

**EVALUACIÓN DE LA PROTEINURIA EN 8 Y 12 HORAS TOMANDO COMO
REFERENCIA LA DE 24 HORAS PARA EL DIAGNOSTICO Y CLASIFICACIÓN
DEL TRASTORNO HIPERTENSIVO ASOCIADO AL EMBARAZO**

SANDRA LILIANA CRISTANCHO CHAPARRO

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
BUCARAMANGA
2010**

**EVALUACIÓN DE LA PROTEINURIA EN 8 Y 12 HORAS TOMANDO COMO
REFERENCIA LA DE 24 HORAS PARA EL DIAGNOSTICO Y CLASIFICACIÓN
DEL TRASTORNO HIPERTENSIVO ASOCIADO AL EMBARAZO**

SANDRA LILIANA CRISTANCHO CHAPARRO
Trabajo de Grado para optar al título de Ginecología y Obstetricia

Director
Dr. JUAN CARLOS OTERO PINTO
MD, Especialista en Ginecología y Obstetricia U. Costa Rica. Fellow en
Medicina Materno Fetal U. Costa Rica y Ecocardiografía Fetal TexasTEC

Asesor Epidemiológico
MIGUEL OCHOA VERA
MD. Magister en Epidemiología

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
BUCARAMANGA
2010

AGRADECIMIENTOS

Para Juan Andrés cuyo nacimiento fue el mejor regalo de mi vida.

Para Alexis por encarnar el amor y ser el mejor compañero de este camino.

A mi madre que es el mejor ejemplo de constancia y amor.

A mis maestros que compartieron sus conocimientos y experiencias y ayudaron a ser
mejor profesional y persona

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	11
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
2. JUSTIFICACIÓN E IMPACTO	13
3. MARCO TEÓRICO	14
3.1 FUNCIÓN RENAL DURANTE LA GESTACIÓN	14
3.1.1 Fisiología de la excreción de proteínas	15
3.2 PRECLAMPSIA	16
3.2.1 Fisiología de la preeclampsia	18
3.2.2 Proteinuria y preeclampsia	19
3.3 MEDICIÓN DE LA PROTEINURIA DURANTE LA GESTACIÓN	20
3.3.1 Tiras Urinarias	20
3.3.2 Relación Proteína/ creatinina en muestra al azar	21
3.3.3 Recolección de orina en periodos mas cortos a 24 horas	22
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	26
5. OBJETIVOS	27
5.1 OBJETIVOS GENERALES	27
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
6. METODOLOGÍA	28
6.1 TIPO DE ESTUDIO	28
6.2 POBLACIÓN	28
6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	28
6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	28
6.5 MUESTRA	29
6.6 VARIABLES DE ESTUDIO	29
6.7 METODOLOGÍA	29
6.8 PLAN DE ANÁLISIS	30
6.9 CONTROL DE SESGO	30
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	31
8. RESULTADOS	32
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	39
10. CONCLUSIONES	42
11. BIBLIOGRAFÍA	43
ANEXOS	

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Función renal durante la gestación	15
Tabla 2. Características de las pacientes incluidas en el estudio	32
Tabla 3. Hallazgos anormales de laboratorio	34
Tabla 4. Diagnóstico de preeclampsia según proteinuria significativa	34
Tabla 5. Tabla de contingencia para el mejor punto de corte para la medición de proteinuria en 12 horas (101.25mg)	35
Tabla 6. Tabla de contingencia para el mejor punto de corte para la medición de proteinuria en 12 horas (160mg)	36
Tabla 7. Comparación de los puntos de corte para la proteinuria en 12 horas	39
Tabla 8. Comparación de los puntos de corte para la proteinuria de 8 horas.	40

LISTA DE GRAFICAS

	Pág.
Gráfico 1. Clasificación de los diagnósticos de las 52 pacientes	33
Gráfico 2. Curva ROC para Proteinuria 8 horas	37
Gráfico 3. Curva ROC para Proteinuria 12 horas	37

RESUMEN

TITULO: EVALUACION DE LA PROTEINURIA EN 8 Y 12 HORAS TOMANDO COMO REFERENCIA LA DE 24 HORAS PARA EL DIAGNOSTICO Y CLASIFICACION DEL TRASTORNO HIPERTENSIVO ASOCIADO AL EMBARAZO*

AUTOR: CRISTANCHO CHAPARRO SANDRA LILIANA**

PALABRAS CLAVES: Proteinuria, trastorno hipertensivo asociado al embarazo, diagnostico

CONTENIDO

OBJETIVO: Evaluar el rendimiento de la prueba diagnóstica, proteinuria en 8 y 12 horas tomando como gold estándar la proteinuria en 24 horas para la clasificación del trastorno hipertensivo asociado al embarazo.

METODOLOGIA: Se realizó un estudio prospectivo observacional analítico de evaluación de prueba diagnóstica, que incluyó todas las pacientes hospitalizadas con diagnóstico de trastorno hipertensivo asociado al embarazo durante los meses de febrero a agosto de 2008 en la Clínica Materno Infantil San Luis a quienes se cuantificó la proteinuria en 8, 12 y 24 horas. Se determinaron los mejores puntos de corte para predecir la proteinuria significativa para la proteinuria en 8 y 12 horas

RESULTADOS: Se recolectaron 67 muestras en las que se encontró correlación positiva moderada entre la proteinuria de 8 y 12 horas con la de 24 horas, siendo mejor la de 12 horas. Para la proteinuria en 12 horas se determinó el valor de 160 mg /dl como el mejor punto de corte, con este se puede predecir proteinuria significativa con una sensibilidad del 73%, especificidad del 97% VPP de 93.3% y VPN de 90.3%.

CONCLUSIONES. De este estudio se concluye que las colecciones de orina en 8 y 12 horas se correlacionan bien con la proteinuria en 24 horas. La proteinuria en 12 horas funciona como una prueba buena para el diagnóstico de la proteinuria significativa tomando como referencia la de 24 horas además este se corrobora la necesidad de reevaluar la proteinuria a las 24 horas en aras de establecer un diagnóstico más oportuno.

* Trabajo de Grado

** Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Especialización en Ginecología y Obstetricia. OTERO PINTO, Juan Carlos

SUMMARY

TITLE: EVALUATION OF PROTEINURIA IN 8 TO 12 HOURS WITH REFERENCE TO THE 24 HOURS FOR THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF HYPERTENSIVE DISORDER ASSOCIATED WITH PREGNANCY.*

AUTHOR: SANDRA LILIANA CRISTANCHO CHAPARRO**

KEY WORDS: Proteinuria, pregnancy-associated hypertensive disorder, diagnosis

CONTENT

OBJECTIVE: To evaluate the performance of the diagnostic test, proteinuria in 8 to 12 hours using as gold standard proteinuria in 24 hours for the classification of pregnancy-associated hypertensive disorder.

METHODOLOGY: We performed a prospective observational analytic study of diagnostic test evaluation, which included all patients hospitalized with a diagnosis of pregnancy-associated hypertensive disorder during the months of February through August 2008 Mother and Child Clinic in san Luis who quantifies the proteinuria at 8, 12 and 24 hours. They determined the best cutoff for predicting significant proteinuria proteinuria in 8 to 12 hours.

RESULTS: We collected 67 samples in which moderate positive correlation was found between the proteinuria of 8 and 12 hours to 24 hours, still better than 12 hours. For 12 hours proteinuria in determining the value of 160 mg / dl as the best cutoff point, with this you can predict significant proteinuria with a sensitivity of 73%, specificity 97% PPV of 93.3% and NPV of 90.3%.

CONCLUSIONS. This study concluded that urine collections 8 and 12 hours correlated well with proteinuria in 24 hours. Proteinuria in 12 hours works as a good test for the diagnosis of significant proteinuria with reference to the 24 horus plus this corroborates the need to reassess the proteinuria at 24 hours in order to establish a more timely diagnosis.

* Grade Work

** Universidad Industrial de Santander. Faculty of Health, School of Medicine, Specialist in Gynecology and Obstetrics. PINTO OTERO, Juan Carlos

INTRODUCCIÓN

La evaluación precisa de la proteinuria en las pacientes embarazadas constituye un pilar principal para el diagnóstico de la enfermedad hipertensiva asociada a la gestación. Debido a que estos trastornos constituyen un amplio espectro de patologías con una significativa morbilidad y mortalidad se requiere un diagnóstico preciso y rápido para así poder ofrecer el manejo más adecuado al binomio madre hijo.

El gold estándar para la cuantificación de la proteinuria en la gestación es la recolección de orina en 24 horas, procedimiento que retrasa la toma de decisiones y en una gran parte de los casos se realiza de forma incompleta debido a las dificultades que genera la recolección de la muestra especialmente en las pacientes ambulatorias.

