

**RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE PROTEINURIA EN 12 HORAS VERSUS 24
HORAS PARA ESTABLECER COMPROMISO RENAL EN PREECLAMPSIA**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
CLINICA UNIVERSITARIA COLOMBIA
BOGOTÁ D.C ABRIL 2018**

**RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE PROTEINURIA EN 12 HORAS VERSUS 24
HORAS PARA ESTABLECER COMPROMISO RENAL EN PREECLAMPSIA**

AUTORES

Dr. Mauricio Herrera

Especialista en Medicina Materno Fetal
Coordinador Postgrado Medicina Materno Fetal

Dr. Jaime Arenas

Especialista en Medicina Materno fetal
Coordinador Científico Unidad Medicina Materno Fetal

Dr. José Alberto Muñoz Morales

Ginecólogo Obstetra
Fellow Medicina Materno Fetal
Universidad del Rosario.

Dr. Santiago Vieira Serna

Residente de Ginecología y Obstetricia
Fundación Universitaria Sanitas

Dr. Milcíades Ibáñez Pinilla

Docente Investigador Universidad del Rosario, Unisanitas

Bogotá Abril 2018

**RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE PROTEINURIA EN 12 HORAS VERSUS 24
HORAS PARA ESTABLECER COMPROMISO RENAL EN PREECLAMPSIA**

JOSÉ ALBERTO MUÑOZ MORALES

Trabajo de Grado para obtener el Título de Especialista en Medicina Materno Fetal

Universidad Del Rosario

Tutores temáticos

Dr. Mauricio Herrera

Dr. Jaime Arenas

Tutor Metodológico

Dr. Milciades Ibáñez.

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO - CLINICA UNIVERSITARIA COLOMBIA

BOGOTÁ D.C ABRIL 2018

**RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE PROTEINURIA EN 12 HORAS VERSUS 24
HORAS PARA ESTABLECER COMPROMISO RENAL EN PREECLAMPSIA**

Autor

JOSÉ ALBERTO MUÑOZ MORALES

Médico Cirujano Universidad Del Zulia (Venezuela)

Ginecólogo Obstetra Universidad Del Zulia (Venezuela)

Residente De Subespecialidad Medicina Materno Fetal

Universidad Del Rosario

Email: jamm565@hotmail.com

Instituciones Participantes:

Universidad Del Rosario

Clínica Universitaria Colombia

“La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

Agradecimientos

Agradecer en primer lugar a Dios Todopoderoso por permitirme realizar este sueño, a mi esposa Maryelin quien ha sido mi apoyo para poder alcanzar todas mis metas, mis hijos por ser el motor que me impulsa a llegar más lejos cada día, a mis padres quienes han sido modelo a seguir a lo largo de mi vida, a mis profesores Mauricio Herrera, Jaime Arenas y Milciades Ibáñez por su dedicación en el arte de enseñar, al personal de la Unidad de Medicina Materno Fetal de la Clínica Universitaria Colombia y a las pacientes que colaboraron en este estudio.

Muchas Gracias

Tabla de contenido

	Página
1. Introducción	13
2. Planteamiento del problema.....	14
3. Justificación de la investigación	17
4. Marco Teórico Y Conceptual.....	19
4.1 Preeclampsia.....	19
4.2 Factores de riesgo	19
4.3 Epidemiología	19
4.4 Criterios Diagnósticos	19
4.5 Pruebas predictivas	21
4.6 Proteinuria.....	21
4.6.1 Causas	21
4.6.2 Diagnóstico.....	22
4.7 Estado del arte	23
5. Objetivos	28
6. Metodología de la investigación	29
6.1. Diseño del estudio	29
6.2 Hipótesis	29
6.3 Población diana o blanco.....	29
6.4 Criterios de selección.....	29
6.5 Muestra	30
6.6 Variables	30
6.7 Control de sesgos y errores	35
6.8 Análisis Estadístico.....	35
6.9 Consideraciones Éticas.....	36
7. Aspectos administrativos	38
7.1 Cronograma	39
7.2 Presupuesto	42
8. Resultados	45

9. Discusión 51
10. Conclusión 54
11. Recomendaciones..... 55
12. Bibliografía.....56
13. Anexos60

LISTA DE TABLAS

	Página
TABLA 1. Operacionalización de las variables.....	30
TABLA2 Cronograma del estudio	39
TABLA 3 Presupuesto del estudio.....	42
TABLA 4 Características sociodemográficas de población estudiada.....	46
TABLA 5 Medidas descriptivas de proteinuria 12 horas y 24 horas	47
TABLA 6 Sensibilidad, especificidad y valores predictivos	49

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1 Ilustración pregunta PICO.....	16
FIGURA 2 Algoritmo inclusión de pacientes.....	45
FIGURA 3 Correlación proteinuria 12 horas y 24 horas	48
FIGURA 4 Curva ROC de proteinuria de 12 horas	50

Resumen

Introducción: La pre-eclampsia es un trastorno caracterizado por hipertensión y proteinuria debido a lesión renal la cual se diagnóstica recolectando orinas durante 24 horas siendo positiva $\geq 300\text{mg/dl}$, la importancia del estudio radica en determinar el rendimiento diagnóstico de proteinuria en 12 horas para un valor de $\geq 150\text{mg/dl}$.

Objetivo: Evaluar el rendimiento diagnóstico de lesión renal en pacientes gestantes hipertensas de proteinuria en 12 horas $\geq 150\text{mg/dl}$ y comparar con la proteinuria en 24 horas $\geq 300\text{mg/dl}$.

Método: Estudio de prueba diagnóstica, prospectivo en 105 embarazadas con hipertensión a clasificar, ingresadas en la Clínica Universitaria Colombia Bogotá, durante el período de 01/11/2017-31/03/2018. El rendimiento diagnóstico fue determinado por sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, razón de verosimilitud y predicción con ROC.

Resultados: La cohorte se conformó por 105 mujeres embarazadas hipertensas >20 semanas, la mediana de edad fue $31,8 \pm 6.4$ años. El punto de corte óptimo encontrado para la proteinuria a las 12 horas fue $\geq 145\text{mg/dl}$, mostrando sensibilidad de $81,08\%$ (IC:95% $67,11-95,05\%$), especificidad de $91,18\%$ (IC:95% $83,7-98,6\%$), VPP $83,3\%$ ($69,6-96,9\%$) VPN $89,8\%$ ($82,01-97,7\%$) y RV+ $9,19(4,21-20,04)$, RV- $0,21(0,11-0,41)$, área predictiva bajo la curva de $95,5\%$ (IC 95%: $91,9-99,2\%$ $p<0,001$). Se encontró una correlación directa y fuerte entre los valores numéricos de la proteinuria a las 12 y las 24 horas ($r_s=0,854$, $p<0,001$).

Conclusión: El punto de corte óptimo $\geq 145\text{mg/dl}$ para proteinuria durante 12 horas tiene un alto rendimiento diagnóstico y es de gran utilidad dado su alto valor predictivo de lesión renal en gestantes hipertensas y recomendamos su aplicación para obtener un diagnóstico más rápido.

Summary

Introduction: Pre-eclampsia is a disorder characterized by hypertension and proteinuria due to kidney injury which is diagnosed by collecting urine for 24 hours and being positive $\geq 300\text{mg/dl}$, the importance of the study lies in determining the diagnostic yield of proteinuria in 12 hours for a value of $\geq 150\text{mg/dl}$.

Objective: To evaluate the diagnostic performance of renal lesion in hypertensive pregnant patients with proteinuria in 12 hours $\geq 150\text{mg/dl}$ and to compare with proteinuria in 24 hours $\geq 300\text{mg/dl}$.

Method: Diagnostic, prospective study in 105 pregnant women with hypertension to be classified, admitted to the Bogotá Bogotá University Clinic, during the period of 01/11/2017-31/03/018. The diagnostic performance was determined by sensitivity, specificity, PPV, NPV, likelihood ratio and prediction with ROC.

Results: The cohort was composed of 105 pregnant women with hypertensive >20 weeks, the median age was 31.8 ± 6.4 years. The optimal cut-off point found for proteinuria at 12 hours was $\geq 145\text{mg/dl}$, showing sensitivity of 81.08% (95% CI 67.11-95.05%), 91.18% specificity (95% CI 83,7-98.6%), PPV 83.3% (69.6-96.9%) NPV 89.8% (82.01-97.7%) and LR + 9.19 (4.21-20,04), LR- 0.21(0.11-0.41), predictive area under the curve 95.5% (95% CI: 91.9-99.2% $p < 0.001$). A direct and strong correlation was found between the numerical values of proteinuria at 12 and 24 hours ($r_s = 0.854$, $p < 0.001$).

Conclusion: The optimal cut-off point $\geq 145\text{mg/dl}$ for proteinuria during 12 hours has a high diagnostic yield and is very useful given its high predictive value of renal injury in hypertensive pregnant women and we recommend its application to obtain a faster diagnosis.

1. Introducción

La pre-eclampsia constituye un problema de salud pública que afecta de 2- 8 % de todos los embarazos, generando esto un pobre resultado en la salud materna, fetal y neonatal¹.

La preeclampsia se diagnóstica cuando se desarrolla en una mujer embarazada: Presión arterial ≥ 140 mm Hg sistólica o ≥ 90 mm Hg diastólica en dos lecturas separadas tomadas al menos cuatro a seis horas de diferencia después de 20 semanas de gestación con presión arterial previamente normal más Proteinuria ≥ 0.3 gramos (300 mg) o más de proteína en una muestra de orina de 24 horas o una relación de proteína urinaria a creatinina ≥ 0.3 ².

La recolección de orina de 24 horas para la proteína total sigue siendo la prueba de oro en la evaluación de la proteinuria en la preeclampsia. Es el medio más preciso de cuantificación de proteinuria y permitirá la determinación de la función renal medida por el aclaramiento de creatinina. Sin embargo, la recolección de orina de 24 horas está sujeta a errores de recolección y de laboratorio. Es lento e incómodo para el paciente. Además, la colección obviamente tarda 24 horas en completarse, lo que lleva a un retraso en el diagnóstico³.

La recolección de orina en intervalos cronometrados más cortos han sido defendidas recientemente y se ha demostrado que una recolección de orina en 12 horas puede sustituir la recolección de orina en 24 horas sin poner en peligro la precisión³.

Un meta análisis de una revisión sistémica reciente⁴ ha indicado que el potencial predictivo de la proteinuria calculada de una recolección de orina de 12 horas se compara favorablemente con aquel obtenido de una recolección de orina durante 24 horas en mujeres con sospecha de preeclampsia con limitaciones en el número de la muestra de los estudios reportados

En Colombia existe una “ausencia de información” sobre el rendimiento diagnóstico de la proteinuria en 12 horas en gestantes hipertensas para establecer compromiso renal.

La importancia de este estudio está en lograr determinar el buen rendimiento diagnóstico de la proteinuria en 12 horas para establecer diagnóstico de lesión renal en pacientes gestantes hipertensas y poder activar el protocolo de tratamiento de preeclampsia de forma más rápida en los casos positivos y disminuir los tiempos y costos de estancia en los casos negativos.

2. Planteamiento del problema

En el mundo se producen aproximadamente 830 muertes al día de mujeres por causas relacionadas con el embarazo y el parto; para el 2015 la tasa de mortalidad en países desarrollados fue de 12 por 100.000 nacidos vivos mientras que en países en vía de desarrollo fue de 239 por 100.000 nacidos vivos¹; según datos de la Organización mundial de la salud en Latinoamérica la tasa de mortalidad materna varía entre 10 a 199 muertes por cada 100.000 nacidos, de las cuales 12% son por trastornos hipertensivos y en especial por eclampsia⁵.

Los trastornos hipertensivos asociados al embarazo hacen parte de las tres condiciones que más tasas de morbilidad y mortalidad dejan en las mujeres embarazadas de estos trastornos.⁶

Según la OMS el 16% de todas las muertes maternas son debidas a trastornos hipertensivos del embarazo en países desarrollados y más del 50% de los fallecimientos eran evitables⁶⁻⁸. En Colombia para el año 2014 la tasa de mortalidad materna fue de 54.7 por 100.000 nacidos vivos y se calcula que cerca del 35% están asociadas a trastornos hipertensivos del embarazo⁸⁻⁹. En Bogotá los trastornos hipertensivos asociados al embarazo constituyen la segunda causa de mortalidad materna, después de la hemorragia postparto, para el 2012 el 12,2% de las muertes maternas correspondieron a preeclampsia-eclampsia y para el año 2013 el 25% de las muertes correspondieron a trastornos hipertensivos⁹.

