

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL
ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA
POS GRADO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

VALIDEZ DEL ÍNDICE PROTEÍNA /CREATININA EN COMPARACIÓN
CON PROTEINURIA EN 24 HORAS PARA DIAGNOSTICO DE PRE-
ECLAMPSIA, EN MUJERES EMBARAZADAS MAYORES DE 20
SEMANAS DE GESTACION CON TRASTORNO HIPERTENSIVO DEL
EMBARAZO EN EL HOSPITAL GINECO - OBSTÉTRICO ISIDRO
AYORA. QUITO DE SEPTIEMBRE DE 2015 A FEBRERO DE 2016.

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**CALDERON VILLOTA DELIA BETZAIDA ⁽¹⁾
RIVADENEIRA MOLINA MARIA JANNETH ⁽²⁾**

Director: Dr. Rolando Montesinos ⁽³⁾
Director Metodológico: Mtr. Patricia Ortiz PhD (c) ⁽⁴⁾

Quito, 2016

DEDICATORIA

**A QUIENES SIEMPRE PERMANECEN JUNTO A NOSOTROS A
PESAR DE LAS ADVERSIDADES EN EL CAMINO HACIA
NUESTROS SUEÑOS; A NUESTROS PADRES**

Ma. Janneth y Delia

AGRADECIMIENTO

A Dios por habernos dado la sabiduría y fortaleza para hacer realidad este sueño.

A nuestras familias por su apoyo incondicional, paciencia e inspiración sin las que no hubiese sido posible continuar.

Un sincero agradecimiento al Dr. Rolando Montesinos por su importante aporte y participación activa en el desarrollo de esta investigación, y a la Lic. Patricia Ortiz por su disponibilidad y paciencia.

Agradecemos la participación del personal del Servicio de Laboratorio del HGOIA quienes facilitaron la realización de exámenes, parte central de este estudio.

“El ÉXITO SE BASA SIMPLEMENTE EN INSISTIR”

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
LISTA DE TABLAS	8
LISTA DE GRÁFICOS	9
RESUMEN.....	10
ABSTRACT.....	11
CAPÍTULO I.	
1. INTRODUCCIÓN	12
CAPÍTULO II.	14
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	14
2.1 Preeclampsia.....	14
2.1.1 Historia de la preeclampsia.....	16
2.1.2 Definición.....	16
2.1.2.1 Preeclampsia.....	17
2.1.2.2 Eclampsia.....	17
2.1.3 Epidemiología.....	19
2.1.4 Clasificación.....	19
2.1.5 Factores de riesgo.....	20
2.1.6 Fisiopatología.....	26
2.1.7 Cuadro Clínico.....	27
2.1.8 Diagnostico.....	29
2.1.8.1 Marcadores.....	31

2.1.8.2 Ecografía.....	33
2.1.8 Tratamiento.....	34
2.1.8.1 Prevención.....	34
2.1.8.2 Intervenciones que no se recomiendan.....	36
2.1.8.3 Terminación del embarazo.....	37
2.1.8.4 Antihipertensivos.....	38
2.1.8.5 Metformina.....	40

CAPÍTULO III.

3 MÉTODOS.....	41
3.1 Objetivos.....	41
3.1.1 General.....	41
3.1.2 Específicos.....	41
3.2 Operacionalización de variables.....	42
3.3 Definición operacional de las variables.....	43
3.3.1 Índice de masa corporal.....	43
3.3.2 Proteinuria en 24 horas.....	43
3.3.3 Índice proteína / creatinina.....	44
3.4 Tipo de estudio.....	45
3.5 Muestra.....	45
3.5.1 Criterios de inclusión.....	45
3.5.2 Criterios de exclusión.....	46
3.3 Procedimiento de recolección de la muestra.....	46
3.6 Plan de análisis de los datos.....	47

3.7	Aspectos Bioéticos.....	47
3.8	Limitaciones.....	48

CAPÍTULO IV.

4 RESULTADOS

4.1	Análisis Descriptivo.....	49
4.1.1	Características demográficas.....	49
4.1.2	Características clínicas.....	50
4.2	Validez del índice proteína / creatinina.....	51
4.2.1	Curva Roc.....	52
4.3	Análisis multivariado.....	53
4.3.1	Relación entre el IMC e índice P/C.....	53
4.3.2	Relación entre edad e índice P/C.....	54
4.3.3	Relación entre etnia e índice P/C.....	55

CAPÍTULO V.

5	DISCUSIÓN	56
---	-----------------	----

CAPÍTULO VI.

6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1	Conclusiones	60
6.2	Recomendaciones	61

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
ANEXOS	74
I. Calculo de la Muestra	74
II. Instrumento de Recolección de datos.....	75
III. Consentimiento Informado	76

LISTA DE TABLAS

TABLA		Pág.
1.	Comparación de la incidencia de los trastornos hipertensivos según las diferentes clasificaciones	18
2.	Criterios diagnósticos para preeclampsia	29
3.	Intervenciones que no se recomiendan para la prevención de la preeclampsia.	36
4.	Indicaciones para terminación del embarazo en mujeres con preeclampsia o hipertensión gestacional	38
5.	Operacionalización de variables.	42
6.	Clasificación del IMC según la OMS.	43
7.	Distribución de la población según edad.	50
8.	Distribución de la población según rangos edad y etnia	50
9.	Distribución de la población según IMC	51
10.	Validez del índice P/C vs proteinuria en 24 horas	52
11.	Relación del IMC y el índice P/C: U de Mann Whitney.	54
12.	Relación entre grupos de edad y el índice P/C: ANOVA	54
13.	Relación entre Etnia e índice P/C: U de Mann Whitney	55

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico	Pág.
1. Invasión Trofoblastica	21
2. Disfunción Endotelial y Preeclampsia: Rol del estrés oxidativo	25
3 Curva ROC y AUC	53

RESUMEN

En el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, en el año 2013, la preeclampsia fue la segunda causa de morbilidad por egresos hospitalarios, con una prevalencia del 12%. Al ser la preeclampsia una patología con alto riesgo de mortalidad, es necesario hacer un diagnóstico certero y poder proporcionar un tratamiento oportuno.

OBJETIVOS: Validar el índice proteína /creatinina en comparación con proteinuria en 24 horas para diagnóstico de preeclampsia, en mujeres embarazadas mayores de 20 semanas de gestación con trastorno hipertensivo del embarazo en el HGOIA.

MATERIALES Y METODOS: Estudio transversal, de validación de pruebas diagnósticas, en el que participaron 76 pacientes, seleccionadas al azar, que acudieron al HGOIA con trastorno hipertensivo del embarazo, con edad gestacional mayor de 20 semanas, las cuales fueron ingresadas para observación y diagnóstico de preeclampsia; se realizó proteinuria de 24 horas y posteriormente el índice proteína / creatinina en una muestra de orina al azar.

RESULTADOS

En la población estudiada se obtuvo una media de edad de 25,6 años, (DE: 7,6 años) y un rango de 12 a 42 años, en el IMC una media de 30,5, (DE 5,2); TA sistólica de 143mm/Hg (DE:9,6) y TA diastólica de 94 (DE:6,5), el índice P/C frente a la proteinuria en 24 horas tuvo una sensibilidad de 94,7% IC (88 – 1) y una especificidad del 84,2% IC (67 – 1), con VPP 94,7 Y VPN 84,2, RP (+): 5,9 RP (-): 0,06. Punto de corte 0.3 por curva ROC, AUC 0,89.

CONCLUSIONES: El índice P/C es equivalente a la proteinuria en 24 horas pero con ventajas como ahorro de tiempo y fácil interpretación, comprobándose que la edad, etnia e índice de masa corporal no altera el resultado del índice. El punto de corte del índice P/C de 0,3 mg es para la población ecuatoriana, equivalente a la proteinuria de 24 horas con una adecuada sensibilidad y especificidad.

ABSTRACT

In the Obstetric Gynecologic Hospital Isidro Ayora, in 2013, preeclampsia was the second leading cause of morbidity and hospital discharges, with a prevalence of 12%. Preeclampsia pathology has high risk of mortality, and it's necessary to make an accurate diagnosis and to provide timely treatment.

OBJECTIVES: To validate the protein / creatinine ratio compared to proteinuria in 24 hours for diagnosis of preeclampsia, in women greater than 20 weeks of gestation with hypertensive disorder of pregnancy in HGOIA.

MATERIALS AND METHODS: Cross-sectional study, validation of diagnostic tests, in 76 patients, randomly selected, who attended the HGOIA with hypertensive disorder of pregnancy, gestational age greater than 20 weeks, which were admitted for observation and diagnosis of preeclampsia; proteinuria of 24 hours and then the protein / creatinine ratio in a random urine sample was performed.

RESULTS

In studied population mean age of 25.6 years was obtained (SD 7.6 years) and a range of 12 to 42, average BMI 30.5 (SD 5.2); systolic BP of 143mm / Hg (SD 9.6) and diastolic BP of 94 (SD 6.5), the P / C ratio versus the 24-hour proteinuria had a sensitivity of 94.7% IC (88 – 1) and a specificity of 84.2% IC (67 – 1), with 94.7 and VPP 84.2 VPN, RP (+) 5.9 RP (-): 0.06. 0.3 cutoff point ROC curve, AUC 0.89.

CONCLUSIONS: The P / C ratio is equivalent to proteinuria in 24 hours but with advantages such as saving time, cost and easy interpretation, proving that age, ethnicity and body mass index does not alter the result of the index. The cutoff index P / C is 0.3 mg for the Ecuadorian population, equivalent to the 24-hour proteinuria with adequate sensitivity and specificity.

CAPÍTULO I.

INTRODUCCIÓN.

A pesar de los esfuerzos realizados, especialmente desde la formulación de los Objetivos de Desarrollo del Milenio, persisten importantes brechas para alcanzar las metas de reducir la mortalidad materna en tres cuartas partes entre 1990 y 2015, lograr el acceso universal a la salud reproductiva, propuestas en el quinto de esos Objetivos.⁹² Por lo que la organización mundial de la salud (OMS), para superar el enfoque clásico de mortalidad materna, propone tomar en cuenta la morbilidad materna grave (MMG), incluidas las complicaciones potencialmente fatales asociadas con el proceso reproductivo, definiéndola como la proporción de mujeres embarazadas afectadas por alguna complicación grave durante el período de gestación, el parto o los 42 días posteriores a la terminación del embarazo, sin causarles la muerte⁹³. Por su parte, las complicaciones potencialmente fatales asociadas con el embarazo comprenden una amplia gama de situaciones clínicas que pueden poner en peligro la vida de la mujer durante el embarazo, el parto o después del parto, la OMS menciona cinco: hemorragia grave posparto, preeclampsia grave, eclampsia, sepsis o infección sistémica grave, y rotura uterina⁹⁴.

La incidencia a nivel mundial de preeclampsia es del 5 al 10% de los embarazos⁹⁴, En América Latina, según la OMS, una cuarta parte de las defunciones maternas se relacionan con trastornos hipertensivos como complicación del embarazo⁹⁵. En el

Ecuador las principales causas de muerte en la mujer gestante ecuatoriana son: hemorragia post parto, eclampsia, hipertensión gestacional y sepsis.⁹⁶

En el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, en el año 2013, la preeclampsia fue la segunda causa de morbilidad por egresos hospitalarios, con una prevalencia del 12%, en general los estados hipertensivos del embarazo tuvo una prevalencia del 14%.⁹⁷

La preeclampsia, al ser una patología con alto riesgo de mortalidad, es necesario hacer un diagnóstico certero para poder proporcionar un tratamiento oportuno, si bien es cierto se han modificado los criterios diagnósticos para preeclampsia en los cuales la proteinuria ya no es imprescindible, según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecologos (ACOG) en el Task Force on Hypertension in Pregnancy, publicado en *Obstet Gynecol* 2013⁴, sigue siendo un criterio para el mismo, es por eso que se requiere una herramienta rápida, comparable con el Gold Standard que es la proteinuria en 24 horas, para iniciar tratamiento de acuerdo a la categorización de las enfermedades hipertensivas del embarazo. La proteinuria es definida como la excreción de 300 mg o más en recolección de orina en 24 horas, como alternativa existe la identificación del índice proteína / creatinina siendo 0,3 extrapolable al valor de la proteinuria en 24 horas.⁴

En el presente estudio, el objetivo es la validación del índice proteína / creatinina previamente publicada, para el diagnóstico más rápido y certero de pre eclampsia en la población ecuatoriana.

CAPÍTULO II.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1.PREECLAMPSIA.