Estas limitaciones para la recolección de orina en 24 horas nos motivaron para plantear un estudio en nuestra población con el fin de determinar si la proteinuria cuantificada en 8 y en 12 horas tiene la misma exactitud de la de 24 horas para la clasificación del trastorno hipertensivo asociado al embarazo, como lo sugieren estudios previos realizados en otras poblaciones.

En este estudio se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico de trastorno hipertensivo asociado al embarazo valoradas en el servicio de urgencias, hospitalización y sala de partos de la clínica Materno Infantil San Luis durante los meses de febrero a julio del año de 2008 a quienes se cuantificó la proteinuria en 24 horas como parte del estudio de su patología.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cuantificación de la proteinuria en las gestantes que cursan con hipertensión es fundamental para la clasificación del trastorno hipertensivo y en especial para hacer el diagnóstico de preeclampsia. La preeclampsia se presenta con una elevada frecuencia en nuestra población, generando una importante tasa de complicaciones tanto maternas como fetales. Es por esta razón que el asegurar el diagnóstico y tratamiento oportuno es muy importante para un buen desenlace.

Determinar en nuestra población la precisión con la que se correlaciona la proteinuria de 8 horas y 12 horas con las 24 horas, va a permitir optimizar el tiempo de valoración de la gestante hipertensa y los costos que esto genera en la paciente hospitalizada. En la paciente ambulatoria la posibilidad de la disminución del tiempo de recolección de orina podría minimizar la dificultad en la recolección de la muestra y asegurar un diagnóstico oportuno y veraz.

2. JUSTIFICACIÓN E IMPACTO

La correcta y rápida cuantificación de la proteinuria en pacientes gestantes con trastorno hipertensivo facilita la intervención rápida y oportuna para reducir o prevenir las complicaciones asociadas con la preeclampsia. Esta entidad es la principal causa de mortalidad materna en Colombia, y a nivel mundial se estima que ocasiona más de 40000 muertes maternas al año. Adicionalmente genera una alta tasa de complicaciones neonatales; dadas por parto pretérmino, retardo en el crecimiento y muerte neonatal (16)

El gold estándar para la medición de la proteinuria es la recolección de orina en 24 horas. Esta prueba genera múltiples inconvenientes tanto para la paciente dado el tiempo requerido para la recolección, como para las instituciones ya aumenta la estancia hospitalaria y favorece la recolección parcial de la muestra lo que retrasa el diagnóstico y la toma de decisiones. (1)

Algunos estudios previos han mostrado que se pueden realizar colecciones en intervalos de tiempo más cortos mostrando que los valores de proteinuria recolectada en 12 horas se correlacionan positivamente con la de 24 horas (12,13,14). De acuerdo a este planteamiento, se propone determinar en nuestra población si la cuantificación de la proteinuria en 8 y en 12 horas es exacta para clasificar el trastorno hipertensivo y hacer el diagnóstico de preeclampsia comparada con la muestra de 24 horas. Los hallazgos de este estudio podrían permitirnos, orientar protocolos de manejo y optimizar el manejo de los recursos disponibles en ésta y otras instituciones similares del país.

Los resultados de este estudio servirán de base para futuros estudios prospectivos en ésta u otra institución, para ampliar el conocimiento de esta patología.

3. MARCO TEÓRICO

La historia de la hipertensión asociada a la gestación se debe remontar a la descripción de las convulsiones asociadas al embarazo encontradas en papiros que datan de muchos años antes de Cristo, posteriormente Galeno describió que las convulsiones eran letales para las mujeres en estado de gestación. Pero fue hasta 1811 cuando Jhon C. Lever relato que los síntomas asociados a la preeclampsia y la presencia de albúmina en la orina se presentaban con mayor frecuencia en aquellas pacientes que parecía iban a desarrollar eclampsia. El profesor De Lee en 1924 describió una alta tasa de mortalidad materna relacionada con el diagnostico de eclampsia, lo que motivo que a mediados del siglo XX las publicaciones se concentraron en la forma de prevenir la progresión de la enfermedad. Es así como en la década de los 80 se incluyo en el cuidado prenatal el control de la presión arterial y el estudio de las proteínas en orina se hizo rutinario buscando identificar pacientes con riesgo. (20)

3.1 LA FUNCIÓN RENAL DURANTE LA GESTACIÓN

Durante la gestación el riñón materno alarga su longitud en aproximadamente 1 cm., mientras que los cálices, pelvis renales y uréteres se dilatan. El flujo sanguíneo renal efectivo aumenta considerablemente desde etapas tempranas de la gestación; así en la semana 16 ya se observa una elevación del 75%, ocasionando un incremento en la tasa de filtración glomerular que oscila entre el 30% y 50% y que se mantiene durante todo el embarazo.

Este aumento se acompaña de la elevación en la excreción de proteínas, que va desde 60 a 90 mg/24 horas en la mujer no embarazada hasta valores de 180 a 250 mg/24 horas en el tercer trimestre (2).

Tabla 1. Función renal durante la gestación

Parámetro	No embarazada	Embarazada
Creatinina	0.7 mg/dL	0.9 mg/dL
BUN	12 mg/dL	9 mg/dL
Ácido úrico	2.5	20.-3.0 (24 semanas)
Depuración de creatinina	120 mL/min	150-200 mL/min
Excreción de proteínas	60-90 mg/24H	150-250 mg/24H

Se considera proteinuria anormal cuando el valor diario supera los 300 mg/24horas en cualquier momento de la gestación. La edad gestacional en la que se detecta la proteinuria es importante para definir su etiología. La proteinuria que aparece antes de la semana 20 de gestación sugiere enfermedad renal preexistente. La preeclampsia es el principal diagnostico que debe ser excluido cuando esta aparece después de la semana 20.esta es un enfermedad exclusiva de la gestación que se resuelve únicamente con el nacimiento

3.1.1 Fisiología de la excreción de proteínas. El riñón desempeña un papel importante en el metabolismo de los tres tipos principales de proteínas que circulan en el plasma: la albúmina, las proteínas de bajo peso molecular y los aminoácidos.

La albúmina es esencial para mantener las fuerzas de Starling, que regulan el volumen de plasmático. En las mujeres sanas cada litro de agua del plasma contiene 40 g de albúmina, de tal manera que cerca de 6000 g de albúmina circulan a través de los riñones diariamente. Los mecanismos por los que se evita la pérdida de albúmina en el riñón están dados por el gran tamaño molecular que evitan el paso a través de los poros del glomérulo y por la carga electronegativa que hace que sea repelida por la membrana glomerular. Así diariamente

solamente son filtrados 2 gramos, que son reabsorbidos en el túbulo proximal hasta en un 90%.

Las proteínas pequeñas son filtradas con mayor facilidad pero también son reabsorbidas en su mayoría en el túbulo proximal. Estos mecanismos de selectividad permiten la homeostasis en el catabolismo proteico y de los aminoácidos.

3.2 PREECLAMPSIA

Los trastornos hipertensivos constituyen una de las complicaciones que más frecuentemente afecta la gestación. En los países en vías de desarrollo constituye la primera causa de mortalidad materna. El mayor impacto se relaciona con el síndrome preeclampsia- eclampsia con una incidencia que varía entre el 2 y el 15 %, incrementando la morbimortalidad perinatal. Anualmente ocasiona la muerte a 40000 mujeres en el mundo y es la responsable del 15% de los partos prematuros en el mundo (4).

El trastorno hipertensivo asociado al embarazo, definido como el hallazgo de cifras tensionales iguales o mayores de 140/90 en más de dos tomas separadas con por lo menos 6 horas de diferencia entre ellas se clasifica en (23):

1. **Hipertensión gestacional:** Cifras tensionales elevadas, mayor o igual a 140/90 sin proteinuria significativa
2. **Hipertensión arterial crónica:** Cifras tensionales elevadas antes de la semana 20 de gestación o continuar con cifras tensionales elevadas después de la semana 12 de puerperio.
3. **Síndrome Preeclampsia-eclampsia:** Se define preeclampsia como elevación de presión arterial por encima de la semana 20 y hasta la sexta semana de

puerperio con proteinuria significativa. **Eclampsia** definida por convulsiones en pacientes con preeclampsia y cuya etiología no se puede atribuir a otra causa.

La preeclampsia se clasifica como severa, basados en los niveles de tensión arterial, proteinuria y otros signos y síntomas que demuestran falla multiorgánica

Signos clínicos de enfermedad severa en pacientes con preeclampsia (22)

- Tensión arterial mayor o igual a 160 mm Hg la sistólica, o 110 mm Hg la diastólica
- Proteinuria mayor igual a 2.0 g en 24 horas .
- Oliguria , diuresis < 500cc en 24 horas
- Edema pulmonar
- Convulsiones
- Ruptura hepática o hematoma subcapsular hepático
- Hemólisis microangiopática
- Creatinina sérica >1.2 mg/dL a menos que se conozca previamente elevada
- Recuento de plaquetas <100,000 cells/mm³
- Coagulación intravascular diseminada
- Síntomas de compromiso de órgano blanco: Cefalea o trastornos visuales, clonus o hiperreflexia dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho.
- Compromiso fetal:
 - Restricción en el crecimiento intrauterino
 - Oligoamnios
 - Alteraciones en el doppler fetal.

