



UNIVERSIDAD DE CUENCA
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Investigación de la Salud

Sensibilidad y especificidad del ácido úrico como predictor en los trastornos hipertensivos de la gestación comparado con la flujometría doppler en pacientes embarazadas. Clínica Humanitaria 2016.

**Tesis previo a
la obtención del título de:
Magister en Investigación de la Salud**

Autor:

Dr. Carlos Patricio Ortiz Guachichullca.

CI: 0102373636

patortizg@hotmail.com

Director:

Dr. Jorge Victoriano Mejía Chicaiza.

Mgst CI: 0101557890

Cuenca - Ecuador

19/10/2020



Resumen

Antecedentes

La hipertensión inducida por el embarazo es causa importante de morbimortalidad materna y neonatal.

Objetivo.

Determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, índice de verosimilitud y área COR del valor de ácido úrico en relación con el aumento de la flujometría doppler como predictor de hipertensión inducida por el embarazo.

Material y métodos:

Se realizó un estudio de pruebas diagnósticas en paralelo con valoración de flujometría doppler en la arteria uterina entre las semanas de gestación 7-14 y 18-24 y su relación con ácido úrico ≥ 3.5 mg/dl como prueba positiva y seguimiento hasta finalizar el embarazo para determinar la presencia de patología hipertensiva de la gestación, realizado en la Clínica Humanitaria. Cuenca-Ecuador 2016.

Resultados.

Participaron 209 pacientes, la edad media fue 26.83 años, presentaron patología hipertensiva del embarazo el 4.4%. Se obtuvo una sensibilidad de 11.11%, especificidad 42.00%, valor predictivo positivo 0.85, valor predictivo negativo 91.3. Razón de verosimilitud positiva 0.19. Área de curvas COR correlacionadas con determinación de: flujometría doppler Índice de pulsatilidad 0.447 (0.311-0.584), Índice de resistencia 0.669(0.503-0.834) y ácido úrico de 0.778 (0.638-0.918). Al dicotomizar como prueba positiva al ácido urico ≥ 3.5 mg/dl y flujometría aumentada se obtuvo el valor de área de 0.771 y 0.450 respectivamente

Conclusiones: Se encontró que la prueba del ácido úrico permite descartar patología hipertensiva con pocos falsos positivos. Al ser una prueba previamente no descrita para la prevención, deben llevarse a cabo estudios similares con fin comparativo.

Palabras clave: hipertensión gestacional. Ácido úrico. flujometría doppler.



Abstract

Precedents

The hypertension induced by the pregnancy is an important reason of illness-mortality mother and neonatal.

Objective.

To determine the sensibility, specificity, predictive values, and area COR of uric acid in relation with the increase of the flujometria doppler as predictor of hypertension induced by the pregnancy.

Material and methods:

Study of diagnostic tests in parallel, between the valuation of flujometria doppler (golden rule) in the uterine artery between the weeks 7-14 and 18-24 weeks of gestation; with values of uric acid ≥ 3.5 mg/dl in proof positive and diagnosis of hypertensive pathology on having finished the pregnancy in the Humanitarian Clinic. Cuenca - Ecuador 2016.

Results.

209 patients took part with a middle age of 26.83 years, presenting hypertensive pathology of the pregnancy 4.4 %. There obtained a sensibility of 11.11%, specificity 42%, predictive positive value 0.85, predictive negative value 99.7%. Reason of positive verisimilitude 0.19, reason of negative verisimilitude 2.12. Area of curves COR correlated with determination of flujometria doppler by means of: Index of pulsatilidad 0.447 (0.311-0.584), Index of resistance 0.669 (0.503-0.834) and uric acid of 0.778 (0.638-0.918). To dichotomize in proof positive to the uric acid ≥ 3.5 mg/dl and flujometria increased there was obtained the value of area of 0.771 and 0.450 respectively

Conclusions: We show that the uric acid test is very sensitive, which allows us to rule out hypertensive pathology with few false positives. As this is a previously unspecified test for prevention, similar studies should be carried out for comparative purposes

Key words: Hypertension gestational. Uric acid. Flujometria doppler



Índice

Resumen.....	2
Abstract.....	3
1. Antecedentes	10
1.2 Planteamiento del problema.....	12
1.3 Justificación y uso de los resultados	14
2. Hipótesis.	19
2.1 Hipótesis de trabajo.....	19
3. Objetivo general.....	20
3.1 Objetivos específicos:.....	20
4. Metodología:	21
4.1 Tipo de estudio.. ..	21
4.2 Área de estudio.. ..	21
4.3 Variables.....	21
6. Técnicas.....	22
6.1 Medición ácido úrico.....	22
6.2 Medición flujometría.	22
6.3 Terminación del embarazo.	23
7. Criterios de inclusión:	23
8. Criterios de exclusión.	23
9. Procedimientos para la recolección de información	23
10. Análisis de datos.	24
11. Aspectos éticos.	25
12. Recursos	25
13. Resultados	26
14. Discusión.....	48
15. Conclusiones.....	51
16. Recomendaciones.....	51
17. Bibliografía.....	51
18. Anexos.....	58



18.1 Cronograma de actividades.....	58
18.2 Presupuesto.	59
18.3 Formulario para recolección de datos.....	60
18.4 Instructivo para recolección de datos	62
18.5 Consentimiento informado.....	63



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio institucional

Carlos Patricio Ortiz Guachichullca, en calidad de autor titular de los derechos morales y patrimoniales de la tesis Sensibilidad y especificidad del Ácido úrico como predictor en los trastornos hipertensivos de la gestación comparado con la flujometría doppler en pacientes embarazadas. Clínica Humanitaria2016., de conformidad con el Art. 114 del CODIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN, reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos –

Así mismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de esta tesis en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior

Cuenca, 19 de octubre 2020


.....
Carlos Patricio Ortiz Guachichullca
CI: 0102373636



Cláusula de propiedad intelectual

Carlos Patricio Ortiz Guachichullca, autor de la tesis Sensibilidad y especificidad del Ácido úrico como predictor en los trastornos hipertensivos de la gestación comparado con la flujometría doppler en pacientes embarazadas Clínica Humanitaria 2026., certifico que todas las ideas opiniones, y contenidos expuestos en la presente investigación son exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 19 de octubre 2020


.....
Carlos Patricio Ortiz Guachichullca
CI: 0102373636



Dedicatoria.

A Juan quien desde la eternidad me acompaña junto a mis queridos compañeros de camino Diego, Sofía, Agustín y Lucía. Quienes con su paciencia y apoyo me han permitido conseguir mis metas.



Agradecimiento.

Al director y tutor de esta tesis por encaminarme en la búsqueda de nuevos horizontes en beneficio del ser humano.

Al director médico de la Clínica Humanitaria, a mis compañeros de las áreas de ecografía y laboratorio, los cuales hicieron posible llegar a culminar este proceso de investigación con su trabajo diario.

A las pacientes que fueron parte de este trabajo, gracias por su colaboración desinteresada, con ello nos permitieron buscar el bienestar de otras madres y sus hijos.



1. Antecedentes

Las complicaciones que se producen durante el embarazo, parto o después de ellos son las principales causas de muerte materna(1), sin embargo el origen de estas complicaciones se pueden identificar tempranamente con un control prenatal oportuno y adecuado encaminado a buscar los factores de riesgo . La UNICEF plantea un marco conceptual que engloba a la muerte materna como la interacción de múltiples factores a los que los podemos denominar causas. Así tenemos las directas como son: los factores genéticos, riesgos obstétricos incluida la práctica de abortos, enfermedades infecciosas y una mala nutrición. Causas subyacentes como son la falta de educación en el tema de salud, accesos insuficientes a servicios de salud en maternidad, falta de atención obstétrica adecuada, atención del control prenatal inadecuado al ser realizado por personal no calificado, acceso o desconocimiento de los valores nutricionales de los alimentos del medio, servicios de infraestructura sanitarias ausentes o incompletos; mientras que como causas básicas dentro de la sociedad tenemos los sistemas políticos, económicos , culturales religiosos incluida la posición de la mujer dentro de una sociedad discriminatoria que dificulta el acceso a los sistemas de salud(2).

Las principales complicaciones maternas a nivel mundial según reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que representan un 75% de las muertes maternas, son: las hemorragias graves (en su mayoría tras el parto), las infecciones (en el postparto), la hipertensión gestacional (preeclampsia y eclampsia), complicaciones en el parto y los abortos peligrosos.

En Latinoamérica la situación de muerte materna ha disminuido en un 44%(1),mientras que en el Ecuador descendió un 40% desde el año 1990 al 2015, con un mayor declive en los últimos años según nos muestra el informe del ministerio de salud pública con un valor decreciente cuando se compara con los años 2012 hasta el 2016 en el mismo periodo de tiempo(2). Dentro de las causas de muerte materna corresponde a trastornos hipertensivos el 26.28% (36 muertes materna) de un total de 221 muertes maternas ocurridas en el 2018(3).Desde el primero de enero al 22 de septiembre del 2019 se han



reportado 104 casos de muerte materna, corresponde a trastornos Hipertensivos el 25.30(21 muertes maternas)(4). Es necesario tener en cuenta la morbilidad ocasionada por el trastorno hipertensivo del embarazo, debido a la alteración del flujo placentario que provoca restricción de crecimiento intraútero (RCIU). Barrera y Salamea reportan en un estudio realizado en el hospital José Carrasco Arteaga en el periodo 2014 - 2015, una frecuencia de 22.4% de RCIU (muestra de 299) corresponde a preeclampsia como factor único el 32.8%(5) de los casos.

En casos muy graves de trastorno hipertensivo es posible la necesidad de un parto prematuro(6–9). El riesgo de nacimientos prematuros (antes de las 37 semanas de gestación) para la población general se estima entre el 6% y 10%. Según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), nuestro país está entre los 11 países con las tasas más bajas de nacimientos prematuros del mundo 1%(5). Sin embargo la primera causa de mortalidad infantil en nuestro país estadísticamente corresponde a los nacimientos antes de las 37 semanas de gestación (10).

La importancia de prevenir el trastorno hipertensivo del embarazo busca generar un desarrollo saludable del proceso de la gestación, disminuir la morbimortalidad materna y fetal.



1.2 Planteamiento del problema.

Los trastornos hipertensivos del embarazo son una patología que se presenta a partir de las 20 semanas de gestación, durante el parto o el puerperio, su origen es multisistémico(6). Las estadísticas demuestran que, a escala mundial, cada año los trastornos hipertensivos del embarazo representan unas 50,000 muertes maternas y 900,000 perinatales. En Latinoamérica y el Caribe la preeclampsia es la causante de 25.7 % de las muertes maternas y en EE. UU. Se ha producido un aumento de su incidencia de 25 % en las últimas 2 décadas(11).

En Ecuador se reportó en el 2013 un porcentaje de 16.2 % de trastornos hipertensivos con proteinuria significativa y 10.31 % de eclampsia según el reporte del instituto nacional de estadísticas y censos para el 2013(12), en el año 2019 corresponde a 104 casos de muerte materna, ocasionado por trastornos Hipertensivos el 25.30(21 muertes maternas)en el periodo 1 de enero al 22 de septiembre al comparar el mismo periodo entre los años 2018 y 2019 hay una disminución del 23.5% (20 muertes maternas) de estos decesos 7 corresponde a la provincia del Azuay(4)

Los trastornos hipertensivos gestacionales presentan una desarmonía entre su inicio fisiopatológico insidioso, subclínico, y la forma aguda o brusca de presentación, son características de esta afección y determinan incertidumbre en la práctica médica(13). La prevención que se realiza durante el control prenatal, se basa en el estudio ultrasonográfico acompañado de flujometría doppler efectuado en el primer y segundo trimestre con la medición de los índices de pulsatilidad (IP) e índice de resistencia(IR) de las arterias uterinas y espiraladas, esto ha permitido la determinación de alteración en el flujo sanguíneo materno y fetal, por lo que se indica el uso profiláctico de ácido acetil salicílico y calcio, lo que ha permitido disminuir la incidencia de esta patología(14). En base a los estudios de flujometría, la hipertensión gestacional puede ser estudiada antes de su aparición, a partir de la medición de los flujos de la arteria uterina con el uso



del Doppler, en los sitios en los cuales es posible realizar este estudio que entraña una complejidad tanto tecnológica como humana(15). La base fisiopatológica para efectuar esta medición se fundamenta en que la placentación presenta cambios por alteración estructural de la arteria uterina, entre las 7 a 14 semanas durante la primera invasión trofoblástica y en la segunda oleada trofoblástica a las 18 a 24 semanas, valores que pueden ser medidos mediante el índice de resistencia e índice de pulsatilidad, en las arterias uterinas y sus ramas terminales (arterias espiraladas), sumándose la presencia de notch, que es la persistencia de la incisura protodiastólica en la onda de flujo de la arteria uterina en el segundo periodo mencionado anteriormente, la cual debe desaparecer hasta la semana 24 (15).