2.1.1. HISTORIA DE LA PREECLAMPSIA.

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo del embarazo que afecta a varios sistemas y su fisiopatología sigue siendo desconocida. Se le ha llamado "**LA ENFERMEDAD DE LAS TEORÍAS**" debido a las diversas vertientes que han impulsado las investigaciones hacia esta compleja patología. Las hipótesis del pasado y contribuciones científicas destacadas como las de Leon Chesley (1908-2000) que es considerado hoy en día el padre moderno de la investigación en preeclampsia, debido principalmente a sus extensos estudios de la función renal, y de seguimiento prospectivo de cientos de eclámpticas por 43 años. Un milenio antes de que existiera el término ‘preeclampsia-eclampsia’ cerca de 400 años A.C., Hipócrates afirmó que el dolor de cabeza acompañado por pesadez y convulsiones era grave. Su observación es la primera evidencia de la asociación de una causa específica con un embarazo patológico. A pesar del reconocimiento antiguo de la enfermedad, las únicas alternativas terapéuticas efectuadas eran intentos para ‘balancear’ los fluidos corporales con dietas especiales, expurgación y sangría médica. Desde entonces y hasta la segunda mitad del siglo XX, los avances para comprender la preeclampsia eran limitados. ^{1,3.}

A finales del siglo XIX, la teoría sobre la causa del trastorno se basó en la presencia de toxinas y los únicos tratamientos recetados para las mujeres que se ingresaban a hospitales de maternidad con dolores de cabeza y edema (el estado pre-eclámptico) seguían siendo sangría y expurgación para prevenir convulsiones y liberar la excesiva cantidad de toxinas.²

Finalmente Bossier de Sauvages (1739) diferenció entre convulsiones derivadas de la eclampsia y epilépticas, señalando que la primera es aguda y se remedia al terminarse el embarazo. Demanet (1797) reconoció la hinchazón extrema en mujeres eclámpticas y Pierre Rayer (1840) descubrió proteínas en la orina, mientras, John Lever (1843) mostró que la proteinuria era una característica específica de la preeclampsia, J.Y. Simpson indicó que no se relacionaba con otras enfermedades renales en mujeres no embarazadas. A mediados del siglo XIX, los síntomas indicadores, incluyendo: dolor de cabeza, pérdida temporal de la visión, dolor intenso en el estómago y edema en la parte superior del cuerpo contribuyeron al reconocimiento de un estado pre-eclámptico que constituía una condición potencialmente mortal. Sin embargo, no fue hasta la introducción del manómetro de mercurio para medir la presión arterial de Scipione Riva-Rocci (1896) que llevó a la comprensión de que la preeclampsia era un trastorno hipertensivo. La evolución del conocimiento durante el siglo XX, la cual se ha acelerado en las últimas décadas, ha ayudado a científicos a lograr avances en entender los cambios fisiopatológicos asociados con el desarrollo de la preeclampsia. Inspección de la placenta y otros órganos afectados en conjunto con avances tecnológicos, permiten examinar componentes más pequeños por lo cual nos damos cuenta del papel de las arterias espirales, células endoteliales, antioxidantes, proteínas antiangiogénicas y las tendencias hacia la inflamación y disfunciones sistémicas.^{1, 2, 3}

2.1.2. DEFINICION.

2.1.2.1.PREECLAMPSIA

En los últimos años la definición de preeclampsia ha sufrido variaciones en cuanto a los parámetros que debe cumplir pero actualmente se utiliza la establecida por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG 2013) y por la Sociedad Internacional para el estudio de la hipertensión en el embarazo (ISSHP 2014), que consiste en aparición de hipertensión arterial de novo desde las 20 semanas de gestación hasta el término, definida como presión arterial sistólica superior a 140 mm Hg o presión arterial diastólica superior a 90 mm Hg en dos ocasiones con un periodo de 4 a 6 horas, debe medirse en una posición sentada, en posición vertical o en un decúbito lateral izquierdo que se acompaña de las siguientes características^{4,5,6}

- Proteinuria: proteína urinaria / creatinina > 30 mg /mmol [0,3 mg / mg] o > 300 mg / día o por lo menos 1 + en tirilla si ningún otro método cuantitativo está disponible.⁴

En ausencia de proteinuria, acompañado de los siguientes:

Otra disfunción de órganos maternos:

- insuficiencia renal (creatinina > 1,1 mg /dL), en ausencia de enfermedad renal crónica
- Transaminasas hepáticas elevadas, (por lo menos el doble de los valores normales)
- Dolor a nivel del epigastrio o del cuadrante superior derecho

- Complicaciones neurológicas (alteración del estado de conciencia, ceguera, visión borrosa, escotomas, hiperreflexia, cefalea.)
- Complicaciones hematológicas (trombocitopenia, recuento de plaquetas por debajo de 150.000 / dl)
- Disfunción uteroplacentaria: (restricción del crecimiento fetal)

2.1.2.2.ECLAMPSIA

Eclampsia (del Griego Eklampsis) quiere decir destello brusco, como el de un rayo, e implica el grado más severo de las condiciones hipertensivas del embarazo. Se denominan a las convulsiones tónico – clónicas que aparecen en el contexto de una preeclampsia, que suponen un riesgo vital para la madre y el feto y puede ocurrir en el embarazo, parto o puerperio⁶.

2.1.3. EPIDEMIOLOGIA

La preeclampsia y la eclampsia siguen siendo causas importantes de morbi - mortalidad materna y perinatal. Aproximadamente 10% de las mujeres tendrán presión arterial por encima de lo normal en algún momento antes del parto. La preeclampsia, por lo general ocurre durante la segunda mitad del embarazo y complica al 2% -8% de embarazos. En los países en desarrollo, la eclampsia es más frecuente, con una incidencia estimada en 16-69 casos por 10.000 nacimientos. En general, el 10% - 15% de las muertes maternas directas están asociados con la preeclampsia y eclampsia en países de bajos y medianos ingresos⁷

La OMS refiere que los trastornos hipertensivos del embarazo afectan a alrededor del 10 % de las embarazadas de todo el mundo, que cada año se dan más de 166 mil muertes por preeclampsia⁸. En Latinoamérica, la morbilidad perinatal, es de 8 al 45% y la mortalidad del 1 al 33%^{9,10}

En el Ecuador las principales causas de muerte en la mujer gestante ecuatoriana son: hemorragia post parto, eclampsia, hipertensión gestacional y sepsis¹².

En el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, en el año 2013, la preeclampsia fue la segunda causa de morbilidad por egresos hospitalarios, con una prevalencia del 12%, en general los estados hipertensivos del embarazo tuvo una prevalencia del 14%.¹¹

La definición ampliada de preeclampsia de acuerdo a ACOG 2013⁴ y ISSHP 2014⁵ y su nueva clasificación elevó la incidencia de preeclampsia de un 8,2% a un 17,2% con respecto a la clasificación ACOG 2002, pero no influyó en los resultados perinatales de manera significativa. (TABLA 1)^{13,14}

Tabla N°1 COMPARACION DE LA INCIDENCIA DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS SEGÚN LAS DIFERENTES CLASIFICACIONES

	ACOG 2002	ACOG 2013	ISSHP 2014
Hipertensión gestacional	248 (32.9%)	204 (27,0%)	160 (21.2%)
Preeclampsia	286 (37.9%)	330 (43,7%)	374 (49,5%)
Hipertensión crónica	140 (18,5%)	122 (16,2%)	98 (13%)
Preeclampsia sobreañadida	81 (10,7%)	99 (13,1%)	123 (16,3%)

TOMADA: The revised 2013 ACOG definitions of hypertensive disorders of pregnancy significantly increase the diagnostic prevalence of preeclampsia Pregnancy Hypertension¹⁴

REALIZADA: Rivadeneira MJ, Calderón D.

2.1.4. CLASIFICACION

Los trastornos hipertensivos del embarazo son clasificados en 4 grandes grupos según ACOG 2013⁴ e ISSHP 2014⁵

- a) Hipertensión Gestacional
- b) Hipertensión crónica
- c) Hipertensión crónica + preeclampsia sobreañadida
- d) Preeclampsia – eclampsia: esta clasificación es la que ha sufrido modificaciones en los últimos años, se la clasifica en 2⁶
 - i. Preeclampsia con proteinuria
 - ii. Preeclampsia sin proteinuria

2.1.5. FACTORES DE RIESGO

En un estudio realizado por la ACOG y en el análisis secundario de la OMS en el 2014, al analizar los factores de riesgo en el siglo XXI para desarrollar preeclampsia, que incluyo 2637 mujeres de las cuales 237 (9,0%) desarrollaron preeclampsia, se encontro^{15, 16}

- La edad materna menor de 20 años y mayor de 35 con OR de 1.11¹⁹, las pacientes que tienen más de 35 años con cada año aumenta en un 30% el riesgo para preeclampsia²⁰.
- Nuliparidad OR 1,73^{15,16,20}
- Preeclampsia previa OR 3,63^{15,16,20}

- Raza afroamericana OR 1,91¹⁵
- Intergenésico, por cada año de intervalo después del embarazo OR 1,12²⁰
- Historia familiar de preeclampsia OR 2,9²⁰
- Gestación múltiple OR 2,96^{15,16,20}
- Diabetes pre gestacional OR 3,88^{15,16,20}
- Hipertensión crónica OR 2,72^{15,16,20}
- Enfermedad renal OR 2,6²⁰
- Síndrome anti fosfolípido OR 6,9²⁰
- Técnicas de reproducción asistida OR 1,72¹⁷, con ovulo donado OR 2,40¹⁸
- Sobrepeso OR ajustada por índice de masa corporal^{15,16}
 - ✓ Mayor de 25 a 30: 1,65
 - ✓ Mayor de 30 a 35: 2,34
 - ✓ Mayor de 35 a 40: 3,59

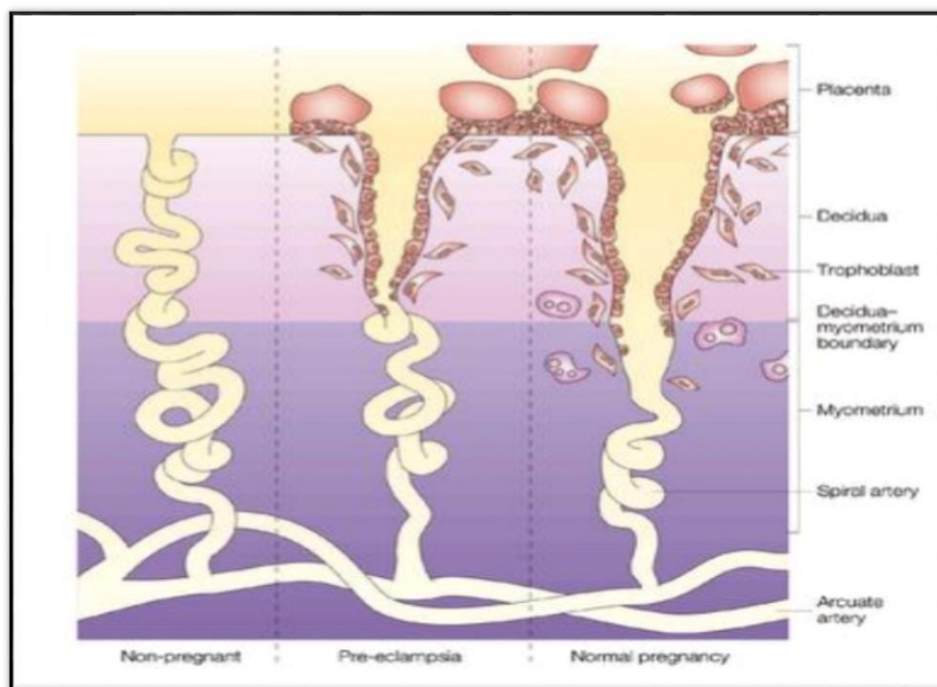
2.1.6. FISIOPATOLOGIA.

La fisiopatología de la preeclampsia implica factores maternos, placentarios y fetales, que determinan dos alteraciones fisiopatológicas fundamentales; invasión anómala del trofoblasto y una disfunción endotelial secundaria, que explica la microangiopatía producida en la preeclampsia, con el riesgo latente de daño a órganos diana como el corazón, cerebro, riñón, hígado, placenta y sistema hematológico²¹

En la implantación normal el trofoblasto penetra en la decidua materna y en las arterias espirales, que hasta la semana 9 quedan obstruidas parcialmente por sus digitaciones “plugs intraluminales” que las invaden. Estos acúmulos intraluminales son necesarios en las primeras semanas de gestación para regular el aporte de oxígeno al embrión, ya

que un exceso de vascularización causaría un aumento brusco de la tensión de oxígeno que podría ser dañino, un cierto grado de hipoxia fisiológica por lo tanto es necesario para la síntesis de factores angiogénicos y de crecimiento por el trofoblasto, en esta época la perfusión placentaria es mínima²².

GRÁFICO Nº1 INVASIÓN TROFOBLÁSTICA



Tomada: Nature Reviews Immunology

Después de la semana 9, las células del citotrofoblasto de la placenta en desarrollo migran a través de la decidua hasta el tercio interno del miometrio para invadirlo, para reemplazar inicialmente a las células del endotelio y luego destruir la capa muscular de la túnica media de las arterias espirales. Como resultado, estos vasos sufren una transformación de pequeñas arteriolas musculares a vasos de gran capacitancia y baja resistencia, lo que facilita en gran medida el flujo de sangre a la placenta en comparación con otras zonas del útero^{21, 23}. Así la presión sanguínea al nivel de las

arterias radiales es de 70 a 80 mmHg, mientras que la presión en los espacios vellosos es de aproximadamente 10mmHg gradiente de presión que beneficia al feto, además los cambios morfológicos impiden que los vasos espirales respondan o sean sensibles a los agentes vasopresores.³¹ La Remodelación de las arterias espirales probablemente se completa entre las 18 a 20 semanas de gestación, aunque la edad gestacional exacta en la que la invasión trofoblástica de estas arterias cesa no está claro.^{23.}

Por otro lado, en la preeclampsia la invasión del citotrofoblasto es incompleta, es decir, los cambios que se producen en las arterias espirales pueden ser nulos o solamente llegar a la porción decidual de estos vasos, fallando para penetrar en el segmento del miometrio²⁴. Esto produce que las arterias espirales permanezcan como vasos estrechos, manteniendo un territorio de alta resistencia vascular, que se traduce en una hipoperfusión placentaria y en un aumento de la presión arterial materna. La causa que determina esta invasión trofoblástica anómala es desconocida, pero se han descrito factores vasculares, ambientales, inmunológicos y genéticos, entre ellos uno de los más importantes es el papel del factor de crecimiento endotelial vascular, producido en cantidades excesivas en la placenta preecláptica^{25, 26, 28.}

Los estrechos vínculos entre las anomalías en los patrones de los vasos del citotrofoblasto materno, hipoperfusión de la placenta, y la reducción de superficie, que se supone que se produce en ese orden, son probabilidades de establecer un ciclo vicioso que culmina en la preeclampsia, ninguna de estas condiciones patológicas son características únicas de preeclampsia²⁷

Dentro de los mecanismos propuestos para explicar la placentación anómala, está la diferenciación defectuosa del trofoblasto. Cuando se produce un embarazo fisiológico, el trofoblasto que invade al endotelio de las arterias espirales, debe cambiar la

expresión de sus moléculas de adhesión, citoquinas, metaloproteinasas y sus moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase HLA-G, en un proceso conocido como “pseudovasculogénesis”. Este proceso significa que las células del trofoblasto invasor sufren un proceso de diferenciación, cambiando su fenotipo, desde una célula epitelial a una célula endotelial, modificando la expresión de sus moléculas de adhesión que incluyen integrina alfa 6/beta 1, alfa v/beta 5 y E-caderina, características de una célula epitelial, por las integrinas alfa 1/beta 1, alfa v/beta 3 y VE-caderina, características de una célula endotelial²⁹.

