

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE  
MÉDICO Y CIRUJANO

**PREECLAMPSIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD RENAL  
CRÓNICA**



LIDIA PAMELA CHOSCÓ GUERRA

CHIQUIMULA, GUATEMALA, OCTUBRE 2020

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE  
MÉDICO Y CIRUJANO

PREECLAMPSIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD RENAL  
CRÓNICA

TRABAJO DE GRADUACIÓN

Sometido a consideración del Honorable Consejo Directivo

Por:

LIDIA PAMELA CHOSCÓ GUERRA

Al conferírsele el título de

MÉDICA Y CIRUJANA

En el grado académico de

LICENCIADA

CHIQUMULA, GUATEMALA, OCTUBRE 2020

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE  
MÉDICO Y CIRUJANO



**RECTOR**

M.Sc. Ing. MURPHY OLYMPO PAIZ RECINOS

**CONSEJO DIRECTIVO**

Presidente:	Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Representante de profesores:	M.Sc. Mario Roberto Díaz Moscoso
Representante de profesores:	M.Sc. Gildardo Guadalupe Arriola Mairén
Representante de estudiantes:	A.T. Estefany Rosibel Cerna Aceituno
Representante de estudiantes:	PEM. Elder Alberto Master Cerritos
Secretaria:	Licda. Marjorie Azucena González Cardona

**AUTORIDADES ACADÉMICAS**

Coordinador académico:	M.A. Edwin Rolando Rivera Roque
Coordinador de carrera:	M. Sc. Ronaldo Armando Retana Albanés

**ORGANISMO COORDINADOR DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN**

Presidente y revisor:	Ph. D. Rory Rene Vides Alonzo
Secretario y revisor:	M. Sc. Christian Edwin Sosa Sancé
Vocal y revisor:	M. Sc. Carlos Iván Arriola Monasterio
Vocal y revisor:	Dr. Edwin Danilo Mazariegos Albanés

Chiquimula, 10 de septiembre del 2020.

Señores:  
Miembros Consejo Directivo  
Centro Universitario de Oriente  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Chiquimula, Ciudad.

Respetables señores:

En cumplimiento de lo establecido por los estatutos de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Centro Universitario de Oriente, presento a consideración de ustedes, el trabajo de graduación titulado "PREECLAMPSIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA".

Como requisito previo a optar el título profesional de Médica y Cirujana, en el Grado Académico de Licenciada.

Atentamente,

**"ID Y ENSEÑAD A TODOS"**

(F) Pamela Choscó

Lidia Pamela Choscó Guerra

Carné: 201340376

Chiquimula, 10 de septiembre del 2020.

Director Centro Universitario de Oriente  
Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón  
Centro Universitario de Oriente  
Universidad de San Carlos de Guatemala

Señor Director:

En atención a la designación efectuada por la Comisión de Trabajos de Graduación para asesorar a la Bachiller en Ciencias y Letras con Orientación en Computación, Lidia Pamela Choscó Guerra, con carné universitario No. 201340376, en el trabajo de graduación titulado **“PREECLAMPSIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**, tengo el agrado de dirigirme a usted para informarle que he procedido a revisar y orientar a la mencionada sustentante sobre el contenido de la presente monografía.

En este sentido, el tema desarrollado plantea determinar a la Preeclampsia como factor de riesgo para Enfermedad Renal Crónica y establecer la teoría sustentada en datos científicos para futuras investigaciones en nuestra población por lo que en mi opinión reúne los requisitos exigidos por las normas pertinentes, razón por la cual recomiendo su aprobación para su discusión en el Examen General Publico, previo a optar el Título de Médica y Cirujana, en el Grado Académico de Licenciada.

**“ID Y ENSEÑAD A TODOS”**

(F)    
MÉDICO CIRUJANO

Dra. Andrea del Carmen Roca Amaya  
Médico y Cirujano  
Ginecología y Obstetricia  
Colegiado No. 16,657



Chiquimula, 10 de Septiembre del 2020  
Ref. MYC-45-2020

**Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón**  
**Director**  
**Centro Universitario de Oriente CUNORI**

Reciba un cordial saludo de la Coordinación Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente deseándole éxitos y bendiciones en su diaria labor.

Por medio de la presente es para notificarle que la estudiante **LIDIA PAMELA CHOSCÓ GUERRA** identificada con el número de carné 201340376 quien ha finalizado la Monografía de Compilación del Trabajo de Graduación denominado **“PREECLAMPSIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**, el estudio fue asesorado por la Dra. Andrea del Carmen Roca Amaya, Colegiado 16,657, quien avala el estudio de manera favorable.

Considerando que el estudio cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente CUNORI, se autoriza su aprobación para ser discutido en el Examen General Público previo a otorgársele el Título de Médica y Cirujana en el grado de Licenciada.

Sin otro particular, atentamente.

**“Id y Enseñad a Todos”**

**Ph.D. Rory René Vides Alonzo**  
**Presidente Organismo Coordinador de Trabajos de Graduación**  
**Carrera de Médico y Cirujano-CUNORI**

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE  
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO



Chiquimula, 11 de septiembre del 2020  
Ref. MYC-123-2020

**Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón**  
**Director**  
**Centro Universitario de Oriente CUNORI**

Reciba un cordial saludo de la Coordinación Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente deseándole éxitos y bendiciones en su diaria labor.

Por medio de la presente es para notificarle que la estudiante **LIDIA PAMELA CHOSCÓ GUERRA** identificada con el número de carné 201340376 quien ha finalizado el Informe Final del Trabajo de Graduación denominado **“PREECLAMPSIA FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**, estudio asesorado por la Ginecóloga Obstetra Dra. Andrea del Carmen Roca Amaya colegiado 16,657 quien dictamina y avala el estudio de manera favorable.

Considerando que el estudio cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente CUNORI, se autoriza su aprobación para ser discutido en el Examen General Público previo a otorgársele el Título de Médica y Cirujana en el grado de Licenciada.

Sin otro particular, atentamente.

**“Id y Enseñad a Todos”**  
*Dr. Ronaldo Retana Albanes*  
Mestría en Ginecología y Obstetricia  
Col. 10535

**MSc. Ronaldo Armando Retana Albanés**  
**-Coordinador-**  
**Carrera de Médico y Cirujano-CUNORI**



EL INFRASCRITO DIRECTOR DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, POR ESTE MEDIO HACE CONSTAR QUE: Conoció el Trabajo de Graduación que efectuó la estudiante **LIDIA PAMELA CHOSCÓ GUERRA** titulado “**PREECLAMPSIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**”, trabajo que cuenta con el aval de el Revisor y Coordinador de Trabajos de Graduación, de la carrera de Médico y Cirujano. Por tanto, la Dirección del CUNORI con base a las facultades que le otorga las Normas y Reglamentos de Legislación Universitaria **AUTORIZA** que el documento sea publicado como **Trabajo de Graduación** a Nivel de Licenciatura, previo a obtener el título de **MÉDICA Y CIRUJANA**.

Se extiende la presente en la ciudad de Chiquimula, el once de septiembre de dos mil veinte.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordon  
**DIRECTOR**  
**CUNORI - USAC**





## **AGRADECIMIENTOS**

A DIOS

A MIS PADRES

A MIS FAMILIARES Y AMIGOS

A MIS CATEDRÁTICOS

A MIS MADRINAS DE GRADUACIÓN

AL COORDINADOR DE LA CARRERA Y CATEDRÁTICO

M.Sc. Ronaldo Armando Retana Albanés

A LOS REVISORES Y CATEDRÁTICOS

Ph. D. Rory René Vides Alonzo

M.Sc. Christian Edwin Sosa Sancé

M.Sc. Carlos Iván Arriola Monasterio

Dr. Edwin Danilo Mazariegos Albanés

A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

AL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE –CUNORI-

Gracias porque ahora puedo decir: “Soy Sancarlista”

AL HOSPITAL DE CHIQUIMULA

AL HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA

Dos hospitales donde forje mi carácter, formé amigos y aprendí mucho.

## **ACTO QUE DEDICO**

### **A DIOS:**

Por darme la vida, iluminar mi camino y llevarme hasta aquí, por su amor y su misericordia, por la sabiduría que me ha brindado y por sus bendiciones hasta el día de hoy.

### **A MIS PADRES:**

Uilder Choscó Díaz por sus consejos, dedicación y esfuerzo para llegar a brindarme una carrera universitaria y una vida digna, y a Zoila Esperanza Guerra de Choscó por su amor, oraciones, cuidados y desvelos junto conmigo cada noche de estudio. Los amo.

### **A MIS HERMANITAS:**

Romy Karina por su apoyo incondicional, por ser mi chofer, secretaria y salvavidas, y Katie Esperanza porque sé que cada pelea ha sido por mi bien. No sé qué haría sin ustedes.

### **A MI HERMANO:**

Boris Choscó por nunca negarme su ayuda y cumplir mis antojos de comida aunque yo estuviese de turno en el hospital.

### **A TODOS MIS TÍOS:**

En especial Glenda Contreras, Flory Díaz, Carla Díaz y Jonás Choscó.

### **A MIS ABUELOS:**

Isidro Guerra por ser mi paciente hasta su último suspiro (QEPD) y a mi abuelita Lidia Duarte por haber sido la primera en creer en mí y siempre apoyarme.

### **A MIS AMIGOS:**

En especial a Melissa Colindres, N. E. García, Rocio Sipaque, Carlos Manuel y Dulce Ortega, Karolina Suchini, Juan Enrique Rossal, Christian Loyo, Celeste Marroquín, Gerardo Martínez, Victor Suriano, Fernando Mejía, Luis Alvarado, Cecilia Saavedra, Leiby Tobar, Cristina Bojorquez, María Mercedes Arriola, Andrea Villeda, Cesia Granados y Fernanda Marroquín; por su ayuda, por cada momento vivido, turnos, comidas, fiestas y secretos compartidos. Sin dejar de mencionar a mis internos preferidos: Carlos Osorio, Kristha García, Paola Quiñonez, Luisana Salguero y Josias Landero por su ayuda, tenerme paciencia y compartir sus conocimientos y muchas cosas más conmigo.

### **A MIS CATEDRÁTICOS:**

Por su tiempo, dedicación y confianza, por sus enseñanzas, por ser un ejemplo para mí y ayudarme a ser mejor profesional y persona, y a la mayoría por su amistad en especial a: Álvaro Patzán, Karem Duarte, Alexander Parrilla, Claudia Mazariegos, Nuria Chávez, Beatriz Paz, Judith Paíz, Gabriel Xitumul, Elissa Castillo, Karina Linares, Brenda Coronado, Nilda Osorio, José Vásquez, Katyria Cardona, Laura Sutuc, Selvin Fuentes, Astrid Morales, Silver Ramos, María José Quijada, Eduardo Gándara, Sarita Peralta, Vivian Grajeda, Nataly Orellana, Ronaldo Retana, Jovito Monterroso y Jorge Sandoval.

### **A MI ASESORA:**

Dra. Andrea del Carmen Roca Amaya, por sus enseñanzas, orientación y ayuda durante el proceso de mi investigación y también por ser excelente catedrática y fuente de inspiración.

Lidia Pamela Choscó Guerra

# **PREECLAMPSIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

Lidia P. Choscó<sup>1</sup>, Dra. Andrea Roca<sup>2</sup>, M.Sc. Rolando A. Retana<sup>3</sup>, Ph.D. Rory R. Vides<sup>4</sup>,  
M.Sc. Carlos I. Arriola<sup>4</sup>, Dr. Edwin D. Mazariegos<sup>4</sup>, M.Sc. Christian E. Sosa<sup>4</sup>  
Universidad de San Carlos de Guatemala, Centro Universitario de Oriente, CUNORI, finca  
el Zapotillo, zona 5 Chiquimula, tel. 78730300 ext. 1027

## **RESUMEN**

**Introducción:** La preeclampsia es un trastorno hipertensivo del embarazo que se diagnostica por la elevación de la presión arterial (PA) y proteinuria después de las 20 semanas de gestación en una paciente que se sabe que esta anteriormente normotensa. Las mujeres con preeclampsia pueden presentar un complejo de síntomas que va desde una elevación mínima de la PA a alteraciones de varios sistemas y órganos, un ejemplo de ello es el sistema renal. **Objetivo:** Determinar a la preeclampsia como factor de riesgo para enfermedad renal crónica. **Material y Métodos:** Para el desarrollo de la monografía compilatoria, se realizó una revisión bibliográfica, basada en bancos de información médica y publicaciones de revistas indexadas. **Conclusión:** La preeclampsia es un factor de riesgo asociado a Enfermedad Renal Crónica. Según la fisiopatología de preeclampsia y enfermedad renal crónica en mujeres con proteinuria persistente postparto después de la preeclampsia, existe una pérdida de podocitos y esclerosis glomerular segmentaria focal, la cual es identificada como lesión histopatológica mediante biopsia renal.

**Palabras clave:** Preeclampsia, Enfermedad Renal Crónica

---

<sup>1</sup> Investigador

<sup>2</sup> Asesor de tesis

<sup>3</sup> Coordinador de la carrera de Médico y Cirujano, CUNORI

<sup>4</sup> Revisores de investigación

## **PREECLAMPSIA AS A RISK FACTOR FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE**

Lidia P. Choscó<sup>3</sup>, Dra. Andrea Roca<sup>4</sup>, M.Sc. Rolando A. Retana<sup>3</sup>, Ph.D. Rory R. Vides<sup>4</sup>,  
M.Sc. Carlos I. Arriola<sup>4</sup>, Dr. Edwin D. Mazariegos<sup>4</sup>, M.Sc. Christian E. Sosa<sup>4</sup>

University of San Carlos of Guatemala, Eastern University Center, CUNORI. Zapotillo  
farm, zone 5 Chiquimula tel. 78730300 ext. 1027

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Preeclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy that is diagnosed by elevated blood pressure (BP) and proteinuria after 20 weeks' gestation in a patient known to be previously normotensive. Women with pre-eclampsia can present a complex of symptoms that goes from a minimal elevation of the BP to alterations of several systems and organs, an example of this is the renal system.

**Objective:** Determine preeclampsia as a risk factor for chronic kidney disease.

**Material and Methods:** For the development of the compilation monograph, a bibliographic review was carried out, based on medical information banks and publications of indexed journals.

**Conclusion:** Preeclampsia is a risk factor associated with Chronic Kidney Disease. According to the pathophysiology of preeclampsia and chronic kidney disease in women with persistent postpartum proteinuria after preeclampsia, there is a loss of podocytes and focal segmental glomerular sclerosis, which is identified as histopathological lesion by renal biopsy.

**Keywords:** Preeclampsia, Chronic Kidney Disease

---

<sup>1</sup> Researcher

<sup>2</sup> Thesis Adviser

<sup>3</sup> Coordinator of the Career of Physucian and Surgeon, CUNORI

<sup>4</sup> Research reviewers

## ÍNDICE

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
INTRODUCCIÓN .....	i
I. JUSTIFICACIÓN .....	1
II. OBJETIVOS .....	2
III. CONTENIDO TEMÁTICO .....	3
CAPÍTULO I.....	3
PREECLAMPSIA CON Y SIN CARACTERÍSTICAS DE SEVERIDAD .....	3
1.1 DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO.....	3
1.2 FACTORES DE RIESGO.....	6
1.3 FISIOPATOLOGÍA .....	7
1.4 ANOMALÍAS ANALÍTICAS EN LA PREECLAMPSIA.....	14
1.5 CONSECUENCIAS FETALES.....	33
1.6 PRONÓSTICO A LARGO PLAZO .....	34
CAPÍTULO II.....	34
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC).....	34
2.1 DEFINICIÓN Y ESTADIOS.....	34
2.2 FACTORES DE RIESGO.....	39
2.3 CLÍNICA.....	45
2.4 DIAGNÓSTICO.....	47
CAPÍTULO III.....	49
HALLAZGOS Y ESTUDIOS REALIZADOS SOBRE PREECLAMPSIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	49
3.1 PREECLAMPSIA Y EL RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL.....	50
3.2 ASOCIACIÓN ENTRE PREECLAMPSIA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA .....	51



CAPÍTULO IV .....	52
SEGUIMIENTO RENAL TRAS EL DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA .....	52
4.1 EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE DAÑO RENAL EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA .....	52
4.2 PREVENCIÓN DE DAÑO RENAL EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA .....	53
IV. CONCLUSIONES .....	56
V. RECOMENDACIONES .....	57
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	58

## ÍNDICE DE CUADROS

<b>CUADRO</b>	<b>PÁGINA</b>
1. Criterios diagnósticos de preeclampsia.....	4
2. Preeclampsia con características severas.....	5
3. Factores de riesgo para preeclampsia.....	7
4. Teorías asociadas a la etiología de la preeclampsia.....	7
5. Medidores de vasoespasmo en Preeclampsia-eclampsia.....	17
6. Manifestaciones clínicas de daño renal en Preeclampsia-eclampsia.....	24
7. Criterios para establecer el diagnóstico de síndrome de HELLP.....	32

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA</b>	<b>PÁGINA</b>
1. Biopsia renal de un caso de insuficiencia renal aguda no oligúrica (Vázquez 1997).....	18
2. Interrelación de los factores que condicionan insuficiencia renal aguda en el síndrome Preeclampsia-eclampsia (Vázquez 1997).....	21
3. Corte histológico. Lesiones glomerulares (Vázquez 1997).....	22
4. Corte histológico. Edema citoplásmico endotelial (Vázquez 1997).....	22
5. Corte histológico. Aumento de células endoteliales y rigidez (Vázquez 1997).....	23
6. Factores de inicio y/o progresión de ERC (Lorenzo 2020).....	40

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA		PÁGINA
1.	Datos de laboratorio en Preeclampsia-eclampsia.....	27
2.	Clasificación de los grados de ERC en función del FG y la albuminuria o proteinuria.....	35
3.	Fórmulas más comunes para el cálculo del FG.....	37
4.	Ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular.....	37
5.	Manifestaciones clínicas y bioquímicas más frecuentes en la ERC.....	46

## ABREVIATURAS

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologist
ADMA	Dimetilarginina asimétrica
Ado	Adenosina
All	Angiotensina II
Ald	Aldosterona
ALT	Alanina aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
CAM	Moléculas de adhesión celular
CG	Capilares glomerulares
CID	Coagulación intravascular diseminada
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CM	Células mesangiales
Cr	Creatinina
DCr	Depuración de creatinina endógena
DPPNI	Desprendimiento prematuro de placenta normo-inserta
EM	Espacio mesangial
ERC	Enfermedad renal crónica
ERCA	Enfermedad renal crónica avanzada
ET-1	Endotelina 1
FG	Filtrado glomerular
FNA	Factor Natriurético Auricular
FRDE	Factor relajante derivado del endotelio
GH	Células epiteliales
GH	Hipertensión gestacional
GMPc	Óxido nítrico-monofosfato de guanosina cíclico
HbA1	Hemoglobina glicosilada

HELLP	Síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y cifra de plaquetas bajas
HTA	Hipertensión arterial
I p/c	Índice proteína/creatinina
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IRA	Insuficiencia renal aguda
IRT	Insuficiencia renal terminal
KCr	Aclaramiento de creatinina
Kf	Coeficiente de ultrafiltración
Ki	Kininas
LC	Luz capilar
LDH	Lactato deshidrogenasa
LG	Lóbulos glomerulares
MAPA	Monitorización ambulatoria de la tensión arterial
MB	Membrana basal
NCB	Necrosis cortical bilateral
NE	Norepinefrina
NO	Óxido nítrico
NTA	Necrosis tubular aguda
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PA	Presión arterial
PC	Pared capilar
PCV	Presión venosa central
PEG	Pequeña edad gestacional
PG	Prostaglandinas
PLGF	Factor de crecimiento placentario

RCF	Restricción del Crecimiento Fetal
RGDTR	Registro Guatemalteco de Diálisis y Trasplante Renal
sFlt-1	Tirosina cinasa de tipo fms soluble I
TA	Tensión arterial
TFG	Tasa de filtración glomerular
TxA-2	Tromboxano A2
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular



## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es un trastorno hipertensivo del embarazo que se diagnostica por la elevación de la presión arterial (PA) y proteinuria después de las 20 semanas de gestación en una paciente que se sabe que está anteriormente normotensa (Soule *et al* 2005). Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), de 2 a 8% de las embarazadas puede presentar esta complicación; en Guatemala, la incidencia de preeclampsia es de 1.79 por cada 1000 embarazos y representa casi el 18% de todas las muertes maternas en el mundo. La hipertensión en el embarazo no solo produce daño materno y fetal, además puede suponer el inicio de alteraciones vasculares y metabólicas futuras con prevalencia del 6% (Villareal Ríos *et al* 2019).

Las mujeres con PE pueden presentar un complejo de síntomas que va desde una elevación mínima de la PA a alteraciones de varios sistemas y órganos, un ejemplo de ello es el sistema renal, estos cambios son responsables del aumento de la creatinina sérica, la urea y el ácido úrico. A menudo tienen una amplia variación en los valores de proteínas en la orina a lo largo del tiempo, posiblemente de insuficiencia renal. En un estudio reciente en Japón, los autores encontraron que las mujeres que tenían proteinuria gestacional o PE antes de las 30 semanas de gestación tenían más probabilidades de haber tenido una enfermedad renal subyacente (Sibai 2019).

Las nefropatías crónicas son enfermedades con diferentes procesos fisiopatológicos acompañados de anomalías de la función renal y deterioro progresivo de la tasa de filtración glomerular (TFG) (Bargman *et al* 2012). La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es una patología definida como la presencia de alteración estructural o funcional renal que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro; o filtrado glomerular menor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> sin otros signos de enfermedad renal.

En ese contexto el objetivo de la monografía es determinar a la preeclampsia como factor de riesgo para ERC.

## I. JUSTIFICACIÓN

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo del embarazo que consiste principalmente en elevación de la presión arterial y proteinuria, sin embargo esta enfermedad se puede manifestar de diferentes maneras, ya que afecta a diferentes sistemas y órganos, por lo que se presentan diferentes síntomas, hallazgos físicos, de laboratorio e incluso diferentes hallazgos fetales. Según su manifestación puede ser preeclampsia con o sin criterios de severidad. La OMS en sus cifras y datos muestra que del 2 al 8% de las embarazadas puede presentar esta complicación y su mortalidad anda alrededor de un 18% a nivel mundial. En Guatemala, la incidencia de preeclampsia es de 1.79 por cada 1000 embarazos. En los últimos informes del Ministerio de Salud de Guatemala, se reportó que de las muertes maternas por hipertensión, el 38% fueron a causa de preeclampsia.

La morbi-mortalidad de la preeclampsia se hace notar, sin embargo se ha dejado por un lado el seguimiento de estas pacientes a largo plazo. Algunos de los futuros riesgos son cardiovasculares y riesgos de una enfermedad renal subyacente. En la PE, el vasoespasmo y la inflamación del endotelio capilar glomerular (endoteliosis glomerular) provocan una reducción media del 25% de la filtración glomerular por debajo de la tasa del embarazo normal. A menudo tienen una amplia variación en los valores de proteínas en la orina a lo largo del tiempo, posiblemente de insuficiencia renal. En base a eso cabe la posibilidad de desarrollar una nefropatía crónica como lo es la Enfermedad Renal Crónica (ERC).

La ERC es un problema de salud pública importante, según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS, uno de cada diez adultos tiene algún grado de ERC. En Guatemala el Registro Guatemalteco de Diálisis y Trasplante Renal (RGDTR) reportó una prevalencia de 523 por millón de habitantes, con 9245 casos, estos datos ubican a Guatemala como uno de los países con mayor incidencia y prevalencia de ERC de América Latina.

En base a este contexto es importante identificar a la preeclampsia como factor de riesgo para ERC, para así poder dar un mejor seguimiento a largo plazo a estos pacientes, actuando de manera oportuna y evitando mayor tasa de mortalidad.

## **II. OBJETIVOS**

### **2. GENERAL**

- 2.1. Determinar a la preeclampsia como factor de riesgo para enfermedad renal crónica.

### **2.2 ESPECÍFICOS**

- 2.2.1 Describir la fisiopatología que lleva a convertir a la preeclampsia como factor de riesgo para enfermedad renal crónica.
- 2.2.2 Determinar cual es el promedio de tiempo de evolución entre el antecedente de preeclampsia y el diagnóstico de enfermedad renal crónica.
- 2.2.3 Establecer cual es el seguimiento renal adecuado tras el diagnóstico de preeclampsia.

### III. CONTENIDO TEMÁTICO

#### CAPÍTULO I

#### PREECLAMPSIA CON Y SIN CARACTERÍSTICAS DE SEVERIDAD

##### 1.1 DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO

La preeclampsia es un trastorno del embarazo asociado con hipertensión de inicio reciente, que ocurre con mayor frecuencia después de 20 semanas de gestación y frecuentemente a corto plazo. A pesar de que a menudo va acompañado de proteinuria de nueva aparición, hipertensión y pueden presentarse otros signos o síntomas de preeclampsia en algunas mujeres en ausencia de proteinuria (Homer *et al* 2008).

La dependencia de los síntomas maternos puede ser ocasionalmente problemática en la práctica clínica. Se cree que el dolor en el cuadrante superior derecho o epigástrico se debe a una necrosis parenquimatosa periportal y focal, edema de células hepáticas o cápsula de Glisson distensión, o una combinación. Sin embargo, no siempre hay una buena correlación entre la histopatología hepática y anomalías de laboratorio (Barton *et al* 1992). Del mismo modo, en estudios se ha descubierto que usar el dolor de cabeza como criterio de diagnóstico para la preeclampsia con características graves es poco confiable e inespecífica. Por lo tanto, un diagnóstico astuto y prudente requiere un enfoque cuando se corroboran otros signos y faltan síntomas indicativos de preeclampsia severa. Es de destacar que en el marco de una presentación clínica similar a la preeclampsia, pero a edades gestacionales anteriores a 20 semanas, se deben considerar diagnósticos alternativos, como los síndromes trombocitopénicos trombóticos, púrpura, síndrome hemolítico-urémico, embarazo molar, enfermedad renal o enfermedad autoinmune.

Aunque la hipertensión y la proteinuria se consideran los criterios clásicos para diagnosticar la preeclampsia, otros criterios también son importantes. En este contexto, se recomienda que las mujeres con hipertensión gestacional en ausencia de proteinuria se les diagnostique preeclampsia si presentan alguno de las siguientes características graves: trombocitopenia (recuento de plaquetas menos

de  $100 \times 10^9/L$ ); deterioro de la función hepática según lo indicado por concentraciones sanguíneas anormalmente elevadas de enzimas hepáticas (hasta el doble del límite superior de concentración normal); dolor epigástrico o del cuadrante superior derecho persistente grave y no explicado por alternativa diagnóstica; insuficiencia renal (concentración de creatinina sérica mayor a 1.1 mg/dL o una duplicación de la creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal); edema pulmonar; o dolor de cabeza de nueva aparición que no responde al acetaminofén y no se explica por diagnósticos alternativos o trastornos visuales. En el cuadro 1 se presentan los criterios diagnósticos de preeclampsia.

### **Cuadro 1. Criterios diagnósticos de preeclampsia**

<p><b>Presión arterial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presión arterial sistólica de 140 mm Hg o más o presión arterial diastólica de 90 mm Hg o más en dos ocasiones separadas al menos 4 horas después de las 20 semanas de gestación en una mujer con presión arterial normal.</li> <li>• Presión arterial sistólica de 160 mm Hg o más o presión arterial diastólica de 110 mm Hg o más. (La hipertensión severa se puede confirmar dentro de un intervalo corto (minutos) para facilitar oportunamente terapia antihipertensiva).</li> </ul> <p>Y</p> <p><b>Proteinuria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 mg o más por recolección de orina de 24 horas (o esta cantidad extrapolada de una colección cronometrada)</li> <li>• Relación proteína / creatinina de 0.3 o más</li> <li>• Lectura con tira reactiva de 2+ (se usa solo si otros métodos cuantitativos no están disponibles)</li> </ul> <p>En ausencia de proteinuria, hipertensión de nuevo inicio con el nuevo inicio de cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia: recuento de plaquetas menor que <math>100 \times 10^9/L</math></li> <li>• Insuficiencia renal: concentraciones séricas de creatinina superiores a 1.1 mg / dL o una duplicación de la concentración de creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal.</li> <li>• Función hepática alterada: concentraciones sanguíneas elevadas de transaminasas hepáticas, con una concentración dos veces de lo normal.</li> <li>• Edema pulmonar.</li> <li>• Dolor de cabeza de nueva aparición que no responde a la medicación y no contabilizado por diagnósticos alternativos o síntomas visuales.</li> </ul>
---

**Fuente:** ACOG 2020.

La hipertensión gestacional se define como una presión arterial sistólica de 140 mm Hg o más o una presión arterial diastólica de 90 mm Hg o más, o ambos, en dos ocasiones al menos 4 horas de diferencia después de 20 semanas de gestación en una mujer con una presión arterial previamente normal. Mujeres con hipertensión gestacional con severos rangos de presión arterial (una presión arterial sistólica de 160 mm Hg o mayor o diastólica de 110 mm Hg o mayor) debe diagnosticarse como preeclampsia con características severas. Estos rangos severos de presión arterial o cualquiera de las características graves enumeradas en el cuadro número dos aumentan el riesgo de morbilidad y mortalidad. En el cuadro 2 se describe la preeclampsia con características severas.

**Cuadro 2.** Preeclampsia con características severas.

- Presión arterial sistólica de 160 mm Hg o más, o presión arterial diastólica de 110 mm Hg o más en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia (a menos que la terapia antihipertensiva se inicia antes de este tiempo).
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas menor que  $100 \times 10^9/L$ )
- Insuficiencia hepática que no se tiene en cuenta por diagnósticos alternativos y según lo indicado por concentraciones sanguíneas anormalmente elevadas de enzimas hepáticas (a más del doble del límite superior de concentraciones normales), o por persistencia severa de dolor en el cuadrante superior derecho o dolor epigástrico que no responde a los medicamentos.
- Insuficiencia renal (concentración de creatinina sérica superior a 1.1 mg / dL o una duplicación de la concentración de creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal).
- Edema pulmonar.
- Dolor de cabeza de nueva aparición que no responde a la medicación y no contabilizado por un diagnóstico alternativo.
- Alteraciones visuales.

**Fuente:** ACOG 2020.



La proteinuria durante el embarazo se define como 300 mg/dL de proteína o más en una recolección de orina de 24 horas o una relación proteína-creatinina de 0,30 o más. Cuando los métodos cuantitativos no están disponibles o son rápidos se requieren decisiones, una lectura de tira reactiva de proteína de orina puede ser sustituido sin embargo, el análisis de orina con tira reactiva tiene un alto resultado de falsos positivos y falsos negativos. Un resultado de la prueba de 1+ proteinuria es falso positivo en el 71% de los casos en comparación con el límite de 300 mg en la recolección de orina de 24 horas, e incluso 3+ los resultados de la prueba de proteinuria pueden ser falsos: positivo en el 7% de los casos. Usando la misma orina de 24 horas estándar de recolección, la tasa de falsos negativos para la tira reactiva de orina es del 9%. Si el análisis de orina es el único medio disponible para evaluar proteinuria, entonces la precisión general es mejor usando 2+ como valor discriminante (ACOG 2020).

## **1.2 FACTORES DE RIESGO**

Se han asociado una variedad de factores de riesgo con mayor probabilidad de preeclampsia como se describe en el cuadro 3. Sin embargo, es importante recordar que la mayoría de los casos de preeclampsia ocurren en mujeres nulíparas sanas sin factores de riesgo obvios. A pesar de que el papel preciso de las interacciones genético-ambientales sobre el riesgo y la incidencia de preeclampsia son inciertos, los datos emergentes sugieren que la tendencia a desarrollar preeclampsia puede tener algún componente genético (ACOG 2020).

### **Cuadro 3.** Factores de riesgo para preeclampsia.

Nuliparidad
Gestaciones multifetales
Preeclampsia en un embarazo anterior
Hipertensión crónica
Diabetes pregestacional
Diabetes gestacional
Trombofilia
Lupus eritematoso sistémico
Índice de masa corporal antes del embarazo mayor de 30
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
Edad materna de 35 años o más
Nefropatía
Tecnología de reproducción asistida
Apnea obstructiva del sueño

**Fuente:** ACOG 2020.

### **1.3 FISIOPATOLOGÍA**

La etiología de la PE sigue siendo desconocida. Se han sugerido muchas teorías, pero la mayoría de ellas no han resistido el paso del tiempo. Algunas de las teorías que aún pueden tenerse en cuenta se exponen en el cuadro 4.

### **Cuadro 4.** Teorías asociadas a la etiología de la preeclampsia.

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Invasión trofoblástica anómala o mala implantación</li><li>• Desequilibrio en la angiogenia</li><li>• Alteraciones de la coagulación</li><li>• Daño endotelial vascular</li><li>• Inadaptación cardiovascular</li><li>• Inadaptación inmunitaria</li><li>• Predisposición genética</li><li>• Respuesta inflamatoria exagerada</li><li>• Aumento del estrés oxidativo</li></ul> |
|--|

**Fuente:** Sibai 2019.

Durante el embarazo normal se producen cambios fisiológicos impresionantes en la vascularización uteroplacentaria y en el sistema cardiovascular. Estos cambios parecen estar inducidos por la interacción del aloinjerto fetal (parental) con el tejido materno. El desarrollo de una tolerancia inmunitaria mutua en el primer trimestre parece provocar importantes cambios morfológicos y bioquímicos en la circulación sistémica materna y uteroplacentaria (Sibai 2019).

### **1.3.1 CAMBIOS VASCULARES UTERINOS**

La placenta humana recibe un suministro de sangre a través de numerosas arterias uteroplacentarias que se desarrollan por la acción de trofoblastos endovasculares e intersticiales que migran en las paredes *de las arteriolas espirales*. Esto transforma el lecho arterial uteroplacentario en un sistema de flujo alto, baja resistencia y baja presión. La conversión de las arteriolas espirales del útero no gestante en arterias uteroplacentarias se ha denominado *cambios fisiológicos*. En un embarazo normal, estos cambios vasculares inducidos por el trofoblasto llegan a todo el trayecto desde el espacio intervellositario al origen de las arteriolas espirales que representan las arterias radiales en el tercio interior del miometrio. Estos cambios vasculares parecen efectuarse en *dos etapas*, «*la conversión de los segmentos deciduales de las arteriolas en espiral por una oleada de migración trofoblástica endovascular en el primer trimestre y la de los segmentos del miometrio por medio de una nueva oleada en el segundo trimestre*». *Este proceso estaría asociado a una extensa formación y degeneración fibrinoide de la capa muscular de la pared arterial*. Estos cambios vasculares dan lugar a la conversión de unas 100-150 arteriolas espirales en vasos distendidos, tortuosos y en forma de embudo que se comunican a través de múltiples aperturas en el espacio intervellositario (Sibai 2019).

Por el contrario, los embarazos complicados con PE o por Restricción del Crecimiento Fetal (RCF) demuestran una respuesta vascular materna inadecuada a la placentación. En estos embarazos, los cambios vasculares mencionados anteriormente se encuentran solo en los segmentos deciduales de las arterias

uteroplacentarias. Por tanto, los segmentos del miometrio de las arteriolas espirales siguen mostrando su característica arquitectura muscoloelástica, haciendo así que puedan responder a influencias hormonales. Además, el número de arteriolas bien desarrolladas es menor que el encontrado en embarazadas normotensas (Sibai 2019).

Se ha propuesto que esta respuesta vascular defectuosa a la placentación se debe a la inhibición de la segunda oleada de migración trofoblástica endovascular que normalmente se produce alrededor de las 16 semanas de gestación en adelante. Estos cambios patológicos pueden tener el efecto de limitar el aumento del aporte sanguíneo que necesitará la unidad fetoplacentaria en las últimas etapas del embarazo y puede correlacionarse con la disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario que se ve en la mayoría de los casos de PE. Frusca et al. estudiaron el lecho placentario en muestras de biopsias obtenidas durante la cesárea de embarazos normales (n=14), embarazos con PE (n=24) y embarazos con hipertensión crónica aislada (n=5). Las muestras de biopsia del grupo de PE presentaron cambios vasculares anómalos en todos los casos y 18 tenían cambios ateroscleróticos agudos. Por el contrario, 13 de las 14 muestras de embarazos normotensos tenían los cambios vasculares fisiológicos normales. Además, se encontró que el peso medio al nacer, fue significativamente inferior en el grupo con aterosclerosis con respecto al grupo que no tenía estos hallazgos. Es importante señalar que estos cambios vasculares pueden también demostrarse en una proporción significativa de embarazos normotensos complicados por un RCF. Meekins et al. demostraron que la invasión trofoblástica endovascular no es un fenómeno todo o nada en los embarazos normal o con PE. Estos autores observaron que las características morfológicas encontradas en una arteria espiral pueden no ser representativas de todos los vasos de un lecho placentario (Sibai 2019).

### **1.3.2 ACTIVACIÓN E INFLAMACIÓN DEL ENDOTELIO VASCULAR**

El mecanismo por el cual la isquemia placentaria conduce al síndrome clínico de PE se atribuye a la producción de factores placentarios que entran a la circulación

materna y da lugar a la disfunción de las células endoteliales. La tirosina cinasa de tipo fms soluble I (sFlt-1) es una proteína producida por la placenta. Actúa uniéndose a los dominios de unión al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y también al factor de crecimiento placentario (PLGF). El aumento de las concentraciones de esta proteína en la circulación materna reduce las concentraciones de VEGF libre y de PLGF libre, con disfunción resultante de las células endoteliales (Sibai 2019).

Las concentraciones de sFlt-1 en el suero materno y la placenta están aumentadas en los embarazos complicados por PE, con valores mayores que los observados durante los embarazos normales. Maynard *et al* (2003), demostraron que el receptor de VEGF soluble derivado de la placenta (sFlt-1) –un antagonista del VEGF y del PLGF- está mal regulado en la PE, lo que provoca el aumento de las concentraciones sistémicas de sFlt-1, que caen después del parto. La mayor circulación sFlt-1 en la PE se asocia a la disminución de los valores circulantes de VEGF y PLGF libres, y da lugar a la disfunción endotelial. La magnitud del aumento de las concentraciones de sFlt se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, lo cual confirma el equilibrio VEGF-Flt soluble y representa una de las vías fisiopatológicas comunes finales (Sibai 2019).

En el primer trimestre, las concentraciones de PLGF están disminuidas en embarazos con PE en el futuro y en los complicados por un RCF, mientras que las concentraciones de sFlt no difieren de los controles. De nuevo, estos datos son compatibles con los factores de crecimiento angiogénico decidual, en particular el PLGF, indispensable para el desarrollo inicial de la placenta (el PLGF está bajo en el RCF y en la PE), con una participación posterior del sFlt como señal del rescate fetal que dirige la respuesta materna, es decir, el grado de hipertensión arterial sistémica de la madre. Esta hipótesis fue confirmada por Levine *et al.*, quienes demostraron que la concentración de sFlt-1 aumentó y la de PLGF disminuyó durante los últimos dos meses de los embarazos en controles normotensas (Sibai 2019).

Levine *et al* (2004), investigó las concentraciones de PLGF en la orina de las mujeres embarazadas normotensas con y sin PE, y encontraron que, entre embarazadas normotensas, el PLGF urinario aumentó durante los dos primeros trimestres, alcanzó un máximo a las 29-32 semanas y disminuyó posteriormente. Entre las mujeres que, finalmente, desarrollaron PE, el patrón de PLGF urinario fue similar, pero las concentraciones se redujeron significativamente a partir de las 25-28 semanas. En concreto, se observaron grandes diferencias entre quienes desarrollaron posteriormente PE de inicio precoz y quienes tuvieron bebés de pequeña edad gestacional (PEG). Un estudio similar indica que los factores angiogénicos en la orina pueden identificar a las mujeres con PE grave (Sibai 2019).

Durante la década pasada, nuestra comprensión de la base molecular de las alteraciones fisiopatológicas de la PE ha alcanzado un nivel sin precedentes. Ahora conocemos el papel de las moléculas de adhesión celular (CAM) y las proteínas angiogénicas, así como de la activación del sistema inflamatorio en la patogenia de la disfunción microvascular en las mujeres con PE. Los datos indican también una respuesta inflamatoria exagerada (anomalías en la producción de citosinas y activación de los neutrófilos) en mujeres con los hallazgos clínicos de PE. Sin embargo, esta respuesta inflamatoria mejorada está ausente antes del desarrollo de PE (Sibai 2019).

Los estudios recientes que han confirmado que el aumento de las concentraciones de dimetilarginina asimétrica a las 23-25 semanas de gestación en mujeres embarazadas que desarrollan PE ha enfatizado la importancia de la vía óxido nítrico-monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). La disfunción endotelial y la inactivación inadecuada de las células endoteliales asociadas a alteraciones de las concentraciones de óxido nítrico en la PE explican la mayoría de las manifestaciones clínicas típicas, como el aumento de la permeabilidad celular endotelial y de la agregación plaquetaria (Sibai 2019).

### **1.3.3 GENÉTICA E IMPRONTA GENÉTICA**

Según la teoría del conflicto genético, los genes fetales se seleccionan para aumentar la transferencia de nutrientes al feto, mientras que los genes maternos se



seleccionan para limitar la transferencia excesiva hasta nivel óptimo. El fenómeno de impronta genética significa que existe un conflicto similar dentro de las células fetales entre genes que son maternos y los que proceden del padre. Según la hipótesis del conflicto, los factores placentarios (genes fetales) actúan para *aumentar* la presión arterial (PA), mientras que los factores maternos actúan para *reducir* la PA. La disfunción de las células endoteliales puede haber evolucionado como una estrategia de rescate fetal para aumentar la resistencia no placentaria cuando el suministro de sangre uteroplacentario es insuficiente (Sibai 2019).

Nilsson *et al* (2004), publicó un modelo que propone una hereditabilidad de un 31% para la PE y un 20% para la Hipertensión Gestacional (GH). Es poco probable que se encuentre un gen principal de PE, porque ese gen sería seleccionado en contra a lo largo de la evolución, a menos que también aporte una importante ventaja reproductiva. Es más probable que se descubra un número cada vez mayor de genes de susceptibilidad y que muchos de ellos interactúen con el sistema cardiovascular-hemostático materno o en la regulación de la respuesta inflamatoria materna. Estos locus se agregan con diferentes poblaciones y cabe señalar que solo explican un porcentaje relativamente pequeño del total de casos de PE. Además, aunque en los estudios de ligamiento se indica una susceptibilidad materna, no se excluye la participación adicional de genes fetales. Otra consideración importante sobre la genética de la PE es el efecto de confusión de la denominada hipótesis de orígenes fetales de enfermedades adultas, según la cual un ambiente intrauterino hostil para un feto femenino constituiría la base del síndrome de resistencia a la insulina con su disfunción endotelial asociada y, en tal caso, llevaría al aumento de riesgo de PE (Sibai 2019).

Las características y la impronta epigenética también están implicadas en la patogenia de la PE. Oudejans y van Dijk y Nafee *et al.* han presentado recientemente más datos sobre la función de la impronta (Sibai 2019).

#### **1.3.4 CAMBIOS EN LOS PROSTANOIDES**

Varios investigadores han descrito las concentraciones de varias prostaglandinas y sus metabolitos durante el embarazo. Las concentraciones de

estas sustancias se han medido en el plasma, el suero, el líquido amniótico, el tejido placentario, la orina y la sangre del cordón umbilical. Los datos han sido irregulares, lo que refleja diferencias en la metodología. Durante el embarazo, la producción de prostanoïdes aumenta en los tejidos tanto maternos como fetoplacentarios. La prostaciclina se produce en el endotelio vascular y la corteza renal. Es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. El tromboxano A2 (TxA-2) se produce en las plaquetas y los trofoblastos; es un potente vasoconstrictor y agregante plaquetario. Por tanto, estos eicosanoides tienen efectos opuestos y desempeñan un papel importante en la regulación del tono vascular y el flujo sanguíneo. Se ha propuesto la existencia de un desequilibrio entre la producción y el catabolismo de los prostanoïdes como responsable de los cambios fisiopatológicos de la PE. Sin embargo se desconoce la función precisa que afecta a las prostaglandinas en la etiología de la PE (Sibai 2019).

### **1.3.5 PERÓXIDO LIPÍDICO, RADICALES LIBRES Y ANTIOXIDANTES**

Cada vez hay más datos que indican que los peróxidos lipídicos y los radicales libres pueden ser importantes en la patogenia de la PE. Los iones superóxido pueden ser citotóxicos para las células al modificar las características de la membrana celular y producir peroxidación de los lípidos de la membrana. Las concentraciones plasmáticas elevadas de productos de la oxidación de los radicales libres preceden al desarrollo de la PE. Además, en algunos estudios se describió una actividad antioxidante menor en el suero en pacientes con PE que en mujeres con embarazos normotensos (Sibai 2019).

Gran parte de la controversia sobre el estrés oxidativo se relaciona con la inespecificidad de los marcadores. En un estudio reciente realizado por Moretti et al. se midió el estrés oxidativo «en línea» en el aire espirado (no sujeto a artefactos *in vitro*) y se confirmó un mayor estrés oxidativo en mujeres con PE en comparación con controles no embarazadas y con embarazos sin complicaciones (Sibai 2019).

## **1.4 ANOMALÍAS ANALÍTICAS EN LA PREECLAMPSIA**

Las mujeres con PE pueden presentar un complejo de síntomas que va desde una elevación mínima de la PA a alteraciones de varios sistemas de órganos. Los sistemas renal, hepático y hematológico son los que tiene más probabilidades de estar afectados (Sibai 2019).

### **1.4.1 CAMBIOS VASCULARES**

Además de la hipertensión, las mujeres con preeclampsia o eclampsia generalmente carecen de la hipervolemia asociada con embarazo normal así, la hemoconcentración es frecuente encontrarla (Pritchard *et al* 1984). Además, la interacción de varios agentes vasoactivos, como la prostaciclina (vasodilatador), el tromboxano A2 (vasoconstrictor potente), el óxido nítrico (potente vasodilatador) y las endotelinas (potentes vasoconstrictores) dan como resultado otro cambio significativo descrito en la preeclampsia: vasoespasmo intenso. Intentar corregir la contracción del espacio intravascular en preeclampsia con vigor es probable que la fluidoterapia sea ineficaz y podría ser peligroso debido a la fuga capilar frecuente y disminución de la presión oncótica coloide a menudo asociada con preeclampsia. La fluidoterapia agresiva puede provocar la elevación de la presión de la cuña capilar pulmonar y mayor riesgo de edema pulmonar. Un estudio que utilizó monitoreo hemodinámico invasivo en mujeres con preeclampsia encontró que antes de la terapia con líquidos intravenosos, las mujeres con preeclampsia tenía función ventricular hiperdinámica con baja presión de cuña capilar pulmonar. Sin embargo, después de la terapia con líquidos agresivos, la presión de la cuña capilar pulmonar aumentó significativamente por encima de los niveles normales con mayor riesgo de edema pulmonar (ACOG 2020).

### **1.4.2 CAMBIOS HEMATOLÓGICOS**

Varios cambios hematológicos también pueden ocurrir en mujeres con preeclampsia, especialmente en preeclampsia con características severas. La trombocitopenia y la hemólisis pueden ocurrir y puede alcanzar niveles severos

como parte del síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y cifra de plaquetas bajas (HELLP). La trombocitopenia resulta del aumento de activación plaquetaria, agregación y consumo y es un marcador de gravedad de la enfermedad. Un recuento de plaquetas menos de  $150 \times 10^9/L$  se encuentra en aproximadamente el 20% de pacientes con preeclampsia, que varía del 7% en los casos sin manifestaciones graves al 50% en casos con manifestaciones graves (Giles *et al* 1981). Sin embargo, las plaquetas reducidas cuenta una disfunción hepática significativa, esta sospecha no se encuentran en todos los casos de preeclampsia o eclampsia. La interpretación de los niveles de hematocrito en preeclampsia debe tener en cuenta que puede producirse hemólisis y hemoconcentración. En algunos casos, el hematocrito puede no aparecer disminuido a pesar de la hemólisis debido a la hemoconcentración basal. El lactato deshidrogenasa está presente en los eritrocitos en alta concentración. Altas concentraciones séricas de LDH (más de 600 UI / L) puede ser un signo de hemólisis (ACOG 2020).

### **1.4.3 CAMBIOS RENALES**

Los cambios renales histopatológicos descritos clásicamente en preeclampsia es la endoteliosis glomerular y consiste en células endoteliales vacuoladas e hinchadas con fibrillas, células mesangiales edematizadas, depósitos subendoteliales de proteínas reabsorbidas del filtrado glomerular y moldes tubulares. La proteinuria en preeclampsia es no selectiva, debido al resultado del aumento de la permeabilidad tubular por mayoría de las proteínas de gran peso molecular (albúmina, globulina, transferrina y hemoglobina). El calcio urinario disminuye debido a un aumento de la reabsorción tubular de calcio (ACOG 2020).

En mujeres con preeclampsia, la contracción del espacio intravascular es secundario al vasoespasmo que conduce a empeoramiento de la retención renal de sodio y agua (Svenningsen *et al* 2013). El aumento normal en el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular y la disminución esperada en la creatinina sérica puede no ocurrir en mujeres con preeclampsia, especialmente si la

enfermedad es grave. Preeclampsia con características graves puede incluir deterioro renal agudo como parte del espectro clínico. La oliguria en la preeclampsia severa es consecuencia del vasoespasmo intrarrenal con una aproximación de reducción del 25% en la tasa de filtración glomerular. En estos pacientes, la oliguria transitoria (menos de 100 ml durante 4 horas) es una observación común en el parto o las primeras 24 horas del período posparto. Las concentraciones plasmáticas de ácido úrico normalmente aumenta al final del embarazo, y esto se cree que es debido a mayores tasas de producción fetal o placentaria, o ambas, disminución de la unión a la albúmina, y una disminución en el aclaramiento de ácido úrico. La concentración del ácido úrico sérico aumenta en mayor medida en la preeclampsia. La explicación más comúnmente aceptada para la hiperuricemia en la preeclampsia, además del aumento de la producción, es el aumento de la reabsorción y la disminución de excreción de ácido úrico en los túbulos renales proximales (ACOG 2020).

#### 1.4.3.1 FISIOPATOLOGÍA

Diversos factores condicionan daño renal, se pueden clasificar en pre-renales, intrínsecos y post-renales (Vázquez 1997).

**Factores pre-renales.** Al instalarse el daño al endotelio vascular el riñón se afecta seriamente desde el inicio del padecimiento lo cual puede detectarse tempranamente. En efecto, el primer marcador bioquímico del daño renal funcional es la hiperuricemia que se presenta por alteración del mecanismo de su manejo de túbulo contorneado proximal con reducción en su secreción tubular igual que su concentración en la carga de filtrado. Más aún, la depuración de creatinina endógena (DCr) en colección de orina de 24 horas se ve reducida y es el primer marcador de deterioro de la filtración glomerular. La DCr se reduce por diversos factores principalmente por una intensa vasoconstricción arteriolar aferente (a veces denominada “nefropatía vasomotora”). Los mecanismos condicionales de la vasoconstricción se muestran en el cuadro 5.

## Cuadro 5. Medidores de vasoespasmo en Preeclampsia-Eclampsia

<p><b>Vasoconstrictores activados</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Endotelina 1 (ET-1)</li><li>• Angiotensina II (All)</li><li>• Tromboxano A2 (TxA-2)</li><li>• Norepinefrina (NE)</li><li>• Factor Natriurético Auricular (FNA)</li><li>• Hiperreactividad al calcio</li><li>• Hiperreactividad a componentes del complemento</li><li>• Otros desconocidos</li></ul> <p><b>Vasodilatadores inactivados</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Prostaglandinas vasodilatadoras (PG)</li><li>• Óxido nítrico (NO) también denominado Factor Relajante Derivado del Endotelio (FRDE)</li><li>• Kininas (Ki)</li><li>• Adenosina (Ade)</li><li>• Otros desconocidos</li></ul>
---

**Fuente:** Vázquez 1997.

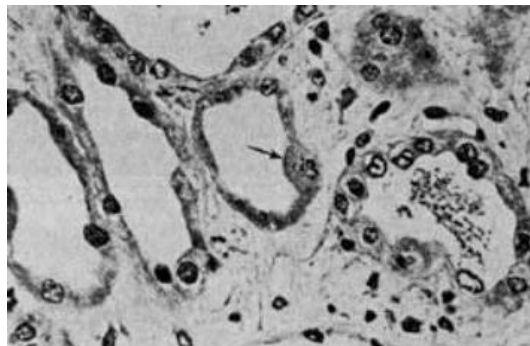
Se ha documentado activación de los sistemas responsables de vasoconstricción y disminución de las cascadas metabólicas que normalmente favorecen la vasodilatación. El desequilibrio entre ambos mecanismos ocasiona vasoespasmo, mayor lesión endotelial y activación de elementos humorales y celulares sanguíneos perpetuando la patología de la microcirculación. Hay incremento en la síntesis y liberación de Endotelina 1 (ET-1), Angiotensina II (All), Aldosterona (Ald), Tromboxano A2 (TxA-2), Norepinefrina (NE), Factor Natriurético Auricular (FNA), componentes citotóxicos del sistema del Complemento e hiperreactividad celular a la estimulación con calcio. Los mecanismos vasodilatadores deficientes o suprimidos básicamente son: Prostaglandinas vasodilatadoras (PG), Óxido Nítrico (NO) o también denominado Factor Relajante Derivado del Endotelio (FRDE), Kininas (Ki), Adenosina (Ado), etc (Vázquez 1997).

Este tipo de “daño vasomotor” tiene mecanismos muy complejos, la gran mayoría de ellos no sólo afectan al endotelio sino también afecta músculo liso, estructuras

mesangiales y tubulares a diferente nivel. Existen otros trabajos que revisan extensamente el tema (Vázquez 1997).

La lesión endotelial muestra tumefacción celular, vacuolización y esfacelación mostrando la clásica imagen de endoteliosis glomerular. También hay trombosis intraluminal y zonas de isquemia. Cantidades diversas de inmunoglobulina G (IgG) y M (IgM) con el componente C3 del sistema del complemento se observan depósitos en la membrana basal capilar, en los espacios mesangiales y en la membrana basal tubular e indican que un fenómeno netamente inmunológico se lleva a cabo exactamente (Vázquez 1997).

**Factores intrínsecos.** Principalmente está dado por la aparición de necrosis tubular aguda (NTA). Las células tubulares pierden su morfología habitual, presentan tumefacción, se desprenden y dejan denodada su membrana basal. Intentos de regeneración tubular (mitosis) frecuentemente se observan para reparar la membrana basal esfacelada (tubulorrexis). En la figura 1 se observa una biopsia renal de un caso de insuficiencia renal aguda no oligúrica que muestra túbulos dilatados separados por edema intersticial revestidos de epitelio en regeneración. La flecha indica una figura mitótica. El daño extenso puede condicionar fibrosis tubular masiva. Las células tubulares pueden aparecer en el sedimento urinario de manera aislada o bien formando cilindros celulares en diversas cantidades (Vázquez 1997).



Fuente: Vázquez 1997.

**Figura 1.** Biopsia renal de un caso de insuficiencia renal aguda no oligúrica.

La formación de radicales libres de oxígeno en el intersticio renal condiciona otra fuente de destrucción tisular. Otro mecanismo de daño intrínseco es la reducción del coeficiente de ultrafiltración o Kf. Diversas sustancias vasoconstrictoras propias de Preeclampsia-eclampsia ocasionan reducción del Kf, esto es: reducción del área de superficie disponible para la formación del filtrado así como reducción de la permeabilidad y tamaño de los poros o canales (Vázquez 1997).

Tal es el caso de ET-1, Angiotensina II, NF, calcio y oxitocina. Esta última sustancia al ser infundida parenteralmente durante y posteriormente al parto reduce bruscamente el volumen urinario por hora. Se sabe que en parte se reduce el Kf por intensa contracción mesangial potencialmente reversible. Además, se muestra un efecto antiurético por lo que los autores recomiendan cautela con la reposición de líquidos para evitar sobrecarga acuosa y aparición de complicaciones como mayor edema cerebral, aparición de un cuadro agudo pulmonar e insuficiencia respiratoria y alteraciones electrolíticas por hemodilución (hiponatremia, hipokalemia, etc.) (Vázquez 1997).

**Factores post-renales.** En efecto, los detritus celulares obstruyen los túbulos con lo que se incrementa la presión intraluminal y en forma retrógrada se iguala el gradiente de presión que hace posible la filtración con lo que ésta se reduce o anula. Más aún, la hipertensión del fluido urinario permite disrupción del epitelio y su membrana basal con lo que líquidos, electrolitos y sustancias tóxicas se fugan al intersticio renal y se incorpora vía linfática y/o venosa al torrente circulatorio. Este mecanismo es suficiente para causar mayor daño, hiperazoemia e infección renal aguda por tiempo prolongado (Vázquez 1997).

La concentración sérica de ácido úrico puede incrementar tanto como 20 mg/dL o aún más y teóricamente puede agravar el funcionamiento tubular por obstrucción de su luz y algo de efecto tóxico directo similar a la nefropatía por ácido úrico. La retención de ácido úrico en la Preeclampsia-eclampsia es exacerbada por el catabolismo tisular, hemólisis intravascular (como en el síndrome de HELLP), por ejemplo, donde se incrementa la degradación de las purinas endógenas para formar ácido úrico. Los diuréticos incrementan la hiperuricemia. Resta determinar si este

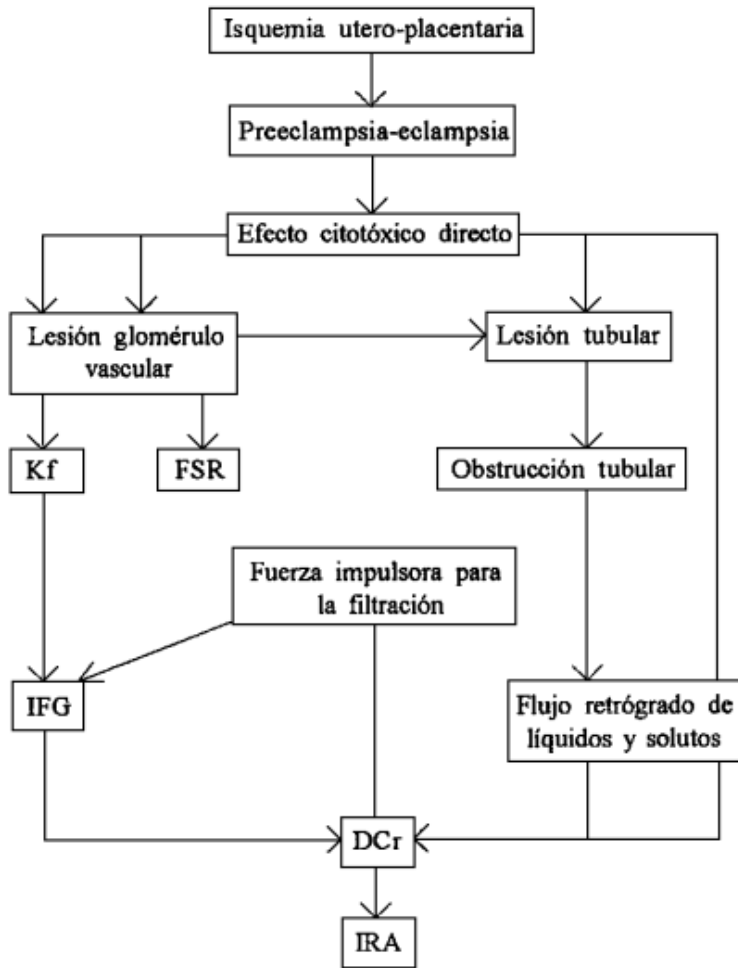


factor es determinante y en qué grado lo es para la presentación de un daño renal grave (Vázquez 1997).

La aparición del síndrome de HELLP en el curso de Preeclampsia-eclampsia agrega factores deletéreos adicionales para la presentación de formas de lesión renal más graves. En efecto, el papel de la hiperbilirrubinemia mixta de predominio de la bilirrubina directa, por ejemplo, no ha sido determinado con exactitud en este tipo de pacientes. Se conoce por experiencia clínica que la remoción de los pigmentos biliares mejora la recuperación del cuadro también denominado “Nefrosis biliar” (Vázquez 1997).

Por otro lado, en el marco clínico de Preeclampsia-eclampsia se presentan varios factores relacionados directamente como causa de rabdomiólisis a saber: isquemia e hipovolemia, acidosis metabólica, hiper o hiponatremia, hipokalemia, procesos infecciosos bacterianos o virales, hipertermia, agresión tisular por el trauma quirúrgico y evento anestésico y finalmente crisis convulsivas. Todas estas causas pueden presentarse individual o aisladamente complicando a Preeclampsia-eclampsia, sin embargo no se ha estudiado la frecuencia, extensión e importancia, de rabdomiólisis, tampoco se conoce la participación renal por los factores antes descritos. Resta mayor investigación clínica al respecto (Vázquez 1997).

Es la regla encontrar en Preeclampsia-eclampsia una mezcla de factores pre-renales, intrínsecos y post-renales presentes en la misma paciente condicionando lesiones de diverso grado. En clínica, no es posible determinar cuál de ellos determina insuficiencia renal aguda o si existe necesariamente una comunión de factores para que se presente la complicación. Más aún, los reportes de biopsia renal o de material de autopsia no suelen corresponder a la gravedad clínica o de laboratorio. La figura 2 muestra la interrelación que ocurre entre los diversos factores (Vázquez 1997).



Fuente: Vázquez 1997.

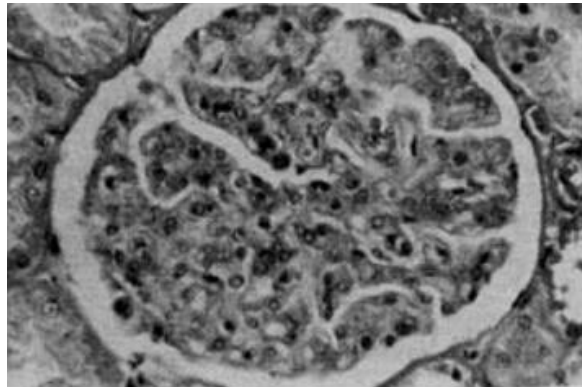
**Figura 2.** Interrelación de los factores que condicionan insuficiencia renal aguda en el síndrome Preeclampsia-eclampsia.

### 1.4.3.2 HISTOPATOLOGÍA

Desde 1918, Lohlein describió alteraciones importantes de los glomérulos y en 1920 Fahr llamó la atención sobre la tumefacción de la pared capilar. En 1954, se realizó la primera biopsia renal en una mujer embarazada con toxemia y en 1959 Farquhar realizó el primer estudio con microscopio electrónico en mujeres con Preeclampsia-eclampsia en donde se demuestra tumefacción de las células del endotelio glomerular con depósito de vacuolas de material fibrinoide en su

citoplasma y debajo de ellas. Sparge y colaboradores confirmaron este hallazgo y lo llamaron endoteliosis glomerular (Beller *et al* 1976). Esta lesión es considerada por muchos como signo patognomónico de Preeclampsia-eclampsia (Vázquez 1997).

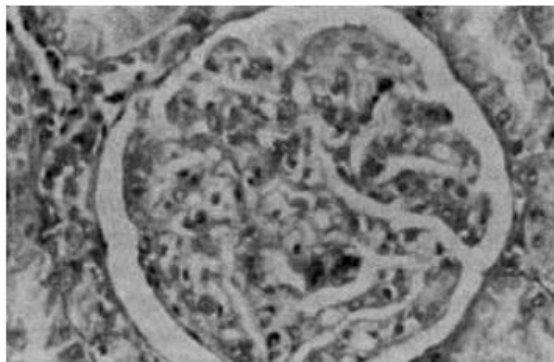
Básicamente las lesiones son glomerulares. El glomérulo se ensancha y aumenta de volumen, sus lóbulos se encuentran bien delimitados, redondeados y revestidos de una capa de células epiteliales prominentes que demuestran intenso edema celular como se demuestra en la figura 3.



**Fuente:** Vázquez 1997.

**Figura 3.** Corte histológico.

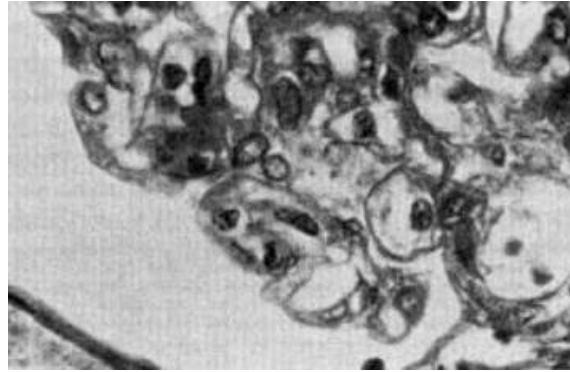
Los capilares glomerulares muestran aumento focal o generalizado por edema citoplásmico endotelial y aumento en su número como se observa en la figura 4.



**Fuente:** Vázquez 1997.

**Figura 4.** Corte histológico.

El aumento en el número de células endoteliales se encuentra en la periferia del lóbulo del penacho glomerular dándole un aspecto nodular, sólido y rígido como se observa en la figura 5.



Fuente: Vázquez 1997.

**Figura 5.** Corte histológico.

La microscopía electrónica demuestra tumefacción de las células endoteliales y debajo de ella, es decir “endoteliosis glomerular”. Esta lesión se considera característica de Preeclampsia-eclampsia más bien que patognomónica. Las células endoteliales muestran vacuolas intracitoplásmicas de un material amorfo o fibrinoide con lo que aumentan su volumen y agrandan el ovillo glomerular estrechando a su vez la luz capilar (Vázquez 1997).

Técnicas de inmunofluorescencia han documentado la presencia de IgG e IgM, fibrinógeno-fibrina y C3 componente termoestable del complemento en el mesangio glomerular. Puede haber ensanchamiento mesangial por edema o por precipitación de material amorfo PAS positivo e incluso por verdadera proliferación celular (Vázquez 1997).

Al inicio de Preeclampsia-eclampsia los túbulos permanecen intactos, posteriormente presentan anomalías asociadas a isquemia; frecuentemente muestran detritus y cilindros de material proteínico en su luz. En las mujeres que sobreviven es la regla la recuperación completa de las lesiones luego de interrumpir el embarazo. Sin embargo, algunas pacientes muestran evidencia de esclerosis

glomerular y/o tubular meses o años después de la resolución del embarazo lo que condiciona reducción de la función renal (DCr) (Gaber *et al* 1987).

En casos de Preeclampsia-eclampsia complicada con desprendimiento prematuro de placenta normo-inserta (DPPNI) o también denominada “Abrupto placentario” el compromiso renal por isquemia e hipovolemia es más severo, extenso y prolongado produciendo trombosis arterial resultando en necrosis cortical bilateral (NCB) (Vázquez 1997).

### 1.4.3.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del daño renal en Preeclampsia-eclampsia son variadas, se describen en el cuadro 6.

**Cuadro 6.** Manifestaciones clínicas de daño renal en Preeclampsia-eclampsia.

- Edema
- Volúmenes urinarios reducidos
- Datos de “vasoespasmó”
- Proteinuria
  - Tubular
  - Glomerular
- Síndrome nefrótico
- Datos de insuficiencia renal aguda
  - Clínica
  - Laboratorial
- Necrosis Cortical Bilateral: anuria
- Hematuria
  - Micro
  - Macroscópica
- Eventos trombóticos
  - Arteriales
  - Venosos

**Fuente:** Vázquez 1997.

La primera es la presencia de edema seguido de aumento de las cifras de tensión arterial (TA) y sus manifestaciones sistémicas de “vasoespasmó” (cefalea, acúfenos, fosfenos, tinitus, etc.) y finalmente proteinuria (Vázquez 1997).

El edema suele adquirir grandes dimensiones en conjunto con reducción de los volúmenes urinarios. Al respecto, las primeras medidas de “nefroprotección” incluyen la reducción de las cifras de TA y recuperación del volumen circulante con lo que la oliguria inicial debe mejorarse hasta obtener volúmenes de 50 ml/hora o más. Volúmenes inferiores a este rango se ha observado que son de mal pronóstico para la función renal. En Preeclampsia-eclampsia, es frecuente observar que la caída de los volúmenes urinarios a 30ml/hora o menos por 2 a 3 horas consecutivas son suficientes para la instalación de NTA diagnosticada por clínica, parámetros bioquímicos o biopsia lo cual no ocurre en la población abierta (Vázquez 1997).

Durante el embarazo humano normal el límite máximo de excreción de proteinuria urinaria es de 260 mg en cada 24 horas y al parecer la albúmina constituye sólo una pequeña fracción de la misma (29 mg en 24 horas). En Preeclampsia-eclampsia la proteinuria es de grado variable. En efecto, inicialmente no rebasa de 1 a 1.5 gramos en 24 horas siendo de origen más bien tubular. En este caso el método cualitativo de tirilla reactiva es de una cruz (1+). Valores mayores de proteinuria de 1.5 gramos en 24 horas son de origen glomerular llegando a rebasar el límite nefrótico, es decir 3.5 gramos en 24 horas o más. La principal causa de aparición de síndrome nefrótico durante el embarazo es precisamente Preeclampsia-eclampsia (Vázquez 1997).

Generalmente la proteinuria es considerada como un dato central con sus consecuencias clínicas en el diagnóstico de Preeclampsia-eclampsia y la magnitud de la proteinuria ha mostrado que correlaciona con un incremento en la mortalidad perinatal. Sin embargo, en un número reducido de casos de proteinuria puede ser mínima o normal lo cual dificulta el diagnóstico correcto de las pacientes (Vázquez 1997).

Una NTA bien establecida como causa de insuficiencia renal aguda (IRA) ofrece los mismos datos clínicos, de laboratorio y complicaciones que en la población en

general. Las formas oligúrica y no oligúrica de IRA tienen, al menos, la misma frecuencia. Abrupto placentario (DPPNI) como causa severa de IRA y finalmente de Enfermedad Renal Crónica terminal, por fortuna, es cada vez menos frecuente (Vázquez 1997).

La hematuria microscópica es más frecuente que la hematuria franca y pueden perpetuarse sin reflejar necesariamente persistencia de la declinación de la filtración glomerular (DCr). Su cronicidad obliga a pensar en otras posibilidades diagnósticas para efectuar biopsia renal percutánea en el período puerperal. Cuando ocurre síndrome nefrótico y síndrome nefrítico el pronóstico se ensombrece. Además, se reúnen condiciones predisponentes para la presentación de eventos trombóticos arteriales y/o venosos (Vázquez 1997).

#### **1.4.3.4 ESTUDIOS PARACLÍNICOS**

Los estudios paraclínicos son necesarios para el diagnóstico y evaluación del tratamiento y pronóstico de la lesión renal en Preeclampsia-eclampsia. El primer marcador bioquímico del síndrome es la hiperuricemia, generalmente precede a la aparición de síntomas incluyendo la hipertensión arterial sistémica. Más aún, se ha encontrado recientemente que el nivel de hiperuricemia correlaciona directamente con el nivel sérico de ET-1 y el rango de proteinuria en relación a la severidad de la enfermedad (Vázquez 1997).

Posteriormente aparecen indicadores sanguíneos de concentración (hemoglobina, hematocrito) o de hiperazoemia prerrenal. También pueden detectarse hipoproteinemia, hipoglucemia y tendencia a la acidosis metabólica. Hay datos iniciales de concentración urinaria, pH alcalino, glucosuria variable, cetonas negativas, ausencia de hematuria y muy escasos cilindros o nulas, la proteinuria es mínima o normal con tirilla reactiva de 1+. Posteriormente, hay datos de franca dilución y disfunción tubular, el pH se torna ácido, la glucosuria se incrementa y aparecen cetonas, la hematuria es la regla y aparecen cilindros granulosos o

francamente hemáticos. La proteinuria se incrementa, un análisis de las mismas indica una cantidad predominante a expensas de albúmina (Vázquez 1997).

Los indicadores bioquímicos que usualmente documenta IRA en la población en general también son usados en la paciente embarazada complicada con Preeclampsia-eclampsia como se describe en la tabla 1.

**Tabla 1.** Datos de laboratorio en Preeclampsia-eclampsia.

Valoración	Embarazo normal	Preeclampsia-eclampsia
Hemoglobina	11-12 gr%	Aumentado
Hematocrito	40-45%	Aumentado
Ácido úrico	3-4.5 mg%	7 mg% o más
Urea	20 mg%	40 mg% o más
BUN	15 mg%	25 mg% o más
Creatinina	0.4-0.6 mg%	0.8 mg% o más
DCr Endógena	120-160 ml/min	Disminución
<b>Variable</b>		
Proteinuria variable	350-600 mg/24 h	Incremento
Sodio Urinario	20 mEq/L	50 mEq/L o más
FENa	1% o menos	3% o más
BUN/Cr	20	Variable
U/P Cr	20 o más	Variable
Índice AM/Cr	2	3 o más
Osm. Urinaria	Hipoosmolaridad	Variable
Densidad urinaria	1005-1010	Variable
Sedimento	Nulo-escaso	Abundante
pH	8	Variable
Proteínas	+	++, +++, +++++
Glucosuria	+	++, +++, +++++
Cetonas	Negativa	Positiva
Bilirrubina	Negativa	Positiva
Hb	Negativa	+, ++, +++, +++++
Cilindros	Nulos-escasos	Abundantes
		Hialinos
		Hemáticos

**Fuente:** Vázquez 1997.

Adicionalmente, se deben complementar los estudios con el análisis del sedimento urinario para orientar a cerca de la severidad y extensión del daño



glomérulo-tubular. Se recomienda revisar el sedimento urinario para hacer correlación clínica periódicamente. Los estudios de orina y sangre deben ser rutinarios durante la fase aguda de la lesión (Vázquez 1997).

La mejor forma de documentar declinación de la filtración glomerular es determinar la DCr en orina de 24 horas y no sólo tomar en cuenta los azoados en sangre lo cual ofrece varias desventajas. Sin embargo, efectuar una adecuada recolección de orina de 24 horas es difícil, molesta o imprecisa por lo que se han buscado otros métodos más fáciles y prácticos (Vázquez 1997).

En cuanto a la proteinuria de 24 horas, en la década pasada varios reportes han sugerido que la determinación en una muestra de orina al azar del índice proteína/creatinina (I p/c) reportado en mg/dL tiene una correlación lineal con la excreción urinaria de proteínas en orina de 24 horas reportada en gramos/día, lo cual facilita su cuantificación (Vázquez 1997).

Los estudios de gabinete son de menor utilidad durante el período agudo de lesión renal. Se prefieren, en todo caso, los estudios no invasivos tales como las radiografías simples o el ultrasonido renal. Los estudios que usan material de contraste radiológico están contraindicados durante el embarazo y sobre todo cuando se ha instalado IRA. Otras modalidades como tomografía, resonancia magnética, gamagrama o pielografía ascendente se recomiendan como subsecuentes ya que debe darse prioridad al tratamiento de sostén y de las complicaciones. Si se indica biopsia renal los estudios paraclínicos complementarán la información (Vázquez 1997).

#### **1.4.4 CAMBIOS HEPÁTICOS**

La función hepática puede verse significativamente alterada en mujeres con preeclampsia con características graves. La alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) pueden estar elevadas. La aspartato aminotransferasa es la transaminasa dominante liberada en la circulación periférica en disfunción hepática debida a preeclampsia y se relaciona con necrosis periportal. El hecho que AST se incrementa en mayor medida que ALT, en menos inicialmente,

puede ayudar a distinguir preeclampsia de otras causas potenciales de enfermedad del parénquima hepático en el cual ALT generalmente es más alto que AST. Los aumentos de niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) en la preeclampsia son causados por disfunción hepática (LDH derivada de isquemia, o tejidos necróticos, o ambos) y hemólisis (LDH por destrucción de glóbulos rojos en la sangre). Aumento de la bilirrubina secundaria a hemólisis significativa puede desarrollarse solo en las etapas tardías de la enfermedad del mismo modo, alteraciones en la función de la síntesis hepática, como se refleja por anomalías del tiempo de protrombina, tiempo parcial de protrombina y fibrinógeno, y generalmente desarrollarse en preeclampsia avanzada. La evaluación de estos parámetros de coagulación probablemente solo sea útiles cuando el recuento de plaquetas está por debajo de  $150 \times 10^9/L$ , hay una disfunción hepática significativa o se sospecha desprendimiento placentario (ACOG 2020).

#### **1.4.5 SÍNDROME DE HEMÓLISIS, ENZIMAS HEPÁTICAS ELEVADAS Y CIFRA DE PLAQUETAS BAJAS (HELLP)**

La definición, el diagnóstico, la incidencia, la etiología y el tratamiento del HELLP se encuentran rodeados de una controversia considerable. Muchos investigadores habían descrito antes pacientes con estos hallazgos, Weinstein consideró este cuadro una variante única de PE y acuñó el término síndrome de HELLP para esta entidad. Barton et al. obtuvieron biopsias hepáticas de pacientes con PE y síndrome de HELLP, y la necrosis y hemorragia periportales fueron los hallazgos histopatológicos más frecuentes. Además, determinaron que el alcance de las anomalías analíticas del síndrome de HELLP, incluidos el recuento de plaquetas y las enzimas hepáticas, no guardaba correlación con los hallazgos histológicos hepáticos (Gabbe *et al* 2019).

##### **1.4.5.1 CRITERIOS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO**

Para el síndrome de HELLP se han usado diversos criterios diagnósticos. La hemólisis, definida como la presencia de anemia hemolítica microangiopática, es la característica distintiva de la tríada del síndrome HELLP. Los clásicos hallazgos de hemólisis microangiopática consisten en un frotis periférico anómalo (esquistocitos

anómalos, células buriladas o equinocitos), concentraciones elevadas de bilirrubina sérica (forma indirecta), concentraciones bajas de heptoglobina sérica, concentraciones elevadas de lactato deshidrogenasa (LDH) y un descenso significativo de las concentraciones de hemoglobina. Un importante porcentaje de publicaciones incluyeron a pacientes sin indicios de hemólisis, es decir, estas pacientes no se ajustan a los criterios del síndrome HELLP. En algunos estudios en los que se describe la hemólisis, el diagnóstico se sospecha por la presencia de un frote periférico anómalo (no hay ninguna descripción del tipo o grado de anomalías) o por las concentraciones elevadas de LDH (umbral de 180 a 600 U/l) (Gabbe *et al* 2019).

No existe contexto en la literatura médica en cuanto a la prueba de función hepática que puede usarse ni el grado de elevación en estas pruebas para diagnosticar la elevación de las enzimas hepáticas. En su publicación original, Weisntein mencionó los valores anómalos de las concentraciones séricas de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y bilirrubina, si bien no se propusieron concentraciones específicas. En estudios posteriores en los que se describieron concentraciones elevadas de enzimas hepáticas, AST o ALT, los valores anómalos oscilaron entre 17 y 72 U/l. En la práctica clínica, mucho de estos valores se consideran normales o ligeramente elevados (Gabbe *et al* 2019).

El recuento de plaquetas bajo es la tercera anomalía requerida para establecer el diagnóstico de síndrome de HELLP; no se ha logrado un consenso entre las diversas publicaciones sobre el diagnóstico de trombocitopenia. Los valores umbral descritos han variado desde 75.000/mm<sup>3</sup> hasta 279.000/mm<sup>3</sup>, y un valor menor de 100.000/mm<sup>3</sup> es el que se cita más frecuentemente (Gabbe *et al* 2019).

Se ha utilizado la LDH total elevada (generalmente >600 U/l) como criterio diagnóstico de la hemólisis. De las cinco isoformas de LDH, solo dos de ellas –LDH1 y LDH2– se liberan desde los eritrocitos rotos. En la mayoría de las mujeres con PE-eclampsia grave, la elevación de la LDH total se debe, probablemente, a la isquemia hepática en su mayor parte. Por tanto, muchos autores defienden que valores elevados de bilirrubina (forma indirecta), un frotis periférico anómalo o un

bajo nivel de heptoglobina sérica deberían de formar parte de los criterios diagnósticos de hemólisis (Gabbe *et al* 2019).

A partir de una revisión retrospectiva de 302 casos de síndrome HELLP, Martin *et al* (1990), inventaron la siguiente clasificación basada en el nadir de recuento de plaquetas. El síndrome HELLP de clase 1 se define como un nadir de plaquetas por debajo de 50.000/mm<sup>3</sup>, la clase 2 como un nadir de plaquetas entre 50.000 y 100.000/mm<sup>3</sup> y la clase 3 como un nadir de plaquetas entre 100.000 y 150.000/mm<sup>3</sup>. Estas clases se han usado para predecir la rapidez de la recuperación en el puerperio, el resultado materno-perinatal y la necesidad de plasmaféresis (Gabbe *et al* 2019).

La hemólisis definida como la presencia de anemia hemolítica microangiopática, es el sello distintivo del síndrome HELLP. El papel de la coagulación intravascular diseminada (CID) en la PE es controvertido. La mayoría de los autores no consideran el síndrome HELLP como una variante de la CID, porque los parámetros de coagulación, como el TP, el TTP y el fibrinógeno sérico son normales. Sin embargo, el diagnóstico de CID puede ser difícil de establecer en la práctica clínica. Cuando se usan determinantes sensibles de esta afección –como la antitrombina III, el fibrinopéptido A, los monómeros de fibrina, el dímero-D, la  $\alpha$ 2-antiplasmina, el plasminógeno, la precalicreína y la fibronectina– muchos pacientes tienen valores analíticos compatibles con CID. Lamentablemente, se tarda mucho en obtener estas pruebas, y no son adecuados para el seguimiento rutinario. En consecuencia, a menudo se utilizan menos parámetros sensibles. Sibai *et al* (2015), definieron la CID como la presencia de trombocitopenia, concentraciones bajas de fibrinógeno (fibrinógeno plasmático < 300 mg/dl) y productos de degradación de fibrina por encima de 40 mg/ml. Estos autores observaron la presencia de coagulopatía en el 21% de 442 pacientes con síndrome HELLP. También encontraron que la mayoría de los casos se presentaron en mujeres que tenían antecedente de desprendimiento de la placenta o hemorragia periparto, así como en las cuatro mujeres que tenían hematomas subcapsulares hepáticos. En ausencia de estas complicaciones, la frecuencia de la CID fue solo del 5%(Gabbe *et al* 2019).

En vista de los problemas de diagnóstico mencionados anteriormente, se recomienda utilizar valores analíticos uniformes y normalizados para diagnosticar el síndrome HELLP. Las cifras de haptoglobina y bilirrubina plasmáticas deberían estar incluidas con el diagnóstico de hemólisis. Además, el grado de alteración de las enzimas hepáticas debe definirse como un cierto número de desviaciones estándar (DE) respecto al valor normal para cada población hospitalaria. Nuestros criterios de laboratorio para establecer el diagnóstico se presentan en el cuadro 7 (Gabbe *et al* 2019).

**Cuadro 7.** Criterios para establecer el diagnóstico de síndrome de HELLP

Hemólisis (al menos dos de los siguientes): <ul style="list-style-type: none"><li>• Frotis periférico (esquistocitos, células buriladas)</li><li>• Bilirrubina sérica (<math>\geq 1,2</math> mg/dl)</li><li>• Haptoglobina sérica baja.</li></ul>
Anemia grave no relacionada con una pérdida de sangre
Enzimas hepáticas elevadas <ul style="list-style-type: none"><li>• Aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa o al menos dos veces el límite superior normal.</li><li>• Lactato deshidrogenasa dos o más veces el límite superior normal</li></ul>
Plaquetas bajas ( $< 100.000/mm^3$ ).

**Fuente:** Gabbe *et al* 2019.

### 1.4.5.2 HALLAZGOS CLÍNICOS

La incidencia de síndrome HELLP en la PE es variable, lo que refleja las diferencias en los criterios diagnósticos. El síndrome parece ser más frecuente entre las mujeres de raza blanca y también entre aquellas con PE tratada de forma conservadora (Sibai 2019).

La detección temprana del síndrome HELLP puede ser un reto, ya que muchas mujeres se presentan con síntomas inespecíficos o signos sutiles de PE. Los diversos signos y síntomas publicados no son diagnósticos de PE, y también se

pueden encontrar en mujeres con PE-eclampsia grave sin síndrome HELLP. El dolor en el cuadrante superior derecho o epigástrico y las náuseas o vómitos se han descrito con una frecuencia que oscila entre el 30 y el 90%. La mayoría de las mujeres tenían antecedentes de un síndrome de tipo vírico inespecífico durante varios días antes de su presentación, lo que llevó a un investigador a sugerir la realización de pruebas de laboratorio (hemograma y enzimas hepáticas) en todas las mujeres embarazadas con sospecha de PE que tengan estos síntomas durante el tercer trimestre. Las cefaleas se describen en el 33 al 61% de las pacientes, mientras que los cambios visuales se describen aproximadamente en el 17%. Un pequeño subconjunto de pacientes con síndrome HELLP se presenta con síntomas relacionados con trombocitopenia, como hemorragia de las mucosas, hematuria, hemorragias petequiales o equimosis (Sibai 2019).

Aunque la mayoría de las pacientes tienen hipertensión (82-88%), puede ser solo leve en el 12-18%. La mayoría de las pacientes (86-100%) tienen proteinuria en el análisis con tira reactiva, aunque se ha descrito que está ausente en el 13% de los casos (Sibai 2019).

## **1.5 CONSECUENCIAS FETALES**

Como resultado de un flujo sanguíneo uteroplacentario alterado secundario al fracaso de la transformación fisiológica de las arterias espirales o las lesiones vasculares placentarias, o ambas, las manifestaciones de preeclampsia también se pueden ver en la unidad fetal-placentaria (Espinoza 2012). Anormalidades en la cama placentaria y posterior fracaso en la transformación fisiológica de las arterias espirales en el primer o a principios del segundo trimestre limitan el flujo sanguíneo a la unidad uteroplacentaria. Mecanismos adicionales para uteroplacentarios crónicos la isquemia incluye lesiones vasculares placentarias. Entre las mujeres con preeclampsia, las manifestaciones clínicas que siguen a esta isquemia uteroplacentaria incluyen restricción del crecimiento fetal, oligohidramnios, desprendimiento de placenta y estado fetal no reconfortante demostrado en la vigilancia preparto. En consecuencia, los fetos de las mujeres con preeclampsia tienen un mayor riesgo de parto prematuro espontáneo o indicado (ACOG 2020).

## **1.6 PRONÓSTICO A LARGO PLAZO**

Las mujeres con PE también deben recibir asesoramiento acerca de futuros riesgos cardiovasculares y riesgos de una enfermedad renal subyacente. Los datos indican que las mujeres con PE alejada de término tienen un riesgo particular de hipertensión crónica en años posteriores. Además, estas pacientes –especialmente las que tienen PE recurrente– son más propensas a tener una enfermedad renal subyacente. En una publicación reciente se obtuvo una biopsia renal en el puerperio en 86 mujeres japonesas que tuvieron hipertensión grave, proteinuria o ambas durante el embarazo. Los autores encontraron que las mujeres que tenían proteinuria gestacional o PE antes de 30 semanas de gestación tenían más probabilidades de haber tenido una enfermedad renal subyacente (Sibai 2019).

Varios estudios recientes indican que las mujeres que desarrollan PE pueden tener un mayor riesgo de arteriopatía coronaria en años posteriores, de hecho, muchos de los factores de riesgo y de las alteraciones fisiopatológicas de la PE son similares a los de la arteriopatía coronaria. Ramsey *et al* (1976), demostraron por primera vez, utilizando Doppler láser in vivo, el deterioro de la función microvascular en mujeres de 15 a 25 años tras un embarazo complicado por la PE. Así, la disfunción microvascular, que se asocia a la resistencia a la insulina, puede ser un mecanismo vascular predisponente tanto para la enfermedad coronaria como para la PE. Además, los embarazos complicados por una PE pueden identificar a las mujeres con riesgo de enfermedad vascular en años posteriores y ofrecen la oportunidad de modificar el estilo de vida y los factores de riesgo para alterar los riesgos de complicaciones (Sibai 2019).

## **CAPÍTULO II**

### **ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)**

#### **2.1 DEFINICIÓN Y ESTADIOS**

La ERC en el adulto se define como la presencia de una alteración estructural o funcional renal (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal; o un filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

sin otros signos de enfermedad renal. Las guías KDIGO han introducido a los pacientes trasplantados renales, independientemente del grado de fallo renal que presenten. Se consideran marcadores de daño renal (Lorenzo 2020):

- Proteinuria elevada
- Alteraciones en el sedimento urinario
- Alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular
- Alteraciones estructurales histológicas
- Alteraciones estructurales en pruebas de imagen

A continuación se presenta la gravedad de la ERC, la cual se ha clasificado en 5 categorías o grados en función del FG y 3 categorías de albuminuria:

**Tabla 2.** Clasificación de los grados de ERC en función del FG y la albuminuria o proteinuria

Categoría ERC	FG (ml/min)	Descripción	
G1	≥90	Normal o elevado	
G2	60-89	Ligeramente disminuido	
G3a	45-59	Ligera o moderadamente disminuido	
G3b	30-44	Moderada o gravemente disminuido	
G4	15-29	Fallo renal	
G5	<15		
Categorías albuminuria	Orina 24 hrs mg/24 hrs	Muestra Alb/Cre mg/g	Muestra aislada Pro/Cre mg/mg
A1: Normal o levemente elevada	<30	<30	<0.15
A2: Moderadamente elevada	30-300	30-300	>0.3
A3: Muy elevada	>300	>300	>300

**Fuente:** Lorenzo 2020.

Esto es debido a que la proteinuria destaca como el factor pronóstico modificable más potente de progresión de ERC. El deterioro del FG es lo característico de los grados 3-5, no siendo necesaria la presencia de otros signos de daño renal. Sin embargo, en las categorías 1 y 2 se requiere la presencia de otros signos de daño renal. Se trata de una clasificación dinámica y en constante revisión. Esta clasificación, que va sufriendo ligeros cambios sutiles con el tiempo, tiene la ventaja



de unificar el lenguaje a la hora de referirnos a la definición y magnitud del problema, definido previamente como ERC. Por todo ello la metodología para la medición del FG y la determinación de la proteinuria, son herramientas claves para el diagnóstico y manejo de la ERC (Lorenzo 2020).

### **2.1.1 MEDICIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR**

El FG es un parámetro crítico para la estadificación de la ERC, su manejo y seguimiento (Lorenzo 2020).

Los marcadores directos (inulina, DTPA, EDTA, iodotalamato, iohexol) son más precisos que el aclaramiento de creatinina (KCr), pero su complicada metodología los hace inviables en la práctica clínica rutinaria (Lorenzo 2020).

El KCr es el test más difundido, pero cuando el FG desciende aumenta la secreción tubular de creatinina (Cr), por lo que sobrestima el FG real en un 10-30%. Además conlleva el potencial error en la recogida de 24 horas (Lorenzo 2020).

El rango normal de la Cr sérica es 0,8-1,3 mg/dl en el hombre y 0,6-1,0 mg/dl en la mujer; cambios de  $\pm 0,3$  mg/dl en distintos laboratorios pueden considerarse cambios interensayo. La Cr comienza a aumentar cuando el FG desciende un 50%. En fases avanzadas, pequeños cambios del FG provocan aumentos importantes de la Cr sérica. Se han desarrollado fórmulas para el cálculo del FG a partir de la Cr sérica junto a variables analíticas, demográficas y/o antropométricas, obviando la necesidad de recoger la orina de 24 horas (Lorenzo 2020).

Actualmente las más empleadas en investigación y en la práctica clínica son el MDRD en su formato simplificado (4 variables) o completo (6 variables), y la ecuación de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) que ha demostrado mejores resultados en cuanto a exactitud y precisión. En la tabla 3 y 4 se describen tales fórmulas (Lorenzo 2020).

**Tabla 3.** Fórmulas más comunes para el cálculo del FG.

<b>MDRD simplificado (4 variables):</b>
$186 \times \text{Creatinina}^{-1.154} \times \text{Edad}^{-0.203} \times (0.742 \text{ si mujer}) \times (1.21 \text{ si raza negra})$
<b>MDRD (6 variables)</b>
$170 \times \text{Creatinina}^{-0.999} \times \text{Edad} \times \text{BUN}^{-0.170} \times \text{Albúmina}^{0.318} \times (0.762 \text{ si mujer}) \times (1.18 \text{ si raza negra})$
<b>Cockcroft-Gault</b>
$((140 - \text{Edad}) \times \text{Peso (kg)} / 72 \times \text{Creatinina}) \times (0.85 \text{ si mujer})$
<b>Aclaramiento Creatinina (Orina 24 hrs)</b>
$(\text{Creatinina orina (mg/dl)} \times \text{Volumen orina (ml/min)}) / (\text{Creatinina sérica (mg/dl)})$

**Fuente:** Lorenzo 2020.

**Tabla 4.** Ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular.

RAZA	SEXO	CREATININA SÉRICA (mg/dl)	ECUACIÓN
Negra	Mujer	Menor o igual que 0.7	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Cr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Edad}}$
Negra	Mujer	>0.7	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Cr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Edad}}$
Negra	Varón	Menor o igual que 0.9	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Cr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Edad}}$
Negra	Varón	>0.9	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Cr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Edad}}$
Blanca u otra	Mujer	Menor o igual que 0.7	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Cr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Edad}}$
Blanca u otra	Mujer	>0.7	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Cr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Edad}}$
Blanca u otra	Varón	Menor o igual que 0.9	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Cr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Edad}}$
Blanca u otra	Varón	>0.9	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Cr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Edad}}$

**Fuente:** Lorenzo 2020.

La ecuación de Cockcroft es menos precisa en pacientes mayores de 65 años o con pesos extremos (Lorenzo 2020).

La página web de la Sociedad Española de Nefrología proporciona las ecuaciones más comunes para el cálculo del GFR (Lorenzo 2020).

Alternativas adicionales tales como el empleo de cimetidina, la semisuma del KCr y Kurea o la cistatina, no se aplican en la práctica cotidiana y han visto su uso muy reducido (Lorenzo 2020).

Finalmente, aunque lo deseable es mejorar la precisión metodológica, la monitorización periódica de la Cr sérica es útil para conocer si el FG cambia o se mantiene estable (Lorenzo 2020).

### 2.1.2 PROTEINURIA

La magnitud de la proteinuria es el principal factor modificable que influye decisivamente en el pronóstico y en la toma de decisiones clínicas, siendo asimismo un factor independiente de riesgo cardiovascular. Tiene un efecto tóxico renal directo, induce inflamación y fibrosis tubulointersticial, y contribuye a la pérdida de la masa nefronal (Lorenzo 2020).

La Sociedad Española de Nefrología en el año 2011 publicó un documento de consenso para la valoración de la proteinuria en el enfermo renal. Brevemente, la recolección de orina de 24 horas se considera el patrón oro, pero es difícil garantizar su recogida completa. La determinación simultánea de Cr en la muestra de orina permite establecer el cociente albumina o proteínas totales/Cr, que presenta una buena correlación con la eliminación en 24 horas, tanto en adultos como en niños se recomienda la determinación de este cociente en muestra aislada de orina (Lorenzo 2020).

El rango de excreción de albúmina que se extiende entre 30 y 300 mg/24 horas (20-200 ug/min) se conoce clásicamente como microalbuminuria, siendo sustituido más recientemente por "albuminuria moderadamente elevada". Estos límites comprenden el rango que va desde el nivel superior de la excreción urinaria normal hasta el nivel de detectabilidad inequívoca de las tiras detectoras de proteinuria. Este rango de albuminuria persistente durante >3 meses es un factor de riesgo de deterioro renal progresivo así como de eventos cardiovasculares adversos. Debe considerarse una manifestación de daño endotelial difuso, siendo una indicación de prácticas renoprotectoras y de modificación de factores de riesgo cardiovascular. En todo caso, la albuminuria deberá considerarse como tal en ausencia de factores que puedan aumentarla circunstancialmente, como infecciones urinarias, ejercicio físico, fiebre o insuficiencia cardíaca (Lorenzo 2020).

El screening poblacional con tiras reactivas solamente está indicado en pacientes con riesgo de ERC. Si la proteinuria es negativa o solo trazas está indicado determinar el cociente albúmina/creatinina en muestra aislada de orina. Si es positiva, se debe calcular el cociente proteína/creatinina en muestra de orina, y

de verificarse positivo está indicada una evaluación diagnóstica renal (Lorenzo 2020).

En la Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA) estos rangos no ayudan, dado que es frecuente el seguimiento de pacientes con proteinurias superiores desde más de 300 mg/día, hasta 6-8 g/día, y aun siendo una variable continua, se deberían establecer puntos de corte que ayuden a pronosticar mejor el riesgo. Proteinuria y albuminuria pueden considerarse equivalentes en rangos elevados (> 1500 mg/d). En el rango entre 300 y 1500 puede haber diferencias importantes (Lorenzo 2020).

### **2.1.3 HIPERFILTRACIÓN GLOMERULAR**

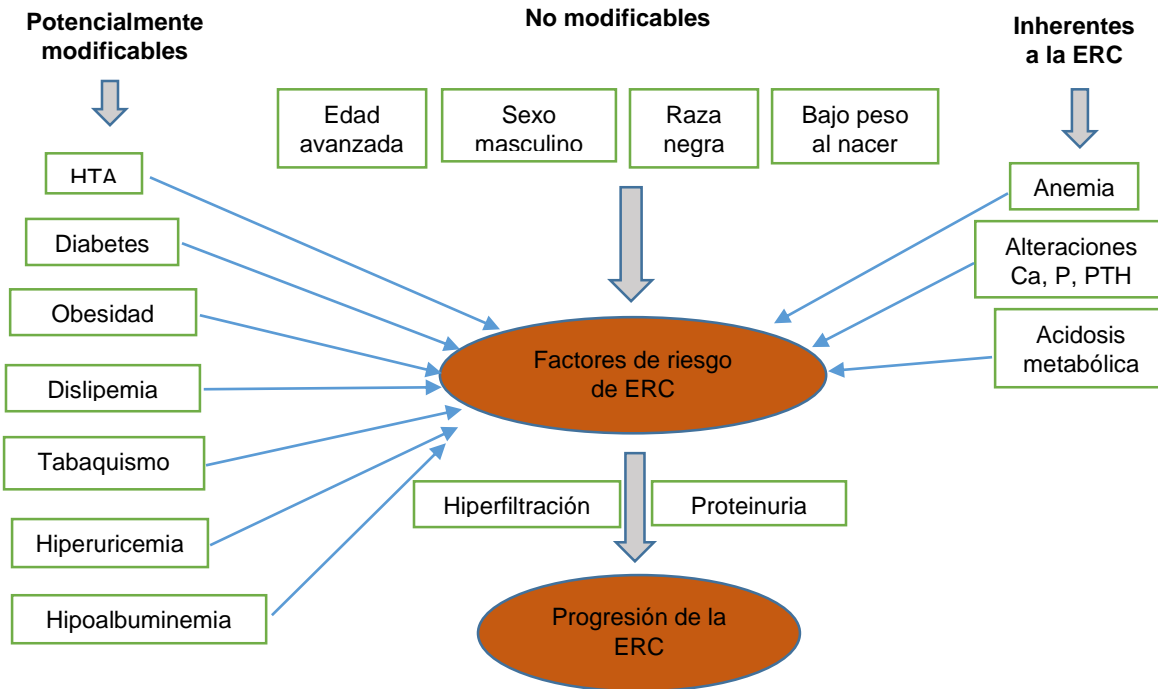
Dentro de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo y progresión de la ERC, la hiperfiltración glomerular es objeto de intenso estudio desde que fuera descrito por Brenner B. en 1996. El aumento patológico de FG explicaría la progresión de la insuficiencia renal y el daño estructural glomerular en pacientes con reducción del número de nefronas funcionales. Datos experimentales han demostrado que estados con masa renal reducida conducen a una esclerosis glomerular de las nefronas funcionales. Este fenómeno se puede acelerar mediante dietas hiperproteicas. La reducción en el número de nefronas condiciona una hiperfiltración en las nefronas intactas, con una disminución de la resistencia en arteriolas aferentes y eferentes (menor en estas) glomerulares y aumento del flujo y FG. De todo ello resultan cambios funcionales y estructurales en el endotelio, el epitelio y las células mesangiales, que provocan microtrombosis, microaneurismas, expansión del mesangio glomerular y posterior esclerosis glomerular. La obesidad y la diabetes son situaciones de hiperfiltración con masa renal normal (Lorenzo 2020).

## **2.2 FACTORES DE RIESGO**

Se han descrito numerosos factores de riesgo de inicio y de progresión de la ERC, que a su vez, pueden potenciar el efecto de la enfermedad renal primaria si es el caso. Aunque la mayoría de estos factores han demostrado más asociación

que causalidad y muchas veces de forma inconstante, la coexistencia simultánea es frecuente y potencian el daño. Representándose en la figura 6.

**Figura 6.** Factores de inicio y/o progresión de ERC



**Fuente:** Lorenzo 2020.

Varios tienen mecanismos fisiopatológicos comunes, siendo la proteinuria y la hiperfiltración glomerular los más frecuentes e importantes. A continuación se detallan (Lorenzo 2020):

- Condiciones no modificables: edad, sexo, raza, bajo peso al nacer.
- Alteraciones comórbidas potencialmente modificables, y que de forma directa o indirecta pueden inducir daño renal: HTA, diabetes, obesidad, dislipemia, tabaquismo, hiperuricemia, hipoalbuminemia, enfermedad cardiovascular.
- Alteraciones inherentes a la ERC y que se han propuesto como factores de riesgo de progresión: anemia, alteraciones del metabolismo mineral, acidosis metabólica.

- También otras moléculas se han descrito asociadas a progresión del daño renal como la dimetilarginina asimétrica (ADMA) o el FGF23 entre otras, sin que, hasta la fecha, tengan trascendencia en el escenario clínica o exista alguna recomendación.

## **2.2.1 FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES**

### **2.2.1.1 EDAD**

La edad avanzada es un factor de riesgo bien conocido de ERC. Sin embargo no es un factor de progresión en sí mismo, más allá del deterioro funcional natural asociado a la edad (“riñón del viejo”), la edad avanzada aparecía paradójicamente como un factor de protección, pero hay dos circunstancias que limitan esta afirmación: 1) el exitus del paciente compite con la llegada a diálisis en el análisis multivariado; y 2) los pacientes añosos que llegan a consultas ERCA son menos proteinúricos. Cuando ajustamos para proteinuria, desaparecía la aparente protección de la enfermedad renal avanzada para desarrollar enfermedad renal terminal (Lorenzo 2020).

Debate sobre el "riñón del viejo": el descenso del FG -como también el incremento de la proteinuria representan una enfermedad o ¿son el resultado natural del envejecimiento? Se asume que de acuerdo con los cambios de la hemodinámica renal con el envejecimiento, se pierde aproximadamente 1 ml/mn/año a partir de los 40 años. Con el envejecimiento se constata esclerosis glomerular, atrofia tubular, y esclerosis vascular. Pero también hay individuos añosos en que no se observa el descenso esperado del filtrado (Lorenzo 2020).

### **2.2.1.2 SEXO MASCULINO**

Descrito en estudios poblacionales como factor pronóstico independiente de padecer ERC, pero no ha sido verificado por otros autores. Sin embargo, en todos los registros de enfermos renales, el sexo masculino representa aproximadamente al 60% de los pacientes en tratamiento renal sustitutivo. No está claro como factor

de progresión en sí mismo, habiendo varias circunstancias asociadas al sexo que son determinantes en la evolución del daño renal (Lorenzo 2020).

#### **2.2.1.3 RAZA NEGRA O AFRO-AMERICANOS**

En USA está demostrada una mayor incidencia en diálisis de la población afroamericana. Esta circunstancia debe atribuirse, principalmente, a la mayor prevalencia de HTA severa, peores circunstancias socioculturales y posibles factores genéticos (Lorenzo 2020).

#### **2.2.1.4 NACIMIENTO CON BAJO PESO**

El bajo peso al nacer está asociado a un reducido número de nefronas y al desarrollo posterior de ERC. De hecho, la pérdida adquirida de masa renal, experimental o clínica, se asocia a hipertensión glomerular e hiperfiltración (Lorenzo 2020).

#### **2.2.1.5 PRIVACIÓN SOCIOCULTURAL**

Los estudios epidemiológicos demuestran claramente que el bajo nivel social, cultural y económico se asocia a peor salud. La enfermedad renal no escapa a estas circunstancias (Lorenzo 2020).

### **2.2.2 FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES**

Aunque los factores señalados a continuación son predictores de inicio y/o de progresión de ERC, todos de manera directa o indirecta están subordinados a la magnitud de la proteinuria, siendo esta el mayor factor de riesgo de progresión. De ahí que el manejo de la ERC se basa fundamentalmente en medidas antiproteinúricas (Lorenzo 2020).

### **2.2.2.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)**

Asociada mayoritariamente a la ERC, la padecen más del 75% de los pacientes. Es a la vez causa y consecuencia de la ERC (Lorenzo 2020).

En general, se recomiendan cifras de presión arterial clínica < 140/90 mmHg en el paciente con ERC, pudiéndose reducir este objetivo a 130/80 mmHg en pacientes diabéticos o con proteinuria. En pacientes con HTA y ERC, especialmente si son diabéticos, es recomendable la monitorización ambulatoria de la tensión arterial (MAPA), dada la frecuencia de hipertensión enmascarada o incremento nocturno de la tensión arterial (Lorenzo 2020).

### **2.2.2.2 DIABETES**

Es un potente factor iniciador, siendo la causa más frecuente de ERC terminal. En consultas de ERCA su prevalencia pueda alcanzar actualmente al 40-50% de los pacientes. Como factor de progresión, la proteinuria condicionada por la nefropatía diabética es el principal predictor. De hecho, el grado de progresión depende directamente de la magnitud de la proteinuria: diabéticos y no diabéticos progresan igual a similares niveles de proteinuria (Lorenzo 2020).

Asimismo, en estudios poblacionales los niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1) se han asociado a mayor riesgo de ERC. El control de la diabetes debe ser un objetivo prioritario, especialmente en pacientes proteinúricos (Lorenzo 2020).

### **2.2.2.3 OBESIDAD**

El sobrepeso y la obesidad son cada vez más frecuentes en los pacientes con ERC como reflejo de lo que ocurre en la población general, siendo además la antesala de la diabetes. Estudios poblacionales han demostrado una fuerte asociación entre obesidad y riesgo de ERC. El exceso de peso se asocia a hiperfiltración glomerular. Además del riesgo de deterioro renal, generan un problema adicional para incluir a un paciente en lista de espera de trasplante. Es



por ello, que las medidas nutricionales combinadas con ejercicio físico acorde son preceptivas en estos enfermos (Lorenzo 2020).

#### **2.2.2.4 DISLIPEMIA**

Es bien conocido que la dislipemia conlleva un efecto adverso sobre el árbol vascular en general. En la ERC existe elevada prevalencia de dislipemia y hay evidencias experimentales de que influye adversamente en la progresión del daño renal, aunque no se ha verificado en estudios clínicos controlados. En cualquier caso, la evaluación y la intervención terapéutica para el control de la dislipemia en el paciente renal es preceptiva (Lorenzo 2020).

#### **2.2.2.5 TABAQUISMO**

El tabaquismo es un reconocido factor de riesgo cardiovascular, y se propone como factor independiente de riesgo renal, aunque sus mecanismos no están establecidos. Debe considerarse uno de los más importantes factores de riesgo remediables, por ello la abstinencia al tabaco es una recomendación prioritaria en la ERC (Lorenzo 2020).

#### **2.2.2.6 HIPERURICEMIA**

La hiperuricemia se considera cuando sus valores séricos son  $> 7$  mg/dl. Puede ser asintomática u ocasionar enfermedades como nefrolitiasis úrica, nefropatía por ácido úrico, gota tofácea, artritis gotosa aguda e hiperuricemia asintomática.

En la ERC existen varios factores que pueden aumentar los niveles de ácido úrico: Uso de diuréticos, aumento de la resistencia renal vascular, o coexistencia de resistencia a la insulina.

Los pacientes con ERC tienen con frecuencia hiperuricemia asociada a la caída del FG que en la mayor parte de los casos es asintomática. La hiperuricemia se ha visto asociada a mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular, HTA, desarrollo de nefropatía en pacientes diabéticos, y aunque no verificado completamente, a progresión de la ERC. Estos son razones suficientes para tratar sistemáticamente

los niveles elevados de ácido úrico aún en pacientes asintomáticos, aunque este extremo no es reconocido en todos los documentos de consenso (Lorenzo 2020).

### **2.2.3 CONSECUENCIAS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

La anemia y las alteraciones del metabolismo mineral -y dentro de estas más concretamente la hiperfosfatemia -se han asociado a más rápido deterioro renal. Sin embargo estos factores, son consecuencia del daño renal, por lo que es difícil aislar su efecto como predictores. En cualquier caso, la corrección de la anemia y de las alteraciones del metabolismo mineral está indicadas desde frases precoces de la ERC (Lorenzo 2020).

La acidosis metabólica es frecuente en la ERC debido a la deficiente eliminación de la carga ácida por parte del riñón. Asimismo, se ha descrito como un factor desfavorable en la progresión de la ERC y deben ser prevenidos y/o convenientemente tratados (Lorenzo 2020).

## **2.3 CLÍNICA**

Cuando la función renal está mínimamente alterada (FG 70-100% del normal), la adaptación es completa y los pacientes no tienen síntomas urémico (Lorenzo 2020).

A medida que la destrucción de las nefronas progresa, disminuye la capacidad de concentración del riñón y aumenta la diuresis para eliminar la carga obligatoria de solutos. La poliuria y la nicturia son los primeros síntomas (Lorenzo 2020).

Cuando el FG cae por debajo de 30 ml/min aparecen progresivamente los síntomas que conforman el síndrome urémico: anorexia y náuseas, astenia, déficit de concentración, retención hidrosalina con edemas, parestesias, e insomnio. Como vemos, los síntomas son inespecíficos pudiendo ser causados por otra enfermedad intercurrente. Cuando la enfermedad renal evoluciona muy lentamente, hay enfermos que se mantienen prácticamente asintomáticos hasta etapas terminales, con FG incluso de 10 ml/min o menos (Lorenzo 2020).

Las manifestaciones clínicas y bioquímicas más características, agrupadas por aparatos y sistemas, se representan en la tabla 5.

**Tabla 5.** Manifestaciones clínicas y bioquímicas más frecuentes en la ERC.

<b>Sistema nervioso</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatía urémica</li> <li>• Polineuropatía periférica</li> <li>• Neuropatía autonómica</li> <li>• Dificultad de concentración, obnubilación, mioclonias, asterixis.</li> <li>• Síndromes de las piernas inquietas de predominio nocturno</li> <li>• Hipotensión ortostática, respuesta anormal a la maniobra de Valsalva y trastornos en la sudoración.</li> </ul>
<b>Sistema hematológico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia</li> <li>• Disfunción plaquetaria</li> <li>• Déficit inmune</li> <li>• Palidez, astenia, taquicardia, angor hemodinámico.</li> <li>• Equimosis, menorragias, sangrado prolongado después de pequeñas heridas.</li> <li>• Inmunidad celular y humoral. Respuesta a antígenos víricos y vacunas disminuidas.</li> </ul>
<b>Sistema cardiovascular</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HTA</li> <li>• Insuficiencia cardiaca congestiva</li> <li>• Angina de pecho</li> <li>• Arritmias</li> <li>• Pericarditis</li> <li>• Claudicación intermitente</li> <li>• Accidentes cerebrovasculares</li> </ul>
<b>Aparato digestivo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexia</li> <li>• Nausea y vómitos</li> <li>• Hemorragia digestiva alta o baja</li> <li>• Diverticulitis</li> </ul>
<b>Sistema locomotor</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurito</li> <li>• Dolores óseos</li> <li>• Trastornos del crecimiento</li> <li>• Debilidad muscular</li> </ul>
<b>Sistema endocrino</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dislipemia</li> <li>• Hiperglucemia</li> <li>• Hiperinsulinemia</li> <li>• Alteraciones de la función sexual y reproductiva</li> <li>• Ginecomastia (aumento de prolactina)</li> <li>• Resistencia periférica a la insulina</li> </ul>
<b>Trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperfosfatemia</li> <li>• Hipocalcemia</li> <li>• Hipermagnesemia</li> <li>• Hiponatremia</li> <li>• Hiperpotasemia</li> <li>• Acidosis metabólica</li> </ul>

**Fuente:** Lorenzo 2020.

## **2.4 DIAGNÓSTICO**

### **2.4.1 HISTORIA CLÍNICA**

Debe prestarse atención especial a la sintomatología urinaria como nicturia, poliuria, polidipsia, disuria o hematuria. También hay que obtener una historia completa de enfermedades sistémicas, exposición a tóxicos renales, infecciones y posibles antecedentes familiares de enfermedad renal (Lorenzo 2020).

### **2.4.2 EXPLORACIÓN FÍSICA**

Debe registrarse el peso, la talla, y posibles malformaciones y trastornos del desarrollo. Obviamente, es importante tomar la tensión arterial, el examen del fondo de ojo, la exploración del sistema cardiovascular y del tórax, y la palpación abdominal buscando masas o riñones palpables con contacto lumbar. En hombres es imprescindible el tacto rectal para examinar la próstata. En las extremidades pueden verse signos de edema y debe explorarse el estado de los pulsos periféricos (Lorenzo 2020).

### **2.4.3 PARÁMETROS BIOQUÍMICOS**

Análisis de orina: hematuria, proteinuria, cilindros (cilindros hemáticos), evaluación de la función renal (Lorenzo 2020).

Alteraciones asociadas a la ERC (Lorenzo 2020):

- Anemia
- Metabolismo mineral (Ca, P, PTH, FGF23, Vitamina D)
- Equilibrio ácido-base.

### **2.4.4 DIAGNÓSTICO POR IMAGEN**

#### **2.4.4.1 ECOGRAFÍA**

Prueba obligada en todos los casos para comprobar en primer lugar que existen dos riñones, medir su tamaño, analizar su morfología y descartar la obstrucción urinaria (Lorenzo 2020).

Los riñones pequeños (por debajo de 9 cm, según superficie corporal) indican cronicidad e irreversibilidad. Unos riñones de tamaño normal favorecen el diagnóstico de un proceso agudo. Sin embargo, la poliquistosis renal, la amiloidosis o la diabetes pueden cursar con riñones de tamaño normal o aumentado (Lorenzo 2020).

Si los riñones presentan una diferencia de tamaño superior a 2 cm, ello puede ser debido a patología de la arteria renal, reflujo vesicoureteral o diversos grados de hipoplasia renal unilateral (Lorenzo 2020).

#### **2.4.4.2 ECO-DOPPLER**

Es la primera exploración renal por imagen en cualquier tipo de enfermos. En manos experimentadas es el primer escalón diagnóstico de la estenosis uni o bilateral de arteria renal (Lorenzo 2020).

Doppler dúplex: Tiene la ventaja de proporcionar datos anatómicos y funcionales de las arterias renales. La visualización directa de la arteria renal (modo B) se combina con la medida (doppler) del flujo sanguíneo y de sus características (Lorenzo 2020).

#### **2.4.4.3 UROGRAFÍA INTRAVENOSA**

No indicada para el diagnóstico de la ERC, puesto que la información que proporciona es limitada al no eliminarse contraste, siendo éste además nefrotóxico, pudiendo precipitar la entrada en diálisis. Ha ido cayendo en desuso con las prestaciones de la ecografía (Lorenzo 2020).

#### **2.4.4.4 ANGIOGRAFÍA DIGITAL**

El patrón oro para el diagnóstico de las enfermedades vasculares renales es la arteriografía, pero tiene el inconveniente de la toxicidad del contraste (Lorenzo 2020).

La primera exploración en estos momentos en cualquier tipo de pacientes es la realización de un doppler y posteriormente si la función renal es normal, se puede

indicar un angioTAC o una angioresonancia magnética, según la experiencia de cada centro (Lorenzo 2020).

Angio-TAC o Scanner helicoidal: Su mayor ventaja es la administración de contraste por vía intravenosa, que permite visualizar el calibre de la luz y las características de la pared arterial en tres dimensiones. Su limitación es la toxicidad del contraste en paciente con insuficiencia renal (Lorenzo 2020).

Angioresonancia magnética: Es una técnica cada vez más utilizada en pacientes con función renal normal y no recomendada en pacientes con insuficiencia renal grado 3-4, dada la toxicidad del gadolinio (Lorenzo 2020).

Angiografía con CO2 obvian la toxicidad por contraste, pero hay que tener presente, por ser un procedimiento arterial, el riesgo de enfermedad ateroembólica en pacientes con arteriopatía periférica (Lorenzo 2020).

Técnicas modernas de angioresonancia con intensificación de imagen ofrecen excelente información del árbol vascular sin necesidad de emplear gadolinio (Lorenzo 2020).

#### **2.4.5 BIOPSIA RENAL**

Es un procedimiento invasivo y no exento de riesgo, indicado cuando existen dudas diagnósticas de la enfermedad renal primaria o del grado de cronicidad del daño tisular. Hay que valorar sus posibles riesgos, frente a los beneficios potenciales de la información que nos puede proporcionar. Si se efectúa en etapas precoces de la ERC su información puede ser útil. En fases avanzadas a menudo se encuentran riñones esclerosados y terminales (Lorenzo 2020).

### **CAPÍTULO III**

#### **HALLAZGOS Y ESTUDIOS REALIZADOS SOBRE PREECLAMPSIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

### 3.1 PREECLAMPSIA Y EL RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL

En el año 2008 en Noruega, se publicó un estudio sobre preeclampsia y el riesgo de insuficiencia renal terminal (IRT), en donde los autores analizan la asociación entre preeclampsia en uno o más embarazos y el riesgo posterior de insuficiencia renal terminal. También analizan la asociación entre el recién nacido prematuro o de bajo peso y el riesgo de IRT (Vikse *et al* 2008).

Desde 1967, se registran en Noruega todos los nacimientos con una edad gestacional mínima de 16 semanas ( $n = 570.433$  con uno o más embarazos). El registro se hace mediante un formulario que es completado por la partera o el médico y donde se registran las condiciones del recién nacido y de la madre. Desde 1980, ingresaron en el Norwegian Renal Registry todos los datos sobre pacientes que tuvieron IRT (Vikse *et al* 2008).

Se utilizó el criterio para preeclampsia del American College of Obstetricians and Gynecologists a saber (Vikse *et al* 2008):

- Presión arterial  $\geq 140/90$  mm Hg después de la semana 20 de gestación o un aumento  $\geq 30$  mm Hg de la presión arterial sistólica o de  $\geq 15$  mm Hg de la presión arterial diastólica respecto a determinaciones realizadas antes de las 20 semanas de gestación.
- Proteinuria  $\geq 0.3$  g de proteína o una o más cruces de la tirilla para medición de proteinuria.

Se consideró a  $< 2,5$  kg como bajo peso de nacimiento y parto prematuro al de  $< 37$  semanas. Se definió como IRT la necesidad de diálisis o de trasplante renal (Vikse *et al* 2008).

Las mujeres que tuvieron 2 o más embarazos eran más jóvenes, con mayor tendencia a tener una pareja y con menos posibilidades de presentar eclampsia en el primer embarazo (Vikse *et al* 2008).

Se produjeron 477 casos de IRT a una edad promedio de  $41 \pm 10$  años. La IRT se observó en el 0,007%, 0,015%, 0,051%, 0,10% y 0,18% de las mujeres dentro de

los 5, 10, 20, 30 y 38 años después del primer parto, respectivamente. La tasa de IRT global después del primer parto fue de 3,7 por 100.000 mujeres por año (Vikse *et al* 2008).

**La preeclampsia como factor de riesgo de IRT.** Al respecto se observaron los siguientes resultados (Vikse *et al* 2008):

- Entre las mujeres que se embarazaron una o más veces, la preeclampsia durante el primer embarazo se asoció con un riesgo relativo (RR) del 4,7 (95% de IC, 3,6 a 6,1) de IRT.
- Entre las mujeres que se embarazaron dos o más veces, la presencia de preeclampsia durante el primer embarazo se asoció con un RR del 3,2 (95% CI, 2,2 a 4,9) de IRT, que subió al 6,7 cuando la preeclampsia se produjo durante el segundo embarazo.
- En las mujeres que se embarazaron 3 o más veces, la preeclampsia durante un embarazo se asoció con un RR del 6,3 (95% IC, 4,1 a 9,9) de IRT y la preeclampsia durante 2 o 3 embarazos se asoció con un RR del 15,5 (95% IC, 7,8 a 30,8) de IRT.

**Recién nacido prematuro o con bajo peso.** Nuevos análisis mostraron que un recién nacido de bajo peso y la preeclampsia durante el embarazo eran riesgos adicionales de IRT y lo mismo sucedió con el nacimiento de un prematuro.

En conclusión, los resultados de este estudio señalan que la preeclampsia es un factor de riesgo de IRT, si bien el riesgo absoluto es bajo. El riesgo aumenta si la mujer que durante el embarazo tuvo preeclampsia da a luz a un niño de bajo peso o prematuro (Vikse *et al* 2008).

### **3.2 ASOCIACIÓN ENTRE PREECLAMPSIA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

En el año 2019 en la Institución de Seguridad Social del estado de Querétaro, México, se realizó un estudio con el objetivo de determinar la preeclampsia como



factor asociado a enfermedad renal crónica. Fue un estudio de casos y controles en mujeres con antecedente de embarazo. El tamaño de la muestra fue de 60 casos y 40 controles. El grupo de casos lo integraron pacientes con enfermedad renal crónica (tasa de filtrado glomerular menor a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, fórmula CKD-EPI), el grupo de control conformado por pacientes sin enfermedad renal crónica. El diagnóstico de preeclampsia se determinó por el antecedente médico. El análisis estadístico incluyó prueba de Chi-cuadrado ( $X^2$ ), razón de momios, regresión logística y cálculo de probabilidad de ocurrencia del evento (Villareal *et al* 2019).

Como resultados se obtuvieron que (Villareal *et al* 2019):

- Pacientes con enfermedad renal crónica el 80% refiere antecedente de preeclampsia, y en pacientes sin enfermedad renal crónica el 35% también tiene este antecedente ( $p=0.00$ ).
- El tiempo de evolución entre el antecedente de preeclampsia y el diagnóstico de enfermedad renal crónica es 7.50 años (IC 95%; 7.10-7.89).
- El modelo que mejor explica la enfermedad renal crónica incluye la preeclampsia y la edad de la paciente ( $p=0.000$ ),  $y = -3.444 + 1.794$  (antecedente de preeclampsia) + 0.082 (edad del paciente). Si existe antecedente de preeclampsia y la edad del paciente es 35 años, la probabilidad de enfermedad renal crónica es 0.7721.

Concluyendo que la preeclampsia es un factor asociado a enfermedad renal crónica (Villareal *et al* 2019).

## **CAPÍTULO IV**

### **SEGUIMIENTO RENAL TRAS EL DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA**

#### **4.1 EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE DAÑO RENAL EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA**

La evolución del daño renal en Preeclampsia-eclampsia en general es a la mejoría. Ningún autor señala el tiempo en el que el daño endotelial recupera su

normalidad. Sin embargo, existe la observación de que las cifras de presión arterial y la proteinuria deben normalizarse a los 38 días después de interrumpir el embarazo (Romuzzi *et al* 1991). Si estos datos persisten o el sedimento urinario muestra actividad se justifica un protocolo de estudio que incluye una biopsia renal percutánea (Fang 1983). Estudios de la función tubular más sofisticados demuestran que la lesión puede llegar a permanecer hasta un año luego de iniciada la agresión renal. Más aún, un pequeño número de pacientes con Preeclampsia-eclampsia estimado en 1-3% quedan con daño residual resultando finalmente en esclerosis túbulo-glomerular, proteinuria patológica persistente, hipertensión arterial y falla renal crónica de diversos grados. Se necesitan estudios de seguimiento a largo plazo para determinar las características y la magnitud del problema crónico (Vázquez 1997).

#### **4.2 PREVENCIÓN DE DAÑO RENAL EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA**

Las primeras medidas de prevención del daño renal son el adecuado control de la presión arterial y la cautelosa reposición del volumen circulante para conseguir volúmenes urinarios aceptables, el tratamiento farmacológico del daño endotelial y la interrupción del embarazo (Vázquez 1997).

Reducir la presión arterial y recuperar el volumen circulante son dos medidas igualmente urgentes. En clínica existe el dilema de cuál de ellas corrige primero. En relación a ello, se reconoce que la primer medida (en secuencia ideal) es infundir líquidos parenterales con poder oncótico y concomitante o inmediatamente después utilizar algún agente antihipertensivo. Esto conlleva la ventaja de que cuando ocurra vasodilatación el contenido vascular será suficiente para mejorar adecuadamente la perfusión tisular. El hecho contrario originaría isquemia e hipoperfusión generalizada con complicaciones sistémicas variadas (Vázquez 1997).

Lo ideal es mantener la presión arterial media en 90 a 95 mmHg, conservar la presión venosa central (PVC) entre 6 y 8 cm de agua, la diuresis horaria de 50ml/hora o más, la glucemia entre 180 y 200 mg/dl y la osmolaridad sanguínea no superior a los 300 mOsm/L. El mejor marcador de la adecuada perfusión tisular es

la diuresis, en ausencia de obstrucción post-renal y con sonda vesical permeable (Vázquez 1997).

Es frecuente al inicio de Preeclampsia-eclampsia recuperar volúmenes urinarios en rango de oliguria (400 ml/24 horas o menos). Cuando se detecta anuria (50 ml/24 horas o menos) deben descartarse al menos las siguientes siete posibilidades clínicas: trombosis bilateral de las arterias renales, trombosis bilateral de las venas renales, obstrucción uretral (sonda urinaria ocluida), necrosis cortical bilateral, necrosis túbulo-intersticial aguda o alérgica o bien glomerulonefritis rápidamente progresiva (Brenner *et al* 1981).

Como regla, los diuréticos (de asa) están contraindicados en Preeclampsia-eclampsia (López-Llera 1985). Sólo en caso muy restringido deben ser utilizados. En efecto, uno de ellos en el intento por revertir una IRA oligúrica y transformarla en IRA no oligúrica la cual tiene mejor pronóstico, es decir “forzar diuresis” luego de asegurar repleción del volumen circulante (Vázquez 1997).

IRA en general ocurre en el 10% de los casos de Preeclampsia severa y hasta en un 30% a 40% en pacientes con eclampsia o síndrome de HELLP. Sin embargo, se reporta que la IRA como tal no incrementa la mortalidad en estos casos (López-Llera 1985) lo cual es muy discutible. Lo que no está sujeto a dudas es que la aplicación de las medidas preventivas reduce la frecuencia de IRA y sus complicaciones. Adicionalmente, se han propuesto una serie de medidas farmacológicas que tienden a preservar la integridad del endotelio vascular para mejorar a su vez su regeneración. Las bases farmacológicas son sólidas pero resta efectuar trabajos experimentales y clínicos extensos para establecer su utilidad y efectividad (Vázquez 1995).

La mejor medida profiláctica es la interrupción del embarazo con lo que el daño multiorgánico se detiene y desaparece incluyendo el renal. Las pacientes con Preeclampsia-eclampsia suelen estabilizar su estado hemodinámico aceptablemente al controlar sus cifras de presión arterial reponiendo líquidos parenterales con poder oncótico para mejorar su redistribución corporal, administrándoles protectores del daño endotelial, indicando anticonvulsivantes y

dando apoyo a órganos vitales lo que incluye tratamiento de las complicaciones. Con todo ello, se mejora su riesgo anestésico quirúrgico para ser sometidas a la interrupción del embarazo (Vázquez 1997).

No se aconseja la inmediata interrupción del embarazo sino que debe hacerse hasta la estabilización de las condiciones de la enferma lo cual en general se consigue de 6 a 8 horas de tratamiento o menos. Sin embargo, cada caso de individualizarse especialmente en pacientes que presentan alguna complicación materna o fetal o ambas donde no hay opciones adicionales. La vía de resolución del embarazo puede ser vía vaginal o mediante operación cesárea y en cada circunstancia debe completamente individualizarse (Sibai 1992).

Otros puntos de prevención incluyen el empleo de medicamentos a dosis corregidas para la función residual evitando su nefrotoxicidad a dosis plenas, evitar combinaciones de agentes de contraste radiográfico en presencia de factores de lesión renal no corregidos o cuando ya se instaló una IRA y el ajuste de líquidos y electrolitos con reposición calculada de los mismo durante y posterior a algún evento o cirugía obstétrica. Finalmente deben erradicarse a tiempo cualquier fuente de infección incluyendo la de las vías genitourinarias y las de origen nosocomial (Vázquez 1997).

#### **IV. CONCLUSIONES**

- 1.** La preeclampsia es un factor de riesgo para el desarrollo posterior de enfermedad renal crónica.
- 2.** Según la fisiopatología de preeclampsia y enfermedad renal crónica en mujeres con proteinuria persistente postparto después de la preeclampsia, existe una pérdida de podocitos y esclerosis glomerular segmentaria focal, la cual es identificada como lesión histopatológica mediante biopsia renal.
- 3.** El tiempo de evolución entre el antecedente de preeclampsia y el diagnóstico de enfermedad renal crónica, fue de 7.5 años según la literatura revisada.
- 4.** Un adecuado seguimiento renal tras el diagnóstico de preeclampsia durante el embarazo implica: control de presión arterial, adecuada reposición del volumen circulante, tratamiento farmacológico del daño endotelial y la interrupción del embarazo.
- 5.** Un adecuado seguimiento renal tras el diagnóstico de preeclampsia, después del parto implica: control de presión arterial, controles seriados del filtrado glomerular y la evaluación seriada de la presencia de proteinuria.

## V. RECOMENDACIONES

1. Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala, establecer un protocolo para seguimiento de pacientes preeclámpticas durante el embarazo y postparto, para así prevenir consecuencias renales a corto y largo plazo respectivamente.
2. A los directores de hospitales nacionales, velar porque se dé seguimiento adecuado a pacientes preeclámpticas en los servicios de maternidad durante el embarazo y consulta externa de medicina interna después del parto para evitar consecuencias, en este caso renales, a corto y largo plazo.
3. A ginecólogos y obstetras, dar seguimiento seriado de filtrado glomerular, presión arterial y presencia de proteinuria a sus pacientes con antecedente de preeclampsia, para diagnosticar tempranamente enfermedad renal y así poder referir a tiempo a un médico internista o nefrólogo.
4. A médicos internistas, al momento de hacer la historia clínica de una paciente con alta sospecha o diagnóstico de enfermedad renal crónica, tener en cuenta el antecedente de preeclampsia para determinar una posible etiología de la enfermedad.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists). 2020. ACOG Practice Bulletin: Gestational Hypertension and Preeclampsia (Artículo en digital). *Obstetrics & Gynecology* 135(6):e237-e242.

Bargman, JM; Skorecki, K. 2012. Nefropatía crónica. *In* Harrison: principios de medicina interna. Longo, DL; Kasper, DL; Jameson, JL; Fauci, AS; Hauser, SL; Loscalzo, J (eds.). 18 ed. México, McGraw-Hill Interamericana Editores. v. 2, p. 2308-2310.

Barton, JR; Riely, CA; Adamec, TA; Shanklin, DR; Khoury, AD; Sibai, BM. 1992. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) (en línea). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 167(Issue 6):1538-1543. Consultado 12 jul. 2020. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000293789291735S>

Beller, FK; Dame, WR; Interp, HW; Loew, H; Schiffer, HP. 1976. Renal disease in pregnancy (en línea). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 126(Issue 7):845-857. Consultado 15 jul. 2020. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937876906736>

Espinoza, J. 2012. Uteroplacental ischemia in early- and late-onset pre-eclampsia: a role for the fetus? (en línea). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 40(Issue 4):373-382. Consultado 15 jul. 2020. Disponible en <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.12280>



Gaber, LW; Spargo, BH; Lindheimer, MD. 1994. Renal pathology in pre-eclampsia (en línea). Revista Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology 8(2):443-468. Consultado 16 jul. 2020. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7924017/> doi: 10.1016/s0950-3552(05)80330-x.

Giles, C; Inglis, TC. 1981. Thrombocytopenia at macrothrombocytosis in gestational hypertension (en línea). British Journal of Obstetrics and Gynaecology 88(11):1115-1119. Consultado 14 jul. 2020. Disponible en <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1471-0528.1981.tb01764.x> DOI:<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1981.tb01764.x>

Homer, CS; Brown, MA; Mangos, G; Davis, GK. 2008. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension (en línea). Journal of Hypertension 26(2):295-302. Consultado 12 jul. 2020. Disponible en [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18192844/#:~:text=Women%20with%20non%2Dproteinuric%20pre,P%20%3C%200.001\)%20than%20those%20with](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18192844/#:~:text=Women%20with%20non%2Dproteinuric%20pre,P%20%3C%200.001)%20than%20those%20with) DOI: <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3282f1a953>



Lorenzo Sellarés, V. 2020. Enfermedad renal crónica (en línea, sitio web). Nefrología al día. Consultado 08 ago. 2020. Disponible <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-cronica-136>

MSPAS (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social). 2017. Informe de país: situación de la mortalidad materna 2014-2015 (en línea). Guatemala. p. 33. Consultado 12 jul. 2020. Disponible en <https://guatemala.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Informe%20de%20Mortalidad%20Materna%202014-15%20completo.pdf>



OMS (Organización Mundial de la Salud). 2019. Mortalidad materna (en línea, sitio web). Ginebra, Suiza. Consultado 10 jul. 2020. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>

OPS (Organización Panamericana de la Salud). 2014. Crece el número de enfermos renales entre los mayores de 60 años con diabetes e hipertensión (en línea). Washington, Estados Unidos, PAHO. Consultado 12 jul. 2020. Disponible en [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9379:2014-kidney-disease-rising-among-seniors-diabetes-hypertension&Itemid=1926&lang=es#:~:text=%2D%20La%20diabetes%20y%20la%20hipertensi%C3%B3n,en%20el%20mundo%2C%20seg%C3%BAn%20estudios](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9379:2014-kidney-disease-rising-among-seniors-diabetes-hypertension&Itemid=1926&lang=es#:~:text=%2D%20La%20diabetes%20y%20la%20hipertensi%C3%B3n,en%20el%20mundo%2C%20seg%C3%BAn%20estudios)

Pereira Ramazzini, LE. 2012. Evaluación del conocimiento de preeclampsia y sus factores de riesgo por un segmento de la población estudiantil femenina de la facultad de ciencias químicas y farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala que cursan el segundo año con carné 2010 y la elaboración de un trifoliar informativo (en línea). Tesis Lic. Guatemala, USAC, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. 62 p. Consultado 10 jul. 2020. Disponible en [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_3242.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3242.pdf)



Pritchard, JA; Cunningham, FG; Pritchard, SA. 1984. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases (en línea). American Journal of Obstetrics and Gynecology 148(Issue 7):951-963. Consultado 14 jul. 2020. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0002937884905386>

Remuzzi, G; Ruggenti, P. 1991. Prevention and treatment of pregnancy-associated hypertension: what have we learned in the last 10 years? (en línea). *American Journal of Kidney Diseases* 18(Issue 3):285-305. Consultado 11 ago. 2020. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0272638612800874> Doi: [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80087-4](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80087-4)

Sam Colop, B. 2020. Conmemoración del día mundial del riñón. *In* Boletín de la Semana Epidemiológica SEMEPI: Semana epidemiológica del 8 de marzo al 14 de marzo 2020 (en línea). Guatemala, MSPAS, Departamento de Epidemiología. p. 6-12. (Serie SEMEPI no. 11). Consultado 12 jul. 2020. Disponible en <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/informacion/salas-situacionales/boletines-de-semanas-epidemiologicas-2020?download=100:semepi-no-11>



Sibai, BM. 2019. Preeclampsia y trastornos hipertensivos. *In* Obstetricia: embarazos normales y de riesgo. Gabbe, SG; Niebyl JR; Simpson, JL; Landon, MB; Galan, HL; Jauniaux, ERM; Driscoll, DA; Berghella, V; Grobman, WA (eds.). 7 ed. Barcelona, España, Elsevier. p. 696-725

Soule, L; Witter, F. 2005. Trastornos hipertensivos del embarazo. *In* Johns Hopkins: Ginecología y Obstetricia. Bankowski, BJ; Hearne, AE; Lambrou, NC; Fox, HE; Wallach, EE (eds.). España, Marbán. p. 183-193.

Svenningsen, P; Friis, UG; Versland, JB, Bulh, KB; Moller Frederiksen, B; Andersen, H; Zachar, RM; Bistrup, C; Skott, O; Jorgensen, JS; Andersen, RF; Jensen, BL. 2013. Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease (en línea). *Revista Acta Physiologica* 207(3):536-545. Consultado 14 jul. 2020. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apha.12047>

Vázquez Rodríguez, JG. 1997. Daño renal en preeclampsia-eclampsia (en línea). Revista de Nefrología Mexicana 18(1):23-32. Consultado 11 ago. 2020. Disponible en [https://imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id\\_revista=18&id\\_seccion=107&id\\_ejemplar=2336&id\\_articulo=22635](https://imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_revista=18&id_seccion=107&id_ejemplar=2336&id_articulo=22635)

Vikse, BE; Irgens, LM; Leivestad, T; Skjaerven, R; Iversen, BM. 2008. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease (en línea). The New England Journal of Medicine 359:800-809. Consultado 11 ago. 2020. Disponible en <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0706790>

Villareal Ríos, E; López Bejarano, PI; Galicia Rodríguez, L; Vargas Daza, E; Martínez Gonzáles, L; Lugo Rodríguez, A. 2019. Asociación entre preeclampsia y enfermedad renal crónica (en línea). Revista de nefrología, diálisis y trasplante 39(3):184-191. Consultado 10 jul. 2020. Disponible en <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/463/900>

