



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

**“RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN MUJERES
CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA
Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. FABIOLA DEL CARMEN BRITO SANDOVAL

DR. RODRIGO ZAMORA ESCUDERO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

DIRECTOR DE TESIS



CD. MX, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

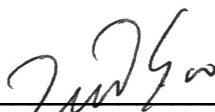
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Título: RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN MUJERES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA



Dra. Viridiana Gorbea Chávez
Directora de Educación en Ciencias de la salud
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Rodrigo Zamora Escudero
Profesor titular del curso en Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Enrique Reyes Muñoz
Director de Tesis
Coordinación de endocrinología
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

ÍNDICE

	Página
1. Resumen	4
2. Abstract.....	5
3. Introducción.....	6
4. Material y métodos.....	8
5. Resultados.....	15
6. Discusión.....	21
7. Conclusiones.....	24
8. Referencias Bibliográficas.....	25

RESUMEN

Antecedentes: El riesgo de resultados perinatales adversos (RPA) en mujeres con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada se ha reportado en estudios previos, sin embargo, hay poca información sobre ERC temprana.

Objetivo: Comparar el riesgo de resultados perinatales adversos en mujeres con ERC en estadios tempranos vs avanzados.

Material y métodos: Estudio de cohorte histórica, se incluyeron mujeres con embarazo único que acudieron a control prenatal entre 2005 y 2014. Se integraron 2 grupos 1) Mujeres embarazadas con ERC temprana (KDOQI 2-3), 2) Embarazadas con ERC avanzada (KDOQI 4-5). Se calculó el riesgo de resultados perinatales adversos en ambos grupos.

Resultados: Se incluyeron 49 y 72 mujeres en el grupo 1 y 2, respectivamente. La ERC avanzada vs temprana tiene más riesgo (expresado OR (IC 95%)) de nacimiento pretérmino: 2.0 (1.18-3.4), polihidramnios: 4 (1.5-10.7), anemia: 2.8 (1.1-7.1), preeclampsia con datos de severidad: 3.1 (1.2- 8.1), restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) en estadios avanzados: 3.4 (1.6-7.4). Ambos grupos tuvieron similar tasa de cesárea, muerte perinatal y oligohidramnios.

Conclusión: La ERC avanzada incrementa el riesgo de nacimiento pretérmino, polihidramnios, anemia, preeclampsia con datos de severidad y RCIU en estadios avanzados.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica, embarazo, KDOQI, pretérmino, preeclampsia.

ABSTRACT

Background: It has been known what a great risk severe chronic kidney disease (CKD) is for the outcome of pregnancy, nevertheless the early phases of CKD are rarely considered, given that they are often asymptomatic and thus can be diagnosed only if specifically searched for.

Objective: This study's aim was to evaluate outcomes of pregnancy in mild CKD vs severe CKD.

Material and methods: This study is a historical cohort. It examines singleton pregnant women with CKD (KDOQI 2-5) from Instituto Nacional de Perinatología (2005-2014), and compares the risk for maternal-fetal outcomes in two groups 1) Pregnant women with severe CDK (KDOQI 4-5) 2) pregnant women with mild CDK (KDOQI 2-3).

Results: Compared to women with mild CKD, women with severe CKD have higher rates of preterm delivery (OR 2.00 IC 95% 1.18- 3.38), polyhydramnios (OR 4.05 IC 95% 1.52 - 10.79), anemia (OR 2.8 IC 95% 1.10 - 7.12), lower birth weight (p 0.008), severe preeclampsia (OR 3.19 IC 95% 1.25 - 8.13) and severe intrauterine growth retardation (IUGR) (OR 3.43 IC 95% 1.60-7.38). Both groups had similar rate of cesarean section, perinatal death and oligohydramios.

Conclusions: Severe CKD has higher risk of preterm delivery, polyhydramnios, anemia, lower birth weight, severe preeclampsia and severe IURG.

Keywords: Severe and mild CKD and outcomes in pregnancy, risk factors.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema actual de salud pública que ha ido en aumento, afecta aproximadamente a 1 en 150 mujeres en edad reproductiva y complica alrededor de 1 en 750-1000 embarazos.¹ Se ha reportado una prevalencia que va desde 0.1% a 3%.² La ERC en mujeres embarazadas es generalmente sub-diagnosticada, debido a que puede ser enmascarada por los cambios fisiológicos propios del embarazo; el incremento en la tasa de filtración glomerular (TFG) y el aumento en la depuración de creatinina, hacen que los valores de creatinina sérica que se encuentran en límites superiores o incluso normales puedan representar daño renal, sobretodo en estadios tempranos de la enfermedad.³