4. Hipertensión arterial crónica con preeclampsia sobreagregada

El diagnóstico de la preeclampsia superpuesta a la Hipertensión arterial crónica es muy probable cuando:

En mujeres hipertensas sin proteinuria previa: aparición de proteinuria mayor a 300mg en 24 horas, después de la semana 20 de gestación.

En Hipertensas con proteinuria antes de la semana 20 ;

- Aumento repentino de la proteinuria
- Aumento repentino de la presión arterial cuyas cifras previamente estaban controladas
- Aparición de signos y/o síntomas de severidad de preeclampsia

3.2.1. Fisiología de la preeclampsia. La preeclampsia es un síndrome multiorgánico de etiología multifactorial, en la que se considera la disfunción placentaria como el evento primario desencadenante. Las anormalidades en el desarrollo de la circulación útero placentaria ocurren mucho antes de que se haga evidente clínicamente la preeclampsia. En los embarazos complicados con esta patología la placenta es anormal, isquémica y se observa hipoperfundida debido a que el citotrofoblasto únicamente penetra hasta la porción la decidual de las arterias espirales sin invadir la porción que se encuentra dentro del miometrio, así los grandes y tortuosos vasos característicos de la placenta no se forman. Este proceso anormal parece depender de múltiples factores inmunológicos, genéticos y del medio ambiente. La posibilidad de que factores inmunológicos estén involucrados en este proceso se basa en la observación de que la exposición previa a antígenos paternos parece proteger contra la preeclampsia. Un locus del cromosoma 13 parece estar asociado al desarrollo de esta patología y puede ser el responsable de la liberación de sustancias que generan disfunción endotelial. La placenta isquémica libera partículas que pasan a la circulación materna que alteran la función endotelial materna y que conducen a la presentación de síntomas y signos característicos de la preeclampsia

La disfunción endotelial sistémica y la microangiopatía característica de esta entidad produce un desbalance entre las sustancias vasoactivas y vasoconstrictoras con un exceso en la secreción de hormonas vasoconstrictoras tales como Prostaciclina y Tromboxano que generan un estado de vasoconstricción generalizada con un aumento de la resistencia vascular periférica.

Adicionalmente el endotelio disfuncional genera un aumento del volumen extravascular con la consecuente caída del volumen intravascular y la reducción de flujo sanguíneo renal. (5)(6)

Agregado a lo anterior la preeclampsia se asocia con una lesión renal característica denominada; **endoteliosis capilar glomerular**, en la que el glomérulo se observa aumentado de tamaño, y la luz de los capilares se encuentra colapsada debido a edema e hipertrofia en las células mesangiales, asociados a depósitos subendoteliales de material proteínaceo (6).

3.2.2 Proteinuria y preeclampsia. Los cambios renales en conjunto ocasionan la disminución en la tasa de filtración glomerular, reflejado por la disminución de la depuración de creatinina observada en la preeclampsia. Así, el daño de la barrera glomerular incrementa la permeabilidad de las proteínas incluidas las de alto peso molecular, como la albúmina, lo que explica el aumento de la excreción de proteínas en orina características de la preeclampsia. Así la pérdida de la selectividad de la membrana glomerular está involucrada en el mecanismo del aumento la proteinuria en la preeclampsia.

La proteinuria significativa fue definida en ***Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*** (7) como la excreción de 300mg o mas de proteínas en 24 horas., que se correlaciona con el hallazgo de 30mg/dL (>1+) en una muestra de orina aislada, sin evidencia de infección del tracto urinario. Sin embargo 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 gold estándar la recolección en 24horas. Otra alternativa es la medición de la proteinuria en dos muestras de orina aisladas con mínimo 6 horas de diferencia pero no mayor a 7 días (7)

Este grupo de trabajo determino que valores de proteinuria mayores a 2 gr en 24 horas denotan severidad de la preeclampsia, mientras que el Colegio americano de Obstetricia Y Ginecología (ACOG) determino que valores mayores a 5 gr son indicadores de severidad.

La proteinuria significativa y la hipertensión pueden estar ausentes hasta en un 15% de las mujeres que cursan con síndrome HELLP y en 38% de las mujeres con eclampsia (23)

3.3 MEDICIÓN DE LA PROTEINURIA DURANTE LA GESTACIÓN

La cuantificación de la excreción de proteínas en 24 horas es el gold estándar de la determinación de la proteinuria, 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/Creatitina.

3.3.1. Tiras urinarias. La evaluación inicial de la proteinuria generalmente se hace con una muestra al azar. Esta medición determina la concentración de albúmina por reacción colorimétrica entre la albúmina y azul de tetrabromofenol, produciendo diferentes escalas de colores de acuerdo a la concentración de albúmina en la muestra.(7)

REPORTE DE TIRAS REACTIVAS:

Negativo:	-
15-30 mg/dL	1 +
30-100 mg/dL	2+
100-300 mg/dL	3+
300-1000 mg/dL	4+

La medición del valor de proteína en la orina por medio de una tira no es un valor absoluto ya que la concentración de proteína urinaria es influenciada por varios factores tales como: presencia de sangre o infección, peso específico, pH, ejercicio, postura y contaminación con secreciones vaginales. Debido a estos factores la tasa de falsos positivos y negativos en este tipo de medición es alta por lo tanto la determinación de la proteinuria en tira urinaria reactiva se correlaciona pobremente con las determinaciones de orina en 24 horas. (2)

Una revisión sistemática publicada en 2004 demostró que la exactitud del resultado 1+ en la tira urinaria para predecir la proteinuria significativa (300mg/L en 24 horas) es muy pobre, con un likelihood ratio positivo de 3.48 (95% CI 1.66, 7.27) con likelihood ratio negativo de 0.6 (95% CI 0.45, 0.8) (9). Esto significa su uso rutinario puede inducir errores al tomar decisiones basadas en los resultados de este tipo de medición ya que la el hallazgo en la tira reactiva se correlaciona pobremente con el valor de la proteinuria medida en 24 horas (10)

Meyer concluyo que valores >1+ tienen VPP de 92% para predecir valores superiores a 300mg en 24 Horas, mientras que los resultados negativos en las tiras tienen un VPN de 35%. Cuando las tiras reportan 3+ o 4+ no pueden ser utilizadas para diagnosticar preeclampsia severa por solamente tiene un VPP de 36%.(2).

3.3.2 Relación proteína/creatinina en muestra al azar. La relación proteína/creatinina ha sido estudiada previamente en pacientes no embarazadas, que cursan con patologías tales como, insuficiencia renal, diabetes o trasplantados mostrando adecuada correlación con la proteinuria en 24 horas. (11).

En pacientes embarazadas el uso esta razón aun es discutida ya que los estudios muestran resultados contradictorios. Dos estudios concluyeron que para la predicción de la proteinuria significativa el valor de 30mg de proteína/mmol de

creatinina tiene un buen valor predictivo positivo (2) (11). La correlación adecuada se encontró en pacientes hospitalizadas que se encuentran en reposo y que cursan con proteinuria severa, tomada en estos casos como mayor a 5 gramos en 24 horas. Otro estudio publicado por Lindow y Davey mostró que no existía correlación entre la proteinuria en 24 horas y la razón entre proteína y creatinina.

La revisión sistemática publicada por Côté en 2008, determinó que la información publicada en estudios previos aun no es suficiente establecer el punto de corte de la relación albúmina/creatinina para diagnosticar la proteinuria significativa en el embarazo (17).

Debido a que la excreción de proteínas puede variar hora a hora hace que esta relación no sea estable, por lo que aun no se plantea como prueba para la determinación de la proteinuria cuando se sospecha preeclampsia.

