

Validez del índice proteína/creatinina en muestra aislada de orina en comparación con la
proteinuria en 24 horas para el diagnóstico de preeclampsia

María Clara Gómez Marín

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Ginecología y Obstetricia

Directora de proyecto

Dra. Carolina Parra Meza

Especialista en Medicina Materno Fetal – Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

Especialista en Ginecología y Obstetricia – Universidad Industrial de Santander

Asesor epidemiológico

Dr. Luis Alfonso Díaz Martínez

Magister en Epidemiología - Universidad Industrial de Santander

Especialista en Pediatría - Universidad Industrial de Santander

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud - Departamento de Ginecología Y Obstetricia

Bucaramanga, Santander

2022

Agradecimientos

A mi familia, quienes han sido fundamentales en mi proceso de formación académica, cada uno de mis logros es por ellos y para ellos.

A mis compañeros y amigos, presentes en cada paso durante los tres años de la especialización, sin ellos no habría sido una de las mejores experiencias de mi vida.

A mi directora de proyecto y asesor epidemiológico, gracias infinitas por acompañarme en el desarrollo de esta idea. A mis profesores, por darme las herramientas para lograrlo.

A cada una de las personas que estuvieron involucradas en la realización de este proyecto, mi agradecimiento sincero.

Tabla de Contenido

Introducción	10
1. Justificación	11
2. Pregunta De Investigación	14
3. Estado del arte	15
3.1 Función renal y proteinuria en el embarazo normal	15
<i>3.1.1 Clasificación de la proteinuria en el embarazo</i>	16
3.3 Factores de riesgo para desarrollar preeclampsia	19
3.4 Fisiopatología de la preeclampsia	21
<i>3.4.1 Preeclampsia y alteraciones a nivel renal</i>	21
<i>3.4.2 Proteinuria y preeclampsia</i>	22
3.5 Medición de la proteinuria en el embarazo	23
<i>3.5.1 Relación proteína/creatinina en muestra aislada de orina</i>	25
4. Objetivos	29
4.1 Objetivo general	29
4.2 Objetivos específicos	29
5. Metodología	30
5.1 Tipo de estudio	30
5.2 Población a estudio	30
5.3 Criterios de inclusión	30
5.4 Criterios de exclusión	31
6. Procedimientos	32

6.2 Tamaño de muestra	33
6.3 Plan de análisis	35
7. Variables de estudio	37
8. Consideraciones éticas	45
9. Resultados	48
10. Discusión de resultados	56
11. Aplicabilidad clínica	59
11. Conclusiones	60
12. Propuestas de Trabajos de Investigación	61
Bibliografía	62
Anexos	66

Lista de Figuras

Figura 1. <i>Diagrama de flujo de captación de las pacientes.</i>	48
Figura 2. <i>Edad de las pacientes estudiadas.</i>	49
Figura 3. <i>Edad gestacional al momento del estudio.</i>	50
Figura 4. <i>Diagrama de dispersión entre proteinuria en 24 horas y relación proteinuria creatinuria.</i>	51
Figura 5. <i>Curva ROC de la relación proteinuria/creatinuria para detectar proteinuria en 24 horas positiva.</i>	53
Figura 6. <i>Curva ROC de la relación proteinuria/creatinuria para el diagnóstico de preeclampsia.</i>	55

Lista de Tablas

Tabla 1. <i>Causas de proteinuria en el embarazo.</i>	15
Tabla 2. <i>Criterios del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) para la definición de preeclampsia.</i>	18
Tabla 3. <i>Factores de riesgo para preeclampsia. El riesgo relativo proporcionado por los metanálisis de Ray et al. (10) RR, riesgo relativo.</i>	20
Tabla 4. <i>Tabla genérica de poder para estimar rendimiento de pruebas diagnósticas (especificidad y sensibilidad $\pm 10\%$; precisión 95%).</i>	34
Tabla 5. <i>Tabla comparativa de resultados de pruebas diagnósticas.</i>	35
Tabla 6. <i>Comparación de resultados de pruebas diagnósticas</i>	52
Tabla 7. <i>Características de las pacientes según diagnóstico de preeclampsia.</i>	53
Tabla 8. <i>Comparación del resultado de la relación proteinuria creatinuria frente al diagnóstico de preeclampsia.</i>	54

Lista de Anexos

Anexo 1. Consentimiento Informado	67
Anexo 2. Asentimiento Informado	74
Anexo 3. Formato de recolección de datos basales	83

Resumen

TÍTULO: Validez del índice proteína/creatinina en muestra aislada de orina en comparación con la proteinuria en 24 horas para el diagnóstico de preeclampsia *

AUTORES: Maria Clara Gómez Marín **

PALABRAS CLAVE: Preeclampsia, Proteinuria en 24 horas, Índice proteína creatinuria, Diagnóstico.

DESCRIPCIÓN:

La preeclampsia (PE) es una de las principales causas de morbilidad materna en el mundo, por lo tanto, es necesario hacer un diagnóstico certero y poder proporcionar un tratamiento oportuno. El objetivo de este estudio fue evaluar el rendimiento del índice proteína/creatinina (Pro/Crea) en muestra aislada de orina en comparación con la proteinuria en 24 horas (P24) para el diagnóstico de PE. Es un estudio prolectivo de validación concurrente de pruebas diagnósticas en el que participaron 101 pacientes que acudieron al Hospital Universitario de Santander con trastorno hipertensivo asociado al embarazo, con edad gestacional mayor de 20 semanas, en las que se realizó P24 y Pro/Crea en muestra aislada de orina. En la población estudiada se obtuvo una mediana de 23 años y rango intercuartil (RIQ) entre 16 y 42 años. Un total de 39 (38,6%) se encontraban en su primera gestación. La edad gestacional estuvo entre 23 y 41 semanas (mediana 37 semanas; RIQ 28,4 - 40,1 semanas).

El Pro/Crea frente a la P24 tuvo una sensibilidad de 57,1% (IC95% 40,9%-72,0%), especificidad de 89,4% (IC95% 79,7%-94,8%), valor predictivo positivo de 74,1% (IC95% 55,3%-86,8%), valor predictivo negativo de 79,7% (IC95% 69,2%-87,3%), razón de verosimilitud negativa de 0,48 (IC95% 0,32-0,72) y razón de verosimilitud positiva de 5,39 (IC95% 2,53-11,48). El área bajo ROC fue significativa (0,773, IC95% 0,650-0,895), con un valor óptimo de diagnóstico de 0,30. El Pro/Crea es una prueba útil para realizar el diagnóstico de PE cuando su valor es mayor de 0,3 con ventajas como ahorro de tiempo y fácil interpretación.

* trabajo de grado

** Facultad de Salud - Departamento de Ginecología Y Obstetricia. Directora de proyecto Dra. Carolina Parra Meza Especialista en Medicina Materno Fetal – Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud Especialista en Ginecología y Obstetricia – Universidad Industrial de Santander. Asesor epidemiológico Dr. Luis Alfonso Díaz Martínez Magister en Epidemiología - Universidad Industrial de Santander - Especialista en Pediatría - Universidad Industrial de Santander

Abstract

TITTLE: Validity of the protein/creatinine ratio in an isolated urine sample compared with 24-hour proteinuria for the diagnosis of preeclampsia.*

AUTORS: Maria Clara Gómez Marín.**

KEY WORDS: Preeclampsia, 24-hour proteinuria, proteinuria creatinuria index, diagnosis.

DESCRIPTION:

Preeclampsia (PE) is one of the main causes of maternal morbidity and mortality in the world, therefore, it is necessary to make an accurate diagnosis and be able to provide timely treatment. The objective of this study was to evaluate the performance of the protein/creatinine ratio (Pro/Crea) in an isolated urine sample in comparison with proteinuria in 24 hours (P24) for the diagnosis of PE. It is a prolective study of concurrent validation of diagnostic tests in which 101 patients who attended the Santander University Hospital with pregnancy-associated hypertensive disorder, with a gestational age greater than 20 weeks, in whom P24 and Pro/ Created in isolated urine sample was performed. In the population studied, a median of 23 years and an interquartile range (IQR) between 16 and 42 years were obtained. A total of 39 (38.6%) were in their first pregnancy. Gestational age was between 23 and 41 weeks (median 37 weeks; IQR 28.4 - 40.1 weeks).

Pro/Crea versus P24 had a sensitivity of 57.1% (95%CI 40.9%-72.0%), specificity of 89.4% (95%CI 79.7%-94.8%), positive predictive value of 74.1% (95%CI 55.3%-86.8%), negative predictive value of 79.7% (95%CI 69.2%-87.3%), negative likelihood ratio of 0.48 (95%CI 0.32-0.72) and positive likelihood ratio of 5.39 (95%CI 2.53-11.48). The area under ROC was significant (0.773, 95% CI 0.650-0.895), with an optimal diagnostic value of 0.30. The Pro/Crea is a useful test to diagnose PE when its value is greater than 0.3 with advantages such as saving time and easy interpretation.

* degree work

** Faculty of Health - Department of Gynecology and Obstetrics. Project Director Dr. Carolina Parra Meza Specialist in Maternal Fetal Medicine - University Foundation of Health Sciences Specialist in Gynecology and Obstetrics - Industrial University of Santander. Epidemiological advisor Dr. Luis Alfonso Díaz Martínez Master in Epidemiology - Industrial University of Santander - Specialist in Pediatrics - Industrial University of Santander

Introducción

La preeclampsia (PE) es una de las principales causas de morbimortalidad materna en el mundo, por lo tanto, es necesario hacer un diagnóstico certero y poder proporcionar un tratamiento oportuno. El objetivo de este estudio fue evaluar el rendimiento del índice proteína/creatinina (Pro/Crea) en muestra aislada de orina en comparación con la proteinuria en 24 horas (P24) para el diagnóstico de PE. Es un estudio prolectivo de validación concurrente de pruebas diagnósticas en el que participaron 101 pacientes que acudieron al Hospital Universitario de Santander con trastorno hipertensivo asociado al embarazo, con edad gestacional mayor de 20 semanas, en las que se realizó P24 y Pro/Crea en muestra aislada de orina. En la población estudiada se obtuvo una mediana de 23 años y rango intercuartil (RIQ) entre 16 y 42 años. Un total de 39 (38,6%) se encontraban en su primera gestación. La edad gestacional estuvo entre 23 y 41 semanas (mediana 37 semanas; RIQ 28,4 - 40,1 semanas).

1. Justificación

La preeclampsia afecta entre el 5-8% de los embarazos y es causa de aproximadamente 50 mil muertes maternas anuales en todo el mundo. Junto con la sepsis y la hemorragia postparto constituyen las tres primeras causas de mortalidad materna en el mundo. En Colombia, se estima que alrededor del 35% de las muertes maternas se relacionan con ellos; por lo tanto, son considerados un problema prioritario de salud pública cuya detección e intervención oportunas tienen relevancia en la reducción de la morbilidad y mortalidad materna y perinatal. (1)

Para los países en desarrollo, la prioridad es prevenir las muertes maternas por complicaciones multiorgánicas de la enfermedad. La diferencia en las tasas de mortalidad por eclampsia entre los países en desarrollo y los países desarrollados (5,2% vs 0,72%) sugiere que la mortalidad es fácilmente evitable. (2)

Teniendo en cuenta lo descrito anteriormente, los trastornos hipertensivos asociados al embarazo, y en especial la preeclampsia, han sido objeto de estudio en numerosas poblaciones; desde la fisiopatología, factores de riesgo, factores predictores, desenlaces materno-fetales y el interés de este estudio: el diagnóstico.