Recientemente un Grupo de Trabajo del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos sobre la hipertensión en el embarazo estableció que, si hay otros hallazgos sugestivos de la afectación de órganos finales (trombocitopenia, transaminasas hepáticas elevadas, insuficiencia renal, edema o síntomas neurológicos de aparición reciente), no era necesario el requisito de proteinuria para el diagnóstico de la preeclampsia.¹ Sin embargo, en ausencia de estas características severas, la cuantificación de proteínas urinarias sigue siendo un paso de diagnóstico para la evaluación de la hipertensión durante el embarazo.

La proteína de la orina se puede cuantificar usando una recolección en 24-horas de orina o la relación proteína a creatinina en una sola muestra de orina. Varios estudios han investigado la relación proteína a creatinina como una prueba rápida para obviar la necesidad de una recogida de orina de 24 horas.⁴⁻¹⁸ Aunque los datos demuestran que los valores extremadamente altos o bajos de relación proteinuria - creatinuria pueden ser un sustituto de la recolección de orina de 24 horas,^{12,18} hay circunstancias clínicas que todavía pueden requerir una recolección de orina de 24 horas.

El estándar de oro para la medición de proteína urinaria, hasta la fecha, es la medida la proteína medida en orina recolectada por 24 horas.²⁰ La razón detrás de las 24 horas es que en las pacientes preeclámpicas, la fluctuación de la pérdida de proteína en la orina varía significativamente en un período de 24 horas y una recolección de menos de esta duración puede no reflejar con exactitud la cantidad real de la pérdida diaria de proteínas. Pero incluso con este método, hay un inconveniente importante, ya que requiere demasiado tiempo y es engorroso para el paciente, lo cual conduce a una mala adherencia al proceso de recolección.²¹ Además, la estimación de la proteína de orina de 24 horas puede ser incorrecta debido a una recolección incorrecta, mezcla inadecuada o derrame, y también retrasa el diagnóstico, y por lo tanto el tratamiento.

Se están realizando esfuerzos para encontrar el período de tiempo más corto y confiable para la recolección de orina. Hay algunos estudios disponibles que muestren la correlación entre los valores proteínas de orina recolectada por 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas y 24 horas en pacientes con preeclampsia.²⁶⁻²⁸

En la presente propuesta considera evaluar la utilidad diagnóstica de una orina de 12 horas en comparación con una recogida de orina de 24 horas para el diagnóstico de proteinuria en mujeres embarazadas con sospecha de preeclampsia. El punto de corte para proteinuria, basado en los datos disponibles, será de 150 mg/dl por 12 horas de recolección, el cual está asociado con un 99% de especificidad y un 92% sensibilidad según una revisión sistémica reciente.⁴

Pregunta de investigación

Cuál es el rendimiento diagnóstico de la proteinuria a las 12 horas mayor 150 mg en comparación con la proteinuria en orina a las 24 horas para el diagnóstico de preeclampsia, en pacientes con trastornos hipertensivos en una institución de cuarto nivel en Colombia

Figura 1. Ilustración pregunta PICO

Población	Intervención (prueba dx)	Comparación	Outcomes
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes con trastornos hipertensivos	<ul style="list-style-type: none">• Proteinuria a las 12 hora mayor 150 mg	<ul style="list-style-type: none">• Proteinuria en orina a las 24 horas mayor de 300 mg	<ul style="list-style-type: none">• Diagnóstico de preeclampsia

3. Justificación de la investigación

La enfermedad hipertensiva sigue siendo una fuente de morbilidad relacionada con el embarazo. De hecho, la preeclampsia es una complicación grave del embarazo cuya frecuencia es variable pero apreciable, entre el 3-5% de los embarazos ²⁹ y resulta en la mortalidad materna, fetal o neonatal y la morbilidad substancial.

El diagnóstico diferencial entre la preeclampsia y la hipertensión gestacional depende en parte de la cuantificación de la proteinuria. Un documento reciente del Grupo de Trabajo sobre hipertensión en el embarazo del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos no recomienda el uso de la cuantificación de tiras reactivas de las proteínas de orina.¹ Otras metodologías de cuantificación rápida, como la relación de proteinuria creatinuria son útiles en ciertas circunstancias, como descartar (en lugar de diagnosticar) una proteinuria significativa.^{12,19} Así, la recolección de orina de 24 horas para las proteínas es aún clínicamente relevante y requerida para algunos pacientes.

Un meta análisis de una revisión sistemática reciente⁴ ha indicado que el potencial predictivo de la proteinuria calculada de una recolección de orina de 12 horas se compara favorablemente con aquel obtenido de una recolección de orina por 24 horas en mujeres con sospecha de preeclampsia y tiene la ventaja de conveniencia y eficacia clínica mejorada.

En Colombia existe una “ausencia de información” sobre la utilidad diagnóstica del uso de la recolección de orina de 12 horas y de 24 horas para determinar proteinuria como evidencia diagnóstica de preeclampsia. Es un hecho conocido que las características demográficas de las pacientes y los costos de la atención hospitalaria en Colombia son significativamente distintas a los Estados Unidos, India e Irán, países donde se han realizado la mayoría de los estudios previos.

Es necesario realizar esta investigación ya que aportara información científica relevante a la comunidad médica para realizar un diagnóstico más rápido de lesión renal en pacientes gestantes hipertensas teniendo un alto impacto en la atención de la patología y en los tiempos de estancia hospitalaria.

3.1 Viabilidad de la investigación

El estudio propuesto fue viable debido a las siguientes razones:

1. La investigación fue realizada en un centro hospitalario que posee infraestructura tecnológica y personal capacitado para ejecutar las técnicas necesarias y el registro de información necesaria.
2. El centro hospitalario de investigación tuvo una afluencia significativa de pacientes embarazadas lo que garantizó un número adecuado de sujetos de estudio que cumplieron con los requerimientos estadísticos en el tiempo establecido.
3. Se contó con el apoyo administrativo y presupuestario de la institución donde se realizó la investigación.
4. De esta manera, este estudio fue viable ya que: los instrumentos y la muestra de sujetos necesarios para estudiar el problema fueron accesibles, se dispuso de recursos humanos, económicos y materiales suficientes, se tuvo apoyo administrativo, orientaciones y cooperación para la ejecución del trabajo, fue factible realizar el trabajo en el tiempo previsto, y finalmente, la metodología a seguir fue adecuada para dar respuesta al problema.

4. Marco teórico y conceptual

4.1 Preeclampsia

La pre-eclampsia es un trastorno del embarazo caracterizado por el inicio de la presión arterial alta y a menudo una cantidad significativa de proteína en la orina.^{1,30} La condición comienza después de 20 semanas de embarazo.^{1,31} En la enfermedad grave puede haber ruptura de los glóbulos rojos, bajo recuento de plaquetas, deterioro de la función hepática, disfunción renal, edema, dificultad para respirar debido al líquido en los pulmones o trastornos visuales.³¹ La preeclampsia aumenta el riesgo de malos resultados tanto para la madre como para el bebé.³² Si no se trata, puede dar lugar a convulsiones en ese momento se conoce como eclampsia.³¹

4.2 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para la preeclampsia incluyen obesidad, hipertensión previa, edad avanzada y diabetes mellitus.^{31,32} También es más frecuente en el primer embarazo de una mujer y si es gemelar.³¹ El mecanismo subyacente implica la invasión trofoblástica anómala, con una respuesta inflamatoria y daño endotelial. La mayoría de los casos se diagnostican antes del parto. Raramente, la preeclampsia puede comenzar en el período posterior al parto.¹ Mientras que históricamente tanto la presión arterial alta y proteínas en la orina fueron necesarios para hacer el diagnóstico, algunas definiciones también incluyen aquellos con hipertensión y cualquier disfunción de órganos asociados.^{32,33} La presión arterial se define como alta cuando es mayor de 140 mmHg sistólica o 90 mmHg diastólica en dos tomas separadas por 4 horas, en una mujer después de veinte semanas de embarazo.³¹ la tensión arterial se toma rutinariamente durante el cuidado prenatal.²

4.3 Epidemiología

La preeclampsia afecta a 2-8% de los embarazos en todo el mundo.³² Los trastornos hipertensivos del embarazo (que incluyen la preeclampsia) son una de las causas más comunes de muerte debido al embarazo.^{34,35} La preeclampsia ocurre generalmente después de 32 semanas; Sin embargo, si ocurre antes se asocia con peores resultados.³⁵ Las mujeres que han tenido pre-eclampsia están en mayor riesgo de enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular más tarde en la vida.³⁴

4.4 Criterios diagnósticos

La preeclampsia se diagnostica cuando se desarrolla una mujer embarazada:²

- Presión arterial ≥ 140 mm Hg sistólica o ≥ 90 mm Hg diastólica en dos lecturas separadas tomadas al menos cuatro a seis horas de diferencia después de 20 semanas de gestación en un individuo con presión arterial previamente normal.
- En una mujer con hipertensión esencial que comienza antes de las 20 semanas de edad gestacional, los criterios diagnósticos son: un aumento de la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 30 mmHg o un aumento de la presión arterial diastólica (PAD) ≥ 15 mmHg.
- Proteinuria ≥ 0.3 gramos (300 mg) o más de proteína en una muestra de orina de 24 horas o una relación de proteína urinaria a creatinina ≥ 0.3 o una lectura de la tira reactiva de orina de 1+ o mayor, esta última solo cuando los otros métodos no están disponibles.¹⁻³³

La sospecha de preeclampsia debe mantenerse en cualquier embarazo complicado por presión arterial elevada, incluso en ausencia de proteinuria. El 10% de los individuos con otros signos y síntomas de preeclampsia y el 20% de los individuos diagnosticados con eclampsia no muestran evidencia de proteinuria.³⁴ En ausencia de proteinuria, la presencia de hipertensión de nueva aparición (presión arterial elevada) y el inicio de uno o más de los siguientes son sugerentes del diagnóstico de preeclampsia:^{1,33}

- Evidencia de disfunción renal (oliguria $< 0,5$ cc/kg/h, niveles elevados de creatinina)
- Función hepática alterada (observada mediante pruebas de la función hepática)
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100.000 / microlitro)
- Edema pulmonar
- Trastornos cerebrales o visuales

La preeclampsia es un trastorno progresivo y estos signos de disfunción orgánica son indicativos de una preeclampsia grave. Una presión arterial sistólica ≥ 160 o una presión arterial diastólica ≥ 110 y.³³ Clínicamente, los individuos con preeclampsia severa también pueden presentar dolor abdominal epigástrico / cuadrante superior derecho y cefalea holocraneana que no cede con analgésicos.³³ La preeclampsia grave es un factor de riesgo significativo para la muerte fetal intrauterina. Finalmente, un aumento de la presión arterial basal de 30 mmHg sistólica o diastólica de 15 mm/Hg, si bien no cumple los criterios absolutos de 140/90, debe ser tomado en cuenta aunque no se considere diagnóstico.

