Clin Invest Gin Obst. 2016;43(1):12–16

clínica e investigación en
ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine

ORIGINAL

# Eliminación de albúmina en orina de una cohorte de mujeres embarazadas normotensas

**J.M. Tovar-Rodriguez[a,*], I. Chavez-Zuñiga[a], L. Bañuelos-Avila[a], R. Monter Vera[b], V.M. Vargas-Hernandez[a] y G. Acosta-Altamirano[a]**

[a] *División de Investigación, Hospital Juárez de México, México D.F., México*
[b] *Laboratorio Central, Hospital Juárez de México, México D.F., México*

Recibido el 1 de agosto de 2013; aceptado el 14 de febrero de 2014

**PALABRAS CLAVE**
Albúmina;
Proteinuria;
Presión arterial;
Embarazo;
Tira reactiva

**Resumen**
*Introducción:* La excreción de proteínas en orina depende de la cantidad que llega al glomérulo, de su facilidad de paso a través de la barrera glomerular y del grado de degradación por el túbulo proximal. La proteinuria durante el embarazo normal debe ser menor a 300 mg en orina de 24 h. Estudios previos han demostrado que la excreción de proteínas en orina está aumentada en el embarazo y se incrementa con las semanas de gestación.
*Objetivo:* Determinar la excreción renal de albúmina en una cohorte de mujeres embarazadas sin hipertensión arterial o preeclampsia, en diferentes semanas de gestación. Determinar la sensibilidad y especificidad de la tira reactiva para identificar albuminuria durante el embarazo.
*Material y métodos:* Se incluyeron 100 muestras de orina de 24 mujeres de diferentes edades gestacionales, 11 primigestas y 13 multigestas. La edad de las pacientes fue de $27{,}83 \pm 5{,}91$ años, la presión arterial sistólica fue de $108{,}18 \pm 17{,}68$ mmHg, la diastólica $70{,}90 \pm 11{,}08$ mmHg. La excreción de albúmina durante el primer trimestre fue de $8 \pm 8{,}02$ μg/mL; en el segundo trimestre de $11{,}62 \pm 11{,}43$ μg/mL y en el tercer trimestre de $13{,}15 \pm 11{,}79$ μg/mL. La sensibilidad fue de 80% y la especificidad de 87% para la determinación de proteinuria mediante la tira reactiva; 11% fueron falsos positivos.
*Conclusión:* No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar la excreción de albúmina durante los 3 trimestres de la gestación ni encontramos diferencias entre primigestas y multigestas en la pérdida de proteínas. Recomendamos utilizar con reserva la determinación de proteinuria mediante la tira reactiva por la cantidad de falsos positivos.
© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.
*Correo electrónico:* asesortextosmedicos@gmail.com (J.M. Tovar-Rodriguez).

http://dx.doi.org/10.1016/j.gine.2014.04.001
0210-573X/© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**KEYWORDS**
Albumin;
Protein;
Arterial pressure;
Reagent strip;
Pregnancy

**Elimination of urinary albumin in a cohort of normotensive pregnant women**

**Abstract**
*Introduction:* Urinary protein excretion depends on the quantity of proteins reaching the glomerulus, its ease of transport through the glomerular barrier, and the degree of degradation by the proximal tubule. Urinary protein levels during normal pregnancy should be $\leq$ 300 mg in 24-h urine. Previous studies have demonstrated that urinary protein excretion is increased in pregnancy and continues to rise as the pregnancy progresses.
*Objective:* To determine renal albumin excretion in a group of pregnant women without hypertension or preeclampsia at distinct time points in pregnancy, as well as the sensitivity and specificity of the reactive strip in analyzing albuminuria during pregnancy.
*Material and methods:* A total of 100 urine samples were included from 24 women at distinct stages of pregnancy. There were 11 primiparas and 13 multiparas. The mean age was $27.83 \pm 5.91$ years, the mean systolic blood pressure was $108.18 \pm 17.68$ mmHg, and the mean diastolic pressure was $70.90 \pm 11.08$ mmHg. The mean albumin excretion was $8 \pm 8.02$ μg/mL during the first trimester, $11.62 \pm 11.43$ μg/mL during the second trimester, and $13.15 \pm 11.79$ μg/mL during the third trimester. Protein determination by means of the reactive strip had a sensitivity of 80% and a specificity of 87%; 11% of the results were false positives.
*Conclusion:* We found no statistically significant differences in albumin excretion during the three trimesters of pregnancy, or in protein loss between primigravidas and multigravidas. Because of the percentage of false-positive results, the reactive strip should be used sparingly for protein determination.
© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La proteinuria tiene 3 componentes principales. El primero es la cantidad de proteína presente en el capilar glomerular (la carga filtrada), que depende tanto de la concentración de proteínas en el plasma como de la tasa de filtración glomerular. El segundo determinante principal se relaciona con la permeabilidad (capacidad de atravesar la barrera capilar glomerular), que depende tanto de la integridad de la pared capilar glomerular como de atributos específicos de cada molécula de proteína. La barrera capilar glomerular supone un obstáculo formidable para las proteínas. La pared capilar glomerular se compone de 3 capas: el endotelio fenestrado, la membrana basal glomerular (MBG) y las células epiteliales ancladas a la membrana basal por su zona de fijación. La primera barrera para la filtración es la MBG.

