



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DESEMPEÑO DIAGNÓSTICO DEL ÍNDICE PROTEÍNA / CREATININA PARA EL DIAGNÓSTICO
TEMPRANO DE PREECLAMPSIA, COMPARADO CON LA PROTEINURIA RECOLECTADA
EN ORINA DE 24 HORAS, REALIZADO EN EL HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO DE MAYO DEL 2018
A FEBRERO DEL 2020

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:
DR. GERARDO ARMANDO PALADINO BARQUERA

DIRECTOR DE TESIS
DR. JORGE GALVEZ MUÑOZ

CIUDAD DE MÉXICO. 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORIZACIONES

Dr. Manuel Álvarez Navarro

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

Dr. Dante Carbajal Ocampo

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

HOSPITAL ESPAÑOL

Dr. Jorge Gálvez Muñoz

PROFESOR ADJUNTO DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA DE

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

HOISPITAL ESPAÑOL

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi madre por ser el pilar y motivación diaria, además de siempre estar presente brindarme apoyo y grandes consejos, qué sin ella, no podría haber logrado este gran paso en mi vida. Agradezco a mi padre y mi hermano, a mis ángeles de la guarda, mi madrina y mi padrino, que gracias a su constante apoyo durante la carrera de medicina y la especialidad estoy logrando esta meta.

Especial agradecimiento a mis maestros por la paciencia y gran conocimiento brindado estos 4 años, en especial al Dr. Jorge Gálvez, Dr. Dante Carbajal y el Dr. Carlos Salazar. Agradezco las clases y experiencia brindada por mis profesores: Dr. Medina Lomelí así como a los profesores del curso y adscritos que brindaron conocimiento y grandes consejos durante la especialidad: Dr. Jose Luis Castro. Dr. Ortiz Mani, Dr. Sergio Dávila, Dr. Rojas, Dr. Héctor Mondragon, Dr. Gerardo Velazquez, Dr. Gonzalo Siu, Dr. Leonardo Ávila, Dr. Colin, Dr. Mario Morales, Dr. Bernardez, Dr. Leonel Pedraza y Dr. López Jurado. Dr. Rojas, Dr. Villagomez.

Agradezco el apoyo constante durante toda mi carrera y la especialidad al Dr. Jesús Barrón Vallejo, A mis ex compañeros de residencia que aún siguen brindándome buenos consejos y asesoría, a mis compañeros que a lo largo de estos 4 años se convirtieron en mi familia: Lorena, Fernanda, Víctor y Ana Lau, agradezco a mis compañeros, Mariana Montejano, todo el apoyo y la gran amistad durante estos años. A mi guardia y a todos los residentes menores por enseñarme a ser un buen líder. Agradezco a Vannia por la paciencia y siempre apoyo durante la especialidad, al resto de mi familia, así como a médicos tratantes del hospital y de diversas rotaciones que tuvieron la actitud de enseñar. En especial agradecimiento al Químico José Luis, a la licenciada Esther a la Dra. Karen y al Dr. Berrios por el apoyo en la obtención de la base de datos y la estructura de esta tesis.

Agradezco al personal de enfermería y de cuidados generales que brindo una sonrisa y apoyo en los momentos difíciles.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	5
II.	MARCO TEÓRICO	6
III.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
IV.	JUSTIFICACIÓN	15
V.	OBJETIVOS GENERALES	16
VI.	HIPOTESIS	16
VII.	MATERIAL Y METODOS	16
VIII.	RESULTADOS	20
IX.	ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	24
X.	CONCLUSIÓN	25
XI.	BIBLIOGRAFÍA	27

INTRODUCCIÓN

Los estados hipertensivos afectan aproximadamente del 5% al 10% de los embarazos en México. (1) La preeclampsia afecta entre el 2.16% y el 3.4% de las pacientes embarazadas, de las cuáles aporta hasta el 23% de las muertes maternas; es por este motivo por lo cual resulta fundamental, un diagnóstico rápido y preciso de esta condición con el fin de clasificar a una paciente de bajo o alto riesgo para enfermedad hipertensiva y así enfocar una mayor vigilancia y tratamiento oportuno para con el fin de prevenir las altas tasas de morbilidad y mortalidad, así como posibles complicaciones maternas y fetales. (2)

La preeclampsia es una enfermedad multiorgánica que clásicamente se conforma de dos signos cardinales: Hipertensión Arterial y Proteinuria. Llegar al diagnóstico de proteinuria precisa de análisis de laboratorio que demuestren su presencia. Cuando existe algún dato de severidad de la enfermedad, no se requiere demostrar la presencia de proteinuria para clasificarla. (3)

En la actualidad la proteinuria mayor de 300mg/dl medida en una recolección de orina en 24 horas, continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de proteinuria significativa, necesario para el diagnóstico de preeclampsia. En la guías clínicas nacionales e internacionales actuales, se ha propuesto realizar el cociente de la relación entre la proteína y la creatinina urinaria en un examen general de orina al azar como parámetro comparativo de la proteinuria en 24 horas, obteniendo así, un diagnóstico temprano con el que en menos de una hora, se logra el diagnóstico, sin presentar incertidumbre diagnóstica durante 24 horas. De esta manera el diagnóstico temprano de preeclampsia permite establecer una estrecha vigilancia al binomio. (2,3)

Debido a la escasa utilización de este método como auxiliar diagnóstico de preeclampsia en nuestro medio y en nuestro país, proponemos utilizar al índice proteína creatinina como un buen sustituto de diagnóstico de proteinuria significativa en las pacientes que normalmente deben esperar 24 horas para el diagnóstico de preeclampsia, cuando no existe algún otro signo o síntoma que clasifique al estado hipertensivo en preeclampsia. (3)

