

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Análisis de morbilidad maternooperinatal en gestantes
diagnosticadas de preclampsia grave durante los años 2007-
2018 en el Hospital Gregorio Marañón**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Patrocinio Rodríguez Benítez

Directores

Juan Antonio León Luis
Luis Antonio Álvarez-Sala Walther

Madrid

© María Patrocinio Rodríguez Benítez, 2021

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

ANÁLISIS DE MORBIMORTALIDAD MATERNOPERINATAL EN
GESTANTES DIAGNOSTICADAS DE PREECLAMPSIA GRAVE DURANTE
LOS AÑOS 2007-2018 EN EL HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

MARÍA PATROCINIO RODRÍGUEZ BENÍTEZ

DIRECTOR

D. JUAN ANTONIO LEÓN LUIS

D. LUIS ANTONIO ÁLVAREZ-SALA WALTHER

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE MORBIMORTALIDAD
MATERNOPERINATAL EN GESTANTES
DIAGNOSTICADAS DE PREECLAMPSIA GRAVE
DURANTE LOS AÑOS 2007-2018
EN EL HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN**

MARÍA PATROCINIO
RODRÍGUEZ BENÍTEZ

DIRECTORES

D. JUAN ANTONIO LEÓN LUIS
D. LUIS ANTONIO ÁLVAREZ-SALA WALTHER



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

MADRID
2021



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

*Que nada te traume,
que nada te turbe,
todo se pasa,
sólo Dios basta.*

Santa Teresa de Jesús

A mis padres, Patro y José, cómo os echo de menos...
A Rafa, gracias por estar ahí en las duras y en las maduras.
A María, ¡siempre serás mi niña!

AGRADECIMIENTOS

Tengo tanto que agradecer y sois tantos los que me habéis ayudado a sacar esta Tesis hacia delante que me va a resultar difícil ser concisa.

Empiezo por ti, Alberto, Dr. Tejedor, mi compañero de fatigas, mi amigo y la primera persona que me animó a hacer esta Tesis. Siento que no hayas podido verla terminada. Cuida de nosotros desde el cielo.

A Juan, el Dr Leon, el Director de Tesis que todo el mundo desearía tener. Tengo clarísimo que sin ti no habría llegado a tan buen puerto con esta Tesis. Gracias por dedicarme todo el tiempo del mundo, gracias por tu paciencia, ¡gracias por todo! Espero que estés tan orgulloso de tu alumna como yo lo estoy de mi Director.

Al Dr Alvarez-Sala, gracias Luis por aceptar ser mi Tutor de la Tesis al faltar nuestro Amigo Alberto. Gracias por tus buenos consejos y por mejorar esta tesis con tus comentarios.

Gracias al Servicio de Obstetricia y Ginecología por el cariño con el que siempre me tratáis. Compartimos muchas pacientes y he aprendido y sigo aprendiendo mucho de vosotros. Cris, es un placer compartir consulta contigo. ¡Gracias!

Al Servicio de Nefrología, a mis compañeros del día a día y aquí incluyo al resto del personal, enfermeras, auxiliares, secretarias y otros estamentos. Todos me habéis ayudado en algún momento. Gracias a todos.

Y GRACIAS, EN ESPECIAL, A MI FAMILIA, Rafa al final lo has conseguido...Gracias por no rendirte y seguir animándome a hacer la Tesis. A María, estoy segura de que sabrás perdonarme las veces que he convertido mi cansancio en mal humor...Te quiero un montón.

A mis hermanos, que siempre están ahí cuando los necesito, sea lo que sea. Qué suerte tener una familia tan grande y tan buena...

El trabajo presentado en esta Tesis Doctoral ha sido realizado en los Servicios de Obstetricia y Ginecología y Nefrología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid

GLOSARIO DE ABREVIATURAS (POR ORDEN ALFABÉTICO)

Ac antiDNA	Anticuerpos antiDNA
Ac antifosfolípidos	Anticuerpos antifosfolípidos
ACOG	Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología
Antagonista Ca	Antagonista del Calcio
ACVA	Accidente cerebrovascular agudo
AF	Antecedentes Familiares
ANA	Anticuerpos antinucleares
AP	Antecedentes Personales
BPEG	Bajo peso para la edad gestacional
CID	Coagulación Intravascular Diseminada
CIR	Crecimiento Intrauterino Retardado
C3	Factor 3 de la cascada del complemento
C4	Factor 4 de la cascada del complemento
Crp	Creatinina plasmática
DM	Diabetes Mellitus
DT	Desviación Típica
EAP	Edema agudo de pulmón
ERC	Enfermedad Renal Crónica
FG	Filtrado glomerular
FIV	Fecundación In Vitro (se incluyen otras formas de reproducción asistida)
FRA	Fracaso Renal Agudo
GPEG	Gestantes con preeclampsia grave
GNPEG	Gestantes sin preeclampsia grave
HELLP	Haemolysis, Elevation of liver enzymes, low platelets
HGU	Hospital General Universitario
HGUGM	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
HTA	Hipertensión Arterial
IC	Intervalo de Confianza

IMC	Índice de Masa Corporal
IgG	Inmunoglobulina G
IgA	Inmunoglobulina A
IgM	Inmunoglobulina M
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
ITU	Infección del tracto urinario
LES	Lupus eritematoso sistémico
Mg	Magnesio
MAP	Médico de Atención Primaria
MAT	Microangiopatía trombótica
PE	Preeclampsia
PEG	Preeclampsia grave
PFE	Peso fetal estimado
PRES	Síndrome de encefalopatía posterior reversible
RN	Recién Nacido
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SAF	Síndrome antifosfolípido primario
SG	Semana de gestación
TAS	Tensión arterial sistólica
TAD	Tensión arterial diastólica
THE	Trastornos Hipertensivos del Embarazo
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

ÍNDICE GENERAL

1 / RESUMEN / ABSTRACT	1
2 / INTRODUCCIÓN	15
2.1 Epidemiología de la preeclampsia y otros trastornos hipertensivos del embarazo.	
Su importancia en el riesgo de morbilidad materna perinatal	17
2.2 Definición y clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo	18
2.2.1 Hipertensión crónica	19
2.2.2 Hipertensión gestacional	19
2.2.3 Preeclampsia (PE)	19
2.2.4 Preeclampsia sobreimpuesta a HTA crónica	21
2.3 Diagnóstico de PE grave (PEG)	21
2.4 Nuevas perspectivas en la patogénesis de la preeclampsia	22
2.5 Factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia	24
2.6. Complicaciones maternas asociadas con la preeclampsia	27
2.7. Complicaciones perinatales asociadas con la preeclampsia	29
2.8. Embarazo y preeclampsia como causa de fracaso renal agudo (FRA)	31
2.8.1. Definición y epidemiología del FRA en el embarazo	31
2.8.2 La preeclampsia como causa de FRA	32
3 / JUSTIFICACIÓN DE ESTA TESIS	35
4 / HIPÓTESIS DE TRABAJO	39
5 / OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	43
5.1 Objetivos generales	45
5.2 Objetivos específicos	45
6 / MATERIAL Y MÉTODOS	47
6.1 Diseño de los estudios	49
6.1.1 Estudio de casos y controles anidados en una cohorte	50
6.1.2 Estudio ecológico de gestantes con preeclampsia grave (GPEG)	51
6.1.3. Estudio analítico de correlación con el fracaso renal agudo (FRA) en el grupo de gestantes con preeclampsia grave (GPEG)	52
6.2 Ámbito, reclutamiento y periodo de estudio	52

6.3 Población de estudio	54
6.3.1 Cohorte hospitalaria	54
6.3.2 Definición de caso (GPEG), control (GNPEG)	55
6.3.3 Variables de apareamiento y ratio de apareamiento	55
6.4 Criterios de selección de pacientes	56
6.5 Variables maternas y perinatales	56
6.5.1. Pacientes con preeclampsia grave (GPEG)	56
6.5.2. Pacientes sin preeclampsia grave (GNPEG)	65
6.6 Tamaño de la muestra	66
6.7 Recogida y manejo de los datos	66
6.8 Análisis estadístico de los datos	66
6.8.1. Análisis descriptivo de las variables del estudio	67
6.8.2. Análisis de la asociación entre las variables predictoras y de resultado	67
6.8.3 Análisis de efecto	68
6.9 Aspectos éticos	69
7 / RESULTADOS	71
7.1. Resultados del estudio de casos y controles anidados en una cohorte	73
7.2. Resultados del estudio ecológico, observacional y descriptivo de los casos	79
7.3 Resultados del estudio analítico de correlación de variables maternoperinatales con el fracaso renal agudo (FRA), en gestantes con preeclampsia grave (GPEG)	88
8 / DISCUSIÓN	107
8.1 Incidencia de la preeclampsia grave (PEG)	109
8.2 Análisis comparativo de las variables maternas y perinatales en GPEG versus gestantes sin PEG (GNPEG)	111
8.3 Análisis descriptivo de las variables maternas y perinatales en las GPEG	116
8.3.1 Variables clínicas maternas relacionadas con el riesgo de desarrollar preeclampsia	116
8.3.2 Variables maternas relacionadas con complicaciones no obstétricas en gestantes con preeclampsia grave	122
8.4. Estudio analítico de correlación de variables maternoperinatales con el fracaso renal agudo (FRA) en gestantes con preeclampsia grave (GPEG)	126
9 / FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL TRABAJO	133
10 / CONCLUSIONES	137
11 / ANEXOS	141
12 / BIBLIOGRAFÍA	161