4.5 Pruebas predictivas

Ha habido muchas evaluaciones de las pruebas destinadas a predecir la preeclampsia, aunque ningún biomarcador único es probable que sea lo suficientemente predictivo de la enfermedad². Las pruebas predictivas que se han evaluado incluyen las relacionadas con la perfusión placentaria, resistencia vascular, disfunción renal, disfunción endotelial y estrés oxidativo. Ejemplos de pruebas notables incluyen:

- Ultrasonografía Doppler de las arterias uterinas para investigar los signos de perfusión placentaria inadecuada. Esta prueba tiene un alto valor predictivo negativo entre aquellos individuos con antecedentes de preeclampsia previa.³³
- Algunos consideran que las elevaciones del ácido úrico sérico (hiperuricemia) "definen" la preeclampsia,³⁴⁻³⁵ aunque se ha encontrado que es un pobre predictor del trastorno.³⁴ Los niveles elevados en la sangre (hiperuricemia) son probables debido a la reducción de la eliminación del ácido úrico secundaria a la función renal deteriorada.
- Las proteínas angiogénicas tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) y las proteínas antiangiogénicas tales como la tirosina quinasa-1 similar a fms (sFlt-1) han demostrado ser prometedoras para el uso clínico potencial en el diagnóstico de preeclampsia.³⁵
- Estudios recientes han demostrado que la búsqueda de podocitos (células especializadas del riñón) en la orina tiene el potencial de ayudar en la predicción de la preeclampsia. Los estudios han demostrado que el hallazgo de podocitos en la orina puede servir como un marcador temprano y una prueba diagnóstica para la preeclampsia.^{36,37}

4.6 Proteinuria

La proteinuria es la presencia de proteínas en exceso en la orina. En personas sanas, la orina contiene muy poca proteína y un exceso es sugestivo de enfermedad. El exceso de proteína en la orina a menudo hace que la orina se espume, aunque la orina espumosa también puede ser causada también por la bilirrubina en la orina (bilirrubinuria), pneumaturia (burbujas de aire en la orina) debido a una fístula o fármacos como el piridío.³⁸

4.6.1 Causas

Hay tres mecanismos causales principales de proteinuria son: (1) enfermedad en el glomérulo, (2) aumento de la cantidad de proteínas en el suero (proteinuria de desbordamiento) y (3) baja

reabsorción en el túbulo proximal (síndrome de Fanconi). La proteinuria también puede ser causada por ciertos agentes biológicos, como bevacizumab (Avastin) utilizado en el tratamiento del cáncer. La ingesta excesiva de líquidos (beber más de 4 litros de agua por día es otra causa).³⁹

También la administración de leptina a ratas Sprague Dawley normotensas durante el embarazo aumenta significativamente la excreción urinaria de proteínas.⁴⁰

La proteinuria puede ser un signo de daño renal (riñón). Dado que las proteínas del suero se reabsorben fácilmente a partir de la orina, la presencia de exceso de proteína indica ya sea una insuficiencia de absorción o filtración deteriorada. Las personas con diabetes pueden tener nefronas dañadas y desarrollar proteinuria³⁸. Una causa común de proteinuria es la diabetes, y en cualquier persona con proteinuria y diabetes, la causa de la proteinuria subyacente debe separarse en dos categorías: proteinuria diabética versus el resto de las causas.³⁸

Con proteinuria severa, puede desarrollarse hipoproteinemias general, lo que resulta en una disminución de la presión oncótica. Los síntomas de disminución de la presión oncótica pueden incluir ascitis, edema e hidrotórax.

Condiciones con proteinuria como signo: La proteinuria es una característica de la pre-eclampsia y eclampsia, pero también de otras condiciones que incluyen numerosas patologías renales, hematológicas, metabólicas, autoinmunes, infecciosas, tóxicas y medicamentosas.⁴¹

4.6.2 Diagnóstico

Convencionalmente, la proteinuria se diagnostica con una prueba simple de tira reactiva, aunque es posible que la prueba dé una falsa lectura negativa, incluso con proteinuria de alcance nefrótico si la orina está diluida.⁴¹ Falsos negativos también pueden ocurrir si la proteína en la orina se compone principalmente de globulinas o proteínas Bence Jones porque el reactivo en las tiras reactivas, el azul de bromofenol, es muy específico para la albúmina.⁴¹ Tradicionalmente, las pruebas de la proteína de tira reactiva se cuantifican midiendo la cantidad total de proteína en orina de 24 horas y las globulinas anormales por electroforesis proteica.⁴¹

Más recientemente, la tecnología desarrollada detecta la albúmina sérica humana mediante el uso de cristales líquidos. La presencia de moléculas de albúmina sérica humana interrumpe los cristales líquidos colocados sobre láminas recubiertas de albúmina sérica humana, produciendo de este modo señales ópticas brillantes que son fácilmente distinguibles. Usando este ensayo, se pueden detectar concentraciones de albúmina sérica humana tan bajas como 15 µg / mL.⁴²

Alternativamente, la concentración de proteína en la orina puede compararse con el nivel de creatinina en una muestra de orina puntual. Esto se denomina relación proteína / creatinina. Se ha considerado que la proporción proteína / creatinina es una mejor prueba que la medida de la proteína urinaria de 24 horas para enfermedades renales.⁴³ La proteinuria se define como una relación proteína / creatinina superior a 45 mg / mmol (que es equivalente a una relación albúmina / creatinina superior a 30 mg / mmol o aproximadamente 300 mg / g) con niveles muy altos de proteinuria con una proporción superior a 100 mg / mmol.⁴³ Las mediciones con tiras reactivas a proteína urinaria no deben confundirse con la cantidad de proteína detectada en una prueba de microalbuminuria que indica los valores de proteína para la orina en mg / día frente a los valores proteína en mg / dl. Es decir, hay un nivel basal de proteinuria que puede ocurrir por debajo de 30 mg / día que se considera no patológico. Los valores entre 30-300 mg / día se denominan microalbuminuria que se considera patológica.⁴⁴ Los valores de laboratorio de la proteína de orina para la microalbúmina de mayores de 30 mg / día corresponden a un nivel de detección dentro del rango de "trazas" a "+1" de un ensayo de proteína con tiras reactivas. Por lo tanto, la indicación positiva de cualquier proteína detectada con tiras reactivas medidoras de proteínas de orina evita cualquier necesidad de realizar una prueba de microalbúmina en la orina ya que el límite superior para la microalbuminuria ya se ha superado.

4.7. Estado del arte

En un trabajo pionero publicado 1999, Rinehart et al.²³ determinaron si una recolección de orina de menor de 24 horas de duración determinaba con precisión el nivel de proteinuria en los pacientes hospitalizados en el Centro Médico de la Universidad de Mississippi que se estaban evaluando por sospecha de preeclampsia. Los pacientes ingresados se sometieron a dos recolecciones consecutivas de 12 horas de orina. Cada recolección se analizó para la proteína total, calcio total, volumen total y creatinina en orina. Se obtuvo un valor concurrente de la creatinina sérica. Se calcularon la relación proteína: creatinina, relación calcio: creatinina y aclaramiento de creatinina. Se evaluaron la correlación de Pearson, sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos. Un total de 25 pacientes (86%) fueron preeclámpicas. La proteína total, la relación proteína: creatinina y la creatinina sérica se correlacionaron significativamente entre la primera y

segunda recolección de orina. La sensibilidad y especificidad de la recolección de orina de 12 horas fue de 96% y 100%, respectivamente. De esta manera estos autores concluyeron que una recolección de orina de 12 horas describe con precisión la cantidad de proteinuria en las grávidas hospitalizadas que se están evaluando para la preeclampsia²³

Posteriormente, estas conclusiones fueron corroborados y ampliados por evidencia provenientes de otros estudios realizados en los Estados Unidos. Concretamente, en un estudio realizado en dos hospitales de Cincinnati, Estados Unidos²⁴, se evaluó si los valores de proteína total de orina recolectados durante períodos de tiempo aún más breves se correlacionaban con el valor de 24 horas para confirmar el diagnóstico de preeclampsia. La población del estudio incluyó a 65 pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo. La orina de los pacientes se recogió durante 24 horas, pero fraccionada en tres recipientes: uno para las primeras 8 horas, otro para las siguientes 4 horas y el tercero para las restantes 12 horas. Se midieron el volumen de orina y los niveles totales de proteína y creatinina en las muestras de 8, 12 y 24 horas. Los resultados de 8 y 12 horas se compararon con los resultados de 24 horas mediante el uso de un análisis de regresión simple. De los 65 pacientes, 20 no tenían proteinuria, 37 tenían proteinuria leve y 8 tenían proteinuria severa. Los resultados de la muestra de 8 horas se correlacionaron con los de la muestra de 24 horas para pacientes con enfermedad leve ($p < 0,001$) y grave ($P = 0,003$). La muestra de 12 horas se correlacionó con la muestra de 24 horas para pacientes sin enfermedad ($p < 0,001$), proteinuria leve ($P < 0,001$) y proteinuria severa ($p = 0,0003$). Los valores de proteína total para las muestras de orina de 8 y 12 horas correlacionaron positivamente con los valores de las muestras de 24 horas para los pacientes con proteinuria y los resultados para las muestras de 12 y 24 horas se correlacionan con los pacientes sin proteinuria.²⁵

Estudios posteriores se focalizaron en determinar el punto de corte del valor de proteína de orina que fuera considerado como proteinuria. Específicamente, en un estudio llevado a cabo en el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Indiana, Indianápolis²³, se determinó si el valor de la proteína total de orina de 12 horas se correlaciona con el valor de 24 horas y evaluaron la proporción aleatoria de proteína: creatinina como predictor de proteinuria significativa mayor o igual a 300 mg / 24 h para el diagnóstico de la preeclampsia. La población del estudio incluyó 15 pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo. La orina de los pacientes se recogió durante 24 horas en 2 alícuotas de 12 horas. Se midieron el volumen de orina,

la proteína total y la creatinina. Se recogieron las micciones iniciales de los pacientes y se les evaluó la proteína de orina y la creatinina presente en forma aleatoria y se calculó la relación proteína/creatinina. La relación proteína/creatinina y los resultados de 12 horas se compararon con los resultados de 24 horas usando un análisis de regresión simple. De los 15 pacientes, 6 no presentaron proteinuria, 5 tuvieron proteinuria leve y 4 tuvieron proteinuria severa (60% con proteinuria significativa). Los resultados de la proteína de 12 horas se correlacionaron con los resultados de 24 horas para los pacientes con enfermedad leve ($p = 0,00007$, primeras 12 horas y $p = 0,012$, segundo 12 horas) y enfermedad grave ($p = 0,014$ y $p = 0,007$). Los resultados en paciente sin enfermedad fueron mixtos: durante las primeras 12 horas hubo una correlación pobre, pero los resultados para las segundas 12 horas se correlacionaron bien. La relación proteína: creatinina tuvo una correlación significativa ($p = 0,02$), utilizando un corte de 0,15, con una especificidad del 50%, una sensibilidad del 100%, un valor predictivo positivo del 75% y un valor predictivo negativo del 100%. Los valores de proteína total para muestras de orina de 12 y 24 horas se correlacionan bien con el diagnóstico de preeclampsia. Una proporción proteína/creatinina de menor o igual 0,15 excluye una proteinuria significativa. Este estudio concluyó que en combinación, estas 2 pruebas pueden permitir un diagnóstico más rápido de la preeclampsia ²³.

Estas conclusiones fueron luego ampliadas por un estudio observacional prospectivo de 90 mujeres que habían sido admitidas con sospecha de preeclampsia en varios centros hospitalarios de Pensilvania, Estados Unidos ²⁰, y cuyo objetivo fue evaluar la precisión de la proteína de orina de 12 horas mayor de 165 mg y la relación proteína: creatinina mayor de 0,15 para predecir una proteína de orina de 24 horas de mayor o igual a 300 mg en pacientes con sospecha de preeclampsia. Se recogieron la proporción de proteína/creatinina y muestras de orina de 12 y 24 horas para cada paciente. Se calcularon las características de la prueba para la identificación de proteína de orina de 24 horas mayor o igual a 300 mg. Una proteína de orina de 12 horas mayor de 165 mg y una relación proteína/creatinina mayor de 0,15 se correlacionaron significativamente con una proteína de orina de 24 horas ≥ 300 mg ($r = 0,99$, $P < 0,001$ y $r = 0,54$, $P < 0,001$). Una proteína de orina de 12 horas mayor de 165 mg tuvo mejor rendimiento que la relación proteína/creatinina como predictor de una proteína de orina de 24 horas mayor o igual a 300 mg (sensibilidad, 96 y 89%, especificidad, 100% y 49%, valor predictivo positivo, 100% y 32%, valor predictivo negativo, 98% y 91%, respectivamente). En este estudio ²¹ se concluyó que la alta correlación de una proteína de

orina de 12 horas mayor de 165 mg con una proteína de orina de 24 horas mayor o igual a 300 mg (con el beneficio de un tiempo de evaluación más corto) y el alto valor predictivo negativo de la relación proteína/creatinina sugieren que el uso de ambas pruebas tienen un papel importante en la evaluación y el tratamiento de las mujeres con sospecha de preeclampsia.