MARCO TEORICO

Antecedentes históricos:

En la antigua Grecia en el siglo IV a.C. Los Hipocráticos sostenían la teoría de los “Humores”. Existen relatos que consideraban a una mujer sana a aquella que podía menstruar sin alteraciones y que lograba embarazarse y lactar sin ningún inconveniente. Ellos llegaron a reconocer estados de desequilibrio en el bienestar materno – fetal, a aquellas embarazadas que presentaban dolores de cabeza recurrentes o incluso convulsiones, atribuyendo este estado de desequilibrio, a alguna alteración en los 4 humores. Estos primeros relatos, aunque aún no existía el nombre del estado preeclámptico, ya se reconocían los signos premonitorios de la eclampsia. (4)

En la edad media, la iglesia católica realizó prohibiciones en cuanto a la disección de cadáveres y al estudio del cuerpo humano, fue por esa razón que hasta el renacimiento se devolvió el camino a la ciencia y a la medicina, específicamente el francés François Mauriceau, describió paso a paso los síntomas de la eclampsia. En el año de 1610 el término de “Eclampsia” apareció escrito en el tratado de ginecología de “Varandeu”. *Éklampsis* que significa: *ek*: Separación. / *lamp*: brillantes, destello, fulgor o resplandor / *sis*: acción “Separación de una paciente embarazada por un destello” (5, 6).

En el siglo XIX médicos como el Dr. Williams Teyer y Smith, describieron que la eclampsia, estaba asociada a anormalidades circulatorias y a ciertas toxinas que no eran adecuadamente eliminadas por parte del organismo, las cuales se acumulaban en la sangre materna y ocasionaban que se irritara el sistema nervioso central, provocando convulsiones, mismas que se diferenciaron de las crisis epilépticas; sin embargo fue hasta el año de 1843 que el médico John Lever descubrió la presencia de proteínas en la orina en pacientes con Eclampsia. A finales del siglo XIX en conjunto con estos descubrimientos, se reconoció al estado preeclámptico, del cual se describieron los siguientes síntomas

cardinales: Edema, proteinuria y cefalea como signos premonitorios de convulsiones en el embarazo. (5,6).

Definición de los estados hipertensivos del embarazo:

La hipertensión durante el embarazo es una de las principales causas de muerte materna. Ocupa la segunda causa de muerte directa, solamente por detrás de la hemorragia obstétrica, la cual continúa siendo la primera causa de muerte materna en el mundo. En los países desarrollados se ha observado un incremento en los casos de hipertensión asociada al embarazo de hasta un 25% a partir de los años 80's. La tasa de mortalidad asociada a estados hipertensivos en el embarazo, en los países subdesarrollados, como es el caso de países de Latinoamérica, es mucho mayor, comparada con los países desarrollados. A nivel mundial la preeclampsia es responsable de aproximadamente 500 000 muertes fetales y 70 000 muertes maternas. (3,6,7).

Dentro del espectro de los trastornos hipertensivos del embarazo, la preeclampsia en nuestro país llega a afectar hasta el 15% de las pacientes embarazadas y se puede atribuir hasta el 18% de las causas de muerte materna directa. (8)

Los trastornos hipertensivos del embarazo incrementan el riesgo de mortalidad, además de contribuir con altas tasas de morbilidad. La preeclampsia, es el trastorno hipertensivo que más repercusión médica conlleva; además de las implicaciones económicas para los sistemas de salud. (9).

Asociaciones médicas dedicadas al estudio de la hipertensión, guías clínicas nacionales e internacionales como el American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, clasifican a los estados hipertensivos durante el embarazo en cuatro grandes grupos: (10,11,12)

I. Hipertensión crónica asociada al embarazo:

Se define como el incremento de la presión arterial, diagnosticada antes la semana 20 de embarazo o previo a la concepción. (10)

La hipertensión durante el embarazo se define como una presión arterial $\geq 140\text{mmHg} / 90\text{mmHg}$. Se recomienda tener estas cifras con un intervalo de al menos 4 horas o sin este intervalo, cuando es necesaria la administración de medicamentos antihipertensivos. La hipertensión crónica asociada al embarazo presenta una alta tasa de morbilidad materna y fetal. La International Society for the study of Hypertension in pregnancy (ISSHP) recomienda mantener presiones arteriales entre $140 - 110 \text{ mm Hg} / 85 \text{ mm Hg}$, monitoreo continuo del crecimiento fetal y vigilancia de datos ominosos de preeclampsia, vigilando la presencia de proteinuria y signos sistémicos de preeclampsia. Se considera hipertensión severa, cuando se registran cifras de presión arterial mayores o iguales a $160/110\text{mmHg}$ (11,12,13)

II. Hipertensión Gestacional:

Elevación de la presión arterial después de la semana 20 de embarazo, en ausencia de proteinuria. La hipertensión arterial se tiende a regularizar en el post parto, si persistiera la hipertensión posterior al puerperio, se diagnosticaría como “Hipertensión Crónica” (12).

La patogenia aún es desconocida. Se ha observado que hasta el 50% de las pacientes con hipertensión durante el embarazo, pueden presentar preeclampsia e inclusive ciertas pacientes previo al diagnóstico de proteinuria, pueden manifestar daño multiorgánico; es por esa razón que estas pacientes deben tener una vigilancia estrecha y ante el aumento discreto de presión arterial, debe sospecharse la instalación de preeclampsia. (3,12,13).