ÍNDICE DE TABLAS

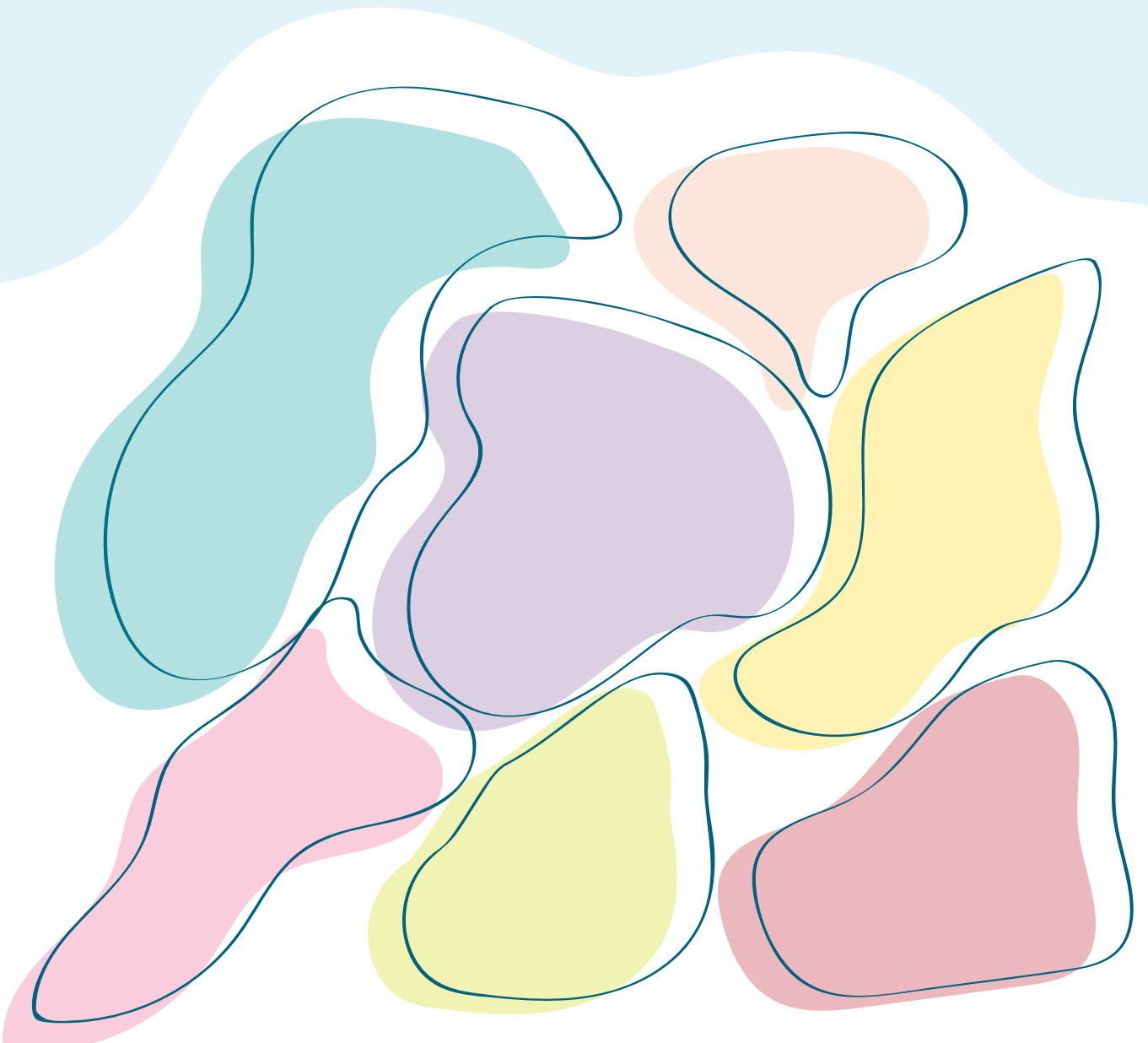
Tabla 1. Criterios diagnósticos actuales de preeclampsia	20
Tabla 2. Criterios de gravedad de la preeclampsia	22
Tabla 3. Factores de riesgo de preeclampsia	24
Tabla 4. Grupos de variables maternoperinatales estudiadas en las pacientes con preeclampsia grave	57
Tabla 5. Variables pregestacionales estudiadas en las pacientes con preeclampsia grave	58
Tabla 6. Variables gestacionales estudiadas en las pacientes con preeclampsia grave	60
Tabla 7. Variables estudiadas en el momento del diagnóstico de la preeclampsia grave	60
Tabla 8. Variables intraparto y posparto inmediato estudiadas en las pacientes con preeclampsia grave	62
Tabla 9. Variables perinatales estudiadas en las pacientes con preeclampsia grave	63
Tabla 10. Variables al alta del hospital estudiadas en las pacientes con preeclampsia grave	64
Tabla 11. Variables al alta de la consulta de puerperio de riesgo (hasta un máximo de 12 semanas de seguimiento posparto) estudiadas en las pacientes con preeclampsia grave	64
Tabla 12. Variables de complicaciones maternoperinatales en GPEG	65
Tabla 13. Análisis comparativo de la distribución de las variables clínicas en el total de gestantes, así como entre los casos de preeclampsia grave (GPEG) y sus controles	75
Tabla 14. Descripción de las variables clínicas en los casos de preeclampsia grave	76
Tabla 15. Evolución temporal de los parámetros analíticos en los casos de preeclampsia grave en el momento del diagnóstico, al alta hospitalaria y a las 12 semanas del parto	79
Tabla 16. Estadística descriptiva de las variables pregestacionales en las pacientes con preeclampsia grave	143
Tabla 17. Estadística descriptiva de las variables gestacionales en las pacientes con preeclampsia grave	144
Tabla 18. Estadística descriptiva de las variables en el momento del diagnóstico de la preeclampsia grave	145
Tabla 19. Estadística descriptiva de las variables intraparto y posparto inmediato en las pacientes con preeclampsia grave	146
Tabla 20. Estadística descriptiva de las variables perinatales en las pacientes con preeclampsia grave	147
Tabla 21. Estadística descriptiva de las variables al alta del hospital en las pacientes con preeclampsia grave	148

Tabla 22. Estadística descriptiva de las variables al alta de la consulta de puerperio de riesgo en las pacientes con preeclampsia grave	148
Tabla 23. Estadística descriptiva de las variables estudiadas en el total de pacientes de la población diana (N=334) y de sus hijos (N=392)	149
Tabla 24. Análisis comparativo de la distribución de las variables pregestacionales en el total de las pacientes y en los grupos de estudio (FRA vs NO FRA)	89
Tabla 25. Análisis comparativo de la distribución de las variables gestacionales en el total de las pacientes y en los grupos de estudio (FRA vs no FRA)	90
Tabla 26. Análisis comparativo de la distribución de las variables que hacen referencia al momento del diagnóstico de la preeclampsia grave en el total de las pacientes y en los grupos de estudio (FRA vs no FRA)	91
Tabla 27. Análisis comparativo de la distribución de las variables intraparto y posparto inmediato en el total de las pacientes y en los grupos de estudio (FRA vs no FRA)	93
Tabla 28. Análisis comparativo de la distribución de las variables perinatales en el total de las pacientes y en los grupos de estudio (FRA vs no FRA)	94
Tabla 29. Análisis comparativo de la distribución de las variables al alta hospitalaria en el total de las pacientes y en los grupos de estudio (FRA vs no FRA)	95
Tabla 30. Análisis comparativo de la distribución de las variables al alta de la consulta de puerperio de riesgo en el total de las pacientes y en los grupos de estudio (FRA vs no FRA) . . .	96
Tabla 31. Estudio de asociación de las variables pregestacionales en el grupo de pacientes con FRA mediante un análisis de regresión logística univariado.	97
Tabla 32. Estudio de asociación de las variables gestacionales en el grupo de pacientes con FRA mediante un análisis de regresión logística univariado.	98
Tabla 33. Estudio de asociación de las variables en el momento del diagnóstico de la preeclampsia grave en el grupo de pacientes con FRA mediante un análisis de regresión logística univariado.	99
Tabla 34. Estudio de asociación de las variables intraparto y posparto inmediato en el grupo de pacientes con FRA mediante un análisis de regresión logística univariado.	101
Tabla 35. Estudio de asociación de las variables perinatales en el grupo de pacientes con FRA mediante un análisis de regresión logística univariado.	102
Tabla 36. Estudio de asociación de las variables en el momento del alta hospitalaria en el grupo de pacientes con FRA mediante un análisis de regresión logística univariado	103
Tabla 37. Estudio de asociación de las variables al alta de la consulta de puerperio de riesgo en el grupo de pacientes con FRA mediante un análisis de regresión logística univariado.	104
Tabla 38. Valor medio, distribución porcentual y valor de la magnitud de efecto de los factores de riesgo de preeclampsia en distintas series	117
Tabla 39. Distribución porcentual de complicaciones maternas en distintas series de preeclampsia	123

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo (THE).	19
Figura 2. Patogenia de la preeclampsia.	23
Figura 3. Complicaciones maternas asociadas a la preeclampsia.	27
Figura 4. Mecanismo fisiopatológico de la preeclampsia y sus complicaciones fetales y perinatales. .	29
Figura 5. Tipos de estudios incluidos en este Proyecto de Tesis Doctoral.	49
Figura 6. Diseño del estudio de casos y controles anidados en una cohorte con ratio de apareamiento de 2:1	50
Figura 7. Grupos de variables maternoperinatales analizadas en el conjunto de pacientes con preeclampsia grave	51
Figura 8. Representación del área de influencia sanitaria del HGUGM dentro del mapa de la Comunidad de Madrid	53
Figura 9. Equivalencia de Áreas de Salud (2004) y Direcciones Asistenciales (2011).	53
Figura 10. Diagrama de flujo del estudio de casos y controles anidados en la cohorte de base hospitalaria.	74
Figura 11. Distribución del número de partos por año de estudio	80
Figura 12. Distribución del total de GPEG y con interconsulta a Nefrología por año de estudio .	80
Figura 13. Incidencia porcentual de preeclampsias graves con interconsulta a Nefrología en relación al número de partos y por año de estudio.	81
Figura 14. Incidencia porcentual de preeclampsias graves distribuida por meses del año	82
Figura 15. Diagrama de flujo del estudio descriptivo de casos	83
Figura 16. Porcentaje de pacientes en función de los factores de riesgo estudiados en nuestra serie de gestantes con preeclampsia grave (n=303)	84
Figura 17. Número de complicaciones maternas en GPEG (n=303)	86
Figura 18. Número de complicaciones perinatales en GPEG (n=351 niños)	87
Figura 19. Estudio de asociación de las variables maternoperinatales con el fracaso renal agudo en el grupo de gestantes con preeclampsia grave	105
Figura 20. Edad materna al parto entre los años 2010-2018. Datos del instituto Nacional de Estadística (INE)	111

1. RESUMEN / ABSTRACT



RESUMEN

ANÁLISIS DE MORBIMORTALIDAD MATERNOPERINATAL EN GESTANTES DIAGNOSTICADAS DE PREECLAMPSIA GRAVE DURANTE LOS AÑOS 2007-2018 EN EL HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es un síndrome caracterizado por la aparición, de novo, de hipertensión asociada a proteinuria y/o a otras manifestaciones de disfunción orgánica, en una gestante de más de 20 semanas de embarazo. En la actualidad, asistimos a un aumento en su incidencia, constituyendo una complicación obstétrica frecuente y una de las principales causas de morbilidad maternoperinatal. Existen condiciones clínicas y analíticas que le confieren criterios de gravedad, situación que incrementa el riesgo de daño materno y/o fetal.

OBJETIVOS

1. Conocer el porcentaje de pacientes que han sido diagnosticadas de preeclampsia grave (PEG) en nuestro hospital en los últimos años.
2. Realizar un análisis comparativo de las variables maternas y perinatales en gestantes con preeclampsia grave (GPEG) versus gestantes sin preeclampsia grave (GNPEG) atendidas en la Maternidad del HGU Gregorio Marañón durante un periodo de estudio comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2018.

3. Realizar un análisis descriptivo de las variables maternas y perinatales en las GPEG durante el embarazo, parto y puerperio, hasta el final del seguimiento en una consulta especializada de puerperio patológico, durante un periodo de estudio comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2018.
4. Realizar, en el grupo de las GPEG, un análisis de las variables maternas y perinatales, para determinar el riesgo de desarrollar un fracaso renal agudo (FRA).

MATERIAL Y MÉTODOS

Este proyecto de Tesis Doctoral se ha llevado a cabo mediante tres estudios con diferente diseño. Se ha tomado como población de estudio, el total de gestantes atendidas de parto en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón entre enero de 2007 a diciembre de 2018. Los casos son definidos como: “pacientes con sospecha de preeclampsia grave atendidas en la Maternidad del HGUGM, durante la gestación, parto o puerperio, en las que se solicita una interconsulta al Servicio de Nefrología y que, tras consenso con el Servicio de Obstetricia y Ginecología, fueron finalmente diagnosticadas de preeclampsia grave siguiendo los criterios de la ACOG Practice Guidelines in Gestational Hypertension and Preeclampsia”.

En un primer lugar, se describe la incidencia de casos anuales. En segundo lugar, mediante un estudio de casos y controles anidados en una cohorte de base hospitalaria, se analizan las diferencias en la morbilidad materna y mortalidad perinatal en GPEG vs gestantes sin preeclampsia grave. En tercer lugar, se realiza un análisis descriptivo de las variables maternoperinatales en el grupo específico de las GPEG, incluyendo variables de seguimiento en una consulta especializada en puerperio de riesgo y, por último, se analizan, en este mismo grupo de pacientes, las variables relacionadas con el desarrollo de FRA.