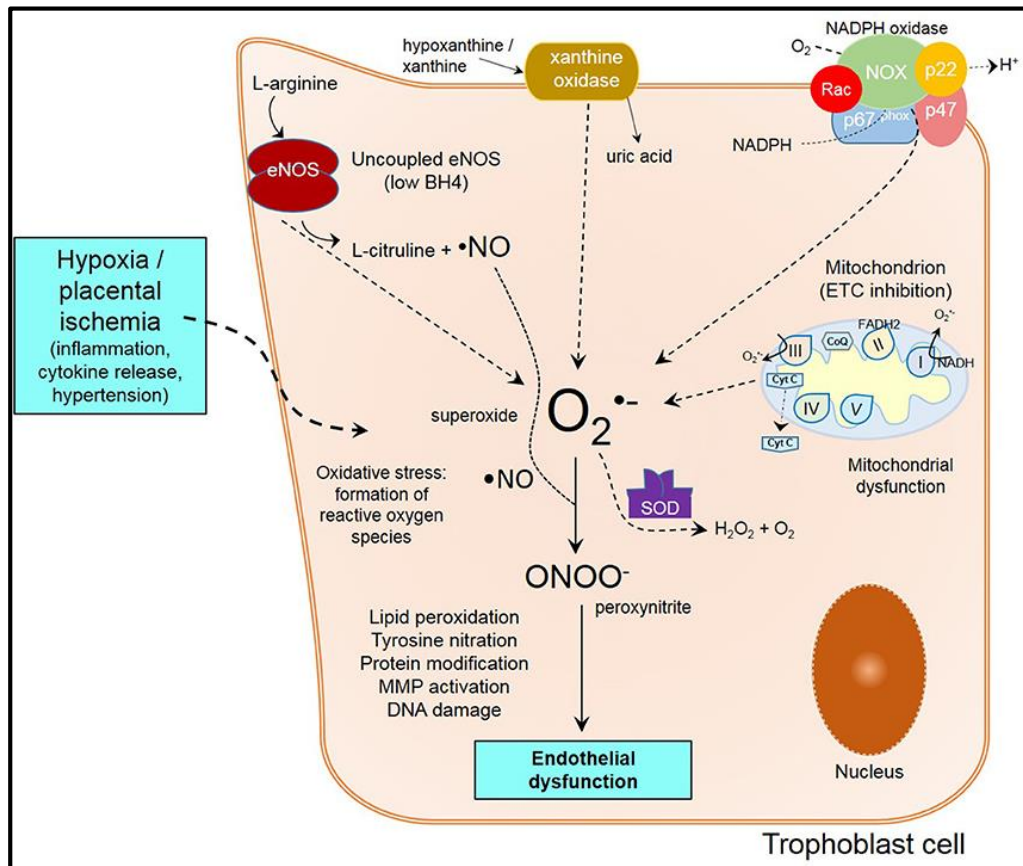
En la preeclampsia no se produciría este proceso de “pseudovasculogénesis”, lo que explicaría que no ocurriera la remodelación de las arterias espirales y como consecuencia, una invasión trofoblástica anómala, se ha sugerido que la semaforina 3B puede ser una proteína candidata que contribuye a la diferenciación y la invasión del trofoblasto que se altera mediante la inhibición de la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular³⁰.

Otro de los posibles mecanismos que se ha propuesto en la fisiopatología de la preeclampsia son los factores inmunológicos, basados en el hecho de que la exposición previa a antígenos paternos pareciera tener un rol protector en el desarrollo de la preeclampsia. La hipótesis plantea que la interacción entre las células del trofoblasto y las natural killers (NK) controlarían la implantación placentaria. La alteración ocurriría cuando las células del trofoblasto expresan una inusual combinación de antígenos de histocompatibilidad, clase I: HLA-C, HLA-E y HLA-G, mientras que las NK expresan una variedad de receptores: CD94, KIR y ILT, encargados de reconocer

las moléculas de clase I, para infiltrarse en la decidua materna, estando en estrecho contacto con las células trofoblásticas. En la preeclampsia, se cree que el problema que ocurre entre los genes maternos y paternos, y que finalmente llevan a una placentación anormal, es el aumento en la actividad de las células NK³².

La hipoperfusión, hipoxia e isquemia, se comportan tanto como causa y como una consecuencia en el desarrollo de la placentación anómala. Por otro lado, la hipoperfusión también es un resultado del desarrollo anormal de la placenta, ya que se acentúa a medida que el embarazo progresa, produciéndose una dificultad para entregar el flujo sanguíneo adecuado conforme aumenta la edad gestacional, esto lleva a que ocurran cambios placentarios como resultado de un proceso de isquemia, como la aterosclerosis, necrosis fibrinoide, trombosis, estrechamiento esclerótico de las arteriolas y pequeños infartos placentarios. Este ambiente hipóxico, lleva a la producción de factores antiangiogénicos que son liberados a la circulación materna y que eventualmente son los que producen el daño endotelial sistémico, que da lugar a los signos y síntomas característicos de la preeclampsia.^{21, 33}

GRÁFICO Nº2 DISFUNCION ENDOTELIAL Y PREECLAMPSIA: ROL DEL ESTRÉS OXIDATIVO



Tomada: *Frontiers in Physiology*

La placenta en desarrollo produce factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF), y también factores antiangiogénicos como el sFlt-1, siendo el equilibrio entre estos factores fundamental para el desarrollo normal de la placenta. El sFlt-1 juega un rol fundamental en la patología de la preeclampsia, ya que antagoniza la actividad biológica proangiogénica del VEGF circulante y del PIGF, mediante la unión a ellos y evita así, la interacción con sus receptores endógenos. Según Franck y cols reportan que la placenta de mujeres gestantes con preeclampsia producen concentraciones

elevadas del receptor soluble similar al Flt1, que se une al VEGF y a su homólogo PlGF, cuya función se restringe a la reducción de las concentraciones libres de VEGF y PlGF^{34,35}.

Otra teoría que se plantea es el aumento de la sensibilidad a la angiotensina II, que también puede estar relacionada a un aumento del “up regulation” del receptor de bradiquinina (B2) en pacientes con preeclampsia. Esto produce una heterodimerización de los receptores B2 con receptores de la angiotensina II tipo I (AT1), y es este heterodímero AT1/B2 el que aumenta la capacidad de respuesta a la angiotensina II. Además, en las pacientes con preeclampsia hay un aumento en los niveles de anticuerpos agonistas del receptor de angiotensina AT1, cuyo ligando endógeno es la angiotensina II, por lo tanto ocurre un aumento en la activación del receptor AT1 por auto anticuerpos, que son capaces de movilizar el calcio libre intracelular, explicando el aumento en la producción del activador del plasminógeno-1, que inhibe la producción y la invasión del trofoblasto, y explica la hipertensión materna^{36, 37}.

El último de los mecanismos asociados son los factores genéticos, que juegan un rol importante en la susceptibilidad a esta patología. Por ejemplo el rol de antecedentes de preeclampsia en la madre puede ser explicado por qué la paciente desarrolló preeclampsia sólo cuando el feto / placenta hereda una mutación de sentido erróneo STOX1 materna en 10q22; cuando el feto / placenta lleva el homólogo paterno impreso, no se expresó el fenotipo preeclampsia. También se ha descrito el aumento en la incidencia de preeclampsia en los embarazos cuyos fetos son portadores de trisomía 13, ya que en este cromosoma se encuentran los genes para sFlt-1 y Flt-1, cuyo rol antiangiogénico es fundamental en la fisiopatología de la preeclampsia.

Existen otros genes que han sido estudiados por su posible relación con el desarrollo de la preeclampsia, como la variante del gen del angiotensinógeno T235, el gen del óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), pero su relación no ha sido demostrada en estudios grandes. Varios otros genes candidatos, La exploración del genoma reveló una sensibilidad materna significativa para locus preeclampsia en 2p13 y una asociación entre dos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) cerca del gen de inhibina beta en 2q14.2 y preeclampsia^{38, 39, 40}.

2.1.7. CUADRO CLINICO.

La presentación clínica de la preeclampsia es variada, Las mujeres en su mayoría son asintomáticas, y la enfermedad es frecuentemente diagnosticada durante la atención prenatal de rutina. Resultados maternos adversos se registran en el 10% de las mujeres con preeclampsia, mientras que este riesgo aumenta al 15% en mujeres con enfermedad de inicio temprano.⁵⁹

La presentación clínica y los hallazgos podrían ser indicativo de morbilidad multisistémica subyacente. Las mujeres con preeclampsia grave presentan síntomas como:

- ✓ Cefalea, alteraciones visuales (incluyendo ceguera), dolor epigástrico, náuseas y vómitos^{6, 60, 63}.
- ✓ Neurológicas incluyen: eclampsia, convulsiones, accidente cerebro – vascular hemorrágico o isquémico reversible, ceguera cortical, desprendimiento de retina, y posterior encefalopatía reversible⁶¹.

- ✓ Afectación hepática se manifiesta como disfunción hepática, hematomas, o ruptura, Además como síndrome de HELLP, caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, elevación de enzimas hepáticas, y trombocitopenia⁶².
- ✓ Renal incluye insuficiencia renal aguda que requiere diálisis⁶⁴.
- ✓ Cardiorrespiratorias incluyen isquemia miocárdica o infarto pulmonar y edema. También pueden presentar coagulación intravascular diseminada⁶⁵
- ✓ Relacionadas con la placenta, como desprendimiento⁶³.
- ✓ Fetales incluyen restricción del crecimiento, muerte fetal, muerte neonatal, y complicaciones de prematuridad asociadas al parto prematuro⁶².

La frecuencia de las manifestaciones clínicas entre preeclampsia y eclampsia fueron⁶³

- Cefalea 86.3% en el grupo de pacientes preeclámpticas versus 46.6% en eclámpticas.
- Dolor epigástrico 32.1% vs 9.1%
- Visión borrosa 26.5 vs 12.5%
- Edema 24.8% vs 10.2%
- Vértigo 16.7% vs 6.8%,
- Desprendimiento placentario 0.0% vs 4.2%
- Accidente cerebrovascular 0.0% vs 8.3%

2.1.8 DIAGNOSTICO.

TABLA N°2 CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA PREECLAMPSIA^{4, 5, 6, 50, 51}

PRESION SANGUINEA	<ol style="list-style-type: none"> > o = a 140 mmHg Sistólica o mayor o igual a 90 mmHg presión diastólica en dos tomas separados por al menos 4 horas, después de las 20 semanas de gestación, en mujeres con presión arterial normal previamente Mayor o igual a 160 mmHg Sistólica o mayor o igual a 110 mmHg presión diastólica, hipertensión puede ser confirmada dentro de un corto intervalo de tiempo para facilitar terapia antihipertensiva
Y /O	
PROTEINURIA	<p>Mayor o igual a 300mg en recolección de 24 horas o Índice Proteína / Creatinina mayor o igual a 0.3</p> <p>Proteinuria en tirilla de 1+ (solo si no están disponibles métodos cuantitativos)</p>
EN AUSENCIA DE PROTEINURIA, HIPERTENSION + ALGUNO DE LOS SIGUIENTES	
TROMBOCITOPENIA	Contaje de plaquetas menor a 100.000/microlitro
INSUFICIENCIA RENAL	Concentraciones séricas de creatinina mayores a 1.1 mg/dl o el doble de concentración sérica de creatinina en ausencia de patología renal
ALTERACION FUNCION HEPATICA	Elevación en sangre de transaminasas al doble de la concentración normal
EDEMA DE PULMON	
ALTERACIONES NEUROLOGICAS	Cefalea, hiperreflexia, disturbios visuales Convulsiones
FETALES	Restricción del crecimiento intrauterino

REALIZADA: Rivadeneira MJ, Calderón D.

La proteinuria se produce como consecuencia de la reducción de la integridad de la barrera glomerular o reducción en la reabsorción tubular. Sigue siendo un objetivo importante para el diagnóstico de preeclampsia. Para realizar el estudio de proteinuria

el Gold Standard es el análisis de proteinuria en una recolección de orina en 24 horas siendo mayor a 300mg/día⁷⁷. Pero existen métodos alternativos como una muestra al azar de orina para ver la relación proteína-creatinina (P/C), que evita la influencia de las variaciones en las concentraciones de soluto urinario y puede reducir el retraso en el diagnóstico y manejo de pacientes con preeclampsia^{66, 67}.

En los últimos años se han realizado numerosos estudios de la relación proteinuria-creatinina para ser utilizado en el diagnóstico diferencial de preeclampsia, basados en que la excreción de proteínas y creatinina es constante cuando la filtración glomerular es estable como ocurre en la preeclampsia, para demostrarlo, Koopman⁶⁹ y Newman⁷⁰ observaron poca variación en la relación proteinuria-creatinina comparado con la concentración de proteínas en muestra aislada (38.6% versus 96.5% respectivamente)⁶⁸. Yamasit⁷¹ y Jaschevatzky⁷² han demostrado alta correlación entre proteinuria de 24 horas y relación proteinuria-creatinina.

