



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA No3**

**“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ”**

**CENTRO MEDICO NACIONAL  
LA RAZA**

**“Utilidad diagnóstica de la relación proteína:creatinina en una muestra de orina al azar para estimar la proteinuria en 24 horas en pacientes embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo y sospecha de preeclampsia en la UMAE Hospital de Ginecoobstetricia No3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez CMN La Raza“**

**TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
ESPECIALIDAD DE RAMA EN MEDICINA MATERNO FETAL**

**P R E S E N T A :**

**DRA. JANET MENDOZA RIVERA\***

**TUTOR PRINCIPAL  
DR ALFREDO LEAÑOS MIRANDA\*\*, UNAM**

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR  
DR ARMANDO CRUZ RODRIGUEZ\*\*\* UNAM, DRA MARY FLOR DIAZ  
VELAZQUEZ\*\*\*\* UNAM, DRA ZARELA LIZBETH CHINOLLA ARELLANO\*\*\*\*\* UNAM,  
DRA GUADALUPE VELOZ MARTÍNEZ\*\*\*\*\* UNAM.**

**MEXICO, D. F. JULIO DEL 2014  
Folio F2014-3504-8 Registro 2014-3504-14**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES

\*Dra. Janet Mendoza Rivera. Médico Residente de 2do año de la especialidad de rama en Medicina Materno Fetal. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia No3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, Centro Médico Nacional, La Raza. Av Vallejo esq. Antonio Valeriano s/n Col La Raza Delg. Azcapotzalco, Tel 57245900, Ext. 23615.  
E mail: janet\_higor@yahoo.com.mx

\*\*Dr. Alfredo Leños Miranda. Investigador Titular B, Investigador Nacional Nivel 2. Unidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No 4 “Luis Castelazo Ayala”, Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva. Av. Río Magdalena 289 Col Ermita Tizapán San Ángel, Tel 56162278.  
E mail: alfredolm@yahoo.com

\*\*\*Dr. Armando Cruz Rodríguez. Jefe de departamento Medicina Materno Fetal. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia No3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, Centro Médico Nacional, La Raza. Av Vallejo esq. Antonio Valeriano s/n Col La Raza Delg. Azcapotzalco, Tel 57245900, Ext. 23615.  
E mail: armando.cruz@imss.gob.mx

\*\*\*\*Dra. Mary Flor Díaz Velázquez. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia No3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, Centro Médico Nacional, La Raza. Av Vallejo esq. Antonio Valeriano s/n Col La Raza Delg. Azcapotzalco, Tel 57245900, Ext. 23615.  
E mail: dramaryflordiaz@gmail.com

\*\*\*\*\*Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Médico Subespecialista en Biología de la Reproducción Humana. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia No3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, Centro Médico Nacional, La Raza. Av Vallejo esq. Antonio Valeriano s/n Col La Raza Delg. Azcapotzalco, Tel 57245900, Ext. 23615.  
E mail: zareliz@hotmail.com

\*\*\*\*\*Dra. Guadalupe Veloz Martínez. Jefe de División en Investigación Clínica. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia No3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, Centro Médico Nacional, La Raza. Av Vallejo esq. Antonio Valeriano s/n Col La Raza Delg. Azcapotzalco, Tel 57245900, Ext. 23615.  
E mail: maria.veloz@imss.gob.mx

**DR. ALFREDO LEAÑOS MIRANDA**

INVESTIGADOR TITULAR B. UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN MEDICINA REPRODUCTIVA UMAE HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No4 "LUIS CASTELAZO AYALA"  
ASESOR DE TESIS

**DR. ARMANDO CRUZ RODRÍGUEZ**

JEFE DE DEPARTAMENTO MEDICINA MATERNO FETAL EN UMAE HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No3 "DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ"

**DRA. MARIA GUADALUPE VELOZ MARTINEZ**

JEFE DE LA DIVISION DE INVESTIGACION EN SALUD EN UMAE HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No3 "DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ"

**DRA. VERONICA QUINTANA ROMERO**

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD EN UMAE HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No3 "DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ"

**DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ**

DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD EN UMAE HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No3 "DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ"

**DR. GILBERTO TENA ALAVEZ**

DIRECTOR TITULAR EN UMAE HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No3 "DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ"

## AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas especiales a las que me gustaría agradecer su amistad, apoyo y compañía en las diferentes etapas de mi vida. Sin importar en dónde estén o si alguna vez llegan a leer esto quiero darles las gracias por formar parte de mi, por todo lo que me han brindado y por todas sus bendiciones.

Para la mujer que me apoyó todos estos años, por su infinito amor, cariño, comprensión y apoyo. Por soportar estos años lejos de ella, por acompañarme en los buenos y malos momentos, por ayudarme a que este momento llegara. Mi madre, fiel amiga, acompañante y consejera que si no fuera por su sacrificio no estaría en estos momentos.

Mi más amplio agradecimiento a todo el personal de laboratorio, enfermería, asistentes de departamentos clínicos, médicos y residentes de la UMAE HGO No3 que estuvieron conmigo, cuyo invaluable y generoso apoyo e interés hicieron posible la realización de este proyecto.

En este párrafo quiero enfatizar mi agradecimiento infinito a una gran persona, el Dr. Alfredo Leños Miranda. Gracias por su gran apoyo y realización de este proyecto, al médico e investigador más profesional y ético que he podido conocer en mi vida, por su enorme paciencia y por su sabiduría enorme, por ese entusiasmo de compartir sus conocimientos y por esa actitud ante la vida de darnos una visión distinta de todo lo que nos rodea, por ese ánimo de cambiar el sistema por algo mucho mejor. Muchas gracias doctor por aceptarme y apoyarme en todos estos momentos, sin usted, jamás habría logrado este gran reto. Así mismo quiero agradecer a todo su equipo de investigación, en especial a la Dra. Inova Campos Galicia y a la Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano, muchas gracias por su apoyo y por haberme hecho sentir en todo momento parte de su familia.

Gracias a la vida que tengo, a mi abuela, a mi familia entera y a mis amigos que más quiero. Si no fuera por ellos mi sueño no lo habría cumplido.

Sé que este camino es solo el comienzo de una gran historia.

*Lo que hace falta es someter a las circunstancias, no someterse a ellas.*  
Horacio

**INDICE**

<b>I.</b>	<b>PRESENTACION .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>PRESENTACION DE LOS AUTORES.....</b>	<b>2</b>
<b>III.</b>	<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>4</b>
<b>IV.</b>	<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>6</b>
<b>V.</b>	<b>RESUMEN.....</b>	<b>7</b>
<b>VI.</b>	<b>MARCO TEORICO.....</b>	<b>8</b>
<b>VII.</b>	<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>16</b>
<b>VIII.</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>17</b>
<b>IX.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
<b>X.</b>	<b>HIPOTESIS.....</b>	<b>18</b>
<b>XI.</b>	<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>19</b>
	<b>a. LUGAR.....</b>	<b>19</b>
	<b>b. DISEÑO.....</b>	<b>19</b>
	<b>c. GRUPO DE ESTUDIO.....</b>	<b>19</b>
	<b>d. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....</b>	<b>19</b>
	<b>e. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....</b>	<b>20</b>
	<b>f. VARIABLES.....</b>	<b>20</b>
<b>XII.</b>	<b>DESCRIPCION Y CONSIDERACIONES GENERALES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>23</b>
<b>XIII.</b>	<b>ANALISIS DE LOS DATOS.....</b>	<b>24</b>
<b>XIV.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>25</b>
<b>XV.</b>	<b>DISCUSION.....</b>	<b>30</b>
<b>XVI.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>33</b>
<b>XVII.</b>	<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....</b>	<b>34</b>
<b>XVIII.</b>	<b>RECURSOS.....</b>	<b>34</b>
<b>XIX.</b>	<b>CONSIDERACIONES ETICAS.....</b>	<b>35</b>
<b>XX.</b>	<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO.....</b>	<b>36</b>
<b>XXI.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>37</b>
<b>XXII.</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>39</b>
<b>XXIII.</b>	<b>GLOSARIO DE TERMINOS.....</b>	<b>40</b>

**ABREVIATURAS**

<b><i>Abreviatura</i></b>	<b><i>Significado</i></b>
IC	Intervalo de confianza
ml	Mililitro
min	Minuto
Kg	Kilogramo
g	Gramo
mg	Miligramo
mcgr	Microgramo
mg/dl	Miligramo por decilitro
dL	Decilitro
mmHg	Milímetros de mercurio
S	Sensibilidad
E	Especificidad
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
TVP	Tasa de verosimilitud positiva
TVN	Tasa de verosimilitud negativa
P:C	Relación proteína:creatinina urinaria

## RESUMEN

### **Utilidad diagnóstica de la relación proteína:creatinina urinaria en una muestra de orina al azar para estimar la proteinuria en 24 horas en pacientes embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo y sospecha de preeclampsia en la UMAE Hospital de Ginecoobstetricia No3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez CMN La Raza**

**Antecedentes.** La proteinuria es un criterio importante para el diagnóstico de preeclampsia. La proteinuria en orina de 24 horas es el estándar de oro para determinar la proteinuria significativa tanto en la preeclampsia como para otras nefropatías no relacionadas al embarazo. Sin embargo, la recolección de orina de 24 horas consume tiempo y es incómoda para la paciente, además retrasa el diagnóstico por al menos 24 horas, por esto es importante determinar la utilidad de otras pruebas alternativas a la cuantificación de proteínas en orina de 24 horas que sean rápidas y exactas.

**Objetivos.** Evaluar la utilidad diagnóstica de la relación proteína:creatinina urinaria en una muestra de orina al azar para determinar la presencia de proteinuria significativa ( $\geq 300$  mg/día) de acuerdo a la excreción de proteínas en orina de 24 horas en mujeres con enfermedad hipertensiva del embarazo y sospecha de preeclampsia.