Más recientemente, se han realizado varios estudios en países en desarrollo y los cuales tuvieron el propósito no solo de confirmar los hallazgos previos obtenidos en los Estados Unidos sino que también determinar qué factores podían alterar las mediciones de proteína durante el proceso de recolección de orina. En un estudio transversal de 40 mujeres con preeclampsia ($TA \geq 140/90$ mm/Hg), remitidas al Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Imam Khomeiny en Sari (Irán) entre abril de 2005 y septiembre de 2005²⁶, se determinó si el patrón oro de 24 horas de proteína urinaria en pre-eclampsia puede ser sustituido con 8 o 12 horas de proteína urinaria y evaluar el efecto de la ambulación y la inmovilización en la cantidad de excreción de proteínas. Muestras de orina que dieron positivas en por lo menos +1 se recogieron durante 24 horas en varios períodos consecutivos: las primeras 8 horas, las 4 horas siguientes y las 12 horas restantes de orina, en recipientes separados. La correlación entre los grupos se determinó por la correlación de Pearson. Del total de 40 mujeres incluidas inicialmente en este estudio de las cuales 36 completaron la recolección de orina. Un total de 21 tuvieron proteinuria leve, 5 tuvieron proteinuria severa y 10 no tuvieron proteinuria. Hubo una correlación significativa entre los 8 o 12 horas (día) y 12 horas (noche) con 24 horas de proteína de orina. Los valores de proteína total de las muestras de 8 y 12 horas (día) y 12 horas (noche) se correlacionaron positivamente con los valores de las muestras de 24 horas en la preeclampsia. De esta manera, los autores de este estudio concluyeron que una recolección de orina por 8 y 12 horas podrían sustituir a la recolección de orina de 24 horas en mujeres con preeclampsia como un método más simple, más rápido y más barato para el diagnóstico de la preeclampsia. Por otro lado, establecieron que la ambulación y la inmovilización en pacientes preeclampticas no tienen ningún efecto sobre la excreción de proteínas.²⁷

En un estudio reciente realizado en la India se tuvo como objetivo de investigación encontrar el período de tiempo más corto y confiable de la recolección de orina para la determinación de la proteinuria²⁸. Concretamente, se llevó a cabo un estudio prospectivo en 125 mujeres embarazadas con preeclampsia después de 20 semanas de gestación con albuminuria mayor de +1 utilizando

tiras reactivas. La orina se recogió en cinco intervalos de tiempo diferentes en envases de colores y etiquetados con la ayuda del personal de enfermería. El tiempo total de recolección fue de 24 horas. Se midió la proteína de orina total de orina recolectada por 2, 4, 8 y 12 horas y se comparó con la recolección de 24 horas. Los datos se analizaron utilizando el coeficiente de correlación de Pearson. Hubo una correlación significativa ($p < 0,01$) de la proteína medida en la recolección de 2, 4, 8 y 12 horas con las mediciones obtenidas en la orina recolectada 24 horas, con coeficiente de correlación de 0,97, 0,97, 0,96 y 0,97, respectivamente. Cuando se escogieron valores de corte diagnóstico de proteinuria de 25 mg, 50 mg, 100 mg y 150 mg de proteína para las recolecciones de orina de 2 horas, 4 horas, 8 horas y 12 horas, respectivamente, los valores de la sensibilidad de la prueba fueron de 92,45%, 95,28%, 91,51% y 96,23% y de la especificidad fueron de 68,42 %, 94,74%, 84,21% y 84,21%, respectivamente. De esta manera, es este estudio se concluyó que la medición de proteínas de orina de dos horas pueden usarse para la evaluación de la proteinuria en la preeclampsia en lugar de la recolección de orina de estándar de 24 horas para el diagnóstico precoz y un mejor cumplimiento del paciente. ²⁸

5. Objetivos

General: Determinar el rendimiento diagnóstico de la proteinuria a las 12 horas ≥ 150 mg/dl en comparación con la proteinuria en orina a las 24 horas (≥ 300 mg/dl) en pacientes con trastornos hipertensivos para el diagnóstico de preeclampsia con compromiso renal en una institución de cuarto nivel en Colombia

Específicos:

- Establecer la sensibilidad y especificidad y valores predictivos de la proteinuria en 12 horas en comparación con la proteinuria en 24 horas para el diagnóstico de preeclampsia.
- Determinar las razones de verosimilitud positivas y negativas de la proteinuria a las 12 horas en comparación con la proteinuria en 24 horas para el diagnóstico de preeclampsia.
- Establecer el punto de corte óptimo de la proteinuria en 12 horas en comparación con la proteinuria en 24 horas para el diagnóstico de preeclampsia.
- Establecer la capacidad diagnóstica de la proteinuria en 12 horas para el diagnóstico de preeclampsia

6. Metodología de la investigación

6.1. Diseño del estudio

Estudio prospectivo de pruebas diagnósticas donde se valoró el rendimiento de la proteinuria en 12 horas en comparación con la de 24 horas para determinar lesión renal en gestantes hipertensas.

6.2 Hipótesis

La proteinuria colectada en 12 horas mayor a 150 mg tiene un alto rendimiento diagnóstico en comparación con la proteinuria a las 24 horas > 300 mg, para el diagnóstico de preeclampsia, en mujeres con trastornos hipertensivos.

6.3 Población diana o blanco

Mujeres mayores de 20 semanas de gestación con trastorno hipertensivo a clasificar que asistieron a la Clínica Universitaria Colombia en el periodo de 01/11/2017 al 31/03/2018.

Población de estudio

Mujeres con más de 20 semanas de gestación, que ingresaron al servicio de urgencias obstétrica con TA $> 140/90$ mm/Hg en la Clínica Universitaria Colombia en el periodo de 01/11/2017 al 31/03/2018.

6.4 Criterios de selección

Criterios de inclusión: Mujeres mayores de 20 semanas de gestación con trastorno hipertensivo asociado al embarazo a clasificar.

Criterios de exclusión: Mujeres que tuvieron lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo 1 y tipo 2, diabetes gestacional, infección del tracto urinario, enfermedad renal preexistente, falla renal aguda, proteinuria gestacional, pacientes que durante el estudio presentaron deterioro de cuadro clínico y tuvieron que finalizar la gestación antes de cumplir las 24 horas, o cualquier otra patología que pudo interferir con la interpretación de los resultados.

6.5 Muestra

Diseño de la muestra

Muestreo no probabilístico de tipo consecutivo o secuencial en el período de tiempo de 01/11/2017 al 31/03/2018.

Marco Muestral

Listado de pacientes que llegaron al servicio de urgencias obstétricas con trastorno hipertensivo asociado al embarazo. Las pacientes aceptadas dentro del estudio firmaron un consentimiento informado. Luego se les elaboró una historia clínica detallada y se les practicó un examen clínico minucioso, así como, se les hizo pruebas diagnósticas pertinentes para preeclampsia que incluyen creatinina, transaminasas, ácido úrico y hemograma completo.

Tamaño De La Muestra

Se evaluó el rendimiento diagnóstico de la proteinuria en 12 horas comparada con 24 horas, se tomó una sensibilidad del 92 % y una especificidad del 99% (7) con una prevalencia del 35% y una precisión del 8,5 % y una confiabilidad del 95 % el tamaño de muestra es de 113 pacientes, con un ajuste de pérdidas del 10% con un total de 126 pacientes, para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el programa epidat 3.1, basados en la fórmula propuesta por Obuchowski⁴⁹

6.6 Variables De Estudio

Prueba diagnóstica para preeclampsia con proteinuria a las 12 horas con un punto de corte de ≥ 150 mg/dl o el punto de corte óptimo que nos dio cómo resultado en el estudio.

Tabla 1 *Definición y operacionalización de variables de estudio*

Nombre	Definición operativa	Unidad de medición	Escala de medición	Tipo de variable	Relación de variables
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el ingreso al estudio	Años.	Discreta.	Cuantitativa	Descriptiva

Paridad	Cantidad de embarazos al momento del ingreso al estudio	Multipara Nulipara	nominal	cualitativa	Descriptiva
Edad gestacional	Cantidad de semanas de gestación al momento del ingreso al estudio	Semanas	Continua	Cuantitativa	Descriptiva
Raza	grupo étnico al que pertenece el paciente	1 Negro. 2 Mulato. 3 Palanquero. 4 Indígena. 5 Mulato. 6 Gitano. 7 Otros.	Nominal.	Cualitativa.	Descriptiva
Escolaridad	Grado de escolaridad del paciente al momento de ingreso en el estudio	1 ninguno 2 primaria. 3 Bachiller. 4 Universitario. 5 Especialización 6. otros	Ordinal.	Cualitativa	Descriptiva
Estrato socioeconómico.	Nivel de social y económico dado por recibo de servicio público	Estrato 1 -6	Ordinal	Cualitativa	Descriptiva
Procedencia.	Ciudad de procedencia.	Ciudades Colombia.	Nominal.	Cualitativa.	Descriptiva

Proteinuria en 12 horas.	Cantidad de proteínas expulsadas por la orina en un período continuo de 12 horas.	Miligramos/decilitros.	continua	Cuantitativa	de estudio (prueba dx)
Proteinuria en 24 horas	Cantidad de proteínas expulsadas por la orina en un período continuo de 24 horas.	Miligramos/decilitros.	continua	Cuantitativa	de estudio (prueba de oro)
Hipertensión crónica.	mayor o igual a 140 mmhg o cuyo valor diastólico sea mayor o igual de 90 mmhg en dos tomas separados por 4 horas antes de la gestación o antes de la semana 20 de gestación.	Presencia o Ausencia	Nominal dicotómica	Cualitativa	confusion
Hipertensión gestacional.	Cifras tensionales cuyo valor sistólico sea mayor o igual a 140 mmhg o cuyo valor diastólico	Presencia o ausencia.	Nominal-dicotómica	Cualitativa.	Dependiente

	<p>sea mayor o igual de 90 mmhg en dos tomas separados por 4 horas; en la semana 20 o después de gestación con proteinuria en 24 horas menor de 300 mg/dl y en ausencia de alteraciones de criterios de severidad por síntomas o laboratorios.</p>				
<p>Preeclampsia no severa</p>	<p>Cifras tensionales cuyo valor sistólico sea mayor o igual a 140 mmhg o cuyo valor diastólico sea mayor o igual de 90 mmhg en dos tomas separado por 4 horas, en la semana 20 o</p>	<p>Presencia o ausencia.</p>	<p>Nominal-dicotómica</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Dependiente</p>

	después de gestación con proteinuria en 24 horas mayor o igual a 300 mg/dl y en ausencia de alteraciones de criterios de severidad por síntomas o laboratorios.				
Preeclampsia severa	Cifras tensionales cuyo valor sistólico sea mayor o igual a 140 mmhg o cuyo valor diastólico sea mayor o igual de 90 mmhg en dos tomas separada por 4 horas, en la semana 20 o después de gestación con proteinuria en 24 horas mayor o igual a 300 mg/dl y con presencia de	Presencia o ausencia	Nominal-dicotómica	Cualitativa	Confusión

	criterios de severidad por síntomas o laboratorios.				
--	--	--	--	--	--

6.7 control de sesgos y errores

Se recogieron muestras de orina por 12 y 24 horas en dos recipientes de boca ancha debidamente identificados. Todos los pacientes fueron atendidos por un personal apropiadamente entrenado para el procedimiento de recolección de la orina. La recolección de la orina comenzó después de descartar la primera muestra y la hora de la micción se registró. En el primer recipiente se recogió la orina de las primeras 12 horas y en el segundo recipiente la orina de las siguientes 12 horas, siendo el período total de recolección de 24 horas.

Se midió el volumen de orina de las primeras 12 horas, y luego se tomarán 12 ml de esta orina como muestra-12 horas. La orina del segundo recipiente se agregó luego al primer recipiente y se registró el volumen total de orina de 24 horas y se tomó 12 ml de esta mezcla como la muestra-24 horas. El contenido de proteínas de las dos muestras de 12 ml se estimó por la técnica de nefelometría, se realizó el procesamiento de la muestra en una máquina de Roche cobas 501 que se encuentra calibrada y se le realiza mantenimiento preventivo cada 6 meses de acuerdo al cronograma o se realiza calibración según lo requiera la misma.