3.3.3 Recolección de orina en periodos más cortos a 24 horas. La recolección de orina en 24 horas es el gold estándar para cuantificación de la proteinuria en pacientes embarazadas con trastorno hipertensivo. Pero debido a los inconvenientes que genera en el paciente y el retraso en el diagnóstico varios estudios han planteado la posibilidad de recolección y determinación de la proteinuria en periodos más cortos.(2)

En 1999 Rinehart y colaboradores realizaron un estudio observacional con 30 pacientes hospitalizadas para determinar la correlación de la proteinuria cuantificada a las 12 horas con la de 24, en que encontraron que la correlación es muy buena usando un punto de corte de 150 mg/12 horas, comparado con el de 300 mg /24 horas. Determinando un VPP de 95% y un VPN de 100%. Con lo que se concluyó que la cuantificación de la proteinuria en 12 horas puede ser tan exacta como la de 24 horas. Los autores sugieren que la duplicación de los

valores de los valores obtenidos en la cuantificación de 12 horas permite una estimación similar a la obtenida en 24 horas. (12)

En el 2001 Adelberg y colaboradores publicaron un estudio con 64 pacientes embarazadas en quienes se cuantificó la proteinuria a las 8 y 12 horas y se correlacionó con la proteinuria en 24 horas encontrándose que los valores de proteinuria en 12 horas se correlacionan significativamente con los valores de proteinuria en 24 horas. En este estudio se determinó el punto de corte para 8 horas el valor de 110mg con una sensibilidad del 84% con una especificidad del 90% VPP 94% Y VPN 75%. Para la medición de 12 horas determinaron un punto de corte de 165mg/12 horas con una sensibilidad del 78% especificidad del 100% VPP 100% y VPN del 71%. Para las pacientes con proteinuria severa (tomada en este estudio como 5mg/24Horas) se encontró la correlación con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 97% y un Valor predictivo positivo del 89%, para la recolección 12 horas, encontrándose el valor de 2700 mg en 12 horas como punto de corte se debe resaltar en este estudio, que el número de paciente con proteinuria severa fue de únicamente 8 pacientes. (13).

En 2003 Somanathan y colaboradores realizaron un estudio en 30 pacientes comparando la proteinuria de 2 horas con la de 24 horas, en que determinaron que valores superiores a 25 mg a las 2 horas muestran una sensibilidad del 80% para diagnosticar proteinuria significativa a las 24 horas (mas de 300 mg /dl) por lo que sugieren que la determinación de la proteinuria en 2 horas tiene un mejor rendimiento diagnóstico que la determinación en tira reactiva (sensibilidad 50%), los autores plantean que la recolección en 2 horas podría ser utilizada en el estudio inicial de las pacientes. (14)

Un estudio más reciente, realizado con 60 pacientes en la India con trastorno hipertensivo asociado al embarazo publicado en 2006 mostró también una elevada

correlación entre las mediciones de 8 y 12 horas sin encontrar variaciones entre las recolecciones diurnas o nocturnas (15).

Moslemizadeh y cols en un artículo publicado en 2008, en que se incluyeron 40 pacientes con diagnóstico de preeclampsia, determinaron que el punto de corte para 8 horas fue de 105 con una sensibilidad 87%, especificidad 100% , VPP 100% y VPN y para la de 12 horas encontraron el valor de 148 con una sensibilidad del 94%, especificidad del 80%, Valor Predictivo Positivo de 90% y VPN del 80%. Los autores sugieren que las mediciones a las 8 y 12 horas se correlacionan con un alto valor diagnóstico (21).

Cuantificación de la proteinuria. La detección de proteínas en orina se puede realizar de varias maneras, con tiras reactivas, test de ácido sulfosalicílico y mediciones semicuantitativas.

Las tiras urinarias detectan con alta especificidad la proteinuria pero con baja sensibilidad debido a que detecta proteínas como albúmina pero no las de mas bajo peso molecular.

El test del ácido sulfosalicílico en contraste con las tiras reactivas detecta todas las proteínas en la orina y es el usado con más frecuencia ya que no requiere calentamiento de la muestra.

El test del ácido sulfosalicílico se realiza tomando una alícuota de orina de 6ml y se mezcla con tres partes del ácido sulfosalicílico al 3%, creándose un gradiente de turbidez, y se clasifican los hallazgos según el siguiente esquema:

Negativa: no existe turbidez (0mg/dl)

Trazas: se percibe turbidez sólo contra un fondo negro (1-10mg/dl)

1 +: se observa turbidez pero no es granular (15-30mg/dL)

2 +: se observa turbidez y es granular (40-100mg/dL)

3 +: la turbidez es considerable y existe aglutinación (150-500mg/dL)

4 + :la nube es densa con masa granular aglutinada de gran tamaño que puede solidificarse, .muchos laboratorios prefieren obtener lecturas más exactas comparando los resultados de la prueba con un grupo de patrones graduados. (>500mg/dL)

La proteinuria en 24 horas se calcula multiplicando el volumen total por el resultado del test del ácido sulfosalicílico. (25

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los mejores puntos de corte de la cuantificación de proteínas en 8 y 12 horas para el diagnóstico de proteinuria significativa en la embarazada con trastorno hipertensivo asociado al embarazo?

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el rendimiento de la prueba diagnóstica, proteinuria en 8 y 12 horas tomando como gold estándar la proteinuria en 24 horas para la clasificación del trastorno hipertensivo asociado al embarazo.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los puntos de corte para la proteinuria en 8 y 12 horas para determinar la proteinuria significativa.
- Establecer el Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Sensibilidad y Especificidad para la cuantificación de proteinuria en 8 y 12 horas para el diagnóstico de proteinuria significativa.

6. METODOLOGÍA

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio prospectivo observacional analítico de evaluación de prueba diagnóstica.

6.2 POBLACIÓN

Se incluyeron los datos de las pacientes hospitalizadas en la unidad de medicina materno fetal de la Clínica Materno Infantil San Luis con diagnóstico de trastorno hipertensivo asociado al embarazo manejadas por el servicio de ginecología y obstetricia de la clínica materno infantil San Luis durante los meses de Febrero a Agosto de 2008 a quienes se les tomó de rutina la proteinuria en 24 horas y se les realizaron mediciones de 8 y 12 horas de proteinuria.

6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes hospitalizadas en el servicio de sala de partos y/o alto riesgo obstétrico Hospitalizadas en la Clínica Materno Infantil San Luis en la ciudad de Bucaramanga, Colombia con diagnóstico de trastorno hipertensivo asociado al embarazo y edad gestacional mayor a 20 semanas a quienes se les cuantificó la proteinuria en 24 horas como parte del estudio de su patología.

6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de enfermedad renal preexistente.

6.5 MUESTRA

Participaron en el estudio todas las pacientes que cumplían los criterios de inclusión, que ingresaron a la Clínica materno Infantil San Luis durante los meses de febrero a Agosto del 2008 y que de manera prospectiva se les realizó una evaluación bioquímica adicional de su orina a las 8 y 12 horas .

6.6 VARIABLES DE ESTUDIO

Se tomaron todas las variables descritas en el Anexo 1 tomadas de la historia clínica.

6.7 METODOLOGÍA

Las pacientes que ingresaron al estudio se identificaron con el número de historia clínica. Se tomaron los datos clínicos directamente de la Historia clínica.

Para la recolección de la orina se utilizó un recipiente marcado con el número de historia clínica y el nombre de la paciente siguiendo el protocolo para la medición de proteinuria en orina de 24 horas y a esta cantidad de orina se le efectuaron dos mediciones adicionales de proteinuria y volumen a las 8 y 12 horas. Una vez completadas las primeras 8 horas se midió el volumen de la muestra recogida con una probeta graduada y se tomó una alícuota para la cuantificación de la proteinuria para las primeras 8 horas. Se continuó la recolección hasta completar las primeras 12 horas, en este momento nuevamente se midió el volumen de orina y se tomó una alícuota para cuantificar la proteinuria según el método estandarizado por el laboratorio, se completa la recolección a las 24 horas y se estima el volumen de orina y se cuantifica la proteinuria.

Determinación de la proteinuria: Se cuantificó la proteinuria de la orina recolectada en 8, 12 horas y 24 horas, por medio del test de turbidez de ácido sulfosalicílico. La proteína urinaria total se determina multiplicando el volumen urinario total por el valor de la proteinuria de la alícuota.

6.8 PLAN DE ANÁLISIS

- Análisis univariado: Se utilizaron medidas de tendencia central y variabilidad para describir las características de la población de estudio. Las variables continuas con distribución no normal utilizarán como medida de tendencia central y el rango intercuartílico. Las variables nominales y ordinales se expresarán como proporciones.
- Determinación del Valor predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, sensibilidad y especificidad de la cuantificación de proteinuria en 8 y en 12 horas para las gestantes con diagnóstico de trastorno hipertensivo tomando como estándar de referencia la prueba proteinuria en 24 horas
- Elaboración de curvas ROC para determinar los puntos de corte para cada medición.

6.9 CONTROL DE SEGOS

No se descarta probabilidad de sesgo de selección por realizar el estudio en una institución de III nivel. Se utilizó la misma técnica de laboratorio para la cuantificación de la proteinuria a las 8 horas, 12 horas y 24 horas.

La probabilidad de pérdidas en la recolección es baja que ya que se tomó en pacientes hospitalizadas supervisada por el personal de enfermería de la institución.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por tratarse de un estudio descriptivo en donde no hay intervención alguna sobre los pacientes, se clasifica como investigación que no representa ningún riesgo. Se conservo el anonimato de cada uno de los pacientes, y no se hace necesaria la toma de consentimiento informado. Se solicito el consentimiento del comité de ética e investigaciones de la UIS. Los datos recolectados son de absoluta confiabilidad y solo se usarán con fines científicos. Esto de acuerdo con las normas éticas establecidas para la investigación en seres humanos, según el Código de Nuremberg, la Convención de Helsinki y el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y de la Protección social de la República de Colombia.