La pared capilar glomerular es altamente permeable para solutos pequeños y agua, pero limita el paso de moléculas mayores. La inulina (peso molecular 5.200 Da; 16 Å) se filtra completamente, mientras que la albúmina (peso molecular 69.000 Da; 36 Å) se filtra en una pequeña proporción. En moléculas por debajo de 60.000 Da se da un aumento progresivo de filtración. La proporción inversa entre el tamaño molecular y la filtración sugiere que pueden existir «poros» (funcionales pero no estructurales) en la MBG a través de los cuales pueden pasar solo moléculas de cierto tamaño. La carga molecular es otro determinante importante. La pared capilar glomerular tiene sialoproteínas y proteoglicanos cargados negativamente. La mayor parte de las macromoléculas circulantes son aniónicas en el rango fisiológico de pH. Por tanto, la filtración de albúmina y de otras macromoléculas está limitada en parte por repulsión electrostática. El tercer componente es el túbulo proximal, algunas proteínas se filtran, se catabolizan y se reabsorben en el túbulo proximal. Por lo tanto, la cantidad de proteínas en la orina depende de la cantidad que llega a ella, de su facilidad de paso a través de la barrera glomerular y de si el túbulo proximal las degrada.

En el riñón normal se filtran las proteínas de bajo peso molecular y pequeñas cantidades de albúmina (alrededor de 500-1.500 mg/día): Estas proteínas entran en el túbulo proximal, donde se reabsorben y catabolizan casi completamente por las células tubulares proximales. El resultado neto es una excreción diaria de proteínas de 40-80 mg. De esta cantidad entre 30 y 50 mg consisten en proteínas de Tamm-Horsfall, una mucoproteína secretada por las células tubulares en el asa de Henle ascendente. La proteinuria anormal se define como excreción mayor de 150 mg/día[1].

La excreción normal de proteínas en el embarazo es menor a 300 mg en orina recolectada en 24 h. Sin embargo es difícil determinar cómo se obtuvo este valor. Numerosos investigadores han examinado la excreción de proteínas durante el embarazo y esta ha sido igual que cuando no hay embarazo. Un estudio reciente determinó que la excreción fue calculada con ensayo turbidimétrico que ha demostrado ser impreciso a concentraciones por debajo de 130 mg/l. Higby et al. reportaron 260 mg por 24 h. para la excreción de proteínas y de 29 mg por hora la excreción de albúmina como límite superior de la excreción normal durante el embarazo[2].

Estudios previos han demostrado que la excreción de proteínas por orina está aumentada en el embarazo y que se incrementa conforme avanzan las semanas de gestación. Microalbuminuria es un término utilizado para referir la

excreción de pequeñas cantidades de albúmina por orina y no de albúmina de menor peso molecular. Esta ha sido extensamente estudiada en pacientes con diabetes mellitus insulinodependiente y es predictiva de proteinuria clínica grave subsecuente y falla renal crónica[3,4]. En el contexto externo, tanto las no embarazadas como las embarazadas mostraron una diferencia relevante entre el día y la noche, con disminución en la excreción nocturna. Aunque esta diferencia de día y noche se conservó en mujeres no embarazadas con reposo continuo en cama en la unidad metabólica, se perdió en las gestantes, lo que indica impedimento de la variación circadiana intrínseca (independiente de la posición erecta y la actividad diaria normal) en la excreción de albúmina durante la gestación. Las modificaciones en la función renal que cambian la excreción urinaria de albúmina durante el embarazo normal no retornan por completo a las cifras pregestacionales hasta algún tiempo después del parto.

### Mecanismos de proteinuria

La proteinuria se clasifica según 4 mecanismos principales: 1) proteinuria funcional, 2) proteinuria por sobreproducción (prerrenal), 3) proteinuria glomerular y 4) proteinuria tubular. En el caso de las pacientes embarazadas, la proteinuria es de causa glomerular debida a mecanismos diferentes. Los más importantes son 1) pérdida de las cargas negativas en la MBG; 2) aumento efectivo del número de poros, debido a lesión directa de la MBG o a cambios estructurales en la MBG por la pérdida de proteínas aniónicas o 3) cambios en la hemodinámica del glomérulo relacionados con la enfermedad, especialmente en la presión del capilar glomerular[2].