III. Preeclampsia / Eclampsia:

Síndrome que engloba a la enfermedad hipertensiva durante el embarazo con afectación multiorgánica que ocurre en su mayoría posterior a la semana 20 de embarazo. (Únicamente en ciertas patologías puede presentarse previo a la semana 20 de gestación, como enfermedad trofoblástica, coriocarcinoma o embarazo gemelar) puede estar sobre agregada a otros trastornos hipertensivos. Clásicamente se define como:

“Una paciente embarazada con presiones arteriales elevadas (+) proteinuria”.
(14,15)

En literaturas antiguas, solía clasificarse la preeclampsia como: Leve, moderada o severa; sin embargo, esta clasificación tendía a menospreciar la gravedad y la morbi mortalidad que conlleva este síndrome, por tal motivo múltiples organizaciones internacionales, recomiendan clasificar a la preeclampsia como:
(12)

- 1.- Preeclampsia sin criterios de severidad
- 2.- Preeclampsia que presenta alguno de los criterios de severidad

<u>Preeclampsia con Criterios de Severidad</u>
<ul style="list-style-type: none">• Presión Arterial $\geq 160/110$ mm Hg en 2 ocasiones con 4 horas de diferencia a menos que requiera tratamiento médico.• Trombocitopenia $\leq 100\,000 \times 10^3$ uL• Elevación de Enzimas Hepáticas al doble de la basal o dolor en hipocondrio derecho o epigastralgia• Lesión Renal (Creatinina ≥ 1.2 mg/dl o doble de la basal)• Edema Pulmonar
Cuadro 1. Criterios de Severidad en la Preeclampsia (ACOG. Practice Bulletin. Gestational Hypertension and Preeclampsia 2020.)

La proteinuria se define como, la presencia de ≥ 300 mg de proteínas recolectadas en orina durante 24 horas o 150 mg de proteínas recolectadas en recolección en orina de 12 horas o el cociente de la proteína urinaria al azar y la creatinina urinaria al azar recabados mediante un examen general de orina, con cifras ≥ 0.3 mg/dl (mg/mmol,

mg/mg). Este método diagnóstico de proteinuria es conocido como el índice Proteína / Creatinina (Protein / Creatinin Ratio). (12,16)

Puede optarse por el uso de una tira reactiva urinaria que denote la presencia de proteínas cuando no se cuenta con alguno de los métodos diagnósticos previamente mencionados. Se toma como referencia, la presencia de 1+ lo que debe proporcionar alta sospecha de proteinuria significativa, pero existen varios factores que pudieran provocar resultados erróneos (pH urinario, presencia de infección urinaria, deshidratación, etc.) por lo que solo estaría reservado como diagnóstico de proteinuria cuando no se puede utilizar algún método cuantitativo descrito previamente. (12,17,18,19)

La Eclampsia se define como, la presencia de convulsiones precedidas por la preeclampsia, considerada como una de las manifestaciones más severas de esta. Ocasionalmente presenta ciertos síntomas que son denominados como premonitorios como cefalea, fosfenos, tinitus, hiperreflexia (Clonus). Sin embargo, se han llegado a documentar convulsiones incluso sin alguno de estos signos. (3)

Algunas pacientes pueden presentar presiones arteriales elevadas con signos y síntomas de daño multiorgánico que pueden indicar severidad de este síndrome, Cuadro 1. Algunas pacientes presentan ciertos hallazgos laboratoriales que indican hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y bajo conteo plaquetario, denominando a este cuadro clínico como síndrome de HELLP, considerado como un subtipo del estado preecláptico. (3,12,19)

IV. Hipertensión crónica con preeclampsia sobre añadida

Paciente embarazada que cuenta con el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica previa al embarazo y presente alguno de los signos o síntomas de preeclampsia o pacientes que durante la atención prenatal se determine proteinuria significativa. Al agregarse el diagnóstico de Preeclampsia a estos estados hipertensivos, se incrementa la morbilidad materno y fetal. (3,12,19)

Se debe tener especial juicio clínico en las pacientes en las que la única manifestación de severidad es la presión arterial \geq a 160/110mmHg y que no presentan alguna otra manifestación sistémica, ya que pudiera tratarse de una crisis hipertensiva de tipo urgencia o emergencia; siendo un gran auxiliar diagnóstico, el poder definir la proteinuria en esta entidad clínica, ya que las repercusiones en el bienestar materno y fetal pudieran ser determinantes para terminación del embarazo. (8,9,11)

La ISSHP agrega ciertos estados hipertensivos que pueden acompañar al embarazo y no necesariamente son clasificados como tradicionalmente en los cuatro grandes grupos. Agregan a la “Hipertensión de Bata Blanca” la cuál únicamente presenta elevación de presión arterial \geq 140/90 en el consultorio, pero la presiones medidas en casa o trabajo normalmente son \leq 135/85 y aunque no suele clasificarse como una entidad completamente benigna, en este grupo de pacientes se recomienda la monitorización continua y vigilar la instauración de preeclampsia. Otro estado que debemos tener precaución es la “Hipertensión Enmascarada”, estado en el que la paciente en consultorio presenta presiones arteriales normales, pero en el monitoreo en casa se diagnostica hipertensión gestacional. (11)

De igual manera puede presentarse hipertensión o signos y síntomas de preeclampsia durante el puerperio sin sintomatología previa durante el embarazo; en instituciones públicas y privadas suele egresarse a pacientes con puerperios normo evolutivos en 24 a 48 horas, por lo tanto, es importante destacar que, en toda paciente en puerperio, se debe alertar los signos de alarma que indican la instauración de preeclampsia. (3,10,11,12, 20)

Fisiopatología de la preeclampsia:

Durante los últimos 50 años ha habido increíbles descubrimientos acerca de la fisiopatología de la preeclampsia, se han formulado diversas hipótesis, de las cuales basamos el conocimiento actual, para tratar de entender este complicado síndrome, con el fin de poder prevenir y tratar las complicaciones maternas y fetales. De las teorías más aceptadas por la comunidad científica se encuentra, la descrita por Bronsens I.A en cuanto al rol de las arterias espirales y la placentación. Yakamoto describió el rol de los linfocitos Natural Killer y su relación con las células trofoblásticas. Ambas teorías se complementan la una a la otra teoría; podemos resumir estos eventos en la génesis de la preeclampsia como: Una mala placentación del sincitiotrofoblasto, el cual no invade de manera adecuada las arterias espirales uterinas, generando hipoxia continua, esta hipoxia provoca una falta de regulación entre los factores angiogénicos y anti angiogénicos necesarios para que un área de baja resistencia y alta capacitancia, presente áreas de alta resistencia y baja capacitancia, con el posterior agregado de estrés oxidativo y daño endotelial, que en un inicio, tiende a ser local, pero poco a poco comienza a manifestarse a nivel endotelial y sistémico la cascada de procesos inflamatorios secundario a la hipoxia que con el tiempo, tiende a provocar repercusión materna y fetal. Muchos autores actuales denominan a este síndrome como: Insuficiencia placentaria, ya que el flujo materno recibido por el feto es inadecuado. (21,22)

La hipoxia Feto / Placentaria provoca que el endotelio disfuncional, libere factores anti angiogénicos y se active una cascada de respuesta inflamatoria, la fracción soluble del vascular endotelial growth factor 1 (FLT -1) aumenta en la circulación materna, provocando fallas en la integridad endotelial circulatoria sistémica, siendo uno de los órganos principalmente afectados el glomérulo. Wang et Al proponen este modelo, el cual describe endoteliosis a nivel glomerular con la consecuente proteinuria a posteriori. (21,22,23)

Otro factor clave en la fisiopatología del daño sistémica en la preeclampsia, es el papel de la endotelina y el óxido nítrico, particularmente la endotelina 1, que, en varios

modelos animales, se ha correlacionado a este factor con la sintomatología sistémica de la preeclampsia. (24)

Factores de riesgo de preeclampsia:

El riesgo de presentar preeclampsia se incrementa hasta 4 veces más en pacientes cuya madre tuvo preeclampsia, suele ser hasta 7 veces más frecuente, si se presentó preeclampsia en el primer embarazo. Otros factores que incrementan el riesgo de presentar esta enfermedad son: (25,26,27)

Hipertensión Crónica	15% a 40%
Diabetes Mellitus tipo 2	35%
Lupus	20%
Trombofilia congénita	40%
Obesidad	10% a 15%
Edad materna avanzada	10% a 20%
Embarazo Gemelar	8% a 20%
Fertilización in vitro	10% a 35%

Índice proteína / creatinina. Fundamentos y estudios previos:

De los primeros estudios comparativos, acerca de la eficacia del índice proteína creatinina (IPC) para diagnosticar proteinuria, comparada con la proteinuria recolectada en orina de 24 horas, es uno de los estudios realizados por Shahrzad Zadehmodarres y Mohammad Reza Razzaghi et al. quienes publicaron en el 2006 un estudio comparativo con 50 pacientes, en el cuál encontraron una sensibilidad para el IPC de 95% y una especificidad del 98% para predecir preeclampsia; cabe resaltar que se utilizaron cifras de IPC mayores de 0.20mg/dl para predecir la proteinuria en 24 horas (28). Nahid Shahbazian et al. en el año 2008 realizaron un estudio comparativo con 81 pacientes embarazadas para obtener un punto de corte del IPC, obteniendo una cifra de proteinuria significativa comparada con ≥ 300 mg/24h de proteinuria recolectada en 24 horas, sus conclusiones fueron que con una relación de 0.20mg/mg de IPC se presenta una sensibilidad de 91% y especificidad de 87%

para el diagnóstico de proteinuria. (29). En el 2013 se publicó en la European Journal Gynecology and Reproductive Biology por el Dr. Semra Kayatas et al. un estudio prospectivo comparativo con 200 pacientes, en las cuales se había diagnosticado hipertensión gestacional recientemente, observaron una sensibilidad y especificidad de 60% y 77.9% respectivamente. (30)

En la universidad de Soroka en Israel, Lior Salmon et al. realizaron un estudio prospectivo con 81 pacientes, en las cuales compararon la recolección de orina en 24 horas y el IPC, publicaron una sensibilidad de 88% y una especificidad de 90%. (31)

Anne-Marie Côté et al. realizaron una revisión sistemática de la literatura de 1980 al 2007, obteniendo una muestra de 1214 pacientes, en general presentaron una sensibilidad para el IPC de 83.6% y especificidad de 76.3% con un punto de corte del IPC de 0.3mg/mmol. (32)

Morris y colaboradores realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en cuanto a la exactitud para el diagnóstico de proteinuria, utilizando como método diagnóstico al Índice Proteína Creatinina, como conclusión presentaron el mejor corte para la detección de proteinuria entre 0.3 a 0.35mg/mmol. **(33)**

Katarzyna Stefańska et al en el año 2020 publicaron una sensibilidad y especificidad de 89% y 100% respectivamente, con un corte de IPC de 0.30mg/mol en quienes correlacionaron con la proteinuria en 24 horas. (31)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el desempeño diagnóstico del índice proteína / creatinina para el diagnóstico de preeclampsia comparada con la proteinuria recolectada en orina en 24 horas, realizado en el Hospital Español de México de mayo del 2018 a febrero del 2020?

JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de preeclampsia en pacientes que ingresan al servicio de urgencias de obstetricia, suele acompañarse de un retraso de hasta 24 horas en el diagnóstico, debido a que el estándar de oro para el diagnóstico de preeclampsia sin criterios de severidad, es la proteinuria cuantificada en una recolección de orina de 24 horas, es por esa razón que realizar el cociente entre la proteína y creatinina recolectadas en un examen general de orina al azar, con una cifra propuesta de índice proteína / creatinina (IPC) \geq de 0.30, propone ser una herramienta rápida y eficaz, para poder realizar la clasificación oportuna de preeclampsia en pacientes con estados hipertensivos a clasificar, sin algún criterio de severidad, todo esto con el fin de tener una vigilancia materno y fetal; así como un tratamiento oportuno y prevenir riesgos de morbi mortalidad que representa la preeclampsia.

Es por esa razón que debe ser instaurado el IPC como un método diagnóstico de rutina en la práctica clínica, al realizar la investigación de una paciente embarazada con estado hipertensivo a clasificar.

Debido a la gran importancia de la clasificación oportuna de preeclampsia, gracias a la investigación nacional e internacional, se propone realizar de manera rutinaria el IPC, a toda paciente embarazada con estado hipertensivo a clasificar, por lo que exponemos la experiencia en el Hospital Español de México, en cuanto al desempeño diagnóstico del IPC, recolectada en un examen general de orina al azar, comparado con la proteinuria recolectada en orina de 24horas.

El resultado de esta investigación validada internamente, el uso del índice proteína creatinina para el diagnóstico temprano de preeclampsia, en pacientes que ingresan con estado hipertensivo a clasificar en nuestro medio, correlacionando lo previamente documentado en la literatura y así aclarar las controversias, que existen actualmente.

OBJETIVOS GENERALES

Evaluar el desempeño diagnóstico del índice proteína creatinina recolectado en un examen general de orina, comparado con la proteinuria recolectada en orina de 24 horas, demostrando así, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de nuestra prueba propuesta.

Esta prueba se realizó, en el área de maternidad del Hospital Español de México, en pacientes que ingresaron con el diagnóstico de embarazo con estado hipertensivo a clasificar, en los años de mayo del 2018 a febrero del 2020.

HIPÓTESIS

El índice proteína creatinina, solicitado en pacientes ingresadas al área de maternidad del hospital español de México, de mayo del 2018 a febrero del 2020, con el diagnóstico de estado hipertensivo a clasificar, ha logrado un adecuado desempeño diagnóstico en cuanto a la clasificación temprana de preeclampsia, comparada con la proteinuria recolectada en orina de 24 horas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio:

- Observacional, transversal, prolectivo, descriptivo, de tipo: Prueba diagnóstica.

Definición de la Población:

- Pacientes femeninos, con embarazos mayores de 20 semanas de gestación, con estados hipertensivos a clasificar sin algún criterio de gravedad, que clasifique a la paciente como preeclampsia con criterios de severidad, en las cuales se realizó el índice proteína creatinina en examen general de orina al azar y además se obtuvo proteinuria en 24 horas.

Criterios de inclusión y exclusión:

Inclusión:

- Pacientes femeninos
- Embarazo mayor o igual a 20 semanas de gestación
- Pacientes con presión arterial \geq a 140/90 en alguna de sus evaluaciones durante el internamiento.

Exclusión;

- Enfermedad renal previa
- Enfermedad cardíaca previa
- Enfermedad reumatológica previa
- Diagnóstico de Epilepsia
- Eclampsia
- Al menos uno de los criterios severidad siguientes:
 - Hipertensión arterial \geq 160/110
 - Creatinina \geq 1.2mg/dl
 - ALT y AST \geq 70
 - Fosfenos, tinitus, epigastralgia, hiperreflexia con Clonus
 - Edema Pulmonar.

Criterios de eliminación:

- Pacientes sin recolección de orina en 24 horas.

Métodos:

El Índice proteína / Creatinina, se recaba a través de un examen general de orina, en este mismo examen, se cuantifica la creatinina urinaria al azar y la micro proteinuria, procesados en un sistema: DXC 700 AU de Beckman Coulter, por espectrofotometría.

- Micro proteínas en orina: Rojo de Pirogalol
- Creatinina Urinaria: Jaffe Modificado

La Proteinuria recabada en muestra de orina de 24 horas, se realiza de igual manera mediante espectrofotometría y con la misma metodología previamente descrita. Ambos análisis se obtienen de la misma muestra, de la paciente a evaluar.

Definición de variables:

Criterio de enfermedad

- Proteinuria detectada en recolección de orina en 24 horas \geq de 300mg/24h

Prueba realizada

- Índice Proteína / Creatinina

VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

EDAD (Años)	Rango 23 - 48	Promedio 37.1
ESTADO CIVIL	CASADAS: 35	SOLTERA: 10
SEMANAS DE EMBARAZO	RANGO 38.6 - 27	Promedio 34.3
PESO	Rango 56kg – 137kg	Promedio 81.4kg
P/A SISTÓLICA DE INGRESO	Rango 120 – 159	Promedio 140.45
P/A DIASTÓLICA DE INGRESO	Rango 80-105	Promedio 92.31
COOMORBILIDADES	Obesidad = 20 EMA = 11 HAS= 6 HASG= 3 HIPOTIROIDISMO= 9 DMG= 6 DM2= 2 SX ANTIFOSFOLIPIDOS= 1 ANEMIA= 5 ASMA= 2 COLESTASIS= 1 DEPRESIÓN= 1	
RESOLUCIÓN	CESÁREA = 43	PARTO = 2
DESENLACE	Sx HELLP = 4 PREECLAMPSIA = 18 PREECLAMPSIA SEVERA = 9 CRISIS HIPERTENSIVA = 3 NORMALIZACIÓN: 11	
FETOS	UNICOS = 27 GEMELOS = 15 TRIPLES = 3	
APGAR	APGAR 9/9 = 36 APGAR 8/9 = 7 APGAR 9/10 = 2	
INGRESO PEDIATRÍA	UCIN = 16 CUNA =29	