6.8 Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se empleó el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS), versión 24. La estadística descriptiva en variables cualitativas que se usaron fueron mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), y en las cuantitativas con medidas de tendencia central (promedio y medianas) y de dispersión (rango, rango intercuartilico y desviación estándar). Se evaluó la normalidad de los valores de proteinuria a las 12 y 24 horas con la prueba de Shapiro Wilk, se usó para medir la correlación el coeficiente de correlación producto momento de Pearson pero dado que encontramos distribuciones diferentes a normal se utilizó el coeficiente de correlación no-paramétrico de Spearman's a un nivel de significancia del 5% ($p < 0.05$)

Se evaluó el rendimiento diagnóstico de la proteinuria en 12 horas contra la de 24 horas tomado como punto de corte de ≥ 150 mg/dl se utilizó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva, razón de verosimilitud negativa, exactitud total todas estas medidas con IC del 95%. Se evaluó la capacidad predictora de la proteinuria a las 12 horas realizando curva ROC con estimadores no paramétricos.

- (a) Sensibilidad: $(VP/VP+FN)$.
- (b) Especificidad: $(VN/VN+FP)$.
- (c) Valor predictivo positivo: $(VP/VP+FP)$.
- (d) Valor predictivo negativo: $(VN/VN+FN)$.
- (e) Razón de probabilidad positiva: $(\text{Sensibilidad} / 1 - \text{especificidad})$.
- (f) Razón de probabilidad negativa: $(1 - \text{sensibilidad} / \text{especificidad})$.
- (g) Exactitud Total: $(VN+VP) / (\text{todos los casos})$.

Se controló la confusión con modelos de regresión logística incondicional.

6.9 Consideraciones Éticas

1. El protocolo lo realizaron 2 especialistas de medicina materno fetal, un residente de medicina materno fetal y uno de ginecología y obstetricia, médicos que están en un proceso de educación y formación constante, que conocen las bases éticas apropiadas para realizar dicho protocolo, los investigadores estuvieron en supervisión constante de médicos especialistas.
2. El protocolo fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de la Clínica Universitaria Colombia conformado por nueve miembros estableciendo su aprobación bajo el número CEIFUS 653-17 y quedando registrado en el acta No. 034-17 del día 27/10/2017.
3. El protocolo estuvo directamente apoyado en bibliografía científica y fuentes de información pertinente y actualizada.
4. Uno de los objetivos principales de dicho protocolo fue generar nuevos conocimientos, donde siempre prima la confidencialidad y seguridad de los datos de la historia clínica de cada paciente.

5. Este proyecto de investigación estuvo liderado por personas con educación constante conocedoras de las consideraciones científicas y éticas que se deben tener en cuenta para llevar a cabo un protocolo de investigación.
6. El estudio no puso en riesgo ni a los investigadores ni a sus participantes.
7. En las pacientes participantes quienes tuvieron proteinuria positiva en 12 horas, las conductas clínicas solo fueron realizadas basados en el resultado de proteinuria en 24 horas y no en la de 12 horas y por lo tanto no se excluirán a las pacientes con resultados positivos en 12 horas.
8. La paciente que en algún momento durante el proceso de recolección de la muestra presentaron signos o síntomas sugestivos de deterioro del cuadro clínico y fueron propensas a interrupción del embarazo no continuaron en el estudio y fueron excluidas del mismo.
9. Teniendo en cuenta las normas éticas establecidas en la declaración de Helsinki y la resolución n008430 de 1993 este estudio es considerado una investigación con riesgo mínimo ya que se emplea una intervención de recolección de excretas que no altera el bienestar de la madre o el feto. Se mantendrá la confidencialidad de los datos de las pacientes y solo tendrán acceso a ellos el grupo investigador y los médicos tratantes de las pacientes.
10. En la publicación de los resultados de investigación se mantuvo a su vez la confidencialidad de las pacientes y los resultados fueron dirigidos a la comunidad médica.

7. Aspectos administrativos

Los recursos y gastos directos se determinaron mediante la revisión de los registros médicos y los datos administrativos del hospital de la paciente participante en el estudio. Se contabilizaron todos los cargos institucionales reales sobre el período que inició con la admisión de la paciente al estudio.

Procedimientos De Medición, Recolección Y Sistematización

1. Se construyó el instrumento de recolección de información
2. Se realizó una prueba piloto (una muestra de 10 pacientes se obtuvieron los valores y se procesaron con el programa epidat 3.1)
3. Se aplicó el consentimiento de informado
4. Se midió la proteinuria
5. Se aplicó el instrumento de recolección de información
6. Se revisó los instrumentos diligenciados
7. Se construyó la base de datos en Excel
8. Se depuró la información
9. Se procesó la información a partir del plan de análisis.

7.1 Cronograma

Tabla 2. Cronograma

actividad a realizar	jun 2017	jul	Ago	sept	octub	nov	dic	ene 2018	febr	mar	abr
1. protocolo											
propuesta de investigación											
revisión de la bibliografía											
presentación de anteproyecto											
ajustes al anteproyecto											
2. instrumentos de recolección de datos											
creación de instrumento recolector y base de datos.											

3. evaluación por el comité de ética										
4. ejecución del proyecto										
ajustes al estudio y recolección de datos										
5. procesamiento y análisis de los datos										
análisis y presentación de los datos										
conclusión del estudio										
6. redacción del documento final										

revisión del trabajo final											
informe final											
7. publicación											

7.2 Presupuesto

Tabla 3. Presupuesto

Rubros y Fuentes	Cantidad	Descripción	Valor Individual	Valor Total en los 14 meses	Otorgado por el apoyo de una entidad
<i>Recurso humano</i>					
Investigador principal	1	Persona encargada de, realizar el protocolo y coordinar la investigación	30 mil pesos/hora 30 horas mes	\$12.600.000	Personal en formación Universidad del Rosario en Clínica Universitaria Colombia
Coinvestigador 1	1	Persona encargada de liderar la investigación	30 mil pesos/hora 30 horas mes	\$12.600.000	Personal en formación de Ginecología y Obstetricia Fundación Universitaria Sanitas
Coinvestigador 2	1	Colaborador y asesor temático	30 mil pesos/hora 30 horas mes	\$12.600.000	Personal laboral de la unidad de medicina materno fetal(ummf) Clínica Universitaria Colombia y

					docente de la Fundación Universitaria Sanitas
Coinvestigador 3	1	Colaborador y asesor temático	30 mil pesos/hora 30 horas mes	\$12.600.000	Personal laboral de la ummf Clínica Universitaria Colombia y docente de la Fundación Universitaria Sanitas
Total Personal	4			\$50.400.000	
<i>Papelería</i>					
Papel carta	3 resmas (500 hjs c/u)	Elemento para consignar información	12 mil pesos la unidad	\$36.000	Dotación de la ummf Clínica Universitaria Colombia
Esferos	20	Elemento para consignar información	2 mil pesos la unidad	\$40.000	Dotación de la ummf Clínica Universitaria Colombia
Cartucho impresora	2 tóner imp. laser	Elemento para consignar información	250 mil pesos	\$500.000	Dotación de la ummf Clínica Universitaria Colombia

Carpetas	176 carpetas folios	Elemento para archivar información	2 mil pesos	\$352.000	Dotación de la ummf Clínica Universitaria Colombia
Fotocopias	1000		50 pesos	\$50.000	Dotación de la ummf Clínica Universitaria Colombia
Equipos.					
Computador	1	Instrumento para registrar y procesar los datos	900 mil pesos	\$900.000	Dotación de la ummf Clínica Universitaria Colombia
Servicios					
Servicios varios (luz y teléfono)		Medio para realizar investigación y medio de comunicación	30 mil pesos mes	\$420.000	Dotación de la Fundación Universitaria Sanitas
Laboratorio					
Proteinuria 12 horas	196	Prueba diagnóstica a evaluar	11 mil pesos	\$2.156.000	Dotación de la Clínica Universitaria Colombia
Total				\$54.854.000	

8. Resultados

La cohorte general de estudio la conformaron 113 pacientes en el período comprendido entre Noviembre 2017 y Marzo 2018, de las cuales solo fueron incluidas 105, se excluyeron 8 pacientes. 2 tuvieron estado fetal insatisfactorio, 1 deterioro del estado materno, 2 tuvieron infección de vías urinaria y 3 se excluyeron por fallo en la toma de la muestra. Figura 1

Figura 2. Algoritmo de inclusión de pacientes



8.1 Características Sociodemográficas

La cohorte final la conformaron 105 pacientes, donde la mínima edad fue de 16 años y la máxima edad fue de 47 años, con un promedio de $31,8 \pm 6.4$ años (mediana 32 años), con predominio de raza blanca, pacientes multíparas, estratos 3 y 4, la mayor procedencia de Bogotá y una edad gestacional promedio de 32.8 ± 3.6 (mediana de 34 semanas) con un rango que varió entre 21,2 y 37 semanas. (Tabla 4)

Tabla 4. Características sociodemográficas de las pacientes gestantes hipertensas >20 semanas estudiadas para rendimiento diagnóstico de la proteinuria 12 horas vs proteinuria en 24 horas para establecer compromiso renal

VARIABLE	MEDIA O PORCENTAJE	RANGO
Raza		
Blanca	73,5%	
Mulata	13,3%	
Mestiza	7,1%	
Negra	6,2%	
Estrato		
1	2,7%	
2	34,5%	
3	49,6%	
4	13,3%	
Escolaridad		
Bachiller	24,8%	
Universitario	47,8%	
Especialización	7,1%	
Técnico	20,4%	
Procedencia		
Bogotá	89,4%	
Resto Del País	8,8%	
Fuera Del País	1,8%	
Ocupación		
Hogar	37,2%	
Tecnólogo	15%	
Asesor	5,3%	
Otros	42,5%	
Paridad		
Nulípara	37 (35,2%)	
Múltipara	68 (64,8%)	

8. 2 Medidas descriptivas de la proteinuria

La distribución de los valores de la proteinuria a las 12 y 24 horas, mostraron una distribución diferente a normal ($p < 0.10$), las distribuciones de los valores fueron altamente asimétricas positivas ($CA > 0$) y mostraron alta variación o heterogeneidad en la proteinuria a las 12 horas ($CV = 168.8\%$) y a las 24 horas ($CV = 173.4\%$). (Tabla 5)

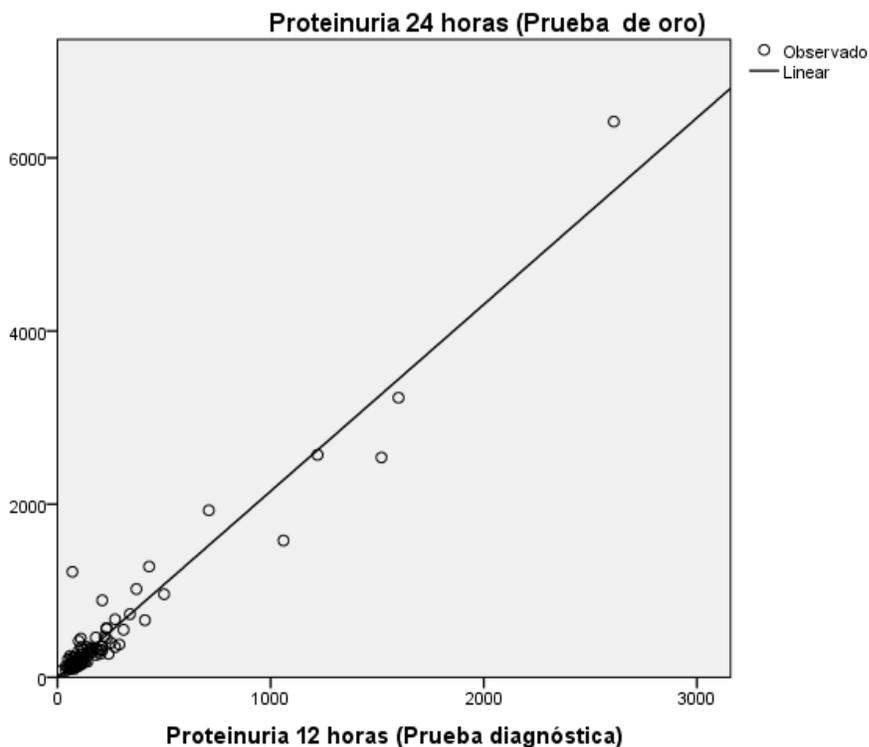
Tabla 5. Medidas Descriptivas de la proteinuria a las 12 horas y a la 24 horas

Medidas	Proteinuria 12 horas	Proteinuria 24 horas
Media	207,0	442,3
Mediana	105,0	220,0
Moda	70,0	120,0
Desviación estándar	349,4	766,8
Asimetría	4,7	5,4
Curtosis	25,2	35,8
Rango	2590,0	6340,0
Mínimo	20,0	80,0
Máximo	2610,0	6420,0
Percentiles		
70,0	140,0	140,0
105,0	220,0	220,0
200,0	352,5	352,5

8.3 Correlación de valores numéricos de proteinuria a las 12 horas y a las 24 horas.

Se obtuvo una correlación, directa significativa y fuerte entre la proteinuria a las 12 horas con un valor de ≥ 150 mg/dl y a las 24 horas con un valor de ≥ 300 g/dl ($r_s = 0,854$, $p < 0,001$) (Figura 3)

Figura 3. *Correlación proteinuria 12 horas y 24 horas*



8.4 Características operativas diagnósticas de la proteinuria a las 12 horas en comparación con la de 24 horas para evaluar el rendimiento diagnóstico de lesión renal en pacientes gestantes hipertensas.