RESULTADOS

A lo largo de los años de estudio, se observa un incremento de los casos de preeclampsia grave desde 0,03% hasta 1,79%. El **estudio de casos y controles** pone de manifiesto un incremento de la morbilidad materna y mortalidad perinatal. Lo primero a destacar es que no hubo ningún caso de muerte materna. Se produjeron un total de 15 muertes perinatales, siendo mu-

cho más frecuentes en los casos (14 casos en el grupo de preeclampsia grave y 1 caso en el grupo control, $p < 0,001$). En cuanto a la morbilidad materna, se destaca que el porcentaje de cesáreas es tres veces más frecuente en la serie de casos que en los controles (60% vs 20,9%; $p < 0,001$) y que la estancia media hospitalaria es 6 días mayor en los casos, siendo la diferencia estadísticamente significativa. La edad gestacional en el momento del parto, es alrededor de 4 semanas menor y el peso del recién nacido (RN), 1000 gramos más bajo en el grupo de casos, que en los controles ($p < 0,001$). El porcentaje de test de Apgar con resultado < 7 a los 5 minutos del parto y el de pH de cordón umbilical < 7 al nacimiento (ambos, criterios clínicos de riesgo de lesión hipoxicoisquémica en el feto), son significativamente más frecuentes en los casos que en los controles. En el **estudio descriptivo de los casos**, realizado en el grupo de pacientes con PEG destaca la media de edad materna, 34 años, superior a la de la población general, con un 41% de mujeres extranjeras, 71% de ellas, latinoamericanas. En cuanto a los factores de riesgo de preeclampsia, el 50% de las gestantes con preeclampsia grave eran nulíparas, 22% obesas ($\text{IMC} > 30 \text{ Kg/m}^2$), 20% mayores de 40 años y más del 17% presentaban una hipertensión (HTA) crónica. Ajustando por el porcentaje de nulíparas, tenían antecedentes personales de preeclampsia el 17,33%. Un 7,3% tenían antecedentes familiares de preeclampsia. De las pacientes, el 21% habían sido sometidas a técnicas de fecundación in vitro y un 18% presentaban una gestación múltiple. En un 40% de las pacientes, la preeclampsia fue precoz, apareciendo en el 22,4% de casos antes de la 28 semana de gestación. Un 22% de las preeclampsias graves fueron puerperales. La media de edad gestacional en el momento del parto fue de 34 semanas. Se realizó una cesárea en un 64,7% de las pacientes. El 85,8% estaban hipertensas en este momento. Respecto a las complicaciones maternas, destacaba el fracaso renal agudo (FRA) con 75 casos (24,8%). Treinta y un pacientes, presentaron un síndrome HELLP (10,2%) y 35, una microangiopatía trombótica (MAT) (11,6%), incluídos los casos de síndrome HELLP. De los RN, el 23,4% mostró un crecimiento intrauterino retardado (CIR). En el 48% de los casos, se precisó maduración pulmonar fetal con esteroides. El valor medio del test de Apgar a los 5 minutos de vida fue de 7,94 y el del pH del cordón umbilical al nacimiento 7,24. Al alta hospitalaria, el 95% de las pacientes continuaban hipertensas, un 52% de ellas, con necesidad de 2 o más fármacos antihipertensivos. El 72% continuaban con proteinuria, siendo la proteinuria media al alta de 1 g/día.

Tras el alta hospitalaria, sólo el 9,2% fueron perdidas de seguimiento. Considerando el resto de las pacientes y tras un seguimiento máximo de 12 semanas posparto, 25 pacientes (9%) sin antecedentes previos de hipertensión arterial (HTA) crónica, persistían hipertensas. Del mismo modo, diecinueve pacientes (7%) sin proteinuria pregestacional, continuaban con ella (índice proteínas/cr mayor de 0,3 mg/mg) y en 7 pacientes (2,3%) persistía el FRA, de las cuales 2 tenían insuficiencia renal crónica (IRC) previa. Después de 12 semanas posparto, 72 pacientes fueron derivadas a consulta de Nefrología por persistir con hipertensión, proteinuria o insuficiencia renal. Finalmente, en el **estudio analítico de correlación de variables maternoperinatales con el fracaso renal agudo** realizado en GPEG, se encontraron diferencias

significativas en el antecedente personal de enfermedad renal crónica (ERC), IRC, en la media de creatinina sérica basal y en la media de proteinuria pregestacional, siendo más frecuente en el grupo de FRA vs no FRA. Había un porcentaje significativamente superior de pacientes con gestación mediante técnicas de reproducción asistida en las pacientes con FRA. En cuanto a las variables analíticas, destacaba un mayor nivel medio de ácido úrico, GOT, GPT, LDH y magnesio en el grupo de FRA, mientras que las medias de hemoglobina, plaquetas, albúmina y C3 eran significativamente más bajas en este grupo. Existía un porcentaje significativamente mayor de pacientes con síndrome HELLP, cesáreas y transfusión de concentrados de hematíes en el grupo de FRA. En el conjunto de variables perinatales, se encuentra un porcentaje significativamente mayor de maduración pulmonar fetal con esteroides y de necesidad de ingreso del recién nacido en unidad de cuidados intensivos, en el grupo de FRA. Los valores medios del test de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida eran significativamente menores en el grupo de FRA vs No FRA. No existían diferencias en el porcentaje de CIR. En el análisis multivariante de regresión logística, realizado para predecir el riesgo de FRA, sólo se encuentra asociación estadística, con el antecedente de ERC, gestación mediante técnicas de reproducción asistida, niveles de ácido úrico en el momento del diagnóstico, la aparición de una microangiopatía trombótica y la finalización del parto mediante cesárea.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados ponen de manifiesto un llamativo incremento de la incidencia media de preeclampsia grave en nuestro hospital, pasando de ser de 0.03% en 2007 a 1,79% en 2018.

Paralelamente y a pesar de no registrar ninguna muerte materna, este incremento asocia, de forma significativa, una elevada morbilidad materna y morbimortalidad perinatal, que fue del 5%. Respecto a la morbilidad materna, en GPEG, destacar el porcentaje significativamente superior de cesáreas. En cuanto a la morbilidad perinatal, destacar la elevada tasa de prematuridad, el mayor porcentaje de muestras de pH de cordón umbilical <7 y de puntuación del test de Apgar a los 5 minutos del nacimiento < de 7, significativamente superior en los recién nacidos de madres con preeclampsia grave respecto a los controles.

Dentro de las variables maternoperinatales presentes en las pacientes con preeclampsia grave se encuentra que la edad avanzada, la nuliparidad, la obesidad y las técnicas de reproducción asistida destacan, por su mayor frecuencia, como los principales factores de riesgo conocidos de PEG.

RESUMEN

Las complicaciones maternas asociadas a la preeclampsia grave son frecuentes, fundamentalmente las nefrológicas, con una probabilidad del 25% de presentar un FRA. Existe un riesgo significativamente mayor de desarrollar FRA en las pacientes con antecedente de ERC, gestación mediante técnicas de reproducción asistida, nivel de ácido úrico >7 mg/dl, desarrollo de una MAT y parto mediante cesárea. Además, en cuanto a las complicaciones perinatales asociadas con la preeclampsia grave, destacar la prematuridad, con un elevado número de ingresos en UCI neonatal, fundamentalmente condicionados por asfixia perinatal y distrés respiratorio.

Finalmente, estos resultados animan a continuar recogiendo y analizando los datos de las pacientes con preeclampsia grave para entender los problemas que plantea su manejo y así, poder encontrar soluciones presentes y futuras.

ABSTRACT

ANALYSIS OF MATERNAL-PERINATAL MORBIDITY AND MORTALITY IN PREGNANT WOMEN DIAGNOSED OF SEVERE PREECLAMPSIA DURING THE PERIOD 2007 TO 2018 AT THE GREGORIO MARAÑÓN HOSPITAL

BACKGROUND

Preeclampsia (PE) is a syndrome characterized by “de novo” appearance of hypertension associated with proteinuria and/or other manifestations of multiorgan dysfunction, in a pregnant woman occurring after 20 weeks of gestation. At present, an increase in its incidence is observed, constituting a frequent obstetric complication and one of the main causes of maternal-and-child morbidity and mortality. There are clinical and analytical conditions that give it criteria of severity. Severe PE (SPE) is defined as a blood pressure greater than 160 mm Hg, systolic or 110 mm Hg, diastolic associated with signs of multiorgan dysfunction. SPE increases the risk of maternal and/or foetal harm.

METHODS

A hospital-based prospective observational study was conducted to evaluate the maternal and perinatal outcome of pregnant women who were diagnosed of SPE at HGU Gregorio Marañón hospital, Madrid, Spain from January 2007 to December 2018. Patients were diagnosed of

severe preeclampsia following the criteria of the “ACOG Practice Guidelines in Gestational Hypertension and Preeclampsia”.

This Doctoral Thesis has been carried out through three studies with different design.

- First, the incidence of annual cases is described.
- Second, a case-control study nested in a hospital-based cohort analyzes differences in maternal-perinatal morbidity and mortality in patients with SPE (GPEG) versus patients without severe preeclampsia (GNPEG).
- Third, a descriptive analysis of the maternal-perinatal variables in the specific group of GPEG was carried out, including follow-up variables in a specialized consultation in the postpartum risk period and, finally, the variables related to the development of ARF were analyzed in this same group of patients.

OBJECTIVES

1. To know the evolution of incidence of patients who have been diagnosed of PEG.
2. Perform a comparative analysis of maternal and perinatal variables in pregnant women with SPEG (GPEG) versus pregnant women without severe preeclampsia (GNPEG) attended in the Maternity of HGU Gregorio Marañón between January 2010 and December 2018.
3. Perform a descriptive analysis of maternal and perinatal characteristic in GPEG during pregnancy, childbirth and puerperium, until the end of follow-up in a specialized consultation of pathological puerperium, between January 2007 and December 2018.
4. Perform, in the GPEG group, an analysis of maternal and perinatal variables, to determine the risk of developing acute renal failure (ARF).

RESULTS

1. Over the years of study, there has been an increase in cases of severe preeclampsia from 0.03% to 1.79%.
2. The case-control study reveals an increase in maternal morbidity and perinatal morbidity and mortality. The first thing to note is that there were no cases of maternal death. A total of 15 perinatal deaths occurred, being much more frequent in the cases, 14 cases in the severe preeclampsia group and 1 case in the control group.

Regarding maternal morbidity, it is highlighted that the percentage of caesarean sections is three times more frequent in the series of cases than in the controls (60% vs 20.9%; $p < 0.001$) and the average hospital stay, 6 days higher in cases. The gestational age at the time of delivery is about 4 weeks younger and the weight of the newborn (RN), 1000 grams lower in the group of cases, than in the controls.

3. In the descriptive study, carried out in the group of patients with SPE, the average maternal age stands out, 34 years, higher than that of the general population, with 41% of foreign women, 71% of them Latin American. 22% were SPE puerperal. The media gestational age at the time of delivery was 34 weeks. A caesarean section was performed in 64.7% of the patients. 85.8% were hypertensive at this time.

Regarding maternal complications, acute renal failure stood out with 75 cases. Thirty-one patients had a HELLP syndrome and 35 had thrombotic microangiopathy (MAT), including cases of HELLP. 23.4% of the foetus showed delayed intrauterine growth.

In 48% of the cases, foetal lung maturation with steroids was required. The media value of the Apgar Test at 5 minutes of life was 7.94 and that of the umbilical cord pH at birth was 7.24. The percentage of Apgar test with a result < 7 at 5 minutes after delivery and the percentage of umbilical cord pH < 7 at birth (both clinical criteria of risk of hypoxic-ischemic injury in the foetus), are significantly more frequent in cases.

At hospital discharge, 95% of the patients remained hypertensive, 52% of them, with a need for 2 or more antihypertensive drugs. 72% continued with proteinuria, with the average proteinuria at discharge of 1 g/day. After hospital discharge, only 9.2% were lost from follow-up. Considering the rest of the patients and after a maximum follow-up of 12 weeks postpartum, 25 patients (9%), with no previous history of chronic hypertension, remained hypertensive. Similarly, nineteen patients (7%) without pregestacional proteinuria, they continued with proteinuria (protein/creatinin index

greater than 0.3 mg/mg) and in 7 patients (2.3%) ARF persisted, of which 2 had previous chronic renal failure (CKD).

Regarding the risk factors for preeclampsia, 50% of pregnant women with severe preeclampsia were nullipara, 22% obese (BMI>30 Kg/m²), 20% over 40 years of age and 17% had chronic hypertension. 17.3 % had a personal and 7.3 % a family history of PE. 21% of the patients had undergone in vitro fertilization techniques and 18% had multiple gestations. In 40% of the patients, preeclampsia was early, appearing in 22.4% of cases before the 28th week of gestation.

