contar con la Determinación

Sérica del SFlt-1 u otros métodos ^{4,5,6,7,8,9} que actualmente solamente se consigue en ciertos países; sin embargo existen estudios científicos que demuestran que la determinación de Microalbuminuria puede orientar a detectar precozmente riesgo a desarrollar Preeclampsia. Por ello esta investigación se justifica porque al detectar la presencia de Microalbuminuria en mujeres con embarazos mayores de 20 semanas de gestación en su control prenatal, podremos determinar tempranamente que existen daño endotelial que posteriormente predisponga al desarrollo de Preeclampsia ¹⁰, si la Microalbuminuria es detectada, se podrá realizar un control y seguimiento detallado, brindando además a la paciente la información necesaria sobre sus signos y síntomas, lo que permitiría iniciar un manejo nutricional y/o incluso farmacológico en forma temprana con medidas que reducen la incidencia de Preeclampsia (como es el uso de aspirina y calcio) y con ello disminuir las complicaciones propias de esta patología.

Materiales y Métodos.

Es un estudio de prueba de pruebas diagnósticas, prospectivo, desarrollado en el periodo comprendido desde Julio a

Octubre de 2012, en el Hospital Nacional Especializado de Maternidad, donde se eligieron a las pacientes con un embarazo mayor de 20 semanas de gestación, que asistieron a su control prenatal en consulta externa o a la consulta de detección de riesgo y la consulta de adolescentes. Se detectaron las pacientes con factores de riesgo (sobrepeso, obesidad, embarazo múltiple, adolescentes, edad mayor de 35 años, o con enfermedades concomitantes: hipertensión arterial, nefropatías, cardiopatías, patología tiroidea, historia de Preeclampsia en embarazo previo, etc.) ¹¹ y se llenó una hoja en la entrevista que realizó el médico. Ya identificadas las pacientes candidatas para participar en dicho estudio el médico explicó de forma clara, sencilla y precisa en que consiste el estudio y pidió a la paciente su autorización para ser parte del estudio, al aceptar participar se sugirió que firmara la hoja de consentimiento informado. Se excluyeron las pacientes que no aceptaron a participar y aquellas que adolecían de Infección del Tracto Urinario.

A las pacientes seleccionadas, se les extrajeron los exámenes de rutina y se les solicitó una muestra de orina para determinar la presencia de

Microalbuminuria. La enfermera del consultorio tenía los frascos estériles y el frasco con las tiras para la determinación de Microalbuminuria¹². La paciente proporcionó una muestra de orina en un frasco aséptico, para la recolección de la misma no se dieron indicaciones específicas, posteriormente la enfermera en el consultorio con las tiras Micral Test ® de la marca Roche determinó la presencia o no de Microalbuminuria. Además los datos de la paciente y el resultado, se anotaron en una hoja de control, posteriormente en base a los resultados de Microalbuminuria, se identificaron a los pacientes con resultado positivo y Pacientes con resultado negativo de Microalbuminuria. Se continuaron los controles pre-natales subsecuentes en ambos grupos de pacientes y se detectó las que desarrollaron Preclampsia, para determinar las verdaderas positivas (microalbuminuria + preeclampsia +), falsos positivos (microalbuminuria + preeclampsia -), verdaderos negativos (microalbuminuria - preeclampsia -) y falsos negativos (microalbuminuria - y preeclampsia +).

Análisis de resultados. Se determinaron medidas porcentuales y de sensibilidad, especificidad, Valor

Predictivo Positivo y Negativo utilizando el software Ep Info 3.5.4, con base a los datos que se obtuvieron de la muestra. Además se determinará el Riesgo Relativo.

El estudio fue sometido a evaluación ética y aprobado por el Comité de ética de investigación del Hospital Nacional de la Mujer previo su desarrollo.

Resultados.

Se incluyó un total de 50 pacientes, aunque se analizaron únicamente 46 ya que en 4 pacientes no se tuvo conocimiento de la finalización de su embarazo.

Características de las pacientes.

El 58.6% (27), estaban en los estratos de riesgo: adolescentes o mayores de 35 años, ver tabla 1.

| Edad materna | Frecuencia | Porcentaje |
|-------------------------|-------------------|-------------------|
| Menor de 18 años | 13 | 28.20% |
| Entre 18-34 años | 19 | 41.30% |
| Mayor o igual a 35 años | 14 | 30.40% |
| Total | 46 | 100% |

Tabla 1. Distribución de pacientes según estratos de edad.