No se sometió a las pacientes a ningún procedimiento diagnóstico o terapéutico diferente al protocolo estándar de rutina. La muestra de orina de 24 horas se tomo de la misma manera que a una embarazada que no haya entrado en el estudio, excepto que se realizaran evaluaciones adicionales a las 8 y 12 horas de recolección

8. RESULTADOS

Durante los meses de Febrero a Agosto de 2008 se recolectaron 67 muestras de 52 pacientes que ingresaron al estudio con diagnóstico de trastorno hipertensivo asociado al embarazo a clasificar, 5 mujeres fueron evaluadas en 2 oportunidades diferentes, 2 mujeres en 3 ocasiones y una de las 52 se encontraba en puerperio mediato.

Las características de las pacientes incluidas son descritas en la tabla 2. La edad promedio fue de 29.3 años con una edad mínima de 15 años y una máxima de 44 años. La edad gestacional fluctuó entre 21 y 39 semanas con un promedio de 33.4 semanas.

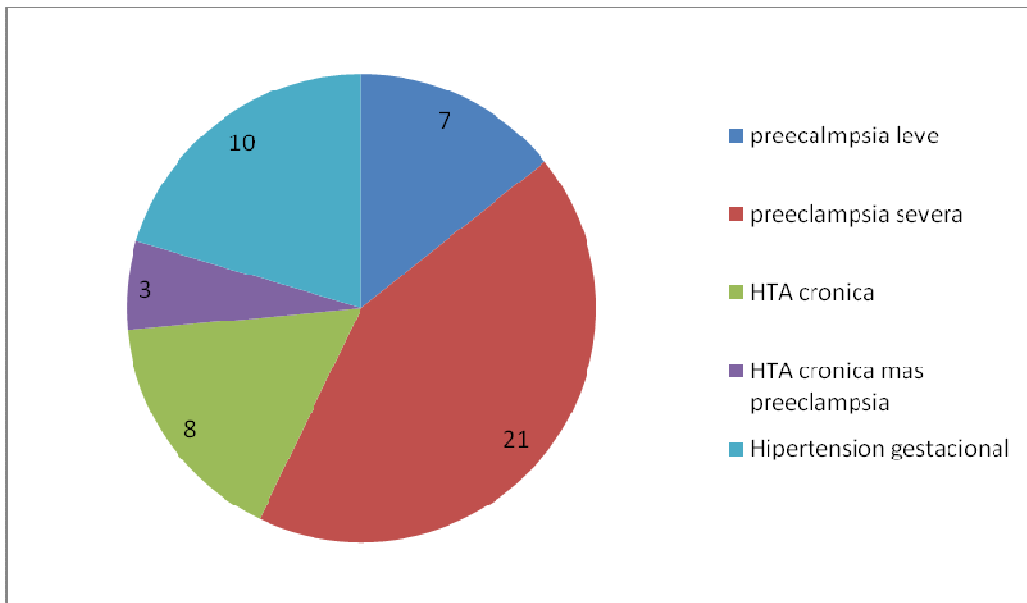
Tabla 2. Características de las pacientes incluidas en el estudio

VARIABLE	PROMEDIO (IC95%)	RANGO
EDAD MATERNA	29,3 (27,4 – 31,3)	15 – 44
Edad GESTACIONAL	33,4 (32,3 - 34,5)	21 – 39
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA	149.1 (144.7 – 153.3)	115 – 184
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA	93,1 (89,8 – 96,4)	62 – 121

Según la clasificación del trastorno hipertensivo asociado al embarazo, las 52 pacientes se distribuyeron así: 31 (61. 5%) con Preeclampsia-eclampsia, 8

(15.3%) con Hipertensión arterial Crónica, 3(5.72%) Hipertensión arterial crónica asociada a preeclampsia y 10(19%) con diagnostico de Hipertensión gestacional.

Grafica 1. Clasificación de los diagnósticos de las 52 pacientes



De las 31 mujeres incluidas en el Síndrome Preeclampsia-Eclampsia, 24 se clasificaron como preeclampsia severa, encontrándose que los síntomas de inminencia de eclampsia y las cifras tensionales en rangos mayores a 160/110 fueron los principales criterios para realizar el diagnostico de severidad, seguido por los hallazgos ecográficos de Retardo en el Crecimiento Uterino que se evidenciaron en 8 pacientes, proteinuria en 24 horas mayor a 2 gr hallada en 4 pacientes y Síndrome HELLP que se presento en 2 pacientes. De las 52 pacientes incluidas en el estudio 3 presentaron convulsiones. En la tabla 3 se especifica la frecuencia de presentación de hallazgos anormales de laboratorio.

Tabla 3. Hallazgos anormales de laboratorio

VARIABLE	Frecuencia % (IC 95%)
AST anormal	13% (3,9 – 23,1)
ALT anormal	7,7% (0,2 – 15,2)
LDH	3,9 (0,0 – 9,2)
Plaquetas	3,9 (0,0-9,2)

En 19 de las 52 pacientes del estudio se encontró proteinuria mayor a 300mg/dl y en 4 de ellas se cuantificó proteinuria severa (mayor a 2 gramos). Únicamente 15 de las 27 pacientes diagnosticadas como preeclampsia severa tenían proteinuria significativa, en las 12 restantes se encontraron valores inferiores a 300 mg/dl para 24 horas. La relación del hallazgo de proteinuria significativa y el diagnóstico de preeclampsia leve o severa se detalla en la tabla 4.

Tabla 4. Diagnóstico de preeclampsia según proteinuria significativa

PROTEINURIA SIGNIFICATIVA	NO PREECLAMPSIA	PREECLAMPSIA LEVE	PREECLAMPSIA SEVERA	TOTAL
SI	0	4	15	19
NO	18	3	12	33
TOTAL	18	7	27	52

Para evaluar la correlación de las dos mediciones a estudio con la de referencia (valor de la proteinuria en 24 horas), inicialmente se calculó el coeficiente de correlación de Spearman para la proteinuria de 8 y 12 horas obteniéndose valores

de 0.6511 y de 0.7294 respectivamente que indican una correlación positiva moderada. Ver anexo 2 y 3.

Posteriormente, a partir de la proteinuria en 24 horas se generó una variable dicotómica para dividir las observaciones con y sin proteinuria significativa según si este valor superaba los 300mg. La prevalencia de la proteinuria significativa de las 67 mediciones fue de 28%, se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos para todos los posibles puntos de corte, según los valores obtenidos en cada muestra, siendo para las 8 horas un total de 66 valores únicos y 64 para las de 12 horas. Ver anexo 4 y 5

Después, se evaluaron las tablas de contingencia resultantes y se escogió el mejor punto de corte según su sensibilidad, especificidad, valores predictivos, área bajo la curva y proporción de observaciones correctamente clasificadas. Ver tabla 4 y 5

Tabla 5 .Tabla de contingencia para el mejor punto de corte para la medición de proteinuria en 8 horas (101.25mg)

	PROTEINURIA SIGNIFICATIVA	NO PROTEINURIA SIGNIFICATIVA	TOTAL
POSITIVA	14	1	15
NEGATIVA	5	47	52
TOTAL	19	48	67

SENSIBILIDAD	73.68%
ESPECIFICIDAD	97.92%
VALOR PREDICTIVO POSITIVO	93.33%
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	90.38%
CORRECTAMENTE CLASIFICADAS	91.04%

Tabla 6. Tabla de contingencia para el mejor punto de corte para la medición de proteinuria en 12 horas (160mg)

