

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas,
Odontológicas y de la Salud.
Facultad de Medicina.
División de Estudios de Posgrado.

Instituto Mexicano del Seguro Social.
Unidad Médica de Alta Especialidad.
Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4
“Luis Castelazo Ayala”

*Excreción urinaria de IgM como predictor de
eventos maternos y perinatales adversos en
pacientes embarazadas con Enfermedad Renal
Crónica.*

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
Maestro en Ciencias Médicas.

P r e s e n t a:

Carlos José Molina Pérez.

Tutor:
Doctor Alfredo Leños Miranda.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE DE 2017.



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.

Agradecimientos.

Nunca voy a poder dar las gracias suficientes al Dr. Alfredo Leños Miranda por jamás dejarme solo y porque cuando me he sentido perdido, me ha ayudado a retomar el camino. Gracias por ser mi mentor en este largo camino, que no ha sido fácil, pero la experiencia que gané es invaluable. Gracias por todo este tiempo trabajando juntos, por todo el tiempo brindado, por todo el apoyo y la comprensión.

Gracias a mi esposa Lupita quien me acompaña en el camino a la felicidad y quien con el ejemplo me enseña que todo se puede lograr. Eres mi apoyo incondicional y sé que contigo siempre podré contar. Eres lo mejor que me pudo pasar.

Agradezco a mi hijo Carlos Eduardo a quien tengo tanto para agradecer y tan poco para brindar, pero toma mi amor como prueba de mi filial afecto, es lo mejor que tengo y lo mejor que podrás recibir.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social, gracias sinceras por la oportunidad que se me ha otorgado. No fallaré a la empresa que tantas satisfacciones me ha brindado.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, esta es una oportunidad que me llena de satisfacción y alegría, mis agradecimientos sinceros por la educación que he recibido.

A la Doctora Inova quien me enseñó que cuando el trabajo en equipo se lleva bien, es como una máquina bien aceiteada, marcha, pero siempre necesita trabajo para andar.

Incondicional es una palabra fácil de decir, pero un ser incondicional no se encuentra fácilmente. Yo tengo la fortuna de contar con mis hermanos Daniel, Edmundo e Isaac quienes han sido un gran apoyo y un ejemplo que seguir en sus éxitos y virtudes.

Agradezco a mi padre Edmundo y a mi madre Eugenia, por su apoyo y amor filial, por sus palabras de aliento, ustedes me han inspirado a conseguir muchas metas que, sin su compañía, dudo hubiera podido alcanzar. Gracias Papá y Mamá por ser clave en mi vida

Gracias a todos los Doctores que compartieron conmigo su conocimiento en el aula y a las pacientes que participaron en el estudio y nos permitieron ser testigos de la evolución de su embarazo.

Dedicatoria.

Este trabajo se lo dedico a mi padre Edmundo, como un recuerdo póstumo, a mi preciosa abuelita Josefina quien fue un ejemplo de nobleza y paciencia, a mi hijo Carlos Eduardo quien es mi mayor felicidad en este mundo, a mi esposa Lupita quien es amor de mi vida, a mi madre Eugenia quien es un ejemplo de optimismo y alegría, a mis hermanos Daniel, Edmundo e Isaac quienes son los pilares de mi fortaleza y a sus hijos quienes son la esperanza de un mejor futuro.

Ustedes son lo más importante que tengo y sin ustedes no sería feliz.

Firmas.



Carlos José Molina Pérez.

Alumno.
Médico Cirujano.
Especialista en Ginecología y Obstetricia.



Dr. Alfredo Leños Miranda

Tutor.
*Doctor en Ciencias Médicas / Investigador Titular B/ SNI II.
Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva.
IMSS/UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala".*



Dr. Fabio Abdel Salamanca Gómez.

*Responsable de la Entidad Académica.
Coordinación de Investigación en Salud.
Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Instituto Mexicano del Seguro Social*

CIUDAD DE MEXICO, DICIEMBRE DE 2017

Contenido

Agradecimientos.....	1
Dedicatoria.....	2
Firmas.....	3
Contenido.....	4
Resumen.....	8
Objetivo.....	8
Pacientes y Métodos.....	8
Resultados.....	8
Conclusiones.....	9
Palabras Clave.....	9
Antecedentes Científicos.....	10
La Enfermedad Renal Crónica.....	10
La ERC en el Embarazo.....	11
Cuantificación de proteínas en el embarazo.....	14
La proteinuria como un marcador pronóstico de la ERC.....	15
Planteamiento del problema.....	20
Pregunta de investigación.....	20
Hipótesis.....	20
Objetivos.....	21
Objetivo General.....	21
Objetivos específicos.....	21
Diseño y tipo de estudio.....	21

Características del estudio.....	21
Variables.....	22
Variable independiente: Excreción urinaria de IgM.....	22
Variable dependiente: Resultado Perinatal Adverso Combinado (RPA).....	23
Variables confusoras:.....	27
Variables descriptoras:.....	29
Métodos.....	35
Universo de trabajo.....	35
Criterios de selección:.....	36
Descripción General del Estudio.....	37
Análisis estadístico.....	38
Análisis exploratorio.....	38
Análisis descriptivo.....	38
Análisis inferencial.....	38
Análisis de la confusión a través de un modelo regresión logística multivariada.....	39
Tamaño de la muestra (49).....	39
Aspectos Éticos.....	40
Riesgo del estudio.....	40
Apego a las normas éticas.....	40
Consentimiento informado.....	40
Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y para la sociedad.....	40
Balance riesgo/beneficio.....	41
Confidencialidad.....	41
Obtención del consentimiento informado.....	41

Selección de participantes.....	41
Beneficios al final del estudio.....	42
Recursos, financiamiento y factibilidad.....	43
Recursos humanos.....	43
Recursos materiales y de infraestructura:.....	43
Financiamiento.....	43
Resultados.....	44
Descripción general de la población de estudio.....	44
Relación entre la excreción urinaria de IgM y otras variables con los eventos adversos del embarazo.....	44
Evento adverso - preeclampsia.....	45
Excreción urinaria de IgM, proteinuria, y del estadio renal y el riesgo de eventos adversos del embarazo.....	48
Caracterización de las mujeres con ERC con alta excreción urinaria de IgM.....	52
Discusión.....	54
Bibliografía.....	60
Anexo 1. Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación....	65
Anexo 2. Técnica de ELISA para determinar IgM humana (usando reactivos de American Qualex)	67
1. Sensibilización de la placa.....	67
2. Bloqueo de la placa con 300 µl de PBS-T/Leche al 5%.....	68
3. Construcción de la curva de calibración de la placa.....	68
5. Colocación del segundo anticuerpo.....	69
Anexo 3. Hoja de recolección de datos.....	71
Anexo 4. Manual de Procedimientos.....	73

Unidades participantes	73
Reclutamiento de los sujetos de investigación.....	74
Elegibilidad:	74
Manejo habitual:.....	74
Visitas en relación con el protocolo de investigación.....	75
Almacenamiento de las muestras:	75
Determinación de la variable de resultado. (Resultado Perinatal Adverso).....	76
En cada cita subsecuente se realiza (Duración 20 min):	76
Control de calidad:	77
Anexo 5. Metas y productos entregables:	78
Difusión de los resultados.....	78

Resumen.

Objetivo.

Las mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica (ERC) están en alto riesgo de presentar eventos adversos del embarazo, incluso en etapas tempranas de la enfermedad. Tanto en hombres como en mujeres sin embarazo con ERC, el incremento en la excreción urinaria de la inmunoglobulina M (IgM) está asociada a la progresión de la ERC y a una mayor mortalidad cardiovascular. El objetivo del presente trabajo fue determinar la asociación entre la excreción urinaria de IgM y el riesgo de eventos adversos del embarazo en pacientes embarazadas con ERC.

Pacientes y Métodos.

Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de mujeres con ERC con embarazo único. El estudio incluyó a 90 mujeres con ERC quienes eventualmente presentaron uno o más eventos adversos del embarazo (incluyendo preeclampsia en 66 casos, infante pequeño para la edad gestacional (IPEG) y/o restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) en 61 casos, muerte perinatal en 21 casos, aborto en 6 casos, y parto pretérmino, ruptura prematura de membranas y estado fetal no alentador en dos casos de cada uno de estos eventos) y 77 mujeres con ERC que no desarrollaron eventos adversos del embarazo. La excreción urinaria de IgM en 24 horas. se determinó mediante un ensayo inmuno-enzimático al reclutamiento de las pacientes.

Resultados.

El riesgo para un evento adverso del embarazo combinado y de desarrollar preeclampsia fue mayor entre las mujeres cuyas concentraciones de IgM o proteinuria en 24 horas. cayeron en el cuartil más alto o se encontraron en el estadio 4–5 de la ERC ($RM \geq 2.9$), comparado a los cuartiles más bajos o a los estadios más tempranos de la ERC. La excreción urinaria de IgM fue más marcadamente asociada al riesgo de un evento adverso del embarazo combinado y específico (incluyendo preeclampsia, tener un IPEG y/o RCIU, y parto antes de las 34 semanas de gestación [$RM \geq 6.1$]) que la proteinuria en 24 horas. o el estadio de la ERC por separado. Las mujeres embarazadas con ERC con concentraciones urinarias de IgM en el cuartil más alto tuvieron significativamente mayor frecuencia de eventos adversos del embarazo (combinado, preeclampsia, parto antes de las 34 semanas de gestación o de tener un IPEG y/o RCIU), una depuración de creatinina significativamente menor, mientras que la concentración sérica de creatinina y la proteinuria en 24 horas. fueron significativamente mayores ($p \leq 0.002$), en comparación a los primeros 3 cuartiles.

Conclusiones.

Nuestros resultados demuestran por primera vez que la excreción urinaria de IgM al momento de la evaluación inicial está marcadamente asociada a la ocurrencia de un evento adverso del embarazo combinado y específico en mujeres con ERC. Además, la excreción urinaria de IgM parece ser un mejor biomarcador que los factores de riesgo clásicos, tales como el estadio de la ERC y la proteinuria. La concentración urinaria de IgM es útil para estratificar el riesgo de eventos adversos del embarazo en pacientes con ERC, incluso en etapas tempranas de la enfermedad renal.

Palabras Clave.

Embarazo, Enfermedad Renal Crónica, Biomarcadores, Excreción urinaria de IgM, Predicción, Resultado Perinatal Adverso.

Antecedentes Científicos.

La Enfermedad Renal Crónica.

La ERC es un término general para una serie heterogénea de trastornos que afectan la función renal. La enfermedad y el manejo son clasificados de acuerdo con las fases de severidad de la enfermedad, que se evalúan a través de la tasa de filtración glomerular (TFG), la proteinuria y el diagnóstico clínico (1,2)

La definición y clasificación de la ERC se basa en el valor de la TFG y la presencia de daño renal sin considerar la causa de la enfermedad. El criterio para definir la ERC es tener una TFG inferior a 60 ml/min/1.73 m² durante más de 3 meses con o sin evidencia de daño renal, o presentar evidencia de daño renal durante un periodo superior a 3 meses (definido por la existencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón demostrada con alteraciones histológicas en la biopsia renal o por la evidencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o anormalidades mediante la detección con técnicas de imagen) con o sin descenso de la TFG(1–3).

La combinación de ambos criterios es la base para la clasificación y plan de acción de la ERC (Tabla 1). Las guías de manejo se en las etapas más tempranas de la enfermedad, cuando los signos de daño renal están presentes y son persistentes aunque la función renal pudiera aun estar en rangos normales (1,2)

Las causas más frecuentes de ERC son: enfermedad quística (18%), agenesia renal y alteraciones anatómicas del riñón y uréter (14%), síndrome nefrótico (13%) y la nefropatía diabética (7%) según Fink y sus colaboradores (4).

Tabla 1. Clasificación y plan de acción de la enfermedad renal crónica (ERC) según la *Kidney Disease Outcome Quality Initiative of the National Kidney Foundation (K/DOQI)*.

Estadio	Descripción	TFG (ml/min/1.73 m ²)	Detección, evaluación y manejo.
1	Daño renal con TFG normal o incrementada.	>90	Diagnóstico y tratamiento. Tratamiento de condiciones coexistentes. Disminuir la progresión. Reducir riesgos de enfermedad cardiovascular
2	Daño renal con disminución leve de la TFG	60–89	Estimación de la progresión.
3	Daño renal con disminución moderada de la TFG	30–59	Evaluación y tratamiento de las complicaciones.
4	Daño renal con disminución severa de la TFG	15–29	Enviar al nefrólogo y considerar terapia de reemplazo de la función renal.
5	Insuficiencia renal	<15	Reemplazo de la función renal.

TFG: Tasa de filtración glomerular. *Am J Kidney Dis*, 2002; 39 [Suppl 1]: S1–S266).

La ERC en el Embarazo.

El embarazo en mujeres con ERC es considerado como de alto riesgo. Los resultados maternos y fetales están relacionados con el nivel inicial de la disfunción renal y la proteinuria, más que a la enfermedad subyacente específica(2,5–8). Con respecto a los resultados fetales, sin embargo, puede haber diferencia entre la disfunción renal resultante de la enfermedad renal primaria y en la que la afectación renal es parte de una enfermedad sistémica (9).

La prevalencia de la ERC en el embarazo es baja, ya que es una entidad poco frecuente. En algunos artículos se estima que entre el 3–4% de todas las mujeres en edad reproductiva (20 a 39 años) se encuentran afectadas en algún grado por la ERC (5). En población norteamericana se ha reportado que la prevalencia en mujeres embarazadas esta entre el 0.03% y el 0.12% (8,9). Desafortunadamente en México la prevalencia es desconocida.

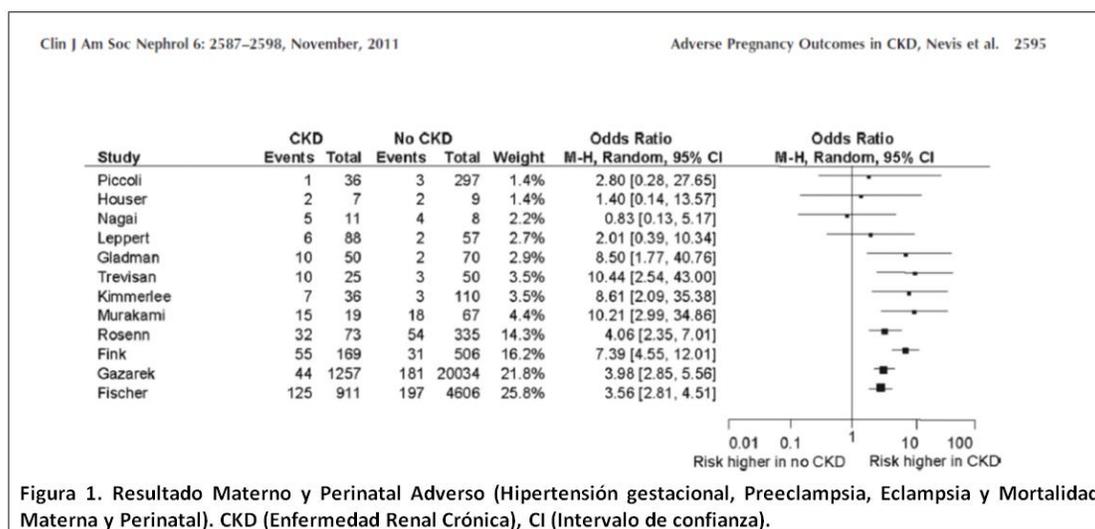
Las etapas I y II afectan a 3 de cada 100 mujeres en edad fértil. Las etapas III-V afectan a una de cada 150 mujeres en edad fértil. Los embarazos viables son menos frecuentes en las etapas más avanzadas de la ERC debido a la reducción de la fertilidad y una mayor frecuencia de abortos (5,10)

En general la presencia de la ERC en el embarazo aumenta el riesgo de presentar complicaciones tanto en la madre como en su hijo, y también el embarazo puede influenciar negativamente la función renal en estas estas pacientes. Las complicaciones comúnmente relacionadas al embarazo en mujeres con enfermedad renal crónica son: la hipertensión asociada con el embarazo, el empeoramiento de la función renal con disfunción permanente, el parto pretérmino, el bajo peso al nacer y la restricción del crecimiento intrauterino (11). Las mujeres que presentan complicaciones graves del embarazo como la preeclampsia pueden tener asociado un daño renal subyacente y hacerse evidente en la gestación (12).

Finck y colaboradores han reportado que las mujeres con enfermedad renal tienen mayor riesgo de presentar preeclampsia (RM = 7.2), trabajo de parto prematuro (RM = 7.9), así como también los hijos de estas mujeres tienen mayor riesgo de ser pequeños para la edad gestacional (RM = 5.3), pretérmino (RM = 6.1), y tener una calificación de Apgar a los 5 minutos menor de 7 (RM = 3.9) (4).

Asimismo, Piccoli y colaboradores reportan que las mujeres con ERC tienen más complicaciones en comparación a las mujeres con embarazos sin enfermedades subyacentes: parto prematuro (44% frente al 5%), cesárea (44% frente a 25%), y la necesidad de cuidados intensivos neonatales (26% frente a 1%) y que las diferencias fueron altamente significativas desde la etapa I ERC (13).

En una revisión sistemática en donde se analizan doce estudios observacionales se evaluaron los resultados maternos adversos incluyendo la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo en todas sus modalidades, el deterioro de la función renal y la mortalidad materna. La mayoría de esos estudios demostraron que las mujeres con ERC tienen al menos el doble de riesgo de presentar complicaciones maternas en comparación con mujeres sin ERC (14). En esta revisión se reportaron 312 eventos adversos en 2 682 embarazos en mujeres con ERC (promedio ponderado 11,5%) en comparación con 500 eventos en 26 149 embarazos en mujeres sin enfermedad renal crónica (promedio ponderado del 2%) (Figura 1).



Los hijos de las mujeres con ERC también tienen complicaciones importantes como son los nacimientos antes de las 37 semanas de amenorrea, infantes pequeños para la edad gestacional (peso menor al percentil 10 para la edad gestacional), restricción del crecimiento intrauterino (peso menor de percentil 3 para la edad gestacional) y muerte perinatal. En comparación con las mujeres sanas, el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino en mujeres con ERC es cinco veces mayor en las mujeres con ERC y el riesgo de un peso pequeño para la edad gestacional es al menos tres veces mayor. Asimismo, el riesgo de mortalidad neonatal fue cinco veces y el riesgo de muerte fetal fue nueve veces mayor en un estudio. El riesgo de bajo peso al nacer (peso < 2.500 gramos) fue al menos cinco veces más alta en uno de esos estudios (15–17).

El resultado fetal y la función renal materna a largo plazo pueden verse seriamente amenazadas por el embarazo en mujeres con insuficiencia moderada o grave de la función renal, por lo que se ha inferido que el factor que más influye en el pronóstico fetal y materno es el grado de deterioro de la función renal al momento de la concepción (12).

La ERC es clínica y bioquímicamente silenciosa hasta que el deterioro en la función renal está avanzado. Los síntomas son inusuales hasta que la tasa de filtración glomerular es menor de 25% de lo normal y más del 50% de la función renal se puede perder antes de que la creatinina sérica aumente por encima de 1.3 mg/dl. Las mujeres que se embarazan con valores de creatinina sérica por encima de 1.4 mg/dl tienen un aumento del riesgo de disminución acelerada de la función renal y de un resultado perinatal adverso (16). El daño en la función renal es más importante que el tipo de enfermedad renal en la predicción de los resultados del embarazo (10).

El riesgo de muerte fetal y del deterioro acelerado de la función renal materna es mayor cuando la TFG al momento de la concepción es inferior a 30 ml/ min/1.73 m². Las características clínicas, en particular hipertensión no controlada, la proteinuria intensa (> 1 g/24 h) también tienen un efecto negativo independiente en el resultado perinatal. (18)

Entre peor sea la función renal antes del embarazo, es mayor el riesgo de presentar deterioro de la función renal durante el mismo. Una TFG < 40 ml/min/1.73m² y una proteinuria >1 g/d antes de la concepción se asocian con un mayor riesgo para requerir en menor tiempo tratamiento sustitutivo de la función renal (diálisis) y también con la reducción de la TFG a la mitad de su valor basal (HR= 5.2), además de que los hijos de estas mujeres tienen un mayor riesgo de tener bajo peso al nacer (HR = 5.1). Las mujeres que presentan complicaciones graves del embarazo como la preeclampsia pueden tener asociado un daño renal subyacente y hacerse evidente en la gestación (12).

En la ERC, la proteinuria mayor a 1 gr/24 horas se correlacionaron con mayor necesidad de cuidados intensivos (RR = 7.24, IC95% 2.30–22.79) y la hipertensión con la ocurrencia de un parto prematuro y cesárea (RR = 5.70, IC95% 1.69–19.24) (13,16,19).

Tabla 2. Deterioro de la función renal y la frecuencia de desarrollo de eventos adversos y fetales.

Deterioro de la función renal.	Empeoramiento o desarrollo de:					↓ Función renal				
	RCIU	PPT	MP	NV	PE	Hipertensión	Proteinuria	Anemia	Reversible	Irreversible
Leve	24	20	9	95	11	23	50	NR	16	<6
Moderada	35	36–61	7	92	42	30–56	29	73	10	20
Severa	43–57	73–86	36	NR	86	NR	NR	100	NR	>50

Deterioro de la función renal: Leve (creatinina sérica <1.4 mg/dL), Moderada (creatinina sérica de 1.4 a 2.4 – 2.8 mg/dL) y Severa (creatinina sérica >2.4 – 2.8 mg/dL). RCIU=Restricción del crecimiento intrauterino. PPT=Parto pretérmino. MP= Mortalidad perinatal. NV=Nacidos vivos. PE=Preeclampsia. NR=No reportado. *Am J Perinatal* 2008; 25: 385–398.

Cuantificación de proteínas en el embarazo.

La cuantificación de proteínas en orina de 24 horas durante el embarazo está indicada en al menos dos situaciones clínicas. La primera para monitorear la proteinuria en mujeres con enfermedad renal y proteinuria preexistente y la segunda indicación importante es para establecer el diagnóstico de preeclampsia en una mujer con hipertensión inducida por el embarazo (20,21). Las mujeres embarazadas con proteinuria en rango nefrótico muestran un incremento en el riesgo de aborto espontáneo, parto pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino. En las mujeres con ERC, la presencia tanto de una TFG menor de 40 ml/min/1.73 m² y proteinuria superior a 1 g/día antes de la concepción predice un resultado adverso del embarazo (22).

El incremento súbito y/o masivo de la proteinuria en una mujer con ERC independientemente de la presencia de hipertensión arterial debe de poner en alerta al obstetra para diagnosticar o descartar oportunamente la presencia de preeclampsia sobreagregada (20,21).

La excreción urinaria de proteínas aumenta con la edad gestacional durante el embarazo normal, pero los cambios no son significativos. La excreción de proteínas se asocia con la gravedad de las enfermedades que complican el embarazo y que las concentraciones de IgG, IgA e IgM se reducen significativamente en el segundo y tercer trimestre. La concentración sérica de las inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) disminuyen durante el segundo trimestre, sin embargo, estas variaciones no son significativas, en particular la concentración sérica de IgM que es constante durante el embarazo (.

Tanto en mujeres con proteinuria preexistente al embarazo por ERC (causadas por glomerulopatías primarias o secundarias debidas a lupus eritematoso sistémico, nefropatía diabética, o ser portadora de trasplante renal, entre otras) como en aquellas con proteinuria gestacional, la presencia de proteinuria moderada o su aumento durante el embarazo en ausencia de hipertensión se ha asociado a un resultado perinatal adverso cuando se comparan con las mujeres que no presentan proteinuria o presentan oscilaciones mínimas.

En el embarazo normal las proteínas como la albumina (radio de 3.6 nm y 67 KDa) pueden estar presentes en la orina en concentraciones mínimas, pero nunca las moléculas de gran tamaño como la IgM (radio de 12 nm y 950 KDa) debido a que el glómulo es capaz de seleccionar el paso de moléculas a través de los poros por su carga y su tamaño (23,24).

Los riñones presentan muchos cambios hemodinámicos, tubulares y endocrinológicos importantes durante el embarazo. En las etapas iniciales de la gestación se incrementa el flujo sanguíneo renal y esto hace que se incremente la TFG más del 50%. Esta hiperfiltración glomerular se acompaña de

un descenso en las concentraciones séricas de creatinina y urea, de tal forma que los valores considerados normales en las mujeres no embarazadas se consideran anormales en las mujeres embarazadas. Los riñones son de mayor dimensión medidos por medio del ultrasonido y combinados con la dilatación de la pelvis renal y de los uréteres asemejan un patrón obstructivo del flujo urinario. Se presenta un decremento de 5-10 g/l en la albumina plasmática, un aumento en el colesterol sérico y edema hacia el final del embarazo normal, muchas veces simulando síndrome nefrótico (5).

Las mujeres con ERC presentan mayor dificultad para realizar las adaptaciones maternas necesarias para un embarazo sano. El incremento en la TFG es menor que en las mujeres sanas y por lo general es ausente cuando la creatinina sérica es mayor de 2.2 mg/dl. Si se desarrolla preeclampsia, la función renal se deteriora más por la adición de esta patología y por lo tanto se reduce el flujo sanguíneo renal (5).

La proteinuria como un marcador pronóstico de la ERC.

La proteinuria es consecuencia de dos mecanismos, el primero es el paso anormal de proteínas a través del glomérulo debido a un aumento de la permeabilidad de la pared capilar glomerular y el segundo es por la reabsorción deteriorada por las células epiteliales de los túbulos proximales (25).

En las diversas enfermedades glomerulares, la gravedad de la alteración en la integridad estructural de la pared capilar glomerular se correlaciona con la presencia de defectos "grandes poros o cortos circuitos no selectivos", que permiten el paso de moléculas de alto peso molecular a la luz tubular que en condiciones normales esta barrera es normalmente impermeable (26).

Los cambios en la carga de tales proteínas en el lumen tubular conducen a la saturación del mecanismo de reabsorción por las células tubulares y en las condiciones más graves o crónicas se favorece el aumento de la excreción urinaria de todas las proteínas, incluyendo proteínas de bajo peso molecular que son completamente reabsorbidas en condiciones fisiológicas (27). La proteinuria ha sido reconocida como un signo o marcador de enfermedad renal. El diagnóstico de esta anomalía puede ser orientado por los hallazgos clínicos, el patrón, composición y cuantificación de la proteinuria. Los individuos con proteinuria persistente tienen un riesgo mayor de presentar enfermedad cardiovascular y los pacientes con ERC quienes además desarrollan proteinuria persistente tienen un incremento en la mortalidad, incluso en ausencia de enfermedad cardiovascular (2).

Estudios clínicos recientes han demostrado que en los pacientes con enfermedades glomerulares la excreción urinaria de algunas proteínas de gran peso molecular (como IgG o IgM) y de algunas

proteínas de bajo peso molecular como son la alfa-1-microglobulina y beta 2-microglobulina, se correlacionan con la severidad de las lesiones histológicas y pueden predecir (mejor que solo la cantidad de la proteinuria) el curso natural de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (28–30).

En el estudio Framingham en el cual una Cohorte muy grande de hombres y mujeres fue seguida por más de 1 década, se demostró que la proteinuria, incluso en muestras de orina ocasionales, conlleva un riesgo sustancial de mortalidad (ya que la tasa de mortalidad se incrementa tres veces). La proteinuria es tres veces más común en personas hipertensas, diabéticos y en personas con agrandamiento cardíaco (31–33).

De igual forma, en las personas con factores de riesgo asociados como la diabetes o la hipertensión, aquellos con proteinuria tienen mayores tasas de mortalidad en comparación con los que no tienen proteinuria. La proteinuria en la población general no es una condición benigna y tiene un pronóstico grave al parecer porque es un marcador de daño vascular generalizado (33).

En la ERC y en especial en las debidas a glomerulopatías, la pared del glomérulo puede llegar a presentar defectos de membrana llamados “*shunts*” o “cortos circuitos no selectivos”, los cuales son lo suficientemente grandes para permitir el paso de moléculas grandes y por lo tanto estas moléculas pueden estar presentes en la orina (28–30,34–36).

La albúmina, transferrina, colágeno IV, fibronectina, laminina, los glucosaminoglucanos, IgG, ceruloplasmina y la IgM son proteínas de gran tamaño que se han utilizado como marcadores de daño renal por estos cortos circuitos no selectivos (37,38). Debido al gran tamaño de la molécula de IgM, la concentración aumentada de IgM urinaria indica un incremento en el número de estos cortos circuitos. Por esta razón, se utiliza a la molécula de IgM como un marcador del transporte a través de los defectos en la pared capilar del glomérulo y por lo tanto de daño renal (39).

La proteinuria como consecuencia de una pérdida en la selectividad de la pared capilar del glomérulo es la evidencia más temprana de la nefropatía diabética y la excreción incrementada de IgM urinaria refleja la abundancia de poros no selectivos o en el glomérulo (28–30,38,40).

Con el objetivo de estudiar el significado pronóstico de la excreción de IgM urinaria en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), se realizó un estudio de cohorte de 139 pacientes con DM1. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 18 años (1 a 22) años. Al reclutamiento se midió la albúmina en la orina y la concentración de IgM urinaria. Treinta y dos pacientes murieron de un evento cardiovascular y 20 pacientes alcanzaron etapa final de enfermedad renal. El análisis univariado indicó que la supervivencia del paciente y la supervivencia renal se asociaron inversamente con la excreción de albúmina urinaria (RR = 2.9 y 5.8, respectivamente) y la

excreción urinaria de IgM (RR = 4.6 y 5.7, respectivamente). El análisis estratificado demostró que, en pacientes con diferentes grados de albuminuria, la tasa de mortalidad cardiovascular y la incidencia de la enfermedad renal en fase terminal fue aproximadamente tres veces mayor en los pacientes con aumento de la excreción urinaria de IgM. Por lo que concluyeron que un aumento en la excreción urinaria de IgM en pacientes con DM1 se asocia con un mayor riesgo para la mortalidad cardiovascular y de supervivencia renal, independientemente del grado de albuminuria (40).

En otro estudio observacional cuyo objetivo era evaluar la importancia pronóstica de la excreción de IgM urinaria y otros marcadores de pronóstico, en dónde se estudiaron a 83 pacientes con afectación renal debida a la vasculitis de pequeños vasos se encontró la supervivencia del paciente fue inversamente relacionada con la edad, el sexo masculino, creatinina sérica, bajos niveles séricos de albúmina en la orina y la excreción urinaria de alta IgM. La supervivencia renal se asoció inversamente con creatinina sérica, albuminuria e IgM urinaria. El análisis multivariado determinó que sólo la edad y la alta excreción urinaria de IgM fueron predictores independientes de supervivencia de los pacientes. (OR = 11.2 y 4.4, respectivamente, $P < 0.01$). La excreción urinaria de IgM fue el único predictor independiente de enfermedad renal en etapa terminal (OR = 19.8, $p = 0.004$). Por esta razón se concluyó que la aparición de una mayor cantidad de IgM en la orina es un indicador fuerte de pobre pronóstico para los pacientes con vasculitis renal ANCA-asociada (28).

La proteinuria, debido al deterioro de la selectividad de carga y/o tamaño de la pared capilar glomerular es la primera evidencia clínica de la nefropatía diabética. En un estudio cuyo objetivo era medir las diferencias fisiopatológicas entre los pacientes con nefropatía diabética debido a la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 (DM2), se compararon los patrones de proteínas en orina de diferente tamaño y carga de las dos entidades de la enfermedad renal diabética. Las concentraciones urinarias de albúmina, IgG2, IgG4 e IgM fueron evaluadas en 22 con DM1, y en 20 con DM2. Las comparaciones se realizaron con un grupo control de 13 de pacientes con nefrosclerosis debido a la hipertensión arterial sistémica y un segundo grupo de control de 16 pacientes sanos. La excreción de orina de IgG2 e IgM y la relación de IgG2 e IgG4 (IgG2/IgG4), fueron significativamente mayores en la DM2 comparación con la DM1 ($P < 0.01$). Los pacientes con DM2 y los pacientes con nefrosclerosis tenía la excreción de orina significativamente más alta de IgG e IgM en comparación con los sujetos de la misma edad sanos ($P < 0.001$). El aumento de la excreción de orina de IgG e IgM que acompaña a la albuminuria en la nefropatía diabética de los pacientes con DM2 sugiere que el mecanismo fisiopatológico dominante de la proteinuria podría ser una

alteración de las propiedades selectivas en base al tamaño de las moléculas de la pared capilar glomerular, incluyendo la ocurrencia de cortos circuitos no selectivos “*shunts*”(29).

El transporte de proteínas grandes a través de la pared capilar glomerular puede aumentar varias veces en las enfermedades glomerulares. La presencia de IgM en la orina es una consecuencia de la presencia de defectos grandes o cortos circuitos en la pared capilar como se afirmó anteriormente, mientras que la albuminuria es probablemente el resultado de una alteración en la selectividad de la carga y del tamaño de la pared capilar del glomérulo.

Con el fin de examinar si las diferencias pato-morfológicas pueden influir en el resultado renal en glomerulopatías proteinúricas, un estudio examinó la excreción urinaria de IgM y albúmina como marcadores de pronóstico de la enfermedad glomerular. Se realizó un estudio observacional durante 41 meses en 84 pacientes con enfermedad glomerular verificado por biopsia. Los pacientes se dividieron en grupos con un bajo (≤ 0.002) y un alto (>0.002) índice de selectividad basada en proteinuria de IgM (IgM-SI) y en grupos con un bajo (≤ 200 mg/mmol) y un alto (>200 mg/mmol) índice de creatinina albúmina (ACI). En el grupo de IgM-SI alto, la TFG se redujo en un 26% y se redujo en un 62% en el grupo de un alto IgM-SI. Once (21%) de los 51 pacientes en el grupo de IgM-SI alto desarrollaron insuficiencia renal terminal en comparación con ninguno de los 33 pacientes en el grupo de IgM-SI bajo. Todos los pacientes que progresaron a la uremia tenían una TFG <60 ml/min a la entrada del estudio. Sin embargo, entre todos estos pacientes, sólo aquellos con alto IgM-SI desarrollaron insuficiencia renal terminal. Estos resultados indican que un aumento de IgM-SI es un fuerte predictor de resultado clínico en glomerulopatías proteinúricas. Este hallazgo puede reflejar diferentes mecanismos pato-histológicas que influyen en la supervivencia renal en las enfermedades glomerulares (30).

La asesoría antes del embarazo debe estar disponible para todas las mujeres con ERC, de modo que la concepción se produzca en el momento adecuado en el curso de su enfermedad con los objetivos de minimizar los riesgos para la madre y el feto. La ERC es un factor de riesgo ya que incrementa las complicaciones en el embarazo, por lo que se sugiere que este tipo de pacientes deben ser seguidas dentro de programas específicos para cada etapa de la enfermedad según las guías de manejo de la K-DOQI (11,14,41).

Actualmente no existen reportes que evalúen la excreción urinaria de IgM en mujeres embarazadas con ERC, por lo tanto, se desconoce si la excreción urinaria de IgM puede ser de utilidad para identificar a aquellas mujeres embarazadas con ERC que están en riesgo de presentar un resultado perinatal adverso.

Justificación.

A nivel mundial ha surgido el interés por detectar y tratar adecuadamente la ERC para reducir su progresión hacia ERC terminal (7). Actualmente la ERC se clasifica de acuerdo al grado de severidad. La ERC puede estar presente, aunque la TFG aún este conservada, se ha declarado en diversos estudios que la ERC es un problema de salud pública que se ha incrementado en los últimos años, que se espera que siga aumentando en proyecciones a futuro (1,2,42)

Se estima que el 3% de las mujeres en edad reproductiva presentan algún grado de ERC. Asimismo, las pacientes con ERC y embarazo representan un reto multidisciplinario ya que el embarazo afecta a la enfermedad renal y viceversa. Las mujeres con ERC y embarazo por lo general presentan complicaciones graves, así como también sus hijos. Esto implica un gran impacto social y económico al incrementarse la morbilidad y la mortalidad materna y perinatal (1,12,41). Por estas razones es de gran importancia poder diagnosticarla y tratarla en forma oportuna durante el embarazo. Las áreas clave a considerar son la identificación de los factores que se asocian con un peor pronóstico (16).

La excreción urinaria no selectiva anormal de macromoléculas como IgM a través de los defectos en la pared capilar glomerular llamados “cortos circuitos no selectivos” ha demostrado ser un marcador pronóstico independiente de un resultado adverso (enfermedad cardiovascular, disminución de la función renal y de mortalidad) en los pacientes ERC con diversas glomerulopatías (28,29,34–36,40,43–45). De tal forma que la excreción urinaria de IgM puede ser un marcador de daño renal y por ende del resultado del embarazo.

Planteamiento del problema.

Sería de gran utilidad en las mujeres embarazadas con ERC encontrar un predictor de un resultado adverso materno y perinatal del embarazo (como son el desarrollo de preeclampsia sobreagregada, el deterioro en la función renal, de parto pretérmino, hijo pequeño para la edad gestacional, la RCIU, y la muerte perinatal).

Actualmente no se conoce la asociación de la excreción urinaria de IgM en mujeres embarazadas con ERC y la ocurrencia de un resultado perinatal adverso. La evidencia sugiere que podría existir esta asociación. En base a lo anterior, el estudio se dirige a contestar la siguiente pregunta:

Pregunta de investigación.

En mujeres embarazadas, portadoras de ERC, que sean atendidas en la UMAE HGO 4 del IMSS:

¿Cuál es la fuerza de asociación entre el nivel de la excreción urinaria de IgM medida mediante la técnica de ELISA y la ocurrencia de un resultado perinatal adverso* (presencia o ausencia) ajustado por el estadio de la ERC y la proteinuria en orina de 24 horas?

Hipótesis.

Un nivel alto de la Excreción urinaria de IgM medida por la técnica de ELISA se asocia con la ocurrencia de un resultado perinatal adverso *

Objetivos.

Objetivo General.

Determinar la fuerza de asociación entre el nivel de la excreción urinaria de IgM y la ocurrencia de un resultado perinatal adverso* ajustando por el estadio de la ERC y la proteinuria en orina de 24 horas.

Objetivos específicos.

Reclutar por lo menos a 76 pacientes y seguirlas hasta el término del embarazo.

Determinar la excreción urinaria de IgM en 24 horas con la técnica de ELISA de estas pacientes al momento de reclutarlas en el estudio.

Medir la asociación entre un nivel de la excreción urinaria de IgM y el desarrollo de un resultado perinatal adverso.

Realizar un análisis esta asociación ajustado por las variables por el estadio de la ERC y la proteinuria en orina de 24 horas.

**Preeclampsia sobreagregada, Parto pretérmino, infante pequeño para la edad gestacional, restricción del crecimiento intrauterino y/o Muerte perinatal.*

Diseño y tipo de estudio.

Características del estudio.

Tipo de diseño: Casos y controles anidados en una Cohorte.

Por el control de la maniobra experimental por el investigador: Observacional.

Por la captación de la información: Prolectivo.

Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal (sólo la primera medición será tomada en cuenta para el análisis inferencial).

Por la presencia de un grupo control: Comparativo.

Dirección: Del efecto a la causa.

Por el tipo de muestreo: No probabilístico (por conveniencia, de casos consecutivo).

Por el tipo de comparación: Concurrente (los dos brazos corren en forma paralela para hacer las comparaciones).

Por la búsqueda de inferencias: Analítico

Por el espectro de la enfermedad en la población: Heterodémica (contempla todo el espectro de la enfermedad).

Variables.

Variable independiente: Excreción urinaria de IgM.

*Excreción urinaria de IgM en orina de 24 horas:

Definición conceptual:

Determinación de la cantidad de la proteína IgM presente en la recolección orina de 24 horas mediante la técnica de ELISA al inicio del seguimiento de la paciente(36).

Definición operativa:

Cuantificación de la proteína IgM presente en la orina determinada por la técnica de ELISA, ajustada por el volumen urinario en 24 horas. La cantidad de proteína excretada ajustada por el volumen de orina en 24 horas se calculó con la siguiente fórmula:

$$[\text{IgM}]_{\text{Urinaria en 24 horas}} (\mu\text{g}) = [\text{IgM}_{\text{runinaria en}} (\mu\text{g})/\text{dL}] * [\text{Volumen urinario de 24 horas}(\text{dL})]$$

Tipo de variable:

Cuantitativa continúa.

Unidad de medición:

Microgramos (μg)/24 horas.

Para el análisis inferencial se tomó como una variable de tipo cualitativa, dicotómica por lo que se clasificó a la excreción urinaria de IgM en dos categorías en base al cuartil en que se situó el valor de la determinación en cada caso.

Tipo de variable:

Cualitativa, nominal, dicotómica.

Categorías de la variable:

0 = Excreción Urinaria IgM baja (si la medición de IgM urinaria se encuentra en entre el primer y el tercer cuartil o por debajo del percentil 75)

1 = Excreción Urinaria de IgM alta (si la medición de IgM urinaria obtenida se encuentra en el cuarto cuartil o por arriba del percentil 75).

Variable dependiente: Resultado Perinatal Adverso Combinado (RPA).

Definición conceptual.

El desarrollo de eventos adversos del embarazo se toma en consideración de los principales resultados adversos que pueden ser causados por la ERC en el embarazo .(16,46)

Definición operativa:

Se consideró como presente con el desarrollo de una o más de las siguientes complicaciones reportadas como asociadas a la ERC y el embarazo:

1. Preeclampsia sobreagregada.
2. Parto pretérmino.
3. Infante pequeño para la edad gestacional o con peso del recién nacido menor al percentil 10 para la edad gestacional.
4. Restricción del crecimiento intrauterino o peso del recién nacido menor al percentil 3 para la edad gestacional.
5. Muerte perinatal.

Tipo de variable:

Cualitativa, nominal, dicotómica.

Categorías:

0= Control (Sin un Resultado Perinatal Adverso).

1= Caso (Con uno o más eventos adversos Perinatal Adverso).

1. Preeclampsia Sobreagregada.

Definición conceptual:

La Preeclampsia es un síndrome específico del embarazo, caracterizado por hipertensión y proteinuria, que también puede asociarse con múltiples signos y síntomas, como edema, alteraciones visuales, cefalea, dolor en epigastrio. Es una complicación del embarazo, caracterizada por un complejo de síntomas que incluyen la hipertensión materna y proteinuria con o sin edema patológico. La preeclampsia usualmente ocurre después de la semana 20 de gestación, pero se puede desarrollar antes de este tiempo en la presencia de la enfermedad trofoblástica (21,47,48).

Definición operacional:

Para el diagnóstico de preeclampsia sobreagregada se utilizaron los siguientes criterios (21):

1. En mujeres con hipertensión y sin proteinuria antes de las 20 SDG, cuando se le detecta la presencia de proteinuria significativa (≥ 300 mg en orina de 24 horas).
2. En mujeres con hipertensión y proteinuria antes de las 20 SDG, cuando se presenta cualquiera de las siguientes condiciones: (a) Incremento súbito de la proteinuria (al menos dos veces al del valor basal), (b) Incremento súbito en la presión arterial en mujeres cuya hipertensión previamente estaba bien controlada, (c) Trombocitopenia ($< 100,000/mm^3$), (d) Incremento en las transaminasas (AST o ALT, al menos dos veces por arriba del valor máximo normal), (e) eclampsia, síndrome de HELLP, epigastralgia, cefalea persistente y/o alteraciones visuales o edema agudo de pulmón.

Tipo de variable:

Cualitativa, nominal, dicotómica.

Categorías:

0= Ausente, 1= Presente.

2. Parto pretérmino.

Definición conceptual:

El nacimiento prematuro es definido médicamente como el parto ocurrido antes de 37 semanas de gestación, en oposición a la mayoría de los embarazos que duran más de 37 semanas,1 contadas desde el primer día de la última menstruación. El nacimiento prematuro ocurre entre 6-12% de los nacimientos en la mayoría de los países. Los recién nacidos que nacen en forma prematura tienen un alto riesgo de muerte en sus primeros años de vida. Existe también un alto riesgo de desarrollar serios problemas de salud como: parálisis cerebral, enfermedades crónicas a los pulmones, problemas gastrointestinales, retraso mental, pérdida de la visión y el oído. A pesar que existen varios factores conocidos que llevan al nacimiento prematuro, en casi la mitad de todos los nacimientos de este tipo se desconoce su causa (50).

Definición operacional:

Nacimiento antes de las 37 semanas de embarazo (259 días a partir del primer día del último período menstrual de la madre, o 245 días después de la fecundación).

Tipo de variable:

Cualitativa, nominal, dicotómica.

Categorías:

0= Ausente.

1= Presente

3. Infante pequeño para la edad gestacional:

Definición conceptual:

Es un término médico que describe el retraso del crecimiento del feto, haciendo que su peso esté por debajo del percentil 10 esperado para la respectiva edad gestacional.

Definición operacional:

Peso del recién nacido resulte inferior al percentil 10 en la distribución de los pesos correspondientes a la edad gestacional.

Tipo de variable:

Cualitativa, nominal, dicotómica.

Categorías:

0= Ausente.

1= Presente.

4. Restricción del crecimiento intrauterino:

Definición conceptual:

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) o crecimiento intrauterino retardado (CIUR), es un término médico que describe el retraso del crecimiento del feto, haciendo que su peso esté por debajo del percentil 3 esperado para la respectiva edad gestacional. Puede ser causa de malnutrición materna y fetal, intoxicación con nocivos genéticos, tóxicos o infecciosas o por cualquier factor que cause supresión del desarrollo del feto.(50).

Definición operacional:

Peso del recién nacido resulte inferior al percentil 3 en la distribución de los pesos correspondientes a la edad gestacional.

Tipo de variable:

Cualitativa, nominal, dicotómica.

Categorías:

0= Ausente.

1= Presente.

5. Muerte perinatal.

Definición conceptual:

La mortalidad perinatal o muerte perinatal se refiere a la muerte del feto o recién nacido desde las 28 semanas de embarazo hasta la primera semana de vida. Las defunciones perinatales normalmente incluyen las defunciones de fetos de 28 semanas o más de gestación (también conocido como mortinato u óbito fetal) y defunciones de nacidos vivos dentro de los primeros 7 días de vida. La OMS recomienda el uso de un límite de 22 semanas o 500 gramos. (WHO-ICD-10). Estos límites deben utilizarse en la medida de lo posible. Una tasa de mortalidad perinatal que incluye defunciones fetales de 22 semanas o más es mayor que una tasa de mortalidad perinatal que usa como límite 28 semanas. (51).

Definición operacional:

Muerte fetal después de las 24 semanas hasta antes del nacimiento o la muerte del recién nacido hasta antes de los 8 días.

Tipo de variable:

Cualitativa, nominal, dicotómica.

Categorías:

0= Ausente.

1= Presente

Variables confusoras:

*** Grado de la ERC.**

Definición conceptual:

La definición y clasificación de la ERC se basa en el valor de la TFG y la presencia de daño renal sin considerar la causa de la enfermedad. El criterio de las guías de la NFK-KDOQI para definir la ERC es tener una TFG inferior a 60 ml/min/1.73 m² durante más de 3 meses con o sin evidencia de daño renal, o presentar evidencia de daño renal durante un periodo superior a 3 meses (definido por la existencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón demostrada con alteraciones histológicas en la biopsia renal o por la evidencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o anormalidades mediante la detección con técnicas de imagen) con o sin descenso de la TFG (1–3). La ERC se clasifica en cinco etapas de acuerdo con la disminución de la tasa de filtración glomerular y al grado de daño renal (medida por el nivel de proteinuria). La forma más severa es la enfermedad renal en etapa terminal (2)

Definición operacional:

Clasificación en una de las 5 etapas de la pérdida progresiva e irreversible de la función renal por 3 meses o más, cuyo grado de afección se determina con la Depuración de Creatinina en orina de 24 horas.

Tipo de variable:

Cualitativa, ordinal.

Categorías:

Estadio 1

Estadio 2

Estadio 3

Estadio 4

Estadio 5

*** Proteinuria en orina de 24 horas.**

Definición conceptual:

La proteinuria es la presencia de proteínas en la orina en cantidad superior a 300 mg en la orina de 24 horas. Estos niveles pueden ser transitorios, permanentes, ortostáticos, monoclonales o por sobrecarga. La proteinuria en pequeñas cantidades (30 a 300 mg) suele estar casi siempre a expensas de la albumina, denominándose microalbuminuria. La cuantificación de proteínas en la orina es un indicador de enfermedades renales (50).

Definición operacional:

La cuantificación de proteínas en la orina recolectada durante 24 horas al inicio del reclutamiento se determinado mediante el método de Bradford (52).

Tipo de variable:

Cuantitativa, continua.

Escala de medición:

gramos en 24 horas

Variables descriptoras:

*** Edad materna.**

Definición conceptual:

La edad de la madre en el embarazo.

Definición operacional:

Edad de la madre en años en el momento del reclutamiento de la paciente.

Tipo de variable:

Cuantitativa, continua, de razón.

Escala de medición:

Número de años.

*** Peso corporal de la madre.**

Definición conceptual:

La masa o cantidad de pesadez de un individuo. Se expresa en unidades de libras o kilogramos (50).

Definición operacional:

La cantidad de pesadez de un individuo expresada en unidades de kilogramos al momento del reclutamiento.

Tipo de variable:

Cualitativa, nominal, dicotómica.

Escala de medición.

Número de Kilogramos (Kg).

*** Talla de la madre.**

Definición conceptual:

La distancia desde la base a la corona de la cabeza con el cuerpo de pie sobre una superficie plana y totalmente extendida (50).

Definición operacional:

La distancia desde la base a la corona de la cabeza con el cuerpo de pie sobre una superficie plana y totalmente extendida, determinada en el momento del reclutamiento.

Tipo de variable:

Cuantitativa, continua.

Escala de medición.

Número de metros (m).

*** Tasa de filtración glomerular. (TFG)**

Definición conceptual:

El Índice o tasa de filtrado glomerular (IFG o GFR por sus siglas en inglés: Glomerular Filtration Rate) es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. Normalmente se mide en mililitros por minuto (ml/min). Se considera que es equivalente a la depuración de inulina y creatinina en orina de 24 horas (50). La depuración de creatinina es una prueba de laboratorio que se hace con el fin de monitorizar el funcionamiento de los riñones. Sirve para valorar el grado de insuficiencia renal.

Definición operacional:

La depuración de creatinina es una prueba de laboratorio que se hace con el fin de monitorizar el funcionamiento de los riñones. Sirve para valorar el grado de insuficiencia renal. Se recoge la orina de 24 horas, junto con una muestra de sangre y se comparan ambas cantidades. El aclaramiento de creatinina o filtración glomerular depende mucho de la edad y del peso de cada persona. Su principal utilidad es ver la evolución de la insuficiencia renal. La fórmula para calcular el aclaramiento de la creatinina es:

$$DCr = CrU \text{ (mg/dl)} \times Vol \text{ (ml)} \times 1,73 / CrS \text{ (mg/dl)} \times 1440 \times S.$$

DCr (Depuración de creatinina en orina de 24 horas), CrU (Creatinina urinaria), .Vol (Volumen urinario de 24 horas), .CrS (Creatinina en sérica), S (Superficie corporal).

Tipo de variable:

Cuantitativa, continua.

Escala de medición.

Tasa de filtración glomerular en mililitros/minuto.

*** Tabaquismo.**

Definición conceptual:

El tabaquismo es la adicción al tabaco, provocada principalmente por uno de sus componentes más activos, la nicotina; la acción de dicha sustancia acaba condicionando al abuso de su consumo. Dicha adicción produce enfermedades nocivas para la salud del consumidor. (50).

Definición operacional:

Acción de inhalar y exhalar el humo de la combustión del tabaco durante el embarazo.

Tipo de variable:

Cualitativa, nominal, dicotómica.

Categorías:

0= Ausente.

1= Presente

*** Hipertensión arterial crónica.**

Definición conceptual:

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias. De acuerdo con consensos internacionales, una presión sistólica sostenida por encima de 139 mmHg o una presión diastólica sostenida mayor de 89 mmHg, están asociadas con un aumento medible del riesgo de aterosclerosis y por lo tanto, se considera como una hipertensión clínicamente significativa. (50).

Definición operacional:

Presión arterial mayor o igual de 140/90, en dos tomas separadas con un intervalo mayor de 4 horas al momento del reclutamiento.

Tipo de variable:

Cualitativa, nominal, dicotómica.

Categorías:

0= Ausente.

1= Presente

*** Diabetes Mellitus.**

Definición conceptual:

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de trastornos metabólicos, que comparten la característica común de presentar concentraciones elevadas de glucosa en la sangre (hiperglicemia) de manera persistente o crónica. La American Diabetes Association, clasifica la diabetes mellitus en varios tipos: la diabetes mellitus tipo 1, en la que existe una destrucción total de las células β , lo que conlleva una deficiencia absoluta de insulina; la diabetes mellitus tipo 2 o no insulino dependiente, generada como consecuencia de un defecto progresivo en la secreción de insulina, así como el antecedente de resistencia periférica a la misma; la diabetes gestacional, la cual es diagnosticada durante el embarazo; y otros tipos de diabetes ocasionados por causas diferentes (50,53)

Definición operacional:

Presencia de cualquier trastorno metabólico que se caracterice por hiperglucemia e intolerancia a la glucosa en la cual se incluye a la diabetes gestacional y pregestacional (53).

Tipo de variable:

Cualitativa, nominal, dicotómica.

Categorías:

0= Ausente.

1= Presente

*** Lupus eritematoso sistémico.**

Definición conceptual:

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune y de etiología desconocida, caracterizada por afectación de múltiples órganos y sistemas y por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) (50).

Definición operacional:

El diagnóstico del lupus eritematoso sistémico se basa en 11 criterios, de los cuales se requieren 4 o más de estos criterios, ya sea en secuencia o simultáneamente, durante cualquier intervalo de la observación (54).

Tipo de variable:

Cualitativa, nominal, dicotómica.

Categorías:

0= Ausente.

1= Presente

*** Paridad.**

Definición conceptual:

El número de hijos de una mujer ha dado. Se pone en contraste con la gravidez, que se refiere al número de embarazos, independientemente del resultado (50) .

Definición operacional:

Número de hijos que una mujer ha tenido mayores de 24 semanas.

Tipo de variable:

Cualitativa, dicotómica.

Categorías:

Primípara (el embarazo actual es primer embarazo de la mujer en su vida).

Múltipara (la mujer ya ha tenido embarazos que se han resuelto con el nacimiento de sus hijos después de las 24 semanas)

*** Edad gestacional.**

Definición conceptual:

La edad del feto o embrión, a partir del momento de la fecundación. En obstetricia clínica, la edad gestacional se calcula a menudo como el tiempo desde el último día de la última menstruación, que es aproximadamente 2 semanas antes de la ovulación y la fertilización. La edad gestacional se expresa en semanas y días completos (50).

Definición operacional:

Duración del embarazo en semanas calculado desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento.

Tipo de variable:

Cuantitativa, continua, de razón.

Escala de medición:

Número de semanas.

*** Creatinina Sérica.**

Definición conceptual:

La creatinina es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina. Se trata de un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que habitualmente produce el cuerpo en una tasa muy constante, y que normalmente filtran los riñones excretándola en la orina. La medición de la creatinina es el modo más simple de monitorizar la correcta función de los riñones. Determinación de la cantidad de creatinina en el suero (50).

Definición operacional:

Determinación de la Creatinina Sérica mediante un ensayo clororimétrico directo.

Tipo de variable:

Cuantitativa, continua.

Escala de medición.

Unidades en mg/dL

*** Vía de resolución del Embarazo.**

Definición conceptual:

Entrega del feto y la placenta bajo el cuidado de un obstetra o un trabajador de salud. Las entregas obstétricas pueden implicar intervenciones físicas, psicológicas, médicas o quirúrgicas (50).

Definición operacional:

Tipo de nacimiento del feto en la resolución del embarazo.

Tipo de variable:

Cualitativa, nominal, dicotómica.

Categorías.

0= Parto.

1= Césarea.

*** Peso al nacer.**

Definición conceptual:

La masa o cantidad de pesadez de un individuo al nacer. Se expresa en unidades de libras o kilogramos (50).

Definición operacional:

Peso al nacer del recién nacido expresado en gramos.

Tipo de variable:

Cuantitativa, continua.

Escala de medición.

Número de gramos.

Métodos.

Universo de trabajo.

Población Diana: Mujeres embarazadas con ERC.

Población accesible: Mujeres embarazadas con ERC atendidas en la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Muestra: Mujeres embarazadas con diagnóstico de ERC preexistente o que se les haya detectado por primera vez durante el embarazo, cualquiera que sea la causa (glomerulopatías primarias o secundarias).

Tipo de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos. Se tomaron todas las mujeres con ERC y embarazo que se captaron consecutivamente de la población accesible,

Periodo de reclutamiento: Del 1 de julio del 2013 hasta alcanzar el tamaño de la muestra propuesto.

Lugar donde se desarrolló el estudio: La investigación se realizó en la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, ubicada en el Sexto Piso, Sección Sur de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación 3 Suroeste.

Dirección: Avenida Rio Magdalena #289. Colonia Tizapan San Ángel. Delegación Álvaro Obregón. México, Distrito Federal. Código Postal: 01090. Teléfono: 55 50 64 22. Extensión 28003.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión para la muestra.

1. Mujeres embarazadas con un feto único de cualquier edad gestacional.
2. Con diagnóstico de ERC preexistente al embarazo o que se detecte por primera vez durante el embarazo de cualquier causa según los criterios de la NFK-KDOQI. Se considerará a una mujer embarazada que ya tenía el diagnóstico de una enfermedad glomerular primaria o secundaria (tales como, glomerulonefritis membranosa, nefropatía por IgA, nefropatía lúpica, nefropatía diabética, etc.) sin el antecedente de proteinuria, o que se detecte una proteinuria significativa (mayor de 300 mg/24 horas) persistente por más de tres meses durante el embarazo actual y que se descarte preeclampsia al momento del reclutamiento. El estadio de la ERC durante el embarazo se basará de acuerdo a la depuración de creatinina en orina de 24 horas, de acuerdo a la guía NFK-KDOQI (1).
3. Aceptar colaborar en el estudio.
4. Que sean atendidas en la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Criterios de no inclusión.

1. Mujeres embarazadas que al momento del reclutamiento de la ERC presenten un resultado perinatal adverso (preeclampsia, deterioro de la función renal, muerte materna, muerte perinatal, Parto pretérmino o RCIU)
2. Diagnóstico de malformaciones congénitas mayores (defectos que de no ser corregidos comprometen significativamente el funcionamiento corporal o reducen la expectativa normal de vida).

Criterios de eliminación.

1. Que se efectuó el diagnóstico de malformaciones congénitas mayores en el recién nacido.
2. No haberse obtenido en forma completa la información clínica o los resultados de las pruebas de laboratorio.
3. Contaminación con sangre de la muestra de orina.

Descripción General del Estudio.

Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una Cohorte. La cohorte la integraron todas las mujeres captadas consecutivamente con ERC en cualquier estadio de acuerdo a la clasificación y plan de acción de las guías de la *NKF-KDOQI* (1). Las pacientes fueron identificadas por los médicos tratantes en el área de hospitalización, admisión continua, laboratorio clínico y consulta externa.

Las participantes en el estudio fueron reclutadas por cualquiera de los quienes fueron los encargados de realizar la invitación a participar en el estudio y de recolectar las firmas correspondientes en la carta de consentimiento informado. Todas las pacientes fueron incluidas antes de la sospecha clínica o diagnóstico de un resultado perinatal adverso.

Al reclutamiento se realizó una Historia Clínica, se les tomó una muestra de sangre periférica (10 ml) y también se les pidió que recolectaran la orina de las 24 horas previas.

La muestra de sangre y orina se centrifugó a 3000 revoluciones por minuto a una temperatura de 4° C por 15 minutos. Posteriormente se extrajo el suero de la muestra de sangre y se depositó en tubos de 2 ml, así mismo se tomó una muestra de la orina y se depositó en tubos de 2 ml.

En ese momento se asignó un número de folio para la identificación de las muestras. Una vez recolectadas las muestras se almacenaron congeladas a menos 70° C en el ultracongelador de la unidad.

La IgM urinaria se determinó por medio de un inmuno ensayo enzimático (ELISA). Se determinó la Excreción urinaria de IgM $\mu\text{g}/24$ horas. Sólo la determinación al momento del reclutamiento se consideró para el análisis final.

Durante el seguimiento se citó a las pacientes cada 4 semanas para determinar la presencia o ausencia de un Resultado Perinatal Adverso del embarazo por medio de una entrevista en persona o por el análisis del expediente clínico de la paciente.

Los casos fueron las mujeres embarazadas con ERC que presentaron un resultado materno o perinatal adverso del embarazo y los controles fueron aquellas mujeres con ERC que no presentaron ninguna de estas complicaciones.

Análisis estadístico.

El análisis de los datos se realizó en las siguientes etapas:

Análisis exploratorio.

Se ordenó la base de datos y se buscaron errores en la captura como son valores no plausibles, perdidos o no ingresados en la base.

Análisis descriptivo.

Se realizó mediante el análisis de las variables descriptivas de la población de interés. Las características de la población total y de cada grupo (casos y controles) se expresaron con medidas de resumen y de dispersión de acuerdo con el tipo cada variable, a su nivel de medición y al tipo de distribución.

Para las variables continuas se realizó con medias y desviaciones estándar en caso de comprobarse el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro Wilk o con mediana y rangos intercuartílicos en caso de no comprobarse el supuesto de normalidad. Así mismo se realizó una prueba t o U de Man Whitney tomando en cuenta el tipo de distribución para saber si existen diferencias en el estado entre ambos grupos.

Las variables categóricas se describieron con la frecuencia y para saber si hay diferencia de proporciones se aplicó la prueba Chi cuadrada de tendencia lineal o la exacta de Fisher dependiendo de si se cumplan o no los supuestos para cada prueba. La consistencia en la medición de los ensayos se realizó mediante el coeficiente de variación de las mediciones realizadas de los niveles séricos y urinarios de IgM, que fue menor al 10%. El nivel de significancia estadística en todos los casos fue una $P < 0.05$ bimarginal para la Hipótesis nula.

Análisis inferencial.

Para determinar la fuerza de asociación de determinaron la Razón de Momios (RM) entre los niveles altos o bajos de la Excreción urinaria de IgM con la presencia o ausencia de un Resultado Perinatal Adverso. Los niveles de IgM se analizarán por cuartiles para obtener la RM entre el cuartil más alto en contra de los tres más bajos.

Análisis de la confusión a través de un modelo regresión logística multivariada.

Para determinar la independencia de la Excreción urinaria en la ocurrencia de eventos adversos se realizó un ajuste por medio de un análisis de regresión logística con las variables de confusión (*la depuración de creatinina al ingreso y la proteinuria en 24 horas al ingreso*, y además de aquellas que mostraron diferencias en el análisis bivariado).

Tamaño de la muestra (49).

El tamaño de muestra fue calculado para encontrar la fuerza de asociación entre dos variables categóricas dicotómicas (excreción urinaria de IgM alta y baja y la presencia o ausencia de un resultado perinatal adverso), para el cual se calculó una Razón de Momios (RM). Los valores de IgM urinaria se agruparon en cuartiles, se estimó que las mujeres cuyas concentraciones de IgM que se encuentren en el cuartil más alto sean la que presenten una mayor frecuencia de un resultado perinatal adverso en comparación con aquellas que estén en los tres cuartiles más bajos, con una diferencia esperada del 30% aproximadamente. Entonces, se estimó que un 10% de los controles sin un RPA estén en el cuartil 4 y el 90% en los cuartiles 1 a 3, en cambio en los casos esperamos que estén al menos un 40% se encuentre en el cuartil 4 y 60% en los cuartiles del 1 a 3. Tomando en cuenta este supuesto se calculó el tamaño de la muestra con el Software Epi Info™ 7, con una RM de 6.0, con una relación de 1:1 (de un caso por cada control). Con un nivel de significancia del 95% (alfa de 0.5, beta de 0.2 y un poder del estudio 0.8). El tamaño de muestra se estimó en 76 pacientes.

StatCalc - Sample Size and Power

Unmatched Case-Control Study (Comparison of ILL and NOT ILL)

Two-sided confidence level: 95%

Power: 80%

Ratio of controls to cases: 1

Percent of controls exposed: 10%

Odds ratio: 6

Percent of cases with exposure: 40%

	Kelsey	Fleiss	Fleiss w/ CC
Cases	33	32	38
Controls	33	32	38
Total	66	64	76

Aspectos Éticos.

El presente protocolo fue sometido y aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud y Ética 3606 de la UMAE HGO 4 el día 6 de junio del 2013, registrado con el siguiente folio: R-2013-3606-19. El presente estudio pretende la utilización de muestras biológicas (orina y sangre) provenientes de mujeres embarazadas con el diagnóstico de ERC. Todas las pacientes serán atendidas en la UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala del IMSS.

Riesgo del estudio.

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el riesgo de este proyecto es mínimo en población vulnerable (mujeres embarazadas). Se trata de un estudio que empleó procedimientos comunes en exámenes de diagnóstico rutinarios que en este caso particular fueron la toma de muestra de sangre y orina como métodos para la predicción de eventos maternos y perinatales adversos del embarazo. Asimismo, aunque esta investigación se realizó en mujeres embarazadas no hubo riesgo de vulnerar a este tipo de población particular.

Apego a las normas éticas.

En todos los casos las muestras fueron colectadas con estricto apego a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y a la Declaración de Helsinki vigentes.

Consentimiento informado.

Todas las mujeres embarazadas incluidas en el protocolo firmaron una carta de consentimiento informado (Anexo 2), el cual representa exactamente el estudio. En dicha carta, se emplea un lenguaje sencillo y accesible para las participantes, poniendo de manifiesto su libre decisión de participar o permanecer en el estudio sin que esto afecte o demerite la atención que reciben en el Instituto.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y para la sociedad.

La participación de las mujeres embarazadas en este estudio, no tuvieron ningún beneficio económico y como la intención del protocolo es saber si las pruebas que aquí se proponen son útiles en la ERC en el Embarazo es probable que no tenga una utilidad inmediata para el diagnóstico o manejo médico de la paciente. Sin embargo, se ha manifestado que la participación en el estudio es

de gran utilidad en el avance del conocimiento científico y contribuir de esta manera a que a corto o mediano plazo se puedan utilizar como métodos de predicción para establecer mejores planes en el manejo médico en las pacientes.

Balance riesgo/beneficio.

Es importante señalar que la obtención de las muestras para este estudio no representó riesgo alguno a su salud, ya que las tomas de muestra de sangre y orina son procedimientos que se hacen rutinariamente para apoyar el diagnóstico o la toma de decisiones en el manejo de las mujeres con ERC en el Embarazo. El beneficio de participar en este estudio será importante ya que podrá contribuir en la posibilidad de predecir complicaciones en el embarazo y la coexistencia de la ERC que pueden poner en riesgo la vida de estas mujeres y de sus hijos.

Confidencialidad.

Los datos de las mujeres embarazadas que aceptaron participar en el estudio son mantenidos en total confidencialidad. A cada participante se le asignó un código único y específico con el cual será identificada cada muestra. Los datos completos sólo son accesibles al investigador responsable del protocolo, quien tiene la obligación de no revelar la identidad de los participantes.

Obtención del consentimiento informado.

La carta de consentimiento informado de todas las mujeres embarazadas con ERC fue obtenida por cualquiera de los médicos participantes en el protocolo. El documento se obtuvo antes de la toma de muestra de sangre y orina, en la que los médicos explicaron los objetivos del protocolo a cada uno de los posibles participantes. Los médicos involucrados en el protocolo se comprometieron con la realización del mismo y cabe señalar que tienen una amplia experiencia en sus áreas de especialidad. No existe dependencia o ascendencia o subordinación de las participantes al investigador principal debido a que los investigadores de este proyecto no forman parte de los médicos tratantes de estas pacientes.

Selección de participantes.

Las participantes fueron identificadas en los servicios de hospitalización y de la consulta externa del Hospital de los servicios antes mencionados. Las potenciales participantes en el estudio fueron identificadas por los médicos tratantes quienes notificarán de cada caso al investigador Titular o al alumno de la maestría. Las pacientes fueron reclutadas por los médicos participantes en el estudio (El Tutor o el alumno de la maestría) previa aceptación y firma del consentimiento informado. En todos los casos la selección de las mujeres embarazadas fue imparcial, sin sesgo social, racial,

preferencia sexual y cultural, respetando en cada momento la libertad y confidencialidad de las participantes.

Beneficios al final del estudio.

Los beneficios de este estudio tienen un carácter estrictamente científico y en ningún momento se persiguen beneficios lucrativos para ninguno de los participantes.

Recursos, financiamiento y factibilidad.

Recursos humanos.

El grupo cuenta con la experiencia en todos los aspectos de esta propuesta y en la unidad participante se contó con la población para realizar el estudio, siendo suficiente para llevarse a cabo el proyecto en el tiempo estipulado.

Recursos materiales y de infraestructura:

La Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva (UIMER) está ubicada en el 6º piso de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología “Luis Castelazo Ayala” del IMSS. La UIMER consta de un espacio de 600 m² en el cual se encuentran 13 laboratorios independientes, de los cuales uno de ellos está asignando al Investigador Principal y el cual tiene la capacidad de albergar 3 estudiantes de pregrado o postgrado.

La UIMER cuenta además con una sección destinada a congeladores, un cuarto frío y uno más destinado exclusivamente al análisis y procesamiento de imágenes. Cada laboratorio cuenta con una sección (que corresponde aproximadamente al 30% de la superficie del laboratorio) destinada para trabajo de escritorio de 2 investigadores.

El equipo con el que actualmente cuenta la UIMER incluye lo siguiente: 1 PC/investigador, 1 contador de centelleo líquido, 2 contadores gamma, 2 centrifugas de piso refrigeradas, 3 centrifugas de mesa refrigeradas, 1 analizador de imágenes, 1 autoclave, 4 balanzas analíticas, 3 balanzas granatorias, 1 ultramicrobalanza, 2 incubadores tipo Dubnoff, 4 incubadores para baño María, 4 potenciómetros, 1 unidad refrigerante, 2 bombas peristálticas, 1 homogenizador de tejido, 1 liofilizadora, 15 fuentes de poder (300 a 3000 V), un equipo de transferencia capilar, un equipo de transferencia de geles de poliacrilamida, 14 cámaras de electroforesis, 3 incubadoras de CO₂, 3 campanas de seguridad biológica, 1 sistema de purificación de agua destilada, 1 horno de hibridación, 1 concentrador de DNA, 1 microcentrifuga refrigerada, 2 microcentrifugas no refrigeradas, 3 colectores de fracciones, 1 stratalinker, 4 hornos de micro-ondas, 14 refrigeradores, 10 congeladores de -20° C, 1 ultracongelador de -150° C, 2 congeladores de -70° C, además de agitadores magnéticos, vortex, pipetas (incluyendo automáticas), vidriería etc.

Financiamiento.

Los investigadores (alumno y Tutor) trabajaron en la realización del protocolo, para lo cual se utilizaron los instrumentos disponibles en la Unidad de Investigación en medicina reproductiva.

Resultados.

Descripción general de la población de estudio.

De un total de 171 pacientes embarazadas reclutadas con ERC, se excluyeron del estudio a 4 mujeres (2.3%), en dos casos por malformaciones congénitas, una por embarazo molar y una por haberse perdido al seguimiento. Las 167 pacientes restantes fueron incluidas en el análisis final, en todos los casos fueron embarazos con producto único y ninguna paciente fue incluida más de una ocasión al estudio. La media de la edad materna fue de 28.9 ± 6.2 años y la mediana de la edad gestacional al reclutamiento fue de 21 semanas (RIQ 15 – 25 semanas). En 130 de las 167 pacientes (77.8%) el diagnóstico de ERC fue hecho durante el embarazo actual, la causa atribuible a la ERC fue la glomerulopatía primaria en 116 casos (69.4%), seguida de nefropatía diabética en 34 casos (20.4%) y tubulointersticial en 17 casos (10.2% [6 pacientes por litiasis renal recurrente, 5 por riñones poliquísticos, 4 por pielonefritis crónica, y 2 por malformaciones]). La estadificación de la enfermedad renal de acuerdo con las guías clínicas de la K/DOQI al reclutamiento de las pacientes fue: Estadio 1, 59 pacientes (35.3%); Estadio 2, 48 pacientes (28.7%); Estadio 3, 38 pacientes (22.8%); Estadio 4, 15 pacientes (9.0%); y en Estadio 5, 7 pacientes (4.2%). De las 7 pacientes en Estadio 5, 4 de ellas requirieron de hemodiálisis. De las 167 pacientes estudiadas, 71 eran primigestas (42.5%), 85 tenían hipertensión arterial crónica (50.9%), 34 tenían diabetes pregestacional (20.4%, DM tipo 2 en 25 pacientes), y 14 tenían hipotiroidismo (8.4%).

Al seguimiento, 90 pacientes (53.9%, IC 95% 45.6 – 62.2%) presentaron uno o más eventos adversos del embarazo, que incluyeron preeclampsia en 66 casos (39.5%, IC 95% 32.1 – 46.9%), feto pequeño para la edad gestacional y/o RCIU en 61 casos (36.5%, IC 95% 29.2 – 43.8%), muerte perinatal en 21 casos (12.6%, IC 95% 7.6 – 17.6%), abortos en 6 casos (3.6%, IC 95% 0.8 – 6.4%), parto pretérmino, ruptura prematura de membranas y estado fetal no alentador en dos casos de cada uno de estos eventos (1.2%, IC 95% 0.0 – 2.9%).

Relación entre la excreción urinaria de IgM y otras variables con los eventos adversos del embarazo.

Evento adverso combinado. La comparación en las características clínicas y de laboratorio entre las pacientes que presentaron uno o más eventos adversos del embarazo (combinado) y entre aquellas que no lo tuvieron se muestra en la **Tabla 1**. No hubo diferencia significativa en la edad materna,

índice de masa corporal, número de embarazos previos, primiparidad, antecedente de abortos, tabaquismo, semanas de gestación al reclutamiento, como tampoco en la frecuencia de hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus o hipotiroidismo ($p \geq 0.11$). En cuanto a la función renal de acuerdo con la K/DOQI, la frecuencia de un evento adverso combinado fue incrementándose conforme el deterioro de la ERC: Estadio 1, 19/59 (32.2%), estadio 2, 25/48 (52.1%), estadio 3, 25/38 (65.8%), y en estadios 4 – 5, 21/22 (95.5%) ($p < 0.001$). Entre las mujeres con nefropatía tubulointersticial, la frecuencia de un evento adverso combinado fue menos frecuente ($p < 0.001$), mientras que, aunque entre las mujeres con nefropatía glomerular o diabética la frecuencia de un evento adverso combinado fue mayor, la diferencia no fue significativa ($p \geq 0.11$).

En comparación a las mujeres sin un evento adverso combinado, las mujeres que presentaron un evento adverso combinado tuvieron una depuración de creatinina significativamente menor, mientras que la concentración sérica de creatinina y la excreción urinaria en 24 horas tanto de proteínas y de IgM fueron significativamente mayores ($p < 0.001$).

Las mujeres con un evento adverso combinado tuvieron una edad gestacional menor a la interrupción del embarazo, menor peso de sus infantes al nacer, mayor frecuencia de nacimientos antes de las 34 semanas de gestación, de infantes pequeños para la edad gestacional o con RCIU ($p < 0.001$). La interrupción del embarazo en la mayoría de los casos, tanto en mujeres sin o con un evento adverso combinado fue por cesárea ($\geq 84.4\%$, $p = 0.14$).

Evento adverso - preeclampsia.

La comparación en las características clínicas y de laboratorio entre las pacientes que desarrollaron preeclampsia y en quienes no la presentaron se muestra en la **Tabla 2**. No hubo diferencia significativa en la edad materna, índice de masa corporal, número de embarazos previos, primiparidad, antecedente de abortos, tabaquismo, semanas de gestación al reclutamiento, como tampoco en la frecuencia de hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus o hipotiroidismo ($p \geq 0.13$). En cuanto a la función renal de acuerdo a la K/DOQI, la frecuencia de desarrollar preeclampsia fue incrementándose conforme el deterioro de la ERC: Estadio 1, 14/59 (23.7%), estadio 2, 19/48 (31.3%), estadio 3, 17/38 (44.7%), y en estadios 4 – 5, 16/22 (72.7%) ($p < 0.001$). Entre las mujeres con nefropatía tubulointersticial, la frecuencia de desarrollar preeclampsia fue menos frecuente ($p = 0.01$), mientras que, aunque entre las mujeres con nefropatía glomerular o diabética la frecuencia de desarrollar preeclampsia fue mayor, la diferencia no fue significativa ($p \geq 0.21$).

En comparación a las mujeres que no desarrollaron preeclampsia, las mujeres que desarrollaron preeclampsia tuvieron una depuración de creatinina significativamente menor, mientras que la concentración sérica de creatinina y la excreción urinaria en 24 horas tanto de proteínas y de IgM fueron significativamente mayores ($p < 0.001$).

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio en mujeres embarazadas con ERC de acuerdo con la presencia de un evento adverso del embarazo combinado.

Variable	Evento Adverso combinado		Valor de p
	No (n=77)	Si (n=90)	
Edad materna, años, media ± DE	29.0 ± 6.2	28.9 ± 6.2	0.92
Índice de masa corporal, media ± DE	27.1 ± 5.1	26.9 ± 5.6	0.90
Primiparas, n (%)	30 (39.0)	41 (45.6)	0.48
Gestas, mediana (RIQ)	2 (1 – 2)	2 (1 – 2)	0.54
Abortos, mediana (RIQ)	0 (0 – 1)	0 (0 – 0)	0.42
Antecedente de PE, n (%)	6 (7.8)	13 (14.4)	0.27
Tabaquismo, n (%)	7 (9.1)	6 (6.7)	0.77
SDG reclutamiento, mediana (RIQ)	21 (14.4 – 25)	21 (15 – 25)	0.94
Hipertensión arterial crónica, n (%)	35 (45.5)	50 (55.6)	0.25
Diabetes mellitus, n(%)	11 (14.3)	23 (25.6)	0.11
Diabetes mellitus tipo 1, n(%)	3 (3.9)	6 (6.7)	0.66
Diabetes mellitus tipo 2, n(%)	8 (10.4)	17 (18.9)	0.19
Hipotiroidismo, n (%)	8 (10.4)	6 (6.7)	0.56
Etapas K/DOQI			
1	40 (51.9)	19 (21.1)	
2	23 (29.9)	25 (27.8)	<0.001
3	13 (16.9)	25 (27.8)	
4-5	1 (1.3)	21 (23.3)	
Etiología de la enfermedad renal crónica			
Glomerular, n (%)	51 (66.2)	65 (72.2)	0.50
Diabética, n (%)	11 (14.3)	23 (25.6)	0.11
Tubulointerstitial, n (%)	15 (19.5)	2 (2.2)	<0.001
Dep. Cr., ml/min/1.73 m ² SC, media ± DE	104 ± 49	65 ± 45	<0.001
Proteinuria, mg/24 horas, mediana (RIQ)	763 (392 – 2,087)	2,694 (1,180 – 4,633)	<0.001
Creatinina sérica, mg/dL, media ± DE	0.85 ± 0.43	1.59 ± 1.17	<0.001
IgM urinaria, µg/24 horas, mediana (RIQ)	3.98 (0.0 – 17.26)	81.00 (29.62 – 173.44)	<0.001
SDG al parto o cesárea, mediana (RIQ)	38 (37 – 38)	33 (30 – 35)	<0.001
Peso del infante al nacer, g, media ± DE	2,816 ± 326	1,478 ± 678	<0.001
Parto antes de las <34 SDG, n (%)	1 (1.3)	53 (58.9)	<0.001
Cesárea, n (%)	65 (84.4)	83 (92.2)	0.14
FPEG o RCIU, n (%)	0	61 (67.8)	<0.001

DE significa desviación estándar; %, porcentaje; RIQ, rango intercuartílico 25 – 75; SDG, semanas de gestación; Dep. Cr., depuración de creatinina; FPEG, feto pequeño para la edad gestacional; RCIU, restricción del crecimiento intrauterino.

Las mujeres que desarrollaron preeclampsia tuvieron una edad gestacional menor a la interrupción del embarazo, menor peso de sus infantes al nacer, mayor frecuencia de nacimientos antes de las 34 semanas de gestación, de infantes pequeños para la edad gestacional o con RCIU y de muerte perinatal ($p \leq 0.04$). La interrupción del embarazo en la mayoría de los casos, tanto en mujeres que desarrollaron o no preeclampsia fue por cesárea ($\geq 85.1\%$, $p=0.13$).

Excreción urinaria de IgM, proteinuria, y del estadio renal y el riesgo de eventos adversos del embarazo.

Para determinar la asociación entre la excreción urinaria de IgM, proteinuria y el estadio renal de acuerdo a la K/DOQI al reclutamiento y el subsecuente riesgo de un evento adversos del embarazo combinado y específico, las concentraciones de la excreción urinaria de IgM y proteínas en 24 horas fueron agrupadas en cuartiles con base a su distribución derivado en todas las mujeres embarazadas con ERC y en el caso de la K/DOQI el estadio 4 y 5 fueron colapsados a un solo estrato o categoría referida como estadio 4 – 5. Como medida de riesgo se calculó la RM y los IC 95%. El cuartil más bajo fue usado como la categoría de referencia para la excreción urinaria de IgM y proteínas o el estadio 1 de la K/DOQI. El análisis de regresión logística fue usado para ajustar la RM por aquellas variables que mostraron diferencias significativas en el análisis bivariado, incluyendo la excreción urinaria de IgM, proteinuria, y el estadio renal de la K/DOQI. En adición, la RM para parto pretérmino (<34 semanas de gestación) fue ajustada al desarrollo de preeclampsia; y para la muerte perinatal fue ajustada por la edad gestacional al nacimiento, considerando que estas variables puede explicar o estar asociada ya sea al parto pretérmino o a la muerte perinatal.

La asociación entre los cuartiles de la excreción urinaria en 24 horas de la IgM y de las proteínas, así como del estadio renal y el riesgo de un evento adverso del embarazo combinado y específico se muestra en la **Tabla 3**.

Para la excreción urinaria de IgM en 24 horas, las mujeres en el segundo al cuarto cuartil tuvieron un incremento marcadamente progresivo en el riesgo de presentar un evento adverso combinado, y hubo una tendencia similar en las mujeres en el tercer al cuarto cuartil en el riesgo de desarrollar preeclampsia, parto pretérmino <34 semanas de gestación o de tener un feto pequeño para la edad gestacional o con RCIU, sugiriendo que la relación entre la excreción urinaria de IgM y el riesgo de estos eventos adversos particulares tienen un patrón lineal dosis respuesta. Las mujeres en el tercer al cuarto cuartil de la proteinuria, solo exhibieron un riesgo mayor para un evento adverso combinado o preeclampsia, permaneciendo este riesgo estable (RM de 5.7 – 5.2 y de 3.3 y 2.9, respectivamente). En relación a la etapa de la ERC, las mujeres en el estadio 2 y 3 mostraron un incremento en el riesgo de un evento adverso combinado, mientras que las que se encontraban en la etapa 4 – 5, el riesgo fue mucho mayor. Las mujeres en la etapa 4 – 5 de la ERC solo mostraron un incremento en el riesgo de desarrollar preeclampsia o un feto pequeño para la edad gestacional o con RCIU. Con respecto al riesgo de muerte perinatal, no hubo diferencias significativas acorde a los cuartiles de la excreción urinaria de IgM o proteínas, como tampoco a la etapa de la enfermedad renal por K/DOQI.

Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio en mujeres embarazadas con ERC de acuerdo al desarrollo de preeclampsia.

Variable	Preeclampsia		Valor de p
	No (n=101)	Si (n=66)	
Edad materna, años, media ± DE	29.5 ± 6.4	28.0 ± 5.8	0.13
Índice de masa corporal, media ± DE	27.0 ± 4.9	27.0 ± 6.2	0.97
Primiparas, n (%)	38 (37.6)	33 (50.0)	0.16
Gestas, mediana (RIQ)	2 (1 – 2)	2 (1 – 2)	0.25
Abortos, mediana (RIQ)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0.59
Antecedente de PE, n (%)	9 (8.9)	10 (15.2)	0.32
Tabaquismo, n (%)	7 (9.1)	6 (6.7)	0.83
SDG reclutamiento, mediana (RIQ)	20 (14.0 – 24.6)	22 (17.0 – 26.0)	0.14
Hipertensión arterial crónica, n (%)	51 (50.5)	34 (51.5)	0.98
Diabetes mellitus, n(%)	19 (18.8)	15 (22.7)	0.68
Diabetes mellitus tipo 1, n(%)	6 (5.9)	3 (4.5)	0.92
Diabetes mellitus tipo 2, n(%)	13 (12.9)	12 (18.2)	0.47
Hipotiroidismo, n (%)	10 (9.9)	4 (6.1)	0.56
Etapas K/DOQI			
1	45 (44.6)	14 (21.2)	
2	29 (28.7)	19 (28.8)	<0.001
3	21 (20.8)	17 (25.8)	
4-5	6 (59.4)	16 (24.2)	
Etiología de la enfermedad renal crónica			
Glomerular	66 (65.4)	50 (75.8)	0.21
Diabética	19 (18.8)	15 (22.7)	0.68
Tubulointerstitial	16 (15.8)	1 (1.5)	0.01
Dep. Cr., ml/min/1.73 m ² SC, media ± DE	95 ± 50	65 ± 46	<0.001
Proteinuria, mg/24 horas, mediana (RIQ)	1,048 (455 – 2,479)	2,744 (1,180 – 4,923)	<0.001
Creatinina sérica, mg/dL, media ± DE	1.03 ± 0.78	1.59 ± 1.14	<0.001
IgM urinaria, µg/24 horas, mediana (RIQ)	8.70 (0.0 – 38.12)	80.59 (24.95 – 173.44)	<0.001
SDG al parto o cesárea, mediana (RIQ)	37.1 (35 – 38)	33 (30 – 35)	<0.001
Peso del infante al nacer, g, media ± DE	2,470 ± 771	1,522 ± 656	<0.001
Parto antes de las <34 SDG, n (%)	15 (14.9)	39 (59.1)	<0.001
Cesárea, n (%)	86 (85.1)	62 (93.9)	0.13
FPEG o RCIU, n (%)	14 (13.9)	47 (71.2)	<0.001
Muerte perinatal, n (%)	8 (7.9)	13 (19.7)	0.04

DE significa desviación estándar; %, porcentaje; RIQ, rango intercuartílico 25 – 75; SDG, semanas de gestación; Dep. Cr., depuración de creatinina; FPEG, feto pequeño para la edad gestacional; RCIU, restricción del crecimiento intrauterino.

Tabla 3. Riesgo de un evento adverso del embarazo de acuerdo a los cuartiles de la excreción urinaria de IgM y proteínas en 24 horas y del estadio renal según la K/DOQI en mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica.

Variable		Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4
IgM urinaria, $\mu\text{g}/24$ horas	Rango	≤ 3.26	3.27 – 21.35	21.36 – 93.72	>93.72
Proteinuria, $\text{mg}/24$ horas	Rango	≤ 595	596 – 1,536	1,537 – 3,690	$>3,690$
Estadio renal	K/DOQI	1	2	3	4 – 5

Evento adverso	Variable	Cuartil 1 KDOQI 1 n/N RM (IC 95%) Cruda Ajustada	Cuartil 2 KDOQI 2 n/N RM (IC 95%) Cruda Ajustada	Cuartil 3 KDOQI 3 n/N RM (IC 95%) Cruda Ajustada	Cuartil 4 KDOQI 4-5 n/N RM (IC 95%) Cruda Ajustada
Combinado	IgM urinaria	6/42	13/42	31/42	40/41
		Referencia	2.7 (0.9 – 8.0)	16.9 (5.6 – 51.0)	240.0 (27.6 – 2,090)
	Proteinuria	9/42	20/42	29/42	32/41
		Referencia	3.3 (1.3 – 8.7)	8.2 (3.1 – 21.9)	13.0 (4.6 – 37.0)
	K/DOQI	19/59	25/48	25/38	21/22
		Referencia	2.3 (1.0 – 5.0)	4.0 (1.7 – 9.6)	44.2 (5.5 – 354)
preeclampsia	IgM urinaria	5/40	11/42	20/42	30/42
		Referencia	2.4 (0.8 – 7.7)	6.4 (2.1 – 19.4)	17.5 (5.5 – 55.4)
	Proteinuria	7/42	13/42	22/42	24/41
		Referencia	2.2 (0.8 – 6.4)	5.5 (2.0 – 15.1)	7.1 (2.5 – 19.6)
	K/DOQI	14/59	19/48	17/38	16/22
		Referencia	2.1 (0.9 – 4.8)	2.6 (1.1 – 6.3)	8.6 (2.8 – 26.1)

Tabla 3. Continua

Variable		Cuartil 1 KDOQI 1	Cuartil 2 KDOQI 2	Cuartil 3 KDOQI 3	Cuartil 4 KDOQI 4-5
Parto <34 SDG	IgM urinaria	4/42	7/42	21/42	22/41
		Referencia	1.9 (0.5 – 7.1)	9.5 (2.9 – 31.4)	11.0 (3.3 – 36.5)
	Proteinuria	6/42	14/42	13/42	21/41
		Referencia	3.0 (1.1 – 8.0)	2.7 (0.9 – 8.0)	6.3 (2.2 – 18.2)
	K/DOQI	12/59	15/48	15/38	12/22
		Referencia	1.8 (0.7 – 4.3)	2.6 (1.0 – 6.3)	4.7 (1.6 – 13.5)
Feto pequeño para la edad gestacional o RCIU	IgM urinaria	2/42	8/41	24/40	27/40
		Referencia	2.3 (0.6 – 8.3)	14.3 (4.3 – 47.7)	19.7 (5.8 – 67.1)
	Proteinuria	4/42	13/40	23/42	21/39
		Referencia	2.9 (0.9 – 8.6)	7.3 (2.5 – 20.9)	7.0 (2.4 – 20.4)
	K/DOQI	12/58	19/48	16/37	14/20
		Referencia	2.1 (0.9 – 4.7)	2.4 (0.9 – 5.8)	7.3 (2.4 – 22.7)
Muerte perinatal	IgM urinaria	1/42	3/42	10/42	7/41
		Referencia	3.2 (0.3 – 32.4)	13.1 (1.6 – 107.9)	8.6 (1.0 – 73.8)
	Proteinuria	2/42	4/42	6/42	9/41
		Referencia	2.1 (0.4 – 12.2)	3.3 (0.6 – 17.6)	5.6 (1.1 – 27.9)
	K/DOQI	3/59	4/48	5/38	9/22
		Referencia	1.7 (0.4 – 8.0)	2.8 (0.6 – 12.6)	12.9 (3.1 – 54.5)
			10.8 (0.3 – 348)***	4.7 (0.06 – 399)***	2.9 (0.1 – 82.8)***

RM significa razón de momios; IC, intervalo de confianza; RCIU, restricción del crecimiento intrauterino. *Las razones de momios en todos los casos fueron ajustadas por excreción urinaria de IgM y proteínas en 24 horas, así como por el estadio de la enfermedad renal crónica. En adición, **la razón de momios para parto antes de las 34 semanas de gestación fue también ajustada por el desarrollo de preeclampsia y ***la razón de momios para muerte perinatal fue ajustada por la edad gestacional al parto.

Caracterización de las mujeres con ERC con alta excreción urinaria de IgM.

Para caracterizar a las mujeres embarazadas con ERC de acuerdo a la excreción urinaria de IgM, se realizó una comparación entre sus características clínicas y de laboratorio. Para este fin agrupamos a las pacientes en dos grupos de acuerdo a la excreción urinaria de IgM en 24 horas, el primer grupo denominado con baja excreción de urinaria de IgM, incluyo a aquellas mujeres en quienes sus concentraciones en orina de IgM se encontraron en los tres cuartiles mas bajos (Q1 – Q3), las mujeres restantes sus concentraciones de IgM urinaria cayeron en el cuartil más alto (Q4), las cuales fueron consideradas con alta excreción urinaria de IgM. De entre las 167 mujeres estudiadas, 41 tenían una alta excreción urinaria de IgM ($>93.72 \mu\text{g}/24 \text{ horas}$) (**Tabla 4**).

En las pacientes con alta excreción urinaria de IgM encontramos las siguientes características: el índice de masa corporal fue significativamente menor, fue más probable que se encontraran en la etapa 3, 4 o 5 de la ERC, menor tasa de filtración glomerular, mayor proteinuria en 24 horas, y mayor concentración de creatinina sérica ($p \leq 0.007$) en comparación a las mujeres con baja excreción urinaria de IgM.

Las mujeres con alta excreción urinaria de IgM tuvieron una edad gestacional menor a la interrupción del embarazo, menor peso de sus infantes al nacer, mayor frecuencia de nacimientos antes de las 34 semanas de gestación, de infantes pequeños para la edad gestacional o con RCIU, de desarrollar un evento adverso combinado o de preeclampsia ($p \leq 0.005$), pero no de muerte perinatal ($p=0.32$). La interrupción del embarazo en la mayoría de los casos, tanto en mujeres con baja y alta excreción urinaria de IgM fue por cesárea ($\geq 87.3\%$, $p=0.35$).

Tabla 4. Comparación de las características clínicas y de laboratorio entre las mujeres con ERC de acuerdo a la excreción urinaria de IgM.

Variable	Cuartiles de IgM urinaria		Valor de p
	Q1-3 (n=126)	Q4 (n=41)	
Edad materna, años, media ± DE	29.4 ± 6.2	27.4 ± 5.9	0.62
Índice de masa corporal, media ± DE	27.8 ± 5.2	24.5 ± 5.0	0.007
Primiparas, n (%)	50 (39.7)	21 (51.2)	0.26
Gestas, mediana (RIQ)	2 (1 – 2)	1 (1 – 2)	0.11
Abortos, mediana (RIQ)	0 (0 – 1)	0 (0 – 0)	0.05
Antecedente de PE, n (%)	13 (10.3)	6 (14.6)	0.45
Tabaquismo, n (%)	12 (9.5)	1 (2.4)	0.14
SDG reclutamiento, mediana (RIQ)	21 (14.0 – 25.0)	20 (16.1 – 26.0)	0.81
Hipertensión arterial crónica, n (%)	61 (48.4)	24 (58.5)	0.26
Diabetes mellitus, n(%)	26 (20.6)	8 (19.5)	0.95
Diabetes mellitus tipo 1, n(%)	6 (4.8)	3 (7.3)	0.69
Diabetes mellitus tipo 2, n(%)	20 (15.9)	5 (12.2)	0.80
Hipotiroidismo, n (%)	11 (8.7)	3 (7.3)	1.00
Etapa K/DOQI			
1	53 (42.1)	6 (14.6)	
2	41 (32.5)	7 (17.1)	
3	22 (17.5)	16 (39.0)	<0.001
4	7 (5.6)	8 (19.5)	
5	3 (2.4)	4 (9.8)	
Etiología de la enfermedad renal crónica			
Glomerular	84 (66.7)	26 (63.4)	0.85
Diabética	26 (20.6)	8 (19.5)	0.95
Tubulointersticial	16 (12.7)	1 (2.4)	0.07
Dep. Cr., ml/min/1.73 m ² SC, media ± DE	93.1 ± 49.3	52.3 ± 40.3	<0.001
Proteinuria, mg/24 horas, mediana (RIQ)	1,203.2 (489.0 – 3,001.2)	3,167.7 (1,437.3 – 5,227.2)	<0.001
Creatinina sérica, mg/dL, media ± DE	0.82 (0.64 – 1.10)	1.59 (1.00 – 2.00)	<0.001
SDG al parto o cesárea, mediana (RIQ)	36 (34 – 38)	33 (31 – 35)	<0.001
	34.7 ± 5.4	31.8 ± 6.7	0.005
Peso del infante al nacer, g, media ± DE	2,262 ± 848	1,582 ± 692	<0.001
Parto antes de las <34 SDG, n (%)	32 (25.4)	22 (53.7)	0.002
Cesárea, n (%)	110 (87.3)	38 (92.7)	0.35
Evento adverso combinado, n (%)	50 (39.7)	40 (97.6)	<0.001
preeclampsia, n (%)	36 (28.6)	30 (73.2)	<0.001
Muerte perinatal, n (%)	14 (11.1)	7 (17.1)	0.32
FPEG o RCIU, n (%)	34 (27.0)	27 (65.9)	<0.001

DE significa desviación estándar; %, porcentaje; RIQ, rango intercuartílico 25 – 75; SDG, semanas de gestación; Dep. Cr., depuración de creatinina; FPEG, feto pequeño para la edad gestacional; RCIU, restricción del crecimiento intrauterino.

Discusión.

En el presente estudio, se incluyeron a un gran número de mujeres embarazadas con ERC en diferentes estadios de la enfermedad renal, a nuestro mejor conocimiento, este es el primer reporte prospectivamente examinado la relación entre la excreción urinaria de IgM y el riesgo subsecuente de eventos adversos del embarazo en mujeres con ERC. En el presente estudio de casos y controles anidado en una cohorte, encontramos que la concentración urinaria de IgM en una muestra de 24 horas en pacientes con ERC quienes eventualmente desarrollaron eventos adversos del embarazo fue marcadamente diferente de aquellas pacientes con ERC que no los presentaron (controles). También mostramos que las mayores concentraciones de IgM urinaria están asociadas al eventual desarrollo de preeclampsia, de presentar un parto antes de las 34 SDG o de tener un infante pequeño para la edad gestacional o con RCIU.

Las mujeres con ERC cuya concentración urinaria de IgM cayó en los cuartiles más altos, mostraron un incremento progresivo en el riesgo de presentar un evento adverso combinado, así como de eventos adversos específicos, incluyendo el desarrollo de preeclampsia, un parto antes de las 34 semanas o de tener un infante pequeño para la edad gestacional o con restricción del crecimiento intrauterino, incluso después de tomar en consideración el grado de proteinuria, el estadio de la ERC o desarrollo de preeclampsia. Aunque en las mujeres cuyas concentraciones de proteinuria en 24 horas cayeron en los cuartiles más altos mostraron un riesgo mayor de presentar un evento adverso combinado o preeclampsia, así como en aquellas mujeres con un estadio más avanzado de la ERC tuvieron un incremento en el riesgo de presentar un evento adverso combinado, preeclampsia, parto antes de las 34 SDG o de tener un feto pequeño para la edad gestacional o con RCIU, sin embargo encontramos que la excreción urinaria de IgM es marcadamente superior tanto a la intensidad de la proteinuria como del estadio de la ERC en predecir o estimar el riesgo de un evento adverso combinado, así como de los eventos adversos específicos estudiados (preeclampsia, parto antes de las 34 SDG o de tener un infante pequeño para la edad gestacional o con RCIU).

Consistente con la idea de que las mujeres embarazadas con ERC están en alto riesgo de presentar eventos adversos del embarazo, encontramos una alta frecuencia de un evento combinado adverso el cual estuvo directamente relacionado a la función renal, observándose un aumento gradual en su frecuencia del estadio 1 a los estadios 4–5 (32.2%, 52.1%, 65.8%, y 95.5%, respectivamente), pero similar a la frecuencia reportada en otros estudios, siendo de 21.4–34.1%, 44.8–63.2%, 59.5–83.8%, y de 80.0–90.0%, respectivamente (50), tomando en consideración que en ese estudio el parto por cesárea fue considerado como un evento adverso, en contraste al presente estudio donde no fue

considerado como un evento adverso, debido a las políticas en nuestro hospital de realizar sistemáticamente la interrupción del embarazo por cesárea. La frecuencia de preeclampsia en nuestra cohorte de pacientes fue de 39.5%, similar a la reportada en otros estudios que va de 38.9 % a 55.0% (17,16), mientras que la frecuencia reportada de parto pretérmino (<34 SDG) va del 44.0% al 43.0%, y la de tener un infante pequeño para la edad gestacional o con RCIU oscila del 35% al 64% (16,17,50), siendo también similares a la encontrada en el presente estudio de 32.3% y 36.5%, respectivamente. En el análisis bivariado, encontramos que las siguientes variables fueron significativamente asociadas con el desarrollo de un evento adverso combinado, así como de un evento adverso específico, incluyendo el desarrollo de preeclampsia, parto antes de las 34 SDG y de tener un infante pequeño para la edad gestacional o con RCIU: la proteinuria en 24 horas y del estadio de la ERC determinada en base a la depuración de creatinina de una recolección de orina de 24 horas, así mismo, el análisis de regresión logístico reveló que estas variables mostraron un riesgo incrementado sólo para desarrollar un evento adverso combinado o preeclampsia. En adición, aunque en el análisis bivariado tanto la excreción urinaria de IgM y de proteínas en 24 horas, así como el estadio de la ERC mostraron una asociación con la mortalidad perinatal, en el análisis de regresión logístico al introducir la edad gestacional al nacimiento como co-variable, encontramos que esta asociación no fue significativa, sugiriendo que el grado de prematuréz es el mayor determinante en la mortalidad perinatal. En relación a esto, varios factores de riesgo han sido consistentemente reportados asociados con el desarrollo de eventos adversos en pacientes embarazadas con ERC, incluyendo el grado o estadio de la enfermedad renal y los factores de riesgo clásicos, como la proteinuria, hipertensión y la etiología de la enfermedad renal (14,16,17,50,51). En el presente estudio, también pudimos demostrar que el grado de la proteinuria y el estadio de la ERC se asocian a eventos adversos del embarazo en mujeres con ERC. Sin embargo, también ha sido notado que el riesgo no solamente está relacionado a la reducción de la función renal, dado que las pacientes aún en el estadio 1 de la ERC tienen peores cursos adversos del embarazo que en la población general, incluso después de haber sido controlado los factores de riesgo clásicos y la presencia de enfermedad sistémica (50–53). Estos datos apoyan la idea de que algún daño renal persistente, incluso cuando este asociado con una función renal preservada, en la ausencia de hipertensión, proteinuria significativa o enfermedad sistémica, incrementa el riesgo de un evento adverso del embarazo (50). En este sentido, este estudio muestra por primera vez que la alta excreción urinaria de IgM puede ser un marcador relevante de la presencia de este riesgo basal relacionado con la ERC per se y por lo tanto explicar la asociación entre la excreción urinaria de IgM con un alto riesgo de desarrollar eventos adversos del embarazo y preeclampsia, el cual es independiente al grado de la proteinuria total, así como del estadio de la ERC. Esto último es

consistente y acorde con los resultados de varios estudios previos tanto en pacientes no embarazadas como en hombres con ERC debido a enfermedades glomerulares, incluyendo glomerulonefritis primarias y secundarias, en donde se ha demostrado que la pérdida de la selectividad de la proteinuria y específicamente del incremento en la excreción urinaria de IgM es un excelente marcador para identificar el tipo de enfermedades glomerulares, así como ser un fuerte factor predictivo de una pobre sobrevida renal (*i.e.* de progresión a insuficiencia renal en etapa terminal) y de mortalidad cardiovascular, independientemente de la presencia de micro- o macroalbuminuria (30,34,35,40). Además, también se ha reportado que el incremento de la excreción urinaria de IgM en pacientes con dolor torácico está asociado a la enfermedad arterial coronaria y de complicaciones cardiovasculares a largo plazo (36,43)

Por otra parte, tanto el grado como el tipo de proteinuria son marcadores importantes de daño renal y también son factores involucrados en la fisiopatología de la enfermedad. La permeabilidad de la barrera glomerular a macromoléculas es determinada por la selectividad del tamaño y carga de la pared capilar del glomérulo (PCG), y por el tamaño, forma y carga de las macromoléculas transportadas (23,54). En el modelo de “dos poros con un shunt” basado en la teoría de dos poros de la selectividad del tamaño glomerular, hipotéticamente los poros cilíndricos, consistentes en dos poblaciones de poros, perforan la PCG (55). La vasta mayoría de los poros son “poros pequeños” de un radio de 29–31 Å de proteínas esféricas rígidas y cargadas negativamente, las poblaciones restantes de poros consisten de un pequeño número de “poros grandes” con un radio de 90–115 Å (45). En adición a las dos poblaciones de poros previas, la PCG intacta exhibe muy esporádicos “defectos de membrana” fisiológicos o “*shunts*”, lo suficientemente grandes para permitir el transporte de proteínas muy grandes y de eritrocitos (45,56). Los poros pequeños son esencialmente impermeables a las macromoléculas del tamaño de la albúmina o mayores, tales moléculas son normalmente transportadas por convección a través de los poros grandes (56), las proteínas muy grandes, como la IgM con un radio molecular de 120 Å, son capaces de pasar la PCG solamente a través de los shunts. Un aparato de reparación constante normalmente sella estos shunts, por lo que un transporte incrementado de IgM indica la no reparación de estos shunts y/o una densidad incrementada de estos defectos en la PCG (39). Una vez que la enfermedad glomerular produce alteraciones en las propiedades tamaño-selectivas de la PCG, las proteínas encontradas al final de la orina contienen cantidades incrementadas de grandes proteínas como la IgG y la IgM. Sin embargo, el incremento de la excreción urinaria de albúmina o IgG refleja un incremento en la densidad de “poros grandes” en la PCG, mientras que la excreción urinaria de IgM refleja un marcado incremento de las poblaciones de vías altamente no selectivas, *i.e.* “*shunts*”. Los pacientes con un índice de selectividad alta a IgM o con una alta excreción urinaria de IgM tienen significativamente

mayores grados de fibrosis y glomeruloesclerosis global, en tanto que el grado de albuminuria no correlaciona con estos hallazgos histopatológicos, sugiriendo que la pérdida de selectividad a la IgM es un reflejo de un daño glomerular más severo con el subsecuente desarrollo de glomeruloesclerosis global y fibrosis (34,35,40,30). De igual forma, se ha demostrado que el índice de selectividad tanto para IgG como IgM correlacionan con el desarrollo de fibrosis tubulointerstitial, indicando que las proteínas de alto peso molecular son más perjudiciales a los túbulos que la albúmina per se (30).

Por otra parte, el incremento de la concentración urinaria de IgM en pacientes con enfermedad arterial coronaria debe ser secundario a la pérdida de selectividad en la PCG y estos defectos pueden ser mediados por disfunción endotelial debido a aterosclerosis, la cual a su vez provoca un incremento en la resistencia vascular renal e induce isquemia y cambios estructurales más severos en el glomérulo. Tomando en consideración todo lo anterior, estos datos dan mayor soporte a explicar el por qué la excreción urinaria de IgM se asoció con el riesgo de desarrollar eventos adversos del embarazo en nuestra cohorte de pacientes embarazadas con ERC, los cuales en gran medida son consecuencia de una disfunción endotelial generalizada, la cual también puede inducir isquemia placentaria o incluso agravarla en aquellas pacientes con insuficiencia placentaria preexistente evaluada por flujometría doppler de las arterias uterinas, resultando en el desarrollo o precipitación de las dos principales complicaciones vistas en mujeres con ERC, la preeclampsia y fetos pequeños para la edad gestacional o con RCIU. Interesantemente, nuestro estudio demostró que el incremento en la excreción urinaria de IgM está presente en pacientes con ERC aún con una función renal preservada, indicando la presencia de un daño glomerular severo y persistente. Esto puede explicar por qué las pacientes embarazada aún en estadios tempranos de la ERC presentan una frecuencia elevada de eventos adversos del embarazo, sugiriendo que la excreción urinaria de IgM es un reflejo de daño renal agudo continuo, mientras que la creatinina sérica es más un reflejo del daño glomerular acumulativo.

Finalmente, la caracterización de las pacientes con una alta excreción urinaria de IgM (definida por el cuartil más alto de la distribución de la excreción urinaria en 24 horas de toda la población estudiada), mostro que la depuración de creatinina fue significativamente más baja, mientras que la creatinina sérica y la proteinuria en 24 horas, fueron significativamente mayores, en comparación a los valores obtenidos en la mujeres con baja excreción urinaria de IgM (cuartiles 1 a 3), estos datos son consistentes a los reportes realizados en pacientes (hombres y mujeres sin embarazo) con diferentes enfermedades glomerulares y en nefropatía diabética tipo 1 y 2 (35,40,30). Además, tanto los eventos adversos combinados, como los específicos, a excepción de la mortalidad perinatal,

fueron significativamente más frecuentes en las pacientes con una alta excreción urinaria de IgM, en comparación a las pacientes con una excreción baja, confirmando que una alta excreción urinaria de IgM se asocia a peores resultados del embarazo como a una enfermedad renal más avanzada.

Todas las pacientes con una excreción urinaria de IgM elevada tenían principalmente enfermedades glomerulares o nefropatía diabética, mientras que sólo una paciente de las 17 con nefropatía tubulointersticial tuvo una elevada excreción urinaria de IgM, la cual pudo explicarse a que era portadora de una nefropatía por reflujo debida a que tenía vejiga neurogénica, complicada con proteinuria en rangos nefróticos y por lo tanto con daño glomerular. De importancia fue el hecho que en este estudio el 77.8% de los casos de ERC la detección se hizo durante el embarazo, el cual contrasta con otros estudios en Italia e India que fueron de 17.5% y 27.5%, respectivamente (13,17), lo que destaca la importancia del embarazo como una ventana de oportunidad para el diagnóstico de muchas enfermedades, a menudo asintomáticas, incluyendo la ERC. Además, esto enfatiza la importancia en nuestro país de la necesidad de promover y contar con servicios de atención médica pre-concepcional.

Las fortalezas del presente estudio incluyen un relativo gran número de pacientes embarazadas bien definidas con ERC, en donde se usó un método validado para evaluar y estratificar la ERC (clasificación de la K/DOQI) no usado previamente. La TFG calculada fue basada por la depuración de creatinina en orina de 24 horas, ya que la mayoría de las pacientes fueron diagnosticadas con ERC durante el embarazo y no se contaba con mediciones de creatinina sérica antes de la concepción para haber podido estimar la TFG mediante fórmulas ampliamente usadas para la clasificación de la ERC. Previos estudios han basado el cálculo de la TFG por fórmulas (MDRD o CKD-EPI), sin embargo, se ha demostrado que este procedimiento subestima la verdadera TFG en mujeres embarazadas, mientras que la depuración de creatinina endógena es un mejor indicador de la verdadera TFG que la MDRD durante el embarazo (41,57). Además, hubo un seguimiento homogéneo y sin pérdidas al seguimiento, y al hecho que todas las muestras fueron colectadas antes de presentarse el evento adverso del embarazo, lo cual evidentemente evitó un sesgo de selección. Por otra parte, una limitación o un punto fuerte es que no se puede generalizar nuestros hallazgos a mujeres con otro tipo de nefropatías, tales como LES, sin embargo, estas pacientes no fueron incluidas en el presente estudio debido a que el embarazo puede inducir una exacerbación del LES y potencialmente acelerar la progresión de la enfermedad o incrementar los eventos adversos. Finalmente, aunque las concentraciones urinarias de IgM se asociaron al riesgo de muerte perinatal en el análisis bivariado, no detectamos diferencias en el análisis multivariado debido al reducido número de muertes en cada estrato, reflejando un bajo poder del estudio para demostrar diferencias

o bien al hecho de que el grado de prematuréz es el mayor determinante de la muerte, como previamente discutido.

En conclusión, nuestros resultados demuestran que la excreción urinaria de IgM está marcadamente asociada a la ocurrencia de un evento adverso del embarazo combinado y específico en mujeres con ERC. Además, la excreción urinaria de IgM parece ser un mejor biomarcador que los clásicos factores de riesgo, tales como el estadio de la ERC y la proteinuria. La concentración urinaria de IgM es útil para estratificar el riesgo de eventos adversos del embarazo en pacientes con ERC, incluso en etapas tempranas de la enfermedad renal. La determinación de IgM urinaria es una prueba simple, fácil y barata que puede realizarse en todos los laboratorios.

Descubrir los mecanismos del incremento de la excreción urinaria de IgM en la ERC de origen glomerular puede también proporcionar información sobre nuevas opciones terapéuticas. En adición, son necesarios estudios que evalúen la relación entre la excreción urinaria de IgM y marcadores subrogados de disfunción endotelial o aterosclerosis en pacientes embarazadas con ERC.

Bibliografía.

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S1-266.
2. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012;379:165–80.
3. Levey AS, Tangri N, Stevens LA. Classification of Chronic Kidney Disease : A Step Forward. *Ann Intern Med.* 2011;154:65–7.
4. Fink JC, Schwartz SM, Benedetti TJ, Stehman-Breen CO. Increased risk of adverse maternal and infant outcomes among women with renal disease. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1998;12:277–87.
5. Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ.* 2008;336:211–5.
6. Koratala A, Bhattacharya D, Kazory A. Chronic Kidney Disease in Pregnancy. *South Med J.* 2017;110:578–85.
7. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet.* 365:331–40.
8. Ramin SM, Vidaeff AC, Yeomans ER, Gilstrap LC 3rd. Chronic renal disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;108:1531–9.
9. Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Pregnancy in women with renal disease. Part I: general principles. *Am J Perinatol.* 2008;25:385–97.
10. Edipidis K. Pregnancy in women with renal disease. Yes or no? *Hippokratia.* 2011;15:8–12.
11. Phelan ST. Renal disease in pregnancy ambulatory issues. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55:829–37.
12. Alsuwaida A, Mousa D, Al-Harbi A, Alghonaim M, Ghareeb S, Alrukhaimi MN. Impact of early chronic kidney disease on maternal and fetal outcomes of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24:1432–6.
13. Piccoli GB, Attini R, Vasario E, Conijn A, Biolcati M, D’Amico F, et al. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:844–55.

14. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2587–98.
15. Blowey DL, Warady BA. Outcome of infants born to women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14:199–205.
16. Bramham K, Briley AL, Seed PT, Poston L, Shennan AH, Chappell LC. Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Reprod Sci.* 2011;18:623–30.
17. Bharti J, Vatsa R, Singhal S, Roy KK, Kumar S, Perumal V, et al. Pregnancy with chronic kidney disease: maternal and fetal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;204:83–7.
18. Jungers P, Chauveau D, Choukroun G, Moynot A, Skhiri H, Houillier P, et al. Pregnancy in women with impaired renal function. *Clin Nephrol.* 1997;47:281–8.
19. Masuyama H, Nobumoto E, Okimoto N, Inoue S, Segawa T, Hiramatsu Y. Superimposed preeclampsia in women with chronic kidney disease. *Gynecol Obs Invest.* 2012;74:274–81.
20. ACOG Committee on Practice Bulletins (Obstetrics). ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obs Gynecol.* 2002;99:159–67.
21. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obs Gynecol.* 2000;183:S1–22.
22. Imbasciati 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.* 2007;49:753–62.
23. Robertson CR. A review of transcapillary fluid and solute exchange in the renal glomerulus. *Microvasc Res.* 1980;19:131–41.
24. Guasch A, Hashimoto H, Sibley RK, Deen WM, Myers BD. Glomerular dysfunction in nephrotic humans with minimal changes or focal glomerulosclerosis. *Am J Physiol.* 1991;260:728–37.
25. Mathieson PW. The cellular basis of albuminuria. *Clin Sci (Lond).* 2004;107:533–8.

26. Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev.* 2008;88:451–87.
27. D’Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int.* 2003;63:809–25.
28. Bakoush O, Segelmark M, Torffvit O, Ohlsson S, Tencer J. Urine IgM excretion predicts outcome in ANCA-associated renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:1263–9.
29. Bakoush O, Tencer J, Tapia J, Rippe B, Torffvit O. Higher urinary IgM excretion in type 2 diabetic nephropathy compared to type 1 diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2002;61:203–8.
30. Bakoush O, Torffvit O, Rippe B, Tencer J. High proteinuria selectivity index based upon IgM is a strong predictor of poor renal survival in glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Jul;16:1357–63.
31. Currie G, Delles C. Proteinuria and its relation to cardiovascular disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2013;7:13–24.
32. Foster MC, Hwang S-J, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasan RS, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008;52:39–48.
33. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. *Am Hear J.* 1984;108:1347–52.
34. Tencer J, Torffvit O, Thysell H, Rippe B, Grubb A. Proteinuria selectivity index based upon alpha 2-macroglobulin or IgM is superior to the IgG based index in differentiating glomerular diseases. Technical note. *Kidney Int.* 1998;54:2098–105.
35. Tofik R, Torffvit O, Rippe B, Bakoush O. Urine IgM-excretion as a prognostic marker for progression of type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pr.* 2012;95:139–44.
36. Tofik R, Ekelund U, Torffvit O, Swärd P, Rippe B, Bakoush O. Increased urinary IgM excretion in patients with chest pain due to coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:72.
37. Cohen-Bucay A, Viswanathan G. Urinary markers of glomerular injury in diabetic nephropathy. *Int J Nephrol.* 2012;2012:146987.
38. Tencer J, Bakoush O, Torffvit O. Diagnostic and prognostic significance of proteinuria selectivity index in glomerular diseases. *Clin Chim Acta.* 2000;297:73–83.

39. Schurek HJ, Neumann KH, Flohr H, Zeh M, Stolte H. The physiological and pathophysiological basis of glomerular permeability for plasma proteins and erythrocytes. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1992;30:627–33.
40. Tofik R, Torffvit O, Rippe B, Bakoush O. Increased urine IgM excretion predicts cardiovascular events in patients with type 1 diabetes nephropathy. *BMC Med.* 2009;7:39.
41. Bramham K, Lightstone L. Pre-pregnancy counseling for women with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2012;25:450–9.
42. Coresh J, Selvin E, Stevens L a, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007;298:2038–47.
43. Tofik R, Sward P, Ekelund U, Struglics A, Torffvit O, Rippe B, et al. Plasma pro-inflammatory cytokines, IgM-uria and cardiovascular events in patients with chest pain: A comparative study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75:638–45.
44. Torffvit O, Kalani M, Apelqvist J, Eliasson B, Eriksson JW, Brismar K, et al. Increased Urine IgM and IgG(2) Levels, Indicating Decreased Glomerular Size Selectivity, Are Not Affected by Dalteparin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes. *Biochem Res Int.* 2012;2012:480529.
45. Tencer J, Frick IM, Oquist BW, Alm P, Rippe B. Size-selectivity of the glomerular barrier to high molecular weight proteins: upper size limitations of shunt pathways. *Kidney Int.* 1998;53:709–15.
46. Bili E, Tsolakidis D, Stangou S, Tarlatzis B. Pregnancy management and outcome in women with chronic kidney disease. *Hippokratia.* 2013;17:163–8.
47. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001;97:261–7.
48. Wagner S, Craici I. Hypertensive pregnancy disorders and future renal disease. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16:484.
49. Schlesselman JJ. Sample size requirements in cohort and case-control studies of disease. *Am J Epidemiol.* 1974;99:381–4.
50. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Maxia S, Lepori N, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Aug;26:2011–22.

51. Zhang J-J, Ma X-X, Hao L, Liu L-J, Lv J-C, Zhang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1964–78.
52. Piccoli GB, Fassio F, Attini R, Parisi S, Biolcati M, Ferraresi M, et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol Dial Transplant*. 2012 ;27:111-8.
53. Piccoli GB, Attini R, Cabiddu G, Kooij I, 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.
54. Guasch A, Deen WM, Myers BD. Charge selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans. *J Clin Invest*. 1993;92:2274–82.
55. Deen WM, Bridges CR, Brenner BM, Myers BD. Heteroporous model of glomerular size selectivity: application to normal and nephrotic humans. *Am J Physiol*. 1985;249:F374-89.
56. Deen WM, Bohrer MP, Brenner BM. Macromolecule transport across glomerular capillaries: application of pore theory. *Kidney Int*. 1979;16:353–65.
57. Smith MC, Moran P, Ward MK, Davison JM. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG*. 2008;115:109–12.

Anexo 1. Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación.

Nombre del estudio: **“Excreción Urinaria de IgM como Predictor de Eventos Maternos y Perinatales Adversos en Pacientes Embarazadas con ERC”** Número de registro CLIEIS: R-2013-3606-19 Lugar: Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva /UMAE HGO 4 “Luis Castelazo Ayala”. Fecha: dd/mm/aaaa.

Justificación y objetivo del estudio: Se trata de un estudio para estimar el hallazgo y medición de una proteína llamada IgM presente en la orina que puede ser útil para la predicción de una mal resultado del embarazo tanto para la madre como para su hijo en mujeres con enfermedad renal.

Procedimientos:

1. Responder a preguntas sobre sus antecedentes médicos y de su embarazo actual (esta información se obtendrá por una visita inicial y el seguimiento se realizará vía telefónica, visita domiciliaria, en su asistencia a sus consultas prenatales en el Hospital o por la revisión de su expediente clínico).
2. Se tomará una muestra de sangre con una aguja en uno de sus brazos (aproximadamente 10 ml) y se recolectará la orina por un día para determinar la concentración de esa proteína llamada IgM. La cual podrá ser realizada en forma única o bien; se citará mensualmente por alrededor de 4 meses para hacer las mediciones en diferentes semanas de su embarazo.
3. Una vez obtenidas las muestras se podrán utilizar para otros proyectos de investigación en el futuro.

Posibles riesgos y molestias: No representa mayor riesgo ya que solo se tomará muestra de sangre. Esta punción o piquete puede ser dolorosa o puede producir una molestia que dura aproximadamente un minuto, en ocasiones se produce un hematoma (moretón) o una infección.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Es posible que no se produzca beneficio directo alguno para la paciente por participar en el estudio, sin embargo este estudio nos permitirá identificar a las mujeres que tengan enfermedad renal con un riesgo mayor de presentar complicaciones para la madre o para su hijo.

Participación o retiro: Su participación en el estudio es voluntaria y es libre de rehusar a tomar parte o abandonarlo en cualquier momento.

Privacidad y confidencialidad: Todos los resultados obtenidos se mantendrán en secreto y archivados en claves lo garantiza que la información que nos proporcione será guardada y no la divulgaremos. Al final del estudio se le entregará una copia impresa del resultado de las mediciones realizadas en usted, si así lo solicita.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes: Su atención médica no será afectada por la participación en estudio.

Por lo anterior (Marque con una X):

- No autorizo que se tome las muestras.
- Si autorizo que se tome las muestras solo para este estudio.
- Si autorizo que se tome las muestras para este estudio y estudios futuros.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a los investigadores involucrados en el estudio que son el Dr. Alfredo Leños Miranda y al Médico Cirujano Especialista en Ginecología y Obstetricia Carlos José Molina Pérez.

Los investigadores de este estudio estamos dispuestos a responder cualquier duda relacionada con el estudio en cualquier otro momento. Para tal caso puede ponerse contacto con ellos directamente en la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva ubicada en el Sexto Piso de la UMAE. Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social ubicado en Río de la Magdalena 289 Col. Tizapan San Ángel , Álvaro Obregón, 01090 Ciudad de México, Distrito Federal Teléfono (55) 5616 0350.

Investigador Responsable: Dr. Alfredo Leños Miranda.

Colaborador: Médico Cirujano Especialista en Ginecología y Obstetricia Carlos José Molina Pérez.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Col. Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: conise@cis.gob.mx.

Nombre completo y firma de la paciente.

Nombre completo y firma del investigador.

Nombre y firma de testigo

Nombre y Firma de testigo.

Anexo 2. Técnica de ELISA para determinar IgM humana (usando reactivos de American Qualex)

El alumno de la maestría procesará las muestras de sangre y orina obtenidas de las pacientes con la técnica de ELISA para la determinación de IgM. Para tal propósito se utilizaron tres meses del cronograma de actividades durante el cual se estandarizará la técnica de medición. Las muestras obtenidas se conservaron a una temperatura de -70°C , en un utracongelador.

Se analizaron las muestras en placas de 96 pozos, se utilizaron los primeros 16 pozos para la curva de calibración, cada muestra se procesó por duplicado (2 pozos por muestra).

1. Sensibilización de la placa.

1.1. Se realiza poniendo 100 μl por pozo de una solución a de Anticuerpo policlonal de cabra anti IgM humana (Goat anti-hIgM, American Qualex Cat # A112UN) una concentración de de 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ con amortiguador carbonatos-bicarbonatos 0.1 M (pH 9.5)/0.2% azida.

1.1.1. El primer paso es tomar una placa de 96 pozos.

1.1.2. Posteriormente se debe preparar el amortiguador carbonatos-bicarbonatos al 0.1 M (pH 9.5)/0.2% azida en un frasco de Gerber estéril. Por cada placa se necesitan 10 ml esto debido a que cada pozo contendrá 100 μl , por lo que se multiplica por 96 (pozos) para un total de 9600 μl o 9.6 ml. La solución de amortiguadores se encuentra a una concentración al 1M (en el refrigerador de la unidad) y la concentración deseada es al 0.1M, por lo que se extrae 1 ml y se agregan 9.2 ml de agua destilada.

1.1.3. A continuación, se debe colocar a la solución el Anticuerpo policlonal de cabra anti IgM humana a una concentración de 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Goat anti-hIgM, American Qualex Cat # A112UN). La alícuota se encuentra a una concentración de 2 mg/ml). Se mezclan 5 μl de anticuerpo + 10.2 ml de amortiguador de carbonatos bicarbonatos por cada placa.

1.1.4. El paso siguiente es incubar la placa por dos horas a 37°C . Se puede envolver la placa en papel aluminio y guardar a 4°C en el refrigerador o en el cuarto frío de la unidad por 24 horas.

1.1.5. Lavar la placa 3 veces con PBS-Tween 20 al 0.05%.

1.1.6. Tiempo utilizado (3 horas)

2. Bloqueado de la placa con 300 µl de PBS-T/Leche al 5%.

- 2.1. Solución de PBS-T/ Leche al 5%.(Leche Nestle Svelty en polvo). Preparación se van a utilizar 300 µl por cada pozo por lo que para un total de 96 pozos se utilizarán 28800 µl o 28.8 ml. Se preparan 40 ml por cada placa. Se agregan 2 gramos de leche +40 ml PBS-T. Posteriormente se agregan 300 µl (2 veces 150 µl en cada pozo).
- 2.2. Incubar por una hora a 37 °C (en la parte inferior de estufa de bacterias).
- 2.3. Lavar la placa 3 veces con PBS-Tween 20 al 0.05%.
- 2.4. Tiempo utilizado (1 horas)

3. Construcción de la curva de calibración de la placa.

- 3.1. Se utilizan los primeros 16 pozos para la curva de calibración. 2 por cada concentración conocida o estándar.
- 3.2. Se debe preparar el buffer de dilución de PBS con albúmina (PBS- Tween /ABS 1%). Por cada placa se necesitan preparar 50 ml, el frasco de la albumina está al 10%, por lo que se colocan 5 ml de albumina + 45 ml de PBS-Tween.
- 3.3. Posteriormente se deben de marcar alícuotas con la dilución 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.6 y cero. En cada alícuota marcada se colocarán 200 µl de buffer de dilución (del 500 al 0).
- 3.4. El siguiente paso es tomar el Calibrador de Bethyl RS10-110-3 que tiene una concentración de IgM 0.44 mg/ml, esto con la finalidad de realizar los estándares de la curva de medición para la cuantificación de IgM. Del calibrador tomar 1 µl (440 ng/µl) y se diluye 439 µl de PBS/ASB 1% (Buffer de dilución), dando una concentración final de 1,000 ng/ml.
- 3.5. El volumen final es de 440 µl. Se colocan los 440 µl en el alícuota marcada con 1000, y posteriormente se hacen 6 diluciones más 1:2. De la primera alícuota con el volumen final se pasan 200 µl al siguiente tubo y posteriormente sucesivamente hasta llegar a la menor dilución que es la 15.6 (500, 250, 125, 62.5, 31.25 y 15.6 ng/ml). El estándar 0 es el buffer de dilución.
- 3.6. Poner 20 µl del calibrador+80 de Buffer de dilución por pozo.

4. Colocación de las muestras en cada pozo.

4.1. Para orina independientemente del grado de proteinuria, poner 2µl y completar con 98 µl de buffer de dilución, para un total de 100 µl por pozo, quedando con una dilución final de 1:50, en caso de salirse de rango, hacer diluciones seriadas 1:20, 1:40, etc.

4.5. Incubar 1 hora a 37 C.

4.6. Lavar 3 veces con PBS-Tween 20 al 0.05%.

4.7. Tiempo utilizado (1 horas)

5. Colocación del segundo anticuerpo.

5.1. Agregar 100 µl a cada pozo con una concentración de 1 µg/ml de anticuerpo monoclonal de ratón anti-IgM (µ) humana (Amerscan Qualex Cat # M1520UN) en buffer de dilución.

5.2. El Anticuerpo monoclonal de ratón anti-IgM humana (Amerscan Qualex Cat # M1520UN) que se encuentra en una alícuota a una concentración de 2 mg/ml. De esta tomamos 5 µl +10.2 ml de buffer de dilución. (Concentración final 1 µg/ml.)

5.3. De ahí poner 100 µl por pozo.

5.4. Incubar una hora a 37 C.

5.5. Lavar 3 veces con PBS-Tween 20 al 0.05%.

5.6. Tiempo utilizado (1 horas)

6. Colocación del tercer anticuerpo.

6.1. Agregar 100 µl del anticuerpo cabra anti-ratón conjugado a HRP (DAKO) a una dilución final de 1:2,000 en buffer de dilución. El Anticuerpo cabra anti ratón conjugado a HRP (DAKO) dilución final 1:2 000. Se colocan 10.2 ml de buffer de dilución + 5 µl de anticuerpo. (Concentración 0.3 gr/L).

6.2. Incubar una hora a 37 C.

6.3. Lavar 5 veces con PBS-Tween 20 al 0.15%.

6.4. Tiempo utilizado (1 horas)

7. Revelado.

7.1. Agregar cromógeno 100 µl (Pesar el polvo OPD 6 mg + 12 ml de citratos pH 5.5 + 10 µl de H2O2 al 30%, mezclar todo en un frasco oscuro).

7.2. Incubar por ~ 10 a 15 minutos (Vigilar el desarrollo de color) a temperatura ambiente, protegiendo la placa de la luz.

7.3. Parar la reacción con 50 μ l de ácido sulfúrico al 2 N.

7.4. La lectura se hace a 490 nm. Poner background, en lugar del estándar 0 que es el buffer de dilución. (Gráfica 4-PL).

7.5. Tiempo utilizado (1 horas)

Otros.

Preparación del Buffer de dilución.

Preparar el buffer de dilución de PBS con albúmina (PBS- Tween /ABS 1%). Por cada placa se necesitan preparar 50 ml. El frasco de la albumina se encuentra al 10%, por lo que se colocan 5 ml de albumina + 45 ml de PBS-Tween)

Preparar PBS Tween para lavar (2 litros).

- Para preparar 2 litros.
- 200 ml de NaCl 1.5M (en la puerta del refrigerador),+ (20 ml de amortiguador fosfatos al 1M)+1 ml de Tween 20
- Aforar a 2000ml con agua bidestilada.

Anexo 3. Hoja de recolección de datos.

Fecha (dd.mm.aa)		No. Progresivo (Codificación interna)	
Nombre			Teléfono
Afiliación			

Características generales:	Antecedentes patológicos:	SI	NO
Edad (años)	Diabetes Mellitus		
Peso (kg)	Hipertensión		
Talla(metros)	Antecedente de preeclampsia		
Índice de masa corporal (IMC)	Tabaquismo		
Estadio de la ERC (K-DOQI) (1 al 5)			

Antecedentes Ginecobstétricos:

FUM (dd.mm.aa)		Semanas de gestación:	
Ritmo		Por amenorrea:	
Gestas		Por ultrasonido:	
Para		Presión arterial (mmHg):	
Aborto		TAS	
Cesáreas		TAD	

Resultados de laboratorio:

Hemoglobina (gr/dl)		TGP/ AST(U/l)	
Hematocrito (%)		TGO/ALT(U/l)	
Plaquetas (/mm ³)		DHL (U/l)	
Glucosa (mg/dl)		Colesterol (mg/dl)	
Urea (mg/dl)		Triglicéridos (mg/dl)	
Creatinina sérica (mg/dl)		Proteínas totales(gr/dl)	
IgM sérica (mg/dl)		Creatinina urinaria (mg/dL)	
Albumina (gr/dl)		IgM urinaria (mg/dl)	
Globulina (gr/dl)		Proteinuria en 24 horas	
Ácido úrico (mg/dL)		Depuración de creatinina (ml/min)	

Determinaciones de Seguimiento:

	Primera	Segunda	Tercera	Cuarta	Quinta
IgM urinaria mg/dl					
Creatinina sérica (mg/dl)					
Creatinina urinaria (mg/dl)					
Depuración de creatinina (ml/min)					

Curso del embarazo		Producto	
Semanas de gestación al término:	de <input type="text"/>	Sexo:	Masculino
			Femenino
Vía de interrupción:	de <input type="text"/>		Vivo
			Muerto
Indicación de la cesárea:	de <input type="text"/>	Peso (kg)	
		Talla (cm)	
Malformaciones congénitas	de <input type="text"/>	Apgar al min 5	
		Edad gestacional	
Depuración de creatinina en el puerperio inmediato (ml/min)	de <input type="text"/>		SI
		ESpecifique:	NO
Resultado Perinatal Adverso	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Parto pretérmino	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
preeclampsia	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Disminución de la función renal	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Cantidad:
Muerte materna	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Causa:
Otra	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Infante pequeño para la edad gestacional (RCIU)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

Anexo 4. Manual de Procedimientos.

Unidades participantes.

La realización del protocolo se llevó a cabo en el IMSS, específicamente en la UMAE HGO No.4, en la Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva. Siguiendo el siguiente organigrama:

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Unidad Médica de Alta Especialidad.

Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala".

Dirección: Río Magdalena #289. Colonia Tizapan San Ángel. CP 01090. Delegación Álvaro Obregón. México, D.F.

Teléfono 55 50 64 22.

Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva.

Sexto piso Sur. Extensión 28003.

Colaboración:

Departamento Clínico de Perinatología.

Quinto y Sexto piso Norte. Extensión 28012

Departamento Clínico de Complicaciones Hipertensivas Asociadas al Embarazo y de Perinatología.

Quinto piso Sur. Extensión 28017

Departamento de laboratorio Clínico.

Planta Baja. Extensión 28062

Reclutamiento de los sujetos de investigación.

Los sujetos de investigación serán reclutados de la siguiente forma: Los sujetos de investigación serán detectados por los médicos tratantes en la consulta externa del departamento Clínico de Perinatología o del Departamento clínico de las Complicaciones Hipertensivas asociadas al embarazo durante su atención medica habitual. Los médicos tratantes notificarán personalmente o por vía telefónica a los investigadores localizados en la Unidad de Investigación, de los cuales uno de ellos será encargado de identificar mediante el nombre y número de afiliación a los sujetos. Algún integrante del equipo de investigación (Tutor o alumno) acudirá a la consulta externa para realizar la invitación a participar en el estudio. En caso de aceptar participar en el estudio se leerá y llenará la carta de consentimiento informado adecuadamente.

Los sujetos de investigación también podrán ser detectados por los médicos tratantes en Hospitalización del departamento Clínico de Perinatología o del Departamento clínico de las Complicaciones Hipertensivas asociadas al embarazo durante su atención médica. Esta detección puede ser mediante el pase diario de visita o durante la entrega de guardia. Los médicos tratantes notificarán personalmente o por vía telefónica a los investigadores localizados en la Unidad de Investigación, de los cuales uno de ellos será encargado de identificar mediante el nombre y número de afiliación a los sujetos. Algún integrante del equipo de investigación (Tutor o alumno) acudirá a al piso para realizar la invitación a participar en el estudio. En caso de aceptar participar en el estudio se leerá y llenará la carta de consentimiento informado adecuadamente.

Se realizará un procedimiento similar en caso de ser detectado en algún otro servicio de la unidad.

Elegibilidad:

Solo serán reclutados aquellos sujetos de investigación que cumplan todos los requisitos de inclusión especificados en el apartado correspondiente. Se estudiará el expediente para determinar si cumple criterios de selección. Un miembro del equipo de investigación se presentará como parte del grupo de investigación, se explicará la naturaleza del estudio, la ausencia de beneficios directos y se citará en su consulta subsecuente para la obtención de somatometría y toma de muestra sanguínea, con la recolección de orina de 24 horas cada sujeto. Diseño del muestreo: Se hará la invitación a todos los sujetos captados consecutivamente en los servicios antes mencionados.

Manejo habitual:

Las pacientes con ERC y embarazo son citadas cada 4 semanas desde su referencia al Hospital para su control prenatal.

La consulta de primera vez: se realiza una Historia Clínica completa la cual incluye los siguientes apartados (Duración 30 minutos):

Ficha de identificación, Interrogatorio de antecedentes heredo familiares, personales no patológicos y patológicos, ginecobstetricos y padecimiento actual.

Toma de signos vitales por una enfermera. (Peso, talla, tensión arterial, pulso, frecuencia respiratoria)

Exploración física completa.

Se realiza solicitud de los exámenes prenatales al laboratorio clínico: biometría hemática completa, química sanguínea (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, triglicéridos, colesterol, TGO, TGP, DHL, examen general de orina, depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en orina de 24 horas) estos valores serán captados en la hoja correspondiente.

Solicita un ultrasonido obstétrico de control.

Se programa una cita subsecuente al menos cada 4 semanas hasta las 28 semanas, posteriormente cada 2 semanas hasta las 34 semanas y finalmente cada semana hasta las 38 semanas. A las 38 semanas se decide la vía de interrupción del embarazo. Una vez resuelto el embarazo se cita a las pacientes para su control cada 4 semanas hasta la octava semana del puerperio.

Visitas en relación con el protocolo de investigación.

Las mujeres que acepten participar en la investigación acudirán el mismo día de su consulta habitual del control prenatal a la unidad de investigación en donde se realizará un interrogatorio dirigido y se tomarán las muestras de sangre (10 ml) y se solicitara la recolección de orina de 24 horas para su procesamiento.

Almacenamiento de las muestras:

Una vez tomadas las muestras de sangre y orina serán centrifugadas a 3000 revoluciones por minuto a 4° C. De la recolección de orina de 24 horas solo se medirá el volumen urinario.

Posteriormente se les asignará un número de folio que corresponde a la identificación de las mismas. Una vez centrifugadas las muestras se tomarán al menos 2 tubos de 2 ml de suero y 2 tubos 2 ml de orina.

Una vez identificados las muestras estas serán congeladas en la Red Fría de la Unidad en el Ultracongelador asignado al investigador principal a una temperatura de -70° C para su conservación y posteriormente serán procesadas en bloque de 90.

La determinación sérica y urinaria de IgM mediante ELISA en placas de 96 pozos. El responsable de realizar esas mediciones será el alumno de la maestría.

Determinación de la variable de resultado. (Resultado Perinatal Adverso).

Las pacientes se seguirán mediante visitas cada 4 semanas hasta 8 semanas después de la interrupción del embarazo.

El desarrollo de eventos adversos del embarazo se toma en consideración de los principales resultados adversos que pueden ser causados por la ERC en el embarazo.

Dichos eventos son registrados en el expediente clínico del hospital. La presencia de estos eventos se determinará en base al análisis del expediente clínico y/o al interrogatorio directo de la paciente.

Dada la baja incidencia de estos eventos, se combinará en un solo resultado general del embarazo, es decir, las mujeres que presenten alguno de los eventos enlistados en la parte inferior serán clasificadas con un resultado adverso del embarazo (Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM, 2001).

La medición de esta variable será realizada mediante el interrogatorio de la paciente en las visitas de seguimiento y el examen del expediente clínico.

Se considerará como presente cuando se establezcan uno o más de los siguientes diagnósticos mencionados en el apartado correspondiente.

En cada cita subsecuente se realiza (Duración 20 min):

Un interrogatorio dirigido para encontrar signos y síntomas de alarma obstétrica.

Toma de los signos vitales antes mencionados.

Exploración física completa.

Se solicitan los exámenes de laboratorio de control antes mencionados como parte del control prenatal.

Las pacientes acuden libremente al servicio de admisión continua del Hospital en caso de presentar algún signo de alarma obstétrica y en ese lugar son valoradas por un especialista quien decide su ingreso a la unidad hospitalaria o su alta y vigilancia en la consulta externa. Todas las pacientes son seguidas hasta la octava semana del puerperio, en su última consulta se valora su alta definitiva del servicio.

Control de calidad:

La función del control de calidad existe primordialmente como una organización del [servicio](#) (área de trabajo de la unidad, área de almacenamiento de las muestras y otra área de procesamiento de los datos) para conocer las especificaciones establecidas por el laboratorio y proporcionar asistencia al departamento de análisis, para que las determinaciones alcancen estas especificaciones estandarizadas. Todas estas se apegan a las normas señaladas en las buenas prácticas clínicas y de laboratorio de la unidad.

Todo producto que no cumpla las características mínimas para decir que es correcto será eliminado, sin poderse utilizar para evitar costos añadidos y desperdicio de material.

Para controlar la calidad de las mediciones se realizan inspecciones o pruebas de muestreo para verificar que las características del mismo sean óptimas mediante un coeficiente de determinación. Consideraremos como adecuadas las mediciones que tengan variaciones menores al 10% en cada determinación.

Después de la obtención de las muestras biológicas estas serán almacenadas en la red fría de la unidad de investigación la cual se monitorea cada 8 horas hasta que se inicie su procesamiento.

Anexo 5. Metas y productos entregables:

Difusión de los resultados.

Los resultados de este trabajo se publicarán en forma de Tesis,

Se presentaron resultados parciales en los siguientes Foros en forma de Cartel:

1. **Factores asociados a un resultado perinatal adverso en pacientes embarazadas con enfermedad renal crónica.** Presentado en el XXIII Foro nacional de Investigación en Salud del IMSS, noviembre de 2014.
2. **Excreción urinaria de IgM como predictor de eventos maternos y perinatales adversos en pacientes embarazadas con enfermedad renal crónica.** Quinto Congreso de Alumnos de Posgrado de la Coordinación de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F. en marzo de 2015.
3. **Excreción urinaria de IgM como predictor de eventos maternos y perinatales adversos en pacientes embarazadas con enfermedad renal crónica.** Presentado en el XXII Foro Sur de Investigación en Salud del IMSS, realizado en Oaxaca, junio 2015.
4. **Excreción urinaria de IgM como predictor de eventos maternos y perinatales adversos en pacientes embarazadas con enfermedad renal crónica.** Presentado en el XXIV Foro Nacional de Investigación en Salud del IMSS, noviembre de 2015.

**COORDINACIÓN DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

LIC. IVONNE RAMÍREZ WENCE
DIRECTORA GENERAL DE
ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DGAE, UNAM
Presente.

Me permito informar a usted, que el Subcomité Académico de Ciencias Médicas del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, según acuerdo AG23-(CM/SCA/SO195/17) acordó formalizar por el Comité Académico del Programa, el jurado para el examen de grado de **Maestro en Ciencias, (Plan 4093)** del C. Molina Pérez Carlos José, quien defenderá la tesis denominada "Excreción urinaria de IgM como predictor de eventos maternos y perinatales adversos en pacientes embarazadas con enfermedad renal crónica".

PRESIDENTE:	DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA
SECRETARIO:	DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ
VOCAL	DR. ALFREDO LEAÑOS MIRANDA
VOCAL	DR. VÍCTOR MANUEL BAUTISTA DE LUCIO
VOCAL	DRA. SILVIA PALOMO PIÑON

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, Cd. Mx. a 16 de noviembre del 2017


DR. ARTURO EDGAR ZENTENO GALINDO
COORDINADOR

AEZG/MATP/acb*