Actualmente el índice proteína/creatinina está siendo ampliamente estudiado para que pueda ser utilizado como una prueba de detección como un buen predictor para proteinuria notable. La relación P / C parece ser altamente predictivo para la detección de proteinuria y que podría ser utilizado como una prueba alternativa rápida en los pacientes con preeclampsia para no para retrasar la aplicación del tratamiento^{73, 74, 75,}

^{66, 76}

2.1.8.1 MARCADORES

PODOCITOS

La proteinuria relacionada a la preeclampsia se debe al edema de la célula endotelial y a la disrupción del endotelio fenestrado en el podocito renal. Estudios en humanos han demostrado que la expresión de proteínas podocito-específicas está afectada severamente en la preeclampsia. Se ha encontrado expresión disminuida de las proteínas podocito-específicas nefrina, proteína glomerular epitelial 1 (GLEPP-1) y ezrina en secciones de tejido renal en mujeres con preeclampsia comparado con pacientes con presión normal o con hipertensión crónica pregestacional. La podocituria aparece antes del inicio de proteinuria, y el número de podocitos se correlaciona directamente con el grado de proteinuria, lo que sugiere una relación causa-efecto entre la continua pérdida de podocitos y el inicio y severidad de la proteinuria.^{78, 79}

BIOMARCADORES COMO PREDICTORES

Se conoce que el desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos, así como los cambios en las moléculas de adhesión parece contribuir a la disfunción endotelial y manifestaciones clínicas⁸⁰.

El desequilibrio en cambios en los factores angiogénicos y antiangiogénicos, así también cambios en la molécula de adhesión (sVCAM - 1) en preeclampsia . Estos hallazgos dan apoyo a la hipótesis de que las proteínas circulantes angiogénicas y la disfunción endotelial puede tener un papel biológico importante en esta patología⁸¹

El factor de crecimiento placentario circulante (PIGF) declina en la preeclampsia, existiendo dos posibles razones⁸²:

1. El PIGF se une a las mayores cantidades de flt1 circulante en el plasma, con su disminución en el plasma
2. La tasa de factor de crecimiento placentario disminuye más en condiciones de hipoxia como respuesta al estrés.

Uno de los marcadores que mejores resultados predictivos ha demostrado en esta edad gestacional es la PIGF. En combinación con otros marcadores bioquímicos, como la proteína placentaria A asociada al embarazo (PAPP-A), y ecográficos, como el estudio Doppler de las arterias uterinas, ha demostrado alcanzar una sensibilidad y una especificidad cercanas al 90% para la detección de la PE temprano⁸³.

El sFlt-1 no ha demostrado su eficacia en el primer trimestre, pero sí en la segunda mitad del embarazo, entre las 20 y las 26 semanas de gestación, el empleo combinado de sFlt-1, PIGF y Doppler de las arterias uterinas ha demostrado, en diferentes estudios, un excelente rendimiento como prueba de cribado para la PE temprana (< 34 semanas), pero no para la tardía⁸⁴.

Existen estudios recientes han demostrado que el ratio sFlt-1/PIGF tiene una sensibilidad y especificidad superior al 95% para el diagnóstico de la PE temprana.

La certeza diagnóstica que aporta la elevación del ratio sFlt-1/PIGF puede resultar de gran utilidad para el manejo de algunas situaciones clínicas, como en HELLP que pueden cursar inicialmente sin hipertensión y/o proteinuria, el ratio sFlt-1/PIGF se muestra muy elevado. También ayuda a confirmar el difícil diagnóstico de PE injertada en gestantes con hipertensión y/o proteinuria previa, ya que el ratio sFlt-1/PIGF obtiene una concordancia casi perfecta con el diagnóstico clínico final⁸⁵.

La normalidad del ratio sFlt-1/PlGF en cuadros susceptibles de ser confundidos con una PE nos puede ayudar a evitar prematuridades iatrogénicas. La reciente automatización de los métodos para cuantificar la sFlt-1 y la PlGF permite su rápida obtención (< 20 minutos) y han sido aprobados en Europa para su uso clínico como ayuda al diagnóstico de la PE⁸⁶.

2.1.8.2 ECOGRAFIA

El ultrasonido Doppler es la técnica no invasora más utilizada en la evaluación hemodinámica y fetal. Esta modalidad de vigilancia perinatal se basa en la premisa de que la insuficiencia uterina, placentaria o de la circulación fetal tiene efectos adversos en el embarazo que pueden ser identificados mediante la velocimetría Doppler⁸⁷. La velocimetría Doppler de la arteria uterina la utilizó por primera vez Campbell en 1983, cuando comparó embarazos con onda Doppler normal y anormal de la arteria uterina, estos últimos vinculados con preeclampsia severa, restricción del crecimiento intrauterino y parto pretérmino⁸⁸.

Conforme transcurren las semanas de embarazo, en la morfología de la onda de la velocidad de la arteria uterina se pierde su muesca diastólica; en consecuencia se considera dato anormal la persistencia de la muesca diastólica a medida que avanza el tercer trimestre. Sin embargo, a pesar de que existen diferencias en los resultados obtenidos para el valor normal de índice S/D en la circulación útero-placentaria entre diferentes autores, todos coinciden en que la misma se caracteriza por ser un sistema de baja resistencia progresiva⁸⁹.

El estudio doppler ecográfico de las arterias uterinas maternas, tienen el fin de valorar de forma indirecta la resistencia al flujo uteroplacentario, como una forma de detectar

a las gestantes con riesgo mayor de desarrollar una preeclampsia. Este método que, empleado entre las semanas 11 a 14 y 18 a 22 de gestación, alcanza una sensibilidad y especificidad respectivamente de 40% a 50% y del 60% a 70%, para predecir los casos de preeclampsia temprana y/o grave⁹⁰

2.1.9 TRATAMIENTO.

2.1.9.1 PREVENCIÓN.

El manejo de preeclampsia inicia con la identificación de los factores de riesgo para desarrollar esta patología, por lo tanto el control prenatal es clave para esto. Si se hace el diagnóstico, el tratamiento definitivo es el parto para prevenir el desarrollo de complicaciones maternas o fetales de progresión de la enfermedad, en este punto se debe tener en cuenta la edad gestacional y la condición de la madre y el feto; los embarazos ≥ 37 semanas de gestación se terminan; Sin embargo, antes de plazo, los riesgos de secuelas graves de progresión de la enfermedad deben equilibrarse con los riesgos de parto prematuro.

CALCIO.

El manejo inicial debe empezar por la prevención; la OMS en su manual de recomendaciones para prevenir preeclampsia 2014⁸, cita a el calcio en áreas donde el consumo de calcio en la dieta es bajo, se recomienda la administración de suplementos de calcio durante el embarazo (en dosis de 1,5 a 2,0 g de calcio elemental por día) para la prevención de la preeclampsia en todas las mujeres, pero especialmente en aquellas que tienen un riesgo alto de desarrollar preeclampsia. Según la evidencia en los últimos estudios se recomienda que las pacientes que tengan una dieta con ingesta de calcio

menor a 900mg día, deberían ser suplementadas con 1,5g de calcio día para reducir el riesgo de desarrollar preeclampsia^{41, 42, 43}

ACIDO ACETIL SALICILICO

La administración de ácido acetilsalicílico en dosis bajas (aspirina, entre 60 y 150mg/d) para la prevención de preeclampsia en mujeres embarazadas mayor de 12 semanas que tienen un riesgo elevado de desarrollarla^{44, 45}.

SULFATO DE MAGNESIO

En 1925, el sulfato de magnesio se introdujo en la práctica clínica para tratar la eclampsia. Desde entonces, MgSO₄ ha demostrado que reduce más de la mitad el riesgo de ocurrencia de eclampsia en mujeres con preeclampsia y de recurrencia en mujeres con eclampsia. Es reconocido por la Organización Mundial de la Salud y las Naciones Unidas como medicamento de prioridad y de vital importancia para el tratamiento de la preeclampsia y / o eclampsia. Ensayos multicéntricos han demostrado que este anticonvulsivo, que es barato y no requiere almacenamiento especial, es significativamente más efectivo que el diazepam u otras drogas en la reducción de las convulsiones, la prevención de la progresión de la preeclampsia grave a la eclampsia, y mejorar los resultados para las madres y los recién nacidos.^{46,47}

Hay principalmente dos regímenes disponibles para la administración de MgSO₄. En el régimen Pritchard, la dosis de carga consiste en un bolo de 4 g de MgSO₄ se administra lentamente por vía intravenosa durante 5-10 minutos y esto es seguido por 10 g administrada por vía intramuscular (5 g en cada nalga). Posteriormente, 5 g se da por vía intramuscular en las nalgas alternas cada 4 h. En el régimen de Zuspan, la dosis de carga consiste en una dosis intravenosa inicial de 4 g lentamente durante 5-10 minutos seguido de una dosis de mantenimiento de 1-2 g cada hora dada por una

bomba de infusión. Cabe señalar que para el 50% MgSO₄, 1 ml de la solución contiene 0,5 g de MgSO₄, mientras que para la solución 20%, 1 ml contiene 0,2 g de MgSO₄. Los cursos de corta duración, es decir, 6-h, la terapia de sulfato de magnesio posparto es tan eficaz como 24-h de sulfato de magnesio de posparto terapia convencional en la prevención de convulsiones en la preeclampsia severa, al momento existen publicaciones que sugieren dosis únicas o más bajas de MgSO₄ que las estándares sin embargo se necesitan más estudios para validar dichas recomendaciones .^{48, 49.}

2.1.9.2 INTERVENCIONES QUE NO SE RECOMIENDAN

TABLA No 3. INTERVENCIONES QUE NO SE RECOMIENDAN PARA LA PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA.

RECOMENDACIÓN	CALIDAD DE PRUEBAS CIENTÍFICAS	FORTALEZA DE LA RECOMENDACIÓN
No se recomienda indicar reposo en el hogar como una intervención para la prevención primaria de la preeclampsia ni los trastornos hipertensivos del embarazo en las mujeres que se consideran en riesgo de desarrollar dichas afecciones.	BAJA	DEBIL
No se recomienda el reposo en cama estricto para mejorar el desenlace clínico del embarazo en las mujeres con hipertensión (con o sin proteinuria) en el embarazo.	BAJA	DEBIL
No se recomienda la restricción en la ingesta de sodio durante el embarazo con la finalidad de prevenir el desarrollo de preeclampsia y sus complicaciones.	MODERADA	DEBIL
No se recomienda la administración de suplementos de vitamina D durante el embarazo para prevenir el desarrollo de preeclampsia y sus complicaciones.	MUY BAJA	FUERTE
No se recomienda la administración de suplementos de vitamina C y vitamina E, como monoterapia o combinados, durante el embarazo para prevenir el desarrollo de preeclampsia y sus complicaciones.	ALTA	FUERTE
No se recomiendan los diuréticos, particularmente los tiazidicos, para la prevención de la preeclampsia y sus complicaciones.	BAJA	FUERTE
No se recomienda el uso de corticoesteroides con el propósito específico de tratar a las mujeres con síndrome HELLP.	MUY BAJA	DEBIL

TOMADA: Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia.

REALIZADA: Rivadeneira MJ, Calderón D.

2.1.9.3 TERMINACION DEL EMBARAZO

La preeclampsia es un trastorno progresivo que inevitablemente empeora si el embarazo continúa. La terapia no mejora la patología placentaria ni altera la fisiopatología o historia natural de la preeclampsia. El parto por cualquier vía es el manejo definitivo. El seguimiento obstétrico cercano es obligatorio en todas las mujeres con preeclampsia severa. En las mujeres con preeclampsia que se presenta en gestaciones prematuras extremas (<32 semanas), la consulta debe realizarse en un instituto de tercer nivel donde el recién nacido pueda recibir cuidados intensivos después del parto^{50, 51}

MOMENTO DEL PARTO

Depende de la gravedad de la enfermedad materna y la edad gestacional en la cual se presente. El tratamiento inmediato se refiere a que el parto debe realizarse en un plazo de 48 horas, por lo general después de la estabilización de la presión arterial y administración de corticosteroides para acelerar la madurez pulmonar fetal. La conducta expectante se refiere a la prolongación del embarazo más allá de estas 48 horas con vigilancia materna y fetal⁵².

La morbi – mortalidad fetal está fuertemente asociada con la edad gestacional al momento del parto. La prolongación del embarazo en presencia de preeclampsia conlleva ningún beneficio para la madre, pero es deseable en gestaciones tempranas para mejorar el pronóstico fetal⁵³. Cuando el inicio de la preeclampsia se produce a una edad gestacional muy temprana (<24 semanas de gestación) hay poco que ganar de la prolongación del embarazo con consecuencias maternas en un 65 a 71% y altas tasas de mortalidad perinatal mayor que 80%⁵⁴. El tratamiento de mujeres con

preeclampsia debajo de 32-34 semanas de gestación debe limitarse a centros con experiencia, conocimientos adecuados e instalaciones apropiadas de cuidados intensivos neonatales. Puntos claros para la terminación del embarazo se deben definir para cada paciente (Tabla 4), de forma que la decisión de interrumpir el embarazo se basa en criterios acordados^{50, 55}.

TABLA 4. INDICACIONES PARA TERMINACION DEL EMBARAZO EN MUJERES CON PREECLAMPSIA O HIPERTENSION GESTACIONAL

MATERNOS	FETALES
Edad gestacional mayor de 37 semanas	Desprendimiento placentario
Hipertensión no controlada	Restricción de crecimiento severo
Deterioro en el conteo de plaquetas	Estado fetal no tranquilizador
Hemolisis intravascular	
Deterioro de la función hepática	
Deterioro de la función renal	
Síntomas neurológicos persistentes	
Edema pulmonar	

Tomada de: Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial, The Lancet Volume 385, Issue 9986, 20–26 June 2015, Pages 2492–2501

REALIZADA: Rivadeneira MJ, Calderón D.

2.1.9.4 ANTIHIPERTENSIVOS

Para la hipertensión no severa^{4, 5,6}:

Alfa - metildopa 500-2000 mg /día divididas en tres o cuatro dosis.

Labetalol (300-2400 mg / día en tres o cuatro dosis. Nifedipina 20 a 120 mg / una vez al día, de liberación retardada.

Para la hipertensión grave^{4, 5,6} ($\geq 160 / 110$ mm Hg), considere oral o agentes parenterales que se pueden repetir en 30 minutos si la presión se mantiene en ≥ 160 mm Hg sistólica o ≥ 110 mm Hg diastólica:

Nifedipina: 10 mg por vía oral a un máximo de 30 mg

Hidralazina: 5 mg en bolo intravenoso a continuación, 5-10 mg por vía intravenosa a un máximo de 45 mg si es necesario.