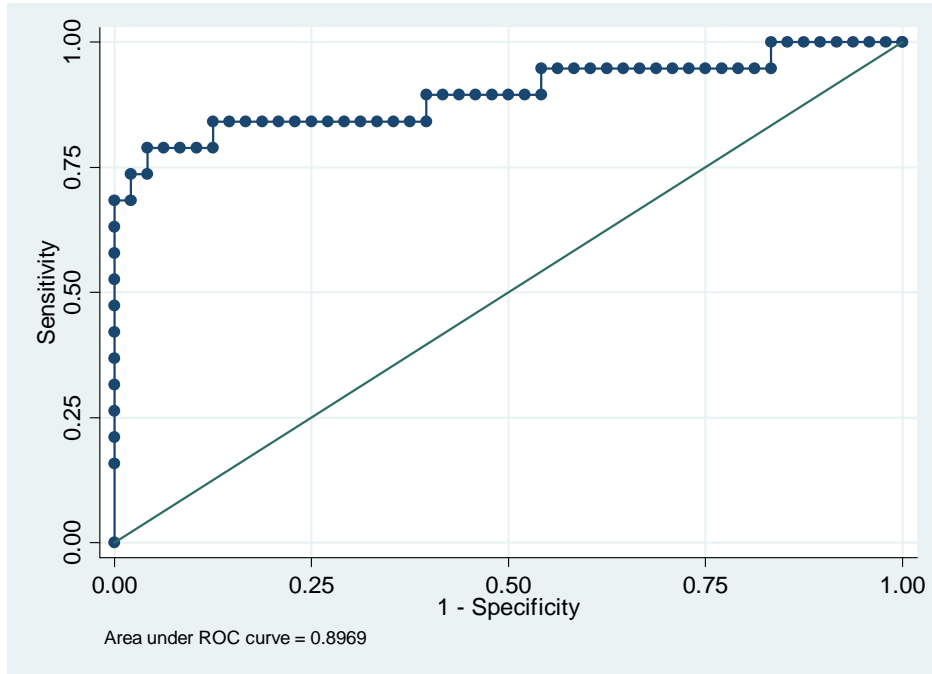
	PROTEINURIA SIGNIFICATIVA	NO PROTEINURIA SIGNIFICATIVA	TOTAL
POSITIVA	14	2	16
NEGATIVA	5	46	51
TOTAL	19	48	67

SENSIBILIDAD	73.68%
ESPECIFICIDAD	95.8%
VALOR PREDICTIVO POSITIVO	87%
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	90.%
CORRECTAMENTE CLASIFICADAS	89.55%

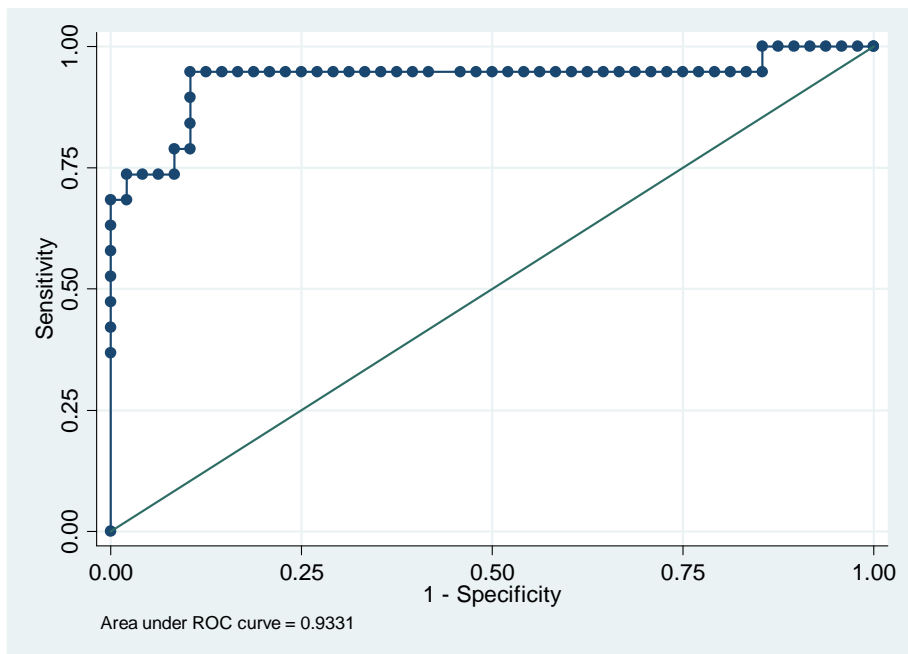
Para las 67 mediciones de este estudio, se encontró que el mejor punto de corte para la proteinuria en 12 horas es de 160 mg /dl, con este valor de proteinuria se puede predecir proteinuria significativa con una sensibilidad del 73%, especificidad del 97% Valor Predictivo Positivo de 93.3% y Valor predictivo negativo de 90.3%.

Con los puntos de corte se construyó la curva receptor operador ROC, para conocer el rendimiento de la proteinuria en 8 y 12 se calculó el área bajo la curva, obteniéndose para la medición de 8 horas 0.8969 y para la de 12 horas 0.9331, por lo que se consideran pruebas buenas. Ver gráficas 2 y 3

Grafica 2. CURVA ROC PARA PROTEINURIA 8 HORAS



Grafica 3. CURVA ROC PARA PROTEINURIA 12 HORAS



Si se elige al azar una mujer A con proteinuria significativa, y otra B sin proteinuria significativa, a las 24 horas este punto de corte le dará una probabilidad mayor a la primera que a la segunda en 93 de cada 100 pares de elecciones A y B posibles.

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El hallazgo de 12 pacientes diagnosticadas con preeclampsia severa sin proteinuria significativa, es concordante con lo descrito en la literatura. Así en este estudio encontramos 3 pacientes que presentaron convulsiones, de esta solamente una mostró proteinuria significativa, en la literatura se describe que hasta el 38% de las pacientes con eclampsia cursan sin proteinuria. El síndrome de HELLP se diagnosticó en 2 pacientes que cursaban sin proteinuria significativa., la literatura reporta que se pueden encontrar hasta 15% de pacientes con síndrome de HELLP con proteinuria menor a 300mg en 24 horas.

Los resultados de este estudio prospectivo mostraron que la cuantificación de proteínas en orina en periodos más cortos de tiempo, se correlacionan con la recolección en 24 horas para el diagnóstico de proteinuria significativa, hallazgo que se ha descrito en estudios previos. Alderberg en 2001 lo describe para el diagnóstico de proteinuria leve y severa en mediciones de proteinuria de 8 y 12 horas posteriormente Somanathan en 2003 encontró correlación moderada entre la proteinuria en 2 horas y el gold estándar de 24 horas en mujeres con diagnóstico de preeclampsia y en 2008 por Abebe. Y cols Ver tabla 7 y 8

Tabla 7 Comparación de los puntos de corte para la proteinuria en 12 horas

<i>Estudio</i>	<i>Punto</i>	<i>s</i>	<i>E</i>	<i>VPP</i>	<i>vpn</i>
Alderberg	165	78	100	100	71
Rinhehart	150	96	80	95	100
Moslemizadeht	148	94	80	90	80
	160	73	97	93	90

Tabla 8 Comparación de los Puntos de Corte para la Proteinuria de 8 Horas

<i>Estudio</i>	<i>Punto</i>	<i>s</i>	<i>E</i>	<i>VPP</i>	<i>VPP</i>
Alderberg	110	84	90	94	75
Moslemizadeht	105	87	100	100	76
	101	73	95	87	90

En nuestro estudio se encontró que valores mayores a 101 mg/dl en recolecciones de 8 horas pueden predecir proteinuria significativa. Dos estudios realizados en 2008 y 2001 determinaron que valores de 105mg/dl (21) y de 110 mg/dl (13) eran los mejores puntos de corte para la recolección en 8 horas.

La capacidad discriminadora de las mediciones fue relativamente alta según lo observado en las curvas receptor operador, con un desempeño de la prueba similar al reportado en el estudio de Soni y cols,

Los hallazgos de este estudio se suman a los arrojados en estudios similares en los que se evaluó la proteinuria en periodos más cortos de tiempo, en 8 y 12 horas en los que se ha encontrado correlación adecuada para el diagnóstico de proteinuria significativa y muy buena para la proteinuria severa (12, 13, 14,21), por lo que estas mediciones podrían proporcionar igual información que el gold estándar que haría que las decisiones en estas pacientes se tomaran con prontitud.

Debido a que la cuantificación de la proteinuria en 24 horas genera estancias hospitalarias prolongadas y demora en el diagnóstico y del trastorno hipertensivo varios autores han estudiado la relación creatinina/ proteína en muestra al azar, cuyos resultados aun son controversiales ya que los estudios han establecido puntos de corte desiguales para diagnosticar la proteinuria significativa (11, 17). La evaluación de la proteinuria en muestra aislada ha demostrado altas tasas de

falsos positivos y negativos e importantes variaciones inter observador por lo que las tiras urinarias no pueden ser utilizadas para diagnosticar proteinuria leve ni severa. (2,10)

10. CONCLUSIONES

De este estudio se concluye que las colecciones de orina en 8 y 12 horas se correlacionan bien con la proteinuria en 24 horas. La recolección de orina en periodos más cortos representa la mejor alternativa para la con las relaciones urinarias y la proteinuria en tira reactiva, conforme a lo encontrado en la literatura.

En este estudio se encontró que la proteinuria en 12 horas funciona como una prueba buena para el diagnostico de la proteinuria significativa tomando como referencia la de 24.