**Pacientes y Métodos.** El estudio se llevó a cabo en la UMAE Hospital De Ginecoobstetricia No3 Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez CNM La Raza. Bajo un estudio transversal comparativo para evaluar una prueba diagnóstica se estudiaron a 207 mujeres embarazadas con  $\geq 20$  semanas de gestación que cursaban con enfermedad hipertensiva del embarazo y sospecha de preeclampsia. A todas las pacientes se les recolectó orina de 24 horas para la determinación de proteinuria, al cabo de la cual y posterior a 6 horas, una muestra de orina al azar fue obtenida para determinar la relación proteína:creatinina urinaria. Mediante el uso de curvas características operantes del receptor, se determinó el mejor punto de corte de la relación proteína:creatinina urinaria para calcular su sensibilidad, especificidad, valores predictivos negativos y positivos, tasas de verosimilitud y sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95% para el diagnóstico de proteinuria significativa.

**Resultados.** En 101 mujeres (48.8%) la excreción urinaria de proteínas fue  $\geq 300$  mg/día, la mediana fue de 1,580.4 mg/día (amplitud de 312.9–27,835.2 mg/día). En 63 (62.4%) mujeres la proteinuria fue  $\geq 1$  g/día, en 36 (35.6%) mujeres  $\geq 2$  g/día y en 5 (5.0%) mujeres  $\geq 5$  g/día. La relación proteína:creatinina urinaria tuvo una correlación positiva y significativa con la proteinuria en orina de 24 horas ( $r = 0.97$ ,  $p < 0.001$ ). El punto de corte ideal de la relación proteína:creatinina urinaria fue  $\geq 0.3$  mg/mg. La sensibilidad y especificidad fueron de 97.0% (IC 95% 91.6–99.4) y 94.3% (IC 95% 88.1–97.8), respectivamente, el valor predictivo positivo y negativo fueron de 94.2% (IC 95% 88.9–97.8) y 97.1% (IC 95% 91.7–99.4), respectivamente, y la tasa de verosimilitud positiva y negativa fueron de 17.1 y 0.03, respectivamente.

**Conclusiones.** La relación proteína:creatinina urinaria en una muestra de orina al azar es una prueba confiable de proteinuria significativa ( $\geq 300$  m/día) en mujeres con enfermedad hipertensiva del embarazo. La relación proteína:creatinina urinaria puede ser usado como una alternativa al método de la recolección en orina de 24 horas.



## MARCO TEORICO

Los riñones son dos órganos situados en la cavidad retroperitoneal. La unidad funcional del riñón es la nefrona. (1) La nefrona se compone de un glomérulo y un túbulo renal. El glomérulo es una red de capilares glomerulares que surgen de una arteriola aferente. Los capilares glomerulares están rodeados por la cápsula (espacio) de Bowman que se continúa con la primera porción de la nefrona. La sangre se filtra a través de los capilares glomerulares y el ultrafiltrado se vierte en el espacio de Bowman; este es el primer paso de la formación de orina. El resto de la nefrona es una estructura tubular revestida de células epiteliales que cumplen las funciones de resorción y secreción. (1)

A medida que el flujo sanguíneo renal entra a los capilares glomerulares, una parte de esa sangre se filtra hacia el interior del espacio de Bowman. El líquido filtrado es similar al líquido de tipo intersticial y se denomina ultrafiltrado. El ultrafiltrado contiene agua y todos los solutos pequeños de la sangre, pero no proteínas ni células sanguíneas. Las fuerzas encargadas de la filtración glomerular son similares a las fuerzas de Starling. Sin embargo, hay diferencia en las características y área de superficie de la barrera capilar glomerular, lo que hace las tasas de filtración glomerular mucho más elevadas que las tasas de filtración a través de los capilares sistémicos. (1)

La tasa de filtración glomerular y las propiedades de filtrado glomerular están subordinadas a las características físicas de la pared de los capilares glomerulares. Estos factores determinan qué se filtra y cuánto se filtra hacia el interior del espacio de Bowman. Iniciando en la luz del capilar y desplazándose hacia el espacio de Bowman, la pared de los capilares glomerulares comprende tres capas: el endotelio el cual tiene poros, por donde se filtran líquido, solutos disueltos y proteínas plasmáticas, pero no son lo bastante grandes para filtrar células sanguíneas. Continúa la membrana basal que consta de dos láminas las cuales no permiten la filtración de proteínas plasmáticas y por lo tanto, constituye la barrera más significativa de los capilares glomerulares. Finalmente se encuentra el epitelio el cual forma pequeños puentes, lo cual constituye una importante barrera de filtración. (1)

Otra característica de la barrera glomerular es la presencia de glucoproteínas de carga negativa, estas cargas negativas se encuentran sobre el endotelio, la membrana basal y el epitelio. Una consecuencia de estas cargas negativas fijas es que añaden un componente electrostático a la filtración. Los solutos pequeños y con carga positiva son atraídos por las cargas negativas y son filtrados con mayor facilidad. Para solutos grandes como las proteínas del plasma, la carga afecta la filtración puesto que el diámetro molecular de estos solutos mayores es similar al diámetro de los poros y hendiduras. Por ejemplo, con pH fisiológico, las proteínas plasmáticas tienen carga negativa y presentan filtración restringida por su tamaño molecular y por las cargas negativas que revisten la barrera glomerular. En ciertas enfermedades del glomérulo, las cargas negativas sobre la barrera se suprimen y

como resultado, aumenta la filtración de proteínas plasmáticas y aparece la proteinuria. (1)

Durante el embarazo ocurren varios cambios anatómicos y fisiológicos a nivel renal. Los riñones van a aumentar ligeramente de tamaño debido fundamentalmente al aumento del flujo sanguíneo. En el 80% de las embarazadas se produce cierto grado de dilatación de la pelvis renal, cálices y uréteres, es decir, aparece un cierto grado de hidronefrosis e hidroureter. Estos cambios afectan sobre todo al riñón y uréter derechos. Esta dilatación parece ser debida, por un lado a la acción relajante de la progesterona sobre el músculo liso y por otro lado, a la propia compresión mecánica por parte del útero grávido debido sobre todo a la dextro rotación uterina. (2,3)

También se producen cambios anatómicos en la vejiga que es frecuentemente comprimida por el útero grávido. La nicturia y la polaquiuria pueden considerarse como fisiológicas durante la gestación. La nicturia es muy común, durante el día la mujer tiende a retener líquidos, agua y sodio, en forma de un mayor o menor grado de edema en las extremidades inferiores. Este líquido se va a reabsorber durante el descanso por la noche y este exceso se elimina por la orina originando la nicturia. Por otro lado, la compresión del útero sobre la vejiga hace su vaciado frecuente originando la polaquiuria fisiológica que puede ser considerada como tal en tanto no se acompañe de otros síntomas clínicos de infección del tracto urinario inferior. (3)

Uno de los cambios hemodinámicos más importante que ocurre en el embarazo normal es probablemente el que afecta al flujo sanguíneo renal efectivo. Aumenta de forma marcada desde el inicio de la gestación alcanzando un incremento del 75% sobre su valor basal pregestacional, a partir de la semana 16 de gestación y continúa aumentando hasta la semana 34 de gestación, momento en el que disminuye aproximadamente un 25% alcanzando hasta el 45% al término del embarazo. La filtración glomerular aumenta durante la gestación siendo un 50% más alta al final del primer trimestre lo que se mantiene ya hasta el final del embarazo. El aclaramiento de creatinina aumenta de 120 ml/min del estado pregestacional a 150-200 ml/min durante el primer trimestre y este aumento se mantiene hasta el final de la gestación. (3,4,5)

Como consecuencia del estado de hiperfiltración glomerular las concentraciones plasmáticas de urea, creatinina y ácido úrico van a disminuir. No obstante, las concentraciones de ácido úrico van a volver a aumentar a partir de la semana 24 (para ser casi las mismas que en la no embarazada), hasta el embarazo de término, debido a un aumento en la reabsorción aumentada y en parte a un aumento de la producción que se ha relacionado con las propiedades antioxidantes de esta molécula. (3,4,5)

Parece ser que no existen cambios en la composición de albúmina urinaria ni en general de las proteínas. Los valores normales de proteinuria en orina de 24 horas durante la gestación son de 117 mg a 260 mg. La albúmina representa una

pequeña proporción del total de proteínas siendo su media de 12 mg y de 30 mg su límite superior. Respecto a la aminoaciduria si parece existir un incremento en las concentraciones urinarias de aminoácidos durante la gestación. (3,4,5)

La proteinuria ha sido ampliamente reconocida como un signo o marcador de enfermedad renal de diferentes causas. Ésta puede ser transitoria o persistente y de acuerdo al origen puede ser glomerular o tubular, el diagnóstico de esta anomalía puede ser orientado por los hallazgos clínicos, el patrón, composición y cuantificación de la proteinuria. La proteinuria glomerular es debida a un aumento de la filtración de macromoléculas, ya sea por pérdida de electronegatividad de la membrana basal glomerular (síndrome nefrótico a lesiones mínimas) o por alteraciones estructurales (otros síndromes nefróticos y glomerulonefritis primarias y secundarias), la mayor parte de las proteinurias son transitorias y la ortostática o postural son de origen glomerular. La proteinuria tubular es el resultado de la disminución de la reabsorción de proteínas de bajo peso molecular en el túbulo proximal o del incremento de la excreción en otros segmentos tubulares. (6)

También, la evaluación del tipo de proteínas presentes en la orina puede ayudar a diferenciar las causas de proteinuria glomerular o tubular. (7)

La proteinuria en el embarazo ha sido definida como la excreción mayor de 300 mg/día. La patología más frecuente durante el embarazo causante de alteración glomerular es la preeclampsia. (8,9)

La preeclampsia es una enfermedad hipertensiva específica del embarazo con involucro multisistémico heterogéneo en el que la presentación clínica puede ser insidiosa o fulminante. Usualmente se presenta después de las 20 semanas de gestación, frecuentemente cerca del término y puede sobreponerse a algún otro desorden hipertensivo.(10,11)

Cuando se presenta antes de las 32 semanas, tiende a ser más agresiva, pues se asocia con una mortalidad materna 20 veces mayor, en comparación con la que se presenta al término de la gestación. (10,11)

La preeclampsia ocasiona 50 000 muertes maternas al año, una mujer muere cada 7 minutos según los datos proporcionados por la OMS. En México y Latinoamérica constituye la principal causa de muerte. (10,11)

De acuerdo a datos proporcionados por el INEGI entre 2006 y 2010, la tasa de morbilidad hospitalaria por hipertensión preexistente afecta principalmente a la población de 30 a 34 años. En México del 2007 al 2010 la tasa de morbilidad hospitalaria por preeclampsia afectó principalmente a las mujeres embarazadas de 20 a 24 años con tasas de 190.16, 189.95, 186.34 y 188.30 por cada 100 mil mujeres de ese grupo de edad por cada año, respectivamente. (12)