### Utilidad de la determinación de proteinuria mediante la tira reactiva

La proteinuria en el embarazo es común. Un estudio[3] de 913 mujeres reportó que 3,8% de ellas tuvieron proteinuria por análisis de tira reactiva automatizada en su primera visita prenatal y 40,8% prueba positiva mayor o igual a una cruz ($\geq$ +) de proteinuria al menos una vez durante el curso de su embarazo. En otro estudio de 3.122 mujeres sanas con embarazo único, 9,8% de las mujeres presentaron al menos un episodio de proteinuria por tira reactiva $\geq$ 30 mg/dL($\geq$ 1+). La detección de proteinuria en mujeres embarazadas hipertensas por lectura de tira reactiva presenta un alto índice de falsos positivos para verdadera proteinuria ($\geq$ 300 mg/dL) con un valor predictivo positivo (VP+) de 24% para 1+, 53% para 2+ y 93% para 3+ o 4+. Otro estudio[5] reportó un VP+ de 38% para $\geq$ 1+ de proteinuria. Una revisión reciente[3] de la literatura concluyó que la precisión de 1+ de proteinuria en la mujer embarazada determinada por tira reactiva fue «pobre y por lo tanto de utilidad limitada». En una cohorte de mujeres sanas normotensas el índice de falsos positivos puede ser por contaminación con secreciones vaginales, ejercicio reciente, alta densidad específica de la orina, pH mayor de 9 u otras causas benignas. La proteinuria detectada por tira reactiva visual o automatizada sola es un pobre indicador de verdadera proteinuria aunque el método automático es el más preciso de los 2.

Un estudio retrospectivo[4] de 3.104 mujeres americanas de bajo riesgo, que excluyó a aquellas con alto riesgo (gestación múltiple, diabetes mellitus, hipertensión preexistente, enfermedad renal, o proteinuria $\geq$30 mg/dL [1+] en la primera visita prenatal), reportaron elevada la determinación por tira reactiva de proteinuria. En este estudio, con el 6,1% de mujeres que habían tenido presión arterial mayor a 140/90 mmHg, una ganancia de peso de 3 libras por semana o mas, o edema más grande de 1+, la proteinuria se consideró más importante por razones diagnósticas. Cuando las remanentes 2.802 pacientes fueron evaluadas en todo su embarazo, 90,3% no tenían proteinuria, 7,6% fueron 1+, y 2,2% fueron $\geq$ 2+. La sensibilidad y VP+ de proteinuria para preeclampsia en pacientes de rutina fue de 5 y 96%, respectivamente.

La proteinuria está incrementada en mujeres jóvenes y en aquellas con índice de masa muscular alta en el preembarazo, pero no con preeclampsia, hipertensión asociada al embarazo, estrés fetal, abruptio placentario, bajo peso al nacer, prematurez, óbito, calificación de Apgar < de 7 a los 5 min[6]. Lara González reportó en mujeres embarazadas mexicanas una sensibilidad de 79% y especificidad 63%, el VP+ fue de 46% y el valor predictivo negativo (VP−) 88%, para diagnóstico de preeclampsia en mujeres con microalbuminuria determinada por anticuerpo antialbúmina en tira reactiva[7].

### Objetivos

1. Determinar la excreción renal de albúmina en una cohorte de mujeres embarazadas sin hipertensión arterial o preeclampsia de diferentes edades gestacionales.
2. Determinar la sensibilidad y especificidad de la tira reactiva para la presencia de albúmina en orina, en una cohorte de mujeres embarazadas sin hipertensión arterial.

## Material y métodos

Se incluyeron 100 muestras de orina de 24 mujeres embarazadas, de diferentes edades gestacionales, primigestas (n = 11) y multigestas (n = 13) que acudieron a control prenatal y posterior resolución de su embarazo en el servicio de Obstetricia del Hospital Juárez de México. Se eliminó a aquellas en las que el embarazo terminó en aborto, no se atendieron en el Hospital Juárez, o no se registraron los datos del producto. A las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les recolectaron 30 mL de la primera orina de la mañana, se separaron en crioviales de 0,5 mL y se congelaron a −70 °C, hasta la determinación de albúmina en orina mediante radioinmunoanálisis (RIA) específico por duplicado en el Laboratorio N.° 3 de Biología de la Reproducción del Hospital Juárez de México. Se eliminaron las muestras que presentaban leucocituria, bacteriuria, hematuria o pH > 9.

