

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS**  
**DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS**  
**COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN**  
**GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**  
**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA CON CRITERIOS DE SEVERIDAD A LOS 12 MESES POSTPARTO ATENDIDAS EN HOSPITAL GENERAL DE NAUCALPAN DE ENERO 2018 A JULIO 2019”**

**HOSPITAL GENERAL DE NAUCALPAN DR. MAXIMILIANO RUIZ CASTAÑEDA**

## **TESIS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN**  
**GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA**

**M.C. ANA KAREN LUNA RESENDIZ**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**E.G.O CINTHYA NAZARETH MORALES DE AVILA**

**REVISORES**

**E.G.O. ROBERTO VILLALON CALDERON**

**E.G.O. DAVID BLANCO CHAVEZ**

**E.G.O. RUBENS DEL CARMEN TAPIA LIZARRAGA**

**E.G.O. MIGUEL ANGEL LOPEZ ESQUIVEL**

**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2021**

## INDICE GENERAL

1. RESUMEN	4
2. MARCO TEORICO	6
2.1 INTRODUCCIÓN	6
2.2. EPIDEMIOLOGIA	7
2.3. CLASIFICACION	8
2.4. DEFINICIÓN	9
2.5. FACTORES DE RIESGO	10
2.6 DIAGNÓSTICO	12
2.7. FISIOPATOLOGIA	16
2.8. PREVENCIÓN DE PREECLAMPSIA	21
2.9 MANEJO DE PREECLAMPSIA	22
2.10 COMPLICACIONES	23
2.11 RIÑÓN Y PREECLAMPSIA	29
2.12. EVALUACION FUNCION RENAL	34
2.13. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	35
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	43
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	45
5. JUSTIFICACION	45
6. HIPÓTESIS	46
7. OBJETIVOS	46
8. METODO	47
9. CONSIDERACIONES ETICAS	51
10. RESULTADOS	52
11. DISCUSION	58
12. CONCLUSIÓN	61
13. RECOMENDACIONES	62
14. BIBLIOGRAFIA.	63
15. ANEXOS	67

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Entidades con mayor número de defunciones por institución 2020.....	7
Tabla 2 Defunciones maternas y razón de muerte materna por causas agrupadas 2020.....	8
Tabla 3. Relación del análisis de orina por tira reactiva y excreción de proteínas.....	13
Tabla 4 Criterios diagnósticos de preeclampsia con datos de severidad.....	14
Tabla 5. Condiciones adversas y complicaciones severas de la preeclampsia.....	15
Tabla 6. Criterios diagnósticos de la enfermedad renal crónica.....	36
Tabla 7. Clasificación en grados de la enfermedad renal crónica.....	38
Tabla 8. Relación entre categorías para albuminuria y proteinuria.....	39
Tabla 9. Recomendaciones sobre derivacion del paciente con ERC .....	40
Tabla 10. Criterios de derivacion al especialista en Nefrología.....	41
Tabla 11 Ventana para detección y prevención después de preeclampsia.....	42
Tabla 12. Diagrama de flujo criterios de selección.....	52
Tabla 13 Características demográficas y clínicas.....	53
Tabla 14 Monitorización de pacientes a seguimiento un año posterior a preeclampsia....	55
Tabla 15. Comparación de medias con prueba T para muestras independientes .....	57
Tabla 16. Valores de depuración en los grupos de gravedad de lesión renal.....	57

## INDICE DE GRAFICOS

Grafico 1. Complicaciones severas de preeclampsia.....	53
Grafico 2. Clasificación según guías KDIGO 2012.....	55

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Exceso de sFlt1 en mujeres con preeclampsia .....	18
Figura 2. La disfunción endotelial y la hipertensión en preeclampsia.....	32
Figura 3. Patogénesis de la endoteliosis glomerular, microangiopática trombotica renal y lesiones en los podocitos en pacientes con preeclampsia.....	33

## 1. RESUMEN

La preeclampsia (PE) es una enfermedad endotelial que afecta al glomérulo renal durante el embarazo, que puede ser reversible o persistir con proteinuria y disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), ocasionando un aumento en el riesgo de enfermedad renal crónica. La Guía KDIGO 2012 clasifica en grupos para la monitorización de la función renal para detección y seguimiento oportuno. **Objetivo:** Determinar presencia de alteración de la función renal en pacientes con preeclampsia con criterios de severidad 12 meses postparto en el Hospital General de Naucalpan. **Método:** Se realizó estudio observacional, prospectivo, longitudinal, descriptivo de enero 2018 a julio 2019, se incluyeron 67 mujeres con preeclampsia a un año de la resolución obstétrica, sin enfermedad preexistente. Se estimó TFG con depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en orina de 24 horas y se clasificaron en los diferentes grupos de acuerdo a guías KDIGO. **Resultados:** La media de edad fue  $27.74 \pm 6.84$ , de gestas  $2.16 \pm 1.27$ . La mayoría de las mujeres (53.7%) tenían una TFG normal y proteinuria ausente, 26.8% requirió monitorización anual, 13.4% cada 6 meses y 5.9% cada 3 meses. Del total 11.9% ameritaron vigilancia por especialista, y de estas 6% está en terapia sustitutiva y 1 muerte. Las pacientes con proteinuria en grupo A2 y A3 fueron 32%. Se hizo una comparación de medias con la prueba T de Student de los 3 grupos entre la depuración inicial y la depuración final en el grupo 1 una depuración inicial de 126.6ml/min y 114.3 ml/min en depuración final ( $p=0.0039$ ), grupo 2 depuración inicial de 117.1 y depuración final 47.7 ( $p=0.000$ ) y en grupo 3 con depuración inicial 65 y final de 4.4 ( $p=0.109$ ). **Conclusión:** Las mujeres con preeclampsia a un año de resolución obstétrica presentan disminución de la tasa de filtrado glomerular, proteinuria persistente y un 6% falla renal, por lo que ameritan seguimiento de acuerdo a guías KDIGO.

**Palabras clave:** preeclampsia, tasa de filtrado glomerular, proteinuria, KDIGO.

## ABSTRACT

Preeclampsia (PE) is an endothelial disease that affects the renal glomeruli during pregnancy, which can be reversible or persist with proteinuria and decreased glomerular filtration rate (GFR) causing an increased risk of chronic kidney disease. The KDIGO Guide 2012 classifies into groups for monitoring renal function for timely detection and monitoring. **Objective:** Determine the presence of impaired renal function in patients with preeclampsia with severity criteria 12 months postpartum at the Naucalpan General Hospital. Method: An observational, prospective, longitudinal, descriptive study was conducted from January 2018 to July 2019, 67 women with preeclampsia were included one year after the obstetric resolution, without pre-existing disease GFR was estimated with creatinine purification and 24 hour urine protein quantifiable and was classified into the different groups according to KDIGO guides. **Results:** The mean age was  $27.74 \pm 6.84$ , from gestations  $2.16 \pm 1.27$ . Most women (53.7%) had a normal GFR and absent proteinuria 26.8% required anual monitoring, 13.4% every 6 months, and 5.9% every 3 months. Of the total 11.9% required for specialist surveillance, and of these 6% is in substitute therapy and 1 died. The patients with proteinuria in group A2 and A3 were 32%. A comparison of means was made with the Student's t test of the 3 groups between the initial clearance and the final clearance in group 1 an initial clearance of 126.6ml / min and 114.3 ml / min in final clearance ( $p = 0.0039$ ), group 2 with initial clearance of 117.1 and final clearance of 47.7 ( $p = 0.000$ ) and in group 3 with initial clearance of 65 and final clearance of 4.4 ( $p = 0.109$ ). **Conclusion:** Women with one-year preeclampsia of obstetric resolution have decreased glomerular filtration rate, persistent proteinuria, and 6% kidney failure, so they deserve following according to KDIGO guides

**Key words:** preeclamphasia, glomerular filtration rate, proteinuria, KDIGO

## **2. MARCO TEORICO**

### **2.1 INTRODUCCIÓN**

Las estimaciones precisas de la incidencia de preeclampsia son difíciles de obtener debido a la falta de estandarización de los criterios de diagnóstico en la base de datos de la población. Según la fundación de preeclampsia, se ha estimado que cada año diez millones de mujeres desarrollan preeclampsia alrededor del mundo y se cree que el número de recién nacidos que mueren por esta causa es de 50,000 por año. [1]

En países en vías de desarrollo, una mujer tiene siete veces más probabilidades de desarrollar preeclampsia que una mujer que vive en un país desarrollado. De estos, entre el 10-25% de los casos terminaran en muerte materna. [2]

Los estados hipertensivos del embarazo representan la principal causa de morbilidad materno-perinatal a nivel mundial, afectan el 15% de los embarazos y representan el 18% de las muertes maternas en el mundo, se estiman de 50,000 a 60,000 muertes por año en el mundo. Además, se ha considerado la preeclampsia como un factor de riesgo para presentar en un futuro enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico. [3]

Aproximadamente el 70% de las mujeres con diagnóstico de trastornos hipertensivos del embarazo tendrá hipertensión gestacional con una prevalencia global 6-8%, de éstas un 2-5% progresan a preeclampsia lo cual, según estudios realizados, se relaciona más con el aumento de peso excesivo durante el embarazo. [4] Se ha demostrado que de los estados hipertensivos del embarazo la preeclampsia tiene mayor tasa de morbilidad con respecto a otras enfermedades (14.4% frente a 34%,  $p < 0.001$ ), con una morbilidad del 3-5% y recurrencia hasta del 15% en gestaciones posteriores. [5]

## 2.2. EPIDEMIOLOGIA

Los trastornos hipertensivos del embarazo son responsables anualmente de aproximadamente 25,000 muertes maternas en África, 22,000 en Asia, 3,800 en América latina y el Caribe y 150 muertes en países industrializados. [6]

Según el informe semanal de vigilancia epidemiológica en el 2020 muestra que las entidades con más defunciones maternas son Estado de México, Chiapas, Jalisco, Ciudad de México y Chihuahua. En conjunto suman el 44.8% de las defunciones registradas [7] (**tabla 1**)

**Tabla 1 Entidades con mayor número de defunciones por institución 2020**

Entidad Federativa	SSA	IMSS	IMSS BIENESTAR	ISSSTE	PEMEX	SEDENA	PARTICULAR	Sin atención* y Otras	Total	%
AGUASCALIENTES	0	2	0	0	0	0	0	0	2	1.7
BAJA CALIFORNIA	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0.9
BAJA CALIFORNIA SUR	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0.9
CAMPECHE	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
COAHUILA	0	1	0	1	0	0	0	0	2	1.7
COLIMA	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0.9
CHIAPAS	6	0	1	0	0	0	0	5	12	10.3
CHIHUAHUA	1	3	0	0	0	0	0	3	7	6.0
CIUDAD DE MEXICO	3	3	0	1	0	0	0	1	8	6.9
DURANGO	2	0	0	0	0	0	0	0	2	1.7
GUANAJUATO	3	0	0	0	0	0	0	0	3	2.6
GUERRERO	2	0	0	0	0	0	0	1	3	2.6
HIDALGO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
JALISCO	1	5	0	1	0	0	0	4	11	9.5
MEXICO	6	3	0	0	0	0	1	4	14	12.1
MICHOACAN	2	0	0	0	0	0	1	0	3	2.6
MORELOS	2	1	0	0	0	0	0	0	3	2.6
NAYARIT	2	0	0	0	0	0	0	2	4	3.4
NUEVO LEON	0	3	0	0	0	0	1	3	7	6.0
OAXACA	1	2	0	0	0	0	0	0	3	2.6
PUEBLA	3	0	0	0	0	0	1	1	5	4.3
QUERETARO	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
QUINTANA ROO	1	1	0	0	0	0	0	1	3	2.6
SAN LUIS POTOSI	0	1	0	1	0	0	0	0	2	1.7
SINALOA	2	1	0	0	0	0	0	0	3	2.6
SONORA	2	1	0	0	0	0	0	0	3	2.6
TABASCO	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
TAMAULIPAS	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1.7
TLAXCALA	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
VERACRUZ	3	0	0	0	0	0	1	0	4	3.4
YUCATAN	0	1	0	0	0	0	1	0	2	1.7
ZACATECAS	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
<b>Total general</b>	<b>48</b>	<b>20</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>27</b>	<b>116</b>	<b>100</b>

### *Informe semanal de notificación de muerte materna DGE, 2020*

En 2019 se reportaron un total de 586 defunciones maternas comparado con 589 pacientes fallecidas en 2018, lo cual representa una disminución mínima en tasa de mortalidad materna, donde las principales causas fueron hemorragia obstétrica 20.4%, enfermedades hipertensivas del emba-

razo-puerperio 20.6% y aborto 9.0%. Para la semana 11 del 2020 se han registrado 96 muertes maternas comparado con 118 defunciones en el 2019, que muestra una disminución del 18.6%, donde la principal causa fue enfermedad hipertensiva, edema y proteinuria en el embarazo, parto y puerperio 22.4%, seguidas por hemorragia obstétrica 20.7% y aborto 6.9% (**tabla 2**). [7]

**Tabla 2. Defunciones maternas y razón de muerte materna por causas agrupadas 2020**

Grupo ^	Total	RMM	%
Enf. Hipertensivas	26	6.1	22.4
Hemorragia obstétrica	24	5.7	20.7
Aborto	8	1.9	6.9
Sepsis puerperal y otras infecciones	4	0.9	3.4
Otros traumas obstétricos	2	0.5	1.7
Complicaciones obstétricas en el embarazo, parto y puerperio	2	0.5	1.7
Embolia obstétrica	1	0.2	0.9
Enf. Del sistema respiratorio que complica el embarazo, parto y puerperio	7	1.7	6.0
Causas maternas indirectas no infecciosas	37	8.7	31.9
Causas maternas indirectas infecciosas	2	0.5	1.7
Sin clasificar	3	0.7	2.6
<b>Total general</b>	<b>116</b>	<b>27.4</b>	<b>100.0</b>

*Informe semanal de notificación de muerte materna DGE, 2020*

### 2.3. CLASIFICACION

Los estados hipertensivos del embarazo se clasifican en:

- 1) hipertensión gestacional
- 2) hipertensión crónica (cualquier causa)
- 3) hipertensión crónica con preeclampsia sobre agregada
- 4) preeclampsia-eclampsia [8]



## **2.4. DEFINICIÓN**

**2.4.1 HIPERTENSIÓN GESTACIONAL:** se define como la elevación de la tensión arterial después de la semana 20 de gestación sin asociación a proteinuria o algún criterio de severidad. [8]

**2.4.2 HIPERTENSIÓN CRÓNICA:** se considera como una presión arterial elevada conocida por anteceder la concepción o detectada antes de las 20 semanas de gestación. [8]

**2.4.3. HIPERTENSIÓN CRÓNICA CON PREECLAMPSIA SOBREGREGADA:** Se considera aquella paciente con diagnóstico de hipertensión previo a la gestación, que cumpla con alguno de los siguientes criterios:

- 1) Exacerbación súbita de la hipertensión o la necesidad de aumentar la dosis del fármaco antihipertensivo especialmente si estaba controlada
- 2) Manifestación súbita de otras alteraciones como aumento anormal de enzimas hepáticas
- 3) Disminución del nivel de plaquetas  $< 100,000/\mu\text{L}$
- 4) Sintomatología como cefalea y dolor en epigastrio o hipocondrio derecho
- 5) Presencia de edema pulmonar
- 6) Desarrollo de insuficiencia renal (duplica el valor previo de creatinina o aumento  $> 1.1\text{mg/dl}$ ) en mujeres sin otra enfermedad renal
- 7) Incremento repentino y sostenido de excreción de proteínas [9]

**2.4.4. PREECLAMPSIA:** Se define como la elevación de la tensión arterial en un embarazo igual o mayor a 20 semanas de gestación o en etapa de puerperio asociada a proteinuria o en caso de estar ausente, también se asocia a criterios de severidad como: signos maternos: alteración visual o cerebral, cefalea y epigastralgia, o alteraciones bioquímicas a nivel renal y hepático. [3,8]

La Preeclampsia se puede clasificar de acuerdo, con la edad gestacional de aparición en: *temprana* si aparecen antes de la semana 34 de gestación y *tardía* si es posterior a estas semanas. La preeclampsia de inicio temprano expone al feto a un alto riesgo de mortalidad y a la madre a un incremento en la morbimortalidad [10]

## **2.5. FACTORES DE RIESGO**

Se consideran factores de riesgo asociados a preeclampsia [11]:

### **1. Maternos**

#### **a) Preconcepcional**

- Edad materna menor 20 y mayor 35 años
- Ancestría negra
- Historial personal de preeclampsia
- Condiciones médicas: obesidad, hipertensión crónica, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, resistencia a la insulina síndrome de anticuerpo antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico

#### **b) Relacionados a gestación en curso**

- Primigesta o embarazo de nuevo compañero sexual
- Embarazo gemelar
- Embarazo molar

### **2. Ambientales**

- Malnutrición por defecto o por exceso
- Escasa ingesta de calcio
- Bajo nivel socioeconómico.

La edad materna es un factor que considerar, ya que mujeres menores de 20 y mayores de 35 años tienen el doble de riesgo de desarrollar preeclampsia en comparación con pacientes de 20 a 29 años. [11]

Las mujeres de ancestría negra constituyen un grupo de alto riesgo ya que tienen tasas más altas de hipertensión crónica, obesidad, preeclampsia y requiere de más terapia antihipertensiva con índices altos de mortalidad. [8,11]

Ser primigesta es considerado un factor de riesgo particularmente fuerte para el desarrollo de preeclampsia, con una susceptibilidad de 6-8 veces mayor que en multíparas. [11]

Los factores genéticos tienen un papel importante para el desarrollo de preeclampsia, en mujeres con un familiar de primer grado con historial médico de esta entidad aumenta el riesgo de 4-5 veces y si es familiar de segundo grado es 2-3 veces mayor. [9,11]

Se cree que los genes paternos contribuyen significativamente en el desarrollo de preeclampsia; ya que estudios han informado que el cambio en la pareja sexual, técnicas de reproducción asistida o embarazos extramatrimoniales, donde la mujer es relativamente inmune a los antígenos espermáticos se eleva el riesgo de preeclampsia [10,11]

La obesidad es un factor de riesgo importante, ya que el aumento del IMC (índice de masa corporal) de 5-7 kg/m<sup>2</sup> se asoció con un riesgo doble de desarrollar preeclampsia. Además, si no regresa a su peso pregestacional, en un embarazo posterior, también incrementa el riesgo de padecerla. [11]

Zhang et al. agruparon los resultados de seis estudios que compararon las gestaciones gemelares y las gestaciones individuales y encontraron que las mujeres con embarazo múltiple tenían 6 veces más probabilidades de desarrollar hipertensión en el embarazo que las mujeres con gestaciones únicas. [11]

## 2.6 DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico de la tensión arterial mediante esfigmomanómetro de mercurio, se recomienda tomarla a nivel de la arteria braquial y se considerada el “estándar de oro”, existen variaciones de acuerdo con la posición del brazo de 5-6mmHg, y entre ambos brazos es de 10mmHg. [8]

Se recomienda realizar la toma con la paciente sentada en un ambiente tranquilo en al menos 2 mediciones separadas de 2 a 10 minutos. En caso de presentar en ambos brazos elevación de la TA se toma aquella del brazo donde fue más alta. [8].

Se considera hipertensión cuando la presión sistólica está por arriba de 140mmHg y la diastólica mayor a 90mmHg en 2 determinaciones con al menos 4 horas de diferencia, en aquellas pacientes con hipertensión severa mayor a 160/110mmHg el diagnostico puede hacerse en minutos. [3]

Para la determinación de proteinuria puede realizarse a través de las siguientes pruebas:

- 1) Relación proteína-creatinina
- 2) Recolección de orina de 24 horas
- 3) Tira reactiva

Se considera la recolección de orina de 24 horas como el estándar de oro, con proteinuria en valores  $>300\text{mg}/24\text{hrs}$ , sin embargo, no está disponible para la primera evaluación, por lo que puede ser una alternativa la cuantificación en 8 a 12 horas con una sensibilidad del 92% y especificidad del 99%. Siendo el valor de corte  $>150\text{mg}/24\text{hrs}$ . [8]

El cociente proteína/creatinina se considera importante para la predicción de proteinuria, si es  $<0.15$  no hay proteinuria y es predictivo de excreción de proteínas menor de 300mg en recolec-

ción de 24 horas, si es  $>2.28$  se considera proteinuria significativa y se debe solicitar cuantificación de proteínas en orina de 24 horas. [8]

Para la cuantificación rápida se pueden utilizar tiras reactivas con una medición semicuantitativa de proteína, sin embargo, pueden ocurrir falsos positivos por la presencia de sangre, semen, orina muy alcalina, fármacos, no obstante, no excede 1+ por tira reactiva (**tabla 3**), se han comparado estudios con especificidad del 84% y sensibilidad 55% entre la relación de + en tira reactiva y cuantificación de proteínas en 300mg/24hrs. [8]

**Tabla 3. Relación del análisis de orina por tira reactiva y excreción de proteínas**

VALOR	EXCRECION DE PROTEINAS
Trazas	15-30 mg/dl
<b>1+</b>	30-100 mg/dl
<b>2+</b>	100-300 mg/dl
<b>3+</b>	300-1000 mg/dl
<b>4+</b>	$>1000$ mg/dl

*Guía de práctica clínica prevención, diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. Instituto mexicano de seguro social. 2017*

La detección de hipertensión en una paciente embarazada, por sí sola no quiere decir que presente preeclampsia, ya que se requieren de otros criterios de severidad para realizar el diagnóstico como lo es la proteinuria, pero en ausencia de esta, se puede establecer el diagnóstico si presenta alguno de los criterios de severidad. (**tabla 4**) o en su defecto alguna complicación severa que indique interrupción de embarazo [3,8] (**tabla 5**)

**Tabla 4 Criterios diagnósticos de preeclampsia con datos de severidad**

<b>PRESION ARTERIAL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presión sistólica &gt;160 mmHg y/o &gt; 110 mmHg de presión diastólica</li> </ul>
<b>PROTEINURIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 300mg en orina 24hrs o</li> <li>• cociente proteína/creatinina &gt;2.28mg/dl</li> <li>• tira reactiva de 1+</li> </ul>
En ausencia de proteinuria → hipertensión con alguno de los siguientes criterios:	
<b>TROMBOCITOPENIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conteo plaquetario menor a 100, 000</li> </ul>
<b>LESION RENAL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creatinina sérica mayor a 1.1mg/dl o al doble en ausencia de otra enfermedad renal</li> </ul>
<b>DISFUNCION HEPATICA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevación de transaminasas hepáticas al doble de su valor normal</li> </ul>
<b>EDEMA PULMONAR</b>	
<b>SINTOMAS VISUALES O CEREBRALES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eclampsia</li> <li>• Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible</li> <li>• Ceguera cortical</li> <li>• Desprendimiento de retina</li> <li>• Glasgow &lt;13</li> <li>• Ataque de isquemia transitorio</li> <li>• Déficit neurológico reversible &lt;48horas</li> </ul>

*J. Roberts, P. August, G. Bakris y col. Hypertension in pregnancy. The american college of obstetricians and gynecologists. 2013*

**Tabla 5. Condiciones adversas y complicaciones severas de la preeclampsia**

SISTEMA AFECTADO	CONDICIÓN ADVERSA	COMPLICACIONES SEVERAS (QUE INDICAN EL NACIMIENTO)
<b>Cardiovascular</b>		Presión sanguínea sistólica igual o mayor a 160mmHg o presión sanguínea diastólica igual o mayor a 110 en 2 ocasiones con un margen de al menos 4 horas con la paciente en reposo
<b>Neurológico</b>	Dolor de cabeza/síntomas visuales	Eclampsia Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, Ceguera o desprendimiento de retina, Glasgow menor 13 ,Apoplejía, ataque de isquemia transitorio, déficit neurológico reversible
<b>Cardiorrespiratorio</b>	Dolor torácico/ disnea saturación de oxígeno menor a 97%	Hipertensión severa descontrolada (después de 12hrs a pesar del uso de 3 agentes hipertensivos) Saturación de oxígeno de menos de 90% necesita más del 50% de oxígeno en menos de 1 hr, intubación Edema pulmonar, Soporte inotrópico positivo, Isquemia o infarto al miocardio
<b>Hematológico</b>	Elevación del conteo de leucocitos Elevación del tiempo de protrombina o purpura trombocitopénica Conteo plaquetario disminuido menor a 100, 000/ $\mu$ L	Conteo plaquetario menor a 50 000 Transfusión de algún producto sanguíneo
<b>Renal</b>	Elevación de la creatinina sérica Elevación del ácido úrico	Daño renal agudo (creatinina mayor a 1.1mg/dl o una duplicación de la concentración de creatinina sérica sin enfermedad renal previa) Indicación de diálisis
<b>Hepático</b>	Nausea y vomito Dolor en cuadrante superior derecho abdominal Elevación sérica AST, ALT, LDH o bilirrubinas Disminución plasmática de albúmina	Disfunción hepática (INR mayor a 2 en ausencia de CID o uso de warfarina) Elevación de Deshidrogenasa láctica >600UI/ml Hematoma hepático o ruptura
<b>feto placentario</b>	FCF no tranquilizadora RCIU Oligohidramnios Ausencia o flujo reverso al final de la diástole en la flujometría doppler	Desprendimiento con evidencia de compromiso materno fetal Onda A reversa del ductus venoso Muerte fetal

*Guía de Práctica Clínica Prevención diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. 2017;58.*

## **2.7. FISIOPATOLOGIA**

### **2.7.1. PLACENTACION HUMANA NORMAL Y EN PREECLAMPSIA**

El desarrollo de la placenta es un proceso continuo que comienza en el momento de la fertilización, su anatomía única viene de la diferenciación del trofoblasto en sincitiotrofoblasto encargado del transporte y citotrofoblasto que se desprende de su membrana basal para formar columnas celulares, en los extremos distales de éstas se unen e invaden el útero (invasión intersticial) y a sus arteriolas (invasión endovascular). [12]

Antes de la concepción, las arterias espirales, son vasos musculares ricamente inervados y en el embarazo hay una remodelación de la pared vascular con una sorprendente pérdida de músculo liso y tejido elástico, mediante la enzima metaloproteinasa de membrana 9 (MMP-9). [12]

Esto transforma los vasos maternos de alta resistencia en vasos de capacitancia, es decir, de baja resistencia, haciendo que la arteria no responda a las señales neuronales o humorales ya que la profundidad de la remodelación elimina el esfínter funcional y su capacidad de respuesta constrictora. [12]

Además, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y factor de crecimiento placentario (PIGF) se unen al receptor VEGF 1(también conocido como Flt1) que induce la angiogénesis, aunado a esto las anastomosis entre las arterias espirales dilatadas y las venas endometriales forman sinusoides maternos, que finalmente distribuyen sangre en la red vascular de baja resistencia del sistema lacunar, estableciendo así la circulación uteroplacentaria. [9]

Aunque se desconoce la causa de la preeclampsia, la evidencia implica fuertemente una patología de origen placentario. El efecto principal de la invasión anormal y reducida del citotrofoblasto y la remodelación fallida de las arterias espirales maternas es la perfusión anormal del espacio intervelloso y el mantenimiento del "esfínter funcional" en la unión de la decidua y el miometrio en



la arteria espiral, por lo tanto, la arquitectura de estos vasos impide las demandas fetales por lo que hay un menor flujo sanguíneo. [12,13]

La consecuencia del mantenimiento de la capacidad de respuesta en las arterias espirales establece hipoxia con estrés oxidativo posterior con una generación de radicales libres que dañan las proteínas, los lípidos y el ADN; no hay oxígeno disponible para la función del ATP y el ATP se degrada eventualmente a ácido úrico y NADPH o superóxido que a su vez, genera más radicales libres que se inician por activadores inflamatorios a partir de una lesión secundaria a superóxido o como respuesta a la inflamación aumentada característica de la preeclampsia. [12]

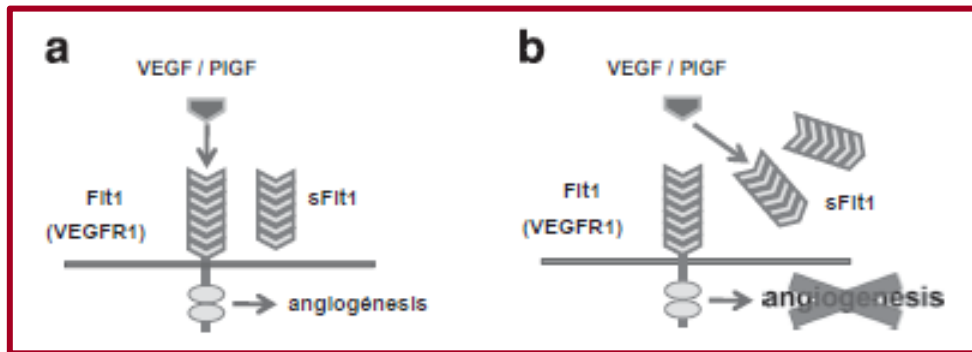
La remodelación de la arteria espiral inadecuada sufre una modificación que puede resultar en vasculopatía o aterosclerosis aguda que afecta únicamente en las arterias espirales, que se caracteriza por infiltración de células espumosas en las paredes de los vasos, posterior constricción y el flujo de alta resistencia que daña la arquitectura de la superficie de las vellosidades, y que se ha evidenciado como infartos en el examen histológico, lo que se traduce en la TA diastólica materna elevada, inflamación y estrés endotelial. [9,12]

La activación de los macrófagos se puede dividir clásicamente en M1 considerado como proinflamatorio y M2 como antiinflamatorio. El desequilibrio en la proporción M1-M2 puede conducir al desarrollo de la placa de aterosclerosis y deterioro de la respuesta inflamatoria. [12] Los resultados de los estudios *in vitro* sugieren que la presencia de macrófagos activados puede contribuir a la invasión del trofoblasto inadecuada. [12]

En preeclampsia, la placenta hipoperfundida produce en exceso la forma soluble VEGFR1 (sFlt1) que antagoniza VEGF y PlGF, por lo tanto, se cree que un exceso de los niveles de sFlt-1 circu-

lante puede conducir a un estado anti angiogénico, causando la disfunción endotelial, y el síndrome clínico de preeclampsia. (figura 1). [9,14,15]

**Figura 1. Exceso de sFlt1 en mujeres con preeclampsia**



*Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. 2016;40(4):305-310.*

Los estudios descritos respaldan la hipótesis de que el síndrome materno de preeclampsia, particularmente en sus formas más graves, es "un estado anti angiogénico". Se ha sugerido que la hipoxia placentaria es la causa del exceso de factores anti angiogénicos, pero no se conocen los mecanismos precisos del exceso de sFlt-1 y la producción de sEng por este órgano. [15]

## 2.7.2. TEORIAS ETIOLOGICAS DE PREECLAMPSIA

### A) TEORIA GENETICA

Existen diversas publicaciones que han vinculado anomalías genéticas con la preeclampsia con resultados variables entre los genes afectados se encuentra el polimorfismo M235T del gen que codifica la molécula del angiotensinógeno (AGT), la importancia de esta es que incrementa la producción de la enzima y puede generar niveles elevados de angiotensina II que participan del control de presión arterial y la homeostasis de líquidos. [16]

El aumento del material genético paterno asociado con la placenta puede respaldar el papel de los genes paternos en el desarrollo de la preeclampsia [12]

## **B) TEORIA INMUNOLOGICA**

Los mediadores inmunes están involucrados en el embarazo desde la implantación y hasta el parto, donde la respuesta inflamatoria inmunomodulada al estímulo antigénico es el semialoinjerto feto-placentario.[17]

La mayor superficie de contacto entre las células T inmunocompetentes de la madre y el feto se encuentra en el nivel de los trofoblastos vellosos, éstas se originan en el embrión y carecen de expresión de los antígenos de clase I y clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).[17]

Los trofoblastos extravelosos (EVT) solo expresan antígenos leucocitarios humanos (HLA) C (débilmente), Ib, G, F y E, en lugar de los fuertes antígenos de trasplante HLA-A, -B, -D, -Ia y -II, de estos, solo HLA-C está señalizando aloantígenos paternos. [17]

Se considera el HLA-G como un mecanismo primario de tolerancia inmunológica encargado de proteger contra el reconocimiento y destrucción del trofoblasto por las células *natural killer* (NK), el HLA-G induce una respuesta linfocitos TH (T helper) 2 que se encarga de liberar interleucinas (IL) como 4, 6 y 10 que se vinculan con respuestas anafilácticas. [12,17]

Sin embargo, en preeclampsia se expresa mayormente los linfocitos TH1 que induce apoptosis del trofoblasto invasivo. Los neutrófilos, monocitos y células NK activados inician la inflamación e inducen la disfunción endotelial, si las células T activadas soportan una tolerancia inadecuada durante el embarazo. [12,17]

Las células NK se consideran mediadores de la inmunidad innata, están presentes en la interfaz materno-fetal y juegan un papel clave durante la remodelación vascular placentaria normal en el primer trimestre, las células NK uterinas representan el 70% de los linfocitos locales, la abundancia de éstas en la decidua podría desempeñar un papel en el soporte y el mantenimiento del embarazo.<sup>[12]</sup>

Se cree que en embarazos normales la activación de células NK, a través de la interacción con HLA-C en trofoblastos extraños, promueve el desarrollo placentario y la modificación de la arteria espiral. Una activación de las células NK insuficiente daría como resultado una remodelación incompleta de la arteria decidual, lo que aumentaría el riesgo de complicaciones durante el embarazo. Esta interacción entre los trofoblastos y las células NK sirve como un componente esencial de los problemas de supresión / estimulación de la inmunidad en los embarazos normales y preeclampsia.<sup>[12]</sup>

### **C) TEORIA DEL ESTRÉS OXIDATIVO**

EL estrés oxidativo es la exposición de los tejidos a fuentes de radicales libres provocando pérdida del equilibrio entre factores prooxidantes y antioxidantes. Se cree que la placenta provoca esto por diversos mecanismos como la inadecuada placentación y el aumento en concentraciones sFlt-1.<sup>[12]</sup>

La inadecuada placentación aunada a la formación de trombos vellosos incrementa la actividad de la xantina oxidasa que aumenta la producción de radicales libres de oxígeno y ácido úrico, esto puede ser la causa directa o indirecta del estrés oxidativo en la circulación materna.<sup>[12]</sup>

En la preeclampsia existe un incremento de ácidos grasos insaturados en la circulación, así como triglicéridos y colesterol LDL.<sup>[12]</sup>

La peroxidación de lípidos parece iniciar en la placenta que puede inhibir la síntesis de prostaciclina y estimula el tromboxano A2 lo que altera la permeabilidad capilar y se genera un estado de trombogenicidad. [12]

## **2.8. PREVENCIÓN DE PREECLAMPSIA**

### **2.8.1 USO DE ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS**

De acuerdo con la hipótesis de las alteraciones en el equilibrio sistémico de prostaciclina-tromboxano contribuyen a la preeclampsia, se han estudiado dosis bajas de aspirina (81mg) que es un agente antiinflamatorio que bloquea la producción de tromboxanos. En varios ensayos realizados se ha demostrado en pacientes con alto riesgo sugieren que el uso diario tiene efecto protector sin mayores efectos adversos y se recomienda que inicie después del primer trimestre.[3]

En la preeclampsia la peroxidación lipídica activa la COX, pero inhibe la prostaciclina sintasa que inclina la balanza al tromboxano A2 que es producido en las plaquetas (ocurre a las 13 semanas) por lo que el uso de aspirina equilibra esta balanza aproximadamente en 2 semanas, además ayuda a contrarrestar el estado protrombótico inducido por la activación y agregación plaquetaria sostenida por el tromboxano A2. [10]

### **2.8.2 ANTIOXIDANTES SUPLEMENTACION CON VITAMINA C Y E**

Debido a que el estrés oxidativo parece contribuir a la patogénesis de la preeclampsia se ha sugerido que los antioxidantes pueden prevenir la preeclampsia. A pesar del entusiasmo inicial por usar una combinación de antioxidantes, las vitaminas C y E no redujeron el riesgo de preeclampsia o mejoraron los resultados maternos y fetales. Una revisión sistemática Cochrane reciente de 15 ensayos controlados aleatorios no encontró ningún beneficio para la prevención de preeclampsia (RR=0.94; IC 95% 0.82-1.07). [3]

### **2.8.3. USO DE CALCIO**

Varios estudios han evaluado la efectividad de la administración de suplementos de calcio para prevenir preeclampsia. En un metaanálisis de 13 ensayos que involucró a 15,730 mujeres informó una reducción significativa del riesgo de preeclampsia con suplementos de calcio (RR=0.45; IC 95% 0.31-0.65) con el mayor efecto entre las mujeres con un consumo de calcio inicial bajo. Por lo tanto, se puede considerar la administración de 1.5-2.0g en poblaciones con una ingesta baja<sup>[12]</sup>

### **2.9 MANEJO DE PREECLAMPSIA**

La interrupción del embarazo en pacientes con preeclampsia con criterios de severidad es la única intervención que ha resultado eficaz para iniciar la resolución de este trastorno. <sup>[8]</sup>

Se decide la interrupción del embarazo en las siguientes situaciones:

- Maternas: hipertensión severa, deterioro del conteo plaquetario, hemolisis, deterioro de la función hepática o renal, síntomas neurológicos persistentes
- Fetales: embarazo de más 37 semanas de gestación, sospecha de desprendimiento de placenta, restricción del crecimiento fetal, oligohidramnios, perfil biofísico 6/10 o <sup>[8]</sup>

Para las pacientes a quienes aún no se interrumpe embarazo con diagnóstico de hipertensión gestacional o preeclampsia sin datos de severidad se deben evaluar de la siguiente manera:

- Movimientos fetales diarios
- Ecografía cada 3 semanas para determinar peso fetal estimado
- Cuantificación de líquido amniótico cada semana
- Prueba sin estrés dos veces por semana o perfil biofísico
- Estudios de laboratorio una vez por semana <sup>[3]</sup>

## **2.9.1 USO DE TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA**

Utilizada para prevenir hipertensión severa y los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos maternos, la terapia puede estar asociada con el deterioro del crecimiento fetal. En ensayos que compararon la terapia con placebo, el riesgo de desarrollar hipertensión severa se redujo a la mitad, (RR=0.50, IC del 95% 0.41-0.61) pero ningún efecto sobre el desarrollo o la progresión a preeclampsia, eclampsia, edema pulmonar, muerte fetal o neonatal. [3]

Se recomienda el tratamiento con niveles de presión arterial mayor a 150/100mmHg, debido a la falta de asociación de la hemorragia cerebral y la insuficiencia cardiaca congestiva con hipertensión gestacional. Se considera meta terapéutica mantener una tensión arterial sistólica entre 130 a 155 mm Hg y diastólica entre 80-105mmHg. [3,8]

El tratamiento de primera línea para crisis hipertensiva se considera labetalol, hidralazina vía intravenosa y nifedipino de liberación inmediata (10mg), tanto en pacientes embarazadas como en puerperio. En caso de que no funcionaran se deben tomar los de segunda línea como nitroprusiato, informando a todo el equipo multidisciplinario. [18,19]

## **2.10 COMPLICACIONES**

### **2.10.1 EFECTOS NEONATALES**

Estudios han demostrado que la insuficiencia placentaria y la hipertensión crean un ambiente adverso para el feto durante el embarazo que puede afectar su desarrollo y la programación por lo que puede haber cambios epigenéticos, donde hay modificaciones de enzimas, factores de transcripción, metilación o modificación de histonas que puede alterar provocando un aumento del eje renina angiotensina aldosterona, alteraciones del sodio o el número de nefronas que pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la hipertensión en un futuro.[20]

El bajo peso al nacer es un indicador de restricción del crecimiento que se asocia con mayor riesgo de hipertensión, enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2. Algunos estudios realizados que examinan a niños y adolescentes entre 4-16 años que nacieron en un bajo peso al nacer se asocia inversamente con los niveles de aldosterona que es un mecanismo para el desarrollo de hipertensión. [20]

En conclusión, los hijos de madres con antecedente de enfermedad hipertensiva del embarazo como preeclampsia, si nacen prematuros y con bajo peso al nacer tienen mayor riesgo de enfermedades crónicas en la edad adulta. [20]

### **2.10.2 RECURRENCIA DE PREECLAMPSIA**

En mujeres con antecedente de preeclampsia el riesgo de recurrencia entre 15-18%, puede ser tan alto como 38%, y está inversamente relacionado con la duración del primer embarazo con preeclampsia. [3] Además desarrollan hipertensión crónica con una tasa 2-3 veces mayor además de una tasa de aproximadamente el 70% de la DM2 y un aumento de la frecuencia de hipercolesterolemia 30% en comparación con aquellas sin antecedente de enfermedad. [21]

### **2.10.3 COMPLICACIONES CEREBRALES**

Durante el embarazo algunas hormonas remodelan el cerebro materno causando aumento en la densidad de la espina dendrítica y la excitabilidad neuronal en la circunvolución dentada, regeneración de la sustancia blanca, mediación de la neurogénesis en el cerebro anterior y aumento de la transmisión del pico hipocampal. Las complicaciones a nivel cerebral agudas como eclampsia, edema cerebral y hemorragia intracraneal representan hasta el 75% de las muertes maternas. [22]

Otra de las complicaciones presentes en preeclampsia es la leucoencefalopatía posterior reversible, pero es más común en eclampsia, éste es un síndrome clínico radiológico caracterizado por cefalea, cambios en la visión, convulsiones, alteración de conciencia, trastornos mentales y



déficit focal neurológico, por elevación de la presión arterial secundaria a falla en la autorregulación lo que provoca edema vasogénico causado por la vasodilatación, con hipoperfusión y aumento de la permeabilidad vascular. Sin embargo, puede ocurrir en 15-20% con presión arterial normal que puede deberse a disfunción endotelial causado por citotoxicidad que induce la liberación de citoquinas o lesión directa de las células endoteliales, lo que conduce a la vasoconstricción y edema, con hipoperfusión posterior. [22]

Un estudio retrospectivo realizado en pacientes con preeclampsia severa y eclampsia en estudios de imagen encontraron anomalías aun sin presentar convulsiones por lo que se cree es parte de los síntomas debido al barotrauma y a los cambios inflamatorios producidos por la hipertensión. Dentro de las imágenes anómalas se encuentra edema cerebral, isquemia y/o hemorragia. Las mujeres con preeclampsia se encuentra un incremento de 4 veces el riesgo de accidente cerebrovascular, el más común es el tipo hemorrágico hasta en 80%. [20]

#### **2.10.4. COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES**

Las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de muerte en mujeres a nivel mundial, el antecedente de preeclampsia es un factor de riesgo mayor para mortalidad. [23] La disfunción endotelial vascular es un factor clave entre preeclampsia y alteraciones cardiovasculares, debido a que la presión elevada provoca cizallamiento en la pared arterial que promueve la disfunción y rigidez de las arterias. [16]

Así mismo se asocia a un proceso aterosclerótico acelerado, que a menudo culmina con enfermedad cardiovascular prematura con una edad media de 38 años y la muerte por esta causa, con una supervivencia media a los 56 años de solo el 86% para aquellos con preeclampsia severa en comparación con 99% que no tiene este antecedente. [24]

Actualmente está establecido que las mujeres con antecedente de enfermedad hipertensiva en el embarazo tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en el futuro, con RR 3.7 (IC del 95% 2.70–5.05) para hipertensión crónica, para insuficiencia cardiaca RR 4.19 (IC del 95% 2.09–8.38), para enfermedad coronaria RR 2.50 (IC del 95% 1.43–4.37), y RR 2.21 (IC 95% 1.83–2.66) para mortalidad cardiovascular comparado con mujeres normotensas durante el embarazo<sup>[25]</sup>

Se realizó un estudio prospectivo en el Reino Unido 1997 en el que se demostró que las pacientes con antecedente de preeclampsia tenían un mayor RR=2.24 (IC del 95% 1.42-3.53) para infarto agudo al miocardio, RR=1.53 (IC del 95% 1.09-2.15) para angina de pecho, y RR=1.62 (IC de 95% 1.09-2.41) para tromboembolismo venoso en comparación con las mujeres con embarazo normal.<sup>[26]</sup>

Un metaanálisis por Bellamy et al. en 2007, encontró que la preeclampsia se asoció con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular RR=1.81 (IC del 95% 1.45-2.27) después de 10.4 años, incluso después del control de los factores de riesgo convencionales para esta patología. <sup>[27]</sup>

En un estudio de cohorte prospectivo realizado por Sibai en USA 1986, de 815 mujeres con una media de 10 años de seguimiento observo que la hipertensión es más común en mujeres primíparas que tuvieron preeclampsia o eclampsia que en el grupo control de mujeres que eran normotensas durante el embarazo (RR 2,63; IC 95% 1.66-4.17). <sup>[28]</sup>

Posteriormente en 2009 una cohorte basada en el registro Danés con una media de 14,6 años de seguimiento después del embarazo afectado, observó un mayor riesgo de desarrollar hipertensión (RR=6,73 IC 95% 6,04 a 7,49) poniendo en mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, ya que estas presentan mayor deterioro de la función de las células endoteliales hasta un año posparto.<sup>[29]</sup>

Un metaanálisis del 2013 donde se incluyeron casi 3.5 millones de mujeres (198,252 con preeclampsia), demostró para hipertensión un RR de 3.7 (IC de 95% 2.70 – 5.05) entre los que tienen preeclampsia, en comparación con embarazos normotensos, y puede explicarse porque relativamente pocas mujeres son conscientes de su riesgo y alrededor del 50% de los profesionales de la salud son conscientes de éste. Estos hallazgos sugieren una oportunidad para el cribado de la hipertensión y la prevención ya que el riesgo es tiempo-dependiente de la edad<sup>[24,30]</sup>

Se encontró un estudio de la India en 2007 que compara hipertensión gestacional y preeclampsia, donde se demuestra que si ésta es severa hay reducción de la contractilidad miocárdica, reducción de la función diastólica, aumento del índice de masa ventricular izquierda, y aunque se conserva la función sistólica, se asocia a la remodelación del corazón y cambios en la función cardiaca, que pueden conducir a disfunción cardiaca aguda y complicaciones como edema pulmonar. <sup>[31]</sup>

#### **2.10.5 COMPLICACIONES RENALES**

Se ha observado un incremento en el riesgo de enfermedad renal posterior a preeclampsia, demostrado en estudio realizado en 2002 en Taiwan donde se dio seguimiento a 13,633 mujeres con desordenes hipertensivos de las cuales 46 presentaron enfermedad renal crónica con RR 10.6 (IC 95% 7.53-15.05) en comparación con las mujeres sin trastorno hipertensivo. A pesar de que los RR es alto, el riesgo absoluto de enfermedad renal terminal en pacientes con preeclampsia anteriormente sigue siendo bastante baja, con una incidencia de sólo 14.5/100,000 años-persona<sup>[32,33]</sup>

En una gran base de datos de registro de Noruega 2008 mostró que el riesgo relativo de desarrollar enfermedad renal en etapa terminal fue de 4.7 (IC 95% 3.6-6.1) con el riesgo creciente de 15.5 (IC 95% 7.0-30.8) si la preeclampsia complica 2 o 3 embarazos, sin embargo, la tasa absoluta es de 3.7 por cada 100, 000 mujeres. <sup>[34,35]</sup>

Un estudio en 2010 realizado por McDonald et al, con 273 pacientes de preeclampsia y 333 sin patología a un seguimiento a 7 años mostró que el 31% de las primeras presentaban microalbuminuria, que se tradujo en un aumento de riesgo de 4 veces para proteinuria marcador que se considera predictivo de enfermedad renal. [36]

Además, en 2009 Berks hizo un estudio en países bajos donde demostró que el 14% de los pacientes con preeclampsia tienen niveles elevados de proteinuria 3 meses después del parto y el 2% dos años más tarde, independiente de las cifras tensionales; mientras que Spaan vigiló a pacientes con preeclampsia en las que el 30% presentaba aumento de la resistencia vascular renal y 15% de disminución renal eficaz del flujo sanguíneo y un pequeño descenso del aclaramiento de creatinina sin ningún cambio en proteinuria. Por lo que se concluyó que aquellas pacientes con antecedente de preeclampsia se benefician al tener vigilancia de la tensión arterial y función renal. [25,37]

Un estudio realizado en Irán con 35 mujeres con preeclampsia donde se evaluaba la hipertensión y albuminuria se demostró que el 28.6% de las mujeres con preeclampsia eran hipertensas y el 20% tienen albuminuria en un seguimiento de 5.7 años en comparación con las mujeres con embarazo sin complicaciones. Además se ha demostrado que las mujeres con antecedentes de preeclampsia tienen 5-12 veces aproximadamente de aumento del riesgo de desarrollar enfermedad renal en etapa terminal en la edad adulta. [34,38]

Aquellas pacientes con antecedente de lesión renal aguda (LRA) recuperada en embarazo previo, se asoció con un aumento de 3 veces de probabilidad para preeclampsia en comparación con las mujeres sin LRA, sin embargo, en pacientes con LRA pueden presentar un número de nefronas inferior que antes del embarazo por lo que a largo plazo conlleva a hipertensión y ERC. [39]

Se cree que la LRA aumenta el riesgo ERC, debido a la pérdida de podocitos que pueden causar un daño glomerular persistente, por esta razón la sociedad italiana de nefrología está a favor del seguimiento largo plazo en pacientes con preeclampsia. [34]

## **2.11 RIÑÓN Y PREECLAMPSIA**

### **2.11.1 CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EMBARAZO**

El embarazo supone cambios fisiológicos relacionados con el sistema urinario como:

1. Aumento del volumen plasmático y sanguíneo, el volumen de contracción y la frecuencia cardiaca lo que genera un incremento del 40% del gasto cardiaco [17]
2. Disminución de TA debido a una gran disminución de las resistencias totales periféricas [14]
3. Hidronefrosis fisiológica de predominio derecho por relajación del musculo liso por progesterona y compresión mecánica del útero, mediado por vasodilatadores como óxido nítrico y resistencia relativa a vasoconstrictores como Angiotensina II., [17]
4. El flujo plasmático renal (FPR) aumenta 70-80% entre la concepción y la etapa intermedia del embarazo y disminuye después del tercer trimestre [31]
5. El riñón aumenta un 30% su tamaño con un aumento de 1-1.5cm de longitud lo que normaliza 3 meses después del parto. [31]
6. La depuración de creatinina incrementa cerca del 50%, hasta alcanzar un máximo al final del primer trimestre. [31]
7. Aumento en la TFG de 40%, que reduce posterior al puerperio [40]

8. La excreción urinaria de proteínas aumenta de 60 a 90mg/dl a 180 a 250mg /dl en orina de 24 horas, como consecuencia el umbral de proteinuria es de 300mg/dl por hiperfiltración y cambios en la permeabilidad glomerular. [19]
9. La concentración plasmática de ácido úrico disminuye en el embarazo temprano cerca de 25%, mientras que la carga de sodio aumenta debido al incremento de la TFG. [17]
10. La creatinina plasmática decrece a 65, 51 y 47  $\mu\text{mol/L}$  en cada trimestre por un aumento 50% de la tasa de filtración glomerular. La urea plasmática disminuye a 3.5 mmol/L. [17]

### **2.11.2 FISIOPATOLOGIA RENAL EN PREECLAMPSIA**

Algunos factores de riesgo ambientales, inmunológicos y genéticos estimulan la reducción en la presión de perfusión uteroplacentaria, por lo que la hipoxia produce mediadores circulantes bioactivos incluyendo:

- a) sFlt-1 donde su aumento inhibe la unión de VEGF a VEGFR2 que resulta en la lesión de las células endoteliales. [41]
- b) El efecto angiogénico de TGF- $\beta$  se ve impedido por la unión de sEng al receptor TGF $\beta$  por lo que disminuye el óxido nítrico. [41]
- c) Las micropartículas de sincitiotrofoblasto reclutan monocitos y neutrófilos al sitio de la lesión inducen la expresión de TNF- $\alpha$  e IL-6 que causan la reducción de la biodisponibilidad de NO y también inducen la expresión de Endotelina-1. [41]
- d) La contracción de músculo liso vascular es estimulada por la disminución de la producción de ciertos vasodilatadores (NO y PGI2) y aumento de vasoconstrictores como AngII, ET-1 y TXA2 de células endoteliales lesionadas, que da aumento de la resistencia vascular e hipertensión. [41]

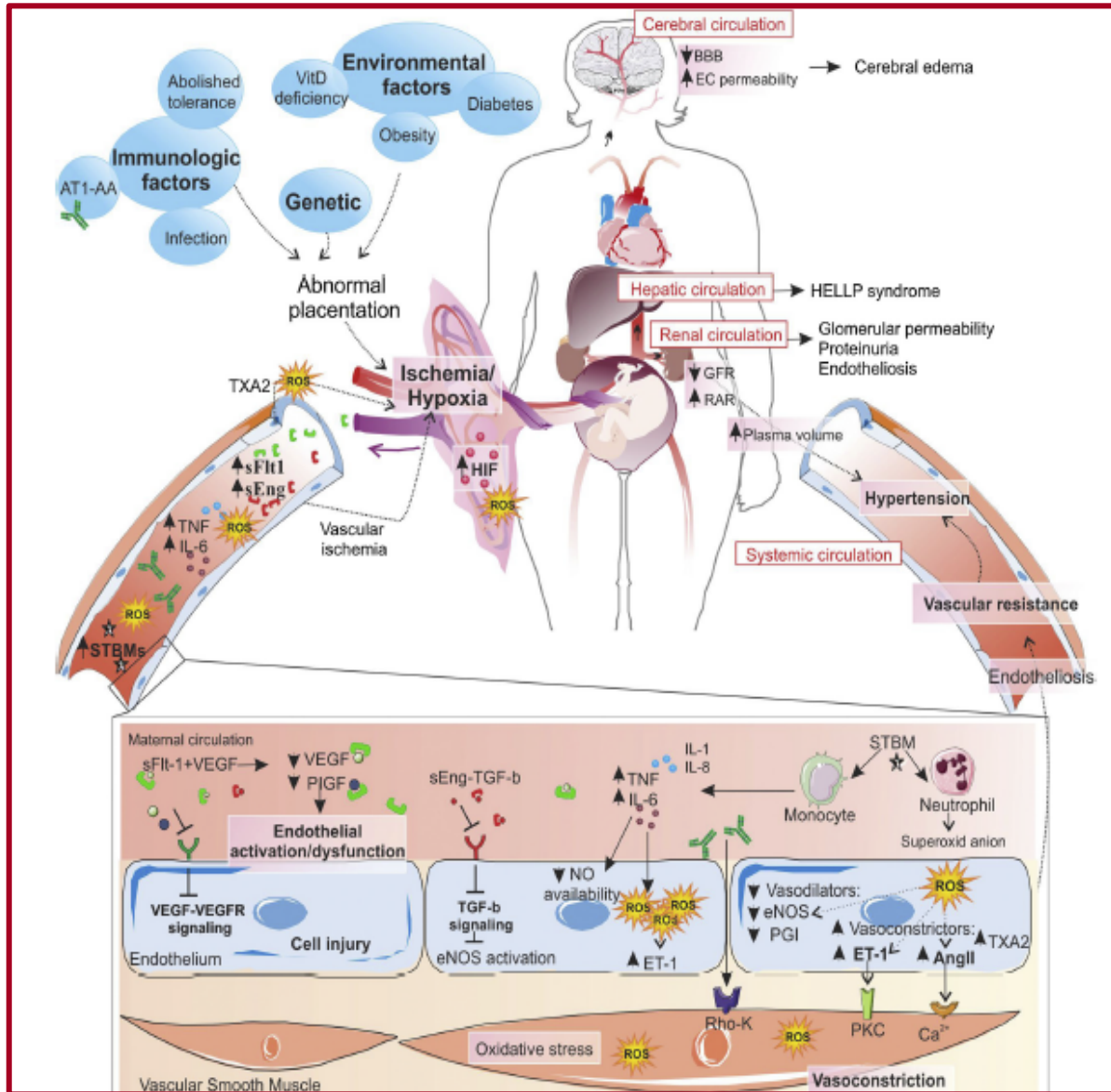
La liberación de factores bioactivos de placenta hipóxica se dirige a las CE y conduce a disfunción endotelial en el riñón (endoteliosis glomerular renal), cerebro (eclampsia y edema cerebral), hígado (HELLP), además de causar hipertensión. [40,42] **(figura 2)**

La microangiopatía trombótica renal ocurre debido al desequilibrio entre los reguladores anticoagulantes y procoagulantes junto con la reducción de niveles circulantes de NO y PGI<sub>2</sub> (por la hipoxia) y una mayor concentración de TXA<sub>2</sub> liberada de las células endoteliales lesionadas. Se observa coagulación diseminada en vasos glomerulares. Tanto la endoteliosis glomerular y la microangiopatía trombótica renal conducen a disfunción renal que incluye disminución de la TFG y aumento del ácido úrico y la creatinina. [41]

En personas sanas, el VEGF específico de podocitos actúa de forma paracrina y autocrina en las células endoteliales y los podocitos, respectivamente. El aumento de la concentración de sFlt-1 antagoniza el efecto protector de VEGF en las células endoteliales e induce la liberación de endotelina 1 que se une a los receptores de los podocitos y produce su daño. En esta condición, el desprendimiento de nefrina conducirá a la falta de integridad del diafragma, la alteración de la actina y la remodelación del citoesqueleto y, finalmente, la proteinuria. [40,43] **(figura 3)**

El urato no está unido a las proteínas plasmáticas en condiciones fisiológicas y se filtra completamente en el glomérulo. Existe evidencia de que la disminución en la depuración del ácido úrico precede a las disminuciones en la TFG. Desde un punto de vista patológico, el ácido úrico juega un papel en la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial situaciones que afectan el desarrollo placentario y a su vez el crecimiento fetal. [44]

Figura 2. La disfunción endotelial y la hipertensión en preeclampsia.

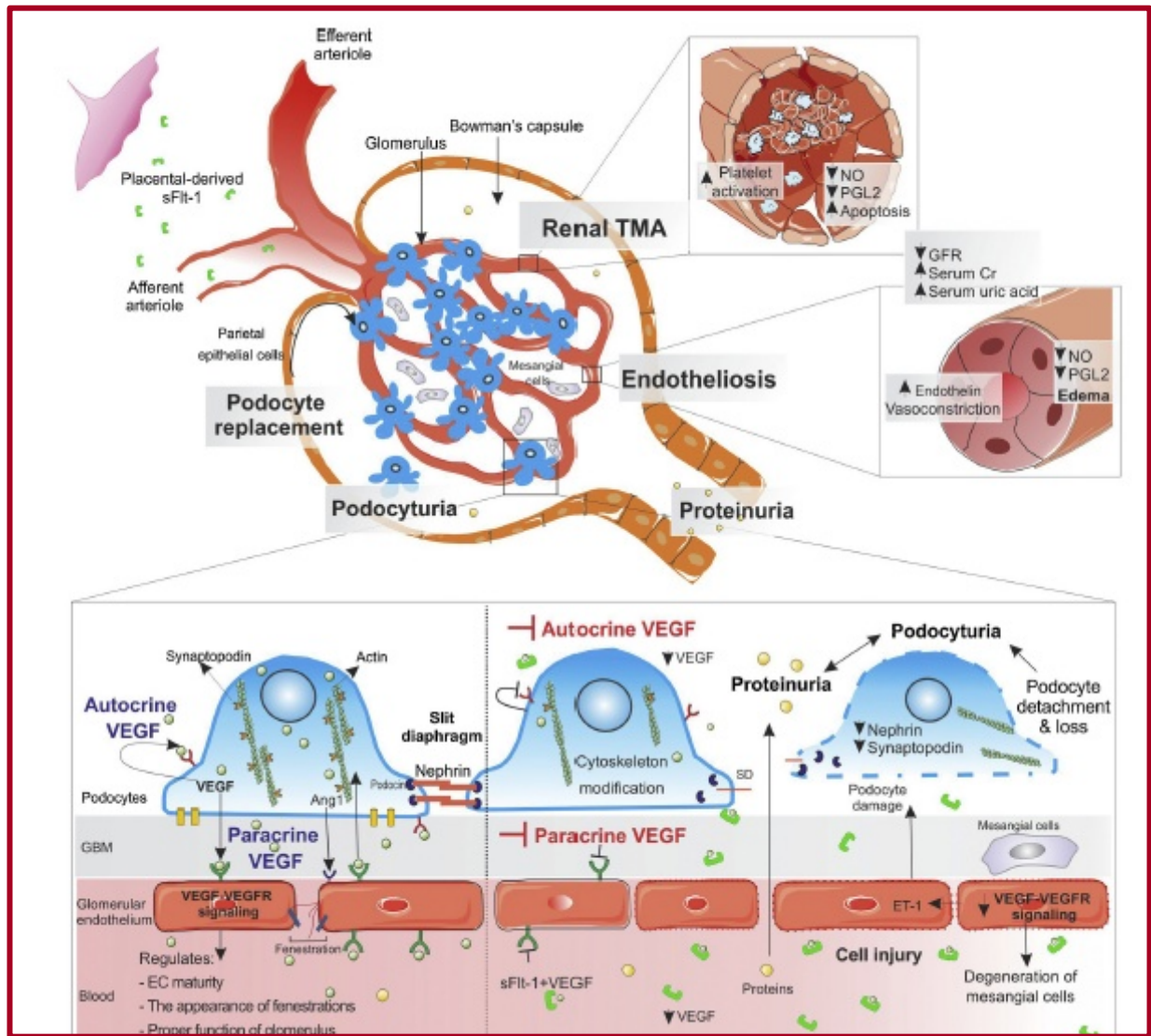


AngII: angiotensina II, AT1-AA: autoanticuerpo de receptor de ATR1 (receptor AgII tipo 1), EC: célula endotelial, eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial, ET-1: endotelina-1, HIF: Factor inducible por hipoxia, IL-6: interleucina-6, NO: óxido nítrico, PGI<sub>2</sub>: prostaglandina I<sub>2</sub>, PKC: proteína cinasa, PlGF: Factor de crecimiento placentario, ROS: especies reactivas de oxígeno, Seng: endoglina soluble, sFlt-1: tipo fms soluble de la tirosina quinasa-1, STBMs: micropartículas sincitiotrofoblasto, TGF β: Factor de crecimiento transformante β, TNF α: Factor de necrosis tumoral- α, TXA<sub>2</sub>: tromboxano A<sub>2</sub>, VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular, VEGFR: receptor de VEGF; VSM: músculo liso vascular.

*Sani HM, Vahed SZ, Ardalan M. A close look at renal dysfunction. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019;109: 408–416*



**Figura 3. Patogénesis de la endoteliosis glomerular, microangiopatía trombótica renal y lesiones en los podocitos en pacientes con preeclampsia.**



AngII: angiotensina II, CE: células endoteliales, ET-1: La endotelina-1, la TFG: tasa de filtración glomerular, IL-6: interleucina-6, NO: óxido nítrico, PGI2: prostaciclina, PKC: Proteína quinasa C, PlGF: Factor de crecimiento placentario, ROS: especies reactivas de oxígeno, SD: diafragma de hendidura, sFlt-1: FMS Soluble como la tirosina quinasa-1, TMA: microangiopatía trombótica, TXA2: tromboxano A2, VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular, VEGFR: receptor VEGF.

*Sani HM, Vahed SZ, Ardalan M. A close look at renal dysfunction. Biomedicine & Pharmacotherapy.2019;109: 408–416*

Las mujeres con preeclampsia pueden poseer autoanticuerpos contra los receptores de Ag II, lo que resulta en un aumento de la activación de la RAAS. La señalización a través del receptor de angiotensina II conduce a otros efectos posteriores, tales como la activación de NADPH oxidasa y los factores inductores de la hipoxia que puede desempeñar un papel en la fisiopatología de la preeclampsia. [40]

Los cambios glomerulares característicos ocurren en el 70% de las primiparas, pero solo en el 14% de las multiparas diagnosticadas con preeclampsia. Las lesiones glomerulares se resuelven dentro de 5 a 10 semanas después del parto. [9]

La endoteliosis glomerular observada puede ser completamente reversible sino alcanza el nivel de cicatrización glomerular. La reversibilidad es dependiente del cese de la causa de la lesión endotelial, en caso de no resolverse por completo puede existir persistencia de albuminuria leve y disminución de la tasa de filtración glomerular que contribuye al riesgo de enfermedad cardiovascular y renal en el futuro. [15,45]

## **2.12. EVALUACION FUNCION RENAL**

La tasa de filtración glomerular se calcula con base en la creatinina sérica y el uso de diferentes fórmulas que pueden tomar en cuenta varios factores como peso, edad y origen étnico. Las fórmulas comúnmente utilizadas son Cockcroft-Gault, Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD).[46]

La más reciente es la fórmula de la colaboración epidemiológica de la enfermedad renal crónica (CKD-EPI), pero pueden variar en la precisión durante embarazo ya que estas fórmulas se basan en grandes cohortes de pacientes no embarazadas con insuficiencia renal al menos leve. [46]

La medición CKD-EPI es la estimación más fiable fuera del embarazo y debe calcularse antes durante y después del embarazo con el fin de establecer valores de referencia pertinentes a los médicos en la práctica clínica. [46]

CKD-EPI (2009) es una ecuación que toma en cuenta los valores de creatinina, está actualmente recomendada por la *National Kidney Foundation* (KIDNEY) que ajusta la estimación del índice de filtración glomerular por sexo, edad, altura, peso y raza para expresar un resultado en ml/min/1.73m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. Fue desarrollada para ascendencia blanca y negra de Estados Unidos; sin embargo, Arreola-Guerra y sus coautores, quienes la aplicaron en una población sana de México, reportaron una correlación de Pearson (r<sup>2</sup>) de 0.65 y precisión (P30) de 83.5% versus la medición del índice de filtración glomerular (IFGm). Entre sus resultados encontraron aceptable la ecuación, pues la relación mejora según el IMC >26 kg/m<sup>2</sup>, debido a que la media poblacional de área de superficie corporal en mexicanos es poco menor a 1.73 m<sup>2</sup>. [47]

Aquellas pacientes que presentan preeclampsia han desarrollado un síndrome metabólico bajo el estrés del embarazo y en lo sucesivo son más propensas a desarrollar síndrome metabólico, además se ha demostrado en algunos estudios que hay persistencia de proteinuria o microalbuminuria 6 semanas y hasta 6 meses postparto, lo cual es considerado un predictor para el desarrollo de enfermedad renal por lo que se recomienda un seguimiento para la evaluación oportuna de probables complicaciones cardiovasculares y de la función renal y así poder ofrecer medidas intervencionistas.[18]

### **2.13. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud. [47,48]

Los criterios diagnósticos de ERC serán los denominados marcadores de daño renal (albuminuria elevada, alteración sedimento urinario, alteraciones en estructuras renales, trasplante renal) o la reducción del FG por debajo de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. La duración mayor de 3 meses de alguna de estas alteraciones podrá constatare de forma prospectiva o de registros previos. [47,48] (**tabla 6**).

**Tabla 6. Criterios diagnósticos de la enfermedad renal crónica**

Criterios diagnósticos de la enfermedad renal crónica	
La ERC se define por la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante más de 3 meses	
<b>Criterios de ERC (cualquiera de los siguientes durante &gt; 3 meses)</b>	
Marcadores de daño renal	Albuminuria elevada
	Alteraciones en el sedimento urinario
	Alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular
	Alteraciones estructurales histológicas
	Alteraciones estructurales en pruebas de imagen
Trasplante renal	
FG disminuido	FG < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Grado de recomendación: sin grado.	
ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular.	

*Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. 2014;34(3):302-16*

La media del índice de filtrado glomerular en adultos jóvenes (20-25 años) es de 120- 130 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. De acuerdo con Smith, quien utilizó inulina, registró 127 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en hombres y 118 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en mujeres, con una desviación estándar de 20 ml/ min/1.73 m<sup>2</sup>. En condiciones normales el índice de filtración glomerular es mayor en adultos jóvenes y disminuye en adultos de mayor edad, es decir, aproximadamente 1 m/año en adultos y después de los 20-30 años varía sustancialmente. [46]

El filtrado de 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup> sin daño renal es normal en infantes, ancianos y adultos mayores; del mismo modo sucede en pacientes que consumen una dieta vegetariana, con disminu-

ción del volumen de líquido extracelular o daño sistémico asociado con deficiente perfusión renal. El valor normal del índice de filtración glomerular también se afecta por la menstruación, el embarazo, tamaño corporal, IMC ( $<18.5 \text{ kg/m}^2$  o  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ , en quienes se prefiere implementar el IFG medido). [47]

Tras la confirmación diagnóstica, la ERC se clasificará según las categorías de filtrado glomerular (FG) y albuminuria y según la etiología. La causa de la ERC se establecerá según la presencia o ausencia de una enfermedad sistémica con potencial afectación renal o mediante las alteraciones anatomopatológicas observadas o presuntas. [48]

La categoría de FG (G1 a G5) donde el umbral para diagnóstico es la FG de  $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , y el grado 3 se subdivide en G3a y G3b, según el FG esté entre 59 y 45 o entre 44 y  $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , respectivamente. Se deberá categorizar la albuminuria en cualquier grado de FG. [48]

Se recomienda sustituir el término «microalbuminuria» por el de albuminuria moderadamente elevada. Se clasificará como A1, A2 o A3, según el cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina sea  $< 30$ ,  $30\text{-}300$  o  $> 300 \text{ mg/g}$ , respectivamente y se considerará albuminuria como tal en ausencia de factores que puedan aumentarla circunstancialmente, como infecciones urinarias, ejercicio físico, fiebre o insuficiencia cardíaca. [48] (**tabla 7**).

La evaluación del FG se llevará a cabo mediante la determinación de la creatinina sérica y una fórmula para estimar el FG. La determinación de la creatinina se realizará mediante una prueba específica con trazabilidad adecuada a los estándares internacionales de referencia y con la mínima desviación respecto al método de referencia de espectrometría de masas por dilución isotópica. [46]

**Tabla 7. Clasificación en grados de la enfermedad renal crónica**

Clasificación en grados de la enfermedad renal crónica		
La clasificación de la ERC se basa en la causa <sup>a</sup> y en las categorías del FG y de la albuminuria		
Categorías del FG		
Categoría	FG <sup>b</sup>	Descripción
G1	≥ 90	Normal o elevado
G2	60-89	Ligeramente disminuido
G3a	45-59	Ligera a moderadamente disminuido
G3b	30-44	Moderada a gravemente disminuido
G4	15-29	Gravemente disminuido
G5	< 15	Fallo renal
Categorías de albuminuria		
Categoría	Cociente A/C <sup>c</sup>	Descripción
A1	< 30	Normal a ligeramente elevada
A2	30-300	Moderadamente elevada
A3	> 300	Muy elevada <sup>d</sup>

Grado de recomendación: aunque la división en tramos del FG y de la albuminuria es una recomendación sin grado, la recomendación de clasificar la ERC en grados de FG y albuminuria se considera de nivel 1B.

A/C: albúmina/creatinina; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular.

<sup>a</sup> La causa se establecerá según la presencia o ausencia de una enfermedad sistémica o según un diagnóstico anatomopatológico observado o presunto. <sup>b</sup> FG, filtrado glomerular, en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. <sup>c</sup> La albuminuria en la tabla se expresa como cociente albúmina/creatinina en mg/g en muestra aislada de orina como determinación más recomendada; las equivalencias en mg/mmol son A1 < 3, A2 3-30 y A3 > 30, y en albuminuria en orina de 24 horas son A1 < 30, A2 30-300 y A3 > 300 mg/24 horas. <sup>d</sup> Esta categoría incluye el síndrome nefrótico en el que la albuminuria suele ser > 2200 mg/g (> 220 mg/mmol o > 2200 mg/24 horas).

***Tomado de Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. 2014;34(3):302-16***

La estimación del FG mediante fórmulas basadas en la creatinina sérica puede tener menos exactitud en determinadas circunstancias, como en individuos con dietas especiales, alteraciones importantes en la masa muscular, con IMC extremo o en el embarazo, por lo que se sugiere la determinación de la cistatina C y del FG estimado por una ecuación basada en la cistatina C (preferiblemente CKD EPI cistatina) o una evaluación de la depuración de creatinina previa recogida de orina en un período de tiempo determinado. [47]

La albuminuria se evalúa inicialmente en una muestra aislada de orina de primera hora de la mañana mediante la determinación del cociente albúmina/creatinina. [47]

La cuantificación de la excreción urinaria de albúmina o de proteínas en un determinado período de tiempo, por ejemplo, la clásica determinación en orina de 24 horas se reserva para casos especiales en los que se considere necesaria una estimación más precisa. [47]

Dentro de las guías KDIGO 2012 se realiza una relación entre albuminuria y proteinuria en caso de no contar con cierto insumo, existen pruebas equivalentes para realizar el diagnóstico de albuminuria. [48] (**tabla 8**).

**Tabla 8. Relación entre categorías para albuminuria y proteinuria**

Measure	Categories		
	Normal to mildly increased (A1)	Moderately increased (A2)	Severely increased (A3)
AER (mg/24 hours)	<30	30-300	>300
PER (mg/24 hours)	<150	150-500	>500
ACR			
(mg/mmol)	<3	3-30	>30
(mg/g)	<30	30-300	>300
PCR			
(mg/mmol)	<15	15-50	>50
(mg/g)	<150	150-500	>500
Protein reagent strip	Negative to trace	Trace to +	+ or greater

Abreviaturas: ACR: relación de albúmina a creatinina; AER: tasa de excreción de albúmina; PCR: relación proteína-creatinina; PER: tasa de excreción de proteínas.

*Tomado de Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. 2014;34(3):302-16*

La periodicidad de la monitorización del paciente con ERC también es objeto de recomendación. En este sentido, la frecuencia de las revisiones también se basa en la tabla de estratificación del riesgo (tabla 8). En términos generales, con enfermedad renal estable (verde) anual en caso de evidencia de ERC, los pacientes de riesgo bajo se revisarán con periodicidad anual (amarillo), los pacientes de riesgo moderado con periodicidad semestral (naranja), y los pacientes de alto riesgo (rojo) se deberán revisar tres, cuatro o más veces al año. [47,48]

Esta pauta será válida para el paciente estable. La repetición periódica de los parámetros de función renal servirá, además, para optimizar la evaluación de la progresión de la enfermedad[47,48]

De acuerdo a los valores obtenidos del filtrado glomerular y albuminuria se realiza una clasificación para valorar a los pacientes con ERC y que necesitan ser enviado a nefrología. (tabla9). Otras situaciones pueden ser manejadas por otros médicos, fundamentalmente por los especialistas en Medicina de Familiar con una monitorización periódica. [47,48]

**Tabla 9. Recomendaciones sobre derivación del paciente con enfermedad renal crónica al especialista de nefrología según las características del filtrado glomerular y albuminuria**

Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g <sup>a</sup>	30-300 mg/g <sup>a</sup>	> 300 mg/g <sup>a</sup>
G1	Normal o elevado	≥ 90		Monitorizar	Derivar
G2	Ligeramente disminuido	60-89		Monitorizar	Derivar
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59	Monitorizar	Monitorizar	Derivar
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44	Monitorizar	Monitorizar	Derivar
G4	Gravemente disminuido	15-29	Derivar	Derivar	Derivar
G5	Fallo renal	< 15	Derivar	Derivar	Derivar

Recomendaciones sobre derivación del paciente con enfermedad renal crónica al especialista en Nefrología según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria.  
 La periodicidad de la monitorización analítica será, en principio, anual en pacientes de riesgo bajo (verde), semestral en pacientes en riesgo moderado (amarillo) y tres o más veces al año en pacientes con riesgo alto o muy alto. Esta pauta se considera válida para pacientes estables.  
<sup>a</sup> La albuminuria se expresa como cociente albúmina/creatinina.

**Tomado de Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. 2014;34(3):302-16**

La progresión de la ERC se define por un descenso sostenido del FG > 5 ml/min/1.73m<sup>2</sup> al año o por el cambio de categoría (de G1 a G2, de G2 a G3a, de G3a a G3b, de G3b a G4 o de G4 a G5), siempre que este se acompañe de una pérdida de FG ≥ 5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. [47,48]

En caso de progresión, se procurará identificar factores de progresión como etiología de la ERC, edad, sexo, raza, tabaco, obesidad, HTA, hiperglucemia, dislipidemia, enfermedad cardiovascular previa y exposición a agentes nefrotóxicos, y se tratarán aquellos modificables. [47]



Los pacientes con ERC progresiva sufren también un mayor riesgo cardiovascular, por lo que serán subsidiarios de las medidas de prevención apropiadas. [47]

Existen otros criterios para derivación a nefrología además de la tasa de filtrado glomerular y la albuminuria. [48] (**tabla 10**)

**Tabla 10. Criterios de derivación al especialista en Nefrología**

Criterios de derivación al especialista en Nefrología
<ul style="list-style-type: none"><li>- Deterioro agudo de la función renal</li><li>- FG &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li><li>- Albuminuria significativa y sostenida (cociente albúmina/creatinina ≥ 300 mg/g; equivalente a cociente proteínas/creatinina ≥ 500 mg/g o proteinuria ≥ 500 mg/24 h)</li><li>- Progresión de la ERC (descenso sostenido del FG &gt; 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al año o por el cambio de categoría [de G1 a G2, de G2 a G3a, de G3a a G3b, de G3b a G4 o de G4 a G5], siempre que este se acompañe de una pérdida de FG ≥ 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></li><li>- Microhematuria no justificada por otras causas, sedimento con &gt; 20 hematíes/campo, sobre todo en caso de cilindros hemáticos</li><li>- HTA resistente (no controlada con una combinación de tres fármacos antihipertensivos, incluido un diurético)</li><li>- Alteraciones persistentes del potasio sérico</li><li>- Nefrolitiasis recurrente</li><li>- Enfermedad renal hereditaria</li></ul>
Grado de recomendación: 1, recomendación; evidencia B. ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial. <sup>a</sup> Pequeñas fluctuaciones del FG no indican necesariamente progresión. Cuando se detecten los citados criterios de progresión, habrá que descartar factores potencialmente reversibles de agudización (progresión frente a agudización), como uropatía obstructiva, depleción de volumen, situaciones de inestabilidad hemodinámica o uso de antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, antibióticos nefrotóxicos, contrastes radiológicos o fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina en determinadas condiciones hemodinámicas.

***Tomado de Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. 2014;34(3):302-16***

La preeclampsia es considerada un factor de riesgo para enfermedad renal y cardiovascular por lo que es importante la identificación de la población de mujeres jóvenes en alto riesgo de desarrollar dichas complicaciones. Por lo que deben someterse a un seguimiento con el fin de detectar el daño subclínico y de adoptar medidas preventivas. [49] (**tabla 11**)

**Tabla 11. Ventana para detección y prevención después de preeclampsia**

	VENTANA PARA	CRIBADO Y	PREVENCION	
P R E E C L A M P S I A	FACTORES DE RIESGO	DISTURBIOS	MANIFESTACIONES CLINICAS	ACV
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Historia familiar</li> <li>- IMC</li> <li>- Actividad física</li> <li>- Lípidos</li> <li>- Resistencia a la insulina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anormalidades de la función renal</li> <li>- Alteraciones SRAA</li> <li>- Sensibilidad al sodio</li> <li>- Respuesta inflamatoria</li> <li>- Activación del sistema simpático</li> <li>- Desequilibrio angiogenico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes Mellitus</li> <li>- Microalbuminuria</li> <li>- Hipertensión</li> <li>- Enfermedad Renal Crónica</li> </ul>	ERCT

***Paauw ND, Luijken K, Franx A, Verhaart M, Lely T. Long-term renal and cardiovascular risk after preeclampsia: towards screening and prevention. Clinical Science (2016) 130, 239–246***

La falta de estudios sobre la eficacia de la detección y prevención en mujeres con preeclampsia anteriormente impide el desarrollo de directrices basadas en la evidencia.

Sin embargo, algunas pautas nacionales implementadas recientemente tienen recomendaciones para la detección y tratamiento de pacientes con preeclampsia para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y renal. La ASA (*American Stroke Association*) recomienda considerar la evaluación de todas las mujeres con antecedentes de PE y eclampsia 6 meses a 1 año después del parto y para el tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares anormales incluyendo la hipertensión, la obesidad, el tabaquismo y dislipidemia. [49]

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo inducido por el embarazo, descrito desde hace más de dos mil años, cuya causa sigue siendo desconocida a pesar de las teorías etiológicas mencionadas, se asocia a problemas de salud materna y perinatal importantes con lo que constituye un problema grave en salud pública debido al alto impacto en las tasas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal.

Se considera la complicación más común en el embarazo y puerperio, ubicada entre las seis causas principales de mortalidad materna a nivel mundial, representa un alto porcentaje de morbilidad materna grave y resultados neonatales adversos en el mundo, cuya prevalencia oscila entre 1.8-16.7% se ha estimado que afecta aproximadamente 15% de los embarazos y representa 18% de las muertes maternas en el mundo estimadas entre 66,000 a 77,000 muertes al año.

A nivel mundial, la incidencia de preeclampsia oscila entre 2-10% de los embarazos, la OMS ha estimado que es siete veces mayor en países en vías de desarrollo, estimando 1 caso de cada 100 embarazos comparado con los países desarrollados donde se ha descrito una incidencia 0.4%. Aunque en las últimas décadas se ha observado un incremento de manera constante del 2.4% de los embarazos en 1980 al 3.8% de los embarazos en 2010, esto se ha observado debido a las tendencias recientes para retrasar el embarazo a una edad más avanzada y la elevación de la tasa de obesidad en mujeres embarazadas.

En México en el 2017 según el informe semanal de vigilancia epidemiológica nacional se reportaron un total de 674 muertes maternas, de las cuales las enfermedades hipertensivas del embarazo y puerperio se ubicaron en el segundo lugar con una tasa del 21.9%.

En el hospital general de Naucalpan en 2017 se registraron 295 casos de enfermedades hipertensivas del embarazo de los cuales 131 fueron clasificadas como preeclampsia con datos de severidad, a dichas pacientes no se realizó un seguimiento ni evaluación renal y cardiovascular a los 6 y 12 meses postparto.

Se ha demostrado que el daño endotelial ocasionado por preeclampsia provoca deterioro a diferentes órganos blancos entre ellos cerebro, riñón, corazón, pulmón, entre otros; de los cuales a pesar de la finalización del embarazo no tienen una regresión a su estado normal y en un futuro conllevan a complicaciones como hipertensión crónica o enfermedad renal crónica.

Se ha encontrado que la razón de riesgo es entre 10.6 y 14.0 para el desarrollo de enfermedad renal crónica después de preeclampsia, demostrando que aquellas pacientes con antecedente de preeclampsia en su primer embarazo tienen un riesgo relativo 4.7 de desarrollar enfermedad renal terminal en el futuro y tiene un riesgo de 5 a 12 veces aproximadamente de desarrollo de esta patología cinco a diez años posterior al diagnóstico en la edad adulta.

Estas complicaciones afectan la calidad de vida a largo plazo, puede asociarse a elevación de cifras tensionales y deterioro de la función renal aumentando la morbimortalidad. Dentro de las complicaciones señaladas las afectaciones renales se ha demostrado que la persistencia de proteinuria es un factor predictor para el desarrollo de enfermedad renal, se considera importante que las pacientes con antecedente de preeclampsia tengan un seguimiento para la evaluación renal oportuna, identificando posibles complicaciones para ofrecer medidas intervencionistas que delimiten el daño a largo plazo.

Por lo cual se plantea la siguiente pregunta:

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe alteración de la función renal en pacientes con antecedente de preeclampsia con criterios de severidad a los 12 meses postparto atendidas en Hospital General de Naucalpan en el período de enero 2018 a julio 2019?

#### **5. JUSTIFICACION**

- La preeclampsia se considera como una entidad de alta relevancia clínica y epidemiológica, constituye un problema de salud pública debido a que incide significativamente en tasas de morbimortalidad a nivel mundial, representa la principal causa de muerte materna en el mundo y ocupa el segundo lugar a nivel nacional.
- En la actualidad la preeclampsia sigue siendo un reto terapéutico que implica un costo elevado en las instituciones de salud, ya que se traduce en un incremento en los días de hospitalización, uso de insumos elevado, necesidad de unidades de cuidados intensivos obstétricos y neonatales, aunado al costo de las repercusiones clínicas y complicaciones derivadas de la misma entidad.
- Si bien la secuela de la preeclampsia se da en el corto plazo, la repercusión se extiende al largo plazo, específicamente en el desarrollo de enfermedad renal crónica, escenario que para la propia paciente y para los servicios de salud es un grave problema por el deterioro en la calidad de vida y el impacto económico, por lo que de ahí radica la importancia tanto para la vigilancia, diagnóstico y manejo oportuno.

- Debido a que en el Hospital General de Naucalpan no se realiza un seguimiento de las pacientes que padecieron preeclampsia seis semanas posterior a la resolución obstétrica y anual como lo recomiendan organismos internacionales que permitan identificar complicaciones, se considera importante la realización de éste estudio el cual tiene como objetivo conocer la prevalencia de falla renal secundaria a preeclampsia y sea la base para que se establezcan protocolos de seguimiento
- El desarrollo de la investigación en este campo ha mostrado aspectos que deben ser incorporados a la practica clínica para delimitar daño a largo plazo y disminuyendo con ello el riesgo de complicaciones o afección de la calidad de vida de nuestras pacientes.

## **6. HIPÓTESIS**

### **6.1 HIPÓTESIS ALTERNA**

La preeclampsia con criterios de severidad altera la función renal a los 12 meses postparto.

### **6.2 HIPÓTESIS NULA**

La preeclampsia con criterios de severidad no altera la función renal a los 12 meses postparto

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar presencia de alteración de la función renal en pacientes con antecedente de preeclampsia con criterios de severidad después de 12 meses postparto en el Hospital General de Naucalpan.

## **7.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Identificar la función renal el momento del diagnóstico de preeclampsia
2. Clasificar el daño renal según KDIGO en las pacientes con preeclampsia con datos de severidad.
3. Especificar el número de pacientes con persistencia de proteinuria 12 meses posterior a evento obstétrico.
4. Señalar de acuerdo con la guía KDIGO el seguimiento de pacientes con deterioro de la función renal

## **8. METODO**

### **8.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, longitudinal, descriptivo

### **8.2 CRITERIOS DE SELECCION**

#### **8.2.1 CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Pacientes con diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad del Hospital General de Naucalpan en el periodo comprendido de enero 2018 a julio 2019.
2. Pacientes con depuración de creatinina calculada con CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) inicial.
3. Pacientes con depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en orina de 24 hrs después de 12 meses postparto.

### **8.2.2 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

1. Pacientes con diagnóstico de preeclampsia con datos de severidad con patología concomitante conocida (Diabetes Mellitus, Hipertensión crónica, enfermedad tiroidea, enfermedad autoinmune, enfermedad renal previa, etc.)
2. Paciente con preeclampsia con criterios de severidad en embarazo previo
3. Pacientes que no acudan a seguimiento médico 12 meses postparto.
4. Pacientes que no acepten participar en el protocolo de investigación.
5. Pacientes que al momento del estudio cursen con gestación.

### **8.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Pacientes que no se haya determinado la depuración de creatinina por algún problema asociado a la muestra (muestra lipémica o hemolizada).
2. Hojas de recolección de datos incompletas.
3. Pacientes que declinen su participación en el curso de la investigación.

## **8.3. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES**

### **8.3.1 INDEPENDIENTE**

- Preeclampsia

### **8.3.2. DEPENDIENTE**

- Alteración función renal



VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
<b>Depuración de creatinina</b>	Es la cantidad de creatinina depurada del plasma en 24hrs si se toma en orina de 24hrs para su cálculo se utiliza la creatinina sérica y urinaria	Normal 120-130ml/min/1.73m <sup>2</sup>	ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Escala Dependiente Cuantitativa Continua Politémica
<b>Escala KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)</b>	Escala utilizada para clasificar el daño renal con el filtrado glomerular y albuminuria	Normal > 90 ml/min/1.73- m <sup>2</sup> Ligeramente disminuido 60- 89ml/min/1.73m <sup>2</sup> Ligera a moderadamente disminuido 45-59ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> Moderada a gravemente disminuida 30-44ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> Gravemente disminuido 15- 29ml/min/1.73 m <sup>2</sup> Fallo renal < 15ml/min/1.73 A1-< 150mg/24hrs A2 150-500 A3 >500	ml/min/1.73- m <sup>2</sup> mg/24hrs	Ordinal De- pendiente Cuantitativa Continua Politémica
<b>Proteinuria</b>	Presencia de proteínas en la orina, y persistente con proteinuria mayor 150mg/24hrs confirmado en 3 muestras en un plazo 3-6 meses	A1: < 150/mg/24hrs A2: 150-500 mg/24hrs A3: >500mg/24hrs	Mg/24hrs	ordinal De- pendiente Cuantitativa Continua Politémica
<b>Trombocitopenia</b>	Condición adversa donde se observa disminución significativa del conteo de plaquetas	Conteo de plaquetas < 100 000 ul	ul	Escala Inde- pendiente Cuantitativa Continua Politémica
<b>transaminasas sericas</b>	Condición donde se presenta alteración en los niveles de transaminasas hepáticas	Determinación de transami- nasas AST y ALT al doble de la concentración normal	UI/l	Escala Inde- pendiente Cuantitativa Continua Politémica
<b>Creatinina serica</b>	Condición donde se presenta elevación de niveles séricos de creatinina	>1.1mg/dl o una duplicación de la creatinina sérica sin enfermedad renal previa	Mg/dl	Escala Inde- pendiente Cuantitativa Continua Politémica

#### **8.4. UNIVERSO DE TRABAJO**

Pacientes con diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad durante el periodo estudiado

#### **8.5 LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO**

Pacientes que cumplen con criterios de inclusión en el Hospital General de Naucalpan Dr. Maximiliano Ruiz Castañeda durante el período enero 2018 a julio 2019.

#### **8.6. MUESTRA**

Muestreo no probabilístico, por conveniencia de la investigación en el período descrito

#### **8.7. INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN**

Hoja de recolección de datos. Ver **Anexo 1**.

#### **8.8. DESARROLLO DEL PROYECTO**

1. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad en el período enero 2018 a julio del 2019 del Hospital General de Naucalpan, se evaluó la función renal inicial, por cálculo por ecuación CKD-EPI.
2. Se dio cita de seguimiento médico 12 meses postparto vía telefónica. Durante la consulta médica, se explicó el tipo de estudio a realizar y se firmó el consentimiento informado (ver **Anexo 2**) y se solicitó orina de 24 hr para su análisis en laboratorio de Hospital General de Naucalpan el mismo día.
3. Se citó para revisión y evaluación de resultados de depuración de creatinina/proteínas de 24hr, estableciendo un grupo de KDIGO para orientación del seguimiento posterior.
4. Se registraron los resultados en hoja de recolección de datos y se efectuó el análisis estadístico de los datos recolectados.

## **8.9 ANALISIS ESTADISTICO**

El análisis se efectuó con el programa SPSS 15.0 (IBM software Armonk NY EUA), los datos demográficos y clínicos de las variables cuantitativas continuas se expresaron como medias de los grupos y desviación estándar, un valor de  $p < 0.05$  fue considerado para indicar una diferencia significativa, para valorar la función renal se formaron 3 grupos y se realizó una comparación de medias con la prueba t student para variables cuantitativas, además de frecuencias y porcentajes.

## **9. CONSIDERACIONES ETICAS**

Este estudio está basado en la declaración de Helsinki de 1975.

De acuerdo con los artículos 96,100 y 102 de la Ley General de Salud y del capítulo I De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos este estudio se cataloga como de riesgo mínimo a las pacientes, ya que no involucra procedimientos que pongan en riesgo la vida de este.

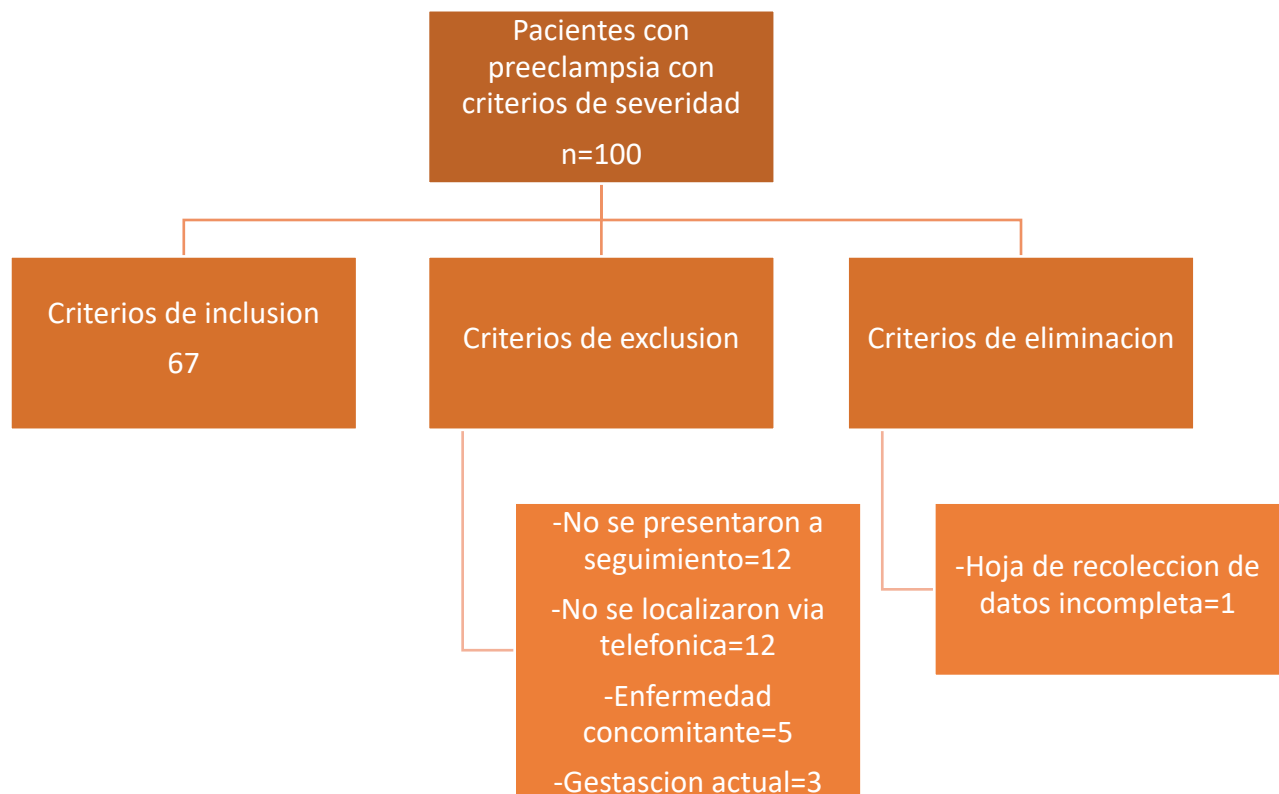
La información obtenida es tomada del expediente clínico de acuerdo a la NOM 004 Del expediente clínico, además de acuerdo al artículo 19 de la ley de protección de datos personales “Todo responsable que lleve a cabo tratamiento de datos personales deberá establecer y mantener medidas de seguridad administrativas, técnicas y físicas que permitan proteger los datos personales contra daño, pérdida, alteración, destrucción o el uso, acceso o tratamiento no autorizado”

Para su realización fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital General de Naucalpan, y como es un estudio observacional no representa riesgo alguno.

## 10. RESULTADOS

En el período comprendido de Enero 2018 a Julio 2019 se encontró un total de 100 pacientes que cumplían 12 meses posteriores al evento obstétrico y que tuvieron preeclampsia con criterios de severidad durante su embarazo, se realizó un proceso de selección donde se incluyeron 67 pacientes y se excluyeron 32 que no cumplieron criterios establecidos y una paciente eliminada por no tener hoja de recolección de datos completa. **(tabla 12)**

**Tabla 12. Diagrama de flujo criterios de selección**



En cuanto a las características de la población en estudio la edad encontrada fue se encontró una media  $27.74 \pm 6.84$ , para número de gestas de  $2.16 \pm 1.27$ , para depuración de creatinina al finalizar el embarazo fue  $121.71 \pm 30.38$  y para depuración de creatinina al año del embarazo .la media es  $98.875 \pm 42.524$ . **(tabla .13)**

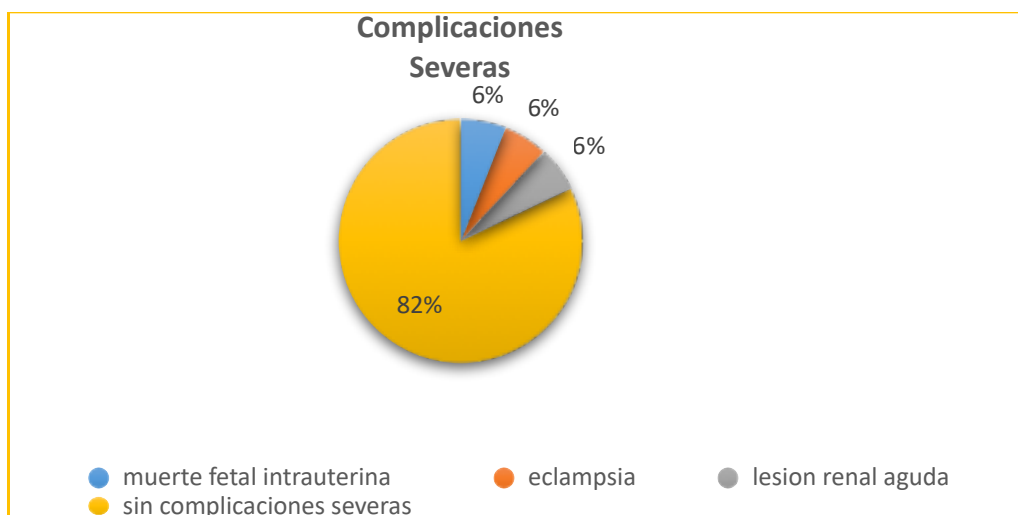
**Tabla 13. Características demográficas y clínicas**

Variable	Media ± Desviación Estándar.
Edad	27.74 ±6.84
Numero de gestas	2.16 ±1.27
Depuración de creatinina inicial	121.711 ±30.38
Depuración de creatinina final	98.875 ±42.524
TA sistólica	154.73 ±15.647
TA diastólica	98.54 ±10.996
Creatinina	0.8570 ±.70854
Proteinuria	221.869 ±368.49

**Valores expresados como media ±desviación estándar.**

De las 67 pacientes incluidas en el estudio, se encontró que el 58.2% fueron multigesta mientras que el 38.8% (28) fueron primigestas. En cuanto a complicaciones severas de preeclampsia como son eclampsia, muerte fetal intrauterina y lesión renal aguda con una frecuencia del 6% (4) cada una. **(Gráfico 1)** La resolución obstétrica del embarazo predominó en cesárea en un 94% (63) y parto 6% (4), esto debido a una indicación materna, fetal o ambas y no por condición obstétrica de indicación absoluta.

**Gráfico 1. Complicaciones severas de preeclampsia**



Se estratificó la población de acuerdo con el valor del filtrado glomerular y proteinuria en la recolección de orina de 24 horas; según las guías KDIGO se forman 18 grupos, se encontró que aquellas pacientes con TFG normal o ligeramente disminuida y proteinuria ausente que corresponden al grupo G1A1 fue del 43.3% (29) y G2A1 10.4% (7). Los grupos con TFG normal o ligeramente disminuida, pero con proteinuria significativa que corresponden al grupo G1A2 19.4% (13), G1A3 y G2A3 con frecuencia de 3% (2) respectivamente y G2A2 con 1.5%. Y las pacientes que tiene tanto TFG moderada o gravemente disminuida con proteinuria corresponden al grupo, G3aA2; G5A1 y G5A3 con frecuencia de 3%(2) respectivamente, G3aA1 con 6% (4) y G3bA1 con 4.5%(3) como se observa en el **Grafico 2**.

De acuerdo con los grupos de KDIGO mencionados se realizó indicación para el monitoreo de la función renal de la siguiente manera aquellas pacientes con TFG normal o ligeramente disminuida y con proteinuria ausente que representa el 53.7% se encuentran en la categoría verde que representa enfermedad estable y solo amerita revisión anual en caso ERC presente.

Se indicó seguimiento anual a 26.8% de pacientes (categoría amarilla), 9 (13.4%) mujeres necesitaran la monitorización 2 veces por año (categoría naranja) y 4 (5.9%) pacientes vigilancia 4 veces por año (categoría rojo oscuro). **Tabla 14**.

Del total 8 (11.9%) ameritaron vigilancia por especialista (nefrólogo-médico internista) de las cuales 4 (6%) se encuentran en terapia sustitutiva y 1 de ellas falleció. Cabe resaltar que las pacientes con proteinuria significativa que entran en el grupo A2 y A3 fueron 22. (32%). Aquellas pacientes con LRA durante el diagnostico de preeclampsia al año se encontraron en grupo G1A1 2 mujeres y en el G5 una paciente.

**Gráfico 2 Clasificación según guías KDIGO 2012**



**Tabla 14. Monitorización de pacientes a seguimiento un año posterior a preeclampsia**

Grupo KDIGO	A1 <150	A2 150-500	A3 > 500
N=67			
G1=FG >90	29 (43.3%)	13 (19.4%)	2 (3%)
G2=FG 60.89	7 (10.4%)	1 (1.5%)	2 (3%)
G3a=FG 45-59	4 (6%)	2 (3%)	
G3b=FG 30-44	3 (4.5%)		
G4=FG 15-29			
G5=FG < 15	2 (3%)		2 (3%)

Para evaluar la función renal se establecieron 3 grupos de acuerdo a KDIGO y severidad del mismo donde, el grupo 1 con TFG normal o levemente disminuida se incluyeron los grados G1A1, G1A2, G1A3, G2A1, G2A2, G2A3, en el grupo 2 donde hay disminución moderada del filtrado glomerular se agruparon G3aA1, G3aA2, G3aA3, G3bA1, G3bA2, G3bA3, G4A1, G4A2 y G4A3 y en el grupo 3 aquellas con fallo renal que corresponden al G5A1, G5A2 y G5A3.

Se realizó una comparación de medias con la prueba T de Student para muestras independientes; entre el grupo 1 y 2 hubo una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.023$ ) en proteinuria, tensión arterial sistólica  $p= 0.026$ , tensión arterial diastólica  $p= 0.007$  y leucocitos totales  $p= 0.49$ . Entre el grupo 1 y 3 no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa. Entre el grupo 2 y 3 las diferencias fueron halladas en la depuración inicial  $p=0.032$ , depuración final  $p=0.011$ . (**Tabla 15**).

Así mismo se efectuó una comparación de grupos entre la depuración inicial y la depuración final entre los tres grupos encontrando en el grupo 1 una depuración inicial de 126.6ml/min y 114.3 ml/min en depuración final con una  $p=0.0039$  estadísticamente significativa, en grupo 2 depuración inicial de 117.1 y depuración final 47.7 y en grupo 3 con depuración inicial 65 y final de 4.4 con una  $p=0.000$ , y  $p=0.109$  respectivamente a grupo 2 y 3. (**Tabla 16**)



**Tabla 15. Comparación de medias con prueba T para muestras independientes**

Variable	Grupo 1 n=54	Grupo 2 n=8	Grupo 3 n=5	p
<b>Proteinuria</b>	200.999	84.86	1008.533	*
<b>Edad</b>	27.89	29.11	22.75	
<b>Gesta</b>	2.15	2.33	2	
<b>TA sistólica</b>	156.04	146.11	156.5	*
<b>TA diastólica</b>	98.96	92.33	106.75	*
<b>Creatinina</b>	0.7	0.8	2.56	
<b>AST</b>	122.37	148.33	117.75	
<b>ALT</b>	107.87	108.56	203.529	
<b>Leucocitos</b>	10.809	8.687	10.025	
<b>Plaquetas</b>	183.19	146.44	127	

\*Diferencias encontradas entre grupo 1 y 2. † Diferencia encontrada entre el mismo grupo Valores expresados en media. Valor de p calculado por T de Student. Grupo 1: se incluyeron los grados G1A1, G1A2, G1A3, G2A1, G2A2, G2A3. Grupo 2: G3aA1, G3aA2, G3aA3, G3bA1, G3bA2, G3bA3, G4A1, G4A2 y G4A3. Grupo 3: G5A1, G5A2 y G5A3.

**Tabla 16. Valores de depuración en los grupos de gravedad de lesión renal**

Grupo	Dep Inicial (ml/min)	Dep final (ml/min)	p
1	126.672	114.384	<b>0.039</b>
2	117.156	47.778	<b>0.000</b>
3	65	4.475	0.109

Grupo 1: se incluyeron los grados G1A1, G1A2, G1A3, G2A1, G2A2, G2A3. Grupo 2: G3aA1, G3aA2, G3aA3, G3bA1, G3bA2, G3bA3, G4A1, G4A2 y G4A3. Grupo 3: G5A1, G5A2 y G5A3. Valor de p calculado por T de Student.

## 11. DISCUSION

Después de un embarazo con preeclampsia, la mayoría de los cambios que esta produce se normalizan en promedio de 6 meses a 1 año, pero no resuelven por completo, puede existir persistencia de proteinuria y disminución TFG que puede ser un riesgo para enfermedad renal en el futuro, para el seguimiento, está descrita la guía KDIGO para población general e indica que la enfermedad renal que dura más 3 meses se considera como crónica independiente de su etiología.

Agatha realizó un estudio en 2016 donde se evaluó la prevalencia de enfermedad renal crónica en mujeres con antecedente de preeclampsia con monitorización de acuerdo a la KDIGO, con un seguimiento mínimo a los 4 meses; se encontró que la mayoría de las mujeres 669 (86.3%) tenían una TFG normal y la albuminuria ausente; en nuestro estudio la tendencia de las pacientes es similar ya que el 54.7% están entre el grupo G1A1 y G2A1, que refleja una enfermedad estable de acuerdo a la definición de KDIGO 2012.

De acuerdo nuestro estudio encontramos una edad media  $27.74 \pm 6.84$ , numero de gestas  $2.16 \pm 1.27$ , TA sistólica  $154.73 \pm 15.647$ , TA diastólica  $98.54 \pm 10.996$  encontrando características demográficas similares a un estudio realizado por François en 2014 donde realizó seguimiento de la función renal, sin embargo, en ninguno de los dos estudios se encontró que la indicación de cesárea fuera preeclampsia.

También se ha mencionado que el 13.7% de las mujeres requirió seguimiento anual y solo el 1.4% eran clasificados como alto riesgo de deterioro de la función renal, en nuestro estudio se encontró que el 26.9% ameritan seguimiento anual, y que el 11.9% de nuestra población necesito vigilancia especializada, de éstas 3 pacientes se encuentran en terapia sustitutiva a un año del evento obstétrico y se documentó una muerte secundaria a falla renal crónica.

En un estudio de cohorte en Reino Unido 2016 donde se evaluó los efectos a largo plazo de trastornos hipertensivos del embarazo sobre la función renal hubo un aumento en el riesgo

subsiguiente de enfermedad renal asociada con trastornos hipertensivos del embarazo. También se encontró que las mujeres con hipertensión gestacional y preeclampsia tienen ERC antes que las mujeres normotensas.

Otro estudio donde se demuestra la importancia de la proteinuria como predictor de enfermedad renal es el realizado por McDonald et al, de 273 pacientes con preeclampsia el 31% presentaba microalbuminuria, que se tradujo en un aumento de riesgo de 4 veces para proteinuria.

Hubo una relación entre proteinuria y elevación de las cifras de transaminasas ( $p=0.055$ ) que se puede explicar de acuerdo a la patogenia con el daño endotelial y la afectación de múltiples órganos durante la fase aguda de la preeclampsia.

De acuerdo a la literatura la mayoría de los estudios son de casos y controles con seguimiento a largo plazo (más de 5 años); hay un estudio realizado en Irán donde evaluaron la albuminuria y demostró que 20% de las mujeres con preeclampsia lo presenta esto a un seguimiento a 5.7 años, sin embargo, en nuestro estudio donde el seguimiento fue a un año no se encontró una correlación estadísticamente significativa de daño renal y preeclampsia, si encontramos que el 6% de ellas presentaron fallo renal y que el tercio del total presenta algún grado de proteinuria que es considerado como un factor para predisponer de ERC .

Algunas enfermedades que afectan al riñón donde hay un aumento en las proteínas que pasan por el glomérulo y que se reabsorben en túbulo proximal ocasionan daño estructural como congestión y rotura, inflamación con aumento de citocinas que producen a largo plazo fibrosis, por lo que hay pérdida de la función renal como pasa en preeclampsia, motivo por el cual es importante la vigilancia de la proteinuria como en este estudio de cohorte en 2014 realizado por Girsberger donde se realizó seguimiento a 172 días después de preeclampsia, encontraron que la proteinuria estaba presente en 33.1% (66/199) (media de 27.5 mg /mmol) donde se concluye la proteinuria

puede estar presente en al menos un tercio de la población estudiada, similar a nuestro estudio donde encontramos a 22 pacientes con proteinuria persistente quienes ameritan mayor vigilancia ya que 4 de ellas ameritaron derivar a nefrólogo por el mayor riesgo de presentar ERC.

Dentro de la guía KDIGO también se incluye a la albuminuria como una expresión adicional de la gravedad de la enfermedad, no solo porque es un marcador de la gravedad de la lesión, sino también por la asociación antes mencionada con ERC. En un estudio realizado en Francia en 2014 donde se evaluó a corto plazo a las pacientes con preeclampsia se concluyó que, en el período inmediatamente posterior al parto el 66% de las mujeres tenía proteinuria 0.3 g /24 horas. En la evaluación 3 meses después del parto el 22% de los pacientes tenían proteinuria por encima del umbral aceptado (0.15 g /24 horas) por lo que se puede demostrar que un porcentaje de las pacientes con antecedente de preeclampsia tienen un mayor riesgo de desarrollar ERC.

También se observó en el estudio antes mencionado un declive en la TFG de  $\geq 10\text{ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$  en 27 mujeres, en nuestro estudio se observó modificación de la depuración inicial *versus* la final en los 3 grupos, ya que hubo quien paso de un grado G3 a G5.

Dentro de las limitantes del estudio se puede considerar el tamaño de la muestra debido al tiempo reducido en el que se efectuó el estudio, por lo que se propone ampliar el tamaño de muestra y el tiempo de seguimiento con el fin de realizar una mejor evaluación de la función renal en pacientes que presentaron preeclampsia durante su embarazo.

En el presente estudio no se encontró asociación entre daño renal y preeclampsia, sin embargo, se considera relevante que en nuestra población el 6% presento falla renal por lo que es importante el seguimiento de estas pacientes.

## **12. CONCLUSIÓN**

1. La preeclampsia provoca daño endotelial, demostrado con cambios en la función renal y a los 12 meses de la resolución obstétrica presentan disminución de la tasa de filtrado glomerular (19.5%) y proteinuria (32.8%).
2. En pacientes con antecedente de preeclampsia a los 12 meses postparto un 6% tienen fallo renal.
3. Las pacientes con proteinuria ameritan un seguimiento de acuerdo con guías KDIGO para detección oportuna ya que es un factor de riesgo para enfermedad renal crónica en el futuro
4. Si hay alteración de la función renal en pacientes con antecedente de preeclampsia

### **13. RECOMENDACIONES**

1. Se recomienda calcular mediante CKD-EPI la tasa de filtrado glomerular al término del puerperio para tener una referencia de la función renal
2. Continuar seguimiento con depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en orina de 24hrs a los 6 meses y al año posterior a evento obstétrico para evaluar función renal.
3. Con base en los resultados, clasificar según guías KDIGO y realizar el monitoreo, seguimiento y derivación oportuna de acuerdo al lineamiento establecido.
4. Derivación oportuna a especialista para seguimiento y valoración integral.
5. Hace falta realizar un estudio con un seguimiento más amplio para valorar el impacto de la función renal en las pacientes con antecedente de preeclampsia a largo plazo.
6. Además realizar un estudio para un adecuado cálculo de riesgo de enfermedad renal con un grupo de comparación.

#### 14. BIBLIOGRAFIA.

1. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive Disorders and severe Obstetric Morbidity in United States. *Obstet Gynecol* 2009; 113(6):1299-306
2. Maternal mortality in 2005: estimates developed by WHO, UNICEF, UNIFPA and the World Bank, Geneva, World Health Organization, 2007
3. J. Roberts, P. August, G. Bakris y col. Hypertension in pregnancy. The american college of obstetricians and gynecologists. 2013
4. K. Chen, K. Seow, L. Chen. La progresión de la hipertensión gestacional para preeclampsia: un estudio de cohorte Hipertensión en embarazo. 2017. pp1-8
5. J. Hiiti, L. Sienas, Walker S, T. Benedetti, T. Easterling T.. Contribución de la hipertensión a la morbilidad materna. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(4):405.e1-405.e7
6. Jennifer AH, et al, Epidemiology of pree-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best practice & research clinical obstetrics and Gynaecology* 25 (2011) 391-403
7. Informe Semanal de Vigilancia Epidemiológica. Secretaria de prevención y promoción de la salud, Dirección general de epidemiología. 2019, 2020
8. Guía de práctica clínica prevención, diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. Instituto mexicano de seguro social. 2017
9. Lorie M. Harper MD, Alan T, Ananth K. Hipertensión relacionada con el embarazo *Medicina materno-fetal de Creasy y Resnik: Principios y práctica* , 48, 810-838.e9
10. R. Sava, K. Marzo, C. Pepine. La hipertensión en el embarazo: tomando señales de la fisiopatología de la práctica a la clínica. *Cardiología clínica*. 2018; 1 - 8.
11. Cruz HJ, Hernandez GP, Yanes QM, Isla VA. factores de riesgo de preeclampsia: enfoque neuroendocrino. Parte I. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2007;23(4):1-6
12. R. Taylor, J. Roberts, G. Cunningham, M. Lindheimer. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy. 2015 elseiver 4ª edición.
13. E. Esteve, R. Ferrer, N. Gil, A. Baraldes, E. Llubra, J. Alijotas. Pravastatina para prevenir y tratar la preeclampsia: una revisión sistemática. *Obstetricia y ginecología*. 2018
14. Kaleta T, Stock A, Panayotopoulos D, et al. Predictors of Impaired Postpartum Renal Function in Women after Preeclampsia : Results of a Prospective Single Center Study. *Disease MARKers*.2016;4-6.
15. Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Pathophysiology of preeclampsia : an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. 2016;40(4):305-310. doi:10.1038/hr.2016.152}
16. A. Lisowska, T. Pietrucha y A. Sakowicz. Preeclampsia and Related Cardiovascular Risk: Common Genetic Background. *Current Hypertension Reports* (2018) 20:71

17. Suarez MLG, Kattha A, Grande JP, Garovic V. Renal Disorders in Pregnancy; Core curriculum 2019. *AM J Kidney Dis.* 2018:1-12
18. Comité de Opinión ACOG. Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and postpartum period. *Obstetrics and gynecology.* 2017;129(4)
19. A. Cairns, L. Pealing, J. Duffy, N. Roberts, K. Tucker, P. Leeson, L. Mackillop, R. McManus. trastornos hipertensivos del embarazo: una revisión sistemática. Cairns AE, et al. *BMJ abierto* 2017
20. X. Di, Z. Zheng, A. Moree, L. Huishu. Hallazgos en neuroimágenes en las mujeres que desarrollan síntomas neurológicos en la preeclampsia grave con y sin eclampsia. *Sociedad japonesa de hipertensión.* 2018
21. J. Stuart, L. Tanz, S. Missmer, E. Rimm, D. Spiegelman, T. James. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development. *Annals of Internal Medicine* Jul 2018. DOI:10.7326/M17-2740
22. F. Xiabo, L. Yanling, Ch. Dunjin, H. Fang, Ch. Jia, Z. Yuhua y Z. Weixi. Efecto de la presión de la sangre sobre el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible en la preeclampsia o eclampsia. *La sociedad japonesa de hipertensión.* 2017. pp1-6
23. Ghossein Ch, Cathy M, Enrich M.. La preeclampsia una zona crepuscular entre salud y enfermedad cardiovascular. *Journal of the american college of cardiology.* 2018;72(1):12-16
24. M. Cunningham, B. LaMarca. El riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedad renal en etapa terminal y accidente cerebrovascular en mujeres posparto y sus fetos después de un embarazo hipertensivo. *American Physiological Society.* Jul 2018
25. Spaan JJ, Ekhart T, Spaanderman ME, and Peeters LL. Remote hemodynamics and renal function in formerly preeclamptic women. *Obstetrics and gynecology* 113: 853-859, 2009.
26. R. Ahmed, J. Dunford, R. Mehran, S. Robson. La preeclampsia y futuro riesgo cardiovascular en mujeres. *JACC.* 2014;63(18).1815-22
27. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;335:974
28. Sibai BM, Adel EN, Gonzalez RA. Severe preeclampsia-eclampsia in Young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;1011-1016
29. R. Tetapudi, Pasumarthy LR, Maternal cardiac function in gestational hypertension, mild and severe preeclampsia and normal pregnancy: A comparative study. *Pregnancy Hypertens.* 2017;10:238-241
30. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia\_ Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications *Seminars in Nephrology.* 2017;37(4):386-397. DOI:10.1016/j.semnephrol.2017.05.011



31. Hussein W, Lafayette RA. Renal function in normal and disordered pregnancy. 2014;23(1). doi:10.1097/01.mnh.0000436545.94132.52
32. Wu CC, Chen SH, Ho CH, et al. End-stage renal disease after hypertensive disorders in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(2):147.e1-147.e8.
33. Wang IK, Muo CH, Chang YC, et al. Association between hypertensive disorders during pregnancy and end-stage renal disease: a population-based study. *CMAJ.* 2013;185(3):207-213.
34. Lopes V, Tessa A, Spann J. Kidney function during pregnancy: a systematic review and meta-analysis doi: 10.1002/uog.20137
35. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, and Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *The New England journal of medicine.*2008;359:800-809.
36. Sandvik MK, Hallan S, Svarstad E, Vikse BE. Preeclampsia and Prevalence of microalbuminuria 10 years later. *Clin J Am Soc Nephrol.*2013 8: 1126–1134. doi: 10.2215/CJN.10641012
37. Berks D, Steegers EA, Molas M, and Visser W. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. *paawObstetrics and gynecology.*2009; 114(6): 1307-1314
38. J. Sheehan, W. Ahmad, E. Powe et col. Risk of preeclampsia and pregnancy complications in women with a history of acute Kidney Injury. *American Heart Association.* 2018;72:451-459. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11161
39. Piccoli G, Zakharova E, Attini R, et al. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Need for Higher Awareness. A Pragmatic Review Focused on What Could Be Improved in the Prevention and Care of Pregnancy-Related AKI, in the Year Dedicated to Women and Kidney Diseases. *J Clin Med.* 2018;7(10):318. doi:10.3390/jcm7100318
40. Sani HM, Vahed SZ, Ardalan M. A close look at renal dysfunction. *Biomedicine & Pharmacotherapy.*2019;109: 408–416Kerley RN, Mccarthy C. Biomarkers of glomerular dysfunction in pre-eclampsia – A systematic review. *Pregnancy Hypertens.* 2018. DOI:10.1016/j.preghy.2018.03.002
41. Study F, Dai L, Chen Y, Sun W, Liu S. Association Between Hypertensive Disorders During Pregnancy and the Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease : A Population-Based. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2018:1-10.DOI:10.1016/j.jogc.2018.01.022
42. Nabumoto E, Masuyama H. Comparison of Kidney Function between Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Rev Acta Med Okayama.* 2017;71(2): 161-166
43. Agatha, L, Spann JJ, Cornelis T, Spaanderman AR.Prevalence of crhonic kidney disease after peeclampsia. *J. Nephrol.* (2016). DOI :10.1007/s40620-016-0342-1
44. J. Toering, A. Marijin, F. Visser, H. Groen, M. Faas. Higher filtration fraction in formerly early-onst preeclamptic women without comorbidity. *Am J Physiol Renal.*2015;308(8): F824–F831.

45. Sm, L., Ja, L., Lp, M..Laboratory analyses for early diagnosis of chronic kidney disease.2018; 78(1), 73–90.
46. Eknayan G, Lamiere N. et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Official Journal of the international society of nephrology. 2013 (3) 19-90
47. Gorostidi, M., Santamaría, R., et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Nefrologia. 2014;34(3):302-16
48. Paauw ND, Luijken K, Franx A, Verhaart M, Lely T. Long- term renal and cardiovascular risk afterpreeclampsia: towards screenin and prevention. Clinical Science (2016) 130, 239–246 doi: 10.1042/CS20150567

## 15. ANEXOS

### 15.1 ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



**DR. MAXIMILIANO RUÍZ CASTAÑEDA**

**DIVISION GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

Folio: \_\_\_\_\_

Protocolo: Valoración de la función renal en pacientes con antecedente de preeclampsia con criterios de severidad a los 12 meses posparto en hospital general de Naucalpan de enero 2018 a julio 2019

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Expediente:

Fecha de ingreso:

Edad: \_\_\_\_\_ G: \_\_\_\_\_ P: \_\_\_\_\_ C: \_\_\_\_\_

A: \_\_\_\_\_

Resolución obstétrica previa y resultados perinatales: \_\_\_\_\_

Enfermedad concomitante: \_\_\_\_\_

Criterio de Severidad de Clasificación: \_\_\_\_\_

---

Resolución obstétrica actual y resultados perinatales: \_\_\_\_\_

Resultado de depuración de creatinina inicial:

Creatinina sérica: \_\_\_\_\_ IFG: \_\_\_\_\_ Depuración Calculada CKD-EPI: \_\_\_\_\_

Fecha de evaluación:

Resultado de depuración de creatinina final: \_\_\_\_\_

Volumen Urinario: \_\_\_\_\_ IFG: \_\_\_\_\_ Proteinuria  
\_\_\_\_\_ Creatinina Urinaria \_\_\_\_\_

KDIGO ACTUAL: \_\_\_\_\_

## 15.2 ANEXO 2 CONSENTIMIENTO INFORMADO



### INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO

#### HOSPITAL GENERAL DE NAUCALPAN MAXIMILIANO RUIZ CASTAÑEDA

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO.

**Protocolo:** valoración de la función renal en pacientes con antecedente de preeclampsia con criterios de severidad a los 12 meses postparto atendidas en Hospital General de Naucalpan de enero 2018 a julio 2019.

**Objetivos:** Se determinara su existe alteración de su función renal a los 12 meses postparto por el antecedente de preeclampsia con datos de severidad, además se identificara la función renal en el momento del diagnóstico de preeclampsia y se clasificara el daño a los 12 meses de acuerdo a las guías KDIGO para informarle del daño y el seguimiento que amerita, por último se especificara si tiene proteinuria que es un indicativo de daño renal.

**Descripción del protocolo.**

La enfermedad hipertensiva durante el embarazo como la preeclampsia se define como la elevación de la presión arterial asociada a daño algún órgano (cerebro, riñón, hígado, etc.), es considerada un padecimiento grave por la alta mortalidad y las complicaciones que conlleva, una de ellas es la afectación a nivel renal ya que se ha demostrado que a largo plazo puede presentar daño irreversible.

**Procedimiento de participación en el protocolo.**

1. Se incluyen a todas las pacientes registradas con diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad en enero 2018 a julio del 2019 del Hospital General de Naucalpan que cuenten con determinación de la función renal inicial, sea por calculo por ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) o depuración de creatinina/proteínas de 24 horas.
2. Se realiza contacto vía telefónica con las pacientes mencionadas para cita de seguimiento médico 12 meses postparto, donde explico el procedimiento a realizar para dicho fin e informar que, de aceptar, sus datos serán utilizados como parte de este protocolo de investigación. Una vez en la consulta médica, se le proporcionará el consentimiento informado para su firma y se llenará hoja de recolección de datos y solicitud de laboratorios.
3. En cita de laboratorio al presentarse llevara en un recipiente la orina recolectada de 6am del día previo a 6 am del día de la cita, además se toma muestra sanguínea por venopunción.
4. Se cita para revisión y evaluación de resultados de depuración de creatinina/proteínas de 24 horas mismos que serán interpretados a la paciente y se dará orientación del seguimiento posterior.

**Beneficios:**

Diagnostico y manejo oportuno en caso de tener algún grado de daño renal según las guías KDIGO y explicación de seguimiento a largo plazo.

**Riesgos probables:**

En la toma de muestra por venopunción puede sentir molestia a la punción con aguja, un ligero sangrado y equimosis (aparición de moretón).

## ACEPTACIÓN DE PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO.

Al aceptar participar en el presente protocolo, después de haber leído y tomado su decisión, usted está confirmando las siguientes aseveraciones:

1. Acepto de manera voluntaria donar esta muestra de sangre y orina para los estudios de función renal que correspondan a este protocolo y recibiré una copia de este formato de mi consentimiento informado para mi registro personal.
2. Entiendo que la muestra de sangre y orina será procesada en Hospital General de Naucalpan.
3. Se me han explicado los riesgos y las complicaciones que puedo llegar a presentar por la toma de muestra.
4. Estoy satisfecho con la información que se me ha proporcionado y mis preguntas han sido contestadas satisfactoriamente.
5. He leído y me han explicado claramente en que consiste esta forma de consentimiento informado con respeto al uso de mi muestra de sangre y orina en el siguiente protocolo de investigación.
6. Entiendo mis derechos y requerimientos, sé que por lo tanto si decido no participar lo puedo hacer sin la necesidad de justificar mi decisión.
7. Entiendo que estos estudios son realizados con fines de investigación.
8. Estoy de acuerdo que mi identidad permanecerá anónima en todo momento.
9. Entiendo que al firmar esta forma de consentimiento no estoy cediendo ninguno de mis derechos legales.
10. De igual manera, al ceder mi muestra de sangre y orina esta puede ser usadas para otros estudios relacionados a daño renal por enfermedades hipertensivas del embarazo.

Si \_\_\_ No \_\_\_ Nombre del participante Firma Día (Día/Mes/Año).

Nombre del Testigo. \_\_\_\_\_

### COMPROMISO DEL INVESTIGADOR:

Certifico que, de acuerdo a lo mejor de mis conocimientos, el paciente (o su representante legal) que firmó este consentimiento recibió una explicación clara, explícita y detallada de la investigación que se realizará con su muestra de sangre y orina, que ha tenido la oportunidad de preguntar libremente cualquier duda al respecto a la investigación, riesgos, beneficios de su participación en este protocolo de investigación, entregándole una copia del presente consentimiento informado.

### INVESTIGADORES

M.C. Luna Reséndiz Ana Karen Residente de Ginecología tel. móvil: 55-36747821

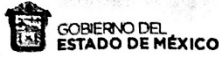
M.E. Cinthya Nazareth Morales De Ávila. Adscrito al servicio de ginecología tel. móvil: 55-59658633

Dr. Juan Manuel Reséndiz Hernández Farmacia interna tel. móvil: 55 43529804

### 15.3 ANEXO 3 CRONOGRAMA

Actividades	D I C 8	EN 19	FE 19	M A R 19	AB R 19	M A Y 19	JU N 19	JU L 19	A G O 19	SE P 19	O C T 19	N O V 19	D I C 19	EN 20	FE 20	M A R 20
Presentación al Comité de Enseñanza	X															
Autorización por el Comité de Enseñanza					X											
Registro del Protocolo de Investigación					X											
Revisión de base de datos		X	X	X												
Recolección de Datos				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Análisis de resultados														X	X	
Presentación de resultados al Comité de Investigación y Enseñanza																X

15.4 ANEXO 4 Aprobacion de tesis



2020. "Año de Laura Méndez de Cuenca emblema de la mujer Mexiquense".

SECRETARIA DE SALUD  
 SUBSECRETARIA DE REGULACIÓN Y FOMENTO SANITARIO  
 DIRECCIÓN GENERAL DE REGULACIÓN DE LOS SERVICIOS DE SALUD  
ACTA DE SESIÓN

SESIÓN ORDINARIA DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
 FECHA: 10 DE MARZO 2020.

Siendo las 11:30 horas del día diez de marzo del año dos mil veinte, se reunió el Comité de Ética en Investigación para revisión de la Tesis titulada: **Valoración de la función renal en pacientes con antecedente de Preeclampsia con criterios de severidad a los 12 meses posparto atendidas en Hospital General de Naucalpan de enero 2018 a julio 2019**, de la Médico .Especialista en Ginecología y Obstetricia Ana Karen Luna Reséndiz. La cual ha sido aprobada.

PRESIDENTE:	
JUAN MANUEL RESENDIZ HERNÁNDEZ	DOCTOR EN CIENCIAS
SECRETARIO:	
A.PATRICIA CASTAÑEDA PEÑA	MÉDICO ESP. EN CIRUGÍA GENERAL
VOCAL:	
FRANCISCO JAVIER VEGA HEREDIA	MÉDICO ESP. EN CIRUGÍA GENERAL
VOCAL:	
RENÉ CASTREJÓN MORALES	MÉDICO ESP. EN MEDICINA INTERNA
VOCAL:	
MARTHA MELÉNDEZ MIRANDA	MÉDICO GENERAL
VOCAL:	
JOSÉ RODRÍGUEZ CARRASCO	ESPECIALISTA EN TRABAJO SOCIAL
VOCAL:	
EDGAR FRANCISCO MATIAS ACEVEDO	MÉDICO ESP. EN MEDICINA INTERNA
VOCAL:	
LILIANA SALGADO MARTÍNEZ	LICENCIADA EN ENFERMERÍA
REPRESENTANTE DE LA SOCIEDAD CIVIL	
FAUSTINA ESTRADA RAMÍREZ	MÉDICO ESP. EN PEDIATRA

NOTA: LA MENCIONADA TESIS FUE APROBADA POR DICHO COMITÉ



SECRETARÍA DE SALUD  
 INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO

Ferrocarril Acambaro, Col. San Andrés Atoto, C.P. 53610, Naucalpan de Juárez, Estado de México.  
 División de Enseñanza Tel.: 55 5301-4302.