*EMA (Edad Materna Avanzada). HAS (Hipertensión arterial Sistémica). HASG (Hipertensión Arterial Gestacional). P/A (Presión Arterial. DMG (Diabetes Mellitus Gestacional). DM2 (Diabetes Mellitus tipo 2)

RESULTADOS

- Se realizó una búsqueda, de análisis de proteína y creatinina urinaria al azar y de recolecciones de orina en 24 horas que fueron solicitadas en el área de maternidad del hospital español en pacientes sospechosas de hipertensión entre mayo del 2018 a febrero del 2020
- Se obtuvieron 128 pacientes, de las cuales contaban con proteína y creatina urinaria al azar en examen general de orina, de estas, solamente a 45 pacientes se les solicito de manera simultánea proteinuria recolectada en orina de 24 horas.
- Se tomo en cuenta como proteinuria significativa a las pacientes que obtuvieron $>300\text{mg/dl}$ en la recolección de orina de 24 horas y en quienes se obtuvo una $\text{IPC} \geq 0.30$ (Con fines metodológicos, se expresa el resultado del cociente proteína/creatinina como valor absoluto, nuestro laboratorio expresa la relación Creatinina (Cr) Proteína (Pr) en mg/dl).
- En 30 pacientes se obtuvo un $\text{IPC} \geq 0.30$ y una proteinuria en recolección de orina en 24 horas $\geq 300\text{mg}/24\text{h}$.
- Se observaron 12 pacientes en las que se obtuvo un $\text{IPC} < 0.30$ y una proteinuria en recolección de orina en 24 horas menor de 300mg/dl en 24h
- Se observaron 2 resultados en los que el IPC fue ≥ 0.30 pero se obtuvo una proteinuria en recolección de orina en 24 horas menor de $300\text{mg}/24\text{h}$ (Falso Positivo)
- Se observó 1 resultado en el que se obtuvo un $\text{IPC} < 0.30$ y la proteinuria en recolección de orina en 24 horas fue mayor de $300\text{mg}/24\text{ horas}$ (Falso Negativo)

Tabla 1.

Pacientes en los que el resultado del IPC es positivo a preeclampsia.

<i>Proteinuria al Azar</i>	Creatinina al Azar	IPC	Proteinuria 24h
137.3	16.02	8.570536829	1445
142.3	49.05	2.901121305	3558
54.2	11.1	4.8	705
721.4	209.7	3.4	3234
164.4	84.1	1.954815696	1315
15.5	49	0.316326531	611
54.9	36.6	1.5	8548
48.41	59.2	0.817736486	363
10.4	19.2	0.541666667	1665
83.9	55.7	1.506283662	1594
97.9	143.92	0.680239022	6559
5.5	16.8	0.327380952	567
14.4	22.5	0.64	375
13.4	40	0.335	415
42.7	36.8	1.160326087	1067.5
90.9	176	0.516477273	485
70.9	21.1	3.360189573	1699
33	31.5	1.047619048	383
12.7	30.4	0.417763158	333
6.7	22.1	0.303167421	308
25.8	55.1	0.468239564	350
7.2	24.5	0.293877551	310
14.5	40.1	0.36159601	305
83.6	32	2.6125	1839
12.7	24.1	0.526970954	356
54.25	24.1	2.251037344	11393
100	33.8	2.958579882	3150
53.6	27.6	1.942028986	850
73.6	44.9	1.639198218	936
138.8	26.2	5.297709924	1320

*IPC expresado en mg/dl

*Proteinuria en 24 horas expresada en mg/dl /24 horas

Tabla 2.

Pacientes con IPC negativo a preeclampsia

<i>Proteinuria al Azar</i>	<i>Creatinina al Azar</i>	<i>IPC</i>	<i>Proteinuria 24h</i>
2.8	41.6	0.067307692	120.
15.67	53.5	0.2928972	155.
2.6	25.22	0.10309278	117.
2	13.1	0.15267176	174.
3.1	13.9	0.22302158	254.2
48.1	210.4	0.22861217	184.
16.3	118.8	0.13720539	123.
4.7	37.5	0.12533333	179.
14.7	55	0.26727273	295.
12.4	50	0.248	248.
21.6	94.05	0.22966507	205
8.1	33.3	0.24324324	162

Tabla 3.

Pacientes con IPC positivo a preeclampsia con recolección de orina en 24 horas negativo a proteinuria.

<i>Proteinuria al Azar</i>	<i>Creatinina al Azar</i>	<i>IPC</i>	<i>Proteinuria 24h</i>
2..32	0.73	3.05478082	193
2.2	0.9	2.44444444	99

Tabla 4.

Pacientes con IPC negativo con recolección de orina en 24 horas a proteinuria

<i>Proteinuria al Azar</i>	<i>Creatinina al Azar</i>	<i>IPC</i>	<i>Proteinuria 24h</i>
7.6	37.5	0.202666667	308

*IPC expresado en mg/dl

*Proteinuria en 24 horas expresada en mg/dl /24 horas

Tabla 5.

Se realiza tabla de 2x2.

		PREECLAMPSIA		
		POSITIVA	NEGATIVA	
IPC	Positivo >0.30	Verdaderos Positivos 30	Falso Positivo 2	Resultados Positivos 32
	Negativo <0.30	Falsos negativos 1	Verdaderos Negativos 12	Resultados Negativos 13
		PACIENTES CON PROTEINURIA 31	PACIENTES SIN PROTEINURIA 14	TOTAL DE PACIENTES ANALIZADOS 45

*Muestra de 45 pacientes embarazadas con estado hipertensivo a clasificar en los cuales, se realizó: Índice proteína / creatinina en examen general de orina al azar y proteinuria en 24 horas.