Existen series de casos desde el año 1960 que reportan una mortalidad fetal cercana al 100% en mujeres con ERC avanzada.⁴ Actualmente el pronóstico ha mejorado significativamente, sin embargo, a pesar de los avances médicos en el manejo clínico y el uso de diálisis de mujeres embarazadas, la ERC sigue siendo un factor de riesgo importante para presentar resultados perinatales adversos (RPA), sobre todo cuando se encuentra en estadios avanzados.⁵ Las mujeres con ERC tienen poca capacidad de adaptación al incremento de flujo sanguíneo renal fisiológico que ocurre en el embarazo, esto puede exacerbarla y se asocia con peor pronóstico perinatal. El riesgo de presentar RPA es inversamente proporcional al funcionamiento renal y se incrementa dependiendo del grado de proteinuria.⁶

Entre los RPA en la madre se encuentran; el deterioro de la función renal, aumento de la proteinuria, riesgo de cesárea, descontrol hipertensivo y

preeclampsia, la cual se ha reportado hasta en el 30-40% de los casos, siendo ésta frecuentemente con datos de severidad.⁷ Los fetos de estas mujeres también tienen más riesgo de presentar alteraciones como restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), pequeño para la edad gestacional (PEG), óbito, oligo o polihidramnios y nacimiento pretérmino en comparación con mujeres embarazadas sanas.⁵⁻¹⁰

La mayoría de casos con ERC leve tienen embarazos exitosos y sin progresión de la enfermedad. Sin embargo, estos estadios siguen siendo un factor de riesgo para RPA en comparación con mujeres sanas. Cuantificar el riesgo de la ERC es difícil, ya que depende de varios factores, como la etiología, el estadio clínico y la presentación clínica, por ejemplo, algunas enfermedades como la nefropatía lúpica y diabética tienen peor pronóstico que la nefropatía por reflujo o la nefropatía por IgA.¹¹⁻¹³

Ninguna clasificación de ERC en el embarazo se ha validado en la actualidad.¹⁵⁻¹⁴ Recientemente, se ha utilizado la clasificación de las guías de Kidney Disease Outcomes Quality Initiative 2002 (K/DOQI), ya que es fácil de usar e incluye los estadios tempranos de la ERC.¹⁶

El objetivo del presente estudio es conocer el riesgo de RPA en mujeres embarazadas con ERC en estadios tempranos vs tardíos.

MATERIAL Y MÉTODO

Participantes

Se realizó una cohorte histórica, en mujeres que acudieron a control prenatal desde el 2005 al 2014 en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer), Ciudad de México. Se incluyeron 121 mujeres con embarazo único y diagnóstico de ERC de acuerdo a las guías K/DOQI 2002. Se integraron 2 grupos: grupo 1, se incluyeron 49 mujeres con ERC temprana (K/DOQI 2 y 3) definida como TFG 90-30 ml/min/1.73 m² y grupo 2, 72 mujeres con ERC avanzada (K/DOQI 4 y 5) definida como una TFG < 30 ml/min/1.73m². Todas las participantes llevaron control prenatal y resolución del embarazo en el INPer, así mismo todas las pacientes con ERC cuentan con niveles de creatinina sérica, proteinuria y depuración de creatinina basales y al final del embarazo. Se excluyeron mujeres con embarazo múltiple, con enfermedad renal aguda y ERC K/DOQI estadio 1 (TFG 90-120 ml/min/1.73m²), los datos se tomaron del expediente clínico.

VARIABLES DE ESTUDIO

Variable independiente: Enfermedad renal crónica, definida como daño renal estructural (histopatológico o imagen) o funcional (alteración en laboratorios sangre y orina) por más de tres meses, con o sin disminución de la TFG o disminución de la TFG < 60 ml/min/1.73m² por más de tres meses con o sin daño renal y clasifica por estadios según las guías de K/DOQI

Tabla 1.¹⁵

Tabla 1. Clasificación de la ERC por estadios según guías K/DOQI 2002

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	(ml/min/1.73m ²)
1	Daño renal con TFG normal o incrementada	≥ 90
2	Daño renal con disminución leve de la TFG	60-89
3	Disminución moderada de la TFG	30-59
4	Disminución severa de la TFG	15-29
5	Falla renal	<15

La TFG fue calculada con la ecuación de Modifications in Diet and Renal Disease (MDRD) y Cockcroft-Gault, y los casos en los que el estadio renal fuera diferente se tomaba el valor de MDRD. El valor de creatinina sérica que se tomó como basal para el cálculo de la TFG, fue el del primer trimestre del embarazo, esto pudo alterar el cálculo de la TFG, por la disminución fisiológica de creatinina sérica durante la primera fase del embarazo. Sin embargo, se utilizó este valor de creatinina, ya que la mayoría de las pacientes no contaban con laboratorios previos al embarazo.

Se integraron dos grupos:

Grupo 1: ERC temprana: K/DOQI 2 y 3 (TFG 90-30 ml/min/1.73 m²).

Grupo 2: ERC avanzada: K/DOQI 4 y 5 (TFG < 30 ml/min/1.73m²).

