



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional "La Raza"
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"

**"Proteinuria como factor asociado a la progresión de la
enfermedad renal crónica en mujeres embarazadas a los 6 meses
posterior al término de la gestación"**

T E S I S

Para obtener el grado de Médico Especialista en Nefrología

Presenta

Dr. Felipe Ericel Hernández Arellanes

Asesor

Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel

Ciudad de México, 2020





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.

Hoja de Autorización

Dr. Jesús Arena Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud, UMAE Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Carolina Aguilar Martínez

Titular del Curso Universitario en Nefrología, UMAE Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Felipe Ericel Hernández Arellanes

Residente de tercer año de Nefrología, UMAE Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de registro de Protocolo:

R-2019-3501-041

Índice

Resumen	4
Abstract	5
Antecedentes	6
Material y métodos	12
Resultados	14
Discusión	16
Conclusiones	20
Bibliografía	21
Anexos	22

Resumen

Título: Proteinuria como factor asociado a la progresión de la enfermedad renal crónica en mujeres embarazadas a los 6 meses posterior al término de la gestación

Material y métodos: estudio retrospectivo en expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica y embarazo, durante el periodo comprendido entre el 1° de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2018. Se buscó la presencia y severidad de la proteinuria en cada caso y se determinó su asociación con la progresión de la enfermedad renal a los seis meses de concluido el embarazo. Para el análisis se empleó estadística descriptiva. Se calculó razón de momios (OR) para evaluar la asociación entre el grado de proteinuria y la progresión de la enfermedad renal.

Resultados: Fueron incluidos 328 embarazos en 326 pacientes con diagnóstico de ERC, con una edad promedio de 28.25 ± 5.95 años. La progresión de enfermedad renal crónica a los 6 meses posteriores al término de la gestación se asoció con proteinuria >1 g/24 horas (OR: 3.273, IC 95%: 1.220-8.782). Otros factores asociados a la progresión de la enfermedad fueron la creatinina sérica ≥ 1.4 mg/dL, (OR: 3.674, IC 95%:1.351-9.991) y el nitrógeno ureico en sangre > 20 mg/dL, (OR: 4.167, IC 95%:1.461-11.886).

Conclusiones: La proteinuria > 1 g se asoció con la progresión de la enfermedad renal crónica a los 6 meses posterior al termino de la gestación.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica, embarazo, proteinuria.

Abstract

Title: Proteinuria as a factor associated with the progression of chronic kidney disease in pregnant women 6 months after the end of pregnancy

Material and methods: a retrospective study was conducted in clinical files of patients with pregnancy and CKD, during the period between January 1, 2013 and December 31, 2018. to determine the presence and severity of proteinuria, it's association with progression of kidney disease at 6 months after the end of pregnancy. For the analysis, descriptive statistics was used, odds ratio (OR) was calculated to evaluate association between proteinuria degree and progression of kidney disease.

Results: three hundred twenty eight pregnancies in 326 patients with diagnosis of CKD were included. With an average age of 28.25 ± 5.95 years. Progression of kidney disease at 6 months after the end of pregnancy was associated with proteinuria > 1 g/24 hr (OR: 3.273, IC 95%: 1.220-8.782). Other factors associated with progression of kidney disease were serum creatinine ≥ 1.4 mg/dL, (OR: 3.674, IC 95%:1.351-9.991) and blood ureic nitrogen > 20 mg/dL, (OR: 4.167, IC 95%:1.461-11.886).

Conclusions: proteinuria > 1 g/24 hr was associated with progression of CKD 6 months after the end of pregnancy.

Key words: Chronic kidney disease, pregnancy, proteinuria.

Antecedentes

El embarazo se asocia con cambios en la anatomía y fisiología renal, los cuales pueden modificar la presentación, actividad y diagnóstico de la enfermedad renal en esta etapa. Inicialmente debido a que los espacios vasculares e intersticiales aumentan un 30%, se genera un aumento en la longitud renal de 1 a 1.5 centímetros. Este aumento en el tamaño renal también puede estar favorecido por la presencia de hidronefrosis secundaria a obstrucción mecánica ureteral, común durante el embarazo.^{1,2}

Entre las 4 y 9 semanas de gestación se observa un incremento de alrededor del 50% de la tasa de filtrado glomerular (TFG) con respecto a los niveles basales, esto debido a un aumento del gasto cardiaco y del flujo sanguíneo renal. (2) En consecuencia, el embarazo normal se asocia con una disminución en la concentración sérica de creatinina en un promedio de 0.4 mg/dL. Este aumento de la TFG aunado a un aumento en la permeabilidad de la membrana basal glomerular, permiten un incremento fisiológico en la excreción urinaria de proteínas, con un límite superior aceptable de 300 mg/día.¹

Además de los cambios glomerulares, se generan distintas alteraciones a nivel tubular, repercutiendo en el transporte de glucosa, aminoácidos y ácido úrico; generando en este último una disminución en la reabsorción tubular y un aumento en la excreción de renal del mismo. ²⁴

Otro proceso de adaptación de gran importancia durante el embarazo es la modulación de la inmunidad innata y adaptativa, como una medida de tolerancia materna al feto. Generando un cambio de una respuesta inmune mediada por células Th1 a una mediada por anticuerpos Th2. Esta última se ha asociado con brotes de enfermedades mediadas por respuesta Th2 durante el embarazo, como es el caso del lupus eritematoso sistémico. ⁷

Si bien todos estos cambios se han reportado en el curso de un embarazo normal, existen otras alteraciones, como en incremento en la excreción urinaria de proteínas y el agravamiento de la hipertensión arterial, que pueden sugerir una enfermedad glomerular o el desarrollo de preeclampsia.²

La enfermedad renal crónica, constituye una de las causas de embarazo de alto riesgo, que se observa de forma cada vez más frecuente. Se estima que se presenta en alrededor del 3% de mujeres en edad fértil y hasta en el 0.2% de todos los embarazos.^{2,23} Durante el embarazo, se estadifica ya sea con un valor de corte de creatinina sérica o mediante la tasa de filtrado glomerular. De esta forma, se establecen tres grados de enfermedad renal crónica: leve, moderada y severa.¹¹ La forma leve se define como la presencia de creatinina sérica menor de 1.4 mg/dL, o una tasa de filtrado glomerular mayor o igual a 70 mL/min (estadio 1-2 de acuerdo con *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO)). Se considera como una forma moderada con un valor de creatinina sérica de 1.4 a 2.4 mg/dL o una tasa de filtrado glomerular de 40 a 69 mL/min, (estadio 2-3 de KDIGO). En tanto que se trata de una forma severa cuando el nivel de creatinina sérica se encuentra por arriba de 2.4mg/dL o la tasa de filtrado glomerular es menor 40 mL/min, (estadio 4-5 de KDIGO).^{10, 11}

Las causas asociadas son las mismas que se conocen en la población general. Sin embargo, las enfermedades inmunológicas o sistémicas (como glomerulonefritis primarias, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus) se asocian con un mayor riesgo de resultados adversos relacionados con el embarazo.⁴

Las enfermedades de origen glomerular juegan un papel importante, tanto en la etiología de la enfermedad renal crónica en el embarazo, como en el pronóstico materno fetal. Dicho pronóstico depende de la etapa de enfermedad renal crónica, proteinuria e hipertensión presentes durante la gestación.⁵

La nefritis lúpica y la nefropatía por IgA son las más frecuentes en la literatura internacional y representan los extremos de la gravedad de las glomerulopatías en el embarazo.⁶ Otras formas de enfermedad glomerular descritas con menor frecuencia son la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la glomerulopatía membranosa, la enfermedad de cambios mínimos y la nefropatía diabética.⁹

La presencia de nefritis lúpica durante la gestación puede ocasionar efectos adversos a corto y a largo plazo, incluyendo la progresión a insuficiencia renal

crónica terminal, el mayor riesgo de desarrollar preeclampsia sobreagregada y una gran variedad de complicaciones fetales. Dichos efectos se encuentran en estrecha relación con la gravedad de la enfermedad y los niveles de creatinina sérica mayores a 1.4 mg/dL.⁸ El tratamiento implica inicio o modificación de medicamentos inmunosupresores y antihipertensivos a aquellos que son más seguros durante el embarazo.

En el caso de la nefropatía por IgA, se ha observado que el pronóstico materno-fetal es mejor en aquellas mujeres sin deterioro de la función renal con niveles bajos de proteinuria previo a la concepción. Por el contrario, los resultados fueron poco favorables en aquellas que presentaban tasa de filtrado glomerular por debajo de 70 mL/min, presencia de hipertensión arterial o afectación tubulointersticial severa en biopsia renal.²⁵

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la enfermedad por cambios mínimos y la glomerulopatía membranosa, pueden diagnosticarse durante la gestación. Sin embargo, su frecuencia va a depender del tipo de población estudiada. Presentándose generalmente como síndrome nefrótico, con o sin deterioro de la función renal, siendo ambos factores los que influyen sobre el pronóstico materno-fetal.⁹

Dentro de las enfermedades sistémicas, la nefropatía diabética afecta aproximadamente al 6% de las mujeres con diabetes tipo 1, siendo menos frecuente en aquellas mujeres con diabetes mellitus tipo 2. El grado de enfermedad renal previo al embarazo está correlacionado con el riesgo de complicaciones, incluyendo preeclampsia, independientemente de la gravedad de la proteinuria. De forma similar, el riesgo de deterioro en la función renal incluida la progresión a insuficiencia renal crónica terminal aumenta con valores de creatinina sérica mayores 1.4 mg/dL. Resultados parecidos se han observado con la presencia de hipertensión y proteinuria mayor a 3.0 g por día.^{6, 17}

La importancia del estudio de la enfermedad renal en el embarazo se centra en el pronóstico materno y fetal.¹⁰ Los principales desenlaces adversos maternos asociados a la enfermedad renal crónica son la preeclampsia sobreagregada, el

deterioro de la función renal y la lesión renal aguda. En el caso del producto los desenlaces adversos descritos con mayor frecuencia son el parto pretérmino, la muerte perinatal, bajo peso al nacer y restricción del crecimiento intrauterino.^{5, 6}

El reconocimiento de estos resultados adversos ha generado el interés por determinar los principales factores asociados al pronóstico materno fetal; Packham y colaboradores en 1987 evaluaron 33 embarazos en mujeres con nefropatía membranosa y encontraron que la proteinuria en rango nefrótico durante el primer trimestre fue el único predictor de un resultado materno y fetal adverso.¹⁶

Los principios generales del manejo de enfermedad renal durante el embarazo se centran en el control de la hipertensión arterial y la proteinuria, debido al impacto de estos factores en el pronóstico materno fetal.⁵ En pacientes con enfermedad preexistente, la optimización clínica previa a la concepción ha mostrado buenos resultados. La vigilancia cuidadosa para detectar los primeros signos de compromiso materno o fetal es crítica, mientras que la atención posparto debe incluir cuidado continuo de la patología subyacente.⁵

Históricamente la concentración elevada de la proteinuria de manera persistente se ha asociado con evolución a insuficiencia renal crónica terminal en la población general.¹⁸ Por esta razón, es considerado como un marcador de daño renal, un factor de progresión a enfermedad renal en etapa avanzada, así como un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.¹⁹

La progresión de la enfermedad renal crónica se define por un descenso sostenido del filtrado glomerular mayor a 5 mL/min/1,73 m² 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).¹² Factores de progresión, son los que pueden empeorar y acelerar el deterioro de la función renal. Dentro de ellos la proteinuria persistente ocupa un lugar preponderante. Otros factores ya conocidos, son la edad, antecedente de diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, dislipidemia y el tabaquismo.²¹

Hasta la fecha, los resultados adversos en relación con la sobrevida fetal están bien descritos; teniendo mayor peso la concentración de nitrógeno ureico mayor a 49 mg/dL y la presencia de hipertensión materna.²⁰ Sin embargo poco se sabe

acerca de los factores que intervienen en la progresión del daño renal en mujeres que cursan con enfermedad renal crónica durante el embarazo.

En el grupo de mujeres embarazadas con insuficiencia renal leve (creatinina sérica menor de 1.4 mg/dL) la supervivencia fetal solo se reduce moderadamente en un 10 % y la enfermedad subyacente no se ve empeorada de forma irreversible. En contraste, el deterioro progresivo de la función renal se estimó que ocurriría en una proporción considerable de mujeres con ERC moderada a severa (creatinina sérica mayor de 1.4 mg/dL), observándose en un 23% a 43%, reduciendo notablemente la supervivencia fetal hasta en un 59 %. Pese a esto, los factores que intervienen en dicho deterioro no están del todo establecidos.^{13, 15}

En un estudio publicado por Jones y colaboradores en 1994, evaluaron 74 embarazos en 70 mujeres con enfermedad renal crónica leve y moderada, el 39% presentaba enfermedad de origen glomerular documentada por biopsia renal. La pérdida significativa de la función renal durante el embarazo o dentro de las 6 semanas posparto ocurrió en el 43% de los embarazos (20% en el curso del embarazo y 23% en los 6 meses posteriores al parto). De forma sorprendente, la progresión a estadios finales de enfermedad renal crónica, no mostro una correlación directa con la severidad de la enfermedad renal. Con excepción de aquellas que mostraban una creatinina sérica mayor a 2 mg/dL antes de la gestación. La hipertensión y el grado de proteinuria tuvieron impacto en el resultado final. Solo un 10% de la cohorte progresó a insuficiencia renal crónica terminal a los 6 meses postparto.¹³

Imbasciati y colaboradores en el 2007 publicaron resultados de una cohorte de 49 mujeres embarazadas con filtrado glomerular menor a 60 mL/min y observaron que una tasa de filtrado glomerular por debajo de 40 mL/min y un nivel de proteinuria mayor a 1g en 24 horas se asociaron con un deterioro progresivo de la función renal después del parto. Sin embargo, la presencia de uno solo de los factores, no se asoció con resultados adversos. Por otro lado, la presencia de hipertensión arterial y la edad al diagnóstico de enfermedad renal crónica no mostraron un impacto en el deterioro de la tasa de filtrado glomerular.¹⁵ Las limitaciones de este estudio son el reducido número de pacientes estudiados, lo

cual puede ocultar el rol de otros factores de riesgo en el deterioro de la función renal.

Otros estudios con un limitado número de pacientes han demostrado que la proteinuria severa se asocia significativamente con una disminución acelerada de la función renal después del embarazo. Hemmelder en 1995, publica una serie de 19 mujeres embarazadas, con enfermedades glomerulares primarias. El análisis de regresión múltiple mostró que tanto el embarazo como la proteinuria inicial se relacionaron independientemente con la pérdida de la función renal.²²

La vigilancia multidisciplinaria de la paciente embarazada con enfermedad renal crónica incluye un estrecho control de los factores de riesgo asociados a resultados adversos materno-fetales. La persistencia de proteinuria se ha asociado como factor de progresión de daño renal en la población general. No obstante, en el contexto del embarazo, los cambios fisiológicos y la presencia de enfermedad renal crónica preexistente, pueden contribuir a un mayor deterioro de la función renal. En tanto que el papel que juega la proteinuria en la progresión aún no se ha establecido. Ante este panorama realizamos un estudio con el objetivo de determinar si existe asociación entre el grado de proteinuria y la progresión de enfermedad en una cohorte de mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica de nuestro centro.

Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en los expedientes clínicos de todas las pacientes embarazadas con diagnóstico confirmado de enfermedad renal crónica durante el periodo comprendido entre el 1° de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2018, que se encontraban en seguimiento en la Clínica de Enfermedad Renal y Embarazo del Departamento de Nefrología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza. Se incluyeron pacientes mayores de 15 años, con diagnóstico de enfermedad renal crónica, diagnosticada durante el embarazo o preexistente, corroborada mediante estudios de laboratorio y gabinete y que contaran con seguimiento de al menos 6 meses posterior a la conclusión de la gestación. Fueron excluidos aquellos expedientes de pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal previo al embarazo y/o con pérdida de seguimiento. Se recabaron datos demográficos (edad, peso, talla, IMC), clínicos (semanas de gestación, presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, glomerulopatías primarias, nefritis lúpica, monorreno posquirúrgico, litiasis renal, enfermedad poliquística) y de laboratorio (creatinina sérica, proteínas en orina de 24 horas, depuración de creatinina en orina de 24 horas, albumina sérica, nitrógeno ureico y tasa de filtrado glomerular calculada por ecuación de CKD-EPI). Se realizó un seguimiento cada 4 semanas a partir de la primera valoración, hasta el término de la gestación; en la etapa de puerperio, el seguimiento se realizó cada 3 meses hasta los 6 meses posterior al término del embarazo. Se buscó de forma cuidadosa en cada expediente la presencia y severidad de la proteinuria. Se

determinó su asociación con la progresión de la enfermedad renal a los seis meses de concluido el embarazo.

Para el análisis estadístico se empleó estadística descriptiva. Las variables escalares se presentan como media \pm desviación estándar, mientras que las variables categóricas se presentan como frecuencias simples y proporciones. Para las variables escalares se utilizó comparación de medias mediante t de student, en el caso de variables categóricas se utilizó χ^2 . Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo. Se empleó razón de momios (OR), para determinar la asociación de proteinuria $> 1\text{g}/24$ hrs, y/o creatinina sérica ≥ 1.4 mg/dL y/o nitrógeno ureico en sangre >20 mg/dL con la progresión de la enfermedad renal crónica. El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS V25.

Resultados

Durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1° de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2018, fueron atendidos en la clínica de enfermedad renal crónica y embarazo un total de 328 embarazos en 326 pacientes. Se excluyeron 17 pacientes que se encontraban en estadio G5 de la clasificación de KDIGO o que se encontraban ya en una terapia de reemplazo renal. La edad media de las pacientes incluidas fue de 28.25 ± 5.95 años. El resto de las características clínicas y demográficas se pueden observar en la **Tabla 1**.

Del total de pacientes incluidas sólo el 47.6% se conocían con enfermedad renal crónica preexistente. La media de creatinina y de proteinuria en orina de 24 horas fue 1.69 ± 0.29 mg/dL y 1.94 ± 0.43 g por día, respectivamente. **Tabla 2**

La etiología más frecuente de enfermedad renal crónica fue indeterminada en el 75% de los casos (246 pacientes), seguida de nefropatía diabética (24 pacientes, 7.3%) y nefritis lúpica (19 pacientes, 5.8%) como se puede observar en la **Tabla 1**.

En cuanto a la severidad de la enfermedad renal crónica de acuerdo a la clasificación de Davison, al inicio del seguimiento un 57.3% de los casos se encontraban en un estadio leve, el 21.3% se encontraba en estadio moderado y 21.3% en estadio severo. **Tabla 3**

A partir de la valoración inicial, se realizó seguimiento mensual durante la gestación y posteriormente cada tres meses al término de la misma. Seis meses posteriores al término de la gestación solo 71 pacientes habían completado el seguimiento; de las cuales un 54.9% había presentado progresión de la enfermedad renal crónica. El 11.8% (11 pacientes) progresaron hasta un estadio KDIGO G5A3. **Tabla 3**

La proteinuria > 1 gramo en 24 horas (OR: 3.273, IC 95%: 1.220-8.782), la creatinina sérica ≥ 1.4 mg/dL, (OR: 3.674, IC 95%:1.351-9.991) y el nitrógeno ureico en sangre > 20 mg/dL, (OR: 4.167, IC 95%:1.461-11.886) se asociaron con la progresión de la enfermedad renal crónica a los 6 meses posteriores al término de la gestación. **Tabla 4**. El comportamiento clínico de a la enfermedad renal

crónica durante el seguimiento, así como el comportamiento de los niveles de proteinuria en 24 horas y creatinina sérica se observa en la **Tabla 5, y Figuras 5 y**

Discusión:

La enfermedad renal crónica durante el embarazo aumenta significativamente el riesgo de desenlaces adversos maternos y fetales. La evidencia actual es limitada en cuanto a los factores asociados a la progresión de la enfermedad renal crónica en este grupo de pacientes. Nuestro estudio está enfocado establecer si existe asociación entre el grado de proteinuria y la progresión de la enfermedad renal crónica a los seis meses posterior al término de la gestación. Para establecer la progresión se emplearon los criterios establecido por la K DIGO, un descenso sostenido del filtrado glomerular mayor a 5 mL/min/1,73 m² 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).¹²

Los hallazgos más relevantes de nuestro estudio, fueron los siguientes: 1) la proteinuria > 1 g/24 horas se observó en 134 pacientes (47%); 2) se identificó que a los 6 meses posterior al término de la gestación un 54.9% (39 pacientes) presento progresión a otro estadio de enfermedad renal crónica; 3) el principal factor asociado a progresión fue la presencia de proteinuria mayor a 1 gramo en 24 horas; y 4) se identificaron adicionalmente como factores asociados a progresión de la enfermedad renal crónica a la creatinina sérica \geq 1,4 mg/dL y el nitrógeno ureico > 20 mg/dL.

El efecto del embarazo en la enfermedad renal puede manifestarse como una pérdida de la función renal, particularmente en el contexto de hipertensión arterial y proteinuria concomitantes. La enfermedad renal crónica, incluso cuando es leve, contribuye al alto riesgo de desenlace adverso materno y fetal.

Dentro del estudio de los factores asociados a progresión de enfermedad renal crónica, la proteinuria históricamente ha tenido un papel importante en la progresión de a la enfermedad renal crónica en la población general, así como un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.¹⁹

Diversos estudios han confirmado la proteinuria como factor de progresión de la enfermedad renal en pacientes diabéticos y no diabéticos. Iseki y colaboradores analizaron en una cohorte de más de 100 000 pacientes los factores asociados a

progresión, como edad, sexo, hipertensión, proteinuria y hematuria. Los resultados mostraron que la proteinuria fue un fuerte predictor de progresión de enfermedad renal crónica (OR 14.9) ²⁶

De forma similar, en estudios retrospectivos que incluyeron mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica asociada a glomerulopatías, la proteinuria severa mostró asociación con el deterioro acelerado de la función renal posterior al embarazo. Sin embargo, dichos estudios tienen como gran limitante el pequeño tamaño de muestra. ²² En un estudio retrospectivo de 33 embarazos en mujeres con nefropatía membranosa primaria, el 30 % de los casos desarrolló proteinuria en rango nefrótico de los cuales únicamente el 9 % de los casos se asoció con deterioro de la función renal durante el embarazo.¹⁶ Castro y colaboradores, analizan el curso clínico de 26 embarazos, con síndrome nefrótico, 13 pacientes con enfermedad glomerular diagnosticada previo al embarazo, 6 pacientes desarrollaron lesión renal aguda, de los cuales 3 no presentaron recuperación de la función renal, posterior al parto. ²⁸ Por el contrario, se ha descrito que la presencia de síndrome nefrótico, en ausencia de insuficiencia renal significativa o hipertensión, tiene efectos mínimos en el curso natural de la enfermedad renal o en los resultados materno-fetales.

Liu y colaboradores mostraron una asociación similar entre proteinuria y resultados adversos del embarazo en su cohorte con nefropatía por IgA, analizaron 69 embarazos en 62 pacientes, comparados con un grupo control; solo 7 % (4 pacientes) del grupo de pacientes embarazadas, presentó un deterioro acelerado de la función renal, sin embargo, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos.²⁵ En una serie de 49 mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica, se observó progresión del daño renal en aquellas pacientes que mostraron una tasa de filtrado glomerular por debajo de 40 mL/min y un nivel de proteinuria mayor a 1 gramo por día. Cabe mencionar que estos dos factores solo mostraron un resultado significativo cuando se estudiaban en conjunto, de forma independiente no mostraron asociación.¹⁵

En nuestro estudio, el 47% de los pacientes, presentó proteinuria mayor a 1 g/24 horas, con una media de 1.94 ± 0.43 g/24 horas; la proteinuria por arriba de 1 g en

24 horas mostró una asociación independiente como factor de progresión a estadios avanzados de enfermedad renal crónica. Nuestros datos apoyan la hipótesis que sugiere que el grado de proteinuria se asocia con la progresión de la enfermedad renal posterior al término de la gestación.

En relación al grado de enfermedad renal crónica al inicio de nuestro estudio, existe evidencia suficiente que demuestra que, en aquellas pacientes con enfermedad renal subyacente de grado leve, con presión arterial normal y proteinuria ausente o mínima, tienen menor riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica. Jungers y colaboradores, en una cohorte retrospectiva de 360 mujeres con glomerulopatías primarias y creatinina sérica <1.2 mg/dL, observaron que la incidencia de enfermedad renal en estadios avanzados era similar entre las que concibieron y las que no concibieron. Por el contrario, el embarazo en mujeres con un nivel de creatinina >1.5 mg/dL o tasa de filtrado glomerular <60 mL/min por 1.73 m² puede estar asociado con una disminución progresiva de la tasa de filtrado glomerular.²⁹ Nuestros resultados muestran que aquellas pacientes con un grado moderado a severo de la enfermedad renal (creatinina sérica ≥ 1.4 mg/dL) son las que presentaron progresión a estadios avanzados, de forma similar a lo descrito por otros grupos, que señalan que el deterioro acelerado de la función renal se presenta en 23 a 43% de los casos, principalmente en aquellas con enfermedad renal crónica en grado moderado a severo.¹³

El empleo de nitrógeno ureico, también se ha asociado como factor de riesgo para resultados adversos fetales (bajo peso al nacer, parto pretérmino y muerte perinatal). Estudios retrospectivos previamente han documentado una mejoría en la supervivencia neonatal cuando se tienen niveles de nitrógeno ureico (BUN) menores de 50 mg/dL.²⁷ En contraste, en nuestro estudio los niveles de nitrógeno ureico sanguíneo por arriba de 20 mg/dL, se asociaron con progresión de enfermedad renal crónica materna a estadios más avanzados, lo cual confirma su asociación con desenlaces adversos maternos.

Nuestro estudio tiene como potenciales limitaciones el diseño retrospectivo y el número de pacientes que han completado el seguimiento de 6 meses posterior a la conclusión de la gestación.

A pesar de las limitaciones, el presente estudio tiene el mayor número de pacientes con embarazo y enfermedad renal crónica en México. Es una de las cohortes más grandes a nivel internacional. Permite confirmar a la proteinuria un factor de progresión de daño renal en este grupo tan especial de pacientes.

Conclusiones:

La progresión de la enfermedad renal crónica se observa en el 54.6% de las pacientes a los 6 meses posteriores al término de la gestación. La proteinuria mayor de 1 gramo en 24 horas se asoció con la progresión de la enfermedad renal crónica. Otros factores asociados progresión fueron la creatinina la creatinina $\geq 1,4$ mg/dL y el nitrógeno ureico en sangre > 20 mg/dL.

Bibliografía

1. - Hussein W, Lafayette RA. Renal function in normal and disordered pregnancy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23(1):46-53.
2. Kendrick J, Sharma S, Holmen J, Palit S, Nuccio E, Chonchol M. Kidney disease and maternal and fetal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(1):55–59..
3. Smyth A, Radovic M, .Garovic VD. Women, Kidney disease, and pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20 (5):402-10.
4. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti F, Fassio F, Rolfo A, et al. Pregnancy in CKD: Questions and answers in a changing panorama. *Best Prac Res Clin Obstet Gynecol*. 2015;30:(11):625-42.
5. Hladunewich MA, Bramham K, Jim B, Maynard S. Managing glomerular disease in pregnancy. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(Suppl 1):i48-i56.
6. Piccoli GB, Attini R, Cabiddu G, Kooij, Fassio F, Gerbino M, et al. Maternal-foetal outcomes in pregnant women with glomerulonephritides. Are all glomerulonephritides alike in pregnancy? *J Autoimmun*. 2017;79:91–8.
7. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol*. 2004;5(3):266-71.
8. Smyth A, Garovic VD, Radovic M. Women, renal disease and pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013; 20(5):402–10.
9. Blom K, Odutayo A, Bramham K, Hladunewich MA. Glomerular disease in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(11):1862-72.
10. Hladunewich MA. Chronic kidney disease and pregnancy. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):337-46..
11. Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy and chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):86-99..
12. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología

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

13. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate of severe renal insufficiency. *N Eng J Med*. 1996 Jul 25;335(84):226-32.

14. Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG. *Diabetes in women: Adolescence, pregnancy and menopause*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

15. Imbasciat E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammara L, Ambroso G, del Giudice A, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2017;49(6):753-62.

16. Packham DK, North RA, Fairley KF, Whitworth JA, Kincaid-Smith P. Membranous glomerulonephritis and pregnancy. *Clin Nephrol*. 1987;28(2):56-64.

17. Mathiesen ER, Ringholm L, Feldt-Rasmussen B, Clausen P, Damm P. Obstetric nephrology: pregnancy in women with diabetic nephropathy - the role of antihypertensive treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(12):2081–8.

18. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1992;42(4):950-66.

19. Perteson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med*. 1995;123(10):754-62.

20. Asamiya Y, Otsubo S, Matsuda Y, Kimata N, Kikuchi KAN, Miwa N, et al. The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age. *Kidney Int*. 2009;75(11):1217-22.

21. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). *Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care*. London: Royal College of Physicians; 2008.

22. Hemmeler MH, de Zeeuw D, Fidler V, de Jong PE. Proteinuria: a risk factor for pregnancy-related renal function decline in primary glomerular disease. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(1):187-92.
- Fischer MJ, Lehnerz SD, Hebert JR, Parikh CR. Kidney disease is an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(3):415-23.
23. Wiles KS, Nelson-Piercy C, Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(3):165-84.
24. Liu Y, Ma X, Lv J, Shi S, Liu L, Chen Y, Zhang H. Risk factors for pregnancy outcomes in patients with IgA nephropathy: a matched cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(5):730-6.
25. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int.* 1996;49(3):800-5.
26. Furaz-Czerpak KR, Fernández-Juárez G, Moreno-de la Higuera MÁ, Corchete-Pratz E, Puente-García A, Martín-Hernández R. Embarazo en mujeres en diálisis crónica: revisión. *Nefrología.* 2012;32(3):287-94..
27. Karina R. Furaz-Czerpak et al. Embarazo en mujeres en diálisis crónica. *Nefrología* 2012;32:287-94
28. Castro I, Easterling T, et al. Nephrotic syndrome in pregnancy poses risks with both maternal and fetal complications. *Kidney Int* 2017; 91(6): 1464 – 1472
29. Jungers P, Houillier P, Forget D, et al. Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. *Lancet.* 1995;346:1122–1124.

Anexos:

Dato s demográficos	Media	DS
Edad (años)	28.25	5.95
Peso (Kg)	67.19	14.65
Talla (m)	1.57	.07
Índice de Masa Corporal	27.27	5.38
Etiología de la enfermedad renal	N	%
Etiología No Determinada	246	75.0%
Monorreno Previo	16	4.9%
GEFS Previa	10	3.0%
LES Previo	19	5.8%
Nefropatía Diabética Previa	24	7.3%
Litiasis Renal Previa	13	4.0%
Enfermedad Renal Poliquística Previa	7	2.1%
Antecedentes personales	N	%
Antecedente de Embarazo Previo	181	55.2%
Número de Gestaciones		
1	147	44.8%
2	91	27.7%
3	60	18.3%
4	23	7.0%
5	6	1.8%
6	1	0.3%
Antecedente de Hipertensión Gestacional	39	11.9%
Diabetes Mellitus Preexistente	31	9.5%
Hipertensión Arterial Sistémica Preexistente	84	25.6%
Enfermedad Renal Crónica Preexistente	156	47.6%

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes

Parámetro bioquímico	Media	DS
Creatinina sérica mg/dL	1.69	0.29
Proteinuria g/24 horas	1.94	0.43
Nitrógeno ureico mg/dL	21.98	3.86
Albumina g/dL	3.49	0.34
Depuración de creatinina mL/min1.73m ² SC	73.75	10.53

Tabla 2. Características bioquímicas de las pacientes con enfermedad renal crónica y embarazo

Grado de enfermedad renal crónica del embarazo	No de casos	%
Leve (CrS <1.4mg/dL)	188	57.3%
Moderada (CrS 1.4 a 2.4mg/dL)	70	21.3%
Severa (CrS >2.4mg/dL)	70	21.3%
Progresión		
Pacientes que completaron seguimiento a los 6 meses posterior al término del embarazo	71	21.6%
Pacientes que presentaron progresión de ERC a los 6 meses posterior al término del embarazo	39	54.9%

Tabla 3: grados de severidad y progresión de la enfermedad renal crónica durante el embarazo

Variable	Progresión	OR	IC (95%)
Proteinuria > 1 g/24 h	SI= 39 NO= 32	3.273	(1.220-8.782)
Creatinina sérica \geq 1.4 mg/dL		3.674	(1.351-9.991)
Nitrógeno ureico > 20 mg/dL		4.167	(1.461-11.886)

Tabla 4: Factores asociados a progresión de la enfermedad renal 6 meses después de la resolución del embarazo.

N= 328 embarazos

SDG	PG	1-4	5-8	9-12	13-16	17-20	21-24	25-28	29-32	33-36	37-40	3m	6m	9m	12m
Creatinina sérica mg/dL	1.49	1.56	1.56	1.99	1.71	1.64	1.65	1.41	1.34	1.51	1,28	1,87	1.97	2.27	2.17
Nitrógeno ureico mg/dL	24.43	24.48	22.39	25.33	18.5	18.25	20	18.24	16.26	17.62	18.8	25.22	26.34	26.96	26.97
Proteinuria g/24 hrs	1.71	.84	1.66	2.07	1.99	1.78	1.77	2.12	1.70	1.97	1.80	2.6	2..55	2.23	2.42
Albumina g/dL	3.83	4.1	3.52	3.43	3.5	3.29	3.21	3.09	3.14	3.08	3.02	3.76	3.79	3.78	3.82
Depuración de creatinina mL/min1.73m2SC	81.08	95.01	84.26	79.19	80.81	81.91	67.04	77.55	76.28	72.03	68.05	61.08	63.57	57,63	60.80

Tabla 5. Comportamiento de la enfermedad renal crónica durante el embarazo

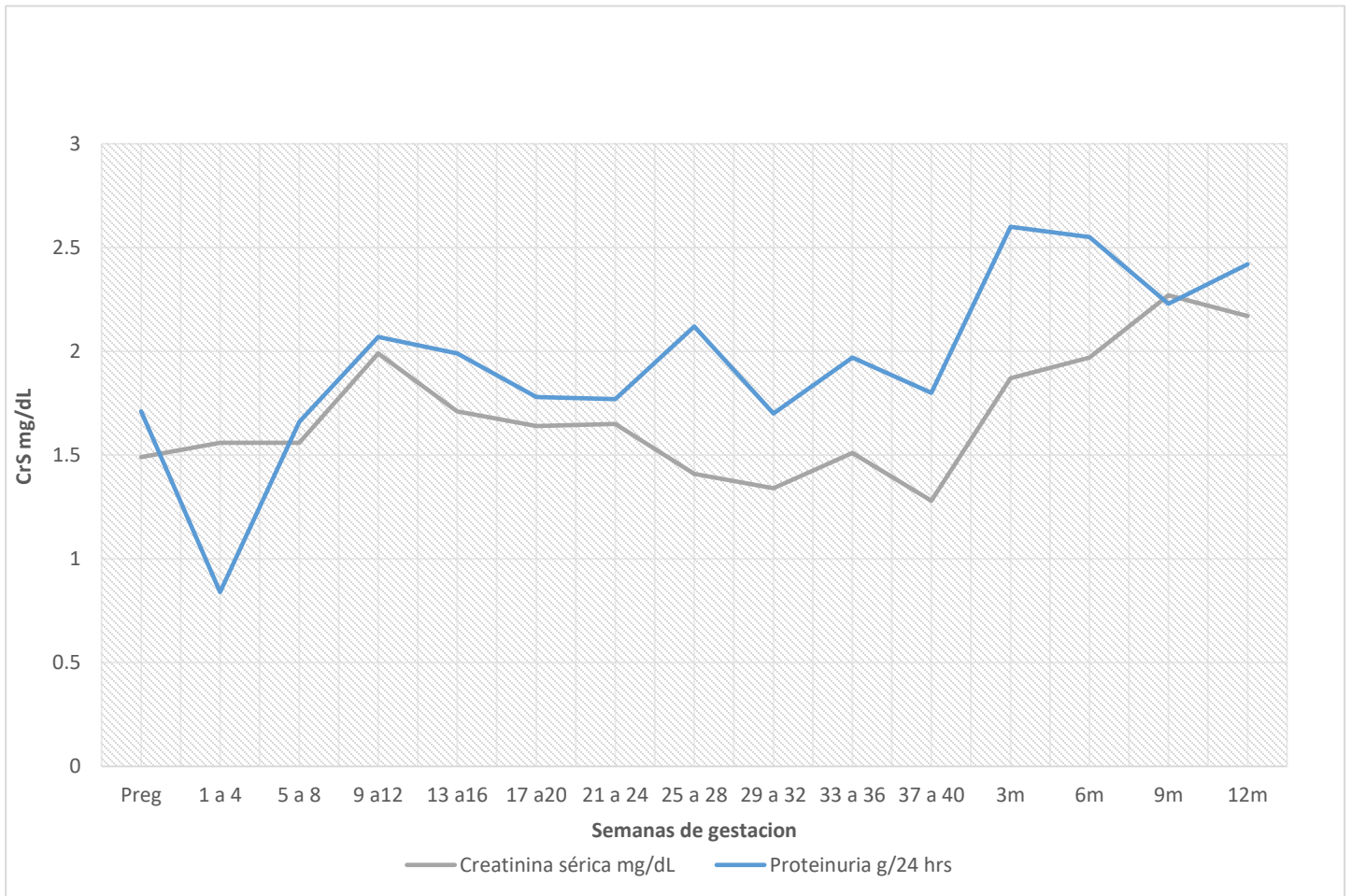
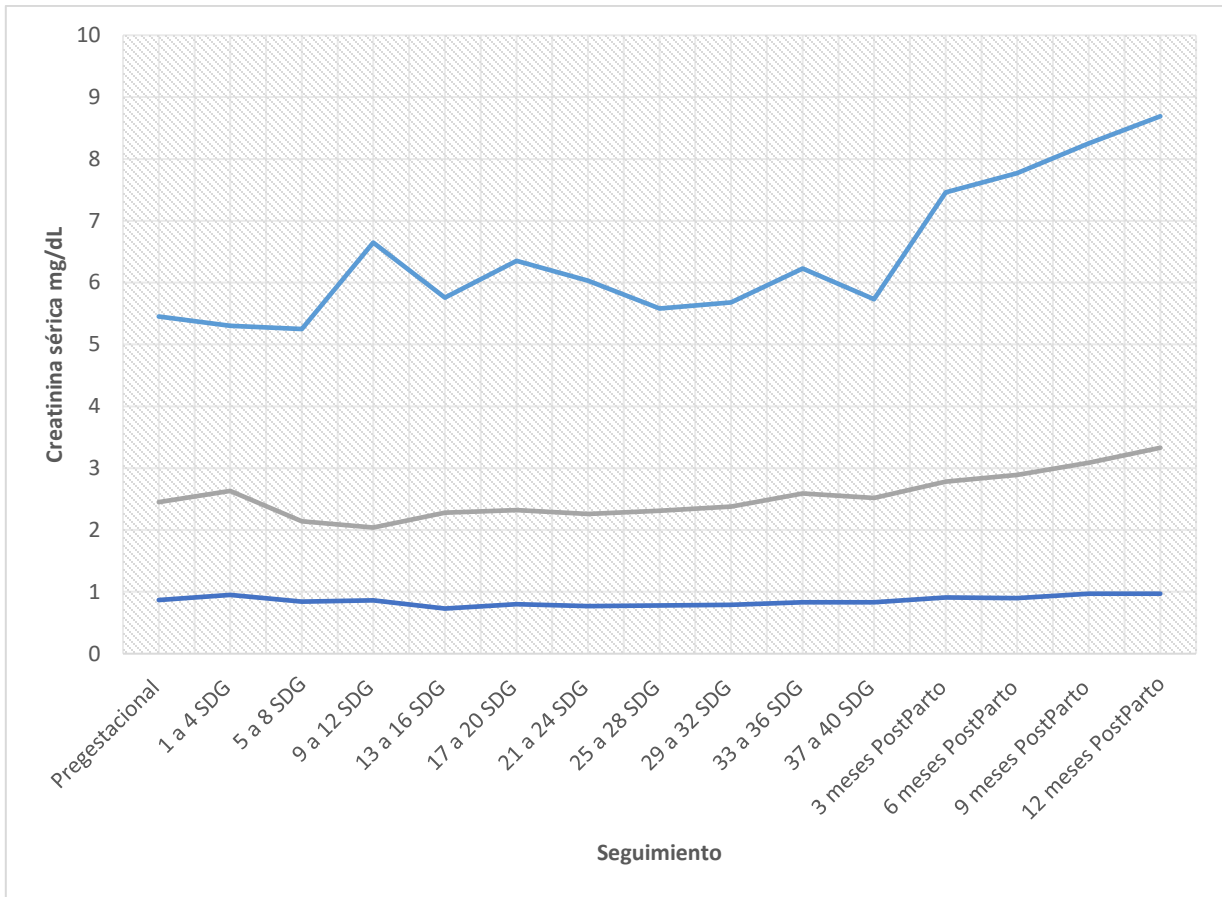


Figura 1: Creatinina sérica y proteinuria a lo largo del seguimiento



- Enfermedad renal leve del embarazo
- Enfermedad renal moderada del embarazo
- Enfermedad renal severa del embarazo

Figura 2: Compartimiento de la creatinina sérica de acuerdo al grado de enfermedad renal crónica