Labetalol: 20 mg por vía intravenosa a continuación, si es necesario 40 mg luego 80 mg hasta un máximo de 300 mg.

Sin embargo en estudios actuales al comparar entre si los diferentes antihipertensivos se llega a la conclusión que el labetalol es el medicamento de elección debido a que disminuye en forma efectiva la presión arterial media, en nuestro entorno no contamos con este fármaco además hay que tomar en cuenta su alto costo^{56,57}.

Al momento se encuentra en estudio el tratamiento para preeclampsia severa con inhibidores de la bomba de protones, ya que los pasos fisiopatológicos clave son: 1) la liberación de factores anti-angiogénicos sFlt-1 y endoglina soluble (Seng), 2) el estrés oxidativo y 3) disfunción endotelial materna. Se realizó estudios funcionales en los tejidos humanos primarios para examinar si los inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueden contrarrestar estos efectos fisiopatológicos, IBP causó una reducción dependiente de la dosis en la expresión del ARNm de variantes sFlt-1 (e15a y I13) y la reducción de la secreción de sFlt 1. Todos los IBP indujeron un aumento muy significativo dependiente de la dosis en la HO-1 mRNA y proteína en todos los tejidos. IBP también indujo la translocación nuclear del factor de transcripción antioxidante maestro, Nrf2, y Nrf2 genes regulados.

Por lo tanto los IBP disminuyen potentemente la liberación Seng-1, sFlt, se activan las defensas antioxidantes y aplaca la disfunción endotelial⁵⁸.

2.1.9.5 METFORMINA

El uso de la metformina para tratamiento y prevención de preeclampsia se encuentra aún en estudios ya que in vitro se comprobó que reduce la sFlt-1 y la secreción de endoglina soluble (Seng) de tejidos humanos primarios, posiblemente mediante la inhibición de la cadena de transporte electrónico mitocondrial. La actividad de la cadena de transporte de electrones mitocondrial se incrementó en placenta preeclámpicas prematuras. La metformina reduce la disfunción endotelial, el aumento de la vasodilatación en las arterias omentales y la angiogénesis inducida. La metformina tiene potencial para prevenir o tratar la preeclampsia.⁹¹

CAPÍTULO III.

MÉTODOS

3.1. OBJETIVOS

3.1.1 GENERAL

Validar el índice proteína /creatinina en comparación con proteinuria en 24 horas para diagnóstico de pre- eclampsia, en mujeres embarazadas mayores de 20 semanas de gestación con trastorno hipertensivo del embarazo en el HGOIA.

3.1.2 ESPECIFICOS

1. Determinar el mejor punto de corte del índice proteína/creatinina para diagnóstico de preeclampsia en las pacientes que acuden al HGOIA con trastorno hipertensivo del embarazo.
2. Describir la influencia de las variables etnia, edad e IMC de la población estudiada en el índice P/C.

3.2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla No. 5. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA	FUENTE
EDAD	Tiempo en años transcurridos desde su nacimiento	Años	Numérica	Paciente.
EDAD GESTACIONAL	Número de semanas cumplidas desde la FUM o ECO de primer trimestre	Semanas	Numérica	Paciente.
PROTEINURIA EN 24 HORAS	Presencia de proteínas en orina \geq 300mg / en 24 horas	mg/L	Valor en mg/litro en 24 horas	Laboratorio del HGOIA
INDICE PROTEINURIA / CREATININA	cociente entre proteinuria y creatinina en orina	Mg/mg	Proteinuria / creatinina	Laboratorio del HGOIA
TENSION ARTERIAL	Presión sistólica mayor o igual a 140 mmHg y diastólica mayor o igual a 90 mmHg	mmHg	140/90 leve 160/110 grave	Historia clínica
PARIDAD	Número de embarazos previos	Numero	Numérica	Paciente
ETNIA	Comunidad humana definida por afinidades raciales, lingüísticas, culturales, biológicas.	Grupo étnico	Mestizos Afro-ecuatorianos Montubios Indígenas Blancos cualitativa	Paciente
IMC	Peso en Kg dividido para el cuadrado de la talla en metros	$IMC = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Talla (m}^2\text{)}}$	Normal Sobrepeso Obesidad GI Obesidad GII Obesidad mórbida	Historia clínica
SINTOMAS VASOMOTORES	Alteraciones sistémicas en la preeclampsia	cefalea, epigastralgia, hiperreflexia, escotomas, tinnitus	cualitativa	paciente

REALIZADA: Rivadeneira MJ, Calderón D.

3.3 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

3.3.1 INDICE DE MASA CORPORAL:

Clasificación del IMC.

Tabla No. 6. CLASIFICACIÓN DEL IMC SEGÚN OMS.

Clasificación	Valores
Bajo peso	<18,50
Normal	18,5 - 24,99
Sobrepeso	≥25,00
Obesidad leve	30,00 - 34,99
Obesidad media	35,00 - 39,99
Obesidad mórbida	≥40

Fuente: OMS.

REALIZADA: Rivadeneira MJ, Calderón D.

3.3.2 PROTEINURIA EN 24 HORAS: Es un análisis de orina que mide la cantidad de proteína excretada en la orina en un período de 24 horas.

Recolección de la muestra:

Se coloca sonda Foley a la paciente para asegurar que toda la excreción de orina sea recogida

Desechar la primera orina de la mañana. Asegurarse que la vejiga esté completamente vacía.

Comenzar a recolectar las muestras de orina cada hora y transferir al contenedor, que debe ser de boca ancha y tapa rosca para evitar pérdidas, etiquetar el contenedor con la identificación de la paciente, fecha y hora del inicio de la recolección,

Recolectar la última muestra de orina 24 horas después de la hora del comienzo de la recolección.

Método: test fotométrico con rojo de pirogalol

Principio: con rojo de pirogalol/ molibdato, las proteínas forman un complejo rojo cuya absorbancia es directamente proporcional a la concentración de proteínas.

Límite inferior del test: 20mg/L

Calculo: se realiza el cálculo automático en el equipo **MIURA** (random access analyzer) software ver. 2.0

3.3.3 INDICE PROTEINURIA / CREATININA: Cociente entre la proteínas (mg/dl) y creatinina (mg/dl), en una muestra de orina al azar.

Para la recolección de la muestra de orina al azar se usa un frasco estéril de 100ml, el cual es llevado a laboratorio donde se realiza cuantificación de proteinuria y creatinina en mg/dl, para posteriormente sacar el cociente entre los resultados.

PROTEINURIA

Método: test fotométrico con rojo de pirogalol

Principio: con rojo de pirogalol/ molibdato, las proteínas forman un complejo rojo cuya absorbancia es directamente proporcional a la concentración de proteínas.

Límite inferior del test: 20mg/L

Calculo: se realiza el cálculo automático en el equipo **MIURA** (random access analyzer) software ver. 2.0

CREATININA EN ORINA:

Método: test cinético sin desproteinización según el método de Jaffè.

Principio: la creatinina forma un complejo coloreado rojo – anaranjado en una solución de picrato alcalina. La diferencia en la absorbancia a tiempos fijos durante la conversión es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra.

Límite inferior de la prueba: 0,2mg/dl

Calculo: se realiza el cálculo automático en el equipo **MIURA** (random access analyzer) software ver. 2.0

3.4 TIPO DE ESTUDIO.

Estudio transversal, de validación de pruebas diagnósticas.

3.5 MUESTRA.

Para el cálculo de la muestra se obtuvo un promedio de la sensibilidad (S) en los estudios realizados más destacados del tema ^{66, 74,98, 99, 100,109, 110} obteniendo una S esperada de 0,95 y una $p = 0,05$, basadas en el cuadro 10.6 del capítulo 10, “Evaluación de pruebas Diagnósticas” del libro Epidemiología Clínica, para cálculo de la muestra, en estudios de validación de herramienta diagnóstica ANEXO 1. ⁽¹⁰¹⁾ Por lo tanto la muestra fue de 76 pacientes mayores de 20 semanas de gestación, que acudieron al Hospital Gineco - obstétrico Isidro Ayora y que cumplieron con los criterios de inclusión.

3.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Las mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión fueron parte de la muestra:

- Pacientes que cursaron embarazo igual o mayor a 20 semanas y con sospecha de preeclampsia.
- Pacientes que desearon participar en el estudio, previo consentimiento informado, y en caso de menores de 18 años el consentimiento fue firmado por sus padres o representante legal.

3.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mujeres que cursaron embarazo menor de 20 semanas.
- Pacientes que no desearon participar en el estudio
- Mujeres embarazadas que presentaron complicaciones por trastorno hipertensivo: eclampsia, ruptura hepática, síndrome de HELLP y que la terminación del embarazo fue emergente.
- Mujeres embarazadas que tuvieron antecedentes de patología renal; insuficiencia renal, infección de vías urinarias.

3.6 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE LA MUESTRA

En primer lugar se explicó a la paciente y a su apoderado /a legal en el caso de adolescentes acerca del tema y objetivos del estudio para proceder a firmar el consentimiento informado, posterior a esto se llenó la matriz de recolección de información (ANEXO 2).

Luego de estar seguras que la paciente cumple con los criterios de inclusión se procedió a explicar adecuadamente como se debe realizar la toma de la muestra para proteinuria en 24 horas, al siguiente día una vez terminada la recolección anterior se tomó una muestra de orina al azar en frasco estéril para recolección de orina de 100ml, las dos muestras fueron llevadas al laboratorio por las investigadoras.

Finalmente se recogieron los resultados de laboratorio.

3.7. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS

Todo el análisis de datos se realizó parámetro por parámetro, para luego llegar a la interpretación final de los resultados, los mismos que fueron presentados en cuadros, barras y gráficos estadísticos.

Para las variables cuantitativas se calculó: promedio, media, desviación estándar, varianza, mediana, rango, asimetría.

Para determinar la validez del índice creatinina / proteinuria, se calculó: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Razón de Verosimilitud positiva y negativa, Curva ROC.

Se aplicó el Test de normalidad de Kolmogorov Smirnov para las variables que tengan dos grupos; cuyo resultado permitió la selección de la prueba no paramétrica U de Mann – Whitney; para aquellas variables que tuvieron 3 o más grupos se aplicó la prueba de ANOVA; para demostrar si el índice P/C se modificó con la etnia, índice de masa corporal y edad.

Para procesar todos los datos y realizar los cálculos estadísticos se usó el programa de computación SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 21.0.

3.8 ASPECTOS BIOÉTICOS

Se realizó consentimiento informado previo a la aplicación del estudio en las pacientes, y a las pacientes menores de edad se informó del mismo al representante legal para su autorización (ANEXO 3)

3.9. LIMITACIONES

- Pacientes que no quisieron participar en el estudio
- A la mayoría de pacientes con trastorno Hipertensivo del Embarazo que ingresaron al HGOIA, se les termino el embarazo.

CAPÍTULO IV.

RESULTADOS

4.1.ANALISIS DESCRIPTIVO.

En el presente trabajo de investigación participaron 76 pacientes, seleccionadas al azar, que acudieron al HGOIA con trastorno hipertensivo del embarazo, con edad gestacional mayor de 20 semanas, las cuales fueron ingresadas para observación y diagnóstico de preeclampsia; se realizó proteinuria de 24 horas y posteriormente el índice proteína / creatinina en una muestra de orina al azar.

4.1.1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

En la población estudiada se obtuvo una media de edad de 25,6 años, (DE: 7,6 años) y un rango de 12 a 42 años, la mayor parte de la población se encontró en el grupo de edad entre los 20-35 años (59,2%), y el 92,1% pertenece al grupo étnico mestizo. (Tabla N^o7 y 8)

Tabla No. 7. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN EDAD.

	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DE
TOTAL N: 76	12	42	25,6	7,6

Fuente: Expedientes Clínicos.

Elaborado por: Autores.

Tabla No. 8 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN RANGOS EDAD Y ETNIA

		Frecuencia	%
Rangos	12 a 19	22	28,9
	20 a 35	45	59,2
	36 a 42	9	11,8
Total		76	100,0
ETINIA	Afroecuatoriana	6	7,9
	Mestizos	70	92,1
Total		76	100,0

Fuente: Expedientes Clínicos. .

Elaborado por: Autores.

4.1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El IMC presentó una media de 30,5, (DE 5,2); observándose que el 52,6% fueron obesas. (Tabla N°9)

Tabla No. 9 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN IMC

	Frecuencia	%
Normal	10	13,2
Sobrepeso	26	34,2
obesidad G 1	31	40,8
obesidad G 2	7	9,2
obesidad mórbida	2	2,6
TOTAL	76	100,0

Fuente: Expedientes Clínicos.

Elaborado por: Autores.

Para el diagnóstico de trastorno hipertensivo del embarazo se requiere que la tensión arterial sea mayor de 140/90mmHg, tomada en 2 ocasiones por al menos un periodo de 6 horas, por lo que se clasifica en leve entre 140/90 a 159/109 y severa >160/110mmHg⁴, en la muestra estudiada se obtuvo una media de TA sistólica de 143mm/Hg (DE: 9,6) y TA diastólica de 94 (DE: 6,5); el 96% presentaron cifras tensionales leves.