Variables dependientes

Preeclampsia. Definición operativa: elevación de la TA ≥140/90 mmHg en al menos dos ocasiones con mínimo de 4 horas de diferencia, después de las 20 semanas de gestación en una mujer con TA previamente normal, acompañada de cualquiera de los siguientes: proteinuria ≥ 300 mg/dl en orina

de 24 horas, trombocitopenia, alteración de las pruebas de función hepática o renal, edema pulmonar, alteraciones cerebrales o visuales.¹⁷

Descontrol hipertensivo. Definición operativa: incremento de la tensión arterial mayor a 140/90 mmHg, en una paciente con previo control hipertensivo, o un incremento de 20mmHg de la tensión arterial sistólica o 10 mmHg de la tensión arterial diastólica.⁶

Nacimiento pretérmino. Definición operativa: nacimiento que ocurre antes de las 37 semanas y después de las 20 semanas de gestación. Se definió como pretérmino tardío cuando el nacimiento fue después de las 34 semanas de gestación y pretérmino temprano cuando fue antes de las 34 semanas.¹⁹

Pequeño para edad gestacional. Definición operativa: peso al nacimiento por debajo del percentil 10 expresado en gramos, de acuerdo a la distribución de los percentiles del peso al nacer según edad gestacional y género.²⁰

Polihidramnios. Definición operativa: incremento en la cantidad de líquido amniótico, evaluado inicialmente por ultrasonido y confirmado al nacimiento. Por el método de bolsa única, un valor mayor a 8 cm indica polihidramnios, por el método de cuatro cuadrantes, si es mayor a 18 cm.²¹⁻²²

Oligohidramnios. Definición operativa: disminución en la cantidad de líquido amniótico, evaluado inicialmente por ultrasonido y confirmado al nacimiento. Se considera oligohidramnios si la medición es menor de 8 cm (método de cuatro cuadrantes), o bien una de bolsa máxima menor a 2cm.²¹⁻²²

Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)- Definición operativa: peso fetal estimado (PFE) inferior al percentil 3 o la presencia del PFE entre los percentil 3 y 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas.²³

Ruptura prematura de membranas (RPM). Definición operativa: ruptura de las membranas antes del inicio del trabajo de parto. Se incluye en esta definición la ruptura prematura de membranas pretérmino, la cual ocurre antes de las 37 semanas de gestación.²⁴

Aborto. Definición operativa: se define cuando termina el embarazo antes de las 20 semanas de gestación. Se incluye en esta definición solo a las pacientes con aborto espontáneo, no terapéutico.²¹

Mortalidad fetal. Definición operativa: La Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud - Décima Revisión (CIE-10) estableció que el período perinatal comienza cuando se completa la 22ª semana de gestación (cuando el peso del feto es normalmente de 500 gramos) y finaliza cuando se completan los siete días posteriores al nacimiento.

Atonía uterina. Definición operativa: se presenta en el postparto inmediato, como la presencia de sangrado transvaginal abundante, rojo rutilante y constante acompañado de un útero con poco tono.²⁵

Anemia. Definición operativa: la definición recomendada por la CDC (Centers for Disease Control and Prevention) son valores de hemoglobina (Hb) o hematocrito (Hto) por debajo del percentil 5, y se clasifica de la siguiente manera; Hb < 11 g/dl y Hto < 33% en el primer trimestre, Hb < 10.5 g/dl y Hto < 32% en el segundo trimestre y Hb < 11 g/dl y Hto < 33% en el tercer trimestre.²⁶

Deterioro de la función renal. Definición operativa: se definió como cambio de estadio renal temprano a tardío o reducción de 50% de la TFG en caso de estadio 5.

Variables descriptivas:

Edad. Definición operativa: edad cronológica al momento del ingreso al control prenatal, expresada en años.

Índice de masa corporal (IMC). Definición operativa; peso en kilogramos sobre la talla en metros cuadrados (kg/m^2), de acuerdo a la Organización Mundial de la salud, se dividieron tres grupos: $\text{IMC} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ normal, $25\text{-}30 \text{ kg}/\text{m}^2$ sobrepeso y $> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ obesidad.

Tiempo de evolución. Definición operativo: tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de ERC hasta el momento en que llega la paciente al control prenatal, expresado en años.

Hipertensión arterial sistémica. Definición operativa: elevación persistente de la tensión arterial (TA) mayor de 140/90 mmHg según la JNC-VI. La definición incluye pacientes con hipertensión arterial detectada antes o después del diagnóstico de ERC (hipertensión primaria o secundaria a la enfermedad renal), o uso de tratamiento antihipertensivo previo al inicio del control prenatal.

