



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**RESULTADOS PERINATALES EN EMBARAZADAS CON PROTEINURIA  
MAYOR A TRES GRAMOS EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA

**EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA

**Dra. Patricia Eugenia Romero Vaca**

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

**Dr. Mario Roberto Rodríguez Bosch**

Asesora de Tesis

**Dra. Oralia Alejandra Orozco Guillén**

Asesores Metodológicos

**Dra. Myrna Souraye Godínes Enríquez**

**Dr. Víctor Hugo Ramírez Santes**



CIUDAD DE MÉXICO

2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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:

**RESULTADOS PERINATALES EN PACIENTES CON PROTEINURIA MAYOR A TRES GRAMOS EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL**



---

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



---

**Dr. Mario Roberto Rodríguez Bosch**  
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**Dra. Oralia Alejandra Orozco Guillén**  
Asesora de tesis  
Profesora Adjunta del Curso De Especialización en Ginecología Y Obstetricia  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**Dra. Myrna Souraye Godines Enriquez**  
Asesora Metodológica  
Subdirectora Académica.  
Profesora Asociada del Curso de Especialización en Ginecología Y Obstetricia  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**Dr. Victor Hugo Ramírez Santes**  
Asesor Metodológico  
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Ginecología Y Obstetricia  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

## Dedicatoria

A mis papás por ser mi pilar en la vida, mi ejemplo a seguir, a quienes debo todo lo que soy y lo que he logrado. Gracias por confiar en mí, por impulsarme a ser mejor.

A mis hermanos, mis compañeros de vida quienes siempre me apoyaron y me acompañaron en esta travesía.

A mis padrinos por ser siempre un apoyo y siempre estar para mí.

A mis maestros, compañeros y amigos del Instituto Nacional de Perinatología por compartir sus conocimientos y experiencia, por los momentos que compartimos en este trayecto

## Índice

Dedicatoria	3
Resumen	6
Summary	7
Antecedentes	8
Material y métodos	13
Resultados	13
Discusión:	19
Conclusiones:	22
Bibliografía:	24

## INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

### **Dra. Patricia Eugenia Romero Vaca**

Médico residente de cuarto año ginecología y obstetricia

### **Dra. Oralia Alejandra Orozco Guillén**

Médico subespecialista en nefrología

Maestro en ciencias médicas

### **Dra. Myrna Souraye Godínes Enríquez**

Médico subespecialista en biología de la reproducción

Maestro en ciencias médicas

### **Dr. Víctor Hugo Ramírez Santes**

Médico subespecialista en medicina materno fetal

Maestro en ciencias médicas

## **RESULTADOS PERINATALES EN PACIENTES CON PROTEINURIA MAYOR A TRES GRAMOS EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL.**

Patricia Eugenia Romero Vaca, Myrna Souraye Godínes Enríquez, Víctor Hugo Ramírez Santes, Oralia Alejandra Orozco Guillén

Resumen

**OBJETIVO:** Evaluar la asociación de la proteinuria >3 gramos con los resultados perinatales maternos y fetales. Identificar si las pacientes sin comorbilidades tienen mayor riesgo de resultados perinatales adversos en caso de presentar proteinuria >3 gramos

**MÉTODOS:** Cohorte retrospectiva, con pacientes que durante la gestación tuvieron proteinuria  $\geq 3$  gramos en el periodo de enero 2017 – enero 2020 en el Instituto Nacional de Perinatología, hospital de tercer nivel en México. Las pacientes se dividieron en 2 grupos: aquellas que presentaron proteinuria de novo y las que tenían proteinuria por alguna comorbilidad. Se revisó el expediente clínico y se recabaron resultados perinatales maternos: trastornos hipertensivos del embarazo, restricción del crecimiento intrauterino, ingreso a unidad de cuidados intensivos y neonatales: edad gestacional, peso, Apgar bajo, asfixia neonatal, necesidad de oxígeno suplementario, ingreso a terapias neonatales.

**RESULTADOS:** No se encontró diferencia entre grupos en las semanas de resolución del embarazo ( $p= 0.11$ ), tasa de recién nacido vivo ( $p=0.86$ ), ingreso a terapias neonatales ( $p=0.45$ ), Apgar bajo ( $p=0.54$ ), peso bajo al nacer ( $p=0.45$ ), tasas de óbito ( $p=0.10$ ), aborto ( $p=0.21$ ) y muerte neonatal ( $p=0.26$ ). Se encontró una asociación entre proteinuria y desarrollo de preeclampsia ( $p=0.042$ ) en pacientes con proteinuria de novo.

**CONCLUSIONES:** Las pacientes que presentan proteinuria de novo o asociada a comorbilidades en el embarazo presentan un mayor riesgo de desenlaces adversos, por lo que requieren un seguimiento más estrecho ya que los trastornos hipertensivos del embarazo incrementan el riesgo cardiovascular a pesar del regreso a la normalidad de la presión y del retorno de la función renal.

## **RESULTADOS PERINATALES EN PACIENTES CON PROTEINURIA MAYOR A TRES GRAMOS EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL.**

Patricia Eugenia Romero Vaca, Myrna Souraye Godínes Enríquez, Víctor Hugo Ramírez Santes, Oralia Alejandra Orozco Guillén

### Summary

**OBJECTIVE:** To assess the association of proteinuria >3 grams with maternal and perinatal outcomes. To identify if patients without comorbidities are at increased risk of adverse perinatal outcomes in the event of proteinuria > 3 grams.

**METHODS:** We conducted a retrospective cohort, including patients who had  $\geq 3$  grams of proteinuria during pregnancy in the period from January 2017 to January 2020 at Instituto Nacional de Perinatología, a third level hospital in Mexico. Our population was divided into 2 groups: those with de novo proteinuria and those with proteinuria due to a comorbidity. The clinical record was reviewed, and maternal perinatal results were collected: hypertensive disorders of pregnancy, intrauterine growth restriction, admission to neonatal and adult intensive care units: gestational age, birth weight, low Apgar, neonatal asphyxia.

**RESULTS:** No difference was found between groups in gestational age at resolution ( $p = 0.11$ ), live new-born rate ( $p = 0.86$ ), admission to neonatal therapies ( $p = 0.45$ ), low Apgar ( $p = 0.54$ ), low birth weight ( $p = 0.45$ ), mortality rate ( $p = 0.10$ ), abortion ( $p = 0.21$ ), and neonatal death ( $p = 0.26$ ). A significant association was found between proteinuria and the development of preeclampsia ( $p = 0.042$ ) in patients with de novo proteinuria.

**CONCLUSIONS:** Patients with isolated de novo proteinuria or with comorbidities in pregnancy have a higher risk of adverse outcomes and therefore require closer monitoring. Hypertensive disorders of pregnancy increase cardiovascular risk despite blood pressure and kidney function returning to normal values after pregnancy.



## Antecedentes

La proteinuria en el embarazo puede presentarse de forma aislada o ser la expresión de daño renal de distintas patologías. En la evaluación prenatal se debe incluir la cuantificación de las proteínas en orina, aún en ausencia de signos clínicos o bioquímicos de daño renal <sup>(5)</sup>.

La elevación de proteínas en orina puede ocurrir a cualquier edad gestacional y el momento de aparición será determinante para el análisis de su etiología. Al presentarse antes de las 20 semanas de gestación es sugerente de enfermedad renal preexistente o de novo incluso en presencia de hipertensión asociada. En embarazos mayores a 20 semanas el desafío es mayor, ya debe hacerse diagnóstico diferencial con trastornos hipertensivos del embarazo como preeclampsia, síndrome de HELLP y eclampsia <sup>(1)</sup>. La cantidad de proteínas en orina puede ser medida ya sea en una recolección de 24 horas <sup>(4,5)</sup>, aunque también se puede utilizar la relación proteína: creatinina en orina o la relación de albúmina: creatinina en orina. <sup>(3)</sup>

El diagnóstico de proteinuria significativa se define como la excreción >300 mg/ 24 horas a cualquier edad gestacional, en ausencia de hipertensión). En el embarazo la proteinuria puede superar los 3.5 gramos (definida como proteinuria en rangos nefróticos) sin estar asociada a preeclampsia; por lo que el clínico debe realizar un interrogatorio acucioso y diferenciar entre una glomerulopatía primaria o secundaria o bien preeclampsia.

No hay un consenso para el manejo de la embarazada con enfermedad glomerular, y el abordaje diagnóstico con toma de biopsia renal puede provocar angustia en la paciente y en los médicos. Las indicaciones de biopsia renal incluyen deterioro súbito de la función, síndrome nefrótico de novo y/o sospecha de glomerulonefritis; durante el embarazo debe reservarse a las pacientes en las que el diagnóstico específico de una enfermedad glomerular cambiará la evolución del embarazo.

Las embarazadas con proteinuria mayor a 3 gramos y sobre todo con edad gestacional mayor a 20 semanas representan un reto diagnóstico para preeclampsia, y su precisión diagnóstica puede asociarse con el apoyo de biomarcadores como la relación sFlt-1/PIGF que es mayor en preeclampsia y baja en ERC; y por Doppler el IP medio

>P95 de las arterias uterinas en el segundo trimestre. La preeclampsia puede exacerbar el daño renal o favorecer lesión renal aguda. <sup>(11)</sup>

El comportamiento de la proteinuria > 3 gramos, tanto de novo como pregestacional es desconocido, sin embargo, con la nefritis lúpica y la nefropatía diabética está un poco más claro; si la función renal está preservada, sólo se evidencia progresión de la enfermedad en presencia de hipertensión o bien cambio en el comportamiento clínico, similar a lo observado en pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante, nefroangioesclerosis, nefropatía por AINES, y otras enfermedades glomerulares.

El embarazo puede incrementar la actividad del lupus y también la nefritis, lo cual confiere un peor pronóstico perinatal, con incremento de parto pretérmino en el 30% versus 11% en aquellas sin antecedente de nefritis. En el caso de la nefropatía diabética el embarazo no condiciona una progresión rápida si se tiene la función renal conservada, sin embargo, el 72% de las pacientes con enfermedad renal severa desarrollarán proteinuria >3 gramos al final del embarazo.

Las embarazadas con proteinuria requieren optimizar la presión arterial y medición seriada de la misma, y cuando es aislada seguir un modelo de manejo como en la nefritis lúpica y la nefropatía diabética.

Es fundamental asesorar a la paciente sobre los riesgos de la proteinuria en el embarazo y explicar los beneficios del tratamiento. Ya que la medicación puede causar ansiedad a la madre y los profesionales de la salud, debido a los riesgos percibidos para el feto en desarrollo. Con relación a la seguridad de los fármacos los datos arrojados son insuficientes para la mayoría de los medicamentos como se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1. Clasificación FDA fármacos frecuentemente empleados en ERC y HASC**

<i>Fármaco</i>	<i>Paso placentario</i>	<i>Teratogénico</i>	<i>Efecto fetal/ neonatal</i>	<i>Uso seguro en el embarazo</i>	<i>Uso seguro lactancia</i>	<i>F D A</i>
<i>Alfametildopa</i>	✓	✗	✗	✓	✓	B
<i>Beta bloqueadores</i>	✓	✗	RCIU, bradicardia fetal	✓	✓	C

<i>Calcios antagonistas</i>	✓	✗	✗	Con precaución	✓	C
<i>Furosemida hidroclorotiazida</i>	✓	✗	Diuresis en el feto	Con precaución	Sed	C
<i>Hidralazina</i>	✓	✗	✗		✓	C
<i>IECA/ARB</i>	✓	Oligohidramnios anuria neonatal y falla renal	Enfermedad renal	✗	✓	D
<i>Prednisona</i>	Limitado	Labio y paladar hendido	Raro	Pérdida masa ósea, diabetes gestacional	✓	C
<i>Azatioprina</i>	✓	Anormalidades congénitas esporádicas	Alteración inmune	✓	✓	D
<i>Tacrolimus y ciclosporina</i>	✓	✗	Hiperpotasemia y ERC	✓	✓	C
<i>Mofetil micofenolato</i>	✓	Anormalidades congénitas 22.9% labio y paladar hendido, ausencia canal auditivo, hipertelorismo	✗	✗	✗	D
<i>ciclofosfamida</i>	✓	✓	Anormalidades cromosómicas y citopenia	✗	✗	D
<i>Sirolimus</i>	¿?	¿?	Toxicidad en animales, sin teratogenicidad	✗	¿?	C

Las pacientes con proteinuria >3 gramos son consideradas con síndrome nefrótico caracterizado por proteinuria >3.5g/día), hipoalbuminemia (albúmina sérica <30g/L), edema, hipercolesterolemia y lipiduria. El diagnóstico de síndrome nefrótico en el embarazo puede ser complejo ya que de manera fisiológica la albúmina disminuye

(3.8mg/dL en primer trimestre a 3.2mg/dL al final del tercer trimestre ) y el aumento en el colesterol (173 mg/dL en primer trimestre a 256 mg/dL al final del tercer trimestre) Sin olvidar que la proteinuria >3 gramos no siempre corresponderá al síndrome nefrótico; también puede ser encontrada en un tamizaje de rutina en mujeres asintomáticas, en el seguimiento de pacientes con factores de riesgo para enfermedad renal (diabetes, hipertensión, enfermedades autoinmunes) y en el contexto de edema de reciente aparición.

Ya que la principal causa durante el embarazo de síndrome nefrótico es la preeclampsia debe sospecharse como primera opción en pacientes con más de 20 SDG hasta comprobar lo contrario y posteriormente descartar enfermedades glomerulares.

Tabla 2. Causas de proteinuria glomerular <sup>(17)</sup>

Enfermedades glomerulares:	<p>Preeclampsia</p> <p>Diabetes en el embarazo</p> <p>Glomerulonefritis por IgA A</p> <p>Glomeruloesclerosis focal y segmentaria</p> <p>Glomerulonefritis post infecciosa</p> <p>Glomerulonefritis relacionada a fármacos</p> <p>Otras glomerulopatías: enfermedad de cambios mínimos, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa</p>
Otras causas de proteinuria:	<p>Enfermedad renal: anomalías congénitas, poliquistosis renal, nefritis intersticial.</p> <p>Causas transitorias: ejercicio, fiebre, sepsis, enfermedad cardíaca congestiva, convulsiones, hemorragia intracraneal.</p>

El manejo del síndrome nefrótico no debe ser retrasado por el embarazo y se deben considerar distintos aspectos:

Para el manejo del edema se recomienda el uso de medias de compresión, elevación de miembros pélvicos, restricción de sal (2.3gr de sodio), restricción de líquidos (1.5L), diuréticos: furosemida (VO o IV) iniciar con dosis bajas 5-10 mg y ajustar de acuerdo con la respuesta clínica, el uso de albúmina es controversial, sin indicación para emplearla para incrementar los niveles de albúmina sérica. Se debe monitorizar de forma estrecha del peso diario y balance de líquidos, monitorizar desorden hidroelectrolítico, vigilar función renal

La meta de control de la presión arterial es <130/80 mm Hg para disminuir la proteinuria y el daño renal. Esta meta se debe individualizar de acuerdo con la clínica y los antecedentes nefrológicos de la paciente.

En cuanto al riesgo trombótico se debe individualizar el tratamiento profiláctico/ terapéutico, el cual puede realizarse con heparina de bajo peso molecular (no cuando TFG <30ml/min) o heparina no fraccionada.

La deficiencia de vitamina D deberá tratarse empezando con 5000-10000 UI/día por 2-4 semanas y continuar con 1000 UI/día de mantenimiento <sup>(17)</sup>

Existen importantes retos en este grupo de mujeres, ya que pareciera que es igual desarrollar proteinuria de novo durante el embarazo que tenerla previo a lograr la gestación, debido a que somos un centro de tercer nivel donde tenemos un grupo único de embarazadas de alto riesgo quisimos determinar si las pacientes con proteinuria de novo vs proteinuria pregestacional tenían los mismos desenlaces perinatales entre sí. La literatura hace poca diferencia entre ambos grupos sin embargo la intervención adecuada por un equipo interdisciplinario, logrando disminuir la proteinuria e incluso suprimirla, con inmunosupresores o apego dietético, puede cambiar el pronóstico del binomio.

El momento de la resolución deberá ser individualizado, los niveles de proteinuria no son indicativos de resolución. Un deterioro rápido de la función renal es indicación de resolución mientras que un deterioro lento y progresivo no lo es. Es importante saber que la función renal puede no recuperarse posterior a la resolución del embarazo e incluso puede haber un decremento de esta. De manera general se recomienda la

resolución del embarazo una vez se ha alcanzado el término del embarazo (>37 semanas) o cuando los riesgos asociados a la prematuridad hayan disminuido. <sup>(17)</sup>

## Material y métodos

Se estudió una cohorte retrospectiva, longitudinal, descriptiva y analítica, de 160 mujeres embarazadas con proteinuria > 3 gramos en adelante, en ausencia de trastorno hipertensivo del embarazo al momento de la recolección (N=73), en el Instituto Nacional de Perinatología, en el periodo comprendido de enero 2016 a enero 2020, desde primer trimestre del embarazo hasta el término, que cumplieron los criterios de inclusión que son: proteinuria mayor o igual a tres gramos en recolección de orina de 24 horas o gramo/gramo en spot urinario. Se dividió el estudio en dos grupos, aquellas sin comorbilidades y con comorbilidad (hipertensión arterial sistémica crónica, diabetes mellitus 1 y 2, enfermedad renal crónica, enfermedades reumatológicas.) Se analizaron los siguientes resultados a la resolución maternos; trastornos hipertensivos del embarazo, ingreso a UCIA y neonatales como RCIU, nacimiento pretérmino, ingreso a terapias neonatales, uso de surfactante, necesidad de ventilación mecánica, Apgar bajo, asfixia neonatal. La información obtenida de los casos fue a través del expediente electrónico institucional.

## Resultados

El análisis estadístico se realizó en IBM SPSS Predictive Analytics, los datos son presentados como media  $\pm$  desviación estándar. Se realizó test de Kolmogórov-Smirnov para determinar la normalidad de la distribución de las variables continuas. Se realizó prueba de Chi cuadrado para analizar las variables categóricas. Se calculó el riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza 95%. Se determinó estadísticamente significativo  $P < 0.05$ . En este estudio afirmamos que no existe conflicto de interés o conflictos bioético

En Instituto Nacional de Perinatología en el periodo comprendido entre enero 2017 y enero 2020 se registró un número de 8599 nacimientos, de los cuales 160 pacientes presentaron proteinuria mayor o igual a 3 gramos/día. A partir de dichos casos, se obtuvieron los datos de las pacientes que presentaron proteinuria >3 gramos en

ausencia de trastorno hipertensivo del embarazo al momento del diagnóstico sin importar las comorbilidades. Dentro de dicha muestra poblacional, 73 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión.

Las características demográficas de las pacientes incluidas en el presente trabajo se muestran en la tabla 1. En adelante las pacientes se dividieron en dos grupos de estudio: aquellas con proteinuria de novo y aquellas con comorbilidades. El 43.8% de la población eran pacientes con proteinuria de novo, mientras que el 56.2% de ellas presentaban alguna comorbilidad, las más frecuentes son hipertensión arterial sistémica crónica (12.33%), diabetes 1 y 2 (9.59%) y enfermedad renal crónica (5.48%). Entre ambos grupos no existe diferencias ( $p>0.05$ ) entre la edad ni el índice de masa corporal.

Tabla 1. Características demográficas de los grupos poblacionales empleados

	Proteinuria de novo (n= 32)	Comorbilidades (n=41)
Edad (años)	26.66 ± 8.39	28.12 ± 5.61
IMC embarazo	27.39 ± 4.4	27.46 ± 6.68
DM1 (%)	-	4 (5.48%)
DM2 (%)	-	3 (4.11%)
HAS (%)	-	9 (12.33%)
ERC (%)	-	4 (5.48%)
LES/SAAF (%)	-	3 (4.11%)
DM +HAS (%)	-	5 (6.85%)
DM + ERC + HASC (%)	-	3 (4.11%)
HAS + LES/SAAF (%)	-	3 (4.11%)
HAS + ERC (%)	-	7 (9.59%)
Sin comorbilidades (%)	32 (43.8%)	-

Entre las pacientes con proteinuria de novo y aquellas con comorbilidades se observó una diferencia significativa ( $p=0.007$ ) en la edad gestacional de diagnóstico de la proteinuria >3 gramos a las 26.4 ± 7.2 SDG vs 22.1 ± 5.5 SDG respectivamente. Asimismo, no se observó una diferencia significativa ( $p=0.751$ ) en la proteinuria basal entre ambos grupos (8952 ± 6779.5mg/día vs 9454.8 ± 6645.1 mg/día) en el segundo trimestre de la gestación.

En la tabla 2 se muestran los resultados de laboratorio de ambos grupos de pacientes. A partir de ellos, se observó una diferencia significativa en los valores de hemoglobina ( $p=0.02$ ), creatinina ( $p=0.01$ ) y tasa de filtración glomerular ( $p= 0.009$ ) entre pacientes con proteinuria de novo y aquellas con comorbilidades.

Tabla 2: Resultados de laboratorio para ambos grupos de pacientes

	Proteinuria de novo (n=32)	Comorbilidades (n=41)	p
Proteinuria basal (mg/dL)	5625.9 ± 6954.0	8166.8+10381.9	0.238
Edad gestacional detección (semanas)	26.4 ± 7.2	22.1 ± 5.5	0.007
Proteinuria cercana resolución (mg/dL)	8952 ± 6779.5	9454.8 ± 6645.1	0.751
Edad gestacional proteinuria seguimiento (semanas)	33.2 ± 4.4	29.6 ± 6.1	0.01
Hemoglobina (gr/dL)	12.4 ± 1.67	11.46 ± 1.94	0.02
Creatinina (mg/dL)	0.86 ± 0.75	1.6 ± 1.52	0.01
Tasa de filtración glomerular (mL/min 1.73m <sup>2</sup> )	119.3 ± 20.39	102.7 ± 30.44	0.009
Colesterol (mg/dL)	285.85 ± 107.43	251.54 ± 65.29	0.118
Triglicéridos (mg/dL)	376.82 ± 235.86	320.78 ± 130.41	0.259
Albúmina (mg/dL)	2.67 ± 0.73	2.73 ± 0.56	0.387

Como se muestra en la tabla 3, existe una diferencia de una semana en la resolución del embarazo entre ambos grupos, sin embargo, sin diferencia significativa ( $p=0.125$ ). Dicho estimado fue de  $32.1 \pm 3.5$  y  $33.3 \pm 5.6$  para las pacientes con proteinuria de novo y aquellas con comorbilidades. Entre las pacientes con proteinuria de novo se observó proteinuria aislada >3 gramos en el 32% de los casos (10 de 32 pacientes) mientras que en el grupo con comorbilidades se observó dicha condición el 52% de los casos (21 de 41 pacientes). Dichas observaciones no presentan una diferencia significativa entre ambos grupos de datos ( $p=0.89$ ). Adicionalmente, se registró el número casos que presentaron preeclampsia sin datos de severidad (PSDS) dentro de ambos grupos, presentándose en el 28.12%(n=9) vs 12.2% (n=5) respectivamente ( $p=0.042$ ). Dentro de los grupos estudiados, se observó preeclampsia con datos de severidad (PCDS) presentándose en el 40.6% de las pacientes con proteinuria de novo



vs 36.59% de las pacientes con comorbilidades, por lo que no existe una diferencia significativa entre ambos grupos poblacionales ( $p=0.729$ ).

Aún más, se registró el tiempo de estancia en UCIA, siendo estos de  $0.71 \pm 2.05$  días y  $0.87 \pm 1.77$  días para las pacientes con proteinuria de novo y aquellas con comorbilidades respectivamente. Dichos tiempos de estancia en UCIA no difieren de forma significativa entre ambos grupos de datos ( $p=0.724$ ). Aunando a los datos registrados, se observó el desarrollo de trastornos hipertensivos en el 68% de las pacientes con proteinuria de novo, mientras que dicho porcentaje fue del 51% en aquellas con comorbilidades. A pesar de dichos porcentajes poblacionales, el ingreso a terapia intensiva fue mayor en las pacientes con comorbilidades representando el 39.02% de las embarazadas de dicho grupo y un 12.5% de las pacientes sin comorbilidades previas al embarazo; confirmando un RR 3.1 IC 95% (1.15-8.43) para el ingreso a terapia intensiva cuando la paciente presenta proteinuria mayor a 3 gramos y tiene comorbilidades ( $p=0.01$ ).

Tabla 3: Resultados maternos entre pacientes con proteinuria de novo y con comorbilidades

	proteinuria de novo (n= 32)	Comorbilidades (n=41)	p=
SDG resolución	32.1 $\pm$ 3.5	33.3 $\pm$ 5.6	0.125
Proteinuria aislada >3 g/día	10 (32%)	21 (52%)	0.89
PSDS %	9 (28.12%)	5 (12.20%)	0.042
PCDS %	13 (40.62%)	15 (36.59%)	0.729
Ingreso a UCIA%	4 (12.5%)	16 (39.02%)	0.01
Estancia en UCIA (días)	0.71 $\pm$ 2.05	0.87 $\pm$ 1.77	.724

\*PSDS preeclampsia sin datos de severidad. PCDS preeclampsia con datos de severidad, UCIA unidad de cuidados intensivos del adulto

Como se muestra en la tabla 3, no existe diferencia significativa ( $p= .125$ ) para las semanas de resolución del embarazo. Dicho estimado fue de  $32.1 \pm 3.5$  y  $33.3 \pm 5.6$  para las pacientes con proteinuria aislada y aquellas con comorbilidades. De igual

forma no existe diferencia significativa ( $p=0.58$ ) entre la proteinuria basal de las pacientes con proteinuria aislada ( $7.74 \pm 8.94$  g/día) y las pacientes que desarrollaron preeclampsia ( $6.54 \pm 9.23$ g/día). Así mismo no se encontró una diferencia en las semanas de gestación a las que se identificó la proteinuria basal ( $22.5 \pm 6.4$  SDG vs  $25.0 \pm 6.6$ SDG) ( $P=0.15$ ). En contraparte se identificó una diferencia significativa ( $P=0.007$ ) entre la edad gestacional al momento de diagnóstico de la preeclampsia en el grupo de trastornos hipertensivo, sin impacto ( $p=0.11$ ) en la semana de gestación a la resolución del embarazo ( $32.5 \pm 8.1$  SDG vs  $35.1 \pm 3.1$  SDG) para el grupo de proteinuria aislada y el de preeclampsia respectivamente.

El estado de salud materno previo al embarazo no muestra una relación estadísticamente significativa ( $p= 0.08$ ) entre pacientes con proteinuria de novo y con comorbilidades para la expresión de proteinuria basal mayor a tres gramos, siendo en las pacientes con proteinuria de novo mayor a tres gramos en el 59% de los casos y el 51% en las pacientes con comorbilidades. Sin embargo, en las proteínas urinarias cercanas a la resolución del embarazo se observa en ambos grupos un incremento significativo ( $p= 0.042$ ) de la proteinuria siendo mayor a tres gramos en el 84% de las pacientes con proteinuria de novo y 97% de las pacientes con comorbilidades.

Tabla 4 Comportamiento de la proteinuria

	Proteinuria de novo	Con comorbilidades	P
Proteinuria basal >3 gramos	19 (59%)	21(51%)	0.08
Proteinuria cercana a la resolución > 3 gramos	27(84%)	40 (97%)	0.04

En aquellas pacientes que iniciaron con proteinuria basal mayor a tres gramos y a la resolución del embarazo presentaron proteinuria menor a tres gramos, no se observó ningún caso de preeclampsia. Por otro lado, en aquellas pacientes que continuaron con proteinuria mayor a tres gramos, se desarrolló preeclampsia en un 60.9% ( $p=0.01$ ); con un riesgo relativo de trastornos hipertensivos del embarazo en presencia de proteinuria mayor a 3 gramos RR 2.55 IC 95% (1.90-3.43)

Tabla 5 Resultados neonatales

	Proteinuria de novo (n=32)		Comorbilidades (n=41)		p
	%	SDG	%	SDG	
Recién Nacido Vivo %	30 (94%)	35.2 ±3.5	38 (92.68%)	34.5 ± 3.3	0.86
Alojamiento conjunto	12 (38%)	37.4 ±1.3	13 (31.71%)	37.5 ±1.3	0.43
Terapia Intermedia Neonatal	16(50%)	35.1 ± 2.2	19 (46.34%)	34.2 ±1.6	0.45
Terapia Intensiva Neonatal	2 (6.4 %)	30	6 (14.63%)	28.5±2.1	0.90
Muerte Neonatal	1 (3.2%)	30	-	-	0.26
Óbito	2 (6.4%)	26.2±7.3	1 (2.44%)	23.0	0.10
Aborto	-	-	2 (4.88%)	14.0 ± 4.1	0.21

De manera general las pacientes con proteinuria mayor a tres gramos durante la gestación presentaron parto pretérmino en el 64% de los casos (n=47) de las cuales el 34% (n=16) presentaban restricción del crecimiento intrauterino. En contraste con los nacimientos a término donde se presentó un 4.2% (n=1) de restricción intrauterina (p=0.005).

En cuanto al peso bajo al nacer el 37.5% (n=9) de los recién nacidos a término tenían bajo peso (<2.5kg), mientras que en los recién nacidos pretérmino se presentó peso bajo en el 87.2% (n=41); con una diferencia significativa (p=0.00).

Los recién nacidos pretérmino de ambos grupos presentaron ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN) en el 84.1% (n=37) de los casos, mientras que los recién nacidos a término en el 20.8% (n=5), con diferencia significativa (p=0.00).; encontrando que los recién nacido pretérmino presentan un riesgo de ingreso a UCIN 19 veces mayor RR 20.08 IC 95% (5.6-71.8). de igual forma se analizó la necesidad de oxígeno suplementario.

Comparando las comorbilidades respiratorias de los recién nacidos podemos observar una diferencia significativa en la necesidad de surfactante en los recién nacidos de madres con comorbilidades 9.76%(n=4) y ausente en los recién nacidos de madres con proteinuria de novo(p=0.05). De igual forma encontrando una diferencia significativa en la necesidad de oxígeno suplementario en los recién nacidos de

madres con comorbilidades 48.78% (n=20) y los recién nacidos de madres con proteinuria de novo 30.3% (n=10) (p=0.05). Sin embargo, sin diferencia entre la necesidad de ventilación mecánica y asfixia neonatal entre ambos grupos.

Tabla 6. Comorbilidades respiratorias neonatales

	Proteinuria de novo (n= 32)		Comorbilidades (n=41)		
	%	días	%	Días	
Surfactante	-	-	4 (9.76%)	-	0.05
Ventilación mecánica	2 (6.06%)	14 ± 18.1	4 (9.76%)	28.75 ± 48.89	0.58
%					
Oxígeno suplementario	10 (30.30%)	10.9 ± 12.8	20 (48.78%)	44.7±35.05	0.05
Asfixia neonatal	1 (3.2%)	-	3 (7.31%)	-	0.43

#### Discusión:

El objetivo de este trabajo ha sido determinar si la presencia de proteinuria de novo durante el embarazo constituye un factor de mal pronóstico para desenlaces perinatales adversos y si existe una diferencia entre desarrollar proteinuria en el embarazo y aquellas pacientes con proteinuria preexistente por alguna comorbilidad. Existe un pequeño grupo de pacientes en las que se realizó intervención médica donde en una de estas pacientes se logró remisión de la proteinuria.

Históricamente se ha considerado que los niveles de proteinuria se relacionan con resultados perinatales adversos, probablemente debido a la aparición de preeclampsia. E incluso en el contexto de una paciente con preeclampsia a principios del 2000 la cuantificación de proteinuria se consideraba como un criterio de severidad, indicándose la resolución del embarazo cuando esta supera los 2 gr en recolección de 24 horas. Fue en 2010 que se determinó que el grado de proteinuria no debería ser usado como indicador para la resolución del embarazo ya que los resultados perinatales no correlacionan con el grado de proteinuria. <sup>(3)</sup>

Como se puede apreciar en la tabla 1, que describe los datos demográficos de ambos grupos de estudiados, sin diferencia entre IMC y edad entre ambos grupos.

En la tabla 2 existe una diferencia en los resultados de laboratorio entre ambos grupos, esto es debido a que las pacientes con comorbilidades presentan alteraciones en la

hemoglobina, creatinina y depuración de creatinina; sin diferencia significativa para colesterol, triglicéridos y albúmina. Estas diferencias podrían ser secundarias a las comorbilidades presentadas por el segundo grupo de pacientes.

Como podemos observar en la tabla 3 no existe diferencia significativa ( $p= .125$ ) para las semanas de resolución del embarazo; sin embargo, en ambos grupos el nacimiento fue pretérmino  $32.1 \pm 3.5$  para las pacientes con proteinuria de novo y  $33.3 \pm 5.6$  para las pacientes con comorbilidades. Además, aquellas pacientes cuya proteinuria basal al momento de diagnóstico fue mayor a 3 gramos y persistió hasta la resolución del embarazo desarrollaron preeclampsia en un 60.91% ( $p=0.01$ ) con un riesgo RR 2.55 IC 95% (1.90-3.43), incrementando así el riesgo de parto pretérmino.

A nivel mundial se habla de una incidencia de preeclampsia del 2-8% de los embarazos <sup>(2)</sup>. Representado esta una de las principales causas de muerte materna causando el 26% de las muertes maternas en América Latina. En la población de este estudio se observó una incidencia de preeclampsia del 68.7% en pacientes con proteinuria de novo y del 48.7% en las pacientes con comorbilidades lo cual puede sugerir que es peor desarrollar proteinuria de novo, que tenerla de manera pregestacional. Las pacientes con proteinuria de novo presentaron una mayor incidencia de preeclampsia sin datos de severidad 28.12% ( $n=9$ ) mientras que las pacientes con comorbilidades 12.2% ( $n=5$ ). En ambos grupos la incidencia es mucho más elevada de la esperada en la población general; esta misma puede ser secundaria a la proteinuria > 3 gramos presentada por estas pacientes ya que diversos autores han descrito una incidencia del 33- 60% en pacientes con proteinuria aislada con progresión a preeclampsia (1,3,6,7,18).

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado de enero 2012 a enero 2014 en el hospital Sultán Kanuni Suleyman de Turquía por Ali Ekis et l. reporta que el 47.1% de las pacientes con proteinuria aislada tomando un punto de corte de 500mg/24horas tuvieron un nacimiento antes de las 37 semanas de embarazo <sup>(1)</sup>, muy por arriba de la tasa de prematurez reportada a nivel mundial la cual se reporta del 12% de los embarazos. <sup>(19)</sup> De manera similar en nuestra población se observó una mayor incidencia de parto pretérmino, siendo del 59.37% ( $n=19$ ) en las pacientes con proteinuria de novo y del 73.17%( $n=30$ ) de las pacientes con comorbilidades. Con los

resultados obtenidos en el presente estudio podemos observar que en cuanto a los resultados perinatales no hay diferencia significativa en las semanas de resolución del embarazo ( $p= 0.11$ ) el 68% de las mujeres con comorbilidades y 69% de las mujeres con proteinuria de novo, presentaron parto pretérmino.

En el 15.62% ( $n=5$ ) de las pacientes, el parto pretérmino no tuvo asociación con la presencia de estados hipertensivos del embarazo en la población con proteinuria aislada, mientras que en la población con comorbilidades fue el 36.58% ( $n=15$ ). Sin embargo, no se logró demostrar una asociación entre la proteinuria basal con el parto pretérmino ( $p=0.89$ ) y la proteinuria previa a la resolución con parto pretérmino ( $p=0.075$ ). Llama la atención la prematurez de los recién nacidos de manera independiente de la presencia de trastornos hipertensivos del embarazo y de las comorbilidades. Esto incrementa el ingreso a UCIN y su estancia hospitalaria, así como la necesidad de ventilación mecánica y oxígeno suplementario, incrementado la morbilidad de estos recién nacidos.

En el estudio publicado por William Stettler et al, reportan una tasa de recién nacido vivo del 93% en pacientes con proteinuria significativa <sup>(18)</sup>, tasa muy similar a la obtenida en este estudio 94% para las pacientes con proteinuria de novo y 92.68% para las pacientes con comorbilidades ( $p=0.86$ ). Y una tasa de aborto del 7%

En nuestro estudio se pudo observar que el 38% ( $n=12$ ) de los recién nacidos de madre con proteinuria de novo y el 31.7% ( $n=13$ ) de los recién nacidos de madres con comorbilidades ingresan a alojamiento conjunto ( $p=0.43$ ) a pesar de la prematurez. Sin embargo, el 56.4 % ( $n=18$ ) de los recién nacido vivo con proteinuria de novo y el 60% ( $n=20$ ) con proteinuria asociada a comorbilidades tuvieron un ingreso a UCIN

En los resultados maternos podemos encontrar una asociación entre la proteinuria mayor a 3 gramos/día y el desarrollo de preeclampsia sin datos de severidad ( $p=0.042$ ), siendo esta mayor en las pacientes con proteinuria de novo (28.12%) que en las pacientes con comorbilidades (12.2%). Contradictoriamente podemos observar que a pesar de que las pacientes con comorbilidades presentaron menor incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo tuvieron un mayor ingreso a unidad de cuidados

intensivos. ( $p=0.01$ ) ingresando el 39.02% de las pacientes con comorbilidades y solo el 12.5% de las pacientes con proteinuria de novo.

Se desconoce la asociación entre el grado de proteinuria y su relación con resultados perinatales adversos; debido a que el Instituto Nacional de Perinatología es un centro especializado en embarazo de alto riesgo, quisimos describir el comportamiento de proteinurias cercanas al síndrome nefrótico y su asociación o no con desenlaces adversos. Además, existe un pequeño grupo de mujeres sanas y sin proteinuria, que durante el embarazo desarrollan proteinuria asociada o no a preeclampsia. La identificación de esta proteinuria de Novo, así como la intervención de un equipo interdisciplinario reduce los resultados perinatales adversos.

Con este estudio podemos ver que los resultados maternos se encuentran relacionados con la proteinuria en el embarazo, no así los resultados neonatales. Esto cobra importancia ya que 57.5%( $n=42$ ) de la población estudiada progresó a preeclampsia, aumentando el riesgo cardiovascular futuro de las madres. Además de que presentaron ingreso a UCIA en el 27.3% de las pacientes, representando un gasto hospitalario mayor para las pacientes.

#### Conclusiones:

Las pacientes con proteinuria aislada en el embarazo son un grupo poco estudiado, ya que de manera general se considera mientras el embarazo curse en ausencia de daño renal e hipertensión los resultados perinatales se esperan favorables. Sin embargo, podemos ver que las pacientes que presentan proteinuria de novo en el embarazo presentan un mayor riesgo de desenlaces adversos, es decir, es peor desarrollar proteinuria de novo, que embarazarse con proteinuria por lo que requieren un seguimiento más estrecho ya que los trastornos hipertensivos del embarazo incrementan el riesgo cardiovascular a pesar del regreso a la normalidad de la presión y del retorno de la función renal. Se deben realizar esfuerzos para aumentar el seguimiento postparto de las pacientes e identificar los factores de riesgo.

Toda paciente con proteinuria en el embarazo, en ausencia de hipertensión debe ser valorada por un equipo interdisciplinario que incluya al área médica para consensar el

plan diagnóstico terapéutico de este grupo de mujeres con el fin de mejorar los resultados perinatales y disminuir el riesgo de deterioro de la función renal.

Es importante brindar a las pacientes con proteinuria aislada adecuada consejería sobre el riesgo que tienen de progresar a preeclampsia.



## Bibliografia:

- 1.- Ekiz, A., Kaya, B., Polat, (2015). The outcome of pregnancy with new onset proteinuria without hypertension retrospective observational study *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*
- 2.- ACOG Practice Bulletin gestational hypertension and preeclampsia, *Obstet Gynecol.* 2019 Jan;133(1)e1-e25.
- 3.- Guida, J. P., Parpinelli, M. A., Surita, F. G., & Costa, M. L. (2018). The impact of proteinuria on maternal and perinatal outcomes among women with pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.*
- 4.- Cote AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. (2008) The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:625. e1–6.
- 5.- Lindheimer, M. D., & Kanter, D. (2010). Interpreting Abnormal Proteinuria in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 115(2, Part 1), 365–375
- 6.- Akaishi R, Yamada T, Morikawa M, et al. (2014) Clinical features of isolated gestational proteinuria progressing to preeclampsia: retrospective observational study. *BMJ Open* 2014;4: e004870
- 7.- Morikawa, M., Yamada, T., Yamada, T., Cho, K., Yamada, H., Sakuragi, N., & Minakami, H. (2008). Pregnancy outcome of women who developed proteinuria in the absence of hypertension after mid-gestation *J. Perinat. Med.* 36 (2008) 419–424
- 8.- Bar j, Hod M, Erman A, et al. (1996) Microalbuminuria as an early predictor of hypertensive complications in pregnant women at risk. *Am J Kid Dis* 1996; 28:220-225
- 9.- Gordon M, Landon MB, Samuels P, et al. (1996) Perinatal outcome and long-term follow-up associated with modern management of diabetic nephropathy. *Obstet Gynecol* 1996;87: 401-409

- 10.- Morikawa, M., Yamada, T., & Minakami, H. (2009). Outcome of pregnancy in patients with isolated proteinuria. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 21(6), 491–495
11. Bramham K, Seed PT, Lightstone L, Nelson Piercy C, Gill C, Webster P, et al. (2016) Diagnostic and predictive biomarkers for pre-eclampsia in patients with established hypertension and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016;89(4):874–85.
- 12.- . Rolfo A, Attini R, Tavassoli E, Vigotti Neve F, Nigra M, Cicilano M, et al. (2015) Is It Possible to Differentiate Chronic Kidney Disease and Preeclampsia by means of New and Old Biomarkers? A Prospective Study. *Dis Markers.* 2015;2015
- 13.- Wiles, Kate et al. (2019) Diagnostic Indicators of Superimposed Preeclampsia in Women With CKD. *Kidney International Reports*, Volume 4, Issue 6, 842 – 853
- 14.- , Sibai BM. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine (2011) Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Sep;205(3):191-8
- 15.- Hladunewich, M. A., Melamad, N., & Bramham, K. (2016). Pregnancy across the spectrum of chronic kidney disease. *Kidney International*, 89(5), 995–1007.
- 16.- ACOG Practice Bulletin No. 203. Chronic hypertension in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2019;133: e26–50.
- 17.- Côté, A. M., & Sauvé, N. (2011). The management challenges of non-preeclampsia-related nephrotic syndrome in pregnancy. *Obstetric medicine*, 4(4), 133–139.
- 18.- William Stettler, R., & Cunningham, F. G. (1992). Natural history of chronic proteinuria complicating pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*,
- 19.- ACOG Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor, *Obstetrics & Gynecology*: 2016, October 128(4); e155-e164