Para el 2011, las muertes por preeclampsia afectó principalmente a las mujeres de 30 a 34 años (1.9%), seguidas de las de 20 a 24 años (1.8%), mientras que por

eclampsia fallecieron 3.3 % de las embarazadas de 25 a 29 años y le siguieron las de 35 a 39 años (2.6%). (12)

Esto requiere de especial atención dado que la preeclampsia no diagnosticada puede generar complicaciones como la eclampsia, que ponen en peligro la vida de la madre y el feto. (12)

Con excepción de la hipertensión preexistente, los trastornos hipertensivos durante el embarazo son padecimientos prevenibles, las acciones de detección oportuna y autocuidado son primordiales durante el periodo gestacional. La identificación de signos de alarma deben ser identificados por la mujer embarazada, lo que permitirá buscar atención médica inmediata y realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno para evitar, controlar y prevenir las complicaciones relacionadas con la hipertensión. (12)

Los factores de riesgo asociados con mayor probabilidad de desarrollar preeclampsia son la gestación múltiple, condiciones médicas subyacentes como hipertensión arterial preexistente o presión diastólica de 90 mmHg, nefropatía preexistente o proteinuria, diabetes mellitus 1 o 2 preexistente, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, la presencia de preeclampsia en cualquier embarazo previo, edad materna mayor de 40 años e IMC de 35, los factores de riesgo asociados con menor probabilidad de desarrollar preeclampsia son primer embarazo, 10 años o más de intervalo intergenésico, antecedentes de preeclampsia en madre o hermana, presión diastólica al inicio del embarazo entre 80 a 89 mmHg y edad materna menor de 20 años. (13)

La preeclampsia se define como la aparición reciente de hipertensión y proteinuria. Sin embargo, algunas mujeres se presentan con hipertensión y daño multisistémico indicativo de una enfermedad severa en ausencia de proteinuria. Si existe ausencia de proteinuria, el diagnóstico se realiza por medio de presencia de hipertensión asociada con trombocitopenia (plaquetas menores a 100 000/microlitro), alteración de la función hepática (elevación de transaminasas el doble de la concentración normal), el desarrollo de insuficiencia renal (elevación de creatinina sérica mayor a 1.1 mg/dL o el doble de la creatinina sérica basal en ausencia de alguna enfermedad renal), edema pulmonar, o la aparición de alteraciones cerebrales o visuales. (14)

La hipertensión se define como una presión arterial sistólica igual o mayor a 140 mmHg o una presión arterial diastólica igual o mayor a 90 mmHg, o ambas. La hipertensión se considera leve siempre y cuando no se exceda de las presiones diastólicas y sistólicas de 110 mmHg y 160 mmHg respectivamente. Se recomienda que el diagnóstico de hipertensión se realice con dos determinaciones separadas 4 horas una de la otra. Sin embargo, sí en la primer toma hay cifras de severidad el diagnóstico se confirmará solo con un intervalo corto de minutos para facilitar el inicio de terapia antihipertensiva. (14)

La proteinuria se define como la excreción de proteínas totales mayor de 300 mg en 24 horas o una relación proteína/creatinina urinaria mayor de 0.3 mg/mg. La prueba con una tira cualitativa de orina mayor a 1+ sugiere proteinuria pero tiene una alta tasa de falsos positivos y falsos negativos por lo que su uso debe ser reservado para una decisión rápida. (14)

Con todos los antecedentes previamente descritos podemos observar que la preeclampsia es un padecimiento severo que es causa de una alta tasa de morbilidad y mortalidad materna por ello es imprescindible la realización de un diagnóstico certero, fácil y rápido para evitar las complicaciones derivadas de dicha patología, por tal motivo la confirmación de proteinuria significativa de una forma accesible y rápida actualmente es el punto clave para este propósito.

La validez de una prueba diagnóstica depende de su capacidad para detectar correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad que se estudia, lo que se expresa matemáticamente con los siguientes índices: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. (15)

Estos índices se obtienen a partir del análisis de una serie de pacientes a los que se les realiza una prueba diagnóstica, comparándose sus resultados con los de una prueba de superior rendimiento diagnóstico e idealmente con el estándar de oro. Los resultados obtenidos se expresan en una tabla clásica de contingencia de 2 x 2, en la cual aparecen en las columnas la presencia o ausencia de enfermedad y en las filas el resultado de la prueba evaluada. (15)

La sensibilidad se define como la probabilidad de que un individuo enfermo tenga una prueba positiva, por lo tanto indica la proporción del total de enfermos que la prueba es capaz de detectar. La especificidad es la proporción de sanos que tienen una prueba negativa, valora la utilidad de una prueba con el fin de identificar a los no enfermos. Para que una prueba sea útil debe presentar una alta sensibilidad y especificidad. (15)

El valor predictivo positivo es la probabilidad de que un individuo con un resultado positivo en la prueba tenga la enfermedad. El valor predictivo negativo es la probabilidad de que un individuo con un resultado negativo en la prueba no tenga la enfermedad. (15)

La utilidad de una prueba diagnóstica dependerá generalmente de la prevalencia de la enfermedad. (15) La mejor forma de evaluar los resultados específicos de una prueba es por medio de las tasas de verosimilitud o de probabilidad (LR). El LR de una prueba es la proporción de participantes con la condición estudiada quienes tienen una prueba positiva en comparación con participantes sin la condición estudiada pero con una prueba positiva. Una prueba de tamizaje con resultado positivo requiere LR altos para una predicción adecuada de probabilidad de enfermedad, en cambio una prueba con resultado negativo requiere un LR bajo para excluir la enfermedad. (15)

Las alteraciones a nivel renal resultantes del vasoespasmo presente en la preeclampsia dan como resultado una disminución en la tasa de filtración glomerular y en el flujo sanguíneo renal con elevación de creatinina sérica y excreción de proteínas. (16)

Las proteínas presentan una eliminación variable a lo largo del día; por ello se ha considerado clásicamente la proteinuria de 24 horas como el estándar de oro para su cuantificación. Para la determinación estándar de la proteinuria en 24 horas, la medición de la creatinina en la muestra es un importante índice de una adecuada recolección. (16)

La proteinuria significativa se define por una excreción urinaria igual o superior a 300 mg en un espécimen de 24 horas, sin embargo la necesidad de recolectar una muestra de 24 horas es la limitación principal de esta determinación, dado que dicha recolección está asociada a un importante error preanalítico y supone un retraso en el diagnóstico y posible manejo de la gestante afectada. (17)

En las guías de práctica clínica para la enfermedad renal referidas por la National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K DOQI, 2002) se refiere que en la práctica la recolección de 24 horas es difícil de realizar, y recomiendan que la tasa de excreción urinaria para albumina y proteínas totales se estime por medio de la relación albúmina o proteínas totales/ concentración de creatinina en orina al azar. Así mismo se menciona que la excreción de proteínas varía a través del día, pudiéndose encontrar una relación incrementada si se toma la primer orina de la mañana, por lo que se recomienda realizar la toma en una orina al azar al medio día. (18)

La relación proteína:creatinina urinaria es un método que acorta el tiempo para el diagnóstico de proteinuria significativa, por lo tanto contribuye a un manejo más oportuno, así como evita algunas admisiones hospitalarias innecesarias. (19)

Actualmente la relación proteína:creatinina es un parámetro ya ampliamente utilizado para la detección de proteinuria, tanto en niños como adultos, cuyo empleo es recomendado en guías internacionales. Sin embargo, su empleo en el contexto de la gestación sigue siendo controvertido, aunque su uso es reconocido por la International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy en sus recomendaciones para el diagnóstico de trastornos hipertensivos durante el embarazo, algunos estudios desaconsejan su empleo por su bajo rendimiento diagnóstico, mientras que otros apoyan su uso, fundamentalmente para la exclusión de proteinuria significativa; sin embargo, no existe unanimidad respecto a los puntos de corte que deben ser aplicados en la práctica clínica. (20, 21)

En años previos el punto de corte  $> 0.19$  era un buen predictor de proteinuria significativa con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 70%, siendo considerado como un buen reemplazo de la recolección de orina de 24 horas, un método simple, rápido y predictor de proteinuria significativa. (22,23)

Actualmente se han realizado varios estudios para establecer el mejor punto de corte, encontrándose en la literatura una larga lista de meta análisis orientados en este sentido, refiriéndose una gran discrepancia entre los puntos de corte, entre ellos se comenta el meta análisis realizado en el 2008, en el cual se incluyeron 21 estudios con un total de 1717 pacientes en el cual se evaluaron diferentes puntos de corte con un rango de 0.13 hasta 0.7, encontrando lo siguiente: la relación entre 0.13-0.15 tuvo una sensibilidad del 90-99% y una especificidad del 33-65%, una relación de 0.3 tuvo una sensibilidad de 81-98% y una especificidad de 52-99% y para una relación de 0.6-0.7 una sensibilidad del 85-87% y una especificidad del 96-97%, concluyendo que el punto de corte de 0.3 tuvo pobre sensibilidad y especificidad requiriéndose una cuantificación de 24 horas para un resultado correcto. (24)

En el 2012 se realiza un nuevo meta análisis, en el cual se incluyeron 20 estudios con 2978 pacientes embarazadas e hipertensas, concluyendo un punto de corte con un rango entre 0.13 a 0.5 con una sensibilidad del 65-89% y una especificidad de 63- 87%, sin embargo el umbral óptimo en todos estos estudios se encontró entre 0.30-0.35 optimizando la sensibilidad y especificidad. (25)

En un meta análisis realizado en el 2013 se reporta la inclusión de 24 estudios con 3186 participantes encontrando un punto de corte  $> 0.3$  con una sensibilidad de 91%, especificidad de 86.3%, LR+ de 6.7 y LR – de 0.10, siendo este punto el que tiene mayor precisión asociada a proteinuria significativa en pacientes con riesgo de preeclampsia. (26)

Recientemente el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia incluyó un estudio realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social en el cual se incluyeron 927 pacientes concluyendo un punto de corte óptimo con alto valor diagnóstico de proteinuria  $>0.3$  (mg/mg) con una sensibilidad del 98.2%, especificidad del 98.8%, con un valor predictivo positivo de 97.2%, valor predictivo negativo del 99.2%, LR+ de 79.2 y LR – de 0.02, correspondiéndose a  $> 300$  mg/24 hrs, así mismo se ha demostrado que una relación proteína:creatinina  $> 1.45$  es indicador de una proteinuria mayor a 2g/24 horas (S 100%, E 97%) y a un punto de corte  $> 3.87$  corresponde a  $> 5$  g/24 hrs (S 100%, E 98%). (27)

Sin embargo actualmente este punto de corte, aunque ya integrado como criterio de proteinuria significativa en el diagnóstico de preeclampsia de acuerdo con las nuevas guías de manejo clínico por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), aún no ha sido contemplado como criterio en las guías nacionales y las propias como el IMSS, así mismo se refiere que la relación proteína:creatinina urinaria en una muestra de orina al azar deberá ser validado localmente por cada laboratorio debido a la variabilidad en los métodos utilizados para la medición de proteinuria en cada uno de ellos, para establecer sus puntos de corte locales.