4. As for the analytical variables, a higher media level of uric acid, GOT, GPT, LDH and magnesium in the ARF group stands out, while the means of haemoglobin, platelets, albumin and C3 are significantly lower in this group. There were a significantly higher percentage of patients with HELLP, caesarean sections and transfusion of red blood cell concentrates in the ARF group. In the set of perinatal variables, we found a significantly higher percentage of foetal lung maturation with steroids and the need for admission of the newborn to the intensive care unit, in the ARF group. The media values of the Apgar test at one minute and at 5 minutes of life were significantly lower in the ARF vs. No ARF group. The media values of the Apgar test at one minute and at 5 minutes of life were significantly lower in the ARF vs. No ARF group. There were no differences in the percentage of intrauterine growth restriction. In the multivariate analysis of logistic regression, performed to predict the risk of ARF, we only found a statistical association with the history of CKD, gestation using assisted reproduction techniques, uric acid levels at the time of diagnosis, the appearance of thrombotic microangiopathy and the completion of delivery by caesarean section.

After 12 weeks postpartum, 72 patients were referred to nephrology for persisting with hypertension, proteinuria or renal failure. Finally, in the analytical study of correlation of maternal and perinatal variables with acute renal failure performed in GPEG, significant differences were found in the personal history of chronic kidney disease (CKD), in the media of baseline serum creatinine and in the media pregestational proteinuria, being more frequent in the group of ARF versus non-ARF. There were a significantly higher percentage of patients with gestation using assisted reproduction techniques in patients with ARF.

CONCLUSION

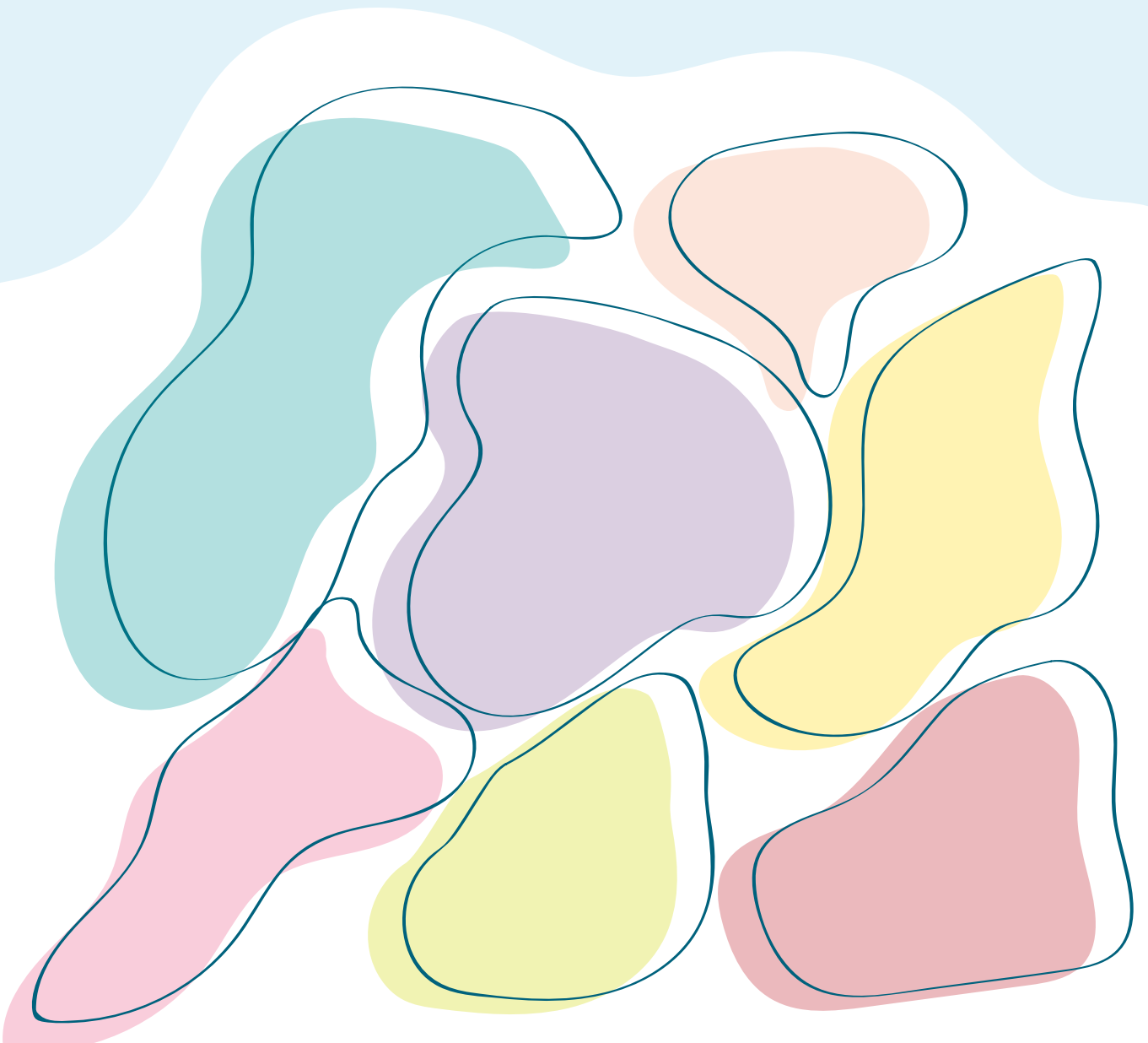
Our results show a striking increase in the incidence of severe preeclampsia in our hospital. At the same time, and despite not registering any maternal death, this increase is significantly associated with a high maternal morbidity and perinatal morbidity and mortality, which was 5%. Regarding maternal morbidity, in GPEG, the significantly higher percentage of caesarean sections should be highlighted. Regarding perinatal morbidity, we should highlight the high rate of prematurity, the higher percentage of umbilical cord pH samples <7 and the Apgar Test score at 5 minutes of birth <7 , significantly higher in the NS of mothers with SPE compared to controls.

Among the maternal-perinatal variables present in patients with PEG we find that advanced age, nulliparity, obesity and assisted reproduction techniques stand out, due to their greater frequency, as the main known risk factors for PEG.

Maternal complications associated with SPE are common, mainly nephrological ones, with a 25% chance of presenting an ARF. There is a significantly higher risk of developing ARF in patients with a history of CKD, gestation using assisted reproduction techniques, uric acid level >7 mg/dl, development of MAT and delivery by caesarean section. In addition, regarding the perinatal complications associated with severe preeclampsia, we should highlight the prematurity already mentioned in the case-control study, with a high number of admissions to the neonatal ICU, mainly conditioned by perinatal asphyxia and respiratory distress.

Finally, these results encourage us to continue collecting and analyzing the data of patients with severe preeclampsia to understand the problems posed by its management and thus, to find present and future solutions.

2 / INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

2.1 Epidemiología de la preeclampsia y otros trastornos hipertensivos del embarazo. Su importancia en el riesgo de morbilidad materna y perinatal

La preeclampsia (PE) es un síndrome caracterizado por la aparición, de novo, de hipertensión asociada a proteinuria y/o a otras manifestaciones de disfunción orgánica, en una gestante de más de 20 semanas de embarazo. Se engloba dentro de los “trastornos hipertensivos del embarazo” (THE), término que hace referencia a un conjunto de entidades cuyo nexo de unión es la presencia de hipertensión arterial (HTA) en una mujer gestante (1,2).

Los THE constituyen una complicación obstétrica frecuente y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Existen diferencias geográficas en la incidencia de los THE. Afectan al 6-8% de los embarazos en Europa, al 5-10% de los embarazos en Estados Unidos y pueden alcanzar una frecuencia de hasta el 10% a nivel mundial (3-9). A pesar de estas diferencias, hoy en día observamos que la incidencia de los THE en países desarrollados está en aumento. Así, en EEUU, la tasa de PE se incrementó un 25% entre 1987 y 2004 (8). Este aumento de la incidencia de los THE en países desarrollados es debido, fundamentalmente, a un aumento de la edad materna. Cada vez es más frecuente encontrar primíparas mayores de 40 años (10) y, por consiguiente, con más comorbilidad asociada (11,12). En este sentido, destaca el papel de la obesidad, auténtica pandemia del siglo XXI (8,13-14) así como el de la hipertensión (HTA) crónica. Es posible identificar HTA crónica en el 1-5% del total de embarazos, pudiendo alcanzar una frecuencia del 8% si consideramos series de primíparas mayores de 35 años (15-17). La mayor frecuencia de HTA crónica en el embarazo es debida tanto al aumento de la edad materna, como a la mayor prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en las gestantes (18).

La repercusión de los THE en la morbilidad materna y perinatal es indiscutible. Se estima que cada año se producen en el mundo más de 300.000 muertes maternas como consecuencia de complicaciones del embarazo, siendo los THE responsables, aproximadamente, del 20-25% de todas ellas, lo que representa alrededor de 62.000-77.000 muertes por año (6). De estas, más de 50.000 se producen como consecuencia de una preeclampsia o eclampsia (19). La mortalidad materna asociada a los THE es mayor en países desarrollados que en aquellos

en vía de desarrollo. Un 26% de las muertes maternas que acontecen en Latinoamérica y en el Caribe son consecuencia de THE, mientras en Africa y Asia son responsables del 9% de las mismas (4,20). Por otro lado, los THE y especialmente la preeclampsia, tienen una importante repercusión en el pronóstico fetal y del recién nacido. Se asocian a una mayor frecuencia de prematuridad, crecimiento intrauterino retardado (CIR), bajo peso para la edad gestacional (BPEG), asfixia neonatal y muerte perinatal (20-22). La necesidad de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) neonatal es 3,45 veces superior en los recién nacidos (RN) de madres con PE y el riesgo de mortalidad perinatal, tres veces superior (19).

2.2 Definición y clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo

La International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP), de forma similar a cómo lo hacen las diferentes guías de manejo de la HTA en el embarazo publicadas al respecto, clasifica los trastornos hipertensivos del embarazo en función del momento de aparición de la HTA y de si ésta se acompaña o no de proteinuria y/o otras manifestaciones maternas de disfunción orgánica (1,2, 23-25). En la figura 1 se muestran las 4 entidades principales que componen los THE: HTA crónica, HTA gestacional, preeclampsia de novo y preeclampsia superpuesta a HTA crónica. Se han incluido también las dos formas graves de presentación de la preeclampsia: síndrome HELLP y eclampsia.

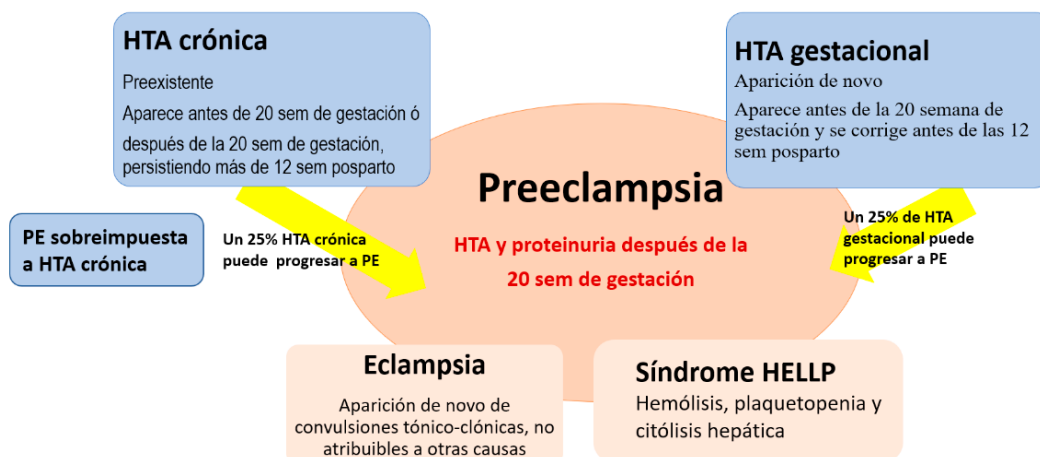


Figura 1. Clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo (THE).