Recientemente el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, por sus siglas en inglés) estableció sobre la hipertensión en el embarazo que, si hay otros hallazgos sugestivos de la afectación de órganos terminales (trombocitopenia, transaminasas hepáticas elevadas, insuficiencia renal, edema o síntomas neurológicos de aparición reciente), no era necesario el requisito de proteinuria para el diagnóstico de la preeclampsia. Sin embargo, en ausencia de estas características severas, la cuantificación de proteínas urinarias sigue siendo un paso de diagnóstico para la evaluación de la hipertensión durante el embarazo. (3)

El estándar de oro para la medición de proteína urinaria, hasta la fecha, es la medida de la proteína en orina recolectada por 24 horas. La razón detrás de las 24 horas es que en las pacientes preeclámpicas, la fluctuación de la pérdida de proteína en la orina varía significativamente en un período de 24 horas y una recolección de menos de esta duración puede no reflejar con exactitud la cantidad real de la pérdida diaria de proteínas. (3) Pero incluso con este método, existen inconvenientes importantes: demasiado tiempo, dificultad en la recolección tanto para pacientes como para personal de salud acompañante, falla en la recolección del volumen total por derrame u olvido; lo cual conduce a estancias hospitalarias prolongadas, aumento de costos y retraso en el diagnóstico y tratamiento. (3–6)

Por tanto, es necesario un análisis cuantitativo de la excreción de proteínas urinarias que sea fiable, rápido, fácil de realizar y que se correlacione adecuadamente con la proteinuria en 24 horas. El uso de la relación proteína/creatinina urinaria en pacientes no embarazadas con proteinuria, ha sido ampliamente demostrado que posee el potencial para llenar este vacío. En cuanto a las pacientes embarazadas, algunos estudios también han demostrado su utilidad. (4)

Los datos disponibles sugieren que la relación proteína/creatinina en orina es precisa para la cuantificación de la proteinuria en el embarazo. Este método se ha convertido en el preferido para cuantificar la proteinuria debido a su precisión, reproducibilidad y evita la necesidad de la recolección de orina durante 24 horas. La mayoría de los estudios que evaluaron su utilidad en el embarazo se realizaron en mujeres con sospecha de preeclampsia. Estos estudios demostraron que la relación proteína/creatinina se correlaciona bien con la excreción urinaria de proteínas en 24 horas y que es válida tanto para la proteinuria basal como para la de seguimiento. Obtener la muestra es simple, ya que solo requiere una recolección al azar previa limpieza del área genital sin necesidad de cateterismo vesical ni de muestreo cronometrado. (5)

La importancia de este estudio radica en lograr determinar el buen rendimiento diagnóstico de la relación proteína/creatinina en muestra aislada de orina para establecer el diagnóstico de preeclampsia en gestantes hipertensas y de esta manera, impactar en la toma de decisiones, tratamiento oportuno, disminución en los tiempos y costos de estancia hospitalaria inicialmente en las pacientes que ingresan al Hospital Universitario de Santander.

2. Pregunta De Investigación

¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de la relación proteína/creatinina en muestra aislada de orina en comparación con la proteinuria en 24 horas para el diagnóstico de preeclampsia, en pacientes con trastornos hipertensivos en una institución de tercer nivel en Colombia?

3. Estado del arte

3.1 Función renal y proteinuria en el embarazo normal

Durante el embarazo normal, la proteinuria aumenta a través de los trimestres, desde 0,15 gr/día en la no embarazada hasta 0,3 gr/día durante el embarazo. Esto es atribuible al aumento en el flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular, así como a cambios en el manejo de proteínas por parte de la nefrona; estos cambios resuelven después del embarazo. La proteinuria en el embarazo consiste en la excreción de proteínas tanto glomerulares como tubulares, aunque la proporción de cada una sigue siendo un tema de debate. La proteína individual más abundante proviene de los túbulos renales, la proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina). Otras proteínas incluyen albúmina, prealbúmina de unión a tiroxina, inmunoglobulinas, α 1-antitripsina, transferrina, β -lipoproteína y proteínas de bajo peso molecular. (6) La proteinuria en el embarazo puede ser transitoria o persistente; un amplio panel de diagnósticos diferenciales debe ser considerado (**Tabla 1**). (6)

Tabla 1.

Causas de proteinuria en el embarazo.

CAUSAS TRANSITORIAS
Ortostática (relativa a la bidepestación)
Sistémica (Ej. ejercicio, fiebre, sepsis, insuficiencia cardiaca)
Sistema nervioso central (Ej. Hemorragia subaracnoidea o intraparenquimatosa, convulsiones)
Contaminación (Ej. Sangrado vaginal)
CAUSAS PERSISTENTES

<i>Enfermedades glomerulares</i>
Preeclampsia
Diabetes pregestacional tipo I o tipo II
Glomerulonefritis por IgA
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
Nefritis lúpica
Glomerulonefritis post infecciosa (Ej. VIH, hepatitis B y C, post estreptocócica, endocarditis)
Glomerulonefritis asociada a uso de medicamentos
Glomerulonefritis membranoproliferativa, de cambios minimos, membranosa
<i>Enfermedades no glomerulares (tubulointersticiales)</i>
Estructurales (Ej. Malformaciones congénitas, nefropatía por reflujo)
Enfermedad poliquística renal
Nefritis intersticial
Infección urinaria

3.1.1 Clasificación de la proteinuria en el embarazo

- **De novo aislada/Proteinuria gestacional.** Se define como la aparición de nueva proteinuria de más de 300 mg en cualquier momento durante el embarazo en ausencia de hipertensión, infección urinaria, enfermedad sistémica o cualquier otra causa aparente. Dado que la proteinuria gestacional a menudo progresa a preeclampsia, es un diagnóstico retrospectivo que solo puede realizarse después del parto si no se desarrolla preeclampsia. (5)

La proteinuria aislada con frecuencia progresa a preeclampsia. Ocasionalmente, puede ocurrir eclampsia en pacientes con proteinuria aislada sin hipertensión. (7)

- **De novo asociada con preeclampsia.** Se revisará en detalle en las secciones: *PREECLAMPSIA Y ALTERACIONES A NIVEL RENAL, PROTEINURIA Y PREECLAMPSIA*

- **Secundaria a enfermedad renal crónica.** La proteinuria en el embarazo puede ser causada por afecciones no relacionadas con la preeclampsia, como la enfermedad renal glomerular o tubulointersticial preexistente o de novo. Cuando la proteinuria se documenta temprano en el embarazo (antes de las 20 semanas), se denomina proteinuria crónica y generalmente se debe a una enfermedad renal subyacente. La diabetes mellitus tipo 1 o 2 es una causa común de proteinuria. También puede ser secundaria a la hipertensión crónica. (5)

- **Transitoria debido a infección urinaria.** La infección del tracto urinario es común durante el embarazo debido a la estasis urinaria y la dilatación del tracto urinario. La infección del tracto urinario puede causar proteinuria transitoria y debe excluirse antes de atribuir proteinuria en el embarazo a otra causa, como enfermedad renal crónica o preeclampsia. (5)

3.2 Definición y diagnóstico de preeclampsia

Clásicamente, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, por sus siglas en inglés) define la preeclampsia como la presencia de hipertensión y proteinuria después de las 20 semanas de gestación en una paciente previamente normotensa. Sin embargo, una proporción significativa de mujeres desarrolla manifestaciones sistémicas de preeclampsia, como plaquetas bajas o enzimas hepáticas elevadas, antes de que el sello distintivo de proteinuria sea detectable, lo que resulta en diagnósticos tardíos. La evolución de la comprensión de la preeclampsia como

un trastorno hipertensivo heterogéneo del embarazo llevó al equipo de trabajo de hipertensión 2013 de ACOG a revisar la definición de preeclampsia para incluir la presencia de características graves con o sin proteinuria y excluir el grado de proteinuria como criterio de características graves (**Tabla 2**). (8)

Este cambio fue impulsado por dos observaciones importantes. Primero, la severidad de la proteinuria no está asociada con resultados adversos maternos y neonatales. Segundo, la preeclampsia a veces puede ocurrir en ausencia de proteinuria: hasta 10% de mujeres con preeclampsia y 20% de mujeres con eclampsia no tiene proteinuria en la presentación inicial. (5)

En el caso de instauración clínica similar a la de la preeclampsia pero con edad gestacional menor de 20 semanas, se deben considerar alternativas diagnósticas como purpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico urémico, embarazo molar, enfermedad renal, enfermedad autoinmune, entre otras. (9)

Tabla 2.

Criterios del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) para la definición de preeclampsia.

DEFINICIÓN CLÍNICA DE PREECLAMPSIA	
Presión arterial	Presión sistólica \geq 140 mmHg o presión diastólica \geq 90 mmHg, en 2 ocasiones con separación de 4 horas en mujeres previamente normotensas.
MÁS	
Proteinuria	\geq 300 mg en recolección de orina de 24 horas (o esta cantidad extrapolada de un periodo de recolección determinado)

DEFINICIÓN CLÍNICA DE PREECLAMPSIA

	o proteinuria / creatinuria \geq 0.3 mg/dl o lectura de tira reactiva = 2 + (usar solo si métodos cuantitativos no están disponibles)
O en ausencia de proteinuria, MÁS cualquiera de las siguientes características de severidad	
Presión arterial	Presión sistólica \geq 160 mmHg o presión diastólica \geq 110 mmHg en 2 ocasiones.
Trombocitopenia	< 100.000 trombocitos/ μ L
Pruebas de función hepática	2 veces mayor al valor de referencia
Síntomas premonitorios	Dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho
Creatinina sérica	> 1.1 mg/dl
Edema pulmonar	
Síntomas cerebrales o visuales de nueva aparición	

3.3 Factores de riesgo para desarrollar preeclampsia

Los factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia se han estudiado ampliamente (Tabla 3). (8,10) Los principales factores de riesgo incluyen antecedentes de preeclampsia, hipertensión crónica, diabetes mellitus pregestacional, síndrome antifosfolípido y obesidad, entre otros. Otros factores de riesgo incluyen edad materna avanzada, nuliparidad, antecedentes de enfermedad renal crónica y uso de tecnologías de reproducción asistida. Los factores de riesgo relativamente raros son antecedentes familiares de preeclampsia y una madre portadora de un feto con trisomía 13. (8)

Tabla 3.

Factores de riesgo para preeclampsia. El riesgo relativo proporcionado por los metanálisis de Ray et al. (10) RR, riesgo relativo.

FACTORES DE RIESGO PARA PREECLAMPSIA	
Factores de riesgo mayores	Riesgo relativo
Preeclampsia previa	(RR, 8.4; IC 95%, 7.1–9.9)
Hipertensión crónica	(RR, 5.1; IC 95%, 4.0–6.5)
Diabetes mellitus gestacional	(RR, 3.7; IC 95%, 3.1–4.3)
Gestación múltiple	(RR, 2.9; IC 95%, 2.6–3.1)
Índice de masa corporal pregestacional >30 kg/m ²	(RR, 2.8; IC 95%, 2.6–3.1)
Síndrome antifosfolípidos	(RR, 2.8; IC 95%, 1.8–4.3)
Otros factores de riesgo	
Lupus eritematoso sistémico	(RR, 2.5; IC 95%, 1.0–6.3)
Historia de muerte fetal	(RR, 2.4; IC 95%, 1.7–3.4)
Índice de masa corporal pregestacional >25 kg/m ²	(RR, 2.1; IC 95%, 2.0–2.2)
Nuliparidad	(RR, 2.1; IC 95%, 1.9–2.4)
Desprendimiento placentario previo	(RR, 2.0; IC 95%, 1.4–2.7)
Tecnología de reproducción asistida	(RR, 1.8; IC 95%, 1.6–2.1)
Enfermedad renal crónica	(RR, 1.8; IC 95%, 1.5–2.1)
Edad materna avanzada > 35	(RR, 1.2; IC 95%, 1.1–1.3)
Susceptibilidad genética (madre, padre)	
Factores de riesgo raros	
Antecedente familiar de preeclampsia	
Feto con trisomía 13	

3.4 Fisiopatología de la preeclampsia

Se han propuesto varios mecanismos de enfermedad en la preeclampsia, incluidos los siguientes: isquemia crónica uteroplacentaria, mala adaptación inmunológica, toxicidad por lipoproteínas de muy baja densidad, influencia genética, aumento de la apoptosis o necrosis del trofoblasto y una respuesta inflamatoria materna exagerada ante la implantación del trofoblasto. Observaciones más recientes sugieren un posible papel para los desequilibrios de los factores angiogénicos en la patogenia de la preeclampsia. Es posible que una combinación de algunos de estos mecanismos pueda ser responsable de desencadenar el espectro clínico de la preeclampsia. (9)

3.4.1 Preeclampsia y alteraciones a nivel renal

Los cambios renales histopatológicos descritos clásicamente en la preeclampsia se conocen como endoteliosis glomerular, lo anterior consiste en células endoteliales edematizadas y vacuoladas, células mesangiales edematizadas, depósitos subendoteliales de proteínas reabsorbidas del filtrado glomerular y moldes tubulares. (9)

La normal casi ausencia de proteína en la orina se debe tanto a una impermeabilidad relativa de los glomérulos a proteínas grandes como a la reabsorción tubular de proteínas más pequeñas que cruzan los glomérulos. A medida que se produce el daño glomerular, aumenta la permeabilidad a las proteínas, especialmente las de gran peso molecular como la albúmina, globulina, transferrina y hemoglobina. (11)

Adicionalmente, en mujeres con preeclampsia, la contracción del espacio intravascular secundario al vasoespasmo conduce a un empeoramiento de la retención renal de sodio y agua. El aumento normal en el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular y la disminución esperada en la creatinina sérica pueden no ocurrir en mujeres con preeclampsia, especialmente si la enfermedad es grave. (9)

3.4.2 Proteinuria y preeclampsia

Debido a la naturaleza de la preeclampsia caracterizada por vasoespasmo, la excreción de proteínas cambia de hora a hora, razón por la que se recomienda como estándar de oro la recolección de orina en 24 horas, pero debido a los múltiples inconvenientes asociados a la larga duración de la toma de la muestra se han planteado alternativas tales como: tiras urinarias reactivas, recolecciones de orina en periodos más cortos y relaciones urinarias tales como la relación proteína/creatinina. (12)

La proteinuria durante el embarazo está definida como 300 mg/dL de proteína o más en recolección de orina de 24 horas o una relación proteína/creatinina de 0.3 o más. Cuando los métodos cuantitativos no están disponibles o se requieren decisiones rápidas, se puede sustituir una lectura con tira reactiva de proteína en muestra aislada de orina. Sin embargo, el análisis de orina con tira reactiva tiene altos resultados falsos positivos y falsos negativos. Un resultado de prueba de 1+ es falso positivo en el 71% de los casos en comparación con el límite de 300 mg en la recolección de orina de 24 horas, e incluso los resultados de la prueba de proteinuria 3+ pueden ser falsos positivos en el 7% de los casos. (9)

3.5 Medición de la proteinuria en el embarazo

La recolección de orina durante 24 horas se considera el comparador tradicional para la cuantificación de la proteinuria en el embarazo. Como se mencionaba previamente, algunos de sus inconvenientes comprenden que la orina requiere refrigeración, su recolección es engorrosa, requiere mucho tiempo y puede inducir a error si se recolecta de manera incorrecta. Además, es posible que no sea posible completar la recolección de orina cuando ocurre el parto, lo que lleva a un estado de proteinuria indeterminado y un diagnóstico sin fundamento de preeclampsia.