En nuestro hospital aún no se realiza este método y derivado de ello no contamos con un punto de corte establecido de acuerdo a las técnicas utilizadas por nuestro laboratorio para la determinación por medio de la relación proteína:creatinina urinaria en muestra de orina al azar para estimar la proteinuria significativa en paciente embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo y sospecha de preeclampsia. Por este motivo surge la necesidad de realizar y establecer nuestros puntos de corte locales de este método, lo que nos ayudará a acortar el tiempo para el diagnóstico de proteinuria significativa y dar un manejo más oportuno a nuestras pacientes.



## JUSTIFICACION

Los desórdenes hipertensivos del embarazo constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad materna y perinatal en el mundo. Con excepción de la hipertensión preexistente, los trastornos hipertensivos durante el embarazo son padecimientos prevenibles, las acciones de detección oportuna y autocuidado son primordiales durante el periodo gestacional.

La preeclampsia ocasiona 50 000 muertes maternas al año, una mujer muere cada 7 minutos según los datos proporcionados por la OMS. En México y Latinoamérica constituye la principal causa de muerte.

La excreción urinaria de las proteínas presentan una eliminación variable a lo largo del día; por ello se ha considerado clásicamente la proteinuria de 24 horas como el estándar de oro para su cuantificación, definiéndose como proteinuria significativa una excreción urinaria igual o superior a 300 mg en una muestra de 24 horas, sin embargo la necesidad de recolectar una muestra de 24 horas es la limitación principal de esta determinación, dado que dicha recolección está asociada a un importante error preanalítico y supone un retraso en el diagnóstico y posible manejo de la gestante afectada.

Debido a estas desventajas, actualmente ha quedado validado el uso de la relación proteína:creatinina urinaria en una muestra de orina al azar como método para la detección de proteinuria significativa durante la gestación. El punto de corte actual óptimo con alto valor diagnóstico de proteinuria significativa es  $\geq 0.3$  (mg/mg).

Sin embargo, actualmente este punto de corte, aunque ya integrado como criterio de proteinuria significativa en el diagnóstico de preeclampsia de acuerdo con las nuevas guías de manejo clínico por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, aún no ha sido contemplado como criterio en las guías nacionales y las propias como el IMSS, así mismo se refiere que la relación proteína:creatinina deberá ser validado localmente por cada laboratorio debido a la variabilidad en los métodos utilizados para la medición de proteinuria en cada uno de ellos para establecer los puntos de corte locales.

En nuestro hospital aún no se realiza este método y derivado de ello no contamos con un punto de corte establecido de acuerdo a las técnicas utilizadas por nuestro laboratorio para la determinación por medio de la relación proteína:creatinina urinaria en muestra de orina al azar para estimar la proteinuria en 24 horas en pacientes embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo y sospecha de preeclampsia. Por este motivo surgió la necesidad de realizar y establecer nuestros puntos de corte locales de este método, ayudándonos a acortar el tiempo para el diagnóstico de proteinuria significativa y dar un manejo más oportuno a nuestras pacientes.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La proteinuria es un criterio importante para el diagnóstico de preeclampsia en mujeres embarazadas que cursan con enfermedad hipertensiva del embarazo en cualquiera de sus modalidades. La cuantificación de proteínas en orina de 24 horas es el estándar de oro para determinar la proteinuria significativa, sin embargo la recolección de orina de 24 horas consume tiempo por lo que retrasa el diagnóstico y es incómoda para la paciente, especialmente en la mujer embarazada, por esto, la necesidad de evaluar otras pruebas rápidas y exactas. La relación proteína:creatinina urinaria en una muestra de orina al azar ha probado tener una excelente correlación, alta sensibilidad y especificidad para estimar la proteinuria significativa. Además, varios puntos de corte ideales se han reportado usando ya sea la relación mg/mg, mg/g, e incluso mg/ $\mu$ mol, por lo que su comparabilidad no puede hacerse ni aplicarse a otros centros hospitalarios. Idealmente cada centro debe establecer sus valores de referencia de acuerdo a sus técnicas usadas para cuantificar la proteinuria.

El propósito de esta investigación fue determinar la utilidad diagnóstica de la relación proteína:creatinina urinaria en una muestra de orina al azar para estimar la proteinuria significativa en pacientes embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo y sospecha de preeclampsia, ya que en nuestro hospital aún no se realiza este método y derivado de ello no contamos con un punto de corte establecido de acuerdo a las técnicas utilizadas por nuestro laboratorio para la determinación de proteinuria significativa, surgió la siguiente interrogante:

**¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la relación proteína:creatinina en una muestra de orina al azar para estimar la proteinuria en 24 horas en pacientes embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo y sospecha de preeclampsia en la UMAE Hospital de Ginecoobstetricia No3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez CMN La Raza?**

## **OBJETIVOS**

### **Generales**

Conocer cuál es la utilidad diagnóstica de la relación proteína:creatinina urinaria en una muestra de orina al azar para estimar la proteinuria en 24 horas en pacientes embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo y sospecha de preeclampsia en la UMAE Hospital de Gineco-obstetricia No. 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, CMN La Raza

### **Específicos**

- Determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de la relación proteína:creatinina urinaria en una muestra de orina al azar para identificar diferentes grados de proteinuria clínicamente significativos en mujeres embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo y sospecha de preeclampsia
- Evaluar si la relación proteína:creatinina urinaria en una muestra de orina al azar correlaciona con la excreción de proteínas en orina de 24 horas en mujeres embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo y sospecha de preeclampsia
- Conocer el punto de corte ideal (local) para la relación proteína:creatinina urinaria en una muestra de orina al azar

## **HIPOTESIS**

### **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

El rendimiento diagnóstico de la relación proteína:creatinina urinaria en una muestra de orina al azar para determinar la proteinuria significativa en mujeres embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo y sospecha de preeclampsia tiene una sensibilidad y especificidad mayor o igual al 90%.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Lugar de realización del estudio

El estudio se llevó a cabo en la UMAE Hospital De Ginecoobstetricia No3 Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez CNM La Raza

### Diseño de la Muestra

**Población de estudio:** Mujeres embarazadas atendidas en la unidad participante con  $\geq 20$  semanas de gestación.

**Muestra:** Mujeres embarazadas con enfermedades hipertensivas del embarazo consecutivas (muestreo no aleatorio), esto es, se tomaron a todas las gestantes consecutivas de la población de estudio, en el periodo comprendido del 1° Febrero del 2014 al 30 de Abril de 2014.

### Tamaño de la Muestra

En la unidad de estudio se atienden un gran número de pacientes al año con enfermedades hipertensivas del embarazo. El cálculo para el tamaño de muestra para alcanzar los objetivos fue como sigue:

Como se espera que la prueba tenga una sensibilidad y especificidad igual o mayor al 90%, usando el paquete computacional Epi-Info versión 6 para un estudio de encuesta, considerando una población potencial de 200 mujeres, un valor de sensibilidad o especificidad peor aceptable de 80% y un IC 99% se requirieron de 66 pacientes sin proteinuria significativa y 66 con proteinuria significativa.

### Tipo de estudio

- Por el control de la maniobra experimental por el investigador: Observacional.
- Por la captación de la información: Prospectivo.
- Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal.
- Por la dirección del análisis: Sin dirección.
- Por la ceguedad en la aplicación y evaluación de las maniobras: Ciego.

### Diseño de investigación

Estudio Transversal comparativo para evaluar una prueba diagnóstica.

## **Criterios de selección**

### ***Criterios de inclusión:***

Mujeres embarazadas de cualquier edad con enfermedad hipertensiva del embarazo.

Embarazo  $\geq 20$  semanas de gestación.

Aceptar colaborar en el estudio.

### ***Criterios de exclusión:***

Pacientes con infección de vías urinarias bajas.

Pacientes con presencia de ruptura prematura de membranas.

### ***Criterios de eliminación:***

No haberse obtenido en forma completa la información clínica y los resultados de las pruebas de laboratorio.

Contaminación con sangre de la muestra de orina.

## **Definición de las variables**

### ***1. Proteinuria significativa (Estándar de Oro).***

- Definición operativa. Se considera proteinuria significativa en el embarazo a una excreción de proteínas igual o mayor a 300 mg en 24 horas. La cuantificación de la proteinuria se realiza por el método de Bradford.

- Escala de medición: Continua.

- Categoría de las variables: mg en 24 horas.

### ***2. Relación proteína:creatinina urinaria en una muestra al azar.***

- Definición operativa. Es el resultado de dividir la concentración de proteínas en orina en mg/dL entre la concentración de creatinina urinaria en mg/dL. La relación puede ir de 0 hasta infinito. La determinación de proteínas se realiza con el método de Bradford y la cuantificación de creatinina por el método colorimétrico de Jaffé. Por medio de curvas características operantes del receptor (COR) se determinará el mejor punto de corte para esta prueba.

- Escala de medición: Continua.

- Categoría de las variables: mg proteínas/mg creatinina

**Nota:** La muestra de orina al azar a la que se le determinó la relación proteína:creatinina se recolectó al terminar la recolección de orina de 24 horas. El lapso de tiempo entre la toma de la muestra de orina al azar y el inicio o el término de la recolección de orina de 24 horas nunca fue mayor a 6 horas.