Antecedente de preeclampsia. Definición operativa: embarazo previo con elevación de la TA $\geq 140/90$ mmHg en al menos dos ocasiones con mínimo de 4 horas de diferencia, después de las 20 semanas de gestación en una mujer con TA previamente normal, acompañada de cualquiera de los siguientes: proteinuria ≥ 300 mg/dl en orina de 24 horas, trombocitopenia, alteración de las pruebas de función hepática o renal, edema pulmonar, alteraciones cerebrales o visuales.¹⁷

Diabetes Mellitus. Definición operativa: hemoglobina glicosilada $\geq 6.5\%$ o glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl o en una curva tolerancia glucosa con 75 gr

glucosa sérica de 2 horas \geq 200 mg/dl. La definición incluye pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.¹⁸

Nefropatía diabética. Definición operativa: definida como diabetes no gestacional con macroproteinuria persistente ($>0.5\text{g}/24\text{horas}$) documentada al menos 3 meses previo al embarazo, en ausencia de infección urinaria u otras alteraciones renales.¹²

Uso de diálisis. Definición operativa: uso de diálisis tanto peritoneal como hemodiálisis antes o durante el embarazo.

Trasplante renal. Definición operativa: trasplante renal antes del embarazo.

Nefritis lúpica. Definición operativa: la enfermedad renal se establece si hay proteinuria ($> 1 \text{ gr/dl}$) persistente o cilindros granuloso. Biopsia renal con glomerulonefritis mesangial, proliferativa o membranosa, hematuria persistente.¹¹

Tamaño de la muestra

Considerando una proporción de resultados perinatales adversos del 40% en mujeres con ERC tardía vs 10 % en mujeres con ERC temprana, con un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.10 (poder del 90%) consideramos un tamaño de muestra de 42 mujeres en cada grupo.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo utilizando frecuencias y porcentajes para las variables discretas y para las variables continuas se usaron medianas con valores mínimos y máximos y medias con desviaciones estándar y rangos de

acuerdo a al tipo y distribución de cada variable. Para el análisis comparativo se realizó prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para diferencias de proporciones y prueba de T de Student o U de Mann Whitney para diferencias de medias, de acuerdo a la distribución de cada variable, se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Para calcular el riesgo se realizaron tablas de contingencia de 2x2 y se calculó el OR con IC al 95%.

RESULTADOS

Se incluyeron 49 mujeres en el grupo 1 y 72 mujeres en el grupo 2. La frecuencia de acuerdo al estadio de ERC fue: Estadio 2, 14 mujeres (11.5%), estadio 3, 35 mujeres (28.9%), estadio 4, 32 mujeres (26.4%) y estadio 5: 40 mujeres (33%).

Las características basales de los grupos de estudio se muestran en la **Tabla 2**. Las mujeres del grupo 1 vs 2 fueron similares en cuanto a edad, número de gestaciones, semanas de gestación al ingreso a control prenatal y tiempo de evolución en años de la ERC. Se observa que el peso al ingreso fue significativamente mayor en el grupo 1 vs 2, si bien en el IMC inicial y final no hubo diferencias significativas.

Tabla 2. Características al ingreso a control prenatal de mujeres con ERC temprana vs avanzada.

Variable	Grupo 1 KDOQI 2-3 (n=49)	Grupo 2 KDOQI 4-5 (n=72)	p
Edad (años)	25 ± 5.4	24 ± 5.5	0.11
Gestaciones	1.8 ± 0.9	1.8 ± 0.9	0.95
Semanas de gestación	18.3 ± 5.1	19.4 ± 6.2	0.42
Peso inicial (kg)	64.1 ± 13.8	59.5 ± 10.5	0.03
Talla (metros)	1.55 ± 0.05	1.53 ± 0.05	0.06
IMC inicial	26.4 ± 5.3	25.2 ± 4.3	0.18
Peso final (kg)	69.8 ± 13.6	64.2 ± 10.3	0.01
IMC final	28.8 ± 5.2	27.2 ± 4.2	0.07
Tiempo de evolución (años)	4.2 ± 5.4	3.7 ± 5.8	0.5

* El valor expresado en número es la media del grupo

En la **Tabla 3**. se describen los principales datos clínicos de las mujeres con ERC divididas por estadio temprano y avanzado. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la mayoría de las etiologías de la ERC

según el estadio clínico. La etiología más común en ambos grupos fue desconocida (38.8 y 48.6% respectivamente), esto se puede deber a que algunas mujeres fueron diagnosticadas por primera vez al iniciar el control prenatal y no cuentan con biopsia renal o estudios de imagen complementarios. El 15.7% de las mujeres contaban con reporte de una biopsia renal en el expediente, de las cuales el 57.8% (11 biopsias) reportaban glomerulonefritis primaria, ninguna biopsia renal se realizó durante el embarazo. La segunda etiología más común en ambos grupos fue nefropatía diabética. El grupo de ERC en estadio temprano presentó con mayor frecuencia nefropatía diabética (30%) vs (13.9 %) en los estadios avanzados, $p=0.04$, así mismo, estas mujeres presentaron con mayor frecuencia Diabetes Mellitus (DM), (36.7 vs 15.3 %, $p 0.009$), de las cuales el 70% fueron DM tipo 1 y 30% tipo 2. El 11.8% de la pacientes tenían diabetes + hipertensión arterial en ambos grupos.