Mientras que el aumento del flujo renal por la variación fisiológica de la embarazada con respecto a la que no lo está, mantiene valores de ácido úrico en 2.5-3.5 mg/dl(16). A causa de la hemodilución fisiológica sumada a la reacción del ácido úrico con el peroxinitrito¹⁷; por ser un captador natural de radicales libres y a la acción uricosúrica del estrógeno. Por lo tanto, si la variación del IP e IR demostrado por el estudio ecográfico con la aplicación del doppler (17).Nos permite considerar que esta variación guarda relación con el aumento de ácido úrico. Considerando la fisiopatología de la preeclampsia al existir alteraciones en la angiogénesis, escaso desarrollo en la vasculatura feto-placentaria y un aumento de la formación de especies reactivas del oxígeno, ocasionaría una placenta isquémica. Además en el embarazo la placenta es un órgano con un recambio celular muy dinámico, es una fuente rica de purinas capaz de generar ácido úrico por acción de la enzima xantina deshidrogenasa/oxidasa. Consideramos que los trastornos hipertensivos del embarazo se inician en forma temprana, la alteración de flujo placentario determinaría un aumento en los valores del ácido úrico, el mismo que puede ser valorado hasta la semana 20 de gestación como factor predictivo (16). Planteamos que el papel del ácido úrico y su variación no se ha valorado como factor preventivo de la preeclampsia y los trastornos hipertensivos del embarazo en general, pero se utiliza como un factor de pronóstico de las complicaciones



de esta patología luego de las 20 semanas de gestación y la presencia de patología hipertensiva. Para confirmar nuestro planteamiento se realizó la medición de ácido úrico y en forma paralela el estudio ultrasonográfico con medición de la flujometría doppler a nivel de la arteria uterina y su ramas terminales (arterias espiraladas), determinando si existe aumento en el IP, e IR y la presencia de notch protodiastólico(15), lo cual confirma nuestra aseveración y proporciona una herramienta valiosa en la prevención de la patología antes descrita. Cabe anotar que la flujometría al momento se utiliza como regla de oro en la prevención del trastorno hipertensivo del embarazo, constituye el fundamento para la administración del tratamiento preventivo con ácido Acetil Salicílico o calcio en las mujeres embarazadas(11,19,20).



1.3 Justificación y uso de los resultados

Este trabajo de investigación se encuentra dentro de las líneas generales de investigación del Ministerio de Salud Pública del Ecuador 2013- 2017, dentro del área 5 “Maternas”, en la línea de trastornos hipertensivos y la sub-línea de nuevas técnicas; además de encontrarse en las líneas de investigación de la Clínica Humanitaria de la Fundación Pablo Jaramillo C. y su departamento de posgrado de ginecología y obstetricia.

En base al conocimiento de la fisiopatología de los trastornos hipertensivos del embarazo, buscamos un estudio de laboratorio como es la determinación de ácido úrico en sangre para corroborar su variación con respecto a las modificaciones de los valores de índice de pulsatibilidad, índice de resistencia y presencia de notch protodiastólico, determinados por la flujometría dopler. Para este fin compararemos los valores de sensibilidad y especificidad con respecto a la flujometría dopler usada como regla de oro para la prevención de preeclampsia.

La presente investigación será difundida en el departamento de ginecología de la Clínica Humanitaria. En las sociedades científicas y como un artículo en una revista indexada.



1.4 Fundamento teórico.

El término hipertensión inducida por el embarazo al momento en desuso, hace referencia a las variedades de presentación del aumento de la presión arterial posterior a las 20 semanas, así tenemos que se entiende por hipertensión gestacional, a la hipertensión arterial sin proteinuria que se inicia a partir de la 20^a semana del embarazo. En general, tiene buen pronóstico materno-fetal y la presión arterial se normaliza 2-3 semanas luego del parto(6,21,22). El diagnóstico de preeclampsia se confirma por la existencia de: Hipertensión arterial igual o mayor de 140/90 mmHg que se inicia a partir de la 20^a semana de embarazo y se asocia con proteinuria mayor de 300 mg/24 horas. Si presenta las alteraciones mencionadas se certifica el diagnóstico de preeclampsia, considerada además como un síndrome multisistémico(21). El proceso fisiopatológico de este síndrome se caracteriza por la existencia de una respuesta vascular anormal a la placentación, con alteraciones en la resistencia vascular periférica, con disminución del flujo renal, alteración plaquetaria y disfunción endotelial(6), que repercute directamente en la madre y el feto, se estima que su incidencia es de 3 a 10 % en el mundo(23).

Dentro de su fisiopatología está la formación de nuevos vasos sanguíneos mediante un proceso de angiogénesis, esta capacidad de formación de nuevos vasos sanguíneos es controlada por un balance entre factores reguladores, facilitadores, e inhibidores. Dentro de estos determinantes encontramos al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), y el factor de crecimiento placentario (PIGF) los cuales son reconocidos promotores o facilitadores del proceso angiogénico.(24)

Desde hace años se conocía que el VEGF promueve la angiogénesis de los tumores cancerosos estimulando la proliferación celular, la migración y la supervivencia. Así se demostró que administrando bloqueadores del VEGF se lograba disminuir el crecimiento del tumor y suprimir la angiogénesis. Para este bloqueo se utilizaron los receptores del factor de crecimiento endotelial 1 (FLT-1), y 2 (KDR) que son los principales sitios



inhibidores del VEGF y su principal inhibidor soluble que es la tirosina quinasa 1 soluble similar a la fibrina (SFLT-1)(25).

Esta proteína ejerce por lo tanto un efecto básicamente inhibitor cuando se une a las proteínas angiogénicas inactivándolas. Este SFLT-1 es, por tanto, un potente agente anti-angiogénico y es capaz de inhibir al PIGF, además del VEGF. Este hecho motivó que la investigación se dirija a estudiar un posible rol del SFLT-1 en la patogenia de la preeclampsia.

La placentación normal dentro de sus requerimientos necesita la proliferación extensa de la vasculatura uterina, proceso que es facilitado por varios factores entre ellos está el VEGF y PIGF. Por lo cual se ha planteado que de producirse una sobreproducción de SFLT-1 en mujeres con preeclampsia, el resultado traería como consecuencia un desbalance en la angiogénesis con la consiguiente alteración en el proceso de placentación(8,11,12).

El flujo sanguíneo del útero durante el embarazo, proviene en un 80% de las arterias uterinas, que tienen su origen en la arteria ilíaca interna. Cada rama principal llega al útero a nivel de la unión cervico-ístmica, donde se divide en dos ramas principales: cervical y corporal. Esta última asciende sobre la pared lateral uterina, dentro del ligamento ancho, dividiéndose en las ramas tubárica y meso-ovárica. Durante su trayecto, la uterina se ramifica en aproximadamente ocho arterias arcuatas, que rodean la pared uterina. Transformándose en arterias radiales centrípetas, las cuales penetran la pared uterina, a nivel del tercio medio del miometrio, formando aproximadamente 200 arterias espirales(26). En la invasión del trofoblasto, primero a nivel decidua, y luego a nivel miometrio, las arterias espirales cambian su estructura musculo-elástica por tejido fibrinoide, disminuyendo la resistencia y como consecuencia de la elevación del débito cardíaco materno, se produce aumento del flujo uterino, desde 50 ml/min en primer trimestre a 500 ml/min hacia el final del embarazo. Esta estructura vascular puede ser valorada mediante el uso de ecografía, tanto 2D como 3D color(27), la valoración de los



índices de flujo a nivel de las arterias espiraladas que se valoran entre las 7 a 14 semanas de gestación y de la arteria uterina con la presencia de la muesca denominada NOTCH protodiastólico entre la semana 18 a 24, nos permite considerar como factores de riesgo de hipertensión gestacional(28–31). Es de mucha importancia la valoración de la flujometría en lo que respecta a la pulsatibilidad, la cual es la velocidad de flujo determinado por la refracción del sonido, si la alteración existe, se presentarán alteraciones funcionales fetales que persistirán desencadenando un retardo de crecimiento uterino, característica clínica que se acompaña con preeclampsia sea esta leve o grave(26).

Los estudios demuestran un índice de pulsatibilidad de 2.66 en el percentil 95 (15,17,27). En un estudio efectuado en Chile el valor del IP fue de 2.54 a las 6 a 10 semanas y de 1.55 a las 18 a 20 semanas (32). En Perú un estudio longitudinal realizado por Huertas y col en todas las gestantes entre 11 y 14 semanas de la Unidad de Medicina Fetal (UMF) del Instituto Nacional Materno Perinatal obtuvo los siguientes resultados. Al relacionar el valor de IP promedio p95 (2,66) y el desarrollo o no de pre-eclampsia, obteniéndose una sensibilidad del 20% (IC95%: 0.0% a 49.8%), una especificidad del 96.4% (IC95%: 92.4% a 100%), un valor predictivo positivo de 33.3% (IC95%: 0.0% a 79.4%), un valor predictivo negativo de 93.0% (IC95%: 87.9% a 98.1%) y un índice de validez del 90.0% (IC95%: 84.2% a 95.8%)(33). Demostrando con los resultados una prueba que posee un bajo valor para determinar la presencia de patología. Al estimar el riesgo de desarrollar preeclampsia en el punto de corte (p95) se estimó un riesgo relativo de 4.75 (IC95%: 1.28 a 17.68); es decir las mujeres que tuvieron un IP mayor o igual a 2.66 tuvieron 4.75 veces la probabilidad de desarrollar preeclampsia que las mujeres que tuvieron un IP menor 2.66, siendo el resultado estadísticamente significativo(34)

Debemos anotar que los valores del índice de pulsatibilidad de la arteria uterina disminuye conforme avanza la gestación, en un estudio efectuado en Chile se determinó



valores referenciales usando el percentil 95 (35) comparado con las tablas de Arduini; se eligió este percentil porque es el valor que la mayoría de los estudios recomienda como punto de corte para predecir compromiso fetal, los valores son: 20 semanas 1.68; 21 semanas 1.61; 22 semanas 1.56; 23 semanas 1.50; 24 semanas 1.45(32). La preeclampsia se presenta con niveles alterados de plaquetas, transaminasas, deshidrogenasa láctica, y el ácido úrico(24), cuyos valores normales están en 4.07 mg/dl +/- 0.91. (25) mientras que el valor en preeclampsia se halla en 5.96 +/-2.54 (36). El centro de la salud y la educación para las mujeres publica en el 20019 valores de ácido úrico 3.21 ±0.103 a las 4 a 16 semanas; 3.48 ±0.13 de 16 a 24 semanas(37)

Es conocido el papel del ácido úrico en la preeclampsia, pero su variación y disminución del 25 al 35% se manifiesta por el aumento de la volemia, la acción uricosúrica de los estrógenos, el aumento de la filtración glomerular. Sin embargo, después de la semana 20 de gestación, antes de la aparición de los síntomas y aun cuando los niveles de ácido úrico estaban en un rango normal, observamos que dichos niveles aumentaron significativamente en el grupo de las mujeres pre eclámpticas [(2.80 ± 0.51 vs. 4.96 ± 1.52) mg/dl; p < 0.001] en un trabajo realizado por Reina-Villamil en Venezuela en el año 2008 se tuvo niveles de ácido úrico en gestantes normales de 3.6 +/-0.4 , preeclampsia: leve 5.9 +/- 1.1 , severa 7.1 +/-1.5 eclampsia 8.6 +/-0.9(38)

Dentro de las consecuencias de la elevación del ácido úrico se halla la gota, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la preeclampsia, éstas dos últimas no se conoce la exactamente la forma en la cual se provoca dichos efectos. (39)

La expresión del proceso inflamatorio a nivel de las células del trofoblasto esta expresado en el reconocimiento de las células paternas toll like receptors (TLRS) que van actuar en el primer trimestre sobre las células Nalp1- Nalp 3 mensajeras de RNAm. Con este proceso inflamatorio que actúa sobre los vasos espiraladas descritos en la parte anatómica se constituye un mecanismo que afectaría la pared de los mismos provocando un aumento a nivel de ácido úrico por disminución de la concentración de oxígeno(40).