Se consideró como inadecuada la recolección de orina de 24 horas si la excreción urinaria de creatinina fue menor a la concentración esperada de acuerdo a la fórmula de Cockcroft-Gault que evalúa la excreción esperada de creatinina en 24 horas:  $[(140 - \text{Edad en años})(\text{peso en Kg})] \times 0.85/5000 = \text{g}/24 \text{ horas}$ .

Para fines de nuestro estudio, una concentración de creatinina urinaria mayor o menor al 20% de lo esperado (sobre-recolección o sub-recolección) se excluyeron del análisis por considerarse inadecuada la recolección de orina de 24 horas.

## **Variables de clasificación**

***Enfermedad hipertensiva del embarazo.*** La enfermedad hipertensiva se clasifica en cuatro categorías de acuerdo a los criterios del American College of Obstetricians and Gynecologist (14)

1. Preeclampsia-eclampsia: enfermedad hipertensiva específica del embarazo, ocurre después de las 20 semanas de gestación, más frecuentemente cerca del término. Se define como la presencia de hipertensión y proteinuria de nuevo inicio. Sin embargo algunas mujeres presentan hipertensión y daño multisistémico en ausencia de proteinuria. En ausencia de proteinuria la preeclampsia se diagnostica con la presencia de hipertensión en asociación con trombocitopenia (plaquetas menores a 100 000/microlitro), alteración de la función hepática (elevación de transaminasas el doble de la concentración normal), el desarrollo de insuficiencia renal (elevación de creatinina sérica mayor a 1.1 mg/dL o el doble de la creatinina sérica basal en ausencia de alguna enfermedad renal), edema pulmonar, o la aparición de alteraciones cerebrales o visuales.

La hipertensión se define como una presión arterial sistólica igual o mayor a 140 mmHg o una presión arterial diastólica igual o mayor a 90 mmHg, o ambas. La hipertensión se considera leve siempre y cuando no se exceda de las presiones diastólicas y sistólicas de 110 mmHg y 160 mmHg respectivamente. Se recomienda que el diagnóstico de hipertensión se realice con dos determinaciones separadas 4 horas una de la otra. Sin embargo, si en la primer toma hay cifras de severidad el diagnóstico se confirmará solo con un intervalo corto de minutos para facilitar el inicio de terapia antihipertensiva.

La proteinuria se define como la excreción de proteínas totales mayor de 300 mg en 24 horas o una relación proteína:creatinina urinaria mayor de 0.3 mg/mg. La prueba con una tira cualitativa de orina mayor a 1+ sugiere proteinuria pero tiene una alta tasa de falsos positivos y falsos negativos por lo que su uso debe ser reservado para una decisión rápida.

La eclampsia es la fase convulsiva del orden y es la manifestación más severa de la enfermedad. Frecuentemente se precede de eventos premonitorios tales como cefalea severa e hiperreflexia, pero puede ocurrir en ausencia de signos o síntomas de alarma.

Actualmente se considera que la clasificación de preeclampsia leve o severa deberá eliminarse y se recomienda que el término de preeclampsia leve debe ser reemplazado por preeclampsia sin datos de severidad.

2. Hipertensión crónica ( de cualquier causa): se define como elevación de la presión arterial previa a la concepción o que es detectada antes de las 20 semanas de gestación y que se normaliza en el puerperio.
3. Hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada: presencia de hipertensión antes de las 20 semanas que desarrolla proteinuria posterior a las 20 semanas de gestación con alguno de los siguientes criterios: 1) exacerbación de la hipertensión o necesidad de incrementar dosis de antihipertensivos para un adecuado control; 2) manifestaciones repentinas de otros signos o síntomas, tales como incremento de enzimas hepáticas; 3) disminución de niveles plaquetarios menores a 100 000/microlitro; 4) dolor en cuadrante superior derecho o cefalea severa; 5) desarrollo de congestión pulmonar o edema; 6) desarrollo de insuficiencia renal ( elevación del nivel de creatinina al doble de su valor o creatinina mayor a 1.1 mg/dl sin otra enfermedad renal); y 7) incremento repentino, sustancial y sostenido de excreción de proteínas.

La sola presencia de una elevación de la presión arterial igual o mayor de 160/110 mmHg y proteinuria se considera como preeclampsia sobreagregada.

4. Hipertensión gestacional: se caracteriza por elevación reciente de la presión arterial después de las 20 semanas de gestación, frecuentemente cerca del término en ausencia de proteinuria. La falta de normalización de la presión arterial en el puerperio requiere el cambio de diagnóstico a hipertensión crónica.

## DESCRIPCIÓN Y CONSIDERACIONES GENERALES DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecoobstetricia No 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, CMN La Raza.

Se incluyeron a todas las mujeres ingresadas al servicio de perinatología de la institución con diagnóstico de embarazo igual o mayor a 20 semanas de gestación con hipertensión gestacional previa o de reciente inicio con sospecha de preeclampsia, o que cursaban con hipertensión crónica y sospecha de preeclampsia sobreagregada.

Se obtuvo una carta de consentimiento informado firmada por todas las pacientes en estudio aceptando su inclusión al estudio.

Una vez que la paciente aceptó participar en el estudio se recolectó la orina por un intervalo de 24 horas, al cabo del cual la orina se homogenizó y se cuantificó el volumen total en 24 horas y se tomó una alícuota de 5 ml y fue centrifugada, se obtuvo la información clínica de las variables a estudiar y en forma conjunta se obtuvo una muestra de sangre (para determinación de creatinina sérica). En las 6 horas siguientes de haber recolectado la orina de 24 horas se tomó otra muestra de 5 ml de orina para la determinación de la relación proteína:creatinina urinaria. Las muestras se mantuvieron a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta que se realizaron todas las determinaciones anteriores.

La determinación de proteínas se realizó con el método de Bradford y la cuantificación de creatinina por el método colorimétrico de Jaffé. Las determinaciones se realizaron tanto en la orina de 24 horas como en la orina al azar para su posterior análisis.

La proteína urinaria fue medida por el método de Bradford (Bio-Rad Protein Assay Kit) usando albúmina sérica bovina (ASB) como calibrador. Se ejecutó el ensayo manualmente siguiendo las recomendaciones realizadas por el fabricante. Se utilizó una placa prefabricada de 96 pozos, a la cual se colocó la proteína (ASB a razón de 0, 1, 2, 3 y 4 microgramos aforados a 10 microlitros de solución salina en cada pozo) como calibrador, en el resto de los pozos se colocaron 10 microlitros de las muestras de orina las cuales fueron mezcladas con 200 microlitros del reactivo de Bradford diluido con agua bidestilada 1:5, después de 5 minutos, se realizaron las mediciones utilizando un lector de placas de ELISA con un filtro de 595 nm (Emax, Molecular Devices).

La creatinina urinaria fue medida por la reacción cinética de Jaffé modificada, en una placa de 96 pozos con un filtro de absorbancia de 490nm.

La relación proteína:creatinina urinaria se obtuvo mediante la división de la concentración de proteína urinaria entre la concentración de creatinina urinaria, ambas expresadas en mg/dL.



Una vez obtenida la información clínica y resultados de laboratorio, se procedió a la etapa de análisis.

## **ANÁLISIS DE LOS DATOS**

El análisis de los datos consistió de las siguientes etapas:

**1. Análisis inicial.** Se procedió a analizar la distribución de las frecuencias de las diferentes variables consideradas en el estudio, utilizando para ello las medidas de resumen apropiadas a cada variable de acuerdo al nivel de medición y tipo de distribución. La consistencia en la medición de los ensayos se realizó mediante el coeficiente de variación. Se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS 22 (SPSS Inc) y MedCal 7.2 (MedCalc Software).

**2. Otros Análisis.** Una vez determinados los parámetros a estudiar se construyeron curvas características operantes del receptor para la relación proteína:creatinina urinaria, con ellas se determinó el mejor punto de corte y el área bajo la curva se calculó usando el método de Hanley McNeil. Con base al mejor punto de corte se determinó su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, exactitud de cada prueba y tasas de probabilidad, así como también los IC 95% de cada valor.

El nivel de significancia estadística en todos los casos fue una  $p < 0.05$  bimarginal para una hipótesis nula.

Hipótesis nula: La relación proteína:creatinina urinaria tiene una sensibilidad y especificidad menor al 50% para el diagnóstico de proteinuria significativa.

La correlación entre la relación proteína:creatinina urinaria y la excreción de proteínas en orina de 24 horas fue calculada con el coeficiente de correlación de Pearson.

## RESULTADOS

### Descripción general

Se estudiaron un total de 207 mujeres embarazadas con enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo y sospecha de preeclampsia admitidas al Servicio de Perinatología para su evaluación. En 102 (49.35) pacientes se presentaron con hipertensión arterial de novo después de las 20 semanas de gestación y en 105 (50.7%) con hipertensión arterial crónica. De acuerdo a la fórmula de Cockcroft-Gault todas las muestras de orina de 24 horas fueron consideradas adecuadas.

En 101 mujeres (48.8 %) se detectó proteinuria significativa ( $\geq 300$  mg/24 horas). De las 102 pacientes con hipertensión arterial de novo después de las 20 semanas de gestación, en 53 de ellas (52.5%) se les encontró proteinuria significativa, mientras que en las 105 pacientes que cursaban con diagnóstico previo de hipertensión arterial crónica, en 48 de ellas (45.7%) presentaron proteinuria significativa. Dieciséis (15.2%) pacientes con hipertensión arterial crónica y proteinuria significativa tenían el diagnóstico de enfermedad renal crónica (incluyendo dos pacientes con trasplante renal de donador vivo relacionado y dos en tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodiálisis).

La mediana de la excreción de proteínas en orina de 24 horas en las pacientes con proteinuria significativa fue de 1,580.4 mg/24 horas (amplitud 312.9 – 27,835.2). En 63 (62.4%) pacientes la proteinuria fue  $\geq 1$ g/24 horas, en 36 (35.6%) mujeres  $\geq 2$  g/24 horas y en 5 (5.0%) fue  $\geq 5$  g/24 horas.