El 52.17% (24) eran primigestas.

El 30.4 % (14) tenían un IMC mayor de lo normal cuando se utiliza la tabla específica relacionada al peso de la mujer en embarazo, ver tabla 2.

| IMC (Kg/m ² SC) | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------|------------|------------|
| 18-25 | 32 | 69.60 |
| 25-30 | 4 | 8.70 |
| 30 | 10 | 21.70 |
| Total | 46 | 100 |

Tabla 2. Distribución de las pacientes según su Índice de Masa Corporal

35 pacientes tenían enfermedades comórbidas, siendo la más frecuente la hipertensión arterial crónica, como se ve en la siguiente tabla 3.

| | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------------|------------|------------|
| Hipertensión Crónica | 11 | 23.90 |
| Trastornos Tiroideos | 7 | 15.23 |
| Embarazo Multiple | 6 | 13 |
| Diabetes Mellitus | 5 | 10.86 |
| Lupus Sistémico | 3 | 6.52 |
| Nefropatia | 2 | 4.34 |
| Síndrome Antifosfolípido | 1 | 2.17 |
| Total | 35 | 100 |

Tabla 3.- Enfermedades Comórbidas.

Resultado de Microalbuminuria

En 14 de ellas se obtuvo un resultado positivo en la prueba, lo que

representa el 30.4%, el resto; es decir 32 pacientes que representan el 69.6% se obtuvo un resultado negativo.

13 pacientes presentaron preeclampsia en algún momento de su embarazo, parto o puerperio.

De las 14 pacientes que presentaron Microalbuminuria positiva, 11 desarrollaron Preeclampsia (78.6 %). Ver Tabla 5.

| | Preeclampsia + | Preeclampsia - | Total |
|--------------------|----------------|----------------|-------|
| Microalbuminuria + | 11 | 3 | 14 |
| Microalbuminuria - | 2 | 30 | 32 |
| Total | 13 | 33 | 46 |

Tabla 5. Tabla de 2 x 2 para evaluación de una prueba diagnóstica

Dando los siguientes datos según el método Puntos de Wilson, tabla 6:

| Parámetro | Calculo | IC 95% inferior-superior |
|---------------------------|---------|--------------------------|
| Sensibilidad | 84.62% | 57.76-95.67 |
| Especificidad | 90.91% | 76.43-96.86 |
| Valor predictivo positivo | 78.57% | 52.41-92.43 |
| Valor predictivo negativo | 93.75 | 79.85-98.27 |

| | | |
|---|--------|---------------|
| Precisión de diagnóstico | 89.13% | 76.96-95.27 |
| Razón de verosimilitud de Prueba Positiva | 9.308 | 4.688-18.48 |
| Razón de verosimilitud de Prueba Negativa | 0.1692 | 0.0631-0.4539 |

Tabla 6. Características diagnósticas/predictivas de la microalbuminuria

Al hacer una asociación del riesgo de tener microalbuminuria con la consecuente aparición de preeclampsia en algún momento del embarazo, parto o puerperio se determinó un OR de 46.36 (IC 95% 7.827-433.4), $p=0.000$.

Discusión.

Los autores consideramos haber obtenido los objetivos del estudio, ya que se pudo determinar las características predictivas de la microalbuminuria para la presentación de preeclampsia en cualquier momento del embarazo, parto o puerperio. En nuestra serie se pudo ver que la presencia de los múltiples factores de riesgo para desarrollar Preeclampsia se distribuyeron de la siguiente manera, el embarazo en adolescentes se presentó en 13 pacientes (28.2%) de 46 pacientes estudiadas, las adolescentes frecuentemente tienen complicaciones de niños de bajo

peso, prematuridad, Diabetes gestacional y Preeclampsia¹³, un porcentaje bastante similar 14 (30.4%) en mujeres mayores o igual a 35 años, en quienes también es frecuente que sufran de Diabetes, Preeclampsia e Hipertensión Arterial, el mecanismo de acción aún no está dilucidado¹⁴.