4.2 VALIDEZ DEL INDICE PROTEINA / CREATININA

El índice proteína / creatinina comparada con la proteinuria en 24 horas tuvo una sensibilidad de 94,7% IC (88 – 1) y una especificidad del 84,2% IC (67 – 1), con VPP 94,7 Y VPN 84,2, RP (+): 5,9 RP (-): 0,06 (Tabla Nª10)

Tabla Nª 10. VALIDEZ DEL INDICE P/C VS PROTEINURIA EN 24 HORAS

		proteinuria en 24h		Total
		no	si	
índice p/c	no	16 84,2%	3 15,8%	19 100,0%
	si	3 5,3%	54 94,7%	57 100,0%
Total		19 25,0%	57 75,0%	76 100,0%

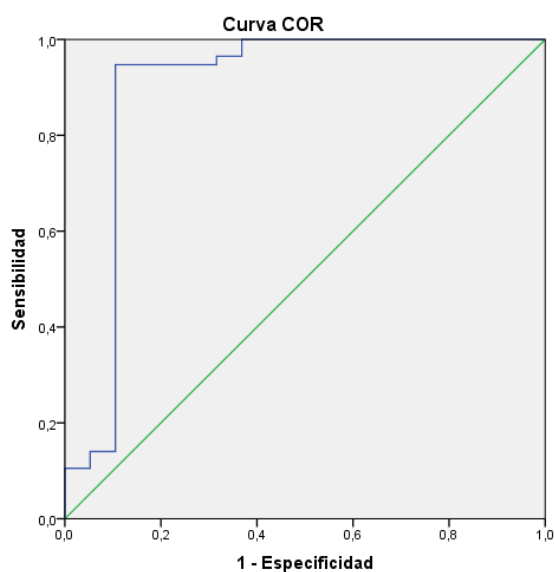
Fuente: Resultados de laboratorio.

Elaborado por: Autores.

4.2.1 CURVA ROC

La curva ROC nos indicó un área bajo la curva de 0,89 lo que significa que hay un 89% de probabilidad que el índice proteína / creatinina fue positivo en la proteinuria, con un punto de corte de 0,3 para diagnóstico de proteinuria mayor de 300mg/24h. (Grafico Nª3)

GRAFICO N°3 CURVA ROC



ÁREA BAJO LA CURVA			
Área	Error estándar	Intervalo de Confianza 95%	
		Inferior	Superior
0.895	0.062	0.774	1.

Fuente: Resultados de laboratorio
Elaborado por: Autores.

4.3 ANALISIS MULTIVARIAL

4.3.1 RELACION ENTRE EL INDICE DE MASA CORPORAL Y EL INDICE PROTEINA / CREATININA

Para saber si la variable índice de masa corporal influyo en el resultado del índice proteína / creatinina se aplicó la U de Mann- Whitney, con una $p = 0.69$ superando el valor de significancia de 0.05, se concluyó que no hubo diferencia significativa por lo que el Índice P/C no fue influenciado por el IMC. (Tabla N°11)

Tabla Nº 11 RELACION DEL IMC Y EL INDICE P/C: U DE MANN – WHITNEY

GRUPOS	MEDIA	U de Manny Whitney	Significancia
Normal	22,4	311,000	,697
Obesidad	29,88		

Fuente: Resultados de laboratorio

Elaborado por: Autores.

4.3.2 RELACION ENTRE GRUPOS DE EDAD E INDICE PROTEINA / CREATININA

Se evidencio que no existe una diferencia significativa (0,73), por lo que la prueba índice P/C no se modificó por la edad de las pacientes (Tabla Nª12)

Tabla Nº 12. RELACION ENTRE GRUPOS DE EDAD E INDICE P/C: ANOVA

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Significancia
					Límite inferior	Límite superior	
12 a 19	22	,9871	1,61200	,34368	,2724	1,7018	0.73
20 a 35	45	1,2624	3,01587	,44958	,3564	2,1685	
36 a 42	9	,5725	,65035	,21678	,0726	1,0725	
Total	76	1,1010	2,48227	,28474	,5338	1,6682	

Fuente: Resultados de laboratorio

Elaborado por: Autores.

4.3.3 RELACION ENTRE ETNIA E INDICE PROTEINA / CREATININA

Para saber si la variable etnia influye en el resultado del índice proteína / creatinina se aplicó la U de Mann - Whitney, con una $p = 0.14$, por lo tanto no existe diferencia significativa; la etnia no modificó el Índice P/C (Tabla N°13)

Tabla N° 13. RELACION ENTRE ETNIA E INDICE P/C: U DE MANN - WHITNEY

GRUPOS	MEDIA	U de Manny Whitney	Significancia
Resto	70	153,000	
Afroecuatorianos	6		,143

Fuente: Resultados de laboratorio
Elaborado por: Autores.

CAPÍTULO V.

DISCUSIÓN

Durante la búsqueda de un diagnóstico en los trastornos hipertensivos del embarazo, es indispensable utilizar diferentes tipos de herramientas adaptadas al medio en el que se encuentra, ya que no siempre se cuenta con la tecnología, recursos económicos, ni personal especializado, lo que obliga a aplicar métodos más prácticos y así disminuir la morbilidad y mortalidad materna debido que estas pacientes deben tener un manejo rápido y certero.

La preeclampsia es una de las principales causas de mortalidad materna en el mundo junto con la infección y la hemorragia, causando una variedad de complicaciones maternas y fetales como son: insuficiencia placentaria aguda y crónica, compromiso del bienestar fetal, mortinato, edema pulmonar, HELLP, eclampsia, entre otros. El diagnóstico y tratamiento temprano son muy valiosos debido a la gravedad de tales complicaciones⁹⁸.

El simple cambio de herramienta diagnóstica a una tan efectiva pero más rápida significa un avance de increíble utilidad, en lo que respecta a esta patología⁹⁸. Es por esto que se realizan varios estudios a nivel mundial para demostrar su seguridad.

La proteinuria en 24 horas fue considerada el Gold Standard para el diagnóstico de preeclampsia, sin embargo debido a la difícil recolección de la muestra, los errores que se pueden producir por parte del paciente, el manejo inapropiado de la muestra, y las diversas condiciones basales del paciente, entre otros, propiciaron la búsqueda de una alternativa diagnóstica que elimine los anteriores factores sin afectar la sensibilidad y

especificidad de la prueba¹⁰³. Es así, como el cociente proteína / creatinina (P/C) ha reemplazado a la P24 en obstetricia; hace 3 años se normatiza su uso en Estados Unidos, ⁴ con lo que posteriormente diferentes sociedades internacionales (ISSHP, SOCHOG, FLASOG) la aprueban debido a su equivalencia con la P24.

El índice P/C desde hace 20 años ha sido extensamente estudiado en nefrología para evaluación del daño renal; es tanta e indiscutible la evidencia acumulada en esta rama que el índice P/C ha llegado a ser una prueba imprescindible¹⁰⁵. Sin embargo en obstetricia desde hace 10 años se inicia el estudio de su aplicabilidad, por lo que en diferentes países se trata de demostrar su equivalencia con la P24 y buscar el mejor punto de corte.

Las fortalezas del índice P/C son numerosas entre ellas: el resultado en pacientes con daño renal no se ve afectado e incluso el grado de hidratación no altera el mismo, además, el error al que se somete la cuantificación de proteínas en una muestra de orina esporádica por la variación circadiana no sobrepasa al error en la recolección de orina de 24 horas.¹⁰⁴

En el presente estudio se obtuvo una sensibilidad (S) de 94% y especificidad (E) de 84%, que son equivalentes a la P24, con un punto de corte de 0,3, el mismo que es comparable con el que sugiere la ACOG en su task force del 2013⁴ y en el 2014 la Internacional Society for the Study of Hypertension in Pregnancy⁵ coinciden en el punto de corte de 0,3 para presencia de proteínas mayor de 300mg/24 horas. Gracias a esto se estandariza el punto de corte. En años anteriores se realizaron múltiples estudios con resultados variables; en Irán en la Universidad de Tehran, entre el 2006 y 2008, en donde Saquineh⁹⁸ realizó un estudio incluyendo a 66 pacientes que cursaban embarazos iguales o mayores a 26 semanas de gestación, con tensiones arteriales

elevadas, halló una sensibilidad del 91,6%, y especificidad del 94,7%, con un punto de corte de 0.59 mg. y en Madrid en 2005, Tejedor¹⁰⁶ realizó un estudio con 59 pacientes gestantes mayor de 20 semanas, encontrando una S del 44% y E del 94%, con un punto de corte de 0,5.

En el 2013, un estudio realizado en Korea⁹⁹ con n = 140 pacientes, para manejo y tratamiento de preeclampsia, se obtuvo que el índice P/C está altamente correlacionado con la P24, se encontró una sensibilidad del 87.1% y especificidad del 100%, convirtiendo al índice P/C en un indicador útil de proteinuria significativa en la preeclampsia, proveyendo de información para diagnóstico certero y temprano.

En un estudio prospectivo realizado en Turquía por Oya Demirci⁶⁶, (2013), en 264 pacientes con sospecha de preeclampsia. Utilizando los valores de proteína de 300, 1.000, 2.000, 4.000, y 5.000 mg en muestras de orina de 24 horas, encontraron una muy buena correlación estadística entre el índice P/C y la recolección de 24 horas. El mejor punto de corte, que daba la máxima área bajo la curva fue de 0.45 para 300 mg/24 horas (AUC: 0.89, 95% CI: 0.85-0.93) con una S de 74.4% y E de 94.2%.

Es la presente investigación se pudo comprobar que ciertos factores de las pacientes como: la edad materna, etnia, y el índice de masa corporal (IMC) no alteran de ninguna manera el resultado del índice P / C en orina al azar, contrario a lo que Calix (2015)¹⁰⁷, encontró que el punto de corte debe ser individualizado para mujeres según estas características.

El índice P/C es una prueba sencilla, con un tiempo reducido para los resultados, en la guía de práctica clínica, trastornos hipertensivos del embarazo del MSP¹⁰⁸ ya se recomienda al índice P/C como una alternativa para el diagnóstico de proteinuria pero

con un punto de corte de 0,26mg/mg basándose en bibliografía internacional, contrario a nuestro estudio realizado en el Ecuador, con un punto de corte de 0,3mg/mg,

La principal limitación presentada en este estudio fue en la recolección de la muestra debido a la dificultad en la selección de las pacientes que cumplan los criterios para que sean incluidas en la investigación, ya que el HGOIA es un hospital de referencia nacional nivel 3 donde acuden pacientes en su mayoría con complicaciones, que obliga a la terminación inmediata del embarazo, siendo un número reducido las mujeres ingresadas para observación y estudio de trastorno hipertensivo del embarazo.

CAPÍTULO VI.

CONCLUSIONES

- El índice P/C es una herramienta diagnóstica confiable que fácilmente puede ser interpretada por 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.
- El índice P/C tuvo una sensibilidad de 94,7% y una especificidad de 84,2%, con un punto de corte de 0,3 mg/mg, para pacientes que acuden al HGOIA, equivalente a la proteinuria de 24 horas.
- El índice P/C es equivalente a la proteinuria en 24 horas pero con ventajas como ahorro de tiempo y fácil interpretación.
- Se comprobó que la edad, etnia e índice de masa corporal no altera el resultado del índice proteína / creatinina, con valores de p significativos.

RECOMENDACIONES

1. El índice P/C debería ser usado, como el Gold Standard en el diagnóstico de proteinuria en pacientes con sospecha de preeclampsia.
2. Para disminuir el tiempo de espera al realizar el diagnóstico es recomendable utilizar el índice P/C
3. Esta prueba puede ser usada en cualquier nivel de atención de Salud, que cuente con un laboratorio clínico básico.
4. Todos los especialistas en Ginecología deben familiarizarse con el punto de corte del índice P/C, ya que con esto se estandarizan los términos para el manejo de la paciente.
5. Las instituciones prestadoras de servicios de salud tanto públicas como privadas deberían implementar en los laboratorios la metodología para la realización de esta prueba, ya que ahorraría tiempo en la generación de los resultados.
6. Recomendamos, implementar el índice P/C, como normativa para el diagnóstico de preeclampsia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Preeclampsiafoundation.org. Melbourne: Preeclampsia Foundation; 2013 [actualizado 2013; citado 24 oct 2015]. Disponible en: <http://www.preeclampsia.org/health-information?id=257>
2. Bell J. A Historical Overview of Preeclampsia-Eclampsia. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2010 September; 39(5): 510–518.
3. Atsuo Hidaka , Osamu Nakamoto, Historical perspective of preeclampsia from the viewpoint of pathogenesis: Ancient times to mid-20th century, *Hypertension Research in Pregnancy*, 2014; 2: 40–46,
4. ACOG Task Force on Hypertension in Pregnancy (Executive Summary) *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122-31.
5. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertension* 2014; 4: 97–104.
6. Ben W J Mol, Claire T Roberts, Shakila Thangaratinam, Laura A Magee, Christianne J M de Groot, G Justus Hofmeyr, Pre-eclampsia, *The Lancet* sep 3 2015
7. Lelia Duley, MD The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia Seminars y June 2009 Volume 33, Issue 3, Pages 130–137n *perinatology* June 2009 Volume 33, Issue 3, Pages 130 – 137.
8. Organización Mundial de la Salud, Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia 2014
9. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *The Lancet* [en línea] 2005; 365(1):785-799
10. Kayode O. Osungbade^{1,*} and Olusimbo K. Ige Public Health Perspectives of Preeclampsia in Developing Countries: Implication for Health System Strengthening *J Pregnancy.* 2011; 2011: 481095.
11. MSP, <http://www.hgoia.gob.ec/index.php/transparencia/estadisticas/137-estadisticasinforme2013>
12. INEC, <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/vdatos/2014>.
13. János Rigó Jr., Bálint Alasztics, Anikó Árokszallási, Noémi Dobó, Mária Prosszer, József Gábor Joó, Attila Molvarec The impact of classification of hypertensive

disorders of pregnancy based on the ACOG 2013 and ISSHP 2014 criteria, *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* Volume 5, Issue 3, July 2015, Pages 222–223