Por otro lado, el grupo con ERC avanzada tendió a presentar con mayor frecuencia hipertensión arterial en comparación con grupo de ERC temprana, 63.9 % vs 51% sin embargo esta diferencia no fue significativa ($p 0.19$). Los medicamentos antihipertensivos más utilizados en orden de frecuencia, incluyen: (1) alfametildopa, (2) hidralazina, (3) nifedipino, (4) prazosin y (5) metoprolol.

El uso de diálisis durante el embarazo fue más frecuente de forma significativa, en el grupo con ERC avanzada, (43.1% vs 12.2%, $p=0.001$), la mayoría refiere uso de diálisis peritoneal (98%).

Tabla 3: Principales características clínicas en mujeres con ERC

Característica	Grupo 1 KDOQI 2-3(n= 49)	Grupo 2 KDOQI 4-5 (n=72)	p
Etiología de ERC			
Nefritis lúpica	7 (14.3)	9 (12.5)	0.99
Nefritis glomerular	4 (8.2)	6 (8.3)	0.76
Nefritis tubular	3 (6.1)	7 (9.7)	0.71
Poliquistosis renal	1 (2)	2 (2.8)	0.73
Pielonefritis previa	2 (4.1)	3 (4.2)	0.65
Nefropatía diabética	15 (30)	10 (13.9)	0.04
Desconocida	17 (35.3)	35 (48.6)	0.18
Antecedentes patológicos			
Hipertensión arterial	25 (51)	46 (63.9)	0.19
Antecedente preeclampsia	10 (20.4)	9 (12.5)	0.31
Diabetes Mellitus	18 (36.7)	11 (15.3)	0.009
Uso de diálisis	6 (12.2)	31 (43.1)	0.001
Trasplante renal	7 (14.3)	4 (5.6)	0.11

* Se expresa el porcentaje entre paréntesis

Los valores de la función renal en los grupos de estudio se reportan en la **Tabla 4**. Las mujeres con ERC avanzada muestra diferencias significativas con respecto a los estadios tempranos, tanto en los valores basales, tomados en la primera consulta, como en los valores finales, tomados previos a la resolución del embarazo. El 54% de las mujeres no acudieron a su cita de seguimiento en el puerperio, por lo que no cuentan con laboratorios para valorar la función renal posteriores al embarazo. La ERC avanzada tuvo mayor grado de anemia, mayores niveles de creatinina sérica, ácido úrico y azoados que los estadios tempranos ($p=0.001$), en promedio los niveles de creatinina sérica incrementaron 0.7 mg/dl desde el inicio del embarazo hasta la resolución en ERC avanzada y 0.4 mg/dl en estadios tempranos. En cuanto a la proteinuria de 24 horas, la ERC avanzada también presentó de

forma significativa mayor grado de proteinuria en los valores iniciales (1.7 vs 2.3 g/día, p=0.01), sin embargo, la proteinuria al final del embarazo, no se observa diferencia significativa entre los dos grupos (2.0 vs 2.5 g/día p=0.11).

Tabla 4: Pruebas de función renal basales y al final del embarazo en mujeres con ERC en estadio temprano vs avanzado

Valores iniciales	Grupo 1 KDOQI 2-3 (n= 49)	Grupo 2 KDOQI 4-5 (n=72)	P
Hemoglobina (g/dl)	11.1 ± 1.6	9.9 ± 1.9	0.001
Creatinina sérica (mg/dl)	1.2 ± 0.37	3.7 ± 2.2	0.001
Ácido úrico (mg/dl)	6.9 ± 2.6	7.9 ± 1.9	0.01
Urea (mg/dl)	40.7 ± 20.05	91.1 ± 45.9	0.001
Depuración (ml/kg/min)	51.3 ± 13.4	16.1 ± 7.2	0.001
Proteinuria (mg/24h)	1721 ± 2114	2363 ± 2228	0.01
Valores finales			
Hemoglobina (g/dl)	10.9 ± 1.4	9.4 ± 1.6	0.001
Creatinina sérica (mg/dl)	1.6 ± 0.7	4.4 ± 2.5	0.001
Ácido úrico (mg/dl)	7.5 ± 2.04	8.2 ± 2.2	0.001
Urea (mg/dl)	54.1 ± 22.5	98.7 ± 50.8	0.001
Depuración (ml/kg/min)	43.2 ± 16.5	16.53 ± 14.6	0.001
Proteinuria (mg/24h)	2046 ± 2374	2521 ± 2268	0.11

* El valor expresado en número es la media del grupo.