Encontramos 14 pacientes con sobrepeso y obesidad (29.4%) que es una cifra relativamente alta en estos casos ya que se han asociado con inflamación sistémica en el primer trimestre, esta inflamación puede ser parte de las vías causales a través de las cuales el sobrepeso y obesidad predisponen a la patogénesis de Preeclampsia. Se ha determinado la elevación de la Proteína C Reactiva en el primer trimestre y es un índice de inflamación sistémica^{15,16,17}.

Otro factor de riesgo, significativo de ser mencionado, es en cuanto a la paridad de las pacientes estudiadas, Primigestas en 27 pacientes (55.2%) y Multíparas 22 (44.8%)

La presencia de enfermedades concomitantes es alta, en el 62.45% de las pacientes estudiadas siendo la hipertensión arterial la más frecuentemente encontrada a diferencia de otros estudios en los cuales la

patología tiroidea ha sido mas frecuente^{18,19}. Otro de los factores de riesgo estudiados fué la presencia de Embarazo Múltiple, encontrándose en 6 de las pacientes (13%).

A las 46 pacientes se les determinó la prueba de Microalbuminuria y en más de la mitad de ellas el resultado fué Microalbuminuria negativa en 32 pacientes (69.6%) y en el reporte de Lara González et al²⁰ se reporta Microalbuminuria negativa en 53 casos (51.9 %) de 102 pacientes.

De 46 pacientes embarazadas con factores de riesgo de Preeclampsia, encontramos 14 pacientes (30.4 %) con Microalbuminuria positiva y desarrollaron Preeclampsia 11 pacientes (78.6%). Los investigadores Lara Gonzalez et al²⁰ reportan 59 pacientes con Microalbuminuria positiva de 102 casos y 33 (55.9%) de ellas desarrollaron Preeclampsia, lo que indica que en nuestro estudio más pacientes con Microalbuminuria desarrollaron Preeclampsia, cuya etiología desconocemos; pero podría ser que habían más de un factor de riesgo en cada paciente.

Es de notar que Lara González et al reportaron una frecuencia de 26 (44.06%) pacientes con Microalbuminuria positiva que no presentaron Preeclampsia, en nuestro estudio tenemos un porcentaje más bajo que no presentaron Preeclampsia aún teniendo Microalbuminuria, únicamente 3 (1.4%).

De las 11 pacientes que desarrollaron Preeclampsia en 7 (63.6 %) fué Preeclampsia Leve y 4 pacientes con Grave (36.4%). Una limitante del estudio es la cantidad de pacientes estudiados; sin embargo comparándolo con otras latitudes estamos en número de pacientes reportados casi similar. Es importante recordar que los pacientes con Microalbuminuria en embarazadas de alto riesgo desarrollaron Preeclampsia en un 78.6% de los casos y los que no presentaron Microalbuminuria desarrollaron Preeclampsia únicamente en el 6.25%.

Comparando nuestros datos con el reporte de Sheela et al en el 2011²¹ tenemos mejor sensibilidad y especificidad y casi similar Valor Predictivo Negativo, Sheela muestra Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Negativo respectivamente 53.6%, 86%, 36% y 95% mientras que nosotros 84.6%, 90.91%,

78.57%, 93.75% respectivamente y casi similares datos con Salako et al²² que reporto 89.9%, 67.9%, 22.2% y 98.3% respectivamente lo que demuestra que la Microalbuminuria es un exámen de laboratorio excelente para predecir Preeclampsia con alta sensibilidad y Valor Predictivo Negativo y muy buen Valor Predictivo Positivo.

Como conclusión podemos asegurar que luego de someter el exámen de laboratorio de Microalbuminuria a las diferentes pruebas estadísticas podemos sostener que es una prueba confiable para la detección temprana de desarrollo de preeclampsia en mujeres con embarazo mayor de 20 semanas y puede iniciarse esta medida en los controles prenatales de alto riesgo en nuestra población ya que ellas tienen la probabilidad de riesgo muy alta para desarrollar Preeclampsia. Además recordemos que al diagnosticar tempranamente Preeclampsia podemos tomar las medidas pertinentes para evitar la morbi-mortalidad materno-neonatal que es 7 veces más frecuente en mujeres con Preeclampsia. Debemos pues, valerarnos de la Detección de Microalbuminuria para evitar esas complicaciones^{1,23} y el apareamiento de la preeclampsia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.-

1. Keller H. Hypertension in pregnancy. ACOG Technical Bulletin 2006;219:1.8
2. He H, Venema VJ, Gu X, Venema RC et al. Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c-Src. J Biol Chem 1999; 274: 25130-135.
3. Villar J, Say L, Shennan A, Lindheimer A, Duley L, Conde-Agudelo A et al. Methodological and technical issues related to the diagnosis, screening, prevention, and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2004 Jun;85 (1Suppl):S28-S41
4. Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003; 349: 427-34.
5. Lachmeijer A, Dekker GA, Pals G, Aarnoudse JG et al. Searching for preeclampsia genes: the current position. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 105: 94-113.
6. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in woman

at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998 Mar 12;338 (11): 701-5.

7. Ahmad S, Ahmed A. Elevated Placental Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 Inhibits Angiogenesis in Preeclampsia. *Circulation Research* 2004;95:884-891.

8. Sawidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentration of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently developed preeclampsia. *Lancet* 2003 May 3; 361 (9368): 1511-17.

9. Roberts JM, Edep ME, Goldfien A, Taylor RN. Sera from preeclamptic women specifically activate human umbilical vein endothelial cells in vitro: morphological and biochemical evidence. *Am J Reprod Immunol* 1992 April-May;27 (3-4):101-108.

10. Karen F, Hans Hesseldahl; Susanne MP. Microalbuminuria as a predictor of preeclampsia. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1992; 71 (5): 343 – 346.

11. Dekker, GA. Risks factors for Preeclampsia. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1999 Sep; 42 (3): 422.

12- Redon J. Measurement of microalbuminuria. What the nephrologist should know. *Nephrol Dial and Transplant* 2006 Mar; 21 (3): 573-576.

13. Baker AM, Haeri S. Estimating risks factors for development of preeclampsia in teen mothers. *Arch Ginecol Obst* November 2012; 286 (5): 1093-1096 .

14. Hansen JP. Older maternal age and pregnancy outcome: a review of the literature. *Obste Gynecol Surv* 1986 Nov; 41 (11):726-42.

15. Myles W, Kettyle E, Sandler L, Ecker J, Roberts J, Thadhani R. Obesity and preeclampsia: The potential role of inflammation. *Obstets Gynecol* 2001 Nov; 98 (5):757-762.

16. Green A, Loughna P, Broughton Pipkin F. New-onset hypertension in pregnancy: a review of the long-term maternal effects. *The Obstetrician and Gynecologist* 2012; 14: 99-105.

17. Grandi C, Luchtenberg G, Sola H. Evaluación nutricional durante el embarazo. Nuevo estándar. *Medicina (B. Aires)* 2007 nov-dic; 67 (6-2). Disponible

en

<http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script>

= sci_arttext&pid=S0025-

76802007000600001&Ing=es&nrm=iso

18. Cano F, Paredes A. Hipotiroidismo y embarazo: Diagnóstico y tratamiento.

Rev Obstet Ginecol- Hosp. Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse 2009; 4(2): 143-148. Disponible en: <http://www.revistaobgin.cl/articulos/ver/533>.

19. Lazarus JH, Kokandi A. Thyroid disease in relation to pregnancy: A decade of change. Clinical Endocrinology 2000 Sep; 53 (3): 265–78.

20. Lara González AL, Martínez Jaimes A, Romero Arauz JF. Microalbuminuria: early prognostic factor of preeclampsia?. Ginecol Obstet Mex 2003 Feb;71:82-6.

21- Sheela CN, Beena R, Mhaskar A. Calcium-creatinine ratio and Microalbuminuria in prediction of preeclampsia. J Obstet Gynaecol India. 2011 Feb; 61(1): 72–76

22- Salako BL, Olayemi O, Odukogbe AT, Adepapo KS, Almakhu CO, Alu FE, Ola B. Microalbuminuria in pregnancy as a predictor of preeclampsia and eclampsia. West Afr J Med 2003 Dec;22(4):295-300.

23. Bar J, Hod M, Erman A, Friedman S, Gelerenter I, Kaplan B, Boner G, Ovadia J. Microalbuminuria as an early predictor of hypertensive complications in pregnant woman at high risk. Am J Kidney Dis 1996 Aug; 28 (2): 220-5.