Debido a las desventajas de la recolección de orina de 24 horas, se han considerado alternativas para el diagnóstico de proteinuria en el embarazo. Estos incluyen tiras reactivas urinarias, recolecciones de orina durante un período más corto, la relación proteína/creatinina en muestra de orina y la relación albúmina/creatinina en muestra de orina.

La tira reactiva es económica, fácil de usar y proporciona un resultado rápido, pero se ha demostrado que tiene baja sensibilidad y especificidad para la excreción urinaria de proteínas durante 24 horas. Algunos estudios han propuesto el uso de recolecciones de orina con tiempos más cortos (dos, cuatro, ocho o doce horas) para diagnosticar la proteinuria en el embarazo. Sin embargo, las recolecciones más cortas comparten algunas de las limitaciones y preocupaciones asociadas con la recolección de 24 horas.

La relación proteína/creatinina y albúmina/creatinina han sido bien estudiadas y utilizadas fuera del embarazo. La National Kidney Foundation ahora recomienda estas pruebas para diagnosticar la proteinuria en la mayoría de las situaciones, sin mencionar específicamente el embarazo. La relación proteína/creatinina es conveniente y oportuna, evita la hospitalización para la evaluación de la proteinuria y permite reevaluación fácil si existen preocupaciones clínicas

recurrentes sobre la evolución de la enfermedad. El error al que es susceptible la muestra de orina aislada, es decir, la posible leve variación diurna en la excreción de proteínas, probablemente sea superado por el error asociado a la recolección de orina de 24 horas. (13)

Para las recolecciones de proteinuria en tiempos de menor duración, existe una limitante que es la falta de uniformidad en los valores de corte; así se evidencia en un estudio realizado en Bucaramanga que evaluaba la proteinuria en 8 y 12 horas como una herramienta confiable para el diagnóstico de preeclampsia. Este estudio, constó de dos partes, una primera parte en la que se incluyeron 62 pacientes y los resultados fueron un valor de 55.8 mg/dl para la proteinuria en 8 horas con una sensibilidad de 81.25% y especificidad de 86.96%, y para la proteinuria en 12 horas un valor de 106.11 mg/dl con una sensibilidad de 93.75% y especificidad de 89.13% cuando se comparaban con la proteinuria en 24 horas. En la segunda parte del estudio se recolectaron 31 nuevas pacientes y se reportaron nuevos valores de corte (60 mg para la proteinuria en 8 horas con sensibilidad de 84.9% y especificidad de 86.7%, 114.4 mg para la proteinuria en 12 horas con sensibilidad de 87.9% y especificidad de 88.3%) que, aunque no distan de los valores iniciales podrían generar confusión al utilizarse en la práctica clínica. (14,15)

En relación con la recolección de la proteinuria para el diagnóstico de preeclampsia, la Guía de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio, en su sección 2 sobre abordaje de las complicaciones hipertensivas asociadas al embarazo, publicada por el Ministerio de Salud y Protección Social en el año 2013 (GAI) (16), hace una serie de recomendaciones, las cuales han sido adoptadas en la guía de práctica clínica de manejo de complicaciones hipertensivas del embarazo del Hospital Universitario de Santander publicada en el año 2015 (17):

- Se recomienda si se utiliza recolección de orina en 24 horas como método diagnóstico de proteinuria significativa, debe existir un protocolo establecido que asegure que la muestra sí es de 24 horas en el lugar donde se realiza la prueba. (GAI 2013: Grado de recomendación A).

- Se recomienda la medición de la proteinuria con tiras reactivas de lectura automatizada o usando la relación proteinuria – creatinuria en una muestra aislada en mujeres embarazadas con cifras tensionales mayores a 140/90 mm Hg. (GAI 2013: Grado de recomendación B).

- Se recomienda si se utilizan tiras reactivas de lectura automatizada para la detección de proteinuria significativa, y un resultado de 1+ o mayor es obtenido, la confirmación de proteinuria significativa con la estimación de la relación proteinuria – creatinuria en muestra aislada, o con la recolección de orina en 24 horas. (GAI 2013: Grado de recomendación B).

- La proteinuria significativa se confirma si el valor de la relación proteinuria – creatinuria en muestra aislada es mayor de 30 mg/mmol o 0.3 mg/dl o si el resultado de proteína en orina recolectada en 24 horas es mayor a 300 mg (GAI 2013: Grado de recomendación B). (16,17)

3.5.1 Relación proteína/creatinina en muestra aislada de orina

Un estudio realizado en el año 2014 en Paraguay, evaluó la correlación entre el cociente proteinuria/creatinuria en orina al azar y la proteinuria de 24 horas en pacientes con factores de riesgo para enfermedad renal crónica; describen en su artículo lo evidenciado en la literatura para la población general y refieren estudios de diferentes autores, con tamaños de muestra importantes, que reportan niveles de correlación entre 0,72 hasta 0,93 y coinciden en valores de sensibilidad y especificidad en su mayoría superiores al 90% cada una.

Los datos propios del estudio reportan que existe una correlación casi perfecta ($r=0,9$) y estadísticamente significativa ($p<0,001$) para valores de proteinuria entre 150-3000 mg en 24 horas ó $\geq 0,3$ para el cociente proteinuria/creatininuria, pero no fue así para pacientes que presentaban valores inferiores ($r=0,7$). Este fenómeno se debe a que el cociente proteinuria/creatininuria no es muy eficaz para detectar proteínas cuando los valores en orina de 24 horas son entre 30-150 mg/24 horas. (18)

En su revisión sistemática, Côté y sus colegas informan para la relación proteína/creatinina, un índice de probabilidad negativo combinado para un límite de 30 mg/mmol de 0,21 (Intervalo de confianza del 95% [IC 95%] entre 0,13 a 0,31). Llegan a la conclusión de que la prueba es útil para descartar proteinuria significativa, pero no abogan por su uso para la cuantificación, ya que la razón de probabilidad positiva fue solo de mala a regular (3,53, IC 95% 2,83 a 4,49). Sin embargo, la evaluación del valor de la prueba debe incluir la comparación con sus alternativas y las implicaciones de un diagnóstico tanto positivo como perdido, que son considerables.

La cuantificación no es crucial para los obstetras, porque una vez que se traspasa un umbral, se realiza el diagnóstico. A diferencia de la presión arterial (que está relacionada con el riesgo de un evento cerebrovascular), la evaluación en serie de la proteinuria después del diagnóstico de preeclampsia rara vez influye en el tratamiento porque la tasa de aumento no es un factor pronóstico importante de resultados adversos del embarazo. Descartar la proteinuria es clave y la relación proteína/creatinina funciona bien a este respecto. (2)

Un estudio realizado en Perú evalúa la correlación de la proteinuria en 24 horas y la índice proteína/creatinina en alícuotas de orina identificando los cambios en el nivel de correlación al eliminar ciertas situaciones consideradas como “poco confiables” en la medición de la proteinuria. Encuentran una correlación de 0,74 entre la índice proteína/creatinina y la proteinuria de 24 horas,

valor cuando se toman datos en general. Sin embargo, al observar la dispersión de los valores considerando situaciones como volúmenes urinarios excesivamente bajos que sugieren pérdidas de muestra en la orina de 24 horas; probable presencia de orina residual en la vejiga como en el caso de las gestantes del segundo o tercer trimestre; y presencia de gran proteinuria (mayor de 7 g/día), la dispersión de los datos disminuye notablemente y el nivel de correlación aumenta hasta 0,95. Refieren que estos resultados son totalmente coincidentes con los de la bibliografía revisada que evidencia que con proteinurias superiores a 3 g/día, el valor predictivo positivo de la relación proteína/creatinina disminuye.(19)

Como se ha descrito, a la fecha en el mundo existen múltiples publicaciones respecto a la búsqueda de un método que evalúe de manera más sencilla y rápida la proteinuria en las gestantes. En nuestro país, se destaca un estudio realizado en Medellín de corte transversal en el que se incluyeron mujeres con embarazo mayor a 20 semanas con sospecha de preeclampsia en el que evaluaron 200 muestras de orina, encontrando proteinuria significativa en un 27 % del total de las muestras. La relación proteína / creatinina en orina ocasional mostró una alta correlación con la proteinuria de 24 horas ($r = 0,775$; $p < 0,01$). El punto de corte con mejor rendimiento para la detección de proteinuria significativa fue 0,30 mg/mg, con una sensibilidad de 83%, especificidad de 98%, razón de probabilidad positiva de 60 y razón de probabilidad negativa de 0,17. Concluyen, una vez más, que la relación proteína / creatinina puede ser usada como un método rápido, alternativo, para la determinación de proteinuria en pacientes con sospecha de preeclampsia. (20)

También se han publicado estudios comparativos que favorecen la implementación de la relación proteína / creatinina; por ejemplo, un estudio realizado en la India publicado en 2018, comparó la prueba de ácido sulfosalicílico, prueba de tira reactiva y relación proteína/creatinina con proteinuria de 24 horas en 509 casos confirmados de preeclampsia. Los resultados evidencian

un nivel de correlación significativamente superior para la relación proteína/creatinina ($r = 0.98$; $p 0.0001$) con un valor de corte de 0.285 con sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 100, 99, 100 y 99%, respectivamente. (21)

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Evaluar el rendimiento del índice proteína/creatinina en muestra aislada de orina en comparación con la proteinuria en 24 horas para el diagnóstico de preeclampsia en mujeres embarazadas a partir de las 20 semanas de gestación que cursen con trastorno hipertensivo asociado al embarazo.

4.2 Objetivos específicos

- Correlacionar el valor del índice proteína/creatinina en muestra aislada de orina con el valor de la proteinuria en 24 horas.

- Establecer sensibilidad, especificidad, valores predictivos e índices de probabilidad del índice proteína/creatinina en comparación con la proteinuria en 24 horas para el diagnóstico de preeclampsia.

- Establecer el punto de corte óptimo del índice proteína/creatinina en comparación con la proteinuria en 24 horas para el diagnóstico de preeclampsia

5. Metodología

5.1 Tipo de estudio

Estudio prolectivo de validación concurrente de pruebas diagnósticas.

5.2 Población a estudio

Mujeres con más de 20 semanas de gestación con trastorno hipertensivo a clasificar que asisten al Hospital Universitario de Santander.

5.3 Criterios de inclusión

- Gestantes con embarazo mayor o igual de 20 semanas.
- Pacientes en puerperio de embarazo mayor o igual de 20 semanas.
- Diagnóstico de trastorno hipertensivo asociado al embarazo: Hipertensión gestacional, preeclampsia, preeclampsia con criterios de severidad.
- Atención médica en urgencias ginecoobstétricas del Hospital Universitario de Santander.

5.4 Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de: hipertensión arterial crónica, insuficiencia renal aguda, enfermedad renal crónica, obstrucción del tracto urinario, infección de vías urinarias, infección vaginal, diabetes mellitus o diabetes gestacional, trombofilias.

- Imposibilidad de tomar cualquiera de las muestras (muestra aislada de orina y/o orina en 24 horas).

6. Procedimientos

Previo aval del comité de ética en investigación científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI-UIS) y del comité de ética del Hospital Universitario de Santander; para lo cual se debe contar con los respectivos documentos actualizados solicitados por cada uno de estos comités, se realizará la socialización del proyecto de investigación con las áreas y servicios implicados en el mismo con el fin de dar a conocer aspectos básicos como la solicitud de los paraclínicos y la importancia de la estandarización en la recolección de muestras, entre otros.