Considerando la preeclampsia (PE) el tema central, se diferencian con un color más atenuado dos de las formas graves de presentación de la misma y en otro color, el resto de los THE.

2.2.1 Hipertensión crónica

En su definición pueden darse tres condiciones: 1. HTA pregestacional, presente antes del inicio del embarazo; 2. HTA no conocida previamente y que es diagnosticada antes de la semana 20 de gestación y 3. HTA diagnosticada después de la 20 semana de gestación y que persiste después de 12 semanas posparto. La HTA crónica puede ser primaria o secundaria.

2.2.2 Hipertensión gestacional

HTA que aparece de novo, después de las 20 semanas de gestación, sin proteinuria ni otras anormalidades bioquímicas o hematológicas. Retorna a la normalidad en el periodo posparto. En un 25% de los casos puede progresar a preeclampsia.

2.2.3 Preeclampsia (PE)

Se define por la aparición de novo, en una gestante de más de 20 semanas de embarazo, de **hipertensión** (HTA): TAS $\geq$ 140 y/o TAD $\geq$ 90 mmHg confirmada en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia y **proteinuria**, definida por $\geq$ 300 mg de proteínas cuantificadas en ori-

na de 24 horas o estimada por índice proteína/creatinina en orina: $\geq 0,3$ mg/mg. La Sociedad Internacional para el estudio de la HTA en el embarazo (ISSHP) aconseja hacer un despistaje inicial con orina elemental (tira de orina) y si es positiva ($\geq 1+$, 30 mg/dl) cuantificarla mediante índice proteína/creatinina en orina (1). Por el contrario, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) establece que el despistaje de la proteinuria con una tira de orina, sólo debe realizarse si no es posible su cuantificación. Se considera positiva si muestra 2+ (24). En los últimos años, la proteinuria ha dejado de ser una condición sine qua non para el diagnóstico de la preeclampsia, pudiendo establecerse su diagnóstico cuando la HTA se acompañe de otras manifestaciones de disfunción orgánica (26). La tabla 1 recoge los criterios diagnósticos actuales de preeclampsia.

Tabla 1. Criterios diagnósticos actuales de preeclampsia

HTA:
TAS ≥ 140 y/o TAD ≥ 90 mmHg, confirmada en dos tomas, separadas al menos 4 horas, que aparece en una gestante de más de 20 semanas y
PROTEINURIA:
Tira de orina: +/++; índice proteína/creatinina en orina ≥ 30 mg/mg o proteinuria ≥ 300 mg/24 horas
En ausencia de proteinuria, aparición de novo de una o más de las siguientes complicaciones:
Hematológicas: Trombocitopenia: plaquetas $< 100.000/\mu\text{l}^*$, CID, hemólisis
Renales: Insuficiencia renal: Creatinina sérica $>1,1$ mg/dl* o duplicar su concentración basal en ausencia de otra enfermedad renal
Hepáticas: elevación de transaminasas +/- dolor en hipocondrio derecho o epigastrio.
Cardiopulmonares: miocardiopatía, edema agudo de pulmón.
Neurológicas: eclampsia, edema, cefalea severa, ACVA
Visuales: visión borrosa, escotomas
Afectación útero-placentaria**: CIR, Doppler arteria umbilical anormal, óbito fetal.

* Según ISSHP: plaquetopenia $<150.000/\mu\text{l}$; Creatinina ≥ 1 mg/dl.

** La ACOG no incluye este criterio.

De esta manera, en la actualidad, se puede definir la PE como un síndrome multisistémico caracterizado por la aparición de novo, después de la 20 semana de gestación, de hipertensión asociada a proteinuria y/o a alguna manifestación de disfunción orgánica materna o utero-placentaria.

INTRODUCCIÓN

Existen dos patologías que se consideran manifestaciones o complicaciones graves de la preeclampsia, aún cuando pueden debutar en una paciente sin HTA ni proteinuria previas:

- **Eclampsia** se define como la aparición de convulsiones en una paciente con preeclampsia, en ausencia de otra patología neurológica.
- **Síndrome HELLP** acrónimo en inglés de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia.

2.2.4 Preeclampsia sobreimpuesta a HTA crónica

Se define como la aparición de una preeclampsia en una gestante con HTA pregestacional o con HTA que debuta antes de la 20 semana de gestación. En pacientes con antecedentes de proteinuria previa, para establecer el diagnóstico de PE sobreimpuesta a HTA crónica, es preciso que la HTA se complique con la aparición de otras manifestaciones de disfunción orgánica. En pacientes sin proteinuria previa, la aparición de ésta, en el contexto de un aumento de las cifras de TA, es suficiente para establecer el diagnóstico (1,23).

2.3 Diagnóstico de PE grave (PEG)

Teniendo en cuenta el riesgo de morbilidad y mortalidad maternoperinatal que conlleva la preeclampsia, las guías de manejo de preeclampsia, en sus últimas revisiones (1,2,20) evitan utilizar el término de PE leve. Así, se establece el diagnóstico de PE grave (PEG), cuando la paciente presenta alguno de los criterios de gravedad incluidos en la tabla 2, que aumentan aún más el riesgo de morbilidad y mortalidad maternoperinatal (27,28).

Tabla 2. Criterios de gravedad de la preeclampsia

1	TAS ≥ 160 mmHg y/o TAD ≥ 110 mmHg confirmada a los 15 minutos
2	Proteinuria ≥ 2 g* medida en orina de 24 horas o estimada por índice proteína/creatinina en orina
3	Oliguria ≤ 500 ml/24 horas , o ritmo de diuresis $< 0,5$ ml/Kg/hora durante 2 horas
4	Insuficiencia renal: creatinina sérica $> 1,1$ mg/dl o doblar el valor de la creatinina sérica basal en ausencia de otra enfermedad renal
5	Alteraciones neurológicas o visuales: cefalea severa que no cede con analgesia, visión borrosa, diplopía, amaurosis
6	Edema agudo de pulmón o cianosis
7	Dolor en epigastrio o en hipocondrio derecho
8	Disfunción hepática: elevación de transaminasas $\geq$ del doble de su valor normal
9	Alteraciones hematológicas: trombocitopenia (< 100.000 mm ³), CID o hemólisis
10	Afectación placentaria con manifestaciones fetales: CIR, Doppler arteria umbilical anormal, óbito fetal

*La Sociedad Americana de Obstetricia y Ginecología, eleva este criterio a proteinuria > 5 g/día.

En esta Memoria de Tesis, dentro de las formas graves de PE, se incluyen también la eclampsia y el síndrome HELLP.

2.4 Nuevas perspectivas en la patogénesis de la preeclampsia

En los últimos años, la preeclampsia ha despertado un gran interés. Su patogénesis es compleja, aunque la aparición de nuevos marcadores bioquímicos ha contribuido a que cada vez esté mejor caracterizada (29-31). Se distinguen dos fases en su etiopatogenia: una primera etapa, precoz, que acontece en el primer trimestre de gestación y que está caracterizada por una **placentación anómala**. El mecanismo que produce este defecto en la placentación, es controvertido. Se han implicado factores inmunológicos, genéticos (32,33), el estrés oxidativo (34), factores ambientales y maternos (antecedentes de HTA crónica, enfermedad renal crónica, diabetes) (35). El resultado final de esta primera etapa es la aparición de una isquemia placentaria, que va a producir, por un lado, un flujo sanguíneo reducido para el desarrollo adecuado del feto y por otro lado, va a intervenir en la liberación a la circulación materna de factores angiogénicos y proinflamatorios responsables del **síndrome materno**, la segunda fase en la patogenia de la PE (36). Esta segunda etapa, que se produce en el segundo y tercer trimestre de gestación, está caracterizada fundamentalmente por un disbalance de factores angiogénicos, con

INTRODUCCIÓN

un predominio de factores antiangiogénicos, como el factor soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFLT1) y el soluble endoglin (sENG). Como consecuencia de este desbalance angiogénico se va a producir una disfunción endotelial sistémica responsable de las manifestaciones clínicas características de la preeclampsia (30,37). En la figura 2 se representan esquemáticamente los mecanismos implicados en la patogenia de la preeclampsia.

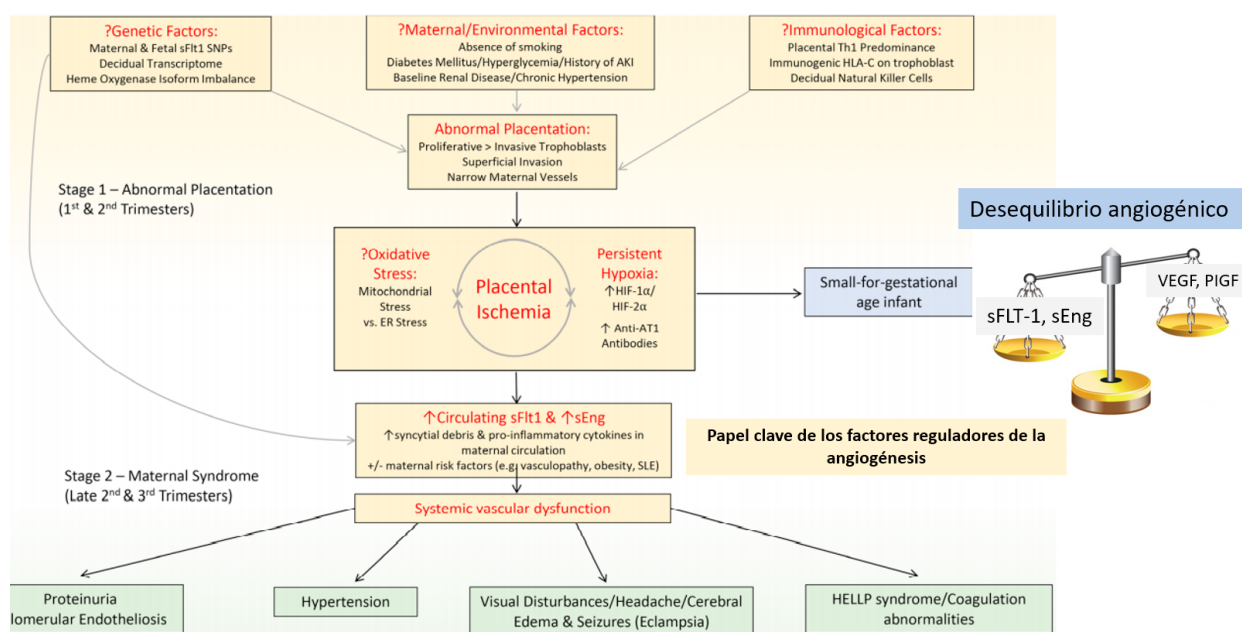


Figura 2. Patogenia de la preeclampsia. Modificado de Rana S. Circ Res. 2019; 124:1094-1112.

La determinación de los marcadores angiogénicos ha demostrado ser una herramienta eficaz para el diagnóstico precoz de la preeclampsia (38) y restaurar el equilibrio angiogénico podría ser útil para prolongar el embarazo en casos de preeclampsias precoces. Se está investigando en la administración de factores angiogénicos como las proteínas recombinantes VEGF o PlGF, que actúan como ligandos del sFLT-1 y por otro lado, en terapias encaminadas a eliminar los factores antiangiogénicos, como el RNAi (interferencia) que disminuye eficazmente la producción de Sflt-1 o la eliminación directa de los mismos mediante técnicas de aféresis (29).

De forma complementaria a este enfoque innovador del estudio molecular de la preeclampsia, existe el criterio clínico basado en el conocimiento de los factores de riesgo, que permiten identificar, precozmente, incluso a nivel pregestacional, a las pacientes con riesgo de desarrollarla y seleccionar a aquellas gestantes que se van a beneficiar de un tratamiento preventivo (2,37,39).