Las variables clínicas y de laboratorio se muestran en la Tabla 1. La edad media de las pacientes sin proteinuria fue de  $32.1 \pm 6.3$  años, mientras que para el grupo con proteinuria fue de  $29.5 \pm 5.9$  años ( $p=0.002$ ), la edad gestacional para el grupo sin proteinuria fue de  $30.7 \pm 5.2$  semanas y para el grupo con proteinuria de  $29.3 \pm 4.6$  semanas ( $p=0.04$ ). El índice de masa corporal fue significativamente mayor en las pacientes sin proteinuria significativa en comparación a las pacientes con proteinuria significativa ( $32.3 \pm 5.5$  vs.  $29.7 \pm 4.9$ ,  $p<0.001$ ). La frecuencia de primigestas fue significativamente mayor en las pacientes con proteinuria significativa (50.5% vs. 32.1%, respectivamente ( $p=0.01$ )).

En comparación a las pacientes sin proteinuria significativa, las pacientes con proteinuria significativa tuvieron una mediana de creatinina sérica y una excreción de proteinuria en 24 horas significativamente mayor ( $p<0.001$ ), mientras que la depuración de creatinina fue significativamente menor ( $p<0.001$ ).

### Correlación entre la relación proteína:creatinina urinaria y la excreción de proteínas en orina de 24 horas

Como se muestra en la Figura 1, se observó una correlación positiva y significativa entre la excreción de proteínas en orina de 24 horas y la relación

proteína:creatinina urinaria en una muestra de orina al azar ( $r=0.97$ ,  $p<0.001$ ,  $R^2=0.94$ ).

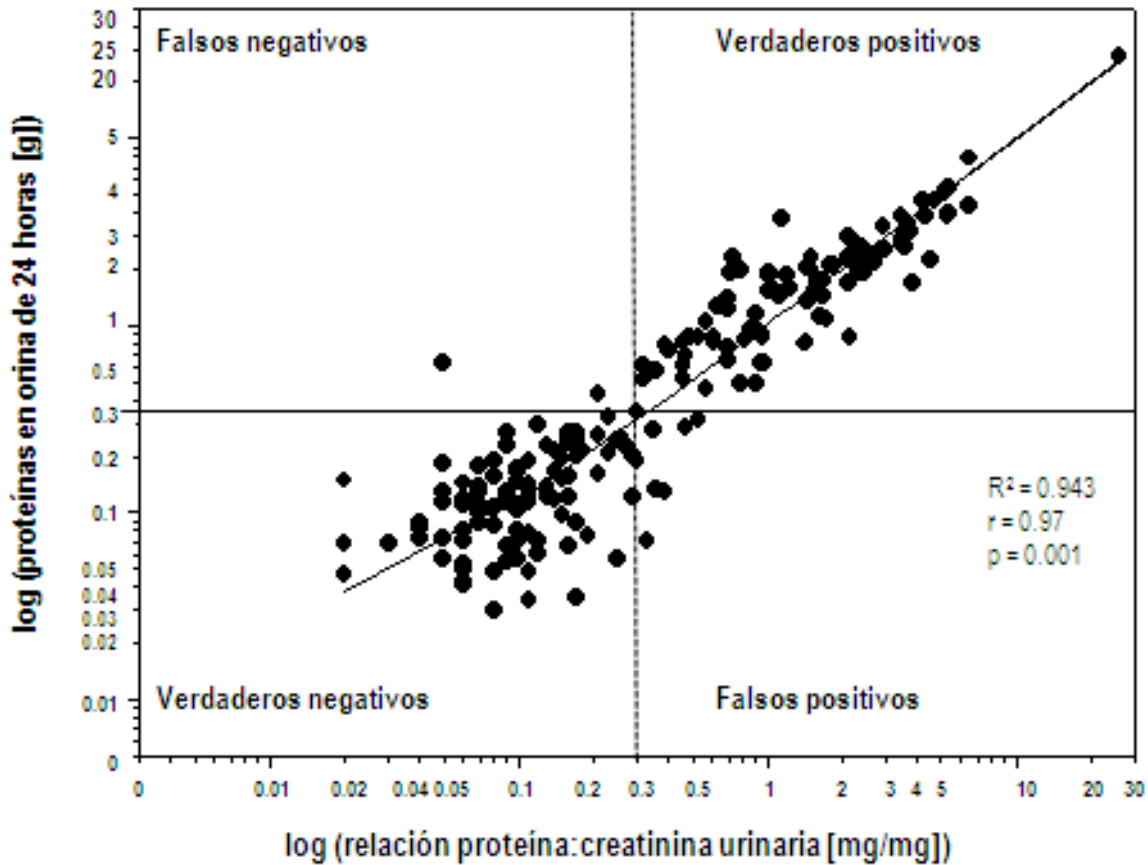
### Rendimiento diagnóstico de la relación proteína:creatinina urinaria en la detección de proteinuria significativa

El área bajo la curva características operantes del receptor fue de 0.99 (IC 95% 0.96–1.0,  $p<0.001$ ) (Figura 2, Tabla 2). El punto de corte ideal fue  $\geq 0.30$  m/mg; a este punto de corte se obtuvo una sensibilidad de 97.0% (IC 95% 91.6 – 99.4), especificidad de 94.3% (IC 95% 88.1 – 97.9), valor predictivo positivo y negativo de 94.2% (IC 95% 88.9 – 97.8) y 97.1% (IC 95% 91.7 – 99.4), respectivamente. La tasa de verosimilitud positiva y negativa fueron de 17.14 (IC 95% 7.90 – 37.3) y 0.03 (IC 95% 0.01 – 0.10), respectivamente (Tabla 2).

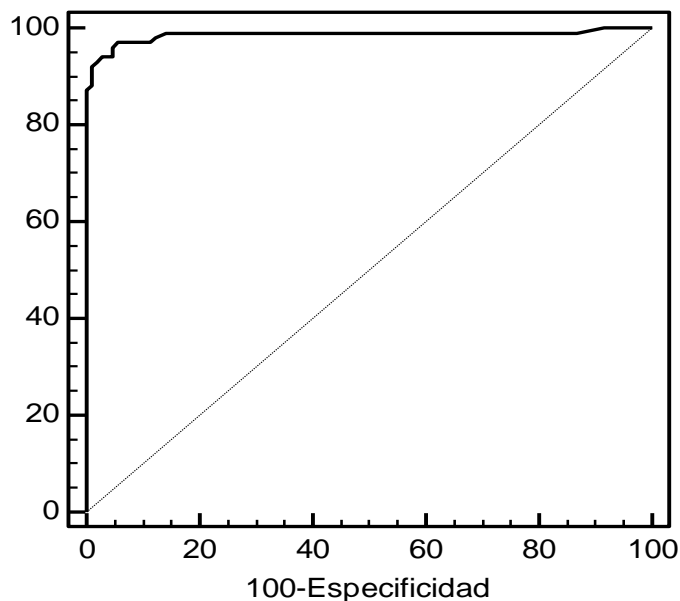
**Tabla 1.** Variables clínicas y de laboratorio de las pacientes incluidas y su comparación entre las mujeres con y sin proteinuria significativa.

Variable	Proteinuria significativa		Valor de p
	Si (n=101)	No (n=106)	
Edad, media $\pm$ DE	29.5 $\pm$ 5.9	32.1 $\pm$ 6.3	0.002
SDG, media $\pm$ DE	29.3 $\pm$ 4.6	30.7 $\pm$ 5.2	0.04
IMC, media $\pm$ DE	29.7 $\pm$ 4.9	32.3 $\pm$ 5.5	<0.001
Primigestas, n (%)	51 (50.5)	34 (32.1)	0.01
Embarazo múltiple, n (%)	8 (7.9)	6 (5.7)	0.52
Creatinina sérica, mediana (amplitud)	0.87 (0.40-8.00)	0.60 (0.30-2.70)	<0.001
Depuración de creatinina, media $\pm$ DE	94.8 $\pm$ 49	150 $\pm$ 61	<0.001
Proteinuria en 24 hrs., mediana (amplitud)	1,580.4 (312.9-27,835.2)	117.9 (4.3 – 290.3)	<0.001
Relación P:C Azar	1.41 (0.05-25.93)	0.10 (0.02-0.47)	<0.001

DE = Desviación estándar. SDG = Semanas de gestación. IMC = Índice de Masa Corporal



**Figura 1.** Relación entre la excreción de proteínas en orina de 24 horas y la relación proteína:creatinina urinaria en 207 mujeres embarazadas y con enfermedad hipertensiva del embarazo y sospecha de preeclampsia. La línea horizontal delimita la proteinuria significativa (300 mg/24 horas) y la línea vertical delimita el punto de corte 0.3 de la relación proteína:creatinina urinaria.



**Figura 2.** Curvas características operantes del receptor de la relación proteína:creatinina urinaria en una muestra de orina al azar y la excreción de proteínas en orina de 24 horas.

**Tabla 2.** Curvas características operantes del receptor de la relación proteína:creatinina urinaria para el diagnóstico de diferentes magnitudes de proteinuria en 24 horas.

Proteinuria de 24 horas	Punto de corte Relación P:C urinaria	Área bajo la curva	IC 95%	Valor p
≥ 300 mg	≥0.30	0.986	0.96 - 1	< 0.001
≥ 500 mg	≥0.31	0.98	0.95 - 1	< 0.001
≥ 1,000 mg	≥0.61	0.98	0.95 - 1	< 0.001
≥ 2,000 mg	≥1.46	0.98	0.95 - 1	< 0.001
≥ 5,000 mg	≥4.7	0.99	0.97 - 1	< 0.001

En adición, también evaluamos la utilidad de la relación proteína:creatinina urinaria para la detección de diferentes magnitudes de proteinuria en 24 horas. En la Tabla 2 y 3, se muestran las áreas bajo la curva, los puntos de corte y la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y positivos, así como tasas de verosimilitud de la relación proteína:creatinina urinaria para la detección de ≥500 mg/día, ≥1 g/día, ≥2 g/día y ≥5 g/día.

#### **Utilidad diagnóstica de la relación proteína:creatinina urinaria**

El punto de corte ideal para la prueba fue obtenido de la curva COR, el cual fue de ≥ 0.30, en base a este punto de corte, se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos y tasas de verosimilitud, los cuales se muestran en la tabla 3.