14. Doug Woelkersa, John Bartonb, Peter von Dadelszenc, Baha Sibaid The revised 2013 ACOG definitions of hypertensive disorders of pregnancy significantly increase the diagnostic prevalence of preeclampsia *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* Volume 5, Issue 1, January 2015, Pages 38
15. Emmanuelle Paré, MD, MSCE, Samuel Parry, MD, Thomas F. McElrath, MD, PhD, Dominick Pucci, PhD, Clinical Risk Factors for Preeclampsia in the 21st Century *ACOG Vol. 124, N° 4, October 2014*
16. Luanni Bilano, Erika Ota, Togoobaatar Ganchimeg, Rintaro Mori, João Paulo Souza, Amy Newton, and Kee-Hak Lim, MD Risk Factors of Preeclampsia/Eclampsia and Its Adverse Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A WHO Secondary Analysis *Plos One* March 2014 | Volume 9 | Issue 3 | e91198
17. S. Opdahl, A.A. Henningsen, A. Tiitinen, C. Bergh, A. Pinborg, P.R. Romundstad, U.B. Wennerholm, M. Gissler, R. Skjærven and L.B. Romundstad Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group *Hum. Reprod.* (2015) doi: 10.1093/humrep/dev090 April 29, 2015
18. Fox NS, Roman AS, Saltzman DH, Hourizadeh T, Hastings J, Rebarber A Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies. *American Journal of Perinatology* [2014, 31(2):163-166]
19. Clementina Soni-Trinidad, Anamaría Gutiérrez-Mateos, Francisco Javier Santa Rosa-Moreno, Arturo Reyes-Aguilar, Morbilidad y mortalidad materna y factores de riesgo asociados con una urgencia obstétrica, *Ginecol Obstet Mex* Volumen 83, Núm. 2, febrero, 2015 :96-103.
20. Kirsten Duckitt, Deborah Harrington Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38380.674340.E0 2 March 2013
21. Andrea Lagos V, Julio Arriagada R, Jorge Iglesias G, Fisiopatología de la preeclampsia *Rev. Obstet. Ginecol. - Hosp. Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse* 2013; Vol 8 (3): 157-160
22. Dr. Raffaele Carputo FISIOPATOLOGIA DE LA PREECLAMPSIA. ¿ES POSIBLE PREVENIRLA? Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada 2013

23. S Ananth Karumanchi, MD Kee-Hak Lim, MD Phyllis August, MD, MPH Preeclampsia: Pathogenesis UPTODATE Sep 2015.
24. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 204:193.
25. Susan J. Fisher, PhD Why is placentation abnormal in preeclampsia? *American Journal of Obstetrics & Gynecology* OCTOBER 2015 115 – 122
26. Jeffrey M. Denney, Cynthia E. Shaw, Annette Gendron-Fitzpatrick, Ian Bird, Dinesh Shah RAS transgenic mouse model recapitulates pathophysiology of preeclampsia and renal injury may be mediated by VEGF *Pregnancy Hypertension* January 2015 Volume 5, Issue 1, Page 62
27. Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:466-80.
28. Percy Pacora-Portella, EL ORIGEN DE LA PREECLAMPSIA Y LA ECLAMPSIA: LA PLACENTACIÓN, *Rev Per Ginecol Obstet.* 2012;52(4):202-212
29. Christopher W. G. Redman, MB, MChir, MA, FRCP; Anne Cathrine Staff, MD, PhD Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity *American Journal of Obstetrics & Gynecology* OCTOBER 2015 pag 9 – 11
30. Zhou Y, Gormley MJ, Hunkapiller NM, et al. Reversal of gene dysregulation in cultured cytotrophoblasts reveals possible causes of preeclampsia. *J Clin Invest* 2013; 123:2862.
31. Ivo Brosens, MD; Giuseppe Benagiano, MD; Jan J. Brosens, MD, The potential perinatal origin of placentation disorders in the young primigravida, *American Journal of Obstetrics & Gynecology* MAY 2015, pag 580 – 585
32. Le Page ME, Goodridge JP, John E, Christiansen FT, Witt CS. Killer Ig-like receptor 2DL4 does not mediate NK cell IFN-gamma responses to soluble HLA-G preparations. *J Immunol* 2014;192:732-40.
33. Luis Martín Gómez Carbajal, Actualización en la fisiopatología de la preeclapsia, *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* 2015 pag 321 – 331
34. Dania A. Shah, Raouf A. Khalil, Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia, *Biochemical Pharmacology* Volume 95, Issue 4, 15 June 2015, Pages 211–226

35. Frank T. Spradley, Eric Matthew George, Ana Carolina Palei, Junie Paula Warrington, Joey P. Granger Preeclampsia: Angiogenic Factors, Blood Pressure, and the Kidney Chronic Kidney Disease and Hypertension Chapter, Clinical Hypertension and Vascular Diseases pp 129-140, November 2014
36. Shikha Aggarwalab*, Angela Makrisabc & Annemarie Hennessyabd Linking the old and new — do angiotensin II type 1 receptor antibodies provide the missing link in the pathophysiology of preeclampsia? Hypertension in Pregnancy Volume 34, Issue 3, 2015
37. Sandra M. Blois , Ralf Dechend, Gabriela Barrientos, Anne Cathrine Staff A potential pathophysiological role for galectins and the renin–angiotensin system in preeclampsia Cellular and Molecular Life Sciences January 2015, Volume 72, Issue 1, pp 39-50
38. Q. Wanga,, G. Wanga,, C. Guoa, X. Caoa, L. Ana, M. Dua, Y. Qiua, Y. Yanga, Y. Wangb, S. Wangb, X. Wanga, X. Maa, Single nucleotide polymorphisms near the inhibin beta B gene on 2q14 are associated with pre-eclampsia in Han Chinese women European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Volume 193, October 2015, Pages 127–131
39. Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, et al. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. Am J Obstet Gynecol 2006; 194:239.
40. Cees B.M. Oudejans, Omar J. Michel, Rob Janssen, Rob Habets, Ankie Poutsma, Erik A. Sistermans, Marjan M. Weiss, Danny Incarnato, Salvatore Oliviero, Gunilla Kleiverda, Marie Van Dijk and Reynir Arngrímsson Susceptibility allele-specific loss of miR-1324-mediated silencing of the INO80B chromatin-assembly complex gene in pre-eclampsia Hum. Mol. Genet. (2015) 24 (1): 118-127.
41. Hofmeyr G, Lawrie T, Atallah Á, Duley L, Torloni M, Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Review), The Cochrane Library 2014, Issue 6
42. Li-bin An MD PhD, Wen-tao Li RN MPH, Tie-nan Xie MD PhD, Xin Peng RN, Bo Li MD PhD, Shu-hong Xie RN BN, Jing Xu RN BN, Xiao-hua Zhou RN BN P and Shao-ning Guo RN BN, Calcium supplementation reducing the risk of hypertensive disorders of pregnancy and related problems: A meta-analysis of multicentre randomized controlled trials International Journal of Nursing Practice Volume 21, Issue Supplement S2, pages 19–31, May 2015
43. Tesfaye B, Wuehler S, Baye K, De-Regil L, Moges T, Adish A and Dickin K Calcium Supplementation for Preeclampsia Prevention: Estimated Risk of Excessive Intake in Ethiopian Women The FASEB Journal April 2015 Vol. 29 no. 1

44. US Preventive Services Task Force, Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: preventive medication. US Preventive Services Task Force Web site.2015
45. Moore G, Allshouse A, Post A , Galan H and Heyborne K Early initiation of low-dose aspirin for reduction in preeclampsia risk in high-risk women: a secondary analysis of the MFMU High-Risk Aspirin Study, *Journal of Perinatology* (2015) 35, 328–331; doi:10.1038/jp.2014.214; published online 4 December 2014.
46. Gordon R, Magee L, Payne B. Magnesium Sulphate for the Management of Preeclampsia and Eclampsia in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review of Tested Dosing Regimens. *JOGC* febrero 2014.
47. Seyhan T, Bezen O, Sungur M. Magnesium Therapy in Pre-eclampsia Prolongs Analgesia Following Spinal Anaesthesia with Fentanyl and Bupivacaine. *Balkan Med J.* 2014 Jun; 31(2): 143–148.
48. Anjum S, Rajaram G, Bano I. Short-course postpartum (6-h) magnesium sulfate therapy in severe preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Oct 23.
49. Pratt J, Niedle P, Vogel J, Oladapo O. Alternative regimens of magnesium sulfate for treatment of preeclampsia and eclampsia: a systematic review of non-randomized studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015 Oct 20.
50. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahan L, Morton MR, North RA, Paech M. Said J. the **SOMANZ** guideline for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014,
51. Karen L. MacDonell, PhD, Vancouver BC Jean-Marie Moutquin, MD, Sherbrooke QC Ilana Sebbag, MD, Vancouver BC, Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE No. 307, May 2014
52. Yusra Septivera, Ernawati Ernawati, Muhammad Ilham Aldika Akbar, Agus Sulistyono Sr., Aditiawarman Aditiawarman Sr., Hermanto Tri Joewono Sr., Erry Gumilar Dachlan Gestational age as a determining factor for successful conservative treatment of severe preeclampsia *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* Volume 5, Issue 1, January 2015, Pages 72
53. Q Chen, F Shen, Y F Gao and M Zhao, An analysis of expectant management in women with early-onset preeclampsia in China *Journal of Human Hypertension* (2015) 29, 379–384;
54. L van Eerden, G G Zeeman, G C M Page-Christiaens, F Vandenbussche, S G Oei, H C J Scheepers, J van Eyck, J M Middeldorp, E Pajkrt, J J Duvekot, C J M de Groot, A C Bolte, Termination of pregnancy for maternal indications at the limits

of fetal viability: a retrospective cohort study in the Dutch tertiary care centres
BMJ Open 2014;vol 4 Issue 6

55. Kim Broekhuijsen, MD, Gert-Jan van Baaren, MD, Maria G van Pampus, MD, Wessel Ganzevoort, MD, J Marko Sikkema, MD, Mallory D Woiski, MD, Martijn A Oudijk, MD, Kitty W M Bloemenkamp, MD, Hubertina C J Scheepers, MD, Henk A Bremer, MD, Robbert J P Rijnders, MD, Aren J van Loon, MD, Denise A M Perquin, MD, Jan M J Sporken, MD, Dimitri N M Papatsonis, MD, Marloes E van Huizen, MD, Corla B Vredevoogd, MD, Jozien T J Brons, MD, Mesrue Kaplan, MD, Prof Anton H van Kaam, MD, Henk Groen, MD, Martina M Porath, MD, Prof Paul P van den Berg, MD, Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial, *The Lancet* Volume 385, Issue 9986, 20–26 June 2015, Pages 2492–2501
56. Shubha Singhal, Anita K. Gupta, A comparative randomized controlled parallel group study of efficacy and tolerability of labetalol versus methyldopa in the treatment of mild preeclampsia, *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2015; 4(3): 442-445.
57. Chava. Jhansi, Mandali. Yogya Sree Harshini, Kanneganti. Sandeep, P. Chandrasekhara Rao, Ch. Chaitanya Lakshmi, Comparison of efficacy and safety of oral labetalol and nifedipine in preeclampsia: a prospective observational study, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* ISSN- 0975-1491 Vol 7, Issue 9, 2015
58. Kenji Onda, Natalie Hannan, Sally Beard, Natalie Binder, Fiona Brownfoot, Tu'uhevaha Kaitu'u-Lino, Laura Tuohey, Roxanne Hastie, Stephen Tong, Proton pump inhibitors for treatment of preeclampsia, *Pregnancy Hipertension* January 2015 Volume 5, Issue 1, Page 3
59. Joost Akkermansa, Beth Payned, f, Peter von Dadelszend, f, Henk Groenb, Johanna de Vriesc, Laura A Mageed, e, f, Ben Willem Molg, Wessel Ganzevoorta Predicting complications in pre-eclampsia: external validation of the fullPIERS model using the PETRA trial dataset *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* Volume 179, August 2014, Pages 58–62
60. Sperling, Jeffrey D. MD; Dahlke, Joshua D. MD; Huber, Warren J. MD, PhD; Sibai, Baha M. MD The Role of Headache in the Classification and Management of Hypertensive Disorders in Pregnancy *Obstetrics & Gynecology*: August 2015 - Volume 126 - Issue 2 - p 297–302
61. Erica Shields Hammer, Marilyn J. Cipolla Cerebrovascular Dysfunction in Preeclamptic Pregnancies *Current Hypertension Reports* August 2015, 17:64
62. Sabitha kandi, B Venu Gopal, Raj Kumar G, MD Rafi, T Sudhakar, C Ramadevi, Mamatha, Pragna Rao, K V Ramana, Pre Eclampsia: Its Effect on Renal, Cardiovascular, Hepatic and Thyroid Functions a Review, *American Journal of Clinical Medicine Research*, 2014, Vol. 2, No. 6, 111-113

63. Sayed shir mohammad ahadi, yoshitoku yoshida, mirwais rabi, mohammad abul bashar sarker, joshua a. reyer, nobuyuki hamajima. clinical features, current treatments and outcome of pregnant women with preeclampsia/eclampsia in northern afghanistan, *Nagoya J Med Sci.* 2015 Feb; 77(1-2): 103–111.
64. Azar Mehrabadi PhD, Shiliang Liu, Sharon Bartholomew, Jennifer A Hutcheon, Laura A, Michael S Kramer, Robert M, K S Joseph, Hypertensive disorders of pregnancy and the recent increase in obstetric acute renal failure in Canada: population based retrospective cohort study *BMJ* 2014;349:g4731
65. Karen Melchiorre, MD; Rajan Sharma, MD; Basky Thilaganathan, MD, Cardiovascular Implications in Preeclampsia An Overview, *Circulation* August 19, 2014
66. Oya Demirci, Pınar Kumru, Arzu Arınkan, Cem Ardiç, Resul Arısoy, Elif Tozkır, Bülent Tandoğan, Habibe Ayvaci, and Ahmet S. Tuğrul Spot Protein/Creatinine Ratio in Preeclampsia as an Alternative for 24-Hour Urine Protein *Balkan Med J.* 2015 Jan; 32(1): 51–55.
67. Nischintha S, P. Pallavee, Ghose Seetesh, Correlation between 24-h urine protein, spot urine protein/creatinine ratio, and serum uric acid and their association with fetomaternal outcomes in preeclamptic women, Department of Obstetrics and Gynecology, Mahatma Gandhi Medical College and Research Institute, Pondicherry, Tamil Nadu, India, *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 2014.
68. Camacho Terceros Luis Alberto, Berzaín Rodríguez Mary Carmen, Una mirada clínica al diagnóstico de preeclampsia, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia, *Rev Cient Cienc Med* 2015; 18(1): 50-55
69. Koopman MG, Krediet RT, Koomen GCM, Strackee J, Arisz L. Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of protein:creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:9-14.
70. Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, Jaekle RK, Fontenot MT, Dotson T et al. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:264-8.
71. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Charoenvidhya D, Uerpairojkit B, Tolosa J. Random urinary protein-to-creatinine ratio for prediction of significant proteinuria in women with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;16:275-9.
72. Jaschevatzky OE, Rosenberg RP, Shalit A, Zonder HB, Grunstein S. Protein/creatinine ratio in random urine specimens for quantization of proteinuria in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1990;75:604-6.