Al cumplir con este importante paso y teniendo en cuenta el objetivo del presente estudio, se iniciará con la invitación a ser parte de la investigación a pacientes embarazadas con más de 20 semanas de gestación que sean atendidas en el servicio de urgencias del Hospital Universitario de Santander y que sean diagnosticadas con trastorno hipertensivo asociado al embarazo (excluyendo hipertensión arterial crónica). Las pacientes se captarán en el servicio de urgencias, es decir al ingresar a la institución o en el servicio de hospitalización. Al tener la respuesta afirmativa a la invitación, se procederá con la firma del consentimiento informado (*Anexos*) el cual será explicado en detalle por el profesional en salud que brinde la atención médica y realice el diagnóstico de la patología.

Posteriormente, se solicitarán los estudios paraclínicos pertinentes para la evaluación de los trastornos hipertensivos asociados al embarazo (perfil toxémico). Debe incluirse además de la proteinuria en 24 horas, una muestra de orina parcial para la medición de creatinina y proteínas totales la cual se recolectará a partir de la muestra de orina de 24 horas, se tomará una alícuota de esta muestra y posteriormente se realizará el respectivo análisis. La recolección de orina en 24 horas se inicia con vejiga vacía, en recipientes de boca ancha, debidamente identificados y

especificando la hora de inicio de recolección (hora de la micción descartada). También es importante aclarar que la muestra podrá ser tomada preparto, intraparto o postparto.

Por ejemplo, si ingresa una gestante de 36 semanas de embarazo a quien se le diagnostica trastorno hipertensivo, independientemente de si esta paciente se encuentra en preparto, trabajo de parto o si su gestación debe ser finalizada, deberá recoger la muestra de orina para establecer finalmente el diagnóstico de preeclampsia.

Adicionalmente, la investigadora principal aplicará un formato de entrevista de recolección de datos basales (*Anexos*) a cada paciente ingresada en el estudio, bien sea durante su hospitalización o por medio de llamada telefónica, para completar los datos correspondientes a las variables en estudio y aquellos que no se encuentren disponibles en la historia clínica.

El procesamiento de muestras se realizará en el laboratorio del Hospital Universitario de Santander con analizador Cobas 6000 de Roche y los resultados se emitirán en el software institucional Dinámica gerencial. La recolección y organización de datos se realizará utilizando Microsoft Excel y el análisis de los mismos se detalla en su respectiva sección.

6.1 Hipótesis

La sensibilidad y especificidad del índice proteína/creatinina en muestra aislada de orina es igual a la de la proteinuria en 24 horas para el diagnóstico de preeclampsia.

6.2 Tamaño de muestra

Se conoce que, en el Hospital Universitario de Santander de cada 100 pacientes atendidas con trastornos hipertensivos, el 80% finalmente corresponde a cualquier tipo de preeclampsia. (1)

Por otro lado, se considera que la sensibilidad y especificidad esperada para la relación proteinuria/creatinuria con punto de corte ≥ 0.3 mg/dl debe ser del orden del 90% cada una.

La **tabla 4** muestra los posibles tamaños de muestras para diversas sensibilidades y especificidades con una variación del $\pm 10\%$ cada una y precisión del 95%. La fracción representa el número total de pacientes confirmadas con preeclampsia sobre el total de pacientes descartadas de preeclampsia (hipertensión gestacional). De esta manera, es necesario estudiar al menos 35 pacientes que correspondan a cada tipo de diagnóstico (preeclampsia e hipertensión gestacional).

Tabla 4.

Tabla genérica de poder para estimar rendimiento de pruebas diagnósticas (especificidad y sensibilidad $\pm 10\%$; precisión 95%).

Sensibilidad	Especificidad					
	60%	70%	80%	85%	90%	95%
60%	93/93	93/81	93/64	93/49	93/35	93/19
70%	81/93	81/81	81/64	81/49	81/35	81/19
80%	64/93	64/81	64/64	64/49	64/35	64/19
85%	49/93	49/81	49/64	49/49	49/35	49/19
90%	35/93	35/81	35/64	35/49	35/35	35/19
95%	19/93	19/81	19/64	19/49	19/35	19/19

Dado que lo que se quiere es establecer todos los indicadores de rendimiento diagnóstico, es necesario adelantar una muestra transversal; es decir, se ha de captar una serie de pacientes sucesivas hasta completar el tamaño de muestra mínimo en cada brazo. Así, dado que los antecedentes indican una relación 4:1 entre pacientes preeclámpticas e hipertensas gestacionales, el tamaño de muestra será de alrededor de *175 pacientes (35:140)*.

6.3 Plan de análisis

La estadística descriptiva de variables demográficas, clínicas y de las pruebas de laboratorio se realizará mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) para las variables categóricas, y para las cuantitativas se utilizarán medidas de tendencia central (promedio y medianas) y de dispersión (rango, rango intercuartílico y desviación estándar), según si la distribución de los datos es normal o no.

Para evaluar la relación entre la proteinuria en 24 horas y la índice proteinuria/creatinuria se realizará una tabla comparativa de los resultados positivos y negativos de cada una de las pruebas para determinar la proporción de concordancia entre ellas según los puntos de corte que se consideran en la clínica. Esta evaluación incluirá tanto la concordancia absoluta como la concordancia más allá del azar (Kappa media de Cohen). Adicionalmente, se estimará el mejor modelo de regresión lineal que permita establecer la relación entre las dos pruebas paciente a paciente, incluyendo los coeficientes de regresión y correlación. La **tabla 5** ilustra un ejemplo en vacío de cómo se van a visualizar los resultados.

Tabla 5.

Tabla comparativa de resultados de pruebas diagnósticas.

	Proteinuria en 24 horas \geq 300 mg/dL	Proteinuria en 24 horas $<$ 300 mg/dL	Total
Relación P/C \geq 0.3			
Relación P/C $<$ 0.3			
Total			175

Para determinar los índices de rendimiento diagnóstico de ambas pruebas estos se estimarán comparando los positivos y negativos de la prueba contra el diagnóstico definitivo de preeclampsia o hipertensión gestacional. Los indicadores a analizar serán: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Razones de Verosimilitud positiva y negativa, concordancias absolutas y más allá del azar (Kappa media de Cohen). Cada uno de estos indicadores se comparará entre las dos pruebas por medio de la prueba Chi cuadrado. Finalmente, se estimará la curva receptor-operador (ROC) de cada una de las dos técnicas para establecer la capacidad discriminatoria de cada una de ellas según el intervalo de confianza del 95% del área bajo la curva ROC, y, si es posible, encontrar un potencial mejor punto de corte al definido previamente. Si estos puntos de corte existen, se repetirá el análisis de los índices de rendimiento de las dos pruebas.

El análisis de la información se realizará utilizando Stata/IC 16.1 (College Station, EEUU 2020).

7. Variables de estudio

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS				
Edad materna	Cuantitativa, discreta	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del ingreso al estudio	Años	Interrogatorio y documento de identificación de la paciente
Procedencia	Cualitativa , nominal	Nombre del país y/o ciudad del cual proceda la gestante	Nombre del país y/o ciudad de donde procede	Interrogatorio a la paciente
Escolaridad	Cualitativa, ordinal	Nivel de escolaridad alcanzado por la paciente	1 Ninguno 2 Primaria 3 Bachiller 4 Universitario 5 Especialización 6 Otros	Interrogatorio a la paciente
VARIABLES CLÍNICAS				
Antecedente de hipertensión arterial crónica	Cualitativa, nominal	Diagnóstico de hipertensión antes de las 20 semanas de gestación	SI / NO	Interrogatorio a la paciente e historia clínica

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
Antecedente de diabetes mellitus tipo I o II	Cualitativa, nominal	Diagnóstico de diabetes por su médico tratante previo al embarazo	SI / NO	Interrogatorio a la paciente e historia clínica
Antecedente de enfermedad renal crónica	Cualitativa, nominal	Diagnóstico de enfermedad renal crónica por su médico tratante previo al embarazo	SI / NO	Interrogatorio a la paciente e historia clínica
Antecedente de obstrucción del tracto urinario	Cualitativa, nominal	Diagnóstico de urolitiasis, malformación urinaria o tumores de la vía urinaria por su médico tratante previo al embarazo	SI / NO	Interrogatorio a la paciente e historia clínica
Antecedente de trombofilia congénita o adquirida	Cualitativa, nominal	Diagnóstico de trombofilia congénita o adquirida (síndrome antifosfolipídico, hiperhomocisteinemia, déficit de proteína C, déficit de S, déficit de antitrombina III,	SI / NO	Interrogatorio a la paciente e historia clínica

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
		entre otros) por su médico tratante previo al embarazo		
Infección de vías urinarias	Cualitativa, nominal	Uroanálisis con leucocituria (10 o más leucocitos por campo de alta resolución), positividad a la prueba de nitritos y/o positividad de leucoesterasa al momento de la toma de las muestras de orina parcial o en 24 horas.	SI / NO	Historia clínica, resultados de laboratorio
Infección vaginal	Cualitativa, nominal	Frotis de flujo vaginal con presencia de blastoconidias, pseudomicelios, células guía y/o tricomonas al momento de la toma de las muestras de	SI / NO	Historia clínica, resultados de laboratorio

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
		orina parcial o en 24 horas.		
Diabetes gestacional	Cualitativa, nominal	Glicemia al azar > 200 mg/dl, glicemia en ayunas > 126 mg/dl, HgbA1C > 6.5% y/o curva de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr con 1 valor alterado durante el embarazo	SI / NO	Historia clínica, resultados de laboratorio
Falla renal aguda	Cualitativa, nominal	Creatinina sérica > 1.1 mg/dl y/o gasto urinario < 0.5 cc/kg/hr al momento de la toma de las muestras de orina parcial o en 24 horas.	SI / NO	Historia clínica, resultados de laboratorio
Hipertensión gestacional	Cualitativa, nominal	Cifras tensionales cuyo valor sistólico sea mayor o igual a 140 mmhg o cuyo valor diastólico sea mayor o igual de 90 mmhg en dos tomas	SI / NO	Historia clínica, resultados de laboratorio

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
Preeclampsia no severa	Cualitativa, nominal	<p>separados por 4 horas; en la semana 20 o después de gestación con proteinuria en 24 horas menor de 300 mg/dl y en ausencia de alteraciones de criterios de severidad por síntomas o laboratorios.</p>	SI / NO	Historia clínica, resultados de laboratorio

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
Preeclampsia severa	Cualitativa, nominal	<p>alteraciones de criterios de severidad por síntomas o laboratorios.</p> <p>Cifras tensionales cuyo valor sistólico sea mayor o igual a 160 mmhg o cuyo valor diastólico sea mayor o igual de 110 mmhg en dos ocasiones o valor sistólico mayor o igual a 140 o valor diastólico mayor a 90 en tomas separadas por 4 horas, en la semana 20 o después de gestación con proteinuria en 24 horas mayor o igual a 300 mg/dl y con presencia de criterios de severidad por</p>	SI / NO	Historia clínica, resultados de laboratorio

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
síntomas o laboratorios.				
VARIABLES OBSTÉTRICAS				
Edad gestacional	Cuantitativa, continua	Semanas de edad gestacional al momento del ingreso al estudio	Semanas de edad gestacional	Historia clínica
Paridad materna	Cuantitativa, discreta	Número de gestaciones al momento del ingreso al estudio	Formula obstétrica	Con datos obtenidos en la entrevista directa
VARIABLES PARACLÍNICAS				
Proteínas totales en orina parcial	Cuantitativa, continua	Cantidad de proteínas en muestra aislada de orina	Miligramos	Resultado de laboratorio
Creatinina en orina parcial	Cuantitativa, continua	Cantidad de creatinina en muestra aislada de orina	Miligramos	Resultado de laboratorio
Relación proteinuria/creatinuria	Cuantitativa, continua	Relación proteínas totales en orina	Miligramos/ Miligramos	Resultado de laboratorio

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
Proteinuria en 24 horas	Cuantitativa, continua	parcial / creatinina en orina parcial Cantidad de proteínas expulsadas por la orina en un período continuo de 24 horas	Miligramos / decilitros	Resultado de laboratorio

8. Consideraciones éticas

Para la realización de este proyecto de investigación se tuvieron en cuenta los principios éticos instaurados en la declaración internacional de Helsinki modificadas en el 2013, para el desarrollo de proyectos de investigación (artículo 11), con una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios (Artículos 16 y 17), una probabilidad razonable que la población estudiada obtenga un beneficio (Artículo 19) y que sea conducida y manejada por investigadores expertos (Artículo 15) usando protocolos aprobados.

Basado además en el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), donde se establece, el principio de la privacidad y la confidencialidad de los participantes, tanto de la identidad como de la información personal de quienes ingresen al estudio.

Teniendo en cuenta la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud, se considera que es una investigación con riesgo mínimo para la salud de las pacientes ya que se emplea una intervención de recolección de excretas que no altera el bienestar de la madre o el feto. Para la protección del derecho de autonomía, se realizará un consentimiento informado por escrito, con esto es la paciente quien tomará la decisión de hacer parte o no del estudio. En este consentimiento, se explicará detalladamente en que consiste la prueba y el propósito de su realización.