El rendimiento global de la prueba fue buena, la cual tiene una baja tasa de falsos positivos y de falsos negativos, presentando una sensibilidad del 97.03%, una especificidad del 94.3 %, valor predictivo positivo del 94.2 % y un valor predictivo negativo del 97.09%. La tasa de probabilidad positiva fue de 17.14 y la negativa de 0.031, presentándose así como una prueba con gran utilidad diagnóstica para la determinación de proteinuria significativa en pacientes que cursan con enfermedad hipertensiva del embarazo y sospecha de preeclampsia.

#### **Utilidad de la relación proteína:creatinina como indicador de diferentes magnitudes de proteinuria en 24 horas**

Los puntos de corte ideales a cada intensidad de proteinuria y sus respectivos valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, y tasas de probabilidad positiva y negativa se muestran en la tabla 3.

A todos los espectros de proteinuria en 24 horas, sus respectivos puntos de corte tuvieron una sensibilidad mayor al 94 % y una especificidad mayor al 87.4%.

**Tabla 3.** Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y tasa de verosimilitud positiva y negativa a diferentes puntos de corte ideal de la relación proteína:creatinina urinaria para el diagnóstico de proteinuria significativa y sus diferentes intensidades.

<b>Proteinuria de 24 horas</b>	<b>Punto de corte</b>	<b>Sensibilidad % (IC 95%)</b>	<b>Especificidad % (IC 95%)</b>	<b>VPP % (IC 95%)</b>	<b>VPN % (IC 95%)</b>	<b>TVP (IC 95%)</b>	<b>TVN (IC 95%)</b>
≥ 300 mg	≥0.30	97.03 (91.6-99.4)	94.34 (88.1-97.9)	94.23 (88.9-97.8)	97.09 (91.7-99.4)	17.14 (7.9-37.3)	0.03 (0.01-0.10)
≥ 500 mg	≥0.31	98.9 (94.2-99.8)	93.8 (87.7-97.5)	93 (86.1-97.1)	99.1 (94.9-99.1)	16 (7.8-32.7)	0.01 (0.00-0.08)
≥ 1,000 mg	≥0.61	98.4 (91.6-99.7)	87.4 (80.8 - 92.4)	77.8 (67 – 86.2)	99.2 (95.6 -99.8)	7.8 (5.0 -12.06)	0.02 (0.0 - 0.13)
≥ 2,000 mg	≥1.46	94.74 (82.2-99.2)	92.9 (87.9-96.3)	75 (60.4-86.4)	98.7 (95.5-99.8)	13.34 (7.7-23.14)	0.06 (0.01- 0.22)
≥ 5,000 mg	≥4.7	100 (48-100)	98.02 (95-99.5)	55.56 (21.4- 86)	100 (98.14-100)	50.50 (19 -133.2)	0.00

IC 95% = Intervalo de confianza al 95%. VPP = Valor predictivo positivo. VPN = Valor predictivo negativo. TVP = Tasa de verosimilitud o probabilidad positiva. TVN = Tasa de verosimilitud o probabilidad negativa.

## DISCUSION

La preeclampsia es una enfermedad específica del embarazo con involucro multisistémico, su presentación clínica puede ser insidiosa o fulminante y permanece como un problema de salud pública en nuestro país y en todo el mundo. Usualmente se presenta después de las 20 semanas de gestación, frecuentemente cerca del término y puede sobreponerse a algún otro desorden hipertensivo. Cuando se presenta antes de las 32 semanas, tiende a ser más agresiva, pues se asocia con una mortalidad materna 20 veces mayor, en comparación con la que se presenta al término de la gestación.

La patología más frecuente durante el embarazo causante de alteración glomerular con proteinuria es la preeclampsia. La proteinuria anormal o significativa en el embarazo se define como una excreción mayor de 300 mg/día. La cuantificación de la proteinuria es uno de los procedimientos rutinarios más frecuentes en el laboratorio. Este estudio es obligatorio en la evaluación de mujeres con desórdenes hipertensivos del embarazo y es necesario en muchos casos para establecer el diagnóstico de preeclampsia. Si bien la presencia de proteinuria significativa no es un criterio obligatorio para el diagnóstico de preeclampsia en algunas mujeres (en menos del 15% de todas las pacientes con preeclampsia) de acuerdo a las nuevas guías para el diagnóstico y manejo de la preeclampsia del ACOG (14), sigue manteniéndose como un criterio necesario en la mayoría de las pacientes para el diagnóstico de preeclampsia, por lo que aún es importante la evaluación de la proteinuria en el diagnóstico de la preeclampsia.

La cuantificación de proteínas en una recolección de orina de 24 horas es considerado el estándar de oro para determinar la presencia de proteinuria significativa en el embarazo (16). Sin embargo, la recolección de orina de 24 horas es incómoda, consume tiempo y está sujeta a errores debido a una inadecuada recolección, especialmente en las mujeres embarazadas. Además, también puede no ser posible completar la recolección cuando el parto ocurre o se interrumpe el embarazo, ocasionando diagnósticos no sustentados de preeclampsia; a este respecto, se ha reportado que menos de la mitad de las pacientes hospitalizadas con diagnóstico de preeclampsia cuentan con una recolección de orina de 24 horas (18).

Para la evaluación de una prueba diagnóstica, las siguientes consideraciones son importantes: a) el estándar de oro debe proporcionar la más estrecha aproximación al verdadero estado del desorden bajo estudio, b) tomar en cuenta el espectro clínico de la enfermedad bajo estudio (incluyendo sujetos con baja probabilidad a priori de tener el desorden, c) la necesidad de realizar mediciones ciegas, y d) determinar el mejor punto de corte de la prueba para disminuir al máximo tanto los resultados falsos positivos como de los falsos negativos (15). Todos estos puntos son fundamentales para determinar la utilidad diagnóstica de una prueba.

Aunque varios métodos pueden ser aplicados para determinar la excreción urinaria total de proteínas, no existe un método que pueda ser considerado mejor que los demás. La técnica con azul de Coomassie brillante (método de Bradford) cuando es calibrado con estándares de albúmina, es un método sensible y confiable que ofrece muchas ventajas como una prueba de rutina para la cuantificación de proteínas en orina (14). En adición, en la ausencia de un calibrador de proteínas aplicables a la amplia variedad de proteínas urinarias que son excretadas, la albúmina más que una mezcla de proteínas ha sido recomendado como calibrador debido a que la albúmina es la primera proteína en incrementarse en la orina y la principal proteína excretada en muchos desórdenes glomerulares, incluyendo la endoteliosis glomerular (hallazgo histopatológico del daño renal en la preeclampsia). En el presente estudio, nosotros garantizamos la adecuada recolección de orina de 24 horas al excluir aquellas muestras en las cuales la medición de la excreción urinaria de creatinina no fue la esperada (esto es, muestras con inadecuada recolección). En la base de una adecuada recolección de orina de 24 horas y el método de Bradford (como un método adecuado) para medir proteinuria, consideramos que la posibilidad de una mala clasificación de una muestra de orina de una mujer embarazada como positiva o negativa para proteinuria significativa debe ser mínima.

Consistente con estudios previos (22–27) nuestros resultados demostraron una fuerte correlación entre la proteinuria de 24 horas y la relación proteína:creatinina urinaria en mujeres embarazadas. El análisis de la curva COR mostró un área bajo la curva de 0.986, indicando que la relación proteína:creatinina urinaria es lo suficientemente exacta tanto para detectar o descartar la proteinuria significativa en mujeres embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo. A un punto de corte ideal  $\geq 0.30$  mg/mg, se obtuvo un alto desempeño diagnóstico con una sensibilidad del 97.0% y especificidad del 94.3%, así como un alto valor predictivo positivo y negativo de 94.2 % y 97.1%, respectivamente.

Dada la variabilidad en los métodos de laboratorio usados para medir la proteinuria en los diferentes estudios, así como de diferentes puntos de corte y las diferentes unidades de la relación proteína:creatinina reportados, hace que no se puedan comparar válidamente dichos estudios. Sin embargo, nuestro punto de corte ideal fue igual al reportado previamente en un grupo grande de pacientes (17) y que en los nuevos criterios del ACOG lo proponen para el diagnóstico de proteinuria significativa para el diagnóstico de preeclampsia (14). A este respecto, recientemente la Coordinación de Investigación en Salud del IMSS, emitió una carta de postura en donde se aconseja la relación proteína:creatinina urinaria como la prueba de elección para mejorar la atención de la mujer embarazada con enfermedad hipertensiva del embarazo (20) en base a los resultados obtenidos por un estudio realizado en el propio IMSS (17).

En el presente estudio, también encontramos que la relación proteína:creatinina en una muestra de orina al azar presenta un alto desempeño diagnóstico como indicador de proteinuria a diferentes intensidades que son clínicamente relevantes ( $\geq 500$  mg/día,  $\geq 1$  g/día,  $\geq 2$  g/día y  $\geq 5$  g/día) con sensibilidades  $\geq 94.7\%$  y



especificidades  $\geq 87.4\%$ , indicando que la relación proteína:creatinina urinaria no solo es una prueba adecuada para el diagnóstico de proteinuria significativa, sino también de la magnitud de la misma en 24 horas.

En conclusión, la determinación de la relación proteína:creatinina urinaria en una muestra de orina al azar tiene una excelente estimación de la proteinuria de 24 horas en mujeres embarazadas y puede reemplazar la recolección de orina de 24 horas. Además, la relación proteína:creatinina urinaria es un método que acorta el tiempo para el diagnóstico de proteinuria significativa, por lo tanto tiene el potencial de contribuir a un manejo más oportuno, así como a evitar algunas admisiones hospitalarias innecesarias. La validez de nuestras conclusiones está basada en la fortaleza de los métodos utilizados, la población fue clínicamente apropiada y en quienes la indicación de la cuantificación de la excreción urinaria de proteínas está más que bien justificado.

## CONCLUSIONES

La relación proteína:creatinina urinaria en una muestra de orina al azar es suficientemente exacta para detectar proteinuria significativa en mujeres embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo y sospecha de preeclampsia.

El punto de corte ideal para la prueba fue de  $\geq 0.30$  mg/mg, coincidiendo con los reportes de la literatura actual y con los nuevos criterios del ACOG para el diagnóstico de la preeclampsia.