Se calculó sensibilidad y especificidad y valores predictivos positivos y negativos para el punto de corte de ≥ 150 mg/dl referenciado generalmente en los diferentes estudios y se estableció el punto de corte óptimo que fue de ≥ 145 mg/dl el cual mostró un mayor rendimiento diagnóstico de la proteinuria de 12 horas en el diagnóstico de lesión renal en gestantes hipertensas en comparación con la de 24 horas con un nivel de confianza de 95% (Tabla 5)

Tabla 6. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para el punto de corte de ≥ 150 mg/dl y ≥ 145 mg/dl para proteinuria en 12 horas en el diagnóstico de lesión renal comparada con proteinuria en 24 horas

IC: 95,0%

Punto de corte ≥ 150 mg/dl	Valor	Límite inferior	Límite superior
Sensibilidad (%)	78,38	63,76	92,99
Especificidad (%)	91,18	83,70	98,65
Índice de validez (%)	86,67	79,69	93,64
Valor predictivo+ (%)	82,86	68,94	96,77
Valor predictivo- (%)	88,57	80,40	96,74
Prevalencia (%)	35,24	25,62	44,85

Punto de corte De ≥ 145 mg/dl

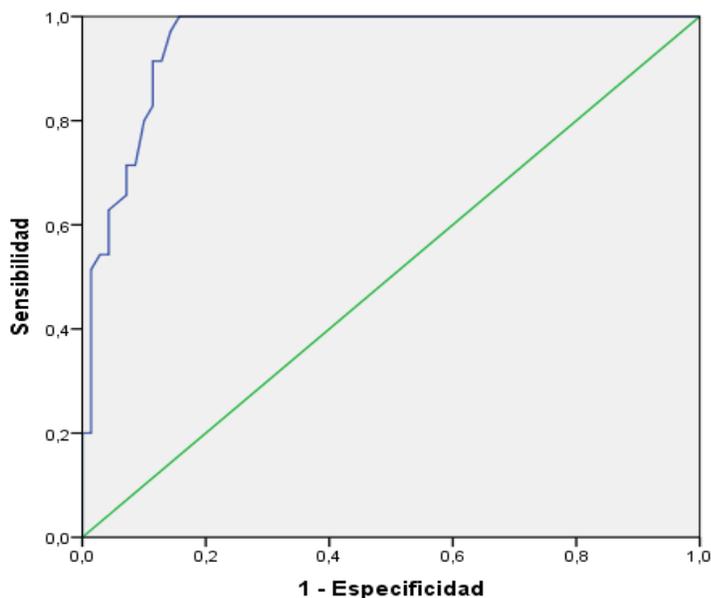
Sensibilidad (%)	81,08	67,11	95,05
Especificidad (%)	91,18	83,70	98,65
Índice de validez (%)	87,62	80,84	94,40
Valor predictivo+ (%)	83,33	69,77	96,90
Valor predictivo-(%)	89,86	82,01	97,70
Prevalencia (%)	35,24	25,62	44,85

8.5 Predicción para lesión renal en pacientes gestantes hipertensas del punto de corte de ≥ 150 mg/dl y ≥ 145 mg/dl para la proteinuria de 12 horas.

Se encontró una alta predicción significativa de la proteinuria a las 12 horas para el diagnóstico de lesión renal en pacientes gestantes hipertensas con el punto de corte de ≥ 150 mg/dl con un área de predicción de 93.2% (IC 95% : 88,3-98,2 %, $p < 0,001$) con error estándar de 2,52%.

Para el punto de corte óptimo de ≥ 145 mg/dl fue mayor la predicción para diagnóstico de lesión renal en pacientes gestantes hipertensas con un área de predicción de 95,5% (IC 95%: 91,9- 99,2% $p < 0,001$). (Figura 4)

Figura 4. Curva ROC de proteinuria de 12 horas para establecer lesión renal en pacientes gestantes hipertensas tomando como prueba de oro la proteinuria 24 horas (300 mg/dl)



8.6 Utilidad diagnóstica para el punto de corte de ≥ 150 mg/dl y ≥ 145 mg/dl de la proteinuria a las 12 horas para lesión renal en pacientes gestantes hipertensas.

Para determinar la utilidad diagnóstica de la proteinuria en 12 horas se calculó la razón de verosimilitud para el punto de corte de la proteinuria de ≥ 150 mg/dl en 12 horas obteniendo la razón de verosimilitud positiva de 8,88 (4,06-19,43) y la razón de verosimilitud negativa de 0,24 (0,13-0,44) y para el punto de corte de ≥ 145 mg/dl se obtuvo una razón de verosimilitud positiva de 9,19 (4,21-20,04) y razón de verosimilitud negativa de 0,21 (0,11-0,41), la probabilidad de diagnóstico post prueba tomando como punto de corte ≥ 145 mg/dl fue de 83,34% y el del punto de corte de ≥ 150 mg/dl fue de 82,85%.

9. Discusión

El diseño de prueba diagnóstica de esta investigación mostró tener validez y confiabilidad en los hallazgos encontrados en el estudio que realizó la Unidad de Medicina Materno Fetal de la Clínica Universitaria Colombia, donde se tomó un muestreo consecutivo o secuencial de una cohorte de pacientes gestantes hipertensas, donde se midieron las características operativas del punto de corte propuesto en los estudios revisados (≥ 150 mg/dl) y el óptimo obtenido en este estudio (≥ 145 mg/dl) tomando como prueba de oro la proteinuria a las 24 horas, también se midió la correlación entre las proteinurias y su respectiva predicción.

La correlación entre la proteinuria a las 12 horas y a las 24 horas fue directa significativa y fuerte ($r_s=0,854$, $p < 0,001$), aunque también se calculó la correlación de Pearson para compararlo con los estudios referenciados ($r= 0.968$, $p < 0,001$), Singhal en 2014 tuvo una correlación (r) de Pearson de 0.97 (97% $p < 0,001$), Tun en el 2012 obtuvo una $r= 0.99$, Adelberg en 2001 con una $r=0.84$ para una proteinuria a las 12 horas de 165 mg/dl, sin embargo se decidió utilizar la correlación de Spearman's debido a que los resultados de proteinuria no tuvieron una distribución normal, que está dentro de lo esperado por las características individuales de los valores recogidos en cada paciente, en contraste a los estudios publicados en la literatura que utilizaron correlación de Pearson para sus estudios, de esta manera se le da mayor validez a la correlación encontrada entre proteinuria a las 12 horas y a las 24 horas dada su distribución.

Los resultados que se obtuvieron en el estudio en cuanto a sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos para el punto de corte de ≥ 150 mg/dl fue de ,78,3%, 91,1% 82,8 y 88,5 respectivamente con un IC (95%), los cuales se asemejan con los estudios realizados por Rani 2014 con sensibilidad 96% y especificidad 84%, Tun 2012 sensibilidad de 96% y especificidad de 100%, Adelberg 2001 con especificidad de 81% y especificidad de 100%, y con el meta análisis realizado por Stout en 2015 con una sensibilidad de 92% y especificidad de 99% estos valores encontrados tienen una sensibilidad y especificidad alta para establecer un buen rendimiento y utilidad diagnóstica de la proteinuria en 12 horas para establecer lesión renal en pacientes gestantes hipertensas.

Se obtuvo en el estudio un punto de corte óptimo, que fue de ≥ 145 mg/dl con una sensibilidad de 81,08 % con especificidad de 91,18 % con un IC de (95%) que se acerca aún más a los estudios referenciados.

Se analizaron las curvas roc para establecer el poder predictivo de la proteinuria de 12 horas como prueba diagnóstica de lesión renal en gestantes hipertensas obteniendo un área predictiva bajo la curva de 93.2% (IC 95%: 88,3-98,2 %, $p < 0,001$) para un valor de la proteinuria de 12 horas de ≥ 150 mg/dl, y aun mayor para la proteinuria en 12 horas de ≥ 145 mg/dl con 95,5% (IC 95%: 91,9- 99,2% $p < 0,001$), que se asemeja a lo encontrado en el meta análisis publicado por Stout en 2015 con un área predictiva bajo la curva de 0,97 (IC 95% 0,95-0,98) lo que le da un alto valor predictivo al punto de corte optimo encontrado para establecer lesión renal en gestantes hipertensas.

Se establecieron razones de verosimilitud positiva y negativa para el punto de corte de proteinuria de ≥ 150 mg/dl fue de 8,88 y 0,24 respectivamente, mientras que para el punto de corte óptimo de ≥ 145 mg/dl fue de 9,19 y de 0,21 dándole evidencia fuerte de tener un buen rendimiento diagnóstico a la proteinuria en 12 horas con estos puntos de corte, a diferencia de los estudios referenciados los cuales no reportaron razón de verosimilitud en sus publicaciones. Se documentó las razones de verosimilitud para demostrar cuánto aumenta o disminuye la probabilidad pre test, permitiendo al clínico descartar un diagnóstico, confirmarlo o bien continuar su investigación mediante la solicitud de nuevos exámenes⁴⁷.

En distintas publicaciones se menciona que los test diagnósticos cuyas categorías de resultados presentan razones de verosimilitud (i.e, likelihood ratios LR) sobre 10,0 o bajo 0,1 aportan evidencia fuerte para apoyar o rechazar hipótesis diagnósticas, sin embargo esto dependerá en última instancia no solo del valor de LR, sino también de la probabilidad pre test inicial⁴⁷.

El estudio tuvo limitaciones aunque se haya realizado bajo una estricta metodología de todos sus puntos, presentando resultados estadísticamente significativos, es necesario realizar estudios en pacientes ambulatorias para establecer el punto de corte de la proteinuria en 12 horas en estas pacientes ya que la recolección de la muestra se obtuvo de pacientes hospitalizadas que se encontraban acostadas durante el período de recolección, permitiendo una distribución uniforme de los líquidos corporales para su óptima eliminación renal³.

La muestra no fue mediante muestreo probabilístico de selección aleatoria aunque se utilizó dentro de los muestreos no probabilísticos el de tipo consecutivo secuencial que también realiza control de sesgo de los sujetos de selección de estudio⁴⁸.

El estudio realizado tendrá un impacto positivo dentro de la comunidad médica ya que en el mismo se logra demostrar la capacidad predictiva de la proteinuria a las 12 horas para establecer lesión renal en pacientes gestantes hipertensas, obteniendo así un diagnóstico más rápido para la preeclampsia y poder establecer un manejo oportuno de la misma, aunado a esto el impacto económico que tendrá en las salas de observación de la clínica dada la obtención temprana del resultado y la influencia que tendrá en la toma de decisiones.

10. Conclusiones

Los resultados obtenidos del estudio de proteinuria a las 12 horas tienen un buen rendimiento diagnóstico para el punto de corte de 145 mg/dl, S: 81,08 y E: 91,18% (IC:95%) con una alta capacidad predictora de 95,5% (IC 95%: 91,9- 99,2% $p < 0,001$), para la proteinuria de 12 horas como marcador de lesión renal en gestantes hipertensas, mostrando una evidencia fuerte de tener una buena utilidad diagnóstica de la proteinuria en 12 horas para determinar lesión renal en gestantes hipertensas dados los valores de razón de verosimilitud positiva y negativa obtenidos.