Los resultados del presente estudio provienen de una muestra de pacientes hospitalizadas con diagnostico de trastorno hipertensivo por tanto las conclusiones y la toma de decisiones es extrapolable a servicios de atención de alto riesgo obstétrico de similares condiciones, sin embargo, los hallazgos de otros estudios han mostrado resultados y puntos de corte similares, a pesar de que en estos estudios se incluyeron pacientes que se diferencian de las nuestras por el diagnostico de ingreso en los que predomina la preeclampsia ; así pues, sumado a la evidencia existente, este estudio corrobora la necesidad de reevaluar la proteinuria a las 24 horas en aras de establecer un diagnóstico más oportuno.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Editorials Assessment of proteinuria in pregnancy. *BMJ* 2008 ; 336:968-969
2. Airoidi, J. Y COLS. Clinical Significance of Proteinuria in Pregnancy. *OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL SURVEY*. 2007. Vol 62 No. 2 117-124.
3. Frishman, W y cols. Pathophysiological and Medical Management of Sistemic Hypertension in Pregnancy. *CARDIOLOGY IN REVIEW*. Vol. 13. No 6. 2005
4. Vidaeff, Alex y cols. Acute Hypertensive emergencies in pregnancy. *CRIT CARE MED* 2005. Vol. 33. No 10.
5. HOLT, J. Y COLS. Measuring protein excretion in pregnancy. *NEPHROLOGY* 2007; 12, 425–430.
6. Karumanchi, S, Y COLS. Preeclampsia: A renal perspective. *KIDNEY INTERNATIONAL*. 2005. Vol 67. p 2101-2108.
7. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J OBSTET GYNECOL* 2000;183:S1–S22
8. Coté, A. Y COLS. Diagnostic accuracy of urinary spot protein: creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ* 2008;336;1003-1006;
9. Waugh J, Clark T, Divakaran T, y cols. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *OBSTET GYNECOL* 2004; 103:769–777.
10. Chapell, L Y Shennan. Aseessment of proteinuria in pregnancy. Urinary spot protein: creatinine ratio can realiably rule out proteinuria in pregnancy. *BMJ* 2008;336; 968-969.
11. Moybury Y Waugh. Proteinuria in pregnancy – just what is significant?. *FETAL AN MATERNAL MEDICINE* .2004; 16:1.71-95.

12. Rinehart, B y cols. A 12-Hour Urine Collection Accurately Assesses Proteinuria in the Hospitalized Hypertensive Gravida. *JOURNAL OF PERINATOLOGY* 1999 . 19 (8) 556-558
13. Alderberg y cols. Correlation of quantitative protein measurements in 8-, 12-, and 24-hour urine samples for the diagnosis of preeclampsia. *AM J OBSTET GYNECOL*. Oct 2001.804-807.
14. Somanathan Y cols. A comparison between 24-hour and 2-hour urine collection for the determination of proteinuria. *JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY (JULY 2003)*. Vol. 23 378-380.
15. Taneja, A.Y cols. Correlation of 8- and 12-h urinary protein with 24-h urinary protein in pre-eclampsia. *INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS (2006)* 92, 124—125
16. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic Variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *AM J OBSTET GYNECOL* 1998; 158:80-3.
17. Côté, A. Y cols. Diagnostic accuracy of urinary spot protein: creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ* 2008;336;1003-1006;
18. Baha, Sibai. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia High Risk Pregnancy series: An expert's view. *OBSTETRIC & GYNECOLOGY*
19. Barton, J y Baha, S. Diagnosis and management of hemolysis elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *CLINICS IN PERINATOLOGY*. 2004;31 : 807-833.
20. O'dowd, M y Phillpp, E. *Historia de la Ginecología Y Obstetricia*. 1994. Pág. 79-82
21. Moslemizaben, K y cols. Urinary protein assessment in preeclampsia: Which sample is more suitable? *Pakistan Journal of Biological Science*.2008.11. 2584-2588.

22. American College of Obstetricians and Gynecologist. Hypertension in pregnancy
23. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Inter Med.* 1997; 157: 2413-2446.
24. Zweig M H, Campbell G. Receiver-Operating Characteristic (ROC) Plots: A fundamental evaluation tool in Clinical Medicine. *Clin Chem* 1993;39 (4):561-77.
25. Graff, Laurine, Sister, Análisis de orina, Atlas a color, Primera reimpression 1987, Editorial Medica Panamericana, México.
<http://www.medicine.uiowa.edu/cme/clia/modules.asp?testid=19>

ANEXOS

ANEXO 1. Operacionalización de las variables

NOMBRE	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Número de años cumplidos	En años, numérica discreta de razón
Edad gestacional	Número cumplido de semanas de gestación	En semanas, numérica continua de razón
Presión arterial sistólica	Según reporte de Historia Clínica. Se considera elevada cuando es mayor a 140 y severa cuando es mayor a 160 (7, 18)	Medida en mmHg, numérica continua de razón
Presión arterial diagnóstica	SE considera elevada cuando es mayor a 90 y severa cuando es mayor a 110(7,18)	Medida en mmHg, numérica continua de razón
Recuento de plaquetas	Numero de plaquetas, tomada de hemograma Se considera anormal, recuentos inferiores a 150000 (19)	Numero de plaquetas, numérica discreta de razón
Valor de Aspartato aminotransferasa AST	Valor de AST en sangre, se considera anormal valores superiores a 70 UI/L(19)	Medida en U/L numérica continua de razón
Valor de Alanino aminotransferasa ALT	Valor de ALT en sangre se considera anormal valores superiores a 70 UI/L (19)	Medida en U/L numérica continua de razón
Valor de lactato deshidrogenasa LDH	Valor de LDH en sangre, se considera anormal valores superiores a 600U/L(19)	Medida en U/L numérica continua de razón
Síntomas premonitorios de eclampsia	Referidos por la paciente epigastralgia, cefalea, acufenos o tinitus (7)	Variable Nominal dicotómica
Retardo en el Crecimiento Intrauterino RCIU	Determinado por ecografía. Hallazgo de peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para la edad gestacional (7)	Variable nominal dicotómica
Eclampsia	Definida como presencia de convulsiones en pacientes con preeclampsia, que no se pueden atribuir a otras causas. (7)	Variable nominal Dicotómica

NOMBRE	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN
Diagnostico	Diagnostico diferencial del trastorno hipertensivo así: Hipertensión crónica Preeclampsia leve Preeclampsia severa Eclampsia Preeclampsia sobreagregada a Hipertensión crónica (7)	Variable nominal Politómica
Proteinuria en 8 horas	Cuantificación de proteínas en orina recolectada en 8 horas	Medida en mg, numérica, continua de razón
Proteinuria en 12 horas	Cuantificación de proteínas en orina recolectada en 12 horas	Medida en mg , numérica, continua de razón
Proteinuria en 24 horas	Cuantificación de proteínas en orina recolectada en 24 horas	Medida en ml, numérica, continua de razón
Volumen de orina en 8 horas	Volumen de orina en 8 horas	Medida en ml, numérica, continua de razón
Volumen de orina en 12 horas	Volumen de orina en 12 horas	Medida en ml, numérica, continua de razón
Volumen de orina en 24 horas	Volumen de orina en 24 horas	Medida en ml, numérica, continua de razón

ANEXO 2. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE SPEARMAN PARA PROTEINURIA EN 8 HORAS

```
| _8horas_24_horas
-----+-----
_8horas | 1.0000
_24_horas | 0.6511 1.0000
```

ANEXO 3. COEFICIENTE DE CORRELACION DE SPEARMAN PARA PROTEINURIA EN 12 HORAS

```
| _12_horas_24_horas
-----+-----
_12_horas | 1.0000
_24_horas | 0.7294 1.0000
```

ANEXO 4. CÁLCULO DE SENSIBILIDAD (S) ESPECIFICIDAD (E), VALOR PREDICTIVO POSITIVO (VPP) Y VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (VPN) PARA TODOS LOS PUNTOS DE CORTE POSIBLES SEGÚN VALORES ÚNICOS DE LA PROTEINURIA PARA LA PROTEINURIA EN 8 HORAS

punto de corte	S	E	VPP	VPN
>2,34	1	0,02083333	0,28787879	1
3,12	1	0,04166667	0,29230769	1
5,00	1	0,0625	0,296875	1
5,11	1	0,08333333	0,3015873	1
5,58	1	0,10416667	0,30645161	1
9,08	1	0,125	0,31147541	1
9,36	1	0,14583333	0,31666667	1
9,50	1	0,16666667	0,3220339	1
10,64	0,94736842	0,16666667	0,31034483	0,88888889
11,04	0,94736842	0,1875	0,31578947	0,9
11,44	0,94736842	0,20833333	0,32142857	0,90909091
11,52	0,94736842	0,22916667	0,32727273	0,91666667
11,90	0,94736842	0,25	0,33333333	0,92307692
12,16	0,94736842	0,27083333	0,33962264	0,92857143
12,25	0,94736842	0,29166667	0,34615385	0,93333333
12,74	0,94736842	0,3125	0,35294118	0,9375
12,80	0,94736842	0,33333333	0,36	0,94117647
14,40	0,94736842	0,35416667	0,36734694	0,94444444
15,20	0,94736842	0,375	0,375	0,94736842
17,58	0,94736842	0,39583333	0,38297872	0,95
17,90	0,94736842	0,41666667	0,39130435	0,95238095
18,23	0,94736842	0,4375	0,4	0,95454545
18,45	0,94736842	0,45833333	0,40909091	0,95652174