*Se asume paciente con preeclampsia a aquella paciente con Estado Hipertensivo a clasificar cuyo resultado de proteinuria en 24 horas es significativa ($\geq 300\text{mg/dl}/24\text{h}$).

- **Sensibilidad:** $A (30) (\text{verdadero positivo}) / A (30) (\text{verdadero positivo}) + C (1) (\text{falso negativo}) = \underline{0.96 \times 100 = 96\%}$
- **Especificidad:** $D (12) (\text{verdadero negativo}) / B (2) (\text{falso positivo}) + D (12) (\text{verdadero negativo}) = \underline{0.85 \times 100 = 85\%}$
- **Valor Predictivo Positivo:** $A (30) (\text{verdadero positivo}) / A (30) (\text{verdadero positivo}) + B (2) (\text{falso positivo}) = \underline{0.93 \times 100 = 93\%}$
- **Valor Predictivo Negativo:** $D (12) (\text{verdadero negativo}) / C (1) (\text{falso negativo}) + D (12) (\text{verdadero negativo}) = \underline{0.92 \times 100 = 92\%}$
- **Probabilidad Pre-Test:** $A + C (31) / A+B+C+D (45) = \underline{0.68}$

Desempeño Diagnóstico del Índice Proteína / Creatinina

Se obtuvieron los siguientes resultados al analizar el IPC, comparado con la proteinuria recolectada en orina de 24 horas:

- Sensibilidad 96%
- Especificidad del 85%
- Valor predictivo positivo del 93%
- Valor predictivo negativo del 92%.
- Valor preprueba del 68%

• **ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

Tabla 6.

Estudios	Pacientes	IPC	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
García Alvarez, Elizalde-Valdez (2019)	74	0.33	92%	62%	-	-
Gokdoga et al. (2016.)	90	0.27	86%	84%		
Sánchez Ramos, Gillen, Zamora (Metaanálisis 2013)	3186	0.3	91%	86.3%	93.3%	90%
Nahid Shahbazian, Hosseini-Asl (2008)	81	0.20	91.2%	87.8%	94.4%	96.8%
Leaños Miranda. Márquez- Acosta (2007)	927	0.3	98%	99%	97%	99%

*IPC (índice Proteína/ Creatinina). VPP (Valor predictivo positivo) VPN (Valor predictivo negativo)

Como se puede apreciar en la tabla 6. La mayoría de los estudios publicados, muestra una buena correlación entre el IPC y la recolección de orina en 24 horas (Gold Estándar para el diagnóstico de preeclampsia, cuando no se cuenta con algún criterio de severidad). Nahid Shahbazian Et. Al y Gokdoga Et. Al, respectivamente, obtuvieron resultados favorables en cuanto a la sensibilidad y la especificidad del IPC, comparado con la proteinuria en 24 horas, observaron sensibilidad y especificidad $\geq 85\%$. Ambos presentaron muestras menores de 100 pacientes.

De manera similar en estudios mexicanos, un estudio realizado por el Instituto Mexicano del Seguro Social, por Miranda Et. Al, siendo uno de los estudios con mayor muestra de pacientes a nivel mundial y referencia en la literatura, corroboró una sensibilidad del IPC del 98%, una especificidad del 99%, con valores predictivos positivos y negativos del 97% y 98% respectivamente. Al realizar la comparación de estos resultados con los recabados en nuestra institución, podemos validar internamente que el IPC, comparado con lo reportado en la literatura, pese a contar con una muestra de 45 pacientes, pudimos corroborar una sensibilidad del 96%, una especificidad del 85%, con valores predictivos positivos y negativos de 93% y 92%, de manera similar a la mayoría de los estudios retrospectivos, prospectivos y metaanálisis reportados en la literatura. De esta manera se puede afirmar una alta tasa de diagnóstico de preeclampsia con el índice proteína / creatinina.

CONCLUSIÓN

En este estudio se validó internamente, los resultados del índice proteína/creatinina, como un excelente método diagnóstico, con valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, similares a los publicados en la literatura nacional e internacional; siendo el IPC una prueba apropiada y eficaz, con un excelente desempeño diagnóstico para la clasificación temprana de preeclampsia.

Se ha observado un incremento en los últimos años de la utilización del IPC en pacientes con estados hipertensivos a clasificar, sin necesidad de esperar 24 horas, para obtener el diagnóstico de proteinuria, por lo que resulta fundamental la capacitación y enseñanza al personal de salud, para el establecimiento de esta prueba manera sistemática.

Este estudio pudiera servir como piloto para utilizar el IPC a manera de tamizaje de proteinuria, en pacientes con factores de riesgo para preeclampsia durante el control prenatal, así como acompañar la monitorización de factores angiogénicos como predictores de este estado.

Una limitante en el estudio, es que la especificidad comparada con la literatura, resultó con baja denominación, probablemente debido a que en su mayoría, las pacientes ingresadas

con estados hipertensivos a clasificar, en las que la urgencia hipertensiva fue mitigada, además de que, los exámenes de laboratorio iniciales fueron negativos a algún criterio de severidad, fue complicada la toma de recolección de orina en 24 horas, debido a que nos encontramos en una institución privada; esto provocando una disminución en la cantidad de muestra de verdaderos positivos.

De esta manera con los datos obtenidos se puede corroborar la hipótesis alterna, al rechazar la hipótesis nula en la cual: El Índice proteína creatinina, solicitado a pacientes ingresadas al área de maternidad en el hospital español de México, de mayo del 2018 a febrero del 2020, con el diagnóstico de estado hipertensivo a clasificar, logró un adecuado desempeño diagnóstico en cuanto a la clasificación temprana de preeclampsia, comparada con la recolección de orina en 24 horas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosas M, Borrayo G, Madrid A, Ramírez E, Pérez G. Hipertensión durante el embarazo: el reto continúa. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. Distrito Federal, México* 2016;54(1):S91-S111.
2. Ambas M. Intervenciones efectivas en la preeclampsia. *Guía de práctica clínica Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia.* 2014
3. Cunningham F, Leveno K, Bloom S. Williams. *Obstetricia.* 25th ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2019.
4. Spaar S, Demand N. Birth, Death, and Motherhood in Classical Greece. *History of Education Quarterly.* 1996;36(2):188.
5. Bell M. A Historical Overview of Preeclampsia-Eclampsia. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing.* 2010;39(5):510-518.
6. Sosa L, Guirado M. Estados Hipertensivos del embarazo. *Revista Uruguaya de Cardiología.* 2013;28:285-298.
7. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A, Daniels J et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health.* 2014;2(6):e323-e333.
8. Khan K, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu A, Van Look P. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *The Lancet.* 2006;367(9516):1066-1074.
9. Wallis A, Saftlas A, Hsia J, Atrash H. Secular Trends in the Rates of Preeclampsia, Eclampsia, and Gestational Hypertension, United States, 1987-2004. *American Journal of Hypertension.* 2008;21(5):521-526.
10. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel J et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2014;121:14-24.
11. Brown M, Magee L, Kenny L, Ananth Karumanchi S, Mccarthy F, Saito S et al. 187. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension.* 2018;13:S6-S7.

12. Roberts R, Phyllis A, Bakris G. Hypertension in pregnancy. Task force on hypertension in pregnancy. The American College of Obstetricians and Gynecologist Women Health care physicians. 2013;.
13. ACOG. Gestational Hypertension and Preeclampsia. Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologist. 2020;22.
14. National Guideline Alliance hosted by the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Hypertension in Pregnancy. Evidence reviews for assessment of proteinuria. NICE guideline NG133 Evidence reviews. 2019
15. Magee L, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2014;4(2):105-145.
16. Waugh J, Hooper R, Lamb E, Robson S, Shennan A, Milne F et al. Spot protein–creatinine ratio and spot albumin–creatinine ratio in the assessment of pre-eclampsia: a diagnostic accuracy study with decision-analytic model-based economic evaluation and acceptability analysis. *Health Technology Assessment*. 2017;21(61):1-90.
17. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. Evidencia y recomendaciones. Catalogo maestro de guías de práctica clínica. Instituto Mexicano del Seguro Social. IMSS-020-08. 2017.
18. Daskalopoulou S, Khan N, Quinn R, Ruzicka M, McKay D, Hackam D et al. The 2012 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for the Management of Hypertension: Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, and Therapy. *Canadian Journal of Cardiology*. 2012;28(3):270-287.
19. Waugh J, Clark T, Divakaran T, Khan K, Kilby M. Accuracy of Urinalysis Dipstick Techniques in Predicting Significant Proteinuria in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;103(4):769-777.
20. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565.
21. Brosens I. How the Role of the Spiral Arteries in the Pathogenesis of Preeclampsia Was Discovered. *Hypertension in Pregnancy*. 1997;15(1):143-146.
22. Takahashi H, Yamamoto T, Matsuno T, Ichikawa G, Murase T, Yamazaki M et al. Changes of natural cytotoxicity receptors in decidual NK cells of preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*. 2016;115:72.

23. Wang A, Rana S, Karumanchi S. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. *Physiology*. 2009;24(3):147-158.
24. Backes C, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis C, Giannone P. Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes. *Journal of Pregnancy*. 2011;2011:1-7.
25. Leeman L, Dresang L, Fontaine P. Hypertensive Disorders of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2016;15(93):121-127.
26. Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona. Protocolo: Hipertensión y gestación. *Hipertensión y Gestación*. 2021.
27. Magee L, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Magee L et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014;36(5):416-438.
28. ZADEHMODARRES S, RAZZAGHI M, HABIBI G, NAJMI Z, JAM H, MOSAFFA N et al. Random urine protein to creatinine ratio as a diagnostic method of significant proteinuria in pre-eclampsia. *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006;46(6):501-504.
29. Shahbazian N, Hosseini-Asl F. A comparison of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour urine protein excretion in women with preeclampsia. *Iran J Kidney Dis*. 2008;2(3):127-131.
30. Kayatas S, Erdogan E, Cakar E, Yilmazer V, Arinkan S, Dayıcioglu V. Comparison of 24-hour urinary protein and protein-to-creatinine ratio in women with preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;170(2):368-371.
31. Salmon L, Mastrolia S, Hamou B, Wilkof-Segev R, Beer-Weisel R, Klaitman V et al. Urine protein-to-creatinine ratio: a point of care for the diagnosis of preeclampsia. *Minerva Ginecol*. 2018;70(3):246-253.
32. Côté A, Brown M, Lam E, Dadelszen P, Firoz T, Liston R et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ*. 2008;336(7651):1003-1006.
33. Morris R, Riley R, Doug M, Deeks J, Kilby M. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345(jul09 1):e4342-e4342.

34. Stefańska K, Zieliński M, Zamkowska D, Adamski P, Jassem-Bobowicz J, Piekarska K et al. Comparisons of Dipstick Test, Urine Protein-to-Creatine Ratio, and Total Protein Measurement for the Diagnosis of Preeclampsia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(12):4195.