El rendimiento diagnóstico de la proteinuria de 12 horas a la vista de los resultados que se obtuvieron nos hace confiar que esta prueba puede ser utilizada con tranquilidad para establecer un diagnóstico rápido y tratamiento oportuno de las pacientes con preeclampsia, respaldado por el estudio realizado en la Clínica Universitaria Colombia y por los otros estudios ya referenciados.

El tiempo de obtención rápido de un resultado de la proteinuria en las pacientes gestantes hipertensas nos ayudara a determinar si estamos en presencia de una hipertensión gestacional o una pre eclampsia y por lo tanto un diagnóstico rápido nos permitirá disminuir los costos de estancia en aquellas pacientes en los que el valor sea negativo para lesión renal, optimizando el presupuesto de salas TPR (trabajo de parto, parto y recuperación) de la Clínica Universitaria Colombia, así como iniciar un tratamiento oportuno en las pacientes que les de positiva la prueba.

Dentro de la revisión realizada se determinó que el estudio realizado por la Unidad de Medicina Materno Fetal de la Clínica Universitaria Colombia tuvo una muestra significativa y de las más grandes publicadas a nivel mundial al día de hoy lo que le da un alto poder estadístico.

Los autores no tuvieron conflictos de interés de ningún tipo en el estudio realizado.

11. Recomendaciones

- Utilizar como punto de corte óptimo para el diagnóstico de lesión renal en pacientes gestantes hipertensas el valor de ≥ 145 mg/dl de proteinuria en muestra recolectada en 12 horas.
- En el contexto de una paciente que no presente alguna otra alteración producto de la hipertensión arterial detener la recolección de orina a las 12 horas si el valor de la proteinuria es menor al punto de corte propuesto y se ha logrado controlar la tensión arterial.
- Continuar con la recolección de orina en 24 horas si el valor de la proteinuria a las 12 horas es mayor al punto de corte propuesto solo para obtener resultados de función renal como la depuración de creatinina en 24 horas.
- Realizar el estudio a pacientes hospitalizadas donde puedan estar acostadas para mejorar la distribución corporal de líquidos y optimizar su excreción renal indistintamente sea durante el día o la noche³
- Se recomienda realizar estudios similares en instituciones Colombianas para poder comparar resultados locales ya que solo se realizaron comparaciones con estudios de población extranjera.
- No se recomienda utilizar la prueba en 12 horas de la proteinuria en pacientes ambulatorias hasta no realizar estudios en este tipo de población.

12. Bibliografía

1. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122–31.
2. Steegers E, von Dadelszen P, Duvekot J, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet* 2010; 376 (9741): 631–644.
3. James Airoidi, MD,* and Louis Weinstein, MD Clinical Significance of Proteinuria in Pregnancy, cme review article 2007,62;2
4. Stout MJ, Conner SN, Colditz GA, Macones GA, Tuuli MG. The Utility of 12-Hour Urine Collection for the Diagnosis of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;126(4):731-6.
5. Maternal mortality in 2005. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2007.
6. Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, et al: Preventability of pregnancy-related deaths. *Obstet Gynecol* 106:1228, 2005
7. ASIS Dirección de Epidemiología y Demografía Bogotá, noviembre de 2015.;1–163
8. Guías de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio, Ministerio de Salud y Protección Social Colombia .2013.
9. Secretaría Distrital de Salud. Base de datos COVES Mortalidad Materna. Base de datos SIVIGILA - EEVV. Datos preliminares Años 2012- 2013.
10. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/ creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:848–52.
11. Papanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2008; 112:135–44.
12. Sanchez-Ramos L, Gillen G, Zamora J, Stenyakina A, Kaunitz AM. The protein-to-creatinine ratio for the prediction of significant proteinuria in patients at risk for preeclampsia: a meta-analysis. *Ann Clin Lab Sci* 2013; 43:211–20.
13. Verdonk K, Niemeijer IC, Hop WC, de Rijke YB, Steegers EA, van den Meiracker AH, et al. Variation of urinary protein to creatinine ratio during the day in women with suspected preeclampsia. *BJOG* 2014; 121:1660–5.

14. Al Ra, Baykal C, Karacay O, Geyik PO, Altun S, Dolen I. Random urine protein-creatinine ratio to predict proteinuria in new-onset mild hypertension in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104:367–71.
15. Neithardt AB, Dooley SL, Borensztajn J. Prediction of 24-hour protein excretion in pregnancy with a single voided urine protein-to-creatinine ratio. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:883–6.
16. Robert M, Sepandj F, Liston RM, Dooley KC. Random protein-creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90:893–5.
17. Rodriguez-Thompson D, Lieberman ES. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185: 808–11.
18. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104:1159–64.
19. Côté AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ* 2008; 336:1003–6.
20. Cunningham FG, Hauth JC, Leveno KJ, Gilstrap L, Bloom SL, Wenstrom KD. In *Hypertensive disorders in pregnancy*. Williams Obstetrics. 22nd ed. McGraw Hill: New York: 2005: 762-5.
21. Ginsberg JM, Chang B, Matarese R, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Eng J Med* 1983; 309: 1543-6.
22. Tun C, Quiñones JN, Kurt A, Smulian JC, Rochon M. Comparison of 12-hour urine protein and protein:creatinine ratio with 24-hour urine protein for the diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:233. e1–8.
23. Rinehart BK, Terrone DA, Larmon JE, Perry KG Jr, Martin RW, Martin JN Jr. A 12-hour urine collection accurately assesses proteinuria in the hospitalized hypertensive gravida. *J Perinatol* 1999; 19:556–8.
24. Adelberg AM, Miller J, Doerzbacher M, Lambers DS. Correlation of quantitative protein measurements in 8-, 12-, and 24- hour urine samples for the diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:804–7.

25. Schubert FP, Abernathy MP. Alternate evaluations of proteinuria in the gravid hypertensive patient. *J Reprod Med* 2006; 51:709–14.
26. Rabiee S. Comparison of predictive value of 8, 12, and 24-hour proteinuria in preeclampsia. *Pak J Med Sci* 2006; 23:3-10.
27. Moslemizadeh N, Yousefnejad K, Moghadam TG, Peyvandi S. Urinary protein assessment in preeclampsia: which sample is more suitable? *Pak J Biol Sci* 2008; 11:25848.
28. Rani Singhal S, Ghalaut V, Lata S, Madaan H, Kadian V, Sachdeva A. Correlation of 2 hours, 4 hours, 8 hours and 12-hour urine protein with 24-hour urinary protein in preeclampsia. *J Family Reprod Health* 2014; 8:131–4.
29. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*.2009; 33(3):130–137.
30. Elosha Eiland E, Chike Nzerue C, and Marquetta Faulkner M. Preeclampsia 2012: *J Pregnancy* 2012; 1- 7.
31. Al-Jameil, N; Aziz Khan, F; Fareed Khan, M; Tabassum, H. A brief overview of preeclampsia. *J Clin Med Res*. 2014; 6(1): 1–7.
32. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. Geneva, Switzerland, 2011.
33. Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, Bonhomme V, Dewandre PY. Preeclampsia: an update. *Acta Anaesth Belgica* 2014; 65 (4): 137–49.
34. Henderson, JT; Whitlock, EP; O'Connor, E; Senger, CA; Thompson, JH; Rowland, MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Internal Med* 2014 160
35. Arulkumaran N, Lightstone, L. (December 2013). "Severe pre-eclampsia and hypertensive crises". *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology*.
36. Mustafa, Reem; Ahmed, Sana; Gupta, Anu; Venuto, Rocco C. A Comprehensive Review of Hypertension in Pregnancy. *Journal of Pregnancy*. 2012: 1–19.
37. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. *Williams Obstetrics*. 23rd ed. New York: McGraw-Hill Medical. 2010
38. Craici IM, Wagner SJ, Bailey KR, Fitz-Gibbon PD, Wood-Wentz CM, Turner ST, Hayman SR, White WM, Brost BC, Rose CH, Grande JP, Garovic VD. Podocyturia predates

- proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study. *Hypertension*. 2013; 61 (6): 1289–96.
39. Furuta I, Zhai T, Ishikawa S, Umazume T, Nakagawa K, Yamada T, Morikawa M, Minakami H. Association between nephrinuria, podocyturia, and proteinuria in women with pre-eclampsia. *J Obstet Gynecol Res*. 2017;43(1):34-41.
40. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. Vol 1. 18th ed. New York: McGraw Hill; 2008.
41. Clark WF, Kortas C, Suri RS, Moist LM, Salvadori M, Weir MA, Garg AX. Excessive fluid intake as a novel cause of proteinuria. *Canadian Medical Association Journal*. 2008; 178 (2): 173–175.
42. Leptin increases blood pressure and markers of endothelial activation during pregnancy in rats. Ibrahim HS, Omar E, Froemming GR, Singh HJ. *Biomed Res Int*. 2013;1-6.
43. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. "Urinalysis: a comprehensive review". *Am. Fam. Physician*. 2005; 71(6): 1153–62.
44. Aliño VJ, Yang KL. Using liquid crystals as a readout system in urinary albumin assays. *Analyst*. 2011; 136(16): 3307–13.
45. Burden R, Tomson C. Identification, management and referral of adults with chronic kidney disease: concise guidelines. *Clin Med (Lond)* 2005;5(6):635-42.
46. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;17
47. Cifuentes A L, Cerda L J. *Uso de tests diagnósticos en la práctica clínica (Parte 2). Aplicación clínica y utilidad de un test diagnóstico 2010*
48. Mathias E, Smith G, Altman D, *systematic review in health care, meta análisis in context 2001*
49. Obuchowski N, *Sample size calculations in studies of test accuracy, Statistical Methods in Medical Research 1998; 7: 371±392 Cleveland, Ohio, USA*

13. Anexos

13.1 Instrumento de recolección de datos

INVESTIGACION: RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE PROTEINURIA EN 12 HORAS VERSUS 24 HORAS PARA ESTABLECER COMPROMISO RENAL EN PREECLAMPSIA

FORMATO No _____ HISTORIA CLÍNICA _____
FECHA DE DILIGENCIAMIENTO ____/____/____
DD MM AA

1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

1-01 DI: _____

1-02 EDAD: _____

1-03 RAZA:

1 Negro.

2 Mulato.

3 Palanquero.

4 Indígena.

5 Mulato.

6 Gitano.

7 Otros.

1-04 ESTRATO: _____

1-05 ESCOLARIDAD:

1 ninguno

2 primaria.

3 Bachiller.

4 Universitario.

5 Especialización

6. Otros, CUÁL? _____

1-06 PROCEDENCIA: _____

1-07 PARIDAD: MULTIPARA _____ NULIPARA _____

1-08 EDAD GESTACIONAL _____

2. VALORES PROTEINURIA

VARIABLE	VALOR
2-01 PROTEINURIA 12 HORAS	
2-02 PROTEINURIA 24 HORAS	

3. VARIABLES

VARIABLE	PRESENTE	AUSENTE
3-01 HIPERTENSIÓN CRÓNICA		
3-02 HIPERTENSIÓN GESTACIONAL		
3-03 PREECLAMPSIA NO SEVERA		
3-04 PREECLAMPSIA SEVERA		

13.2 Consentimiento Informado



Consentimiento informado.

Investigador principal: Doctor Mauricio Herrera.

Co-investigadores: Doctor Jaime Arenas, Doctor Jose Muñoz, Doctor Santiago Vieira, Doctor Milciades Ibañez.

Presidente del comité de ética médica: Eduardo Low Padilla

Comité de ética médica calle 23# 66-46 sede Salitre – teléfono 5895377 Ext: 5719901, Email comiteetica@unisanitas.edu.co.

Clínica Universitaria Sanitas.

Estudio: RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA PROTEINURIA DE 12 HORAS CON LA DE 24 HORAS PARA ESTABLECER COMPROMISO RENAL COMO CRITERIO DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA DE LA GESTANTE HIPERTENSA EN CLINICA UNIVERSITARIA COLOMBIA

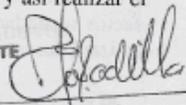
Introducción:

Yo soy Mauricio Herrera, jefe de la Unidad de Medicina Materno Fetal de la Clínica Universitaria Colombia e investigador principal de este protocolo sobre preeclampsia. A continuación, le voy a dar información e invitarle a participar de esta investigación. Antes de decidirse puede aclarar sus dudas con los investigadores que hacen parte del proyecto.