18,63	0,89473684	0,45833333	0,39534884	0,91666667
18,90	0,89473684	0,47916667	0,4047619	0,92
19,14	0,89473684	0,5	0,41463415	0,92307692
19,62	0,89473684	0,52083333	0,425	0,92592593
19,70	0,89473684	0,54166667	0,43589744	0,92857143
19,77	0,89473684	0,5625	0,44736842	0,93103448
20,64	0,89473684	0,58333333	0,45945946	0,93333333
21,42	0,89473684	0,60416667	0,47222222	0,93548387
23,47	0,84210526	0,60416667	0,45714286	0,90625
23,62	0,84210526	0,625	0,47058824	0,90909091
23,87	0,84210526	0,64583333	0,48484848	0,91176471
26,74	0,84210526	0,66666667	0,5	0,91428571
30,90	0,84210526	0,6875	0,51612903	0,91666667
31,28	0,84210526	0,70833333	0,53333333	0,91891892
32,89	0,84210526	0,72916667	0,55172414	0,92105263
32,90	0,84210526	0,75	0,57142857	0,92307692
32,96	0,84210526	0,77083333	0,59259259	0,925
35,70	0,84210526	0,79166667	0,61538462	0,92682927
37,05	0,84210526	0,8125	0,64	0,92857143
37,18	0,84210526	0,83333333	0,66666667	0,93023256
46,10	0,84210526	0,85416667	0,69565217	0,93181818
55,65	0,84210526	0,875	0,72727273	0,93333333
55,80	0,78947368	0,875	0,71428571	0,91304348
57,78	0,78947368	0,89583333	0,75	0,91489362
59,02	0,78947368	0,91666667	0,78947368	0,91666667
59,84	0,78947368	0,9375	0,83333333	0,91836735
60,00	0,78947368	0,95833333	0,88235294	0,92
95,30	0,73684211	0,95833333	0,875	0,90196078
101,52	0,73684211	0,97916667	0,93333333	0,90384615

124,96	0,68421053	0,97916667	0,92857143	0,88679245
144,13	0,68421053	1	1	0,88888889
198,00	0,63157895	1	1	0,87272727
211,00	0,57894737	1	1	0,85714286
226,00	0,52631579	1	1	0,84210526
283,30	0,47368421	1	1	0,82758621
370,00	0,42105263	1	1	0,81355932
399,00	0,36842105	1	1	0,8
459,00	0,31578947	1	1	0,78688525
681,10	0,26315789	1	1	0,77419355
753,00	0,21052632	1	1	0,76190476
771,00	0,15789474	1	1	0,75
950,00	0,10526316	1	1	0,73846154
1347,00	0,05263158	1	1	0,72727273

ANEXO 5. CÁLCULO DE SENSIBILIDAD (S) ESPECIFICIDAD (E), VALOR PREDICTIVO POSITIVO (VPP) Y VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (VPN) PARA TODOS LOS PUNTOS DE CORTE POSIBLES SEGÚN VALORES ÚNICOS DE LA PROTEINURIA PARA LA PROTEINURIA EN 12 HORAS

punto de corte	S	E	VPP	VPN
>6,21	1	0,02083333	0,28787879	1
10,6	1	0,04166667	0,29230769	1
13,58	1	0,0625	0,296875	1
16,35	1	0,08333333	0,3015873	1
18,88	1	0,10416667	0,30645161	1
19,58	1	0,125	0,31147541	1
20,82	1	0,14583333	0,31666667	1
21,78	0,94736842	0,14583333	0,30508475	0,875
21,84	0,94736842	0,16666667	0,31034483	0,88888889
23	0,94736842	0,1875	0,31578947	0,9
23,5	0,94736842	0,20833333	0,32142857	0,90909091
23,52	0,94736842	0,22916667	0,32727273	0,91666667
24	0,94736842	0,25	0,33333333	0,92307692
24,2	0,94736842	0,27083333	0,33962264	0,92857143
24,6	0,94736842	0,29166667	0,34615385	0,93333333
25,09	0,94736842	0,3125	0,35294118	0,9375
25,3	0,94736842	0,33333333	0,36	0,94117647
26,85	0,94736842	0,35416667	0,36734694	0,94444444
27,76	0,94736842	0,375	0,375	0,94736842
28,16	0,94736842	0,23684211	0,38297872	0,9
29,68	0,94736842	0,41666667	0,39130435	0,95238095
34,1	0,94736842	0,4375	0,4	0,95454545
37,8	0,94736842	0,45833333	0,40909091	0,95652174

38,08	0,94736842	0,47916667	0,41860465	0,95833333
39,6	0,94736842	0,5	0,42857143	0,96
44,7	0,94736842	0,52083333	0,43902439	0,96153846
47	0,94736842	0,54166667	0,45	0,96296296
48,2	0,94736842	0,5625	0,46153846	0,96428571
49,4	0,94736842	0,58333333	0,47368421	0,96551724
49,83	0,94736842	0,60416667	0,48648649	0,96666667
53,62	0,94736842	0,625	0,5	0,96774194
53,82	0,94736842	0,64583333	0,51428571	0,96875
57,27	0,94736842	0,66666667	0,52941176	0,96969697
58,4	0,94736842	0,6875	0,54545455	0,97058824
59,6	0,94736842	0,70833333	0,5625	0,97142857
64,8	0,94736842	0,72916667	0,58064516	0,97222222
72,15	0,94736842	0,75	0,6	0,97297297
72,9	0,94736842	0,77083333	0,62068966	0,97368421
76,86	0,94736842	0,79166667	0,64285714	0,97435897
78	0,94736842	0,8125	0,66666667	0,975
84,72	0,94736842	0,83333333	0,69230769	0,97560976
87,04	0,94736842	0,85416667	0,72	0,97619048
91,7	0,94736842	0,875	0,75	0,97674419
106,11	0,89473684	0,89583333	0,77272727	0,95555556
108,2	0,84210526	0,89583333	0,76190476	0,93478261
108,46	0,78947368	0,89583333	0,75	0,91489362
114,84	0,78947368	0,91666667	0,78947368	0,91666667
131,6	0,73684211	0,91666667	0,77777778	0,89795918
141,21	0,73684211	0,9375	0,82352941	0,9
160,36	0,73684211	0,95833333	0,875	0,90196078
190	0,73684211	0,97916667	0,93333333	0,90384615
192,8	0,68421053	0,97916667	0,92857143	0,88679245

204	0,68421053	1	1	0,88888889
208,2	0,63157895	1	1	0,87272727
229,16	0,57894737	1	1	0,85714286
248	0,52631579	1	1	0,84210526
584,4	0,47368421	1	1	0,82758621
782,52	0,42105263	1	1	0,81355932
848	0,36842105	1	1	0,8
981,7	0,31578947	1	1	0,78688525
1179,2	0,26315789	1	1	0,77419355
1314	0,21052632	1	1	0,76190476
1780	0,15789474	1	1	0,75
1954	0,10526316	1	1	0,73846154
2165	0,05263158	1	1	0,72727273
2306,4	0	1	1	0,71641791

Cuantificación de la proteinuria

La detección de proteínas en orina se puede realizar de varias maneras, con tiras reactivas, test de ácido sulfosalicilico y mediciones semicuantitativas

Las tiras urinarias detectan con alta especificidad la proteinuria pero con baja sensibilidad debido a que detecta proteínas como albúmina pero no las de mas bajo peso molecular.

El test del ácido sulfosalicilico en contraste con las tiras reactivas detecta todas las proteínas en la orina y es el usado con más frecuencia ya que no requiere calentamiento de la muestra.

El test del ácido sulfosalicilico se realiza tomando una alícuota de orina de 6ml y se mezcla con tres partes del ácido sulfosalicilico al 3%, creándose un gradiente de turbidez, y se clasifican los hallazgos según el siguiente esquema:

Negativa: no existe turbidez (0mg/dl)

Trazas: se percibe turbidez sólo contra un fondo negro (1-10mg/dl)

1 +: se observa turbidez pero no es granular (15-30mg/dL)

2 +: se observa turbidez y es granular (40-100mg/dL)

3 +: la turbidez es considerable y existe aglutinación (150-500mg/dL)

4 +: la nube es densa con masa granular aglutinada de gran tamaño que puede solidificarse, .muchos laboratorios prefieren obtener lecturas más exactas comparando los resultados de la prueba con un grupo de patrones graduados. (>500mg/dL)

La proteinuria en 24 horas se calcula multiplicando el volumen total por el resultado del test del ácido sulfosalicilico. (25