La paciente que decida libremente participar en la investigación tendrá derecho a conocer de la naturaleza de los procedimientos, así como de los beneficios y posibles riesgos, y decidir si hace parte, si continua o si se retira del proceso en el momento que lo desee.

Para preservar los principios de privacidad y de confidencialidad, se garantizará que no será revelada la identidad personal de los participantes, además ninguna variable contiene

información personal relacionada con la persona inscrita en el estudio. Tampoco serán revelados datos durante el desarrollo de la investigación, los datos recolectados serán guardados durante la duración del proyecto de investigación. Adicionalmente, se utilizará un número consecutivo para el tratamiento de datos de cada paciente que se encontrará en una base de datos a la que la única persona con acceso directo es la investigadora principal; lo anterior amparado por lo reglamentado en la Ley estatutaria 1581 de 2012, decreto 1377 de 2013 y resolución de rectoría N° 1227 de agosto 22 de 2013 sobre el tratamiento de datos personales.

En cuanto al principio de autonomía, se cumplirá según lo establecido al considerar a las participantes como personas autónomas, no coaccionables, que tomarán sus propias decisiones, quienes tendrán la libertad para decidir ingresar o salir del estudio cuando ellas lo consideren.

El principio de justicia se cumplirá tratando a los participantes de manera equitativa e imparcial, todas tendrán derecho a la realización de los paraclínicos pertinentes en el diagnóstico de trastorno hipertensivo asociado al embarazo con el adicional que se plantea en la presente investigación. No se tomará ventaja de la situación de vulnerabilidad a la que se exponen las pacientes en los servicios de urgencias para llevar a cabo este proyecto.

Se respetarán los principios de beneficencia y no maleficencia evitando al máximo cualquier daño posible que se pudiera generar; la recolección de la alícuota de orina para realizar la relación proteína/creatinina puede llevarse a cabo de forma espontánea, no es necesario el cateterismo vesical por lo tanto no consiste en un procedimiento invasivo para la paciente. En el caso de que por algún otro motivo que forme parte de la atención rutinaria se requiera el cateterismo vesical, siempre se solicitará el consentimiento de la paciente. También se debe tener en cuenta que las decisiones médicas se realizarán basados en el resultado de la proteinuria en 24 horas reconocida como estándar de oro y no en la índice proteína/creatinina ya que es la prueba

diagnóstica en estudio. La paciente no tendrá un beneficio directo, sin embargo, los resultados del presente estudio si podrán generar un beneficio en la atención de pacientes con esta condición.

Es importante señalar que el costo de la realización de esta prueba diagnóstica no será asumido por la paciente ni por la institución ya que las pruebas diagnósticas se encuentran en las guías y protocolos tanto nacionales como del mismo centro de salud. Las pacientes que ingresen al estudio tampoco recibirán remuneración económica. Adicionalmente, no aumentará el tiempo de hospitalización por su patología ni la sobrecarga emocional que pueda derivarse de su estancia hospitalaria si no que por el contrario pretende disminuirlo.

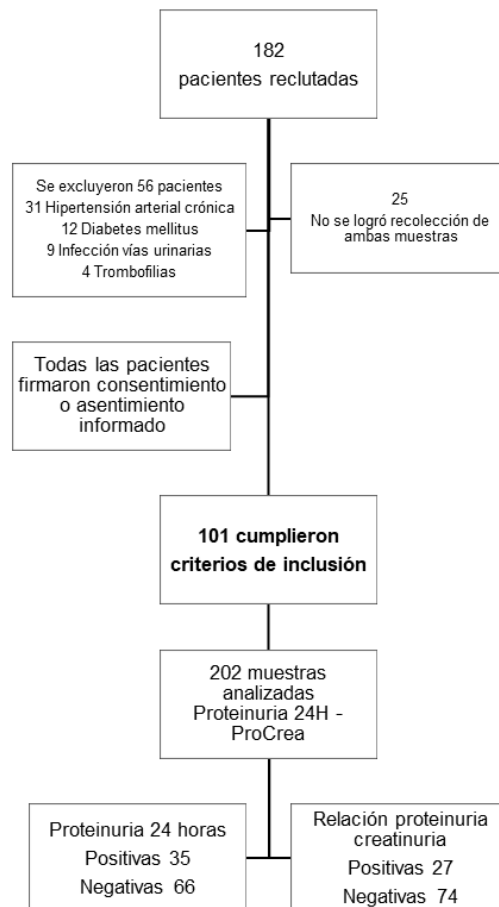
Finalmente, los investigadores participantes en este estudio tienen idoneidad en su formación académica y no presentan conflictos de intereses económicos, legales o personales asociados a este problema de investigación.

9. Resultados

Se reclutaron 182 pacientes potencialmente elegibles (**figura 1**); fueron excluidas 56 debido a comorbilidades médicas (31 hipertensión arterial crónica, 12 diabetes mellitus, 9 infección de vías urinarias y 4 por trombofilias); en 25 pacientes adicionales no fue posible la recolección de ambas muestras. Finalmente, 101 pacientes cumplieron criterios de inclusión y fueron tenidas en cuenta para este análisis. Todas las pacientes incluidas firmaron consentimiento o asentimiento informado y hasta el momento del análisis ninguna ha manifestado retirarlo.

Figura 1.

Diagrama de flujo de captación de las pacientes.



La edad de las pacientes osciló entre 15 y 43 años, con mediana en 23 años y rango intercuartil (RIQ) entre 16 y 42 años (**figura 2**). Un total de 68 pacientes (67,3%) procedían de Bucaramanga y su área metropolitana; el nivel de escolaridad alcanzado por más de la mitad de ellas (60 pacientes, 59,4%) fue bachillerato completo. Un total de 39 (38,6%) se encontraba en su primera gestación y 33 (32,6%) en su segunda. La edad gestacional al momento del estudio estuvo entre 23 y 41 semanas (mediana 37 semanas; RIQ 28,4 - 40,1 semanas; **figura 3**).

Figura 2.

Edad de las pacientes estudiadas.

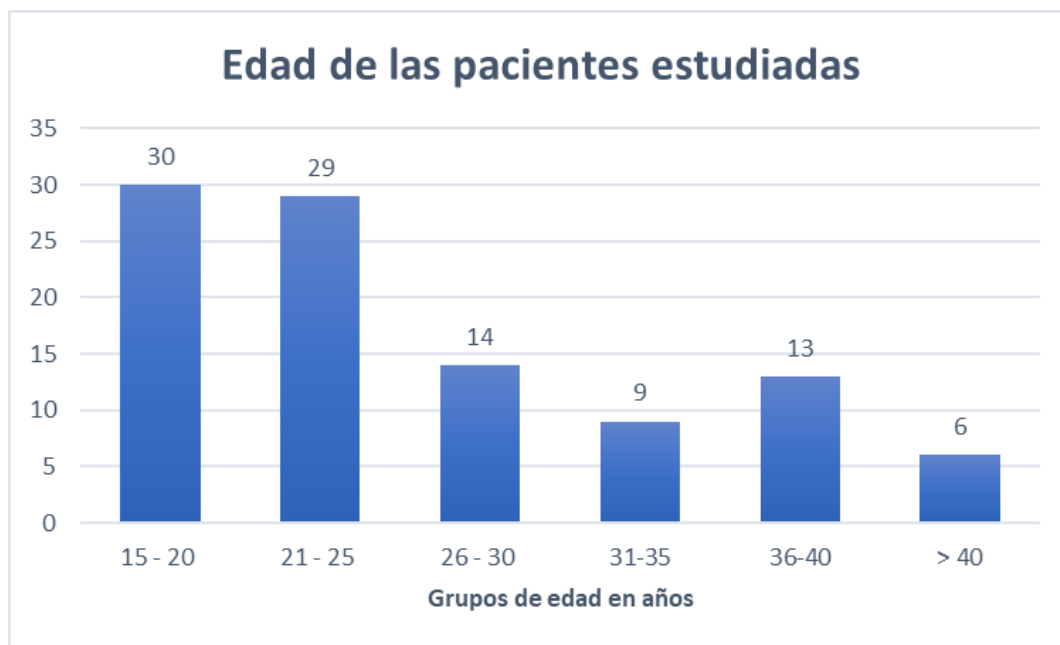
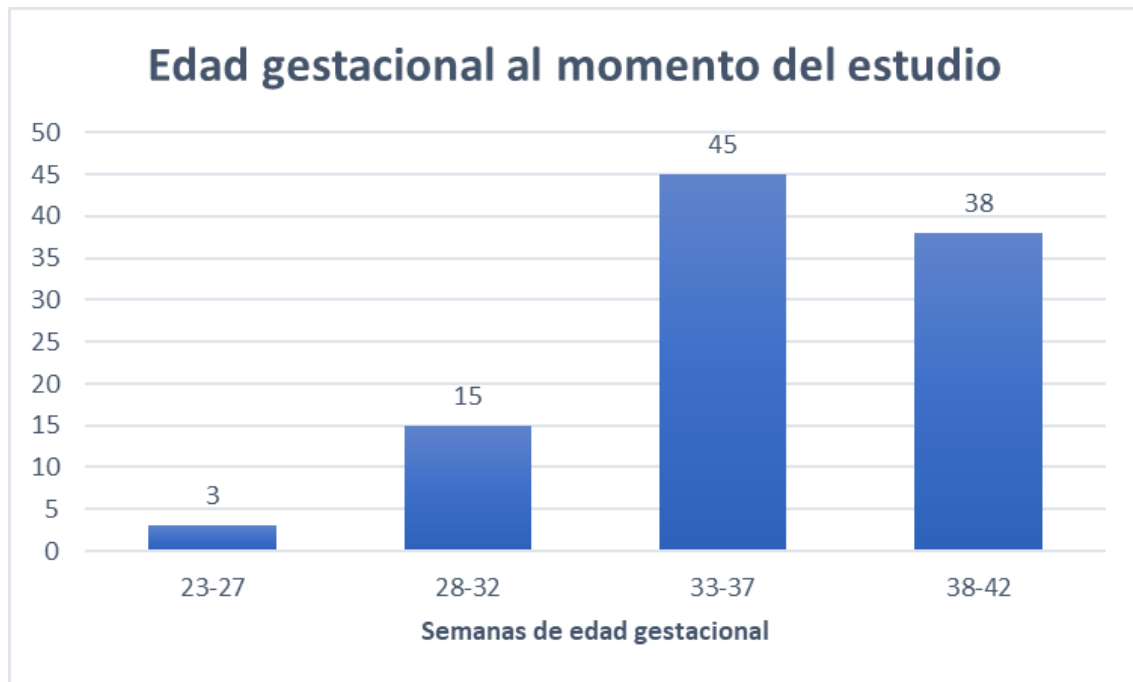


Figura 3.

Edad gestacional al momento del estudio.

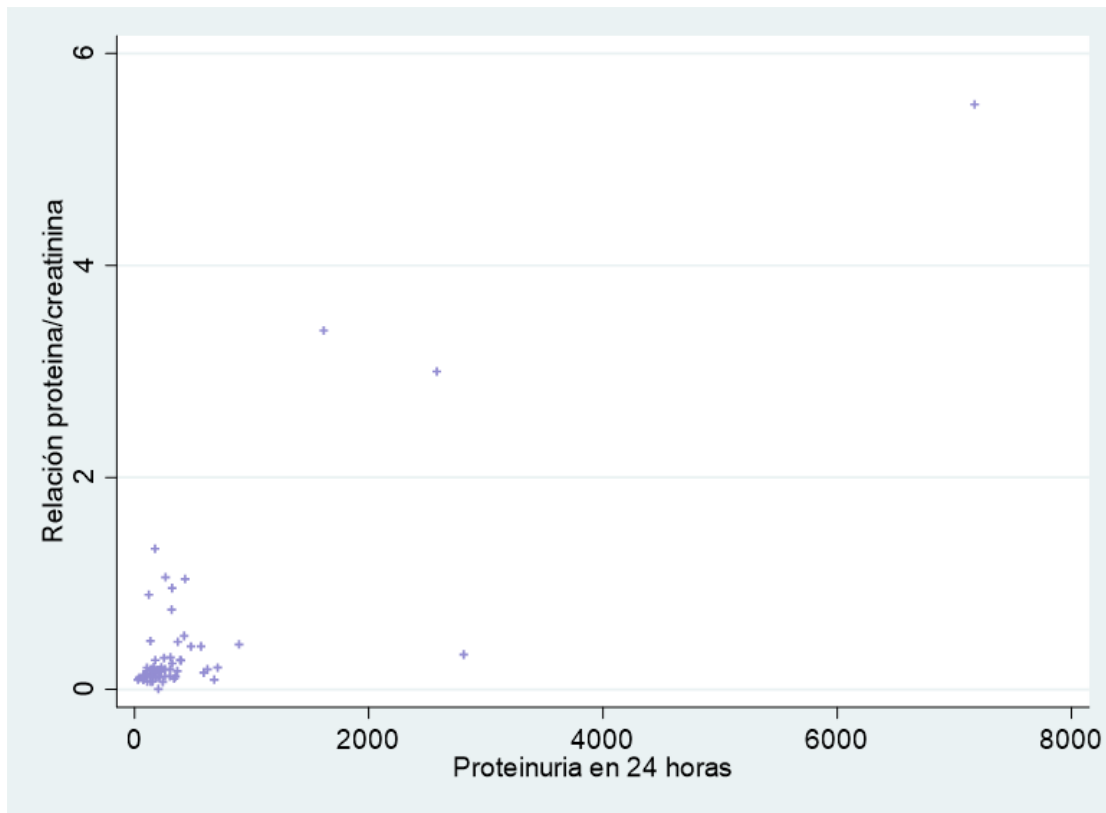


De las 101 pacientes, 39 (38,6%) se diagnosticaron finalmente como con hipertensión gestacional y 62 (61,4%) como con preeclampsia; de estas últimas, 49 (79,0%) pacientes cursaron con criterios de severidad.