¿Cuál es el propósito del estudio?

La preeclampsia es una de las enfermedades más frecuentes y mortales tanto para la madre como para el feto, se produce en mujeres embarazadas, se caracteriza por presentar aumento en la tensión arterial asociado a expulsión de proteínas por la orina y puede estar o no acompañada por síntomas como dolor de cabeza, dolor en la boca del estómago, que vea luces o destellos o que escuche pitos. La forma clásica para diagnosticar esta enfermedad es tomando la tensión arterial y si está aumentada se procede a recoger la orina de la paciente por un periodo de 24 horas para cuantificar las proteínas, dando un resultado positivo un valor mayor o igual a 300 mg/dl.

El propósito de este estudio es cuantificar la expulsión de proteínas en 12 horas para encontrar un punto de corte que se ajuste al valor ya establecido para la recolección en 24 horas y así realizar el diagnóstico más pronto de la preeclampsia.

PRESIDENTE 

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SANITAS

Comité de Ética de Investigación Organización Sanitas Internacional

¿Qué tipo de intervención se realizará?

Para ello se recogerá la orina de las participantes en un periodo de 24 horas y se medirá la expulsión de proteínas en las primeras 12 horas comparándose después con el valor de la expulsión de proteínas del total que sería la recolectada en 24 horas. Cabe destacar que con el resultado de la orina en 12 horas no se realizara ninguna intervencion se esperara hasta la recoleccion de 24 horas para realizar un diagnostico. En el caso de que usted presente un deterioro de su cuadro clinico durante la recoleccion de la orina y tengamos que finalizar su gestacion sera excluida del presente estudio

¿Por qué he sido escogida para la investigación?

Estamos invitando a todas las pacientes con sospecha de preeclampsia que son atendidas en la Clínica Universitaria Colombia para participar en la investigación sobre una forma más eficiente de diagnosticar esta enfermedad.

¿La participación es voluntaria?

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 clínica y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aún cuando haya aceptado antes.

¿Cómo es el proceso de la investigación?

Si decide aceptar ser parte del estudio se procederá a recoger la orina mediante micción espontanea, es decir, usted misma depositará la orina en un recipiente durante 12 horas la cual se llevará a un laboratorio para medir la cantidad de proteínas que se presentan en la orina, posteriormente usted continuará la recolección de orina, de la misma forma, en un segundo recipiente por un periodo también de 12 horas la cual se llevará al laboratorio y se le sumará a la muestra ya recogida para medir las proteínas en un total de 24 horas, después de medir las proteínas en orina en el periodo de 24 horas se desechará la muestra.

El manejo y el estudio del trastorno hipertensivo del embarazo se realizará basado en el resultado de proteinuria en 24 horas como se hace de acuerdo a los protocolos regidos por la institución y como se hace de forma habitual en todas la pacientes incluidas las no participantes.

¿Cuánto dura la investigación?

La investigación durará aproximadamente 4 meses en total mientras se recogen las muestras de 180 pacientes, sin embargo, durante ese tiempo, no será necesario que venga a la clínica, solo se requerirá de su participación directa durante el periodo de recolección de orina el cual se realizará de la misma forma que se hace habitualmente para el diagnóstico de preeclampsia.

¿Trae algún efecto secundario, riesgos o molestias?

Teniendo en cuenta las normas éticas establecidas en la declaración de Helsinki y la resolución n 008430 de 1993 este estudio es considerado una investigación con riesgo mínimo ya que se emplea una intervención de recolección de excretas que no altera el bienestar de la madre o el feto. Participar en el estudio no implica ningún riesgo ni para usted ni para su bebe en gestación, tampoco presentará efectos secundarios ni molestias, debido a que, como se mencionó antes la recolección de orina se realizará durante el mismo periodo como se hace habitualmente para el diagnóstico de preeclampsia.

COMITE DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN
FUNDACIÓN UNIVERSITARIA
SANITAS

PRESIDENTE

Comité de Ética de Investigación
Organización Sanitas Internacional

¿Tiene algún beneficio?

Participar en el estudio no trae beneficios directos sobre los participantes, pero puede traer beneficios directos sobre la sociedad a la cual pertenece, por qué podría hacer posible el diagnóstico más temprano de la preeclampsia y al mismo tiempo tomar decisiones clínicas más oportunas y disminuir los tiempos de estancia hospitalaria, también podría traer beneficios sobre el sistema de salud al cual pertenece debido a que disminuye los costos que implican el diagnóstico de la preeclampsia.

¿La información será confidencial?

La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial. La información acerca de usted que se recogerá durante la investigación será puesta fuera de alcance y nadie sino los investigadores tendrán acceso a verla. No será compartida ni entregada a nadie excepto a los miembros del grupo de investigación y a sus médicos tratantes.

¿Tendré conocimiento de los resultados de la investigación?

El conocimiento que obtengamos por realizar esta investigación se compartirá con usted antes de que se haga disponible a la comunidad científica. No se compartirá información confidencial posteriormente, se publicarán los resultados en una revista médica para que otras personas interesadas puedan aprender de nuestra investigación.

Derecho a retirarse o negarse:

Usted no tiene por qué participar en esta investigación si no desea hacerlo y el negarse a participar no le afectará en ninguna forma a que sea tratado en esta clínica. Usted todavía tendrá todos los beneficios que de otra forma tendría en esta clínica. Puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento que desee sin perder sus derechos como paciente aquí. Su tratamiento en esta clínica no será afectado en ninguna forma.

A quien contactar:

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: Nombre: José Muñoz, teléfono celular: 300 507 9018, correo electrónico: jamm565@hotmail.com; Nombre: Santiago Vieira Serna, teléfono celular: 317 382 2431, correo electrónico: sant_vieira@hotmail.com.

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por comité de ética médica de la Clínica Universitaria Colombia que es un comité cuya tarea es asegurarse de que se protege de daños a los participantes en la investigación. Si usted desea averiguar más sobre este comité, contacte calle 23# 66-46 sede Salitre – teléfono 5895377 Ext: 5719901, Email comiteetica@unisanitas.edu.co.

COMITE DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN
FUNDACIÓN UNIVERSITARIA
SANITAS

PRESIDENTE



Comité de Ética de Investigación
Organización Sanitas Internacional

He sido invitada a participar en la investigación: RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA PROTEINURIA DE 12 HORAS CON LA DE 24 HORAS PARA ESTABLECER COMPROMISO RENAL COMO CRITERIO DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA DE LA GESTANTE HIPERTENSA EN CLINICA UNIVERSITARIA COLOMBIA

Entiendo que tendré que recoger la orina en un recipiente por un periodo total de 24 horas como se hace habitualmente para el diagnóstico de dicha enfermedad. He sido Informada de que no presenta riesgos ni para mí ni para mi bebe en gestación. Sé que puede que no haya beneficios para mi persona y que no tendrán ningún incentivo. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección del correo electrónico que se me ha dado de esa persona.

He leído la información proporcionada. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Me ha quedado claro todo el procedimiento a realizar durante el tiempo que dura el estudio de tal manera:

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.

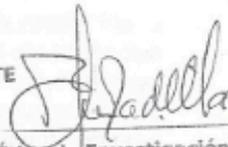
Nombre del Participante _____
Firma del Participante _____
Fecha _____
Día/mes/año

Nombre del testigo _____
Firma del testigo _____
Fecha _____
Día/mes/año

Nombre del testigo _____
Firma del testigo _____
Fecha _____
Día/mes/año

He leído con exactitud el documento de consentimiento Informado, participante ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirмо que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del Investigador _____
Firma del Investigador _____
Fecha _____
Día/mes/año

PRESIDENTE 
Comité de Ética de Investigación
Organización Sanitas International

COMITE DE ETICA
EN INVESTIGACION
FUNDACION UNIVERSITARIA
SANITAS

ACTO 30 STANC
PÓCAGTRESWS WS
ARATERRUNSI HÓCAGRU
EATERSP

13.3 Cartas de comité de investigación y ética

 **Fundación
Universitaria Sanitas**
Fundación

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CEIFUS 653-17
Bogotá D.C. 27 de octubre de 2017

Doctor:
MAURICIO HERRERA
Investigador Principal
JOSE ALBERTO MUÑOZ
JAIME ARENAS
SANTIAGO VIEIRA
Bogotá

Ref: Concepto ético de la evaluación del protocolo UNIVERSIDA titulado "Rendimiento Diagnóstico de la proteinuria de 12 horas con la de 24 horas para establecer compromiso renal como criterio diagnóstico de preeclampsia de la gestante hipertensa en clínica universitaria Colombia"

Respetados Doctores

El día 27 de octubre de 2017, en la sesión registrada en el acta No.034-17, se reunió el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas, donde se deja constancia de la recepción y evaluación de los ajustes solicitados por el Comité de Ética en el comunicado CEIFUS 633-17, relacionados con el protocolo en referencia que se desarrollará bajo su dirección en la Clínica Universitaria Colombia Ubicado en la Calle 23 No. 66-46.

Concepto CEI: Se revisa en sesión y se APRUEBA por consenso este protocolo

El Comité de Ética en investigación está conformado por nueve (9) miembros, en la presente sesión se cumplió el Quórum con la asistencia de siete (7) miembros del comité.

Nombre:	Cargo:
Eduardo Low Padilla	Presidente CEI - Profesional con formación en Farmacología Clínica
Ingríd Milena Rodríguez Bedoya	Miembro Deliberativo - Secretaria Ejecutiva del CEI - Representante de Investigación de la FUS
Héctor Ricardo Jiménez	Miembro Deliberativo - Profesional del área de ciencias de la salud
Miriam Consuelo Naira Corredor	Miembro Deliberativo - Profesional con formación de Postgrado en Bioética
Abel Ernesto González Vélez	Miembro Deliberativo - Profesional con formación en metodología de la Investigación
Alberto Lineros Montañez	Miembro Deliberativo - Profesional del área de ciencias de la salud
Diana Cucaita Muñoz	Miembro Deliberativo - Profesional con formación en Epidemiología

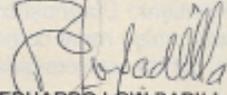
Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas
Calle 23 # 66-46 Sede Salitre - Teléfono: 5895377 Ext: 5719901
E-mail: comiteetica@unisantias.edu.co
Bogotá D. C. Colombia

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CEIFUS 653-17
Bogotá D.C, 27 de octubre de 2017

El Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas declara que el desarrollo de sus actividades se rigen bajo la normatividad vigente en temas relacionados con investigación en salud, (Ley Colombiana Resolución No 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, resolución 2378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social), las Normas de Buenas Practicas de Investigación Clínica (GoodClinicalPractice GCP), Declaración de Helsinki octubre 2013 y todo la normativa Internacional vigente.

Cordialmente,



EDUARDO LOW PADILLA
Presidente CEI
Comité de Ética en Investigación
Fundación Universitaria Sanitas

Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas
Calle 23 # 66-46 Sede Salitre – Teléfono: 5895377 Ext: 5719901
E-mail: comiteetica@unisanitas.edu.co
Bogotá D. C, Colombia

CIC - 082 -17

**Acta de calificación y aprobación
de trabajos de investigación**

La Comisión Clínica de Investigación en sesión y Acta No. 214 del día 12 de octubre de 2017, con base en los criterios científicos y metodológicos que se han establecido para tal efecto, ha decidido APROBAR el desarrollo del trabajo de investigación mencionado a continuación:

“Rendimiento Diagnóstico de la Proteinuria de 12 Horas con la de 24 Horas para Establecer Compromiso Renal Como Criterio Diagnóstico de Preeclampsia de la Gestante Hipertensa en Clínica Universitaria Colombia”

Presentado por el (los) investigador(es):

**Mauricio Herrera Méndez
Jaime Arenas Gamboa
José Alberto Muñoz Morales
Santiago Vieira Serna**

Firmado en Bogotá D.C., el 12 de octubre de 2017.



CLAUDIA ARISTIZABAL GUZMÁN
Coordinadora Centro de Investigación en Ciencias de la Salud
Unidad de Investigaciones