La hipertensión gestacional, la preeclampsia y la eclampsia constituyen una enfermedad multisistémica, de origen multifactorial y sus consecuencias afectan radicalmente las condiciones de la madre como el niño. Por lo que es necesario buscar parámetros para realizar prevención y evitar la morbi -mortalidad materna y fetal; mediante un examen de bajo costo, pero con alto impacto en la prevención que puede ser efectuado en todos los lugares de nuestra geografía, aplicable a todo el grupo poblacional y en quienes existe mayor vulnerabilidad(6)

2. Hipótesis.

2.1 Hipótesis de trabajo

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y verosimilitud que presenta la valoración del ácido úrico en pacientes embarazadas, como factor predictivo de trastornos hipertensivos en el embarazo, tiene un valor similar en relación a la medición de los cambios en la flujometría Doppler de las arterias espiraladas a las 7 a 14 y 18 a 24 semanas de gestación en la arteria uterina y la presencia de notch protodiastólico en el periodo señalado

3. Objetivo general

Comparar la sensibilidad y especificidad, los valores predictivos positivo y negativo del ácido úrico en relación con la flujometría Doppler a las 7 a 14 semanas (arterias espiraladas) y 18 a 24 semanas (arterias uterinas) de gestación.

3.1 Objetivos específicos:

3.1.1. Caracterizar a la población de embarazadas de acuerdo con características sociodemográficas, índice de masa corporal.

3.1.2. Determinar los valores de índice de pulsatibilidad y/o resistencia de la arteria uterina en las 7 a 14 semanas y 18 a 24 semanas de gestación

3.1.3. Establecer los valores de ácido úrico en pacientes embarazadas que cursan 7 a 14 semanas y 18 a 24 semanas de gestación



3.1.4. Comparar la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, verosimilitud, curva ROC del ácido úrico con los valores del Doppler.

4. Metodología:

4.1 Tipo de estudio. Se trata de un estudio de pruebas diagnósticas en paralelo, se investigó la utilidad diagnóstica del aumento del ácido úrico en relación con el aumento de la flujometría Doppler de la arteria uterina y espiraladas en las pacientes embarazadas en los periodos de gestación de las 7 a 14 y 18 a 24 semanas de gestación. Y la condición al terminar el embarazo, es decir si se presentó patología hipertensiva del embarazo, en quienes acudieron al control y se realizaron las dos pruebas anteriormente descritas en la Clínica Humanitaria de la fundación Pablo Jaramillo Crespo de la ciudad de Cuenca.

4.2 Área de estudio. Nuestro estudio se realizó en el departamento de consulta externa de gineco-obstetricia de la Clínica Humanitaria de la ciudad de Cuenca, y los servicios de laboratorio clínico y ultrasonografía.

4.3 Variables.

Las variables analizadas en nuestro estudio para caracterizar e identificar a la población fueron: la residencia, estado civil, nivel de educación, edad al momento del estudio, índice de masa corporal y número de gestaciones. Las variables de estudio a ser contrastadas como pruebas diagnósticas que son: la determinación del ácido úrico mediante el laboratorio clínico y la flujometría doppler mediante ultrasonografía.

5. Universo y muestra

El universo lo conforman las pacientes que se encuentran entre las 7 a 14 semanas y 18 a 24 semanas de gestación que acuden a control prenatal de la Clínica Humanitaria, durante el periodo octubre 2016 a julio 2017. La muestra fue calculada mediante el programa EPIDAT, versión 3.1, tomando en cuenta las siguientes restricciones: nivel de confianza 95%; una especificidad del 95% y una sensibilidad del 30%(25), prevalencia del 5%(19), una precisión absoluta del 30%. La muestra en este caso es de 181



embarazadas, se consideró un valor de pérdidas del 15% (41). Por lo que el total de la muestra fue de 209 embarazadas.

6. Técnicas.

6.1 Medición ácido úrico.

Para la medición del ácido úrico en sangre periférica, la paciente acudió al laboratorio de la Clínica Humanitaria entre las 7:30 a 8:00 de la mañana, con un periodo de ayuno de 8 horas, sin consumir en las 48 horas previas más de 200 gr. de proteína animal, ni haber realizado ejercicio físico o tener alguna condición que provoque deshidratación en las últimas 72 horas. Para la toma de la muestra sanguínea, el personal de laboratorio procedió, previa desinfección de la zona de punción con torunda de algodón empapada en alcohol etílico mayor al 70%, por más de 10 segundos, a extraer 5 cm³ con vacutainer y tubo de ensayo de tapa roja; el tiempo de procesamiento y análisis no deberá ser mayor a 2 horas; el equipo y su respectivo kit será un analizador cobas c 311:UA2: ACN 700 (suero/plasma), utiliza la técnica de electro quimioluminiscencia (ECL): Proceso donde se generan especies muy reactivas a partir de precursores estables en la superficie de un electrodo. Estas especies sumamente reactivas reaccionan entre si produciendo Luz. El desarrollo de los inmunoensayos ECL/de origen se basa en el uso de complejo rutenio(II)tris(bipiridil)y tripopilamina(TPA) sobre la superficie de un electrodo de platino. El producto quimioluminiscente final se forma durante el paso de detección(42).

6.2 Medición flujometría.

La medición de la flujometría se efectuará con el equipo ALOKA S6 y su software, la paciente se colocará en decúbito supino para la realización del procedimiento, se efectuará la medición mediante el uso de transductor abdominal con un ángulo de insonación de 30 grados, la corrección del mismo se efectúo de manera automática mediante el software del equipo, las mediciones del índice de pulsabilidad (IP), índice de resistencia (IR) y la presencia de notch protodiastólico las realizará un solo operador para evitar variaciones inter observador(43)



Los intervalos de tiempo entre la realización de las dos pruebas fueron menores a las 72 horas para cumplir con el tipo de muestra en paralelo, para mejor certeza en relación con la edad gestacional en la cual se determinan los valores.

6.3 Terminación del embarazo.

Se determinó la existencia de patología hipertensiva del embarazo al culminar la gestación mediante la revisión de la historia clínica y el diagnóstico de egreso de las pacientes. Basados en los valores de presión arterial mayores o iguales a 140 la sistólica y 90 la diastólica, datos clínicos de la paciente, presencia de proteinuria mediante tirilla o reporte de examen en laboratorio clínico.(6,13,44)

7. Criterios de inclusión:

7.1 Pacientes primigestas que se encuentren en la semana 7 a 14 y 18 a 24 semanas de gestación calculada por la fecha de la última menstruación, o por ecografía hasta las 12 semanas.

7.2 Ausencia de patológica previa al embarazo, hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia renal, anticuerpos antifosfolípidos, cáncer, síndrome metabólico.

7.3 Pacientes que acepten participar en el estudio, aceptación de consentimiento informado y firma de este.

8. Criterios de exclusión.

8.1 Valoración ecográfica efectuada por un operador distinto.

8.2 Exámenes de laboratorio efectuados fuera de la Clínica Humanitaria

8.3 Antecedentes de trastornos de hiperuricemia.

9. Procedimientos para la recolección de información

La información se recolectó mediante el uso de la historia clínica (ver anexo 1), la validación del formulario de recolección de datos se realizó en la reunión del departamento de Gineco-Obstetricia de la Clínica Humanitaria, participaron los médicos tratantes, residentes de postgrado y estudiantes de pregrado.



La verificación del software se realizó semanalmente en el caso del ecógrafo. Mientras que la estandarización de los procedimientos de laboratorio se realizó diariamente, y mensualmente por el proveedor de los equipos

10. Análisis de datos.

Las variables cuantitativas que caracterizaron a la población estudiada se expresaron con estadística descriptiva con el uso de media aritmética y desvío estándar. Mientras que las variables cualitativas nominales se expresaron en frecuencias y porcentajes con el programa SPSS 15 previa elaboración de una base de datos en el programa Excel 2016 MSO.

Para las pruebas diagnósticas, ácido úrico, flujometría dopler (IP e IR) se analizó en primer lugar mediante la estadística descriptiva. En segundo lugar, determinamos si existe simetría o dispersión de los valores a usar en las pruebas diagnósticas de nuestro estudio: ácido úrico, índice de pulsatibilidad e índice de resistencia , para determinar la existencia de una distribución normal usamos el grafico con pruebas de normalidad, por tratarse de pruebas diagnósticas de tipo cuantitativo, además se identificó la presencia de valores atípicos(45)

Con las variables de diagnóstico, determinamos normalidad mediante la prueba de Kolmogorov – Smirnov, se calculó medidas de precisión diagnóstica como sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, razón de verosimilitud para cada nivel obtenido. Para determinar el punto de corte donde la mejor sensibilidad y especificidad se cruzan (área bajo la curva), se construyó la curva COR(46–49).simples y múltiples.

La base de datos se realizó en el programa Excel y el análisis en el programa SPSS versión 15 y EPIDAT 3.1. mediante el uso de la pruebas diagnósticas en paralelo(45,50) debiendo constar como prueba positiva si una de las variables esta alterada (ácido úrico y flujometría) y negativo cuando todas las variables se encuentran en el rango de la normalidad. Además, para la curva COR múltiple se dicotomizó las variables en ácido



úrico con valor mayor a 3.5 mg/dl se consideró positivo y menor a este como negativo; en el caso de la flujometría se tomó como parámetro el aumento de uno de los valores de IP, IR y presencia de NOTCH protodiastólico para señalar como positivo, la ausencia de alteración en todos estos se consideró como flujometría negativa.

11. Aspectos éticos.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas. Además, se contó la autorización por parte del director médico del Hospital Humanitario Especializado Pablo Jaramillo Crespo y del departamento de ginecología y obstetricia de la mencionada institución.

A las personas participantes previó a conocer y aceptar su participación mediante el consentimiento informado, se les indicó los objetivos y beneficios, tiempo de duración del proyecto, promesa de confidencialidad, respeto hacia sus decisiones de abandonar o permanecer en el estudio sin afectar la calidad de atención.

12. Recursos

Directos:

Investigador Dr. Carlos Ortiz G.

Director: Dr. Jorge Mejía Ch.Mgst.

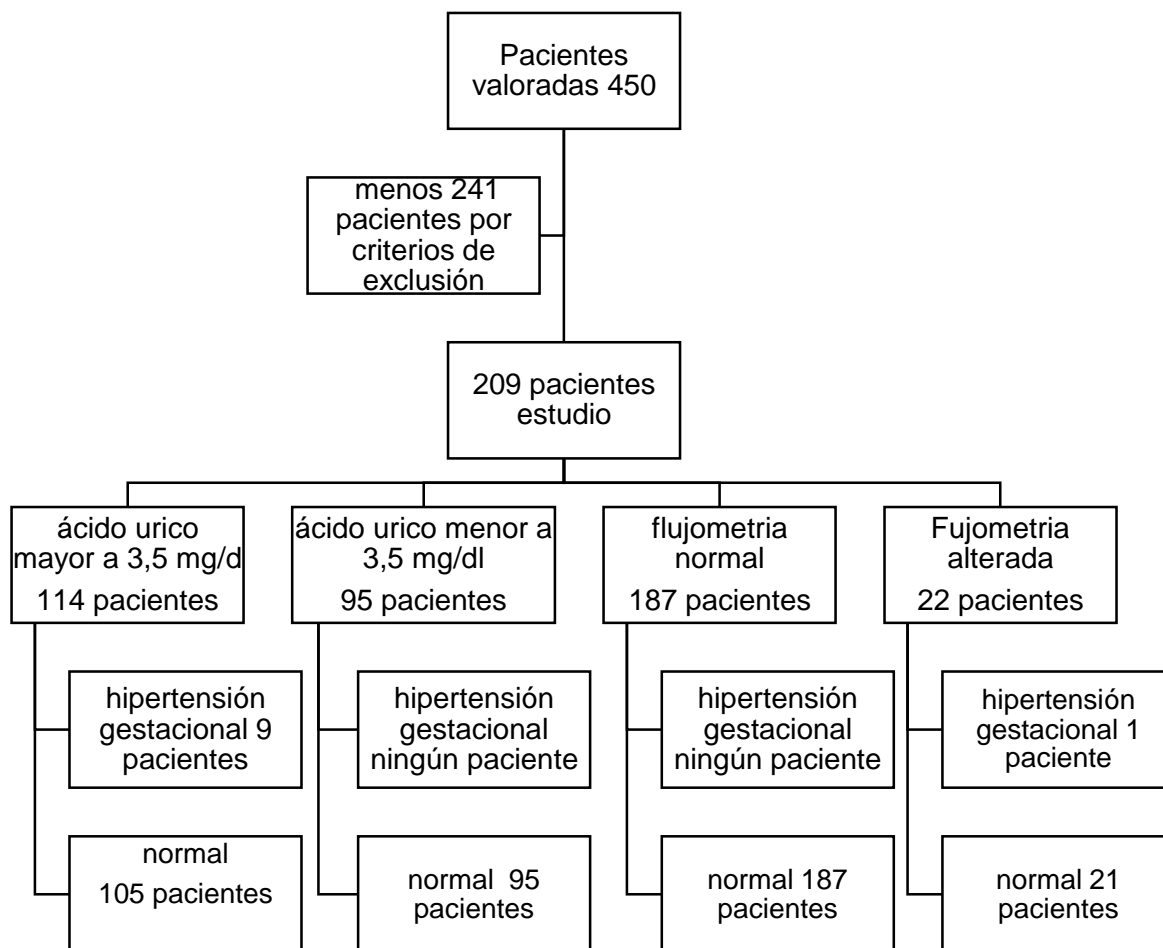
Indirectos:

Comité de Bioética de la Clínica Humanitaria, personal de laboratorio clínico y ecografía del departamento de ginecología de la Clínica Humanitaria Pablo Jaramillo C.

13. Resultados

En el período comprendido entre el mes de marzo de 2016 y marzo de 2017 se realizó 450 pruebas en pacientes con embarazo entre 7 a 14 semanas y 28 a 24 semanas de gestación que cumplían los criterios de inclusión, de estos se seleccionó 209 (figura n°1), los 241 restantes se excluyeron por no cumplir los criterios de selección o por no tener la información completa (pacientes ambulatorios que realizan controles en otras instituciones) para el seguimiento y terminación del embarazo.

Figura n°1. Diagrama de flujo del estudio siguiendo la normativa STARD sobre estudios de validez de pruebas diagnósticas.



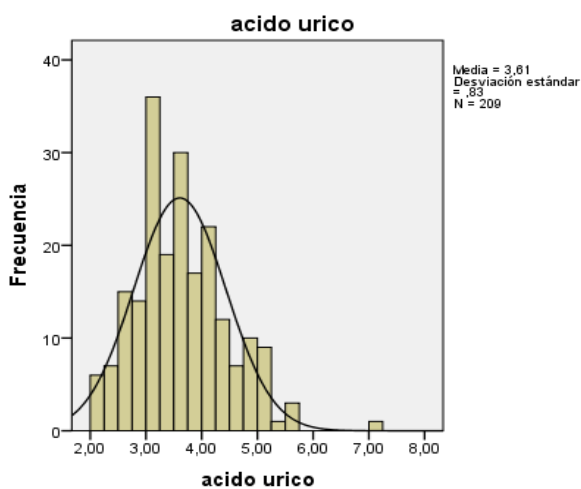
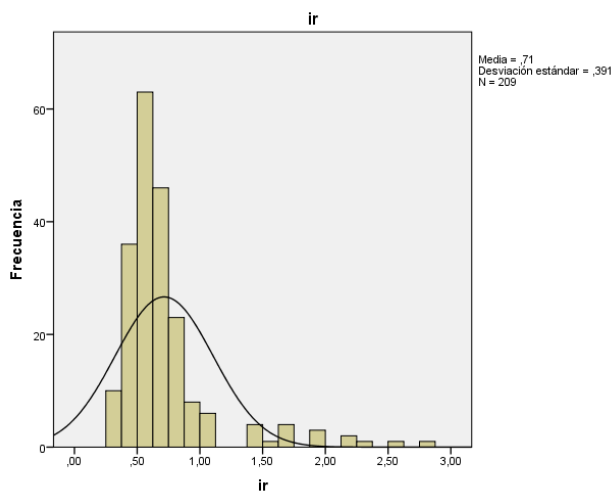
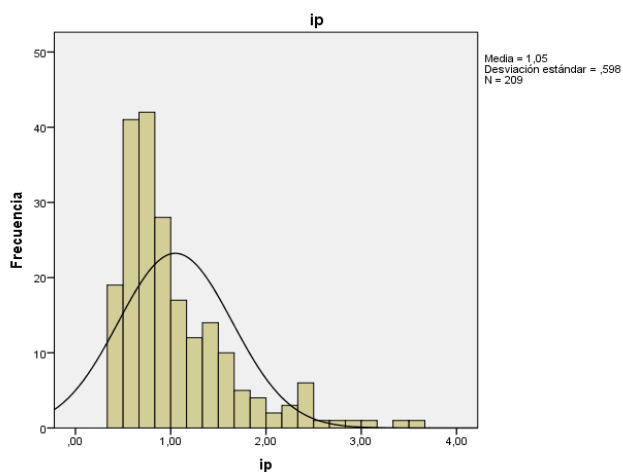


Los estadísticos de distribución de datos de nuestras variables como son la asimetría y la curtosis nos muestran un valor de 0.673 para el ácido úrico lo que nos indicaría que existe una distribución simétrica en la población, con desviación a la izquierda (valores están entre 1 y -1). Mientras que el IP e IR muestran claramente una distribución asimétrica. En cuanto a la curtosis vemos que los valores son mayores (1 y -1), lo cual determina que existe una mayor agrupación en la parte superior dándonos una figura leptocúrtica.



Gráfico N.º 1

Distribución de normalidad de las variables IMC, IP, IR, ácido úrico de las pacientes embarazadas, Clínica Humanitaria. Cuenca -2016



Fuente: base de datos

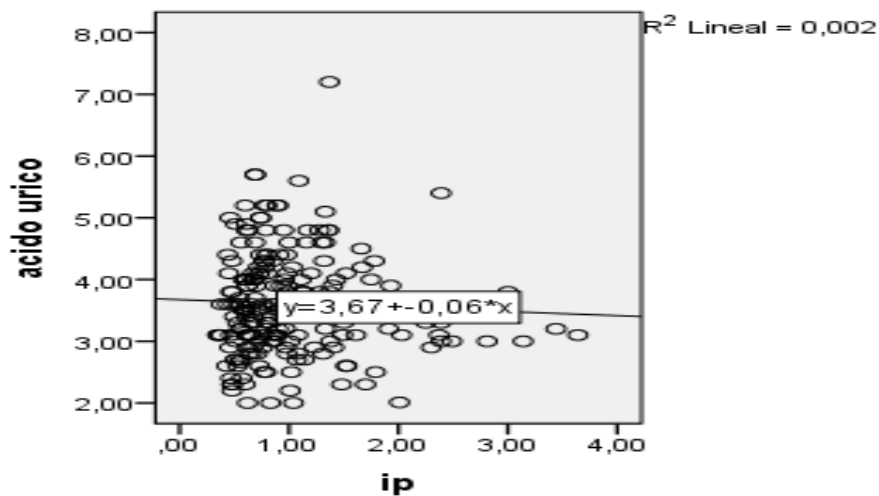
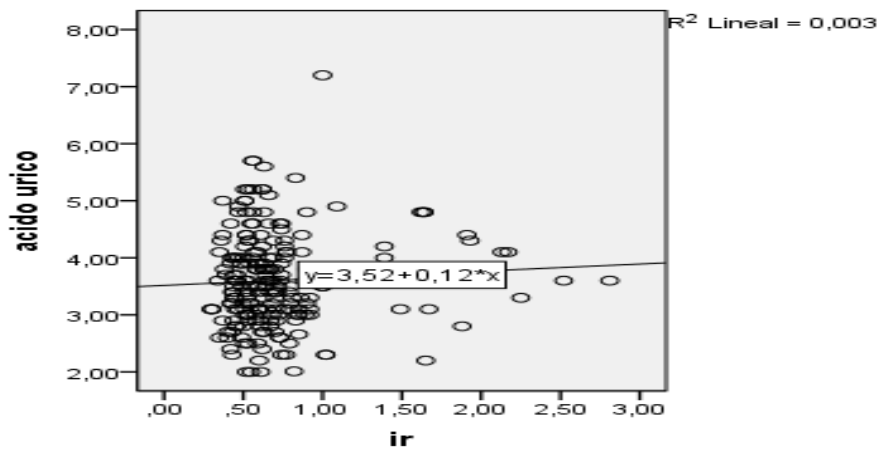
Elaboración: autor



Se realizó un análisis de correlación lineal entre el ácido urico y la flujometría doppler (Gráfico N°2) observándose una correlación con datos dispersos y extremos (atípicos).

Gráfico N.º 2

Correlación lineal simple entre las variables ácido úrico, IR, IP como en pacientes embarazadas. Clínica Humanitaria. Cuenca -2016



Fuente: base de datos

Elaboración: autor



Al determinar la distribución lineal establecimos una prueba de normalidad, usamos la de Kolmogorov – Smirnov (tabla N° 1), planteándonos nuestras hipótesis.

Ho: la distribución del ácido úrico tiene una distribución normal en la población

Ha: la distribución del ácido urico no tiene una distribución normal.

Para el caso del índice de pulsatibilidad (IP):

Ho: la distribución del IP tiene una distribución normal en la población

Ha: la distribución del IP no tiene una distribución normal.

Finalmente, para el índice de resistencia(IR):

Ho: la distribución del IR tiene una distribución normal en la población

Ha: la distribución del IR no tiene una distribución normal.



Tabla N ° 1

Prueba de Kolmogorov – Smirnov para una muestra de normalidad de las variables ácido úrico, IR, IP como predictores de hipertensión gestacional en pacientes embarazadas. Clínica Humanitaria. Cuenca -2016

Kolmogorov-Smirnov			
Variables	Estadístico	GI	Sig.
Ácido úrico	0.079	209	0.003
IR	0.206	209	0.00
IP	0.189	209	0.000

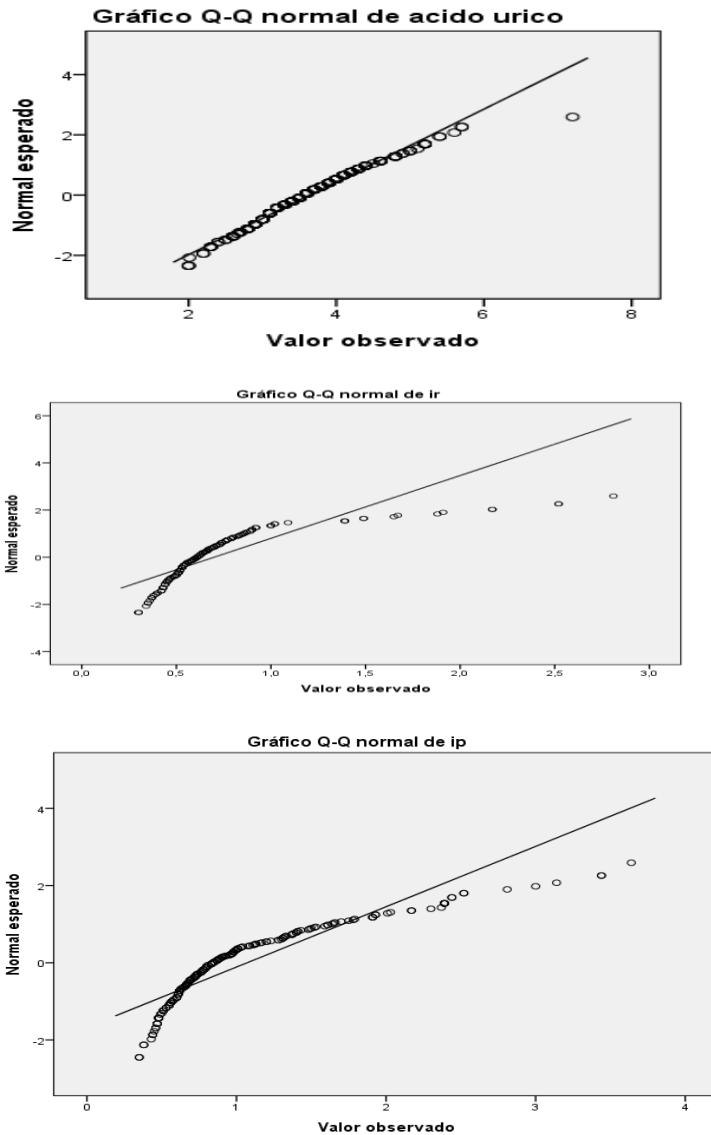
Fuente: base de datos

Elaboración: autor

Al analizar los estadísticos se observó un valor menor a 0.05 para las tres variables, en consecuencia, se rechaza la hipótesis de normalidad (H_0) y se acepta la hipótesis alterna (H_a), en las cuales la población no presenta una distribución de normalidad, Se corrobora además mediante los gráficos Q-Q normal (Gráfico N° 3), observando que los valores obtenidos no se ubican sobre la recta, por la presencia de valores atípicos, no existiendo normalidad de las variables a correlacionar

Gráfico N.º 3

Prueba de Kolmogorov – Smirnov para una muestra de normalidad de las variables ácido úrico, IR, IP como predictores de hipertensión gestacional en pacientes embarazadas, Clínica Humanitaria. Cuenca -2016



Fuente: base de datos

Elaboración: autor



Por lo analizado hasta el momento la población no presenta una distribución normal, por lo tanto, se procede a usar pruebas no paramétricas como es el índice de Spearman (tabla N° 2)

Se estableció las hipótesis de correlación:

Ho el ácido úrico no tiene correlación con el IP para predecir hipertensión gestacional

Ha el ácido úrico tiene correlación con el IP para predecir hipertensión gestacional

Ho el ácido úrico no tiene correlación con el IR para predecir hipertensión gestacional

Ha el ácido úrico tiene correlación IR para predecir hipertensión gestacional.

Ho= el IP no tiene correlación con el IR para predecir hipertensión gestacional

Ha= el IP tiene correlación IR para predecir hipertensión gestacional.

Tabla N°2

Coeficiente de correlación de Spearman entre el ácido urico, IP, IR, para predicción de preeclampsia en las pacientes embarazadas. Clínica Humanitaria. Cuenca -2016

		Correlaciones	Ácido Úrico	IP	IR
Rho de Spearman	Ácido Úrico	Coeficiente de Correlación	1.00	0.02	(')-0.025
		Sig. (bilateral)	.	0.749	0.719
		N	209	209	209
IP		Coeficiente de correlación	0.022	1.00	0.546**
		Sig. (bilateral)	0.749	.	0.000
		N	209	209	209
IR		Coeficiente de correlación	(')-0.025	0.546**	1.00
		Sig. (bilateral)	0.719	0.000	.
		N	209	209	209

**La correlación es significativa en el nivel 0.001(2 colas)

Fuente: base de datos

Elaboración: autor



Los valores del coeficiente del ácido úrico con respecto a: IP fue de 0.022 interpretándose como una correlación positiva escasa; IR -0.025 una correlación negativa escasa, mientras la correlación IP e IR fue de 0.546 la correlación se considera moderada.

Caracterización de las pacientes.

La edad media de las pacientes fue de 26.83 años, con un desvío estándar de +/- 6.5 años, con una edad máxima de 45 años y una mínima de 13 años.

El grado de escolaridad (años de estudio cursado), se tuvo personas 5 que no han aprobado ningún año, y un máximo de 21 años de escolaridad, que corresponde a las personas que dispone de cuarto nivel (3 personas), es decir especialidad, mientras que la media fue de 7.8 y un DS +/- 4.04 por lo consideramos que la mitad de la población tiene aprobado el primer año de bachillerato.

En cuanto al estado civil, la unión estable predomina en nuestra población (casadas y de unión libre) con 76.6% del total. Finalmente, la procedencia tiene un predominio de la urbana 51.7% con respecto a la rural 48.3% sin existir una diferencia marcada entre las dos. (Tabla N°3)



Tabla N°3 Caracterización sociodemográfica de 209 embarazadas, realizadas flujometría doppler en las semanas 7 a 14 y 18 a 22 de gestación, en la Clínica Humanitaria. Cuenca 2017

EDAD	NUMERO	PORCENTAJE	
menores de 15 años	3	1.4	Media: 26.83 DS: 6.5 Mínimo: 13 Máximo: 45
15 a 19 años	27	12.9	
20 a 29 años	105	50.2	
30 a 34 años	44	21.1	
35 a 39 años	24	11.5	
mayores a 40 años	6	2.9	
Total	209	100.0	
INSTRUCCIÓN			
0 años (ninguna instrucción)	5	2.4	Media:7.8 DS: 4.04. Mínimo 0; Máximo 21
1 a 5 años (primaria incompleta)	8	3.8	
6 años (primaria completa)	125	59.8	
7 a 11 años (secundaria incompleta)	34	16.3	
12 años (secundaria completa)	0	0	
13 a 16 años (superior incompleto)	21	10	
17 años (superior completa)	13	6.2	
Más de 18 años (especialidad)	3	1.4	
Total	209	100.0	
ESTADO CIVIL			
Casada	88	42.1	
Soltera	68	32.5	
Unión libre	50	23.9	
Divorciada	2	1	
Viuda	1	0.5	
Total	209	100%	
Residencia			
Urbana	108	51.7	
Rural	101	48.3	

Fuente: base de datos

Elaboración: autor



En el estudio la distribución de acuerdo con el número de gestaciones y la presencia de hipertensión inducida por el embarazo (tabla N°4) se determinó que las secundigestas presentaron el mayor porcentaje de patología con un 2.87% (6 pacientes).

Tabla N°4

Distribución de 209 pacientes, clasificadas de acuerdo con el número de gestaciones y presencia de hipertensión inducida por el embarazo. Clínica Humanitaria Cuenca- 2016

Hipertensión inducida por el embarazo

Gestaciones	Ausente		Presente		Total embarazadas	
	N°	%	N°	%	N°	%
Primigestas	78	37.32	2	0.96	80	38.26
Secundigestas	65	31.10	6	2.87	71	33.97
Múltiparas	33	15.79	1	0.48	34	16.27
Gran múltiparas	24	11.48	0	0.00	24	11.48
Total	200	95.69	9	4.31	209	100.00

Fuente: base de datos

Elaboración: autor



Se determinó valores estadísticos de las variables cuantitativas (tabla N° 5) como son: índice de masa corporal (IMC) con un percentil 95 correspondiente a obesidad, índice de pulsatibilidad (IP), índice de resistencia (IR), estos dos últimos los valores de percentil 95 se hallan en flujometría aumentada y ácido úrico con un valor de 5 (percentil95) con un valor alto con respecto a nuestro valor de referencia.

Tabla N°5

Valores estadísticos de 209 pacientes embarazadas de: ácido úrico, índice de resistencia y pulsatibilidad(IP-IR), e índice de masa corporal (IMC), Clínica Humanitaria. Cuenca - 2016

Estadísticos	Ácido úrico	IMC	IP	IR
Media	3.60	26.27	1.04	0.71
Mediana	3.50	25.53	0.85	0.62
Moda	3.10	29.90	0.61	0.51
Desviación estándar	0.83	4.33	0.59	0.39
Rango	5.20	26.34	3.29	2.51
Mínimo	2.00	18.51	0.35	0.30
Máximo	7.20	44.85	3.64	2.81
Percentil 5	2.30	19.93	0.46	0.37
Percentil 50	3.50	25.53	0.85	0.62
Percentil 95	5.15	34.01	2.39	1.64

Fuente: base de datos

Elaboración: autor



En el caso del IP la media fue de 1.04, el IR 0.774, debemos anotar que la flujometría varía de acuerdo con la semana de gestación en nuestro caso usamos la tabla de referencia que viene inserta en el software del equipo de ultrasonido

El ácido úrico en las pruebas efectuadas a las pacientes nos proporcionó una media de 3.6, (IC 95% 1.97- 5.23).

Además, se elaboró un cuadro de 2x2 con los datos para el cálculo de especificidad, sensibilidad y seguridad (VPP - VPN) y razón de verosimilitud. Procesamos mediante el programa EPIDAT 3.1, se utilizó la flujometría doppler como regla de oro, mientras que el ácido úrico se consideró como la prueba de diagnóstico en estudio, el análisis se realizó con pruebas diagnósticas en paralelo, obteniéndose los resultados que se muestran en la tabla N° 6. En nuestro estudio las dos pruebas se realizaron en forma simultánea independiente del resultado que se obtengan (en el caso de un estudio de pruebas diagnósticas en serie se realiza primero la prueba que corresponde a la regla de oro, en donde esta deberá ser positiva, para luego realizar la prueba en estudio y determinar sus modificaciones). Con este criterio de estudio se procedió a utilizar el paquete estadístico EPIDAT3.1. el resultado que se obtuvo es el siguiente.

Tabla N° 6

Pruebas diagnósticas en paralelo en las pacientes embarazadas aplicadas las pruebas del ácido úrico y flujometría doppler entre 7 a 14 y 18 a 24 semanas de gestación. Clínica Humanitaria. Cuenca-2016

Prueba diagnóstica	Flujometría doppler prueba de referencia		
	positivo	negativo	Total
Ácido úrico			
Positivo	1	116	117
Negativo	8	84	92
Total	9	200	209
	Valor %	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	11.1	0.00 - 37.20	
Especificidad (%)	42.00	34.91 - 49.09	
Valor predictivo + (%)	0.85	0.00 - 2.95	
Valor predictivo - (%)	91.30	85.00 - 97.61	
Prevalencia (%)	4.31	1.31 - 7.30	
Razón de verosimilitud +	0.19	0.03 - 1.22	
Razón de verosimilitud -	2.12	1.6 - 2.81	

Fuente: base de datos

Elaboración: autor



Realizamos la comparación con valores de ácido úrico (tabla N° 7) con valores iguales o mayores a 3,5 mg/dl (prueba diagnóstica positiva) y la presencia de hipertensión gestacional.

Tabla N° 7

Pacientes embarazadas con hipertensión gestacional clasificadas por el ácido úrico \geq a 3,5 mg/dl entre 7 a 14 y 18 a 24 semanas de gestación. Clínica Humanitaria. Cuenca-2016

Ácido úrico	Hipertensión gestacional		
	Enfermos	Sanos	Total
Prueba diagnóstica			
Positivo	9	105	114
Negativo	0	95	95
Total	9	200	209
			IC 95%
Sensibilidad (%)	97.2	94.44	- 100
Especificidad (%)	47.5	40.33	54.67
Valor predictivo + (%)	7.89	2.51	- 13.28
Valor predictivo - (%)	99.7	99.47	- 100.00
Prevalencia (%)	4.31	1.31	- 7.30
Razón de verosimilitud+	1.9	1.67	- 2.17
Razón de verosimilitud-	(-)	(-)	(-)

Fuente: base de datos

Elaboración: autor



La sensibilidad de 97.2% con un (IC 95%: 94.44 -100), con una especificidad de 47.5%(IC 95% 34.91 – 49.09) al no ser estos valores dependientes de la prevalencia dan validez a la prueba diagnóstica del ácido úrico, pero no permite tomar una decisión clínica. El valor predictivo positivo de 7.8% (IC 95% 2.27%– 12.13%) y un valor predictivo negativo de 99.7% (IC 95% 99.4 – 100) con una prevalencia de 4.3%, nos da la posibilidad de descartar la patología hipertensiva pero no permite confirmar la enfermedad. Con la razón de verosimilitud existe 1.9 veces de que una paciente con ácido úrico mayor a 3.5 mg/dl presente patología hipertensiva que una con valor por debajo del señalado.

En cuanto a los resultados de la flujometria y la presencia de hipertensión gestacional se obtuvo los siguientes resultados (tabla N°8). La sensibilidad de 75.00% con un (IC 95%: 50.00 -100), con una especificidad de 84.13 %(IC 95% 78.93 – 89.34) al no ser estos valores dependientes de la prevalencia dan validez a la prueba diagnóstica, pero no permite tomar una decisión clínica. El valor predictivo positivo de 5.04 (IC 95% 0.00– 10.09) y un valor predictivo negativo de 99.79% (IC 95% 99.47 – 100) con una prevalencia de 4.31%, nos da la posibilidad de descartar la patología hipertensiva pero no permite confirmar la enfermedad. Con la razón de verosimilitud existe 6.50 veces de que una paciente con flujometria aumentada presente patología

**Tabla N°8**

Hipertensión gestacional en pacientes embarazadas con flujometría doppler alterada valoradas a las 7 a 14 y 18 a 24 semanas de gestación. Clínica Humanitaria. Cuenca-2016

Hipertensión gestacional			
Flujometría doppler Prueba diagnóstica	Enfermos	Sanos	Total
Positivo	1	33	34
Negativo	0	175	175
Total	9	200	209

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	75.00	50.00	100.00
Especificidad (%)	84.13	78.93	89.34
Valor predictivo + (%)	5.04	0.00	10.09
Valor predictivo - (%)	99.79	99.47	100.00
Prevalencia (%)	4.31	1.31	7.30
Razón de verosimilitud+	6.50	4.73	8.94
Razón de verosimilitud-	(-)	(-)	(-)

Fuente: base de datos

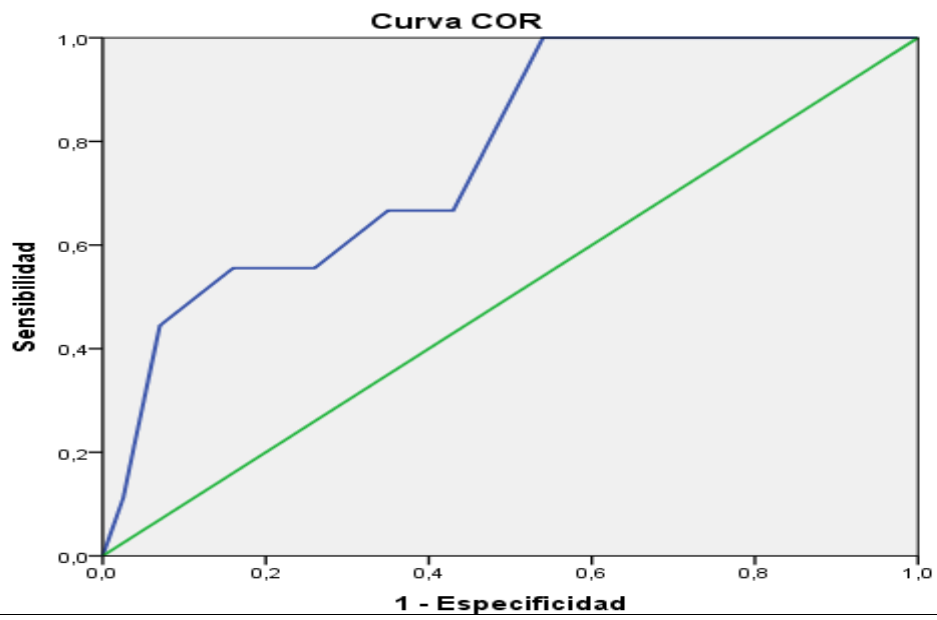
Elaboración: autor



En cuanto al área de la curva COR en SPSS(48,49,51–53) con un área 0.778 (gráfico N°4), la prueba es útil para diagnosticar trastorno hipertensivo del embarazo a pesar de que con el intervalo de confianza (IC) del 95% el extremo inferior es de 0.638.

Gráfico N°4

Curva COR en las pacientes embarazadas con determinación de ácido úrico a las 7 a 14 semanas y 18 a 24 semanas de gestación. Clínica Humanitaria “Fundación Pablo Jaramillo C”. Cuenca-2016



Área bajo la curva

Variable(s) de resultado de prueba: ácido úrico

Área	Error estándar	Significación asintótico	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.778	.071	.005	.638	.918

Fuente: base de datos
Elaboración autor

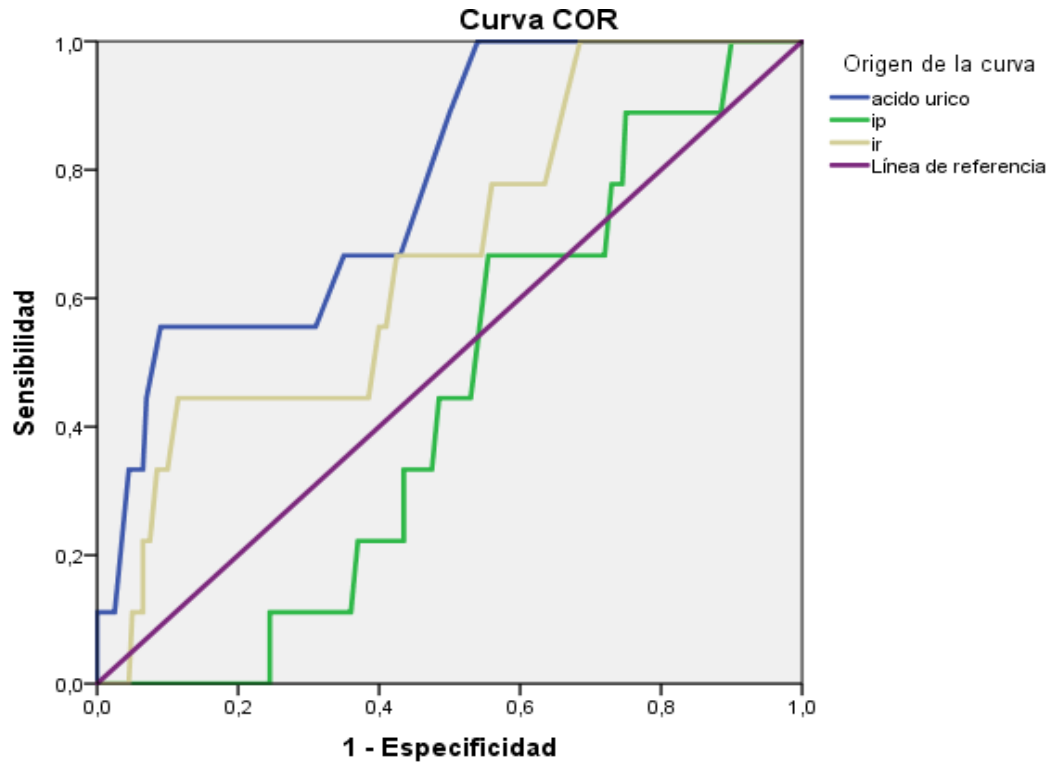


Analizamos el comportamiento del ácido úrico con el IR e IP con percentil 90 (Grafico N° 5) se observa en el gráfico que el ácido urico tiene un área de 0.778, nos indica que es una curva que permite una discriminación aceptable de la patología, con una menor eficacia se presenta el IR (0.669) mientras que no tiene utilidad el valor del IP (0.447) se encuentra por debajo de la línea de referencia que marca 0.5 tanto para la especificidad y la sensibilidad.



Gráfico N° 5

Curva COR en las pacientes embarazadas con determinación de ácido úrico a las 7 a 14 semanas y 18 a 24 semanas de gestación y valores de IP-IR con percentil 90. Clínica Humanitaria. Cuenca-2016



Variable(s) de resultado de prueba

	Área	Error estándar	Significación asintótica	95% IC de Confianza asintótica Límite: inferior- superior	
ácido urico	.778	.071	.005	.638	.918
Ip	.447	.070	.592	.311	.584
Ir	.669	.085	.087	.503	.834

Fuente: base de datos

Elaboración: autor



Al dicotomizar las dos pruebas como ácido úrico mayor a 3.5 mg/dl y flujometría aumentada (los reportes de los estudios ecográficos entregan el resultado en el informe como flujometría normal o aumentada) se obtiene el siguiente resultado (gráfico 6). Con un área bajo la curva de ácido úrico mayor a la flujometría, lo que nos permite dar importancia a la valoración con mayor precisión utilizar el examen del ácido úrico.

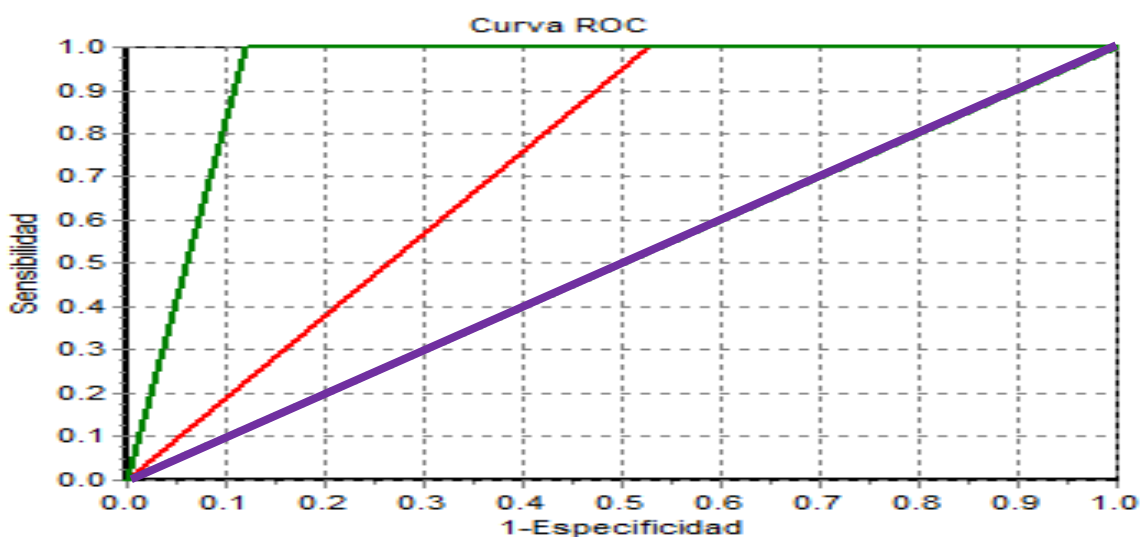
Gráfico N° 6

Aplicación de la curva ROC (EPIDAT) correlacionadas en las pacientes embarazadas aplicadas las pruebas del ácido úrico y flujometría dopler(dicotomizadas) entre 7 a 14 semanas y 18 a 24 semanas de gestación. Clínica Humanitaria. Cuenca- 2016

Tipo de curvas: Curvas correlacionadas

Número de curvas: 2

Nivel de confianza: 95



Línea de referencia —
 Flujometría dopler aumentada —
 Ácido úrico mayor a 3.5mg/dl —

Curva	área COR	EE(DeLONG)	IC (95%)	
Ácido úrico	0.7175	0.0179	0.682	0.7526
flujometría aumentada	0.4506	0.0574	0.3381	0.5631

Fuente: base de datos

Elaboración: autor



14. Discusión.

En las fases del proceso diagnóstico intervienen la historia clínica, la historia y la realización de pruebas complementarias para llegar a un diagnóstico, estas últimas pueden investigarse mediante pruebas diagnósticas en serie o paralelo.(45) Una prueba diagnóstica debe ofrecer resultados positivos en enfermos, y negativos cuando estos están sanos, cumpliendo con condiciones como son: validez seguridad, reproductividad sencillez, mínimos o ausentes efectos adversos y ser económicamente aceptable.

En el proceso de la predicción de la hipertensión inducida por el embarazo, los cambios clínicos no son evidentes antes de las 20 semanas de gestación, pero estos cambios tienen una génesis posible en la oleada trofoblástica de la implantación placentaria(25) En este sentido se busca de varias maneras poder anticiparse a la aparición de los signos clínicos de esta patología que tiene una gran influencia en la morbo-mortalidad materna y fetal(54) Una de las pruebas más antiguas y más estudiadas diferente a la proteinuria es el ácido úrico(39), pero se tiene escasos datos sobre los niveles durante el embarazo y su relación con la preeclampsia. Nuestro objetivo fue el relacionar los valores de ácido úrico con las modificaciones de la flujometría dopler en las embarazadas de 7 a 14 semanas y 18 a 24 semanas de gestación, con seguimiento hasta el final del embarazo para determinar la presencia o no de patología, debemos anotar que en cuanto a la flujometría aumentada en los protocolos institucionales de manejo del control prenatal, consta el uso de ácido acetilsalicílico en cantidad de 81 mg, por lo cual vamos a tener variación en cuanto a los resultados.

En nuestro estudio se determinó un punto de corte de 3.5 mg/dl de ácido urico(55). Este metabolito que surge de la degradación de las purinas es usado como marcador de daño renal y factor de riesgo materna y neonatal en pacientes con hipertensión inducida por el embarazo(39)

En referencia a la publicación de Corominas 2014 con valores de 2.5 a 3.5 mg/dl (16), para embarazos normales y que se hallaban hasta 20 semanas, mientras que en el estudio de Reyna determino niveles de ácido úrico en preeclampsia leve 5.9 ± 1.1 mg/dl,



Enarena 2014 reporta un nivel de 5.96 ± 2.54 mg/dl en pacientes pre eclámpticas y normotensas con un valor de 4.3 ± 0.85 anotando que las semanas de gestación fue de 36.67 ± 3.54 semanas. Rached 2002 en su estudio reporta niveles de ácido úrico en el primer trimestre de 2.51 ± 0.71 en el segundo trimestre 2.78 ± 0.66 y en el tercer trimestre 3.33 ± 0.75 valores de pacientes embarazadas eutróficas sanas con edades entre 16 y 37 años(56).

En el estudio de Martínez publicado en 2016 obtuvo una media en el primer trimestre de 3.1, segundo trimestre de 3.3 y en el tercer trimestre de 4 mg/dl.

En nuestro estudio 114 embarazadas presentaron ácido úrico > 3.5 mg/dl y 9 de ellas presentaron hipertensión inducida por el embarazo, sumándose a una de ellas alteración flujométrica(57)

La flujometría doppler en un meta análisis de Sáenz 2012 en una comparación entre el primer y segundo trimestre del embarazo presenta una sensibilidad de 25% con una especificidad del 90% un valor predictivo positivo que no supera el 10% y negativo cercano al 100%(28), García en un estudio en Perú establece en pacientes de 20 a 24 semanas una sensibilidad del 66%, especificidad de 53.52% y valor predictivo positivo de 15.38%, negativo de 92.68. En un estudio de Velauthar 2014 determina una sensibilidad de 75.8% (IC95% 57.7 – 88.9) y una especificidad 65.9% (IC 95% 62.7 -69) valoración del dopler de la arteria uterina en el primer trimestre Givovich 2010 en un estudio de corte transversal y con medición de flujometría dopler de las arterias entre las 11 a 14 semanas obtuvo una sensibilidad de 66.7% una especificidad de 96.5% un valor predictivo positivo de 80% y valor predictivo negativo de 93.3%(57) . García 2016 publica resultados utilizando el percentil 90 en un grupo de 11600 pacientes con valoración dopler de la arteria uterina obtuvo una sensibilidad de 0.71 (IC 95% 0.67 -0.75) las especificidades de la flujometría tienen valores similares con los resultados de nuestro estudio, estos sin embargo usaron los dos parámetros ácidos urico y como regla de oro la flujometría, en lo que respecta a la especificidad.(58).



Nuestro estudio al haber efectuado la utilización de las dos pruebas, ácido úrico y flujometría doppler. Busco la relación entre el aumento de la flujometría doppler con niveles elevados de ácido úrico para obtener un valor predictivo, con un bajo costo y factible de realizar, sin necesidad de elementos de mayor tecnología y que necesitan personal con mayor capacitación, consideramos que los niveles de ácido úrico se elevan tempranamente con repercusión en los periodos de placentación, la primera oleada que se inicia en la semana 8 y la segunda oleada trofoblástica profunda a partir de las 15 a 18 semanas de gestación. A partir de la producción de xantina oxidasa, enzima que es productora de la síntesis de ácido úrico. Por lo que consideramos que es una de las causas para que se puede tener valores incrementados en patología hipertensiva. Los fragmentos de sincitiotrofoblasto por una apoptosis programada generarían interacción con los fragmentos de detritos celulares que provocaría alteración en la distribución del flujo sanguíneo que induciría como resultado final patología hipertensiva inducida por el embarazo.



15. Conclusiones.

1. Por los resultados obtenidos se podría indicar que el ácido úrico con valores menores a 3.5 mg/dl hasta las 24 semanas de gestación, pudiese tomarse en cuenta como marcador en pacientes susceptibles de presentar patología hipertensiva del embarazo.
2. Por lo antepuesto, el ácido úrico se puede utilizar para cribado de patología hipertensiva del embarazo en el primer nivel de atención, como paso previo al uso de estudios de mayor complejidad.

16. Recomendaciones.

Es necesario ampliar estudios en base al ácido úrico especialmente multicéntricos que nos permitan fortalecer los resultados.

En nuestro estudio tuvimos limitaciones, al estar localizado dentro del perímetro urbano el centro hospitalario, el tipo de pacientes que acuden al mismo tienen características propias de la zona de influencia, es preciso realizar estudios con una mayor diversidad de pacientes. Para poder ratificar los resultados obtenidos en este trabajo de investigación y lograr inferir los conocimientos adquiridos en beneficio de las mujeres embarazadas.



17. Bibliografía.

1. OMS | Mortalidad materna [Internet]. WHO. [citado 27 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/es/>
2. Gaceta de muerte materna SE23 año 2017 [Internet]. [citado 27 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2015/01/Gaceta-SE-23-MM.pdf>
3. Ministerio de Salud publica del Ecuador, Gaceta-del-2018-de-MM.pdf [Internet]. [citado 12 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/09/Gaceta-del-2018-de-MM.pdf>
4. Ministerio de Salud publica del Ecuador, Gaceta-de-MM-SE-38_2019.pdf [Internet]. [citado 12 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/10/GACETA-DE-MM-SE-38_2019.pdf
5. Vidal CJB, Montenegro TAS. “Frecuencia de restricción de crecimiento intrauterino en embarazadas en el periodo 2014-2015 en el Hospital “José Carrasco Arteaga”. :17.
6. Rosas-Peralta M, Borrayo-Sánchez G, Madrid-Miller A, Ramírez-Arias E, Pérez-Rodríguez G. Hipertensión durante el embarazo: el reto continúa.ims161g.pdf [Internet]. [citado 26 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/ims161g.pdf>
7. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes [Internet]. [citado 23 de abril de 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf;jsessionid=777C75BFA44037090B77084F813A722B?sequence=1
8. World Health Organization. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes [Internet]. 2015. Disponible en: www.who.int
9. Martell Claros N. La hipertensión arterial en la embarazada. Hipertens Riesgo Vasc [Internet]. 2017 [citado 26 de julio de 2017];34(Supl.2):22-5. Disponible en: <https://medes.com/publication/122314>
10. GPC-Recén-nacido-prematuro.pdf [Internet]. [citado 24 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/GPC-Rec%C3%A9n-nacido-prematuro.pdf>
11. Estrategia_Mortalidad_Materna_Neonatal(4).pdf [Internet]. [citado 9 de enero de 2018]. Disponible en: [https://www.unicef.org/lac/Estrategia_Mortalidad_Materna_Neonatal\(4\).pdf#page=9](https://www.unicef.org/lac/Estrategia_Mortalidad_Materna_Neonatal(4).pdf#page=9)
12. Ministerio de Salud Pública. egresos hospitalarios inec 2014 - Javier Gaona | Tableau Public [Internet]. [citado 11 de enero de 2018]. Disponible en: <https://public.tableau.com/profile/javier.gaona#!/vizhome/egresoshospitalariosinec2014/1rascausademorbilidad>
13. Nápoles Méndez D. Nuevas interpretaciones en la clasificación y el diagnóstico de la preeclampsia. MEDISAN [Internet]. abril de 2016 [citado 8 de enero de 2018];20(4):516-29. Disponible en:



- http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192016000400013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
14. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc> <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html.pdf> [Internet]. [citado 8 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/020GRR.pdf>
 15. Abramowicz JS. First-Trimester Ultrasound: A Comprehensive Guide. Springer; 2015. 412 p.
 16. Corominas AI, Balconi SM, Palermo M, Maskin B, Damiano AE. Niveles de ácido úrico sérico y riesgo de desarrollar preeclampsia. Med B Aires [Internet]. diciembre de 2014 [citado 30 de agosto de 2017];74(6):462-71. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0025-76802014000800007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 17. D'Addario V. Donald School Basic Textbook of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. JP Medical Ltd; 2014. 412 p.
 18. Elizalde-Valdés VM, Téllez-Becerril GE, López-Aceves LJ. Construcción y validación de una escala de factores de riesgo para complicaciones de preeclampsia. 2015.
 19. Lockwood CJ, Iams JD, Greene MF. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. Elsevier Health Sciences; 2013. 1649 p.
 20. Early pregnancy prediction of preeclampsia - UpToDate [Internet]. [citado 26 de julio de 2017]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/early-pregnancy-prediction-of-preeclampsia?source=search_result&search=preeclampsia&selectedTitle=3~150
 21. Álvarez-Fernández I, Prieto B, Álvarez FV. Preeclampsia. Rev Lab Clínico [Internet]. abril de 2016;9(2):81-9. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S188840081630006X>
 22. Malvino DE. Preeclampsia Grave y Eclampsia. Tomo III. Segunda edición 2018 . Buenos Aires, Argentina. disponible en http://www.obstetriciacritica.com/doc/Preeclampsia_Eclampsia.pdf
 23. Raffaele Carputo. Fisiopatología preeclampsia - clase2013_fisiopatologia_preeclampsia.pdf [Internet]. 2013 [citado 29 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/actividad_docente_e_investigadora/clases_residentes/2013/clase2013_fisiopatologia_preeclampsia.pdf
 24. Jesús G, de Jesus N, Santos F, Oliveira C, Levy R, Porto L, et al. Factores angiogénicos e antiangiogénicos na fisiopatologia da pré-eclâmpsia e seu uso na prática obstétrica atual. Rev HUPE. 29 de julio de 2014;13:25-31. factores angiogenicos y antiangiogenicos en la fisiopatologia de la preeclampsia en la practica obstetrica actual - Buscar con Google [Internet]. [citado 29 de agosto de 2017]. Disponible https://www.researchgate.net/publication/276204728_Fatores_angiogenicos_e_antiangiogenicos_na_fisiopatologia_da_preeclampsia_e_seu_uso_na_pratica_obstetrica_atual/citation/download



5. Biomarcadores moleculares: una nueva herramienta en el diagnóstico de la preeclampsia, RSS. Biomarcadores moleculares: una nueva herramienta en el diagnóstico de la preeclampsia- ClinicalKey [Internet]. [citado 26 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0210573X16300326?returnurl=http:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0210573X16300326%3Fshowall%3Dtrue&referrer=http:%2F%2Fwww.sciencedirect.com%2Fscience%2Farticle%2Fpii%2FS0210573X16300326>
26. Berghella V. Maternal-Fetal Evidence Based Guidelines, Third Edition. CRC Press; 2017. 1390 p.
27. Kurjak A, Chervenak FA. Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics & Gynaecology. JP Medical Ltd; 2017. 1139 p.
28. Saenz O. N., carvajal C. J. Tamizaje y prevención de preeclampsia guiado por doppler de las arterias uterinas: revisión sistemática de la literatura. Rev Chil Obstet Ginecol 2012. 77 (3).
29. Cabrera JAC, Troncoso CAR. Manual Obstetricia y Ginecología. Octava Edición. (2017):624.
30. Calle A, García G, Gutarra FV, Ramos M, Gutarra LV. Predicción temprana de preeclampsia con doppler de las arterias uterinas y resultados materno perinatales; Hospital Regional II-2 de Tumbes, Perú. Manglar [Internet]. 20 de diciembre de 2017 [citado 24 de marzo de 2018];12(2):39-50. Disponible en: <http://erp.untumbes.edu.pe/revistas/index.php/manglar/article/view/54>
31. Revista Ginecología y Obstetricia de México – Valores de referencia del índice de pulsatilidad de las arterias uterina y umbilical durante el embarazo [Internet]. [citado 26 de julio de 2017]. Disponible en: <https://ginecologiayobstetricia.org.mx/secciones/articulos-originales-numero83/valores-de-referencia-del-indice-de-pulsatilidad-de-las-arterias-uterina-y-umbilical-durante-el-embarazo/>
32. V B, Carlos J, González C V. Curvas normales de índices de pulsatilidad y tiempo medio de desaceleración de arteria umbilical fetal en población chilena. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2014 [citado 27 de julio de 2017];79(4):255-61. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-75262014000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
33. Huertas E., Rodríguez L., Sotelo F., Ingar J., Limay A., Castillo W., et al. Valor predictivo del índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas en la predicción de preeclampsia en las gestantes entre 11 y 14 semanas, Instituto Nacional Materno Perinatal. Revista Peruana de Epidemiología. Rev Peru Epidemiol [Internet]. 2012;volumen 16 (1) enero-abril. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=203124341007>
34. Huertas E, Rodríguez L, Sotelo F, Ingar J, Limay A, Castillo W, et al. Valor predictivo del índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas en la predicción de preeclampsia en las gestantes entre 11 y 14 semanas, Instituto Nacional Materno Perinatal. Rev Peru Epidemiol [Internet]. 2012 [citado 30 de agosto de 2017];16(1):01-4. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=203124341007>



35. Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Doppler en obstetricia html [Internet]. [citado 26 de julio de 2017]. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/departamentos/obstetricia/altoriesgo/doppler.html>
36. Sogani S, Varma V, Sarkar PD. Significance of urine albumin / creatinine ratio (UACR) and uric acid in women with preeclampsia and its comparison with healthy normotensive pregnant women in their third trimester. *Acta Medica Litu* [Internet]. 30 de abril de 2014 [citado 27 de julio de 2017];21(1). Disponible en: <http://maleidykla.lt/ojs/index.php/actamedicalituanica/article/view/2883>
37. El Centro para la Salud y la Educación de las Mujeres - Obstetricia - Valores normales en el embarazo [Internet]. [citado 29 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.womenshealthsection.com/content/obssp/obs025.php3>
38. Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Peña-Paredes E, Colmenares-Vega M, et al. Concentraciones de ácido úrico en pacientes con preeclampsia y eclampsia. *Clínica E Investig En Ginecol Obstet* [Internet]. [citado 30 de agosto de 2017];160-5. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-concentraciones-acido-urico-pacientes-con-S0210573X08730697>
39. Álvarez Prats M, Mantilla T, Eugenia M. Comportamiento del ácido úrico en una casuística general y en pacientes con enfermedad vascular periférica. *Rev Cuba Angiol Cir Vasc* [Internet]. junio de 2015 [citado 27 de julio de 2017];16(1):37-43. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1682-00372015000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
40. Mulla MJ, Myrtolli K, Potter J, Boeras C, Kavathas PB, Sfakianaki AK, et al. Uric Acid Induces Trophoblast Il-1 β Production Via The Inflammasome: Implications For The Pathogenesis Of Preeclampsia. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989 [Internet]. junio de 2011;65(6):542-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114103/>
41. Servizo Galeado de Saúde. 3-Ayuda Muestreo.pdf [Internet]. [citado 26 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/1931/3-Ayuda%20Muestreo.pdf>
42. MANUAL descripcobas 6000 mn 007 v20.pdf [Internet]. [citado 16 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.saludcapital.gov.co/Biblioteca%20Manuales%202016/PROVISI%C3%93N%20DE%20SERVICIOS/MANUAL%20descripcobas%206000%20mn%20007%20v20.pdf>
43. Jordi Galimany, Juan Carlos Pernas. Verifique sus conocimientos sobre ecografía.
44. trastornos Hipertensivos del embarazo Guía de práctica clínica 2013 [Internet]. [citado 27 de julio de 2017]. Disponible en: http://www.maternoinfantil.org/archivos/smi_D502.pdf
45. Gómez González C, Pérez Castán JF. Capítulo 8: Pruebas diagnósticas. Concordancia. *SEMERGEN - Med Fam* [Internet]. 1 de diciembre de 2007;33(10):509-19. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359307739552>
46. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Curvas ROC [Internet]. curvas ROC. [citado 11 de octubre de 2017]. Disponible en: http://www.hrc.es/bioest/roc_1.html



47. López de Ullibarri Galparsoro I, Píta Fernández, S. curvas_roc2.pdf Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña (España) [Internet]. [citado 14 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://www.fisterra.com/mbe/investiga/curvas_roc/curvas_roc2.pdf
48. Tema 23: ANÁLISIS ROC [Internet]. LA ESTADÍSTICA: UNA ORQUESTA HECHA INSTRUMENTO. 2013 [citado 11 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://estadisticaorquestainstrumento.wordpress.com/2013/02/13/tema-23-analisis-roc/>
49. Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica: Aspectos teórico-prácticos. Rev Chil Infectol [Internet]. abril de 2012 [citado 11 de octubre de 2017];29(2):138-41. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182012000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
50. Donis Jose H. Evaluación de la validez y confiabilidad de una prueba diagnóstica [Internet]. [citado 19 de marzo de 2018]. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_revista=312&id_seccion=4765&id_ejemplar=8695&id_articulo=88441
51. Valle A. Curvas ROC (Receiver-Operating-Characteristic) y sus aplicaciones. [Internet]. Disponible: <storage/4BBE5MP6/Valle%20Benavides%20Ana%20Roc%20del%20TFG.pdf>
52. Valle Benavides A, Curvas ROC (Receiver-Operating-Characteristic) y sus aplicaciones.pdf Universidad de Sevilla. Pag. 77 [Internet]. [citado 22 de marzo de 2018]. Disponible: <https://idus.us.es/xmlui/bitstream/handle/11441/63201/Valle%20Benavides%20Ana%20Roc%20del%20TFG.pdf?sequence=1>
53. Burgueñoa M, García-Bastosb J, González-Buitrago J. ROC M1041707.pdf MEDICINA CLÍNICA VOL. 104 NÚM. 17. 1.995 [Internet]. [citado 22 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://ferran.torres.name/download/shared/roc/ROC%20M1041707.PDF>
54. : Elizalde-Valdés VM, et al. Construcción y validación de una escala de factores de riesgo paracomplikaciones de preeclampsia. Clin Invest Gin Obst. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gine.2014.12.013> : Elizalde-Valdés VM, Lopez Acevedes L.J., Trelles Becerrell G.E. Construcción y validación de una escala de factores de riesgo para complicaciones de preeclampsia. Clin Invest Gin Obst. 2015. [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://doi.org.ololo.sci-hub.cc/10.1016/j.gine.2014.12.013>
55. Intervalos de referencia de ácido úrico en suero durante la gestación- ClinicalKey [Internet]. [citado 26 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S1888400816000210?returnurl=http:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1888400816000210%3Fshowall%3Dtrue&referrer=http:%2F%2Fwww.sciencedirect.com%2Fscience%2Farticle%2Fpii%2FS1888400816000210>



56. Rached de Paol i I, Azuaje Sánchez A, Henríquez Pérez G. Cambios en las variables hematológicas y bioquímicas durante la gestación en mujeres eutróficas. *An Venez Nutr* [Internet]. 2002 Ene [citado 2017 septiembre 10]; 15(1): 11-17. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-07522002000100003&lng=es.
57. Mesinas AAG, Marino ARF. Ultrasonografía doppler de arterias uterinas entre las 11 a 14 semanas de edad gestacional, como predictor de preeclampsia. *Horiz Méd* [Internet]. 2012 [citado 10 de septiembre de 2017];12(2):8-13. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=371637125002>
58. Huertas E, Rodríguez L, Sotelo F, Ingar J, Limay A, Castillo W, et al. Valor predictivo del índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas en la predicción de preeclampsia en las gestantes entre 11 y 14 semanas, Instituto Nacional Materno Perinatal. *Rev Peru Epidemiol* [Internet]. 2012 [citado 28 de julio de 2017];16(1):01-4. Disponible en: <http://w.redalyc.org/articulo.oa?id=203124341007>



18. Anexos.

18.1 cronograma de actividades

Actividades	Tiempo en meses												Responsables	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Presentación y aprobación del protocolo	x	x												Investigadores
Elaboración del marco teórico	x	x												Investigadores
Revisión de los instrumentos de recolección de datos			x	x										Investigadores
Estudio piloto					x									Investigadores
Recolección de los datos						x	x	x						Investigadores
Análisis e interpretación de los datos								x	x					Investigadores
Elaboración y presentación de la información										x				Investigadores
Conclusiones y recomendaciones											x			Investigadores
Elaboración del informe												x		Investigadores



18.2 Presupuesto.

Rubros	Costos directos	Otras fuentes	Total
Investigador	0	1200,00	1200,00
Laboratorio	0	250,00	250,00
Ecografía	0	350,00	350,00
Materiales	100,00	100,00	200,00
Elaboración del Informe	200,00	0	200,00
Difusión	200,00	300,00	500,00
Total	500,00	2200,00	2700,00



18.3 Formulario de recolección de datos



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
MAESTRÍA DE INVESTIGACIÓN EN LA SALUD

Validez del ácido úrico como predictor de los trastornos hipertensivos del embarazo. Clínica Humanitaria 2016.

Número de historia clínica.....

Edad..... Años.

Residencia: Urbana

Rural

Estado civil:

Soltera

Casada

Unión libre

Viuda



Divorciada

Nivel de educación:

Sin estudios

Primaria incompleta

Primaria completa

Secundaria incompleta

Secundaria completa

Hasta 3 años de educación superior

4 o más años de educación superior (sin post grado)

Post grado

Estado Nutricional: Peso: _____kg. Talla: _____mts.

Edad Gestacional: _____.

Ácido úrico: _____ mg/dl.

Flujometría: Arteria uterina IP: _____, Notch: Si: ____, No: ____.

Arterias Espiraladas IP: _____, Notch: Si: ____, No: ____.



18.4 INSTRUCTIVO DE FORMULARIO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS Validez del Ácido Úrico como predictor de los trastornos hipertensivos del embarazo. Clínica Humanitaria 2016.

Historia clínica: se anotará el número del historial clínico el mismo que se puede obtener del carnet, o, en el sistema informático de la clínica Humanitaria.

Edad: se consignará los años cumplidos al momento de recolectar la información, mediante la visualización en los datos personales que trae la historia clínica de la “Clínica Humanitaria” en su formato digital

Residencia: se considera el lugar de residencia habitual en los últimos 5 años, urbana en caso de vivir en la capital de la provincia o en la cabecera cantonal, y rural si es fuera de estas.

Nivel de educación: debe anotarse el nivel aprobado en caso de instrucción completa, en caso de no tener culminado, se consignará el último año que aprobó.

Estado Nutricional: Peso y Talla en la sección de signos vitales del sistema informático que corresponde a la historia clínica se ubicar el valor en metros.

Edad Gestacional: se realizará el cálculo de acuerdo con la fecha de la última menstruación, sumando los días que han transcurrido hasta la fecha de recolección de datos dividiendo para siete, en caso de una fecha no confiable se tomara el reporte ecográfico del primer trimestre (hasta la semana 12).

Ácido úrico. Se anotará el resultado del informe elaborado por el laboratorio de la institución.



Flujometría: valor que se registra en el informe ecográfico de la Clínica Humanitaria, se señalará si se trata de la arteria uterina o espiraladas se colocará el valor del índice de pulsatilidad y si existe notch o no.

18.5 Consentimiento informado

UNIVERSIDAD DE CUENCA

MAESTRIA DE INVESTIGACIÓN DE LA SALUD

Validez del ácido úrico como predictor de los trastornos hipertensivos del embarazo. Clínica Humanitaria 2016.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El propósito de este documento es proporcionarle toda la información necesaria para considerar su decisión de participación en este proyecto de investigación titulado **“Validez del ácido úrico como predictor de los trastornos hipertensivos del embarazo. Clínica Humanitaria 2016”**, a cargo de los investigadores, para la obtención de su título de Magister en Investigación de la Salud.

El objetivo de este estudio es conocer la validez de determinar el valor de ácido úrico para prevenir las complicaciones de la presión arterial elevada en el embarazo. Para este propósito luego de la valoración en el control prenatal y la determinación de alteración de la flujometría Doppler en las arterias uterinas y espiraladas se solicitara adicionalmente al examen de sangre de control una valoración del ácido úrico, siendo necesario una sola muestra en el caso de tratarse del primer control , si se trata de la segunda valoración (18 a 22 semanas) se efectuará un examen adicional de ácido úrico con una muestra de aproximadamente 2 cc de sangre, el costo del examen en los dos casos asumirá el investigador. Posteriormente, estos datos serán anotados en un



formulario. Además, se tomará datos de la historia clínica como son edad, residencia, estado civil, nivel de educación y se efectuará un cálculo del índice de masa corporal (IMC) mediante la toma del peso y la talla. Si alguna pregunta no está clara, ésta será explicada de manera que pueda ser contestada en forma inmediata. Esta investigación es muy importante, porque sus resultados le ayudarán al personal médico a determinar en forma oportuna una predicción en cuanto a trastornos hipertensivos del embarazo y en las conclusiones que se tengan de este estudio servirán para tomar medidas de prevención de esta enfermedad.

No existirá ninguna carga económica para la paciente en cuanto al examen de ácido úrico, en

cuanto a los exámenes de rutina como son la ecografía y examen de sangre de control prenatal correrán a cargo de la paciente, pues se hallan dentro de los requerimientos del control prenatal, no existirá compensación económica por la participación. Toda la información obtenida, así como la historia clínica se guardará en archivos bajo custodia de la “Clínica Humanitaria”; y, a excepción del personal de médicos que realizan el control prenatal, esta información no estará disponible para otros individuos. La participación es completamente voluntaria y puede negarse, esta decisión no afectará de ninguna forma la atención que se dé ahora o en el futuro.

YO, _____ portador (a) de la CI: _____, declaro he sido informado sobre el objetivo y los alcances del estudio realizado por el autor, y que han sido aclaradas todas nuestras dudas.

Autorizo plenamente a la realización del examen de sangre.

He comprendido los riesgos y beneficios, firmo voluntariamente este consentimiento, en señal de mi aprobación.

Firma: _____