73. Sangappa Virupaxappa Kashinakunti, Manjula Rangappa, Gurupadappa Shantappa Kallaganada and Kavita Hiremath Correlation of Spot Urine Protein:Creatinine Ratio with 24-hour Urinary Protein in Preeclampsia: A Cross Sectional Study *British Journal of Medicine & Medical Research* 5(12): 1571-1579, 2015
74. Amar Bhide, Ritu Rana, Mrugaya Dhavilkar, Montserrat Amodio-Hernandez, Deepika Deshpande and Vedrana Caric The value of the urinary protein:creatinine ratio for the detection of significant proteinuria in women with suspected preeclampsia *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* Volume 94, Issue 5, pages 542–546, May 2015
75. Mai Nishimura, Ayaka Nakashima, Takuya Kushimoto, Mayako Goto, Susumu Yoshida, Osamu Sato, Kayoko Shikado, Kazuhide Ogita, Increased Spot Urinary Protein-to-Creatinine Ratio Can Be a Useful Predictor of Preeclampsia *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2015, 5, 808-812
76. Héctor Rodríguez Barboza, Ricardo Shimajuko Bautista, Ronald Uriol Valverde, Herminia Rodríguez Lázaro, Miguel Vera Quipuzco RELACION PROTEINA CREATININA EN ORINA PARA EL DIAGNOSTICO DE PREECLAMPSIA *Revista médica de Trujillo* Vol. 11, núm. 2 (2015)
77. Marshall D. Lindheimer, MD, and David Kanter, MD, Interpreting Abnormal Proteinuria in Pregnancy, The Need for a More Pathophysiological Approach, *ACOG*, VOL. 115, NO. 2, PART 1, FEBRUARY 2010
78. Rosanne J. Turner, Kitty W. M. Bloemenkamp, Marlies E. Penning, Jan Anthonie Bruijn, Hans J. Baelde From Glomerular Endothelium to Podocyte Pathobiology in Preeclampsia: a Paradigm Shift *Current Hypertension Reports* July 2015, 17:54
79. Yuping Wang, Yang Gu, Susan Loyd, Xiuyue Jia, Lynn J. Groome Increased urinary levels of podocyte glycoproteins, matrix metallopeptidases, inflammatory cytokines, and kidney injury biomarkers in women with preeclampsia *American Journal of Physiology - Renal Physiology* Published 14 October 2015.
80. Rios DR, Alpoim PN, Godoi LC, Perucci LO, de Sousa LP, Gomes KB, Dusse LM, Increased Levels of sENG and sVCAM-1 and Decreased Levels of VEGF in Severe Preeclampsia, *American Journal Hypertension*, 2015.
81. M C Honigberg, D E Cantonwine, A M Thomas, K-H Lim, S I Parry and T F McElrath Analysis of changes in maternal circulating angiogenic factors throughout pregnancy for the prediction of preeclampsia *Journal of Perinatology* , (19 November 2015)
82. Gustavo Lacerda da Silva Caestinia, Bruna Patrícia Noronha Reisa, Dimitrios Labrea, Felipe Fernando Silveira Fuentesaa, Francisco Lázaro Pereira Sousaa, Leonardo Carbone Wenzela, Pedro Luiz Spinelli Coelhoa, Wittaya

- Chanwangyenb, Stephanie Ospina Prietob, Diana Maria Morales Prietob, Udo Rudolf Markertb, Nelson Sassc, The role of placenta growth factor as predictor of preeclampsia Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health Volume 5, Issue 1, January 2015, Pages 88–89
83. Carolin Kienast, Walter Moya, Oswaldo Rodriguez, Alfredo Jijón & Annegret Geipel, Predictive value of angiogenic factors, clinical risk factors and uterine artery Doppler for pre-eclampsia and fetal growth restriction in second and third trimester pregnancies in an Ecuadorian population The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 24 de febrero 2015.
 84. H. Stepan, I. Herraiz, D. Schlembach, S. Verlohren, S. Brennecke, F. Chantraine, E. Klein, O. Lapaire, E. Llurba, A. Ramoni, M. Vatish, D. Wertaschnigg and A. Galindo, Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45: 241–246.
 85. Mariana Widmera, Cristina B. Cuestab, Khalid Khanc, A. Metin Gülmezoglua, S. Ananth Karumanchid, Marshall D. Lindheimere, Accuracy of angiogenic biomarkers for predicting preeclampsia: An observational study, Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health Volume 5, Issue 1, January 2015, Pages 50
 86. Ignacio Herraiz, Elisa Simón, Paula Isabel Gómez-Arriaga, José Manuel Martínez-Moratalla, Antonio García-Burguillo, Elena Ana López Jiménez and Alberto Galindo Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration Int. J. Mol. Sci. 2015, 16(8), 19009-19026
 87. A. Khalil¹, R. Garcia-Mandujano, N. Maiz, M. Elkhaouli, and K. H. Nicolaides Longitudinal changes in uterine artery Doppler and blood pressure and risk of pre-eclampsia Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Volume 43, Issue 5, pages 541–547, May 2014
 88. S Campbell, D.R Griffin, J.M Pearce, J Diaz-Recasens¹, T.E Cohen-Overbeek, K Willson, M.J Teague NEW DOPPLER TECHNIQUE FOR ASSESSING UTEROPLACENTAL BLOOD FLOW The Lancet Volume 321, Issue 8326, 26 March 1983, Pages 675–677
 89. Ebony B. Carter, MD, MPH[†], Katherine Goetzinger, MD, MSCI, Methodius G. Tuuli, MD, MPH, Linda Odibo, BSc, RN, MN, Alison G. Cahill, MD, MSCI, George A. Macones, MD, MSCE and Anthony O. Odibo, MD, MSCE Evaluating the Optimal Definition of Abnormal First-Trimester Uterine Artery Doppler Parameters to Predict Adverse Pregnancy Outcomes JUM July 1, 2015 vol. 34 no. 7 1265-1269

90. Asma Khalil, Sophie Bowe, Basky Thilaganathan, Dimuthu Vinayagam, Elena Mantovani Measurements of arterial stiffness and uterine artery Doppler for the prediction of preeclampsia in women presenting with gestational hypertension Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health Volume 5, Issue 3, July 2015, Pages 233–234
91. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Tuohey L, Parry LJ, Senadheera S, Illanes SE, Kaitu'u-Lino T'uJ, Tong S, Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: Effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin secretion, and endothelial dysfunction, American Journal of Obstetrics and Gynecology (2016), doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.019.
92. World Health Organization. Trends in maternal mortality: 1990 to 2013. Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, the World Bank and the United Nations Population Division. Geneva: WHO; 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112682/2/9789241507226_eng.pdf
93. Karolinski A, Mercer R, Micone P, Ocampo C, Salgado P, Szulik D, et al. Modelo para abordar integralmente la mortalidad materna y la morbilidad materna grave. Rev Panam Salud Publica. 2015;37(4/5):351–9.
94. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications: the WHO near-miss approach for maternal health. WHO guide. Geneva: WHO; 2011. Disponible en:<http://www.who.int/reproductivehealth>.
95. World Health Organization Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia 2014.
96. INEC, <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/vdatos/2014>
97. MSP, <http://www.hgoia.gob.ec/index.php/transparencia/estadisticas/137-estadisticasinforme2013>
98. Sakineh Moaid Mohseni; M.D., Ph.D. 1, Nafiseh Moez; M.D.2, Mohammad Mehdi Naghizadeh; M.Sc.3, Maryam Abbasi; M.D.2, Zohreh khodashenas; M.D Correlation of Random Urinary Protein to Creatinine Ratio in 24-Hour Urine Samples of Pregnant Women with Preeclampsia, Journal of Family and Reproductive Health, Vol. 7, No. 2, June 2013
99. Jung-Hwa Park, Dawn Chung, Hee-Young Cho, Young-Han Kim, Ga-Hyun Son, Yong-Won Park, Ja-Young Kwon, RANDOM URINE PROTEIN/CREATININE RATIO READILY PREDICTS PROTEINURIA IN PREECLAMPSIA, Obstet Gynecol Sci 2013;56(1):8-14

100. Thomas J. CADE, Stacey A. GILBERT, Alex POLYAKOV and Anne HOTCHIN, The accuracy of spot urinary protein-to-creatinine ratio in confirming proteinuria in pre-eclampsia, Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2012; 52: 179–182
101. Moreno L., Cano F., García H. Epidemiología Clínica; Interamericana 2ª ed. México 1994. Pg. 160
102. World Health Organization, informed consent format 2015;93:186–198H
103. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. Am J Obstet Gynecol 1994;170:137-41.
104. Dwyer BK, Gorman M, Carroll IR, Druzin M. Urinalysis vs. urine protein-creatinine ratio to predict significant proteinuria in pregnancy. J Perinatol 2008;28:461-7.
105. Nuria Montero,, M. José Soler, M. José Pascual, Clara Barrios, Eva Márquez, Eva Rodríguez, Ali Berrada, Marta Riera, Lluís Coca, M. Antonia Orfila, Julio Pascual Correlación entre el cociente proteína/creatinina en orina esporádica y las proteínas en orina de 24 horas, Nefrología 2012;32(4):494-501
106. A Tejedor a, M Usandizaga, Cociente proteínas/creatinina en muestra de orina para la estimación de proteinuria en gestantes con sospecha de preeclampsia Prog Obstet Ginecol. 2005;48(7):333-7
107. Roberto Xavier Calix, MD, Ochsner Clinic Foundation, New Orleans, LA Christopher Zenon Rodrigue Jr, MD, Katherine L. Weyer, MD, Adriana Dornelles, PhD, MPH, and Sherri Anne Longo, MD, Protein–Creatinine Ratio for the Diagnosis of Preeclampsia Same Cutoff Value for Everyone?, Green Journal May 2015 - Volume 125 - Issue 5 pp: 1031-1278
108. Ministerio de Salud Publica, Trastornos hipertensivos del embarazo, guia de practica clinica, actualizacion 2015
109. Cole 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

110. R K Morris, R D Riley, M Doug, J J Deeks, and M D Kilby, Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis *BMJ*. 2012; 345: e4342.

ANEXOS

ANEXO I: CALCULO DE LA MUESTRA

Cuadro 10-6. Tamaño de la muestra en estudios de sensibilidad y especificidad de una prueba de diagnóstico

<i>Proporción esperada (%)</i>	<i>Tamaño de la muestra</i>		
	$p \pm 0.025$	$p \pm 0.05$	$p \pm 0.10$
0.95	291	76	18
0.90	552	114	35
0.85	782	204	49
0.80	981	256	62
0.75	1 150	300	72
0.70	1 288	336	81
0.65	1 422	364	88
0.60	1 472	384	92
0.55	1 518	396	95
0.50	1 562	400	96
0.45	1 518	396	95
0.40	1 472	384	92
0.35	1 422	364	88
0.30	1 288	336	81
0.25	1 150	300	72
0.20	981	256	62
0.15	782	204	49
0.10	552	144	35
0.05	291	76	18

- Tomado de: Moreno L., Cano F., García H. Epidemiología Clínica;

Interamericana 2ª ed. México 1994. Pg. 160 ⁽¹⁰¹⁾



ANEXO III

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

CONSENTIMIENTO INFORMADO¹⁰²

NOMBRE DEL INVESTIGADOR: Dra. Delia Calderón,

Dra. María Janneth Rivadeneira

NOMBRE DE LA ORGANIZACIÓN: Pontificia Universidad Católica del Ecuador

NOMBRE DEL ESTUDIO: VALIDEZ DEL ÍNDICE PROTEÍNA /CREATININA EN COMPARACIÓN CON PROTEINURIA DE 24 HORAS PARA DIAGNOSTICO DE PRE- ECLAMPSIA, EN MUJERES EMBARAZADAS MAYORES DE 20 SEMANAS DE GESTACION CON TRASTORNO HIPERTENSIVO DEL EMBARAZO EN EL HOSPITAL GINECO - OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA. QUITO DE SEPTIEMBRE DE 2015 A FEBRERO DE 2016.

Somos las Dras. Delia Calderón y María Janneth Rivadeneira, estudiantes del postgrado de ginecología y obstetricia de la PUCE, estamos realizando una investigación acerca del diagnóstico para preeclampsia una patología frecuente que complica los embarazos de forma pasajera o permanente. Le voy a dar información sobre esta patología y la prueba que se requiere para el diagnóstico, por favor si tiene dudas o no entiende alguna palabra hágame saber para aclararle.

El objetivo de nuestra investigación es validar una prueba de laboratorio en orina que nos ayude a ahorrar tiempo en el diagnóstico de preeclampsia para así poder tomar decisiones rápidas y oportunas y poder salvar vidas de la madre y bebe.

Esta investigación lo que requiere en primera instancia es la realización de una entrevista con la paciente, posterior a esto la recolección de orina por 24 horas y por ultimo al siguiente día la recolección de una muestra de orina en frasco estéril de 100ml, se usaran los resultados de laboratorio.

Para participar en esta investigación invitamos a todas las pacientes embarazadas mayor de 20 semanas, que acuden a esta casa de salud en las cuales se sospecha preeclampsia

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en esta institución y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.

Si tiene cualquier pregunta puede hacerlas ahora o más tarde, incluso después de haberse iniciado el estudio. Si desea hacer preguntas más tarde, puede contactar cualquiera de las siguientes personas: Delia Calderón, 0984494496, mail debecavi86@hotmail.com o a María Janneth Rivadeneira, 0995255944, email jannethrva@gmail.com

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he

realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante o Representante:

Firma del Participante _____

Fecha: / /