2.5 Factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia

Son muchas las condiciones clínicas que pueden considerarse como factores de riesgo para el desarrollo de una preeclampsia (40-42). Algunos de estos factores hacen referencia a condiciones maternas como la edad, la raza o la obesidad, otros son antecedentes personales entre los que se encuentran la hipertensión arterial (HTA) crónica, la diabetes, la enfermedad renal crónica (ERC), enfermedades autoinmunes o el antecedente, en gestación anterior, de un THE. Hay otro grupo de factores que hacen referencia a condiciones obstétricas como la nuliparidad, la gestación mediante técnicas de reproducción asistida o el embarazo múltiple. Finalmente, se ha visto que la historia familiar de preeclampsia también aumenta el riesgo de presentarla (40-42). El impacto que puede tener cada uno de estos factores de riesgo en la aparición de la preeclampsia es diferente. Bartsch E et al. (41) en una revisión sistemática de 92 estudios en los que se recogen más de 22 millones de gestaciones, analizan 16 factores de riesgo conocidos de PE y establecen el riesgo relativo que tiene cada uno de ellos de desarrollarla. El factor de riesgo más frecuentemente encontrado era la nuliparidad. Sin embargo, los que tenían mayor magnitud de efecto eran el antecedente de preeclampsia previa (OR 8,4; 7,1-9,9) la HTA crónica (OR 5,1; 4-6,5), la diabetes pregestacional (OR 3,7; 3,1-4,3), la obesidad (OR 2,8; 2,6-3,1), el síndrome antifosfolípido (OR 2,8; 1,8-4,3) y la FIV (OR 1,8; 1,6-2,1). En base a la magnitud de efecto de cada uno de ellos, la National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines revisada en 2019, establece una clasificación en factores de alto y moderado riesgo de preeclampsia (2). En la tabla 3, se describen algunos de los principales factores de riesgo a tomar en consideración para predecir el desarrollo de PE.

Tabla 3. Factores de riesgo de preeclampsia

Factores de alto riesgo	Factores de riesgo moderado
THE en gestación previa	Edad ≥ 40 años
Antecedente de HTA crónica	Obesidad IMC ≥ 30 Kg/m ²
Antecedente de ERC	Historia familiar de preeclampsia
Antecedente de Diabetes	Embarazo múltiple
Enfermedad autoinmune: lupus, SAF	Nuliparidad
Técnicas de reproducción asistida	Intervalo entre gestación > 10 años

THE: Trastorno hipertensivo del embarazo. ERC: Enfermedad renal crónica
SAF: Síndrome antifosfolípido; IMC: Índice de masa corporal.

A continuación, pasamos a describir algunas de las razones fisiopatológicas que apoyan el tomar en consideración estos factores predisponentes de preeclampsia:

- **Edad materna:** La edad avanzada conlleva una serie de cambios fisiológicos entre los que se encuentran el incremento de la resistencia vascular asociado con el envejecimiento endotelial, así como una menor capacidad de adaptación del sistema vascular uterino al incremento del gasto cardíaco que se produce durante la gestación (43-45).
- La **HTA crónica, la diabetes y la enfermedad renal crónica**, son patologías que inciden directamente en la fase inicial de la etiopatogenia de la preeclampsia condicionando una placentación anómala (17,29,30,46,47).
- **Obesidad:** La obesidad constituye hoy en día un problema de salud pública, con importante repercusión clínica en el embarazo y uno de los principales factores de riesgo de PE (13,14,48). Lewandowska et al. (48), en un estudio en el que incluyeron 912 gestantes sin enfermedades crónicas y cuyo objetivo era ver la repercusión que diferentes factores de riesgo tenían en el desarrollo de HTA en el embarazo, concluyen que la obesidad y el sobrepeso son los que conllevan un mayor riesgo de desarrollar hipertensión gestacional y PE. Los mecanismos por los que la obesidad pregestacional se asocia a un mayor riesgo de desarrollar PE durante el embarazo no son del todo conocidos. Probablemente el papel que la adiposidad materna tiene en el desarrollo de la disfunción endotelial, del estrés oxidativo y de la inflamación, todos ellos mecanismos patogénicos de la preeclampsia, puede explicar esta asociación (48-50). Por otro lado, la obesidad está estrechamente relacionada con el desarrollo de hipertensión crónica, hipertensión gestacional, dislipemia, diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina y diabetes gestacional, que a su vez se asocian con mayor riesgo de PE (51-52).
- **Nuliparidad:** La nuliparidad es uno de los más frecuentes factores predisponentes de preeclampsia (40-42). Comparado con mujeres multíparas, las nulíparas tienen un riesgo dos veces superior de desarrollarla (41). La causa de esta asociación no está del todo dilucidada. Se ha implicado a una maladaptación inmune, diferencias en el perfil de factores angiogénicos, la edad avanzada o el uso de técnicas de reproducción asistida (53,54).
- **Técnicas de reproducción asistida (TRA):** Las TRA conllevan un riesgo incrementado de preeclampsia en comparación con el embarazo espontáneo (55). No está claro si este hecho está relacionado con la técnica en sí misma o con los factores de riesgo maternos asociados con su uso. Entre ellos destacan: la edad materna, el mayor riesgo de embarazo múltiple, el mayor porcentaje de patologías médicas asociadas a la infertilidad, incluida la obesidad, la patología cardiovascular y en

algunas ocasiones, el incremento de tolerancia inmunológica que supone la donación de ovocitos donde la madre no comparte genéticamente ningún gen con el feto. En este mismo sentido, existen otros factores a los que se asocian las TRA y que a su vez predisponen al desarrollo de PE como son el cambio de pareja y la prolongación del intervalo entre partos (56).

- **Embarazo múltiple:** Dentro de la fisiopatología de la PE asociada con el embarazo múltiple influyen los cambios inherentes a la gestación en sí misma. El embarazo múltiple, con un mayor estrés sincitiotrofoblástico condicionado por una placenta mayor o dos placentas, favorece una mayor sobrecarga sobre el sistema cardiovascular materno, con un aumento de la volemia, mayor gasto cardíaco y una disminución de las resistencias vasculares (57). Por otro lado, el mayor incremento de peso condiciona un mayor riesgo de diabetes gestacional.
- **Antecedentes personales de preeclampsia:** en este caso, el principal factor fisiopatológico es el factor genético, a través de la participación del sistema inmunológico. De esta manera, la recurrencia de la preeclampsia acontece fundamentalmente en mujeres que no consiguieron alcanzar una tolerancia inmunológica a los antígenos paternos a los que ya estuvieron expuestas en gestaciones previas (40).
- **Antecedentes familiares de preeclampsia:** el antecedente familiar como condición predisponente para el desarrollo de preeclampsia, apoya la importancia de la contribución del factor genético en la patogenia de la preeclampsia (58,59).

Diversos estudios concluyen que la incidencia de preeclampsia no es homogénea a lo largo del año, es decir, que existe una **variación estacional** (60-63). Esta estacionalidad de la preeclampsia guarda relación con el clima. Está asociada a cambios en la temperatura ambiental y en la humedad, siendo más frecuente cuando las temperaturas son más bajas y hay mayor humedad ambiental. Por consiguiente, la estacionalidad varía en función de la latitud. Así, un estudio realizado en Texas, localizado en el hemisferio Norte, muestra mayor incidencia de preeclampsia al final del otoño y durante el invierno (60). Sin embargo, en un estudio realizado en Perú, que está localizado en el hemisferio Sur, se encuentra mayor incidencia en invierno y primavera (61). En el trabajo de Contreras et al. (61), explican la fisiopatología de la estacionalidad de la PE de estos hechos. Las bajas temperaturas incrementan la vasoconstricción, secundaria al aumento de las resistencias periféricas totales, y la hipovolemia asociada a la disminución del gasto cardíaco, que se producen en la preeclampsia. Por otro lado, la vasoconstricción inherente al estímulo simpático producido por el frío, no puede ser contrarrestado por el déficit de prostaglandinas que se produce en la preeclampsia. La humedad, a su vez, actuaría potenciando la activación adrenérgica del frío (61).

2.6. Complicaciones maternas asociadas con la preeclampsia

La disfunción endotelial multisistémica característica de la preeclampsia es la responsable de la alteración multiorgánica que se produce en la madre (37,64,65). Son diversas las complicaciones maternas asociadas a la PE, algunas de las cuales con un pronóstico tan infausto que pueden desencadenar la muerte materna. Bakrania et al. (65) hacen una excelente revisión sobre el tema. La figura 3 recoge las complicaciones más relevantes de la PE distribuidas por órganos:

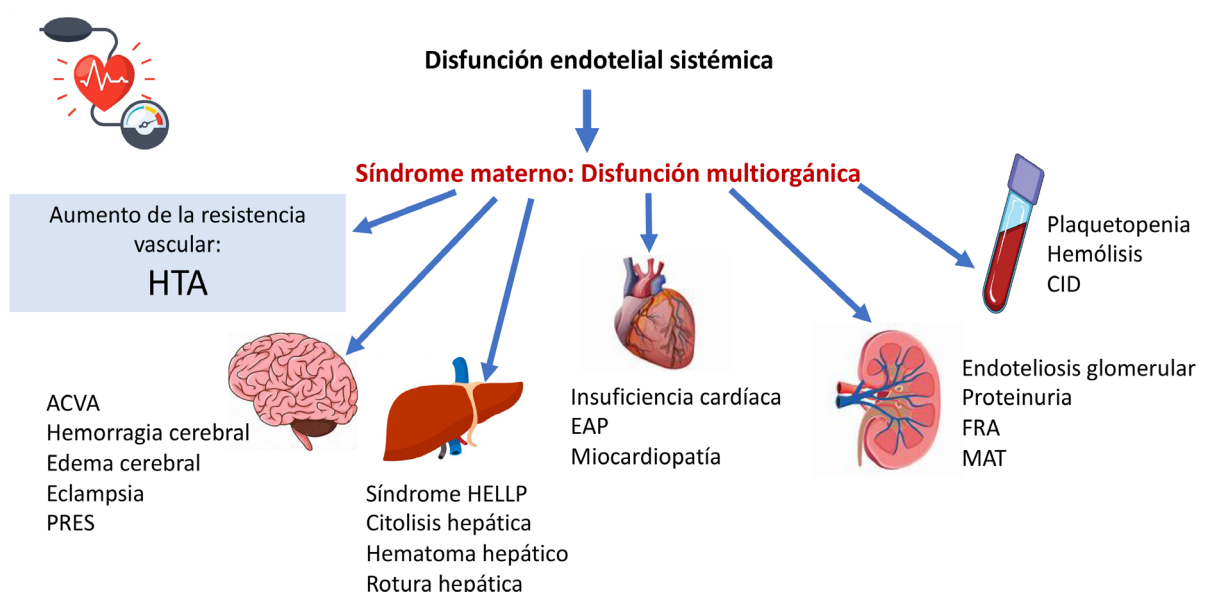


Figura 3. Complicaciones maternas asociadas a la preeclampsia.

ACVA: accidente cerebrovascular agudo. PRES: síndrome de encefalopatía posterior reversible. EAP: edema agudo de pulmón. FRA: fracaso renal agudo. MAT: microangiopatía trombótica. CID: coagulación intravascular diseminada.

Dada la gran cantidad de complicaciones maternas asociadas a la PE, haré un repaso somero de todas ellas, con mayor extensión en el síndrome HELLP y en el fracaso renal agudo, que será tratado de forma independiente en el apartado 2.8.

- **Complicaciones neurológicas:** El cerebro es uno de los órganos más vulnerables a los efectos de la PE. La hemorragia cerebral, el edema cerebral, el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y la eclampsia, son las complicaciones más graves. De hecho, son responsables del 40% de las muertes maternas asociadas a la PE (65-68).
- **Complicaciones hepáticas:** La disfunción hepática en la PE se debe fundamentalmente a un aumento de la resistencia vascular con isquemia secundaria. Las manifestaciones

más frecuentes son el síndrome HELLP, la citólisis hepática aislada o asociada al síndrome HELLP, el hematoma hepático o incluso la rotura hepática.

Como ya se comentó en el apartado 2.2.3, el **síndrome HELLP** caracterizado por la aparición de hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetopenia, es una forma de presentación de la PE grave. Afecta al 10-20% de las PE, pudiendo debutar sin HTA en alrededor de un 20% de los casos y en un porcentaje superior, sin proteinuria (69,70). El 80%, acontece preparto, entre 27-37 sem de gestación fundamentalmente y un 20% por encima de la semana 37. Sus principales síntomas son el dolor epigástrico y en hipocondrío derecho, náuseas, vómitos y la cefalea. No es infrecuente que condicione el desarrollo de un fracaso renal agudo (71).

- **Complicaciones cardiovasculares:** Las alteraciones que a nivel cardíaco se producen en la PE son debidas, fundamentalmente, a la hipertrofia patológica y transitoria del ventrículo izquierdo, con disminución de la fracción de eyección y del gasto cardíaco (64). Sus principales manifestaciones son el edema agudo de pulmón (EAP), la insuficiencia cardíaca, la disfunción del ventrículo izquierdo o la miocardiopatía (72,73).
- **Complicaciones renales:** las manifestaciones más frecuentes son la proteinuria, consecuencia de la podocitopatía asociada a la endoteliosis glomerular (74) y el fracaso renal agudo (FRA) que será tratado de forma específica en el apartado 2.8.
- **Complicaciones hematológicas:** las complicaciones más frecuentes son la hemólisis, la plaquetopenia severa ($< 50.000/\mu\text{l}$) y la coagulación intravascular diseminada (CID). Tanto la hemólisis como la plaquetopenia pueden aparecer de forma aislada o asociadas a un síndrome HELLP o a una **microangiopatía trombótica (MAT)**. La MAT es un término histológico, que define una lesión a nivel de arteriolas y capilares caracterizada por engrosamiento e inflamación de la pared vascular, desprendimiento de células endoteliales y la presencia de trombos plaquetarios que ocluyen las luces vasculares. Viene definida clínicamente por anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia y disfunción orgánica, siendo el riñón el principal órgano implicado (75). El embarazo se considera una situación de alto riesgo para el desarrollo de una MAT y junto a las formas clásicas de MAT: Síndrome hemolítico urémico y púrpura trombótica trombocitopénica, existen otras formas de MAT-like como son el síndrome HELLP y la preeclampsia grave (76). Mutaciones genéticas del complemento pueden estar detrás de estas patologías (77).

Junto a estas complicaciones maternas que acabamos de describir y que acontecen a corto plazo, diversos estudios han descrito una asociación entre PE y la aparición de otros factores de riesgo cardiovascular en el posparto, como la dislipemia, la resistencia

a la insulina, la obesidad y la mayor prevalencia de síndrome metabólico (78-81). De esta manera, la PE puede ser un buen predictor de enfermedad cardiovascular (82). Es tan clara esta asociación entre PE y riesgo futuro de eventos cardiovasculares, que la American Heart Association, en sus guías de 2011 de prevención de enfermedad cardiovascular en mujeres, establece la necesidad de recoger la historia obstétrica de forma rutinaria a la hora de evaluar el riesgo cardiovascular (83).

2.7. Complicaciones perinatales asociadas con la preeclampsia

La preeclampsia es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal (64). Tal como se observa en la figura 4, la PE conlleva una insuficiencia y una isquemia placentaria crónica con hipoxia fetal secundaria que puede asociarse a crecimiento intrauterino retardado (CIR), prematuridad, bajo peso para la edad gestacional, oligohidramnios, distrés respiratorio fetal, necesidad de ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, abrupcio placentae y finalmente, derivar en muerte intraútero o neonatal (84).

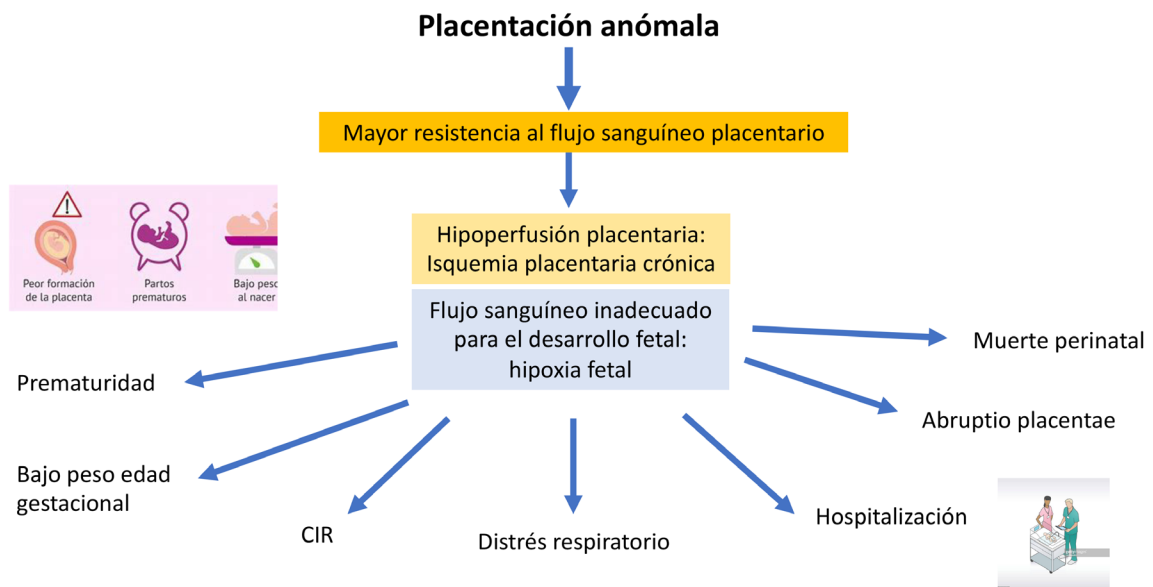


Figura 4. Mecanismo fisiopatológico de la preeclampsia y sus complicaciones fetales y perinatales.

Crecimiento intrauterino retardado (CIR): peso fetal estimado (PFE) inferior al percentil 3 para la edad gestacional y sexo fetal, o inferior al percentil 10 con alteración en el estudio Doppler fetal; Bajo peso para la edad gestacional: PFE inferior al percentil 10 para edad gestacional y sexo fetal.

La PE frecuencia y la severidad de estas complicaciones dependen de que la PE sea de comienzo precoz o tardío. En definitiva, son inversamente proporcionales a la edad gestacional. Cuanto más precoz sea la preeclampsia, mayor será la severidad y frecuencia de las complicaciones fetales, sobre todo bajo peso para la edad gestacional, CIR, oligohidramnios y muerte fetal (84,85).

La PE es responsable de hasta un 20-30% de partos pretérmino y recién nacidos con bajo peso para la edad gestacional (84). Un parámetro que ha resultado útil para predecir la precocidad de la preeclampsia ha sido la concentración de ácido úrico en gestantes con PEG. El incremento de este marcador, es un buen predictor del pronóstico fetal/neonatal, asociándose a un aumento de CIR y recién nacidos pretérmino, valores más bajos del test de Apgar y mayor índice de mortalidad neonatal (86,87). La contribución de la preeclampsia grave en la mortalidad fetal es muy importante, condicionando alrededor del 5% de las muertes perinatales, asociadas fundamentalmente a la insuficiencia útero-placentaria y al compromiso secundario del flujo sanguíneo fetal, que puede llegar a reducirse hasta en un 50%, lo que conlleva, a su vez, mayor prematuridad y riesgo de CIR (21,65).

La asociación entre morbilidad perinatal y preeclampsia va más allá. Se ha visto que los niños nacidos de madres con preeclampsia tienen mayor riesgo cardiovascular a largo plazo, estando más predispuestos a presentar HTA, cardiopatía isquémica o accidentes cerebrovasculares en la edad adulta (88). El estado molecular alterado que conlleva la PEG está siendo estudiado como factor predisponente para presentar un mayor riesgo cardiovascular en el recién nacido (84). También se ha observado cómo el impacto de la PE predispone a los niños a desórdenes metabólicos tales como la dislipemia, la diabetes mellitus y la obesidad (89,90). Además del mayor riesgo cardiovascular, diversos estudios publicados en los últimos años, evidencian una relación entre insuficiencia placentaria asociada a la preeclampsia y la aparición de autismo y retraso en el desarrollo del niño (91-93). En un estudio realizado por nuestro grupo, se encuentra que los niños nacidos de madres con PEG tenían significativamente menor puntuación en el score Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI-CAT), estableciendo una conexión entre PEG y un peor pronóstico cognitivo y social del niño (94).

2.8. Embarazo y preeclampsia como causa de fracaso renal agudo (FRA)

De manera fisiológica, en el embarazo se producen importantes cambios hemodinámicos que van a influir en el funcionamiento renal: disminuyen las resistencias vasculares periféricas con un aumento del gasto cardíaco y del volumen plasmático. El flujo plasmático renal aumenta un 50-85%, alrededor de la 16ª semana de gestación, condicionando todo ello una situación de hiperfiltración glomerular. El filtrado glomerular puede aumentar un 40-60% respecto a su situación basal y esto conlleva un descenso en las cifras de creatinina plasmática, siendo los niveles normales en la mujer gestante de 0,4-0,6 mg/dl (95-97). Como consecuencia de este hecho, las fórmulas que estiman el filtrado glomerular (FG) a través de la creatinina no están validadas en el embarazo y ello dificulta el diagnóstico de fracaso renal agudo (FRA) en esta situación clínica (96).

2.8.1. Definición y epidemiología del FRA en el embarazo

Existe controversia en la definición de FRA en la gestación, lo que ha llevado a que en la literatura aparezcan diferentes formas de definirlo (97,98). Hay autores que se basan fundamentalmente en puntos de corte de creatinina plasmática, otros autores han utilizado sistemas de clasificación como el RIFLE o el AKIN, que se fundamentan en aumentos porcentuales de la creatinina sérica respecto a la basal o en otros parámetros de disfunción renal como la disminución del volumen de diuresis, con diferente sensibilidad y especificidad para definir el cuadro de FRA. En la embarazada, los cambios fisiológicos que se producen en el filtrado glomerular y el hecho de que con frecuencia no se disponga de una creatinina plasmática basal, complica el diagnóstico precoz a través de estos sistemas (97-98). Además, y como se ha comentado anteriormente, las fórmulas internacionales para la definición de FRA no están validadas en el embarazo (96). Hall y Conti-Ramsden (97), en una revisión reciente sobre el tema, proponen el uso de la definición de la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) considerando un incremento absoluto de la creatinina sérica $\geq$ de 0,3 mg/dl, en un periodo de 48 horas, como diagnóstico de FRA en el embarazo (99). En nuestro proyecto de Tesis, hemos considerado diagnóstico de FRA la aparición de una creatinina sérica mayor de 1,1 mg/dl, cifra que a su vez constituye un criterio de severidad de preeclampsia (24). Este punto de corte toma en cuenta la definición KDIGO e intenta no sobreestimar la incidencia de FRA con formas leves de deterioro de función renal.

En cuanto a la incidencia de FRA asociado al embarazo es sabido que varía en función del nivel socioeconómico del país en el que se estudia (96). En países desarrollados, es una

complicación poco frecuente, pero que ha ido despuntando ligeramente en los últimos años. Un estudio realizado en Canadá de FRA en la gestación, mostraba una incidencia de 2,68 casos por 10.000 partos (100). En otro estudio realizado en EEUU, la incidencia era de 4,5 casos por 10.000 partos (101). La principal duda que surge sobre este tema es si el FRA asociado al embarazo es realmente poco frecuente o, por el contrario, está infradiagnosticado, pudiendo pasar desapercibido, dado que una creatinina de 1 mg/dl, normal en una mujer no gestante, puede ser indicativa de FRA en el embarazo (64,95). El 75% de los casos de FRA aparecen en el tercer trimestre y en el posparto inmediato, siendo los trastornos hipertensivos del embarazo, fundamentalmente la PE y el síndrome HELLP, las principales causas implicadas, con un 15-20% del total (96,102-103).

2.8.2 La preeclampsia como causa de FRA

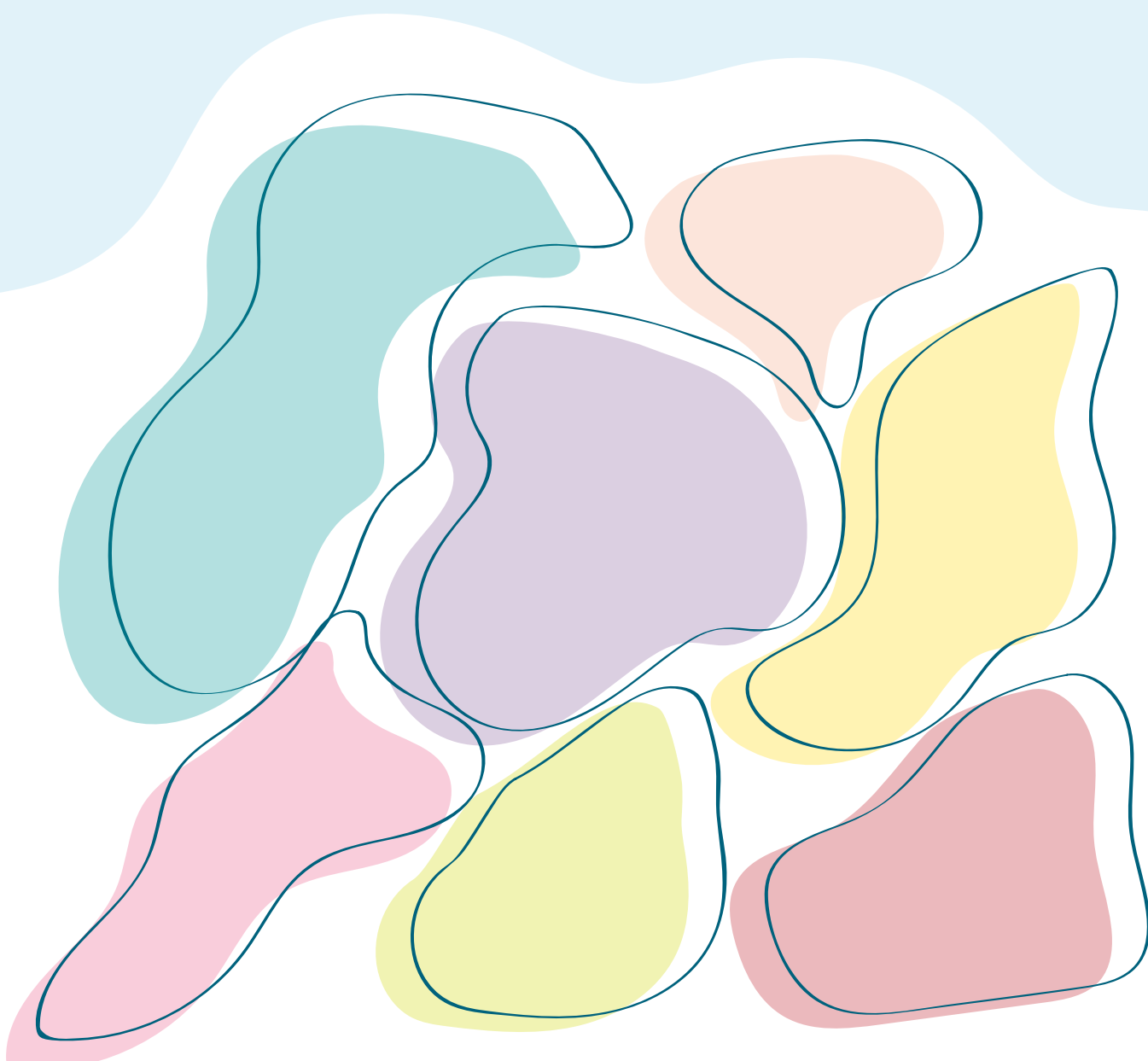
La preeclampsia conlleva cambios histológicos a nivel renal, caracterizados por una endoteliosis glomerular, con podocituria y proteinuria, cambios funcionales como la disminución de la secreción tubular renal de ácido úrico y alteraciones hemodinámicas consistentes en un descenso del flujo plasmático renal, una vasoconstricción intrarrenal y una reducción entre un 30-40% del FG (64) (Figura 3). Esto condiciona una susceptibilidad renal a la lesión isquémica y a la aparición de FRA. En una serie de FRA asociado al embarazo en India, observaron que el 17% de las pacientes con PE/eclampsia y un 60% de pacientes con síndrome HELLP desarrollaban FRA (103). De cualquier modo, es importante tener en cuenta otras causas de FRA asociadas al embarazo, que, aunque poco frecuentes, son muy graves. Es el caso del síndrome hemolítico urémico y de la purpura trombótica trombocitopénica. Son formas de MAT que pueden aparecer en la fase final del embarazo o posparto inmediato y que, con frecuencia, son difícilmente diferenciables de una PEG o de un síndrome HELLP. De hecho, tanto la PEG como el síndrome HELLP se consideran hoy en día, formas de MAT-like (104).

Clásicamente, se establece que el pronóstico del FRA asociado al embarazo es malo, con aumento de la morbimortalidad maternoperinatal. Liu Y et al. (98) realizan una revisión sistemática sobre el tema, encontrando que el FRA asociado al embarazo conlleva un riesgo significativamente superior de cesáreas, hemorragias posparto, abruptio placentae, CID y muerte materna. Al mismo tiempo, encuentran un riesgo significativamente superior de mortalidad perinatal, prematuridad y bajo peso para la edad gestacional. En cuanto al pronóstico renal, observan cómo la evolución a insuficiencia renal terminal con necesidad de tratamiento renal sustitutivo era del 2,4%. Por el contrario, el pronóstico del FRA asociado a la preeclampsia es relativamente bueno, siempre y cuando no existan otras complicaciones asociadas como sepsis, CID o hemorragias severas, retornando, posparto, la función renal a la normalidad, en la

INTRODUCCIÓN

mayor parte de las pacientes (102,105). La disfunción renal persistente y la necesidad de diálisis es más frecuente en los casos con enfermedad renal crónica previa (103,106). Sin embargo, diversos autores han mostrado como las gestantes con PE tienen mayor riesgo de desarrollar una ERC comparada con gestantes normotensas (107,108). Por consiguiente, es preciso un seguimiento a corto y largo plazo de la función renal en mujeres que han presentado desórdenes hipertensivos durante el embarazo, parto y puerperio (109).

3 / JUSTIFICACIÓN DE ESTA TESIS



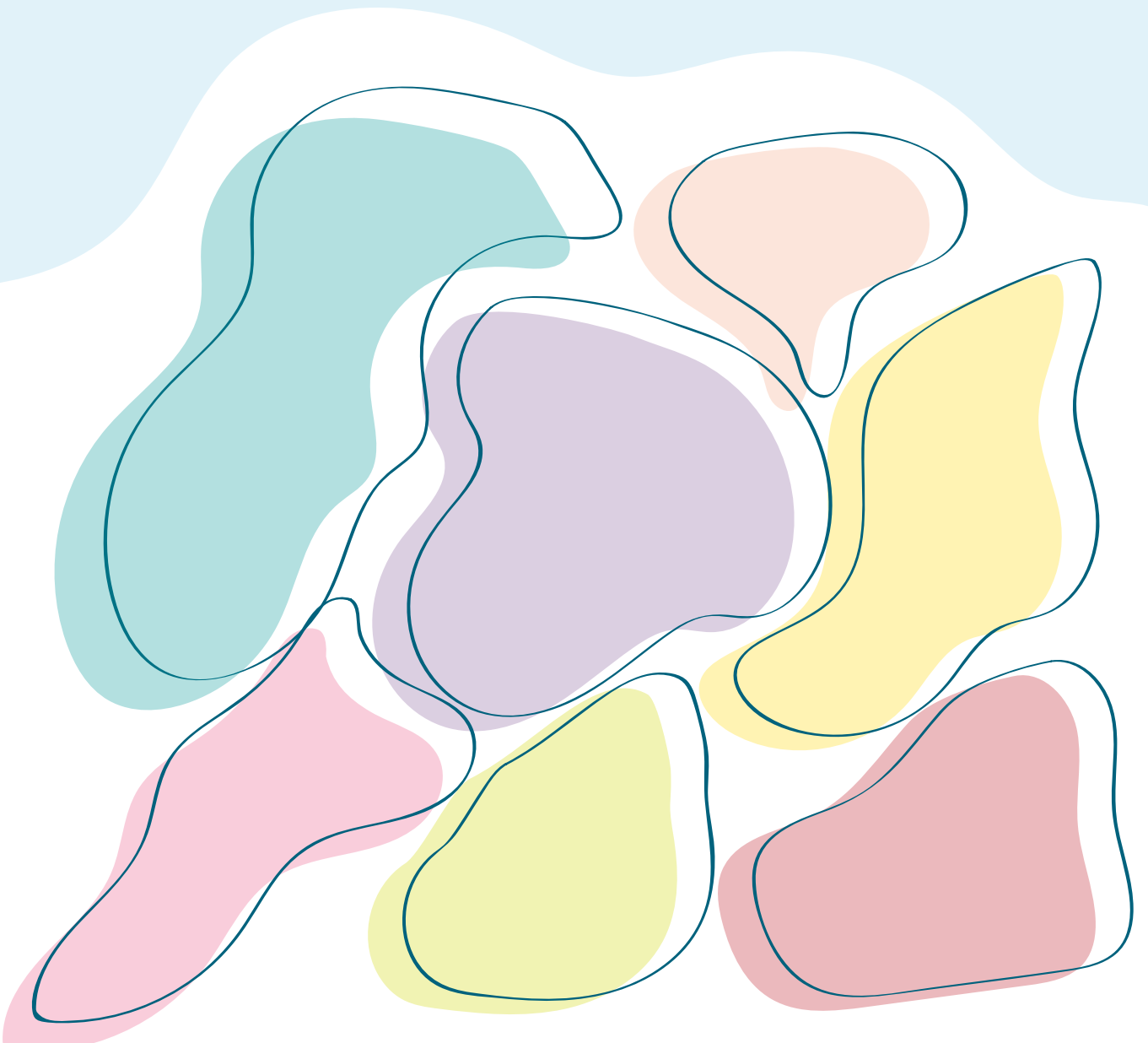
JUSTIFICACIÓN DE ESTA TESIS

La preeclampsia es una patología que acontece durante el embarazo, parto y puerperio, y por diversas razones, su incidencia a nivel mundial está en aumento (4,7-9). De forma precoz, cuando esta patología cumple criterios de gravedad, se asocia a un incremento de la morbilidad y mortalidad tanto materna como perinatal. Además, de forma tardía, la preeclampsia condiciona en la madre un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en los años siguientes al parto y en los hijos nacidos de estas madres, un riesgo aumentado de patologías tanto cardiovasculares como del neurodesarrollo a lo largo de su vida.

El problema de la morbilidad materna y perinatal se considera un asunto de salud pública importante, y conseguir su reducción supone un objetivo fundamental en los compromisos nacionales e internacionales de la mejora de los cuidados de la salud en mujeres gestantes y en sus neonatos a nivel mundial. El Servicio de Ginecología y obstetricia del HGU Gregorio Marañón, uno de los hospitales de referencias más importantes en la Comunidad de Madrid y en España, no ha sido ajeno a este hecho, mostrando especial interés en el estudio de las causas que condicionan un riesgo de la pérdida de bienestar maternoperinatal, recogida en artículos internacionales (110-112) y que forman parte de diversas Memorias de Tesis Doctorales realizadas en la Unidad Docente (113-114).

A pesar de ello, son pocos los trabajos que describen claramente la incidencia de preeclampsia grave en la práctica clínica habitual, así como el incremento de morbilidad materna y perinatal que se produce en estas pacientes en comparación con controles sin preeclampsia grave. Por otro lado, es fundamental poder conocer la magnitud de efecto de aquellos factores