No es posible evaluar la relación entre los valores de ambas pruebas como mediadas continuas (**Figura 4**), dado que estas no tienen distribución normal y no es viable hacer una transformación. Con todo, la regresión lineal indica un r de 0,715 ($p < 0,001$).

Figura 4.

Diagrama de dispersión entre proteinuria en 24 horas y relación proteinuria creatinuria.



La única manera de valorar la concordancia entre las dos pruebas es emplear los puntos de corte recomendados en la literatura (**Tabla 6**); 35 (34,6%) pacientes presentaron proteinuria en 24 horas (P_{24}) > 300 mg/dL, mientras que 27 (26,7%) relación proteinuria creatinuria (RPC) > 0,3. Fueron 20 (19,8%) pacientes en las que coincidieron en el resultado positivo de las pruebas y en 59 (58,4%) en los resultados negativo, para una concordancia global de 79 (78,2%) pacientes.

Tabla 6.*Comparación de resultados de pruebas diagnósticas*

RPC*	P24**		Total
	≥ 300 mg/dL	< 300 mg/dL	
≥ 0,3	20 (57,1%)	7 (10,6%)	27 (26,7%)
< 0,3	15 (42,9%)	59 (89,4%)	74 (73,3%)
Total	35 (100%)	66 (100%)	101 (100%)

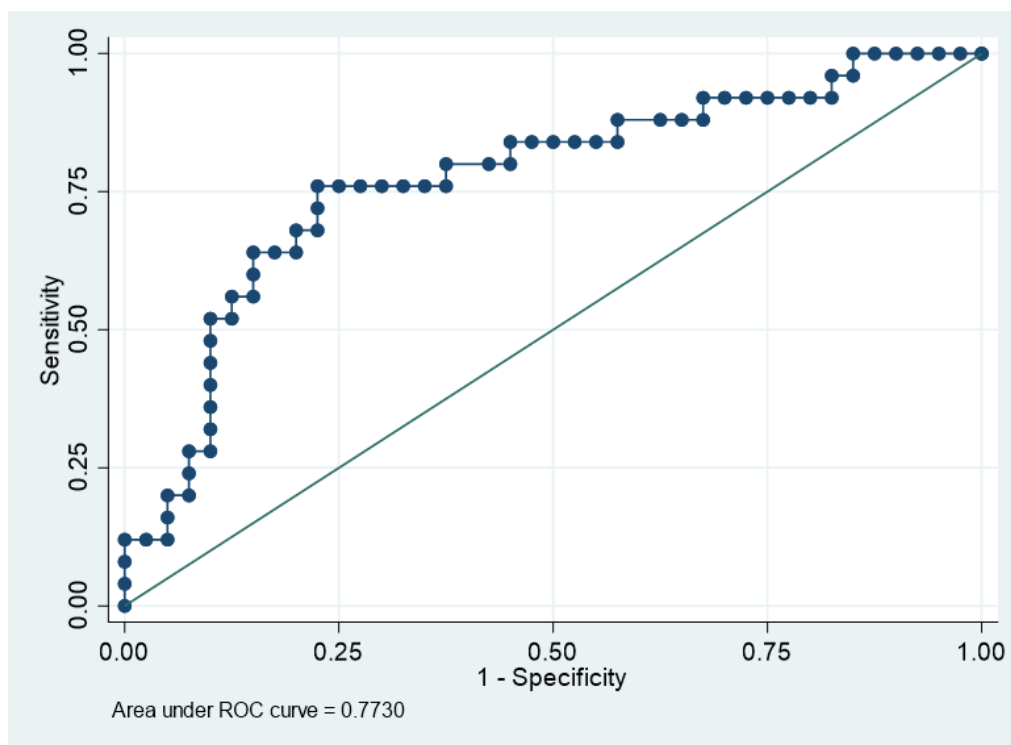
*Relación proteinuria creatinuria, **Proteinuria en 24 horas

Así, la RPC frente a la P24 tuvo una sensibilidad de 57,1% (IC95% 40,9%-72,0%), especificidad de 89,4% (IC95% 79,7%-94,8%), valor predictivo positivo de 74,1% (IC95% 55,3%-86,8%), valor predictivo negativo de 79,7% (IC95% 69,2%-87,3%), razón de verosimilitud negativa de 0,48 (IC95% 0,32-0,72) y razón de verosimilitud positiva de 5,39 (IC95% 2,53-11,48); todo lo anterior con un valor de Kappa media de Cohen de 0,49 (IC95% 0,30-0,68).

El área bajo ROC fue significativa (0,773, IC95% 0,650-0,895; **figura 5**), con un valor óptimo de diagnóstico de 0,30, igual al estipulado en la literatura, por lo que no es necesario proponer un nuevo punto de corte.

Figura 5.

Curva ROC de la relación proteinuria/creatinuria para detectar proteinuria en 24 horas positiva.



En la **Tabla 7** se presenta la relación existente entre las características sociodemográficas y de las pruebas diagnósticas con las pacientes que cursaron o no con preeclampsia.

Tabla 7.

Características de las pacientes según diagnóstico de preeclampsia.

Característica	HT gestacional (n=39)	Preeclampsia (n=62)	Valor de p
Procedencia AMB*	24 (61,5%)	44 (70,9%)	0,386
Edad (Me, RIQ)	22 (17 – 39)	26 (17 – 42)	0,035
Edad gestacional (Me, RIQ)	37,3 (34,1 – 40,1)	37,2 (29,3 – 39,6)	0,207

Primigestante	18 (46,1%)	21 (33,9%)	0,217
P24 (+)	0 (-)	35 (56,4%)	<0,001
RPC (+)	2 (5,1%)	25 (40,3%)	<0,001

*Área metropolitana de Bucaramanga

De las 62 pacientes con PE, 25 (40,3%) presentaron $RPC > 0,3$; a su vez, 2 de las 39 pacientes (5,1%) con hipertensión gestacional la presentaron (**Tabla 8**). Esto significa que la $RCP > 0,3$ tiene para hacer el diagnóstico de PE una sensibilidad de 40,3% (IC95% 29,0%-52,7%), especificidad de 94,9% (IC95% 83,1%-98,6%), valor predictivo positivo de 92,6% (IC95% 76,6%-97,9%), valor predictivo negativo de 50,0% (IC95% 38,9%-61,1%), razón de verosimilitud negativa de 0,63 (IC95% 0,51-0,79) y razón de verosimilitud positiva de 7,86 (IC95% 1,97-31,36); todo lo anterior con un valor de Kappa media de Cohen de 0,30 (IC95% 0,13-0,47). El área bajo ROC fue significativa (0,785, IC95% 0,672-0,897; **Figura 6**).

Tabla 8.

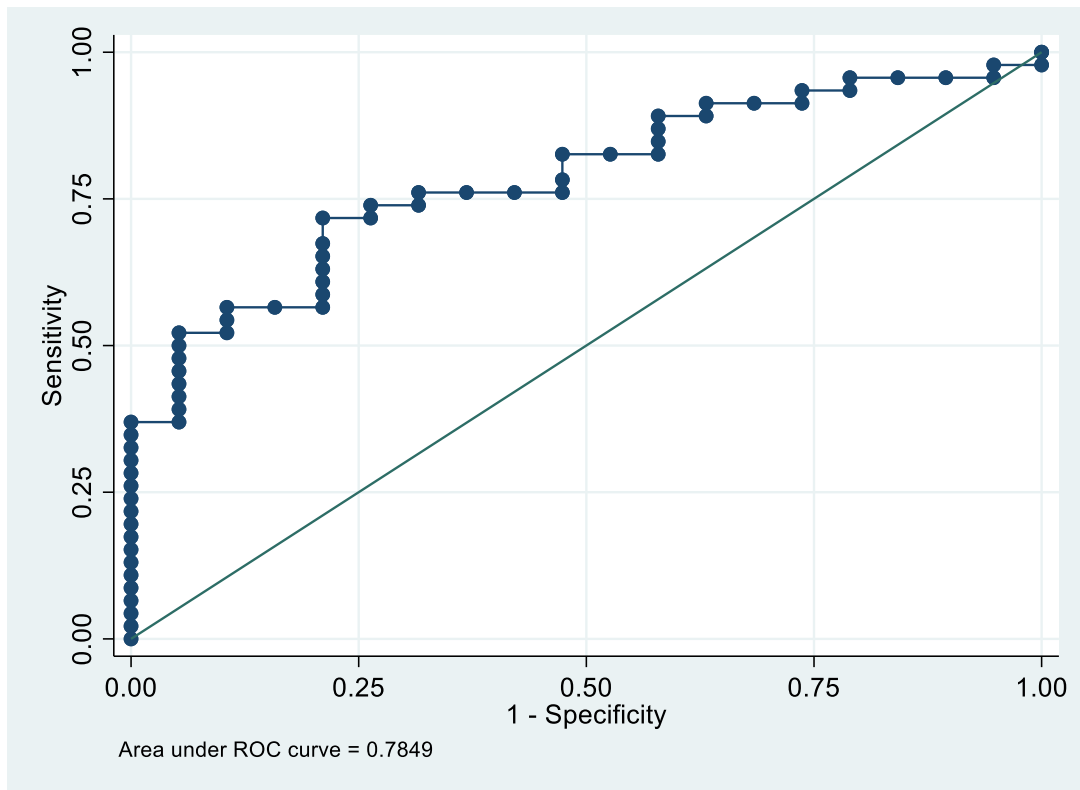
Comparación del resultado de la relación proteinuria creatinuria frente al diagnóstico de preeclampsia.

RPC*	PE**		Total
	Si	No	
≥0.3	25 (40,3%)	2 (5,1%)	27 (26,7%)
<0.3	37 (59,7%)	37 (94,9%)	74 (73,3%)
Total	62 (100%)	39 (100%)	101 (100%)

*Relación proteinuria creatinuria, **Preeclampsia

Figura 6.

Curva ROC de la relación proteinuria/creatinuria para el diagnóstico de preeclampsia.



10. Discusión de resultados

Los resultados de este estudio muestran que la RPC es una prueba útil para realizar el diagnóstico de preeclampsia cuando su valor es mayor de 0,3 debido a su alta especificidad (94,9%), valor predictivo positivo (92,6%) y razón de verosimilitud positiva (7,86). Por otro lado, por su sensibilidad intermedia, captaría 40,3% de las pacientes con PE, pero tiene una probabilidad del 50,0% de tener resultados falsos negativos. Además, no es necesario establecer un nuevo punto de corte debido a que el área bajo ROC (0,773, IC95% 0,650-0,895) fue estadísticamente significativa con un valor óptimo de diagnóstico de 0,30, igual al estipulado en la literatura.

Es posible que se diese sesgo de selección en la medida que en 25 (13,7%) pacientes no se logró la recolección de ambas muestras y debieron excluirse del estudio, reflejándose en una disminución del tamaño de muestra. Sin embargo, no es un sesgo crítico para invalidar el estudio pues no hay ninguna razón para pensar que estas pacientes son diferentes a las que sí se incluyeron en el estudio.

El sesgo de información o de medición es poco probable ya que el trastorno hipertensivo de cada una de las pacientes se clasificó de acuerdo a criterios clínicos y paraclínicos claramente establecidos por organizaciones internacionales. (22)

Otro inconveniente de este estudio está dado por que se adelantó en un centro de referencia en donde la prevalencia de los trastornos hipertensivos asociados al embarazo es mucho más alta a la que se presenta en otras instituciones o en la población general. (1) Esto se traduce en que los valores predictivos pueden estar sobredimensionados frente a los que tendría la prueba en contextos poblacionales con prevalencia inferior.