Los resultados perinatales adversos se reportan en la **Tabla 5**. En cuanto a los desenlaces adversos maternos, el grupo con ERC avanzada presentó mayor riesgo de anemia (87.5 vs 71.4%, OR 2.8 IC 95% 1.10 - 7.12, p 0.03), la media del valor hemoglobina fue de 9.9 g/dl. Tanto en el grupo con ERC temprana y avanzada, las mujeres con anemia, recibieron tratamiento con hierro vía oral, en el 87.5% y 89.8% respectivamente. El 18.4 % de las mujeres con ERC temprana y anemia requirió tratamiento con eritropoyetina durante el embarazo, en comparación con el 45.2% de las mujeres en el grupo de ERC avanzada OR 5.2, IC 95%: 2.2-12.3, p=0.001). La frecuencia de transfusión sanguínea fue similar en ambos grupos (30.6 vs 31.9%, p 0.52).

La incidencia de deterioro renal en el embarazo fue significativamente mayor en el grupo con ERC temprana (38.8 vs 16.7%, $p=0.01$), probablemente por que el 43% de las pacientes en el grupo con ERC avanzada se encontraban en tratamiento con diálisis, lo que pudo retrasar la progresión de la enfermedad renal. Otros desenlaces perinatales como descontrol hipertensivo, RPM e ingreso a la unidad de terapia intensiva del adulto fueron similares en ambos grupos. A pesar de que existió cierta tendencia a presentar preeclampsia con mayor frecuencia en el grupo con ERC temprana, dicha diferencia no fue significativa (44.9 vs 31.9%, $p=0.18$), las mujeres con ERC avanzada presentaron más frecuentemente y de forma significativa, preeclampsia con datos de severidad (34.6% vs 14.4%, OR: 3.19. IC 95% 1.25-8.13, $p=0.02$).

Por otro lado, el riesgo de polihidramnios fue significativamente mayor en el grupo de ERC avanzada, (36.1 vs 12.2%), OR 4.05 IC 95% 1.5- 10.7, $p=0.003$), de igual forma el riesgo de nacimiento pretérmino fue 76.1 vs 52.2 %, OR 2.0 IC 95% 1.18 - 3.38, $p=0.001$), mayor en ERC avanzada. Se aplicó esquema de madurez pulmonar al 86.5% de los pretérmino entre las semana 24-34 de gestación. Las indicaciones más comunes para nacimiento pretérmino fueron, preeclampsia o descontrol tensional severo (60.5%), deterioro de la función renal (21.2%) y RCIU (18.3%).

El resto de los resultados perinatales tales como; PEG, oligohidramnios, mortalidad perinatal, ingreso a la terapia neonatal y RCIU fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, la ERC temprana presentó RCIU en etapas iniciales (tipo I) con mayor frecuencia que los estadios avanzados (66.7% vs 37.5%, $p=0.002$). Las indicaciones más frecuentes para el ingreso a la terapia

neonatal fueron las siguientes: peso menor a 1800 gramos, edad gestacional menor de 34 semanas, recién nacidos intubados y otras condiciones o enfermedades severas. Solamente 2 recién nacidos (1.6%) en ambos grupos presentaron malformaciones (ambos con cardiopatía congénita).

Tabla 5: Resultados perinatales en pacientes con ERC y sin ERC

Variable	Grupo 1 KDOQI 2-3 n= 49 (%)	Grupo 2 KDOQI 4-5 n=72 (%)	OR (IC 95%)	p
Desenlaces maternos				
Preeclampsia	44.9	31.9	0.57 (0.27 - 1.21)	0.18
Preeclampsia severa	34.6	14.4	3.19 (1.25 - 8.13)	<u>0.02</u>
Descontrol tensional	71.4	68.1	0.85 (0.38 - 1.88)	0.84
RPM	8.2	13.9	1.81 (0.53 - 6.15)	0.39
Anemia	71.4	87.5	2.8 (1.10 - 7.12)	<u>0.03</u>
Eritropoyetina	18.4	45.2	5.2 (2.2 - 12.3)	<u>0.001</u>
Transfusión	30.6	31.9	1.06 (0.48 - 2.33)	0.52
Deterioro renal	38.8	16.7	3.16 (1.34 - 7.46)	<u>0.01</u>
UCIA	42.9	43.1	1.16 (0.52 - 2.54)	0.86
Desenlaces fetales				
Pretérmino	52.2	76.1	2.0 (1.18 - 3.38)	<u>0.01</u>
RCIU	26.5	33.3	1.38 (0.62 - 3.08)	0.54
RCIU tipo I	66.7	37.5	3.43 (1.60-7.38)	<u>0.002</u>
Polihidramnios	12.2	36.1	4.05 (1.52 - 10.79)	<u>0.003</u>
Oligohidramnios	14.3	17.1	1.2 (0.43 - 3.3)	0.94
Mortalidad perinatal	18.4	26.4	1.59 (0.65 - 3.89)	0.38
PEG	57.1	72.4	1.54 (0.90 - 2.6)	0.13
Aborto	6.1	6.9	1.69 (0.39 - 7.25)	0.71
Terapia neonatal	44.2	45.8	1.5 (0.66 - 3.37)	0.60
UCIN	6.1	15.3	2.7 (0.7 - 10.4)	0.20
UCIREN	38.8	30.5	0.69 (0.32 - 1.49)	0.45

* Se expresa el porcentaje entre paréntesis

En la **Tabla 6.** se muestran las características de la resolución del embarazo de los grupos de estudio. Se observa diferencia significativa en el peso fetal al nacimiento en el grupo con ERC avanzada (1923 vs 1497 gramos, p 0.008).

La frecuencia de aborto fue similar en ambos grupos, así como la vía de resolución del embarazo por cesárea y parto.

Tabla 6: Características de la resolución en pacientes con ERC y sanas

Variable	Grupo 1 KDOQI 2-3 (n= 49)	Grupo 2 KDOQI 4-5 (n=72)	p
Semanas de gestación	33.05 ± 6.5	31.2 ± 7.1	0.15
Talla fetal (cm)	41.5 ± 9.6	37.67 ± 12.2	0.06
Peso fetal (gramos)	1923 ± 904	1497 ± 821	<u>0.008</u>
Aborto (%)	6.1	6.9	0.94
Parto (%)	16.3	34.7	0.06
Cesárea (%)	77.6	58.3	0.07

* El valor expresado en media ± desviación estándar y porcentajes.

DISCUSION

En el presente estudio se encontró que las mujeres con ERC avanzada presentaron mayor riesgo de nacimiento pretérmino, anemia, preeclampsia con datos de severidad, RCIU en estadios avanzados, polihidramnios, uso de eritropoyetina y menor peso fetal al nacimiento, comparadas con las mujeres con ERC temprana.

La etiología más común de la ERC en el presente estudio fue nefropatía diabética (20.6%), a diferencia de la reportada en otros estudios en población italiana (Piccoli 2011), donde reportan una mayor prevalencia de nefritis intersticial (38.1%) o glomerulonefritis primaria (16.3%) y solamente el 5.6% tenían nefropatía diabética.⁷ Lo que se puede explicar porque solo el 15% de las mujeres de nuestro estudio tenía biopsia renal y en 43%, la etiología era desconocida. Existe controversia si la etiología de la enfermedad renal influye en el pronóstico materno fetal, sin embargo existen estudios que no han

podido demostrar que existan diferencias significativas en desenlaces perinatales según la etiología, por lo que actualmente se sugiere basar el riesgo en el grado de disfunción renal más que en la lesión del parénquima renal subyacente, aunque algunas etiologías, sobretodo de origen sistémico, pueden influir en el pronóstico.¹¹⁻¹²

Llama la atención que se encontró un mayor deterioro de la función renal en estadios tempranos vs avanzados (OR 3.16, IC 95% 1.34 – 7.46), lo que podría deberse a dos razones. La primera es que hasta el 43% de las mujeres en estadios avanzados estaban en tratamiento con diálisis, lo que sugiere que el uso de diálisis durante el embarazo, podría disminuir el riesgo de deterioro de la función renal. Existe un estudio realizado en el Hospital universitario de Sao Paulo, Brasil n=72, (periodo 1998-2008), donde se reportan mejores desenlaces perinatales en mujeres con diálisis durante el embarazo, reportan una incidencia de preeclampsia de solo 12.5%.²⁷ Cuando la TFG disminuye < 30 ml/min, se debe considerar el inicio de diálisis, para corregir o prevenir alteraciones hidroelectrolíticas o metabólicas propias de la enfermedad renal, teóricamente esta intervención reduce la mortalidad materno fetal. Algunas guías de diálisis en el embarazo recomiendan el uso de diálisis por lo menos 20 horas a la semana.²⁸ Se requiere de una muestra más grande que la del presente estudio (31 pacientes) para valorar los resultados perinatales en mujeres con diálisis. La segunda razón, puede deberse a que existe mayor deterioro de la función renal en el postparto, sobretodo en las primeras 6 semanas y sobre todo cuando la TFG es menor a 60 ml/min.²⁹ Sin embargo la mayoría de la mujeres del estudio no

continuaron su seguimiento en el INPer, por lo que no se cuenta con pruebas de función renal postparto para valorar si existió deterioro de la función renal.

Se encontró una incidencia de preeclampsia de 37.2% en mujeres embarazadas con ERC, similar a la reportada por estudios previos (30-40%).^{5,10} A pesar de que existió cierta tendencia, no significativa a presentar preeclampsia con mayor frecuencia en el grupo con ERC temprana, el grupo con ERC avanzada presentó con mayor frecuencia preeclampsia con datos de severidad (34.6% vs 14.4%, OR 3.19 IC 95% 1.25 - 8.13, p 0.02). Se observa una incidencia de preeclampsia en ERC avanzada menor a la reportada por otros estudios, 37.2 vs 67% reportada por Feng 2015 quien incluyó pacientes con ERC avanzada sin diálisis. Esta menor incidencia podría deberse al uso de diálisis en el embarazo, sin embargo, se requiere de un estudio con una muestra más grande para valorar esta asociación.

Dentro de las fortalezas del presente estudio podemos mencionar que es de los pocos estudios que compara RPA en mujeres con ERC temprana vs avanzada. Dentro de las principales limitaciones del estudio podemos señalar el diseño retrospectivo y el tamaño de muestra que es limitado.

El manejo de la mujer embarazada con ERC es un reto tanto para la paciente como para el médico. El manejo debe ser multidisciplinario, en un centro de tercer nivel e incluir un especialista en medicina materno fetal, nutriólogo y un nefrólogo, con visitas periódicas y monitorización estrecha de la función renal, tensión arterial y hemodinamia fetal. Estas mujeres deben recibir asesoría prenatal acerca del pronóstico fetal y del efecto del embarazo sobre la función renal.

CONCLUSIONES

Las mujeres con ERC avanzada presentaron dos veces más riesgo de nacimiento pretérmino, 2.8 veces más riesgo de anemia, 4 veces más riesgo de polihidramnios y 3 veces más riesgo de preeclampsia con datos de severidad comparadas con mujeres con ERC temprana. El riesgo de cesárea, oligohidramnios, mortalidad perinatal y aborto fueron similares en ERC temprana vs tardía. El uso de diálisis en estadios avanzados durante el embarazo podría mejorar los resultados perinatales.

BIBLIOGRAFÍA

1. US Center for Disease Control and Prevention: National Health and Nutrition Examination Survey. <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>
2. Zhang L, Prevalence of chronic kidney disease in China: A cross-sectional survey. *Lancet* 379: 815–822, 2012
3. Piccoli GB, Pregnancy in CKD: whom should we follow an why? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27 : 111-118
4. Piccoli GB, Pregnancy and chronic kidney disease: A Challenge in all CKD stages. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 844-855
5. Feng Z, Pregnancy outcomes in advance kidney disease. *Clin Nephrol* 2015; 83: 272-278

6. Piccoli GB, Risk of adverse Pregnancy outcome in women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 (8): 2011-22
7. Piccoli GB, Pre-eclampsia or chronic kidney disease? The flow hypothesis. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28: 1199-1206.
8. Zhang JJ, A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 (11): 1964-78
9. Kendrick J, Kidney disease and maternal and fetal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(1):55-59
10. Farwell J, Outcomes of pregnancies complicated by chronic kidney disease. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: S153–S154.
11. Smyth A, A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2060–2068.
12. Piccoli GB, Type 1 diabetes, diabetic nephropathy, and pregnancy: A systematic review and meta-study. *Rev Diabet Stud* 2013; 10: 6–26.
13. Oh HJ, Reduced pre-pregnancy proteinuria is associated with improving postnatal maternal renal outcomes in IgA nephropathy women. *Clin Nephrol* 76: 447–454, 2011
14. Masuyama H, Superimposed preeclampsia in women with chronic kidney disease, *Gynecol Obstet Invest* 2012;74:274–281
15. Ikizler TA, CKD classification: Time to move beyond KDOQI. *J Am Soc Nephrol* 2009;20: 929– 930.

16. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification: Am J Kidney Dis 2002; 39 [1]: S1–S266.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122(5):1122–31.
18. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2010; 33: S11-S61.
19. Locatelli A., Consonni S. GA. Management of Preterm Labor. Obs Gynecol Clin N Am. 2015;42(1):255–74.
20. Flores-Huerta S, Martínez-Salgado H. Peso al nacer de los niños y niñas derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. Bol Med Hosp Infant Mex. 2012; 69: 30-39
21. Normas y Procedimientos en Ginecología y Obstetricia INPER. 2013
22. Moore TR, Amniotic fluid Dynamics reflect fetal and maternal health and disease. Obstet Gynecol. 2010;1116(3):759-765
23. Fetal growth restriction. Practice Bulletin No. 134. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2013; 121:1122-33
24. Premature rupture of membranes. Practice Bulletin No. 139. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2013; 122:918-30
25. Postpartum hemorrhage. ACOG Practice Bulletin No. 76. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obst Gynecol 2010; 108: 1039-47.

26. Anemia in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 95. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obst Gynecol* 2010; 112: 201-7
27. Luders C, Obstetric outcome in pregnant women on long-term dialysis: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56:77-85.
28. Sato JL, Chronic kidney disease in pregnancy requiring first time dialysis, *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2010; 111: 45–48
29. Singh R, Pregnancy in patients with chronic kidney disease: Maternal and fetal outcomes. *Indian J Nephrol* 2015; 25 (4): 194-199