El rendimiento global de la prueba fue buena, la cual tiene una baja tasa de falsos positivos y de falsos negativos, presentando una sensibilidad del 97.0%, especificidad del 94.3%, valor predictivo positivo del 94.2% y un valor predictivo negativo del 97.1%. La tasa de probabilidad positiva fue de 17.14 y la negativa de 0.031.

La relación proteína:creatinina urinaria es una prueba que puede reemplazar razonablemente al método de la recolección de orina de 24 horas.

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

ACTIVIDAD	ENE 2014	FEB 2014	MAR 2014	ABR 2014	MAY 2014	JUNIO 2014
Búsqueda de bibliografía y elaboración de protocolo						
Solicitud de registro y presentación del proyecto						
Recolección de datos						
Análisis de los resultados						
Entrega de tesis impresa						

**RECURSOS****Recursos humanos**

Se contó con dos investigadores responsables y cuatro colaboradores, que se encargaron de realizar el protocolo y búsqueda de la información de las pacientes.

**Recursos materiales**

Se contó con los recursos necesarios para realizar el proyecto.

**Recursos financieros**

No se requirió financiamiento, los gastos que pudiera generar el estudio corrieron a cargo de los investigadores.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

Los procedimientos propuestos estuvieron de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

Se firmó el consentimiento informado por parte de la paciente.

Se garantizó confidencialidad en la información obtenida y en la identidad del paciente. El proyecto de la investigación será sometido a la revisión de un Comité de Investigación

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

**UMAE HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA No3 DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ CNM  
LA RAZA**

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

- I. Se me ha explicado que probablemente mi embarazo se haya complicado con preeclampsia y que se me propone participar en el proyecto para estudiar un método diagnóstico para la misma, como una posible alternativa para mi padecimiento.
- II. Se me ha informado que se tomará 1 muestra de sangre de 10 ml en total, una muestra de orina, e iniciaré la recolección de toda la orina por un tiempo de 24 horas y se me practicarán mediciones corporales y de presión arterial que son totalmente inofensivas.
- III. Se me explicó que la toma de sangre será de 10 ml (con una jeringa grande) y que puede dar como resultado moretones, sangrados e infección, estos se resolverán con las indicaciones del médico en término de una o 2 semanas.
- IV. Los resultados de este estudio ayudarán a determinar el diagnóstico y dar un tratamiento oportuno de la enfermedad en mi caso y el de otros pacientes.
- V. Se me ha asegurado que puedo preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio y mi participación.
- VI. Se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte mi atención de parte del médico o del hospital.
- VII. Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad.
- VIII. En caso de que presente algún malestar debido al manejo al que estoy sometida, se me brindará lo oportunidad de cambiar a otro o en su caso abandonar el estudio y así poder recibir la mejor alternativa para mi tratamiento.
- IX. Los estudios de laboratorio que se practicarán serán cubiertos por el laboratorio de la institución y no tendrán ningún costo.

Con fecha \_\_\_\_\_, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado: “ **Utilidad diagnóstica de la relación Proteína:Creatinina urinaria en una muestra de orina al azar para estimar la proteinuria en 24 horas en pacientes embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo y sospecha de preeclampsia en la UMAE Hospital de Ginecoobstetricia No3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez CMN La Raza** “

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente o responsable legal

\_\_\_\_\_  
Nombre, y firma del testigo 1  
Dirección  
Relación que guarda con el paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre, y firma del testigo 2  
Dirección  
Relación que guarda con el paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Investigador Responsable o Principal

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador. Queda entendido que la Dirección e Investigación o Los Comités de ética y de Investigación podrán requerir este documento en cuanto lo consideren necesario, así como que este documento deberá ser conservado por el investigador responsable durante un mínimo de 5 años

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Costanzo LS. Fisiología. 1ª ed. McGraw-Hill Interamericana Editores. México; 2003: 228-288.
2. Obstetric Anesthesia Handbook. 2006; VIII:409.
3. Cabero RL, Saldivar RD, Cabrillo RE. Obstetricia y Medicina Materno Fetal. 1ª ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, Madrid; 2007 : 231-234.
4. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. Williams Obstetrics. 22ª ed. McGraw-Hill. USA; 2005: 121-150.
5. Andreucci VE. The kidney in pregnancy. 1ª ed. Martinus Nijhoff Publishing. Boston; 1986.
6. Hogg RJ, Portman RJ, milliner D et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric Nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment Detection and Elimination. Pediatrics 2009; 105 (6):1242-1249.
7. Morgan DB. Assessment of renal tubular function and damage and their clinical significance. Ann Clin Biochem 1982; 19:307-313.
8. Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting Abnormal Proteinuria in Pregnancy. The Need for a More Pathophysiological Approach. Obstet Gynecol 2010; 115: 365-75.
9. Chan P, Brown M, Simpson JM. Proteinuria in preeclampsia: how much matters? BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology 2005; 112: 280-285
10. Romero AJ, Moralec BE, García EM, et al. Guía de práctica clínica: Preeclampsia- eclampsia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2012; 50 (5): 569-579
11. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2009; 200: 481.e1- 481.e7
12. Instituto Nacional de Estadística y Geografía, Aguascalientes; 2013: 1-17
13. Guía de práctica clínica para detección y diagnóstico de enfermedades hipertensivas del embarazo. México: Secretaria de Salud; 2008
14. American College of Obstetricians and Gynecologist. Task Force on Hypertension in Pregnancy, 2013 : 1-89
15. Ruiz de Adana PR. Eficacia de una prueba diagnóstica: parámetros utilizados en el estudio de un test. JANO, 2009; 1736: 30-32
16. Montero N, Soler MJ, Pascual MJ, et al. Correlación entre el cociente proteína/creatinina en orina esporádica y las proteínas en orina de 24 horas. Nefrología, 2012; 32(4):494-501
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia, Practice Bulletin No 33. Obstet Gynecol 2002; 99: 159-167
18. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: S1- S266.

19. GAREI. Declaración de posición. Proteína/creatinina en muestra de orina al azar para diagnóstico de proteinuria en embarazadas con hipertensión arterial. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50(5): 465-467
20. García de Guadiana RL, Martínez UJ, González MM, et al. Evaluación del índice proteína-creatinina en orina aislada para la predicción de proteinuria significativa durante la gestación. *Prog Obstet Ginecol*, 2011; 54(5): 225-230
21. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of Protein:Creatinine Ratio Measurements on Random Urine Samples for Prediction of Significant Proteinuria: A Systematic Review. *Clinical Chemistry* 2005; 51(9): 1577-1586
22. Rodríguez TD, Lieberman ES. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:808-11.
23. Aggarwal N, Suri V, Soni S, et al. A prospective comparison of Random Urine Protein-Creatinine Ratio Vs 24-hour urine protein in women with preeclampsia. *Medscape J Med* 2008; 10(4):98
24. Papanna R, Mann LK, Kouides RW, et al. Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2008; 112(1): 135-144.
25. Morris RK, Riley RD, Doug M, et al. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e4342.
26. Ramos SL, Guillen G, Zamora J, et al. The protein-to-creatinine ratio for the prediction of significant proteinuria in patients at risk for preeclampsia: a meta-analysis. *Ann Clin Lab Sci* 2013; 43 (2): 211-20.
27. Leañón AM, Márquez AJ, Romero AF. Protein:Creatinine Ratio in Random Urine Samples Is a Reliable Marker of Increased 24 –Hour Protein Excretion in Hospitalized Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Clinical Chemistry* 2007; 53(9): 1623-1628

**ANEXOS**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

**FECHA:**

**FOLIO:**

NOMBRE:		NSS:	
EDAD:	PESO ACTUAL: Kg	TALLA: cm	IMC:
	PESO PREVIO AL EMBARAZO: Kg		
T/A INGRESO: mmHg		T/A ACTUAL: mmHg	
FUM:	G: P: A: C:	MPF PREVIO:	
ANTECEDENTES HIPERTENSIÓN PREECLAMPSIA:	FAMILIARES ARTERIAL	DE Y/O	ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA EN EMBARAZO PREVIO:
Edad gestacional actual (semanas):			
Número de fetos:			
Padecimiento actual:			
Comorbilidad:			
Medicamentos empleados (tipo, dosis, duración):			
Resultados de laboratorio:			
Hemoglobina		Proteínas totales	
Hematócrito		Albúmina	
Leucocitos		Globulinas	
Linfocitos (%)		Colesterol	
Neutrófilos (%)		Triglicéridos	
Plaquetas		DHL	
Proteinuria		TGO	
Leucocituria		TGP	
Hematuria		Bilirrubina total	
Cilindruria		Bilirrubina indirecta	
Glucosa		Bilirrubina directa	
Creatinina		TP	
Acido úrico		TPT	
		Fibrinógeno	



## GLOSARIO DE TÉRMINOS

**Embarazo:** Estado fisiológico que va desde la concepción hasta el momento del nacimiento.

**Embarazo de alto riesgo:** Aquel en el que se tiene la certeza o la probabilidad de estados patológicos o condiciones anormales concomitantes con la gestación y el parto, que aumentan los peligros para la salud de la madre o del producto, o bien, cuando la madre procede de un medio socioeconómico precario.

**Factor de riesgo:** Atributo o exposición de una persona, una población o el medio que está asociado a una probabilidad.

**Peso corporal:** De acuerdo con el IMC se clasifica de la siguiente manera: IMC  $>18$  y  $<25$  peso recomendable, IMC  $\geq 25$  y  $<27$  sobrepeso e IMC  $\geq 27$  obesidad.

**Índice de masa corporal o índice de Quetelet:** Peso corporal dividido entre la estatura elevada al cuadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

**Presión arterial:** Fuerza hidrostática de la sangre sobre las paredes arteriales, que resulta de la función de bombeo del corazón, volumen sanguíneo, resistencia de las arterias al flujo, y diámetro del lecho arterial.

**Hipertensión en el embarazo:** Presencia de presión sistólica de 140 mmHg o presión diastólica de 90 mmHg.

**Preeclampsia:** Síndrome definido por hipertensión y proteinuria que se puede asociar con alguno de los siguientes signos o síntomas: edema, alteraciones visuales, cefalea y dolor epigástrico, así como alteraciones en laboratorio como datos de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, y cuentas plaquetarias bajas.

**Proteinuria:** presencia de proteínas igual o mayor a 300 mg/24 horas.