Al comparar con estudios previos, se publicó en el 2016 en Medellín, Colombia, un estudio en el que evaluaron 200 muestras de orina, encontrando proteinuria significativa en un 27% del total de las muestras. La relación proteína / creatinina en orina ocasional mostró una alta correlación con la proteinuria de 24 horas ($r = 0,775$; $p < 0,01$). El punto de corte con mejor rendimiento para la detección de proteinuria significativa fue 0,30 mg/mg, con una sensibilidad de 83%, especificidad de 98%, razón de probabilidad positiva de 60 y razón de probabilidad negativa de 0,17. (23) Sin embargo, el artículo no muestra si esta regresión lineal fue realizada en una población con datos distribuidos de forma normal. Lo anterior apoya los resultados obtenidos en el presente estudio y permiten concluir que la RPC puede ser usada como un método rápido, alternativo, para la determinación de proteinuria en pacientes con sospecha de preeclampsia.

Pasternak et al. en 2021 evaluaron 463 pacientes en un hospital de Israel, reportaron que la sensibilidad y la especificidad de la RPC de 0,3 para predecir proteinuria ≥ 300 mg/día fueron del 90,1% y 63,3%, respectivamente. También describen los valores correspondientes para los puntos de corte de proteinuria diferentes: ≥ 1000 mg/día y 5000 mg/día fueron 98,4, 100 % y 29,1, 36,0 %, respectivamente. Los umbrales de la RPC óptimos para la recolección de proteínas en orina de 24 horas de ≥ 300 mg/día, ≥ 1000 mg/día y 5000 mg/día fueron 0,31, 0,70 y 2,49, respectivamente. La RPC se correlacionó significativamente con la P24 (coeficiente de correlación 0,843, $p < 0,001$). (24)

Los resultados publicados por Kayatas et al. en 2013 no se encuentran a favor del uso de la RPC para predecir proteinuria entre 300-2000 mg. Refieren que es mejor para predecir proteinuria > 2000 mg. Lo anterior se soporta en que el punto de corte de la RPC para proteinuria de 300 mg en 24 horas fue de 0,28, con sensibilidad y especificidad de 60,4% y el 77,9%, respectivamente. El VPP fue del 77,5% y el VPN del 60,9%. El punto de corte de la RPC para P24 de 2000 mg fue de

0,77: la sensibilidad y la especificidad fueron del 96,8 % y el 98,6 %, respectivamente. El VPP fue del 96,8% y el VPN del 98,6%. El área bajo las curvas ROC para P24 de 300-2000 mg/día y >2000 mg/día fue de 0,74 (95 % CI 0,66-0,80) y 0,99 (95 % CI 0,95-0,99), respectivamente. (25)

Es importante mencionar que la vigilancia de la paciente hipertensa no se debería modificar, requiriendo al menos un periodo de observación intrahospitalario, ya que, de acuerdo a los resultados de nuestro estudio, un resultado negativo del índice proteinuria/creatinuria no excluye del todo la ausencia de la enfermedad. (26,27)

Los resultados obtenidos podrían ser aplicables a la población general ya que el estudio se realizó teniendo en cuenta la prevalencia establecida por estudios previos de la institución y las pruebas se aplicaron en la misma, por lo que se considera que el estudio tiene validez externa. (1) A su vez, esta extrapolación no es aplicable a población gestante con comorbilidades, por lo que sería necesario un estudio que tenga en cuenta la totalidad de las pacientes, con y sin comorbilidad.

11. Aplicabilidad clínica

- La índice proteinuria/creatinuria es una herramienta diagnóstica confiable que fácilmente puede ser interpretada por el personal de salud entrenado y no necesariamente especialista.

- El cálculo de este índice es simple, evitando pérdida de tiempo y complicaciones propias de la patología.

- Esta prueba puede ser usada en cualquier nivel de atención de salud, que cuente con un laboratorio clínico básico.

- Todos los médicos deben familiarizarse con el punto de corte del índice proteinuria/creatinuria, ya que con esto se estandarizan los términos para el manejo de la paciente.

11. Conclusiones

La índice proteinuria/creatinuria es una prueba útil para realizar el diagnóstico de preeclampsia cuando su valor es mayor de 0,3 debido a su alto valor predictivo positivo (92,6%) y razón de verosimilitud positiva (7,86).

Por la sensibilidad intermedia del índice proteinuria/creatinuria, captaría 40,3% de las pacientes con preeclampsia, pero tiene una probabilidad del 50,0% de tener resultados falsos negativos.

No es necesario establecer un nuevo punto de corte del índice proteinuria/creatinuria debido a que el área bajo ROC (0,773, IC95% 0,650-0,895) fue estadísticamente significativa con un valor óptimo de diagnóstico de 0,30, igual al estipulado en la literatura.

12. Propuestas de Trabajos de Investigación

- Incluir otros centros hospitalarios (I y II nivel) con el fin de evaluar poblaciones con otras prevalencias.
- Ampliación de la muestra para evaluar categorías que puedan influir en el resultado: preeclampsia con y sin criterios de severidad, preeclampsia precoz y tardía, entre otros.
- Incluir comorbilidades (hipertensión arterial crónica, insuficiencia renal aguda, enfermedad renal crónica, obstrucción del tracto urinario, infección de vías urinarias, infección vaginal, diabetes mellitus o diabetes gestacional, trombofilias) y evaluar el comportamiento de la prueba.

Bibliografía

1. Mendoza-Cáceres MA, Moreno-Pedraza LC, Becerra-Mojica CH, Díaz-Martínez LA. Desenlaces materno-fetales de los embarazos con trastornos hipertensivos: Un estudio transversal. TT - Maternal and fetal outcomes of pregnancies with hypertensive disorders: A cross-sectional study. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2020;85(1):14–23. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262020000100014&lang=en<http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v85n1/0717-7526-rchog-85-01-0014.pdf>
2. Chapell L, Shennan A. Assessment of proteinuria in pregnancy. Bmj. 2008;336(7651):968–9.
3. Muñoz J, Herrera M, Arenas J. Rendimiento diagnóstico de proteinuria en 12 horas versus 24 horas para establecer compromiso renal en preeclampsia. Universidad Del Rosario; 2018.
4. Eigbefoh J, Abebe J, Odike M, Isabu P. Protein / Creatinine Ratio In Random Urine Specimens For Quantitation Of Proteinuria In Pre-Eclampsia. 2006;8(1):1–8.
5. O O, S M. Proteinuria in pregnancy-Review. Frontiers in Women's Health. 2019;4(2):1–5.
6. Beaufils M. Pregnancy hypertension. Vol. 6, Nephrologie et Therapeutique. 2010. 200–214 p.
7. Morikawa M, Yamada T, Minakami H. Outcome of pregnancy in patients with isolated proteinuria. Current opinion in obstetrics & gynecology. 2009;21(6):491–5.
8. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Circulation Research. 2019;124(7):1094–112.

9. ACOG. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. Gestacional hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2019;133(76):168–86.
10. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, Al-Rubaie ZTA, Askie LM, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *The BMJ*. 2016;353.
11. Airoidi J, Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2007;62(2):117–24.
12. Cristancho S, Otero J, Ochoa M. Evaluacion de la proteinuria en 8 y 12 horas tomando como referencia la de 24 horas para el diagnóstico y clasificación del trastorno hipertensivo asociado al embarazo. Universidad Industrial de Santander; 2010.
13. Côté AM, Brown MA, Lam E, Von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: Systematic review. *Bmj*. 2008;336(7651):1003–6.
14. Otero-Pinto JC, Latorre F, Rocha M, Reyes L. Identification of 8 and 12 hour proteinuria as a reliable method to diagnose preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009;201(6):S266.
15. Carlos J, Pinto O, Tavera A, Montezuma L, Solano C, Reyes M, et al. Identification of 8 and 12 hour proteinuria as a reliable method to diagnose preeclampsia part II. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;204(1):S299.
16. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS. Guías de Práctica Clínica para la Prevención, Detección Temprana y Tratamiento de las Complicaciones del Embarazo, Parto o Puerperio para uso de Profesionales de Salud. 2013. 84 p.

17. Ortiz LDary, Diaz GG. Guía de práctica clínica. Manejo de las complicaciones hipertensivas del embarazo. Hospital Universitario de Santander. 2015;
18. Yngrid A, González M, Taboada ET De. Correlación entre el cociente proteinuria / creatininuria en una orina al azar y la proteinuria de 24 horas. Rev virtual Soc Parag Med Int. 2015;2(1):74–92.
19. León C, Palacios A, Cieza M, Cieza J, Huapaya J. Correlación entre la proteinuria de 24 horas y el índice proteinuria/creatinina en alícuotas de orina. Valor y limitaciones. Revista Medica Herediana. 2010;21(2):59–64.
20. Restrepo-Moreno M, Arango-Buitrago V, Gil-Pabón CJ, Campo-Campo MN, García-Posada RA, Gutiérrez-Marín JH, et al. Evaluación de las características operativas de la relación proteína / creatinina en orina ocasional para la detección de proteinuria significativa en gestantes con sospecha de preeclampsia. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2016;67(3):223–30.
21. Nipanal H V., Maurrya DK, Susmitha S, Ravindra PN. Analysis of Proteinuria Estimation Methods in Hypertensive Disorders of Pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynecology of India. 2018;68(6):452–5.
22. Vidaeff A, Espinoza J, Simhan H, Pettker CM. ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Chronic Hypertension in Pregnancy. 2019;133(1):26–50.
23. Restrepo-Moreno M, Arango-Buitrago V, Gil-Pabón CJ, Campo-Campo MN, García-Posada RA, Gutiérrez-Marín JH, et al. Evaluación de las características operativas de la relación proteína / creatinina en orina ocasional para la detección de proteinuria significativa

- en gestantes con sospecha de preeclampsia. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2016;67(3):223–30.
24. Pasternak Y, Lifshitz D, Shulman Y, Hirsch L, Rimón E, Kuperminc M, et al. Diagnostic accuracy of random urinary protein-to-creatinine ratio for proteinuria in patients with suspected pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Jul 1;304(1):109–15.
25. Kayatas S, Erdogdu E, Cakar E, Yilmazer V, Arinkan SA, Dayicioglu VE. Comparison of 24-hour urinary protein and protein-to-creatinine ratio in women with preeclampsia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2013;170(2):368–71.
26. 2013. Guía práctica clínica ministerio.
27. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO DE LAS COMPLICACIONES HIPERTENSIVAS DEL EMBARAZO MUJER E INFANCIA MI-GU-13 VERSIÓN 2 30 de Diciembre de 2015.

Anexos

Anexo 1. Consentimiento Informado

Universidad Industrial de Santander
Facultad de Salud - Escuela de Medicina
Departamento de Ginecología y Obstetricia

Consentimiento Para Participación En Estudio De Investigación

TÍTULO DE TRABAJO:

Validez del índice proteína/creatinina en muestra aislada de orina en comparación con la proteinuria en 24 horas para el diagnóstico de preeclampsia

TIPO DE ESTUDIO

Estudio prolectivo de validación concurrente de pruebas diagnósticas, trabajo de grado para optar al título de especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Industrial de Santander (UIS), en convenio con el Hospital Universitario de Santander (HUS).

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Maria Clara Gómez Marín – Residente de Ginecología y Obstetricia UIS

Datos de contacto:

3156278667 en horarios de 5 – 7 pm

maclisgomez_08@hotmail.com

Teniendo en cuenta que la preeclampsia (hipertensión que se genera en el embarazo y que puede afectar órganos vitales como cerebro, riñón y corazón) es una enfermedad que afecta entre el 5-8% de los embarazos y es una de las principales causas de muerte materna en el mundo; es de suma importancia investigar en aspectos básicos como lo es su diagnóstico.

El estudio en el que deseamos invitarla a participar tiene como objetivo principal evaluar el rendimiento de dos pruebas diagnósticas (índice proteína/creatinina en muestra aislada de orina y proteinuria en 24 horas) en mujeres embarazadas a partir de las 20 semanas de gestación que cursen con trastorno hipertensivo asociado al embarazo, con el fin de establecer el diagnóstico de preeclampsia.

Antes de decidir ser parte o no de la presente investigación, usted debe tener claros los siguientes aspectos:

1. ¿En que consiste su participación en la investigación?

A todas las pacientes con diagnóstico de trastorno hipertensivo asociado al embarazo se les practican una serie de laboratorios clínicos de rutina, dentro de estos uno llamado *proteinuria en 24 horas*, que consiste en la recolección de orina en un contenedor durante 24 horas. De la muestra obtenida para este laboratorio, se tomará una pequeña cantidad para realizar un laboratorio

adicional llamado *índice proteína/creatinina* en muestra aislada de orina. El objetivo es contar con los resultados y de esta manera lograr compararlos para identificar su rendimiento en el diagnóstico de preeclampsia.

Adicionalmente, a cada paciente participante, se le aplicará una entrevista de recolección de datos basales, ya sea por llamada telefónica o de manera presencial para complementar los datos que se requieren en las variables del estudio.

Importante: Se aclara que el presente estudio no implicará que se le realicen procedimientos adicionales, ni trato o preferencias de ningún tipo al momento de la realización del examen ginecoobstétrico, ni tampoco repercutirá en las decisiones que se tomen a la hora de definir la conducta de tratamiento. Solo implicará un tratamiento especial en el caso de realizarse el diagnóstico de preeclampsia, el cual será explicado por su médico tratante. Generalmente, las pacientes con este diagnóstico requieren seguimientos médicos y ecográficos más frecuentes, toma de medicamentos para controlar la tensión, hospitalizaciones más prolongadas. En los casos de mayor gravedad incluso terminación del embarazo o ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

2. ¿Tiene algún beneficio formar parte del estudio?