En todas las pacientes se registró la edad, número de embarazos, edad gestacional en la que se realizó la medición de albúmina en orina, presión arterial, talla y peso, índice de masa corporal en esa edad gestacional, forma de resolución del embarazo, peso del producto y si presentó hipertensión arterial en algún momento del embarazo o parto.

El análisis estadístico fue la prueba de t de Student para muestras pareadas. Se consideró significativo con $p < 0,05$. Se utilizó el programa SPSS versión 10.0.

Se determinó la presencia de proteinuria mediante el cambio de color de tira reactiva en las 100 muestras de las 24 pacientes estudiadas. Esta prueba amortiguadora está impregnada con un indicador amarillo que cambia a verde en presencia de proteínas. Este cambio de color se basa en el «error de proteína» del indicador de pH y es particularmente fuerte para albúmina. Se pueden producir falsos positivos en orinas alcalinas pH > 9 con alta densidad específica, contaminadas con agentes humectantes y sustitutos de la sangre.

La presencia de una + refleja 50 mg/dL, ++ 150 mg/dL y +++ 500 mg/dL. Y se debe leer a los 60 s.

## Resultados

Se obtuvieron los datos clínicos completos de 24 mujeres cuyos embarazos se resolvieron,en el Hospital Juárez de México. La edad promedio fue de $27,83 \pm 5,91$, el número de primigestas fue de 11 y de multigestas 13. La resolución del embarazo fue de 13 partos y 11 cesáreas, todos los embarazos fueron a término, el peso de los recién nacidos fue de $2.858,12 \pm 551,90$ g, la concentración de albúmina en promedio de todas las pacientes fue de $11,26\ \mu g/mL \pm 8,17$, el índice de masa corporal del grupo de pacientes fue de $29,07 \pm 4,12\ kg/m^2/sc$ y la tensión arterial fue de $108,18 \pm 17,63$ para la sistólica y de $70,90 \pm 11,08$ mmHg para la diastólica (tabla 1). La excreción de albúmina por trimestre de embarazo fue trimestre I (n = 18) $8 \pm 8,02\ \mu g/mL$, trimestre II (n = 56) $11,62 \pm 11,43\ \mu g/mL$, trimestre III (n = 26) $13,15 \pm 11,79\ \mu g/mL$ (tabla 2).

El coeficiente de variación intraensayo (CVI) del RIA de albúmina del control I fue de 5,35% y del control II, 3,47%

De las 100 determinaciones de proteinuria por análisis visual, 11 muestras (11%) presentaron falsos positivos y un falso negativo (1%). Por lo que calculamos una sensibilidad de 80% y especificidad del 87% para detección de albuminuria en mujeres embarazadas.

**Tabla 1** Datos clínicos de las pacientes embarazadas sin trastornos hipertensivos o nefropatía

| Datos clínicos | Media ± D.E. | Número de casos |
|---|---|---|
| Edad (años) | 27,8 ± 5,9 | 24 |
| N.° de gestas | Mediana 2 | 24 |
| Primigestas | | 11 |
| Multigestas | | 13 |
| Cesárea | | 11 |
| Parto | | 13 |
| Talla (m) | 1,54 ± 0,16 | 24 |
| Peso (kg) | 68,18 ± 8,8 | 24 |
| Índice masa corporal ($m^2$/sc) | 29,07 ± 4,12 | 24 |
| Albúmina (μg/mL) | 11,26 ± 8,17 | 24 |
| Presión sistólica (mmHg) | 108,18 ± 17,6 | 24 |
| Presión diastólica (mmHg) | 70,9 ± 11,08 | 24 |
| Peso recién nacido (g) | 2.858,12 ± 551,90 | 24 |

D.E.: desviación estándar; sc: superficie corporal.

## Discusión

En el presente trabajo analizamos muestras de orina de embarazadas sin enfermedad hipertensiva durante diferentes semanas de la gestación. Se midió en una sola muestra (la primera orina de la mañana) la cantidad de albúmina que se excreta por la orina. Analizamos al final la resolución del embarazo y datos clínicos. Ninguna de estas pacientes presentó complicaciones hipertensivas durante la gestación o puerperio, en el análisis estadístico no se determinó que existieran diferencias significativas comparando entre sí los 3 trimestres. Tampoco se determinaron diferencias entre los resultados de mujeres primigestas (n = 11) con multigestas (n = 13). Consideramos que los resultados del presente trabajo informan acerca de la pérdida de albúmina por orina y pueden ser utilizados como referencia

**Tabla 2** Resultados de albuminuria y análisis estadístico por grupo de pacientes de primigestas vs. multigestas y durante los 3 trimestres del embarazo

| | Concentración de albúmina μg/mL | N | Significación estadística $p < 0,05$ |
|---|---|---|---|
| *Par 1* | | | |
| Primigestas | 10,9719 ± 5,58 | 11 | |
| Multigestas | 15,3571 ± 17,66 | 13 | 0,324 ns |
| *I trimestre* | 8,00 ± 8,02 | 18 | |
| *II trimestre* | 11,62 ± 11,43 | 56 | |
| *III trimestre* | 13,15 ± 11,79 | 26 | |
| *I trimestre vs. II trimestre* | | | 0,162 ns |
| *I trimestre vs. III trimestre* | | | 0,138 ns |
| *II trimestre vs. III trimestre* | | | 0,267 ns |

ns: no significativa.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de primigestas vs. multigestas, aunque la excreción de albúmina es mayor en multigestas, ni en los 3 trimestres de la gestación. Sin embargo, se observa un discreto aumento en la excreción de microalbuminuria conforme avanzan los 3 trimestres del embarazo en mujeres sin hipertensión arterial o nefropatía.

para compararlos cuando se estudie a la embarazada con nefropatía o hipertensión arterial asociada al embarazo, en población mexicana.

A pesar de la limitación del estudio en cuanto a la cantidad de mujeres embarazadas que se siguieron durante toda su gestación, el comportamiento mostrado de la microalbuminuria presentada nos hace reflexionar acerca de la importancia de hacer la medición en la misma paciente de esta variable a diferentes edades gestacionales y, de esta forma, determinar su comportamiento biológico a través del tiempo y cómo se modifican conforme avanza la gestación.

Adicionalmente se determinaron la sensibilidad y especificidad de las tiras reactivas para diagnosticar albuminuria mediante el análisis visual. Se consideró positivo (+) si existía cambio de color en el área determinada para concentración de albúmina en orina, el límite detectable con +1 fue de 50 mg/dL, según especificaciones del fabricante. La sensibilidad fue de 80% y la especificidad de 87%; el VP+ fue de 36% y el valor VP− de 97%; el porcentaje de falsos positivo s fue de 11% (11/100).

Por la cantidad de falsos positivos consideramos que no es recomendable el uso indiscriminado de estas tiras reactivas para el escrutinio de albuminuria. Para determinar la concentración de proteínas en orina se debe solicitar su cuantificación en orina de 24 h o la medición de esta proteína mediante RIA específico, ya que de esta forma el diagnóstico de alteración renal será más preciso y confiable para el diagnóstico de preeclampsia o alteración renal.

## Conclusión

La excreción de pequeñas cantidades de albúmina en orina durante el embarazo de mujeres sin hipertensión se confirmó mediante el presente trabajo. A pesar de que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la excreción durante los 3 trimestres, sí observamos un discreto incremento conforme avanza la gestación.

Aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa en la excreción de albumina entre embarazadas de su primera gestación comparada con multigestas, sí fue mayor en estas últimas.

La cuantificación de albuminuria durante los 3 trimestres de la gestación en una misma paciente probablemente permita pronosticar el desarrollo hipertensivo durante el embarazo, aunque el incremento no sea más alto que los valores obtenidos de mujeres embarazadas sin hipertensión.

Debido al elevado número de falsos positivos determinado por tira reactiva en cuanto a la detección de albuminuria, recomendamos utilizarlo con reserva para el diagnóstico de trastornos hipertensivos durante el embarazo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Andersen S. Proteinuria (5). En: Tratado de enfermedades renales. 2a. edición. Harcourt Brace Publisher Internacional; 1999.
2. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Soler-Khord T, Langer O. Normal values of urinary and total protein excretion pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1994;171:984–9.
3. Dubaybo BA. Microalbuminuria. Simple, inexpensive and dynamic marker of critical illness. Chest. 2001;120:1769–70.
4. Luft FC. Pre-eclapmsia and the maternal cardiovascular risk. Neprhol Dial Transplant. 2003;18:860–1.
5. Kieler H, Zettergren T, Svensson H, Dickman PW, Larsson A. Assessing urinary albumin excretion in pre-eclamptic women: Which sample to use. BJOG. 2003;110:12–7.
6. Alto WA. No need for routine glycosuria/proteinuria screen in pregnant women. J Fam Prac. 2005;11:978–84.
7. Lara Gonzalez AL, Martinez JA, Romero AJ. Microalbuminuria: Early prognostic factor of preeclampsia? Ginecol Obstet Mex. 2003;71:82–6.