El presente estudio no representará un acto benéfico directo para la paciente, sin embargo, de forma indirecta el estudio aportará información valiosa para el diagnóstico y tratamiento oportuno de la preeclampsia, por lo tanto, será de beneficio a la población futura que acuda por esta patología a la institución.

Tampoco se contempla otorgar indemnización, pago ni aporte gratuito de tratamientos de ningún tipo.

3. ¿Tiene algún riesgo o daño formar parte del estudio?

No se hará ningún daño a la paciente que participe dado que no se realizaran estudios experimentales ni tampoco intervenciones adicionales en cada paciente.

En el caso que la investigación le genere daños que le afecten directamente, la institución responsable estará disponible para cubrir el tratamiento médico y la indemnización pertinente.

4. Costos adicionales

Durante su participación en el presente estudio no se cobrará ningún costo adicional, toda su atención hace parte del estudio habitual de su patología y eso debe ser garantizado por su entidad administradora de planes de beneficios.

En caso de generarse gastos adicionales que se requieran para el estudio, serán cubiertos por parte de los investigadores.

5. Privacidad y tratamiento de datos personales

Tanto los datos clínicos como paraclínicos serán manejados con total confidencialidad bajo el mantenimiento de la anonimidad de cada paciente. Ingresarán a base de datos con números consecutivos con el fin de siempre proteger su identidad y privacidad.

Adicionalmente se tienen en cuenta mecanismos que previenen el atentar contra la intimidad física o psicológica de cada participante.

En caso de requerir el uso de sus datos personales, autoriza: Si_____ No_____

6. Respuesta a preguntas, aclaración de dudas e información actualizada

Como paciente o acudiente responsable del mismo, se le garantizará en todo momento el derecho de recibir respuesta a cualquier pregunta, aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación.

También existe el compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esta pueda afectar su voluntad de continuar participando.

7. Libertad para retirar su consentimiento y su información

En todo momento, tendrá la libertad de retirar su consentimiento y su información y dejar de participar en el estudio sin que por ello se creen perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento, así como la opción de no responder alguna(s) pregunta(s) en particular.

8. Autorización para uso de datos obtenidos en este estudio

Se le solicita la autorización para que los datos obtenidos en este estudio, puedan ser utilizados a futuro en otras investigaciones previamente aprobadas por el Comité de Ética para la Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander.

Autorización: Si_____ No_____

Al firmar y fechar este consentimiento, estoy de acuerdo en el suministro de la información solicitada. Entiendo que recibiré una copia firmada y fechada de este consentimiento informado.

_____ Nombre del participante	_____ Firma del participante	_____ Fecha (AAAA-MM-DD)
_____ Dirección de residencia del participante	_____ Número telefónico de contacto del participante	_____ Número telefónico alternativo de contacto del participante

Si es menor de edad o una persona dependiente, la aceptación la hará el representante legal.

_____ Nombre del representante legal	_____ Firma del representante legal	_____ Fecha (AAAA-MM-DD)
--	--	-----------------------------

_____ Dirección de residencia del representante legal	_____ Número telefónico de contacto representante legal	_____ Número telefónico alternativo de contacto
---	---	---

He observado el proceso de consentimiento. El posible participante ha leído el consentimiento o su representante legal le ha leído la información contenida en éste y se les explicó con precisión, se les dio la oportunidad de hacer preguntas y libremente dieron su consentimiento.

_____ Nombre del testigo 1	_____ Firma del testigo	_____ Fecha (AAAA-MM-DD)
--------------------------------------	----------------------------	-----------------------------

_____ Nombre del testigo 2	_____ Firma del testigo	_____ Fecha (AAAA-MM-DD)
--------------------------------------	----------------------------	-----------------------------

Yo, el abajo firmante, reconozco haber proporcionado toda la información necesaria para la comprensión del proceso de consentimiento de la paciente mencionada anteriormente. Yo certifico que, en la medida de mi conocimiento, la persona que firma este consentimiento comprende la naturaleza del requerimiento y que su firma es válida y dada libremente.

Nombre del médico que

Firma

Fecha: (AAAA-MM-DD)

certifica el consentimiento

Nota: se obtendrán dos copias firmadas de este consentimiento. Uno se almacenará en el archivo del estudio y otra se entregará a la paciente participante.

Anexo 2. Asentimiento Informado

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud - Escuela de Medicina

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Asentimiento para participación en estudio de investigación

(participantes menores de edad)

TÍTULO DE TRABAJO

Validez del índice proteína/creatinina en muestra aislada de orina en comparación con la proteinuria en 24 horas para el diagnóstico de preeclampsia

TIPO DE ESTUDIO

Estudio prolectivo de validación concurrente de pruebas diagnósticas, trabajo de grado para optar al título de especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Industrial de Santander (UIS), en convenio con el Hospital Universitario de Santander (HUS).

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Maria Clara Gómez Marín – Residente de Ginecología y Obstetricia UIS

Datos de contacto:

3156278667 en horarios de 5 – 7 pm

maclisgomez_08@hotmail.com

Teniendo en cuenta que la preeclampsia (hipertensión que se genera en el embarazo y que puede afectar órganos vitales como cerebro, riñón y corazón) es una enfermedad que afecta entre el 5-8%

de los embarazos y es una de las principales causas de muerte materna en el mundo; es de suma importancia investigar en aspectos básicos como lo es su diagnóstico.

El estudio en el que deseamos invitarla a participar tiene como objetivo principal evaluar el rendimiento de dos pruebas diagnósticas (índice proteína/creatinina en muestra aislada de orina y proteinuria en 24 horas) en mujeres embarazadas a partir de las 20 semanas de gestación que cursen con trastorno hipertensivo asociado al embarazo, con el fin de establecer el diagnóstico de preeclampsia.

Antes de decidir ser parte o no de la presente investigación, usted debe tener claros los siguientes aspectos:

1. ¿En que consiste su participación en la investigación?

A todas las pacientes con diagnóstico de trastorno hipertensivo asociado al embarazo se les practican una serie de laboratorios clínicos de rutina, dentro de estos uno llamado *proteinuria en 24 horas*, que consiste en la recolección de orina en un contenedor durante 24 horas. De la muestra obtenida para este laboratorio, se tomará una pequeña cantidad para realizar un laboratorio adicional llamado *índice proteína/creatinina* en muestra aislada de orina. El objetivo es contar con los resultados y de esta manera lograr compararlos para identificar su rendimiento en el diagnóstico de preeclampsia.

Adicionalmente, a cada paciente participante, se le aplicará una entrevista de recolección de datos basales, ya sea por llamada telefónica o de manera presencial para complementar los datos que se requieren en las variables del estudio.

Importante: Se aclara que el presente estudio no implicará que se le realicen procedimientos adicionales, ni trato o preferencias de ningún tipo al momento de la realización del examen ginecoobstétrico, ni tampoco repercutirá en las decisiones que se tomen a la hora de definir la conducta de tratamiento. Solo implicará un tratamiento especial en el caso de realizarse el diagnóstico de preeclampsia, el cual será explicado por su médico tratante. Generalmente, las pacientes con este diagnóstico requieren seguimientos médicos y ecográficos más frecuentes, toma de medicamentos para controlar la tensión, hospitalizaciones más prolongadas. En los casos de mayor gravedad incluso terminación del embarazo o ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

2. ¿Tiene algún beneficio formar parte del estudio?

El presente estudio no representará un acto benéfico directo para la paciente, sin embargo, de forma indirecta el estudio aportará información valiosa para el diagnóstico y tratamiento oportuno de la preeclampsia, por lo tanto, será de beneficio a la población futura que acuda por esta patología a la institución.

Tampoco se contempla otorgar indemnización, pago ni aporte gratuito de tratamientos de ningún tipo.

3. ¿Tiene algún riesgo o daño formar parte del estudio?

No se hará ningún daño a la paciente que participe dado que no se realizaran estudios experimentales ni tampoco intervenciones adicionales en cada paciente.

En el caso que la investigación le genere daños que le afecten directamente, la institución responsable estará disponible para cubrir el tratamiento médico y la indemnización pertinente.

4. Costos adicionales

Durante su participación en el presente estudio no se cobrará ningún costo adicional, toda su atención hace parte del estudio habitual de su patología y eso debe ser garantizado por su entidad administradora de planes de beneficios.

En caso de generarse gastos adicionales que se requieran para el estudio, serán cubiertos por parte de los investigadores.

5. Privacidad y tratamiento de datos personales

Tanto los datos clínicos como paraclínicos serán manejados con total confidencialidad bajo el mantenimiento de la anonimidad de cada paciente. Ingresarán a base de datos con números consecutivos con el fin de siempre proteger su identidad y privacidad.

Adicionalmente se tienen en cuenta mecanismos que previenen el atentar contra la intimidad física o psicológica de cada participante.

En caso de requerir el uso de sus datos personales, autoriza: Si_____ No_____

6. Respuesta a preguntas y aclaración de dudas

Como paciente o acudiente responsable del mismo, se le garantizará en todo momento el derecho de recibir respuesta a cualquier pregunta, aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación.

También existe el compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esta pueda afectar su voluntad de continuar participando.

7. Libertad para retirar su asentimiento y su información

En todo momento, tendrá la libertad de retirar su asentimiento y su información y dejar de participar en el estudio sin que por ello se creen perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento, así como la opción de no responder alguna(s) pregunta(s) en particular.

8. Autorización para uso de datos obtenidos en este estudio

_____ Nombre del representante legal	_____ Firma del representante legal	_____ Fecha (AAAA-MM-DD)
_____ Dirección de residencia del representante legal	_____ Número telefónico de contacto representante legal	_____ Número telefónico alternativo de contacto

He observado el proceso de consentimiento. El posible participante ha leído el consentimiento o su representante legal le ha leído la información contenida en éste y se les explicó con precisión, se les dio la oportunidad de hacer preguntas y libremente dieron su consentimiento.

_____ Nombre del testigo 1	_____ Firma del testigo	_____ Fecha (AAAA-MM-DD)
_____ Nombre del testigo 2	_____ Firma del testigo	_____ Fecha (AAAA-MM-DD)

Yo, el abajo firmante, reconozco haber proporcionado toda la información necesaria para la comprensión del proceso de consentimiento de la paciente mencionada anteriormente. Yo certifico que, en la medida de mi conocimiento, la persona que firma este consentimiento comprende la naturaleza del requerimiento y que su firma es válida y dada libremente.

Nombre del médico que certifica

Firma

Fecha: (AAAA-MM-DD)

el asentimiento

Nota: se obtendrán dos copias firmadas de este consentimiento. Uno se almacenará en el archivo del estudio y otra se entregará a la paciente participante.

Anexo 3. Formato de recolección de datos basales

Formato de recolección de datos basales

NOMBRE DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Validez del índice proteína/creatinina en muestra aislada de orina en comparación con la proteinuria en 24 horas para el diagnóstico de preeclampsia

INVESTIGADORA PRINCIPAL:

Maria Clara Gómez Marín

Estudiante de especialización en Ginecología y Obstetricia

1. Nombre de la participante: Número consecutivo:

2. Número de identificación de la participante:

3. Número de teléfono fijo y/o celular:

4. Edad de la participante:

5. Lugar de donde procede la participante:

6. Cuál es la escolaridad de la participante:

Ninguno___/ Primaria___/ Bachiller___

Universitario___/ Especialización___/ Otros___

7. Edad gestacional:

8. Fórmula obstétrica:

9. Ha sido diagnosticada con hipertensión arterial crónica: SI___ / NO___

10. Ha sido diagnosticada con diabetes mellitus I o II: SI___ / NO___

11. Ha sido diagnosticada con trombofilia congénita o adquirida: SI___ / NO___

12. Ha sido diagnosticada con enfermedad renal crónica: SI___ / NO___

13. Ha sido diagnosticada con obstrucción del tracto urinario: SI___ / NO___

14. Actualmente tiene diagnóstico de infección de vías urinarias: SI___ / NO___

15. Actualmente tiene diagnóstico de infección vaginal: SI___ / NO___

16. Actualmente tiene diagnóstico de diabetes gestacional: SI__ / NO__

17. Actualmente tiene diagnóstico de falla renal aguda: SI__ / NO__

18. Actualmente tiene diagnóstico de hipertensión gestacional: SI__ / NO__

19. Actualmente tiene diagnóstico de preeclampsia no severa: SI__ / NO__

20. Actualmente tiene diagnóstico de preeclampsia severa: SI__ / NO__

21. Resultados de paraclínicos:

Proteínas totales en orina parcial:

Creatinina en orina parcial:

Relación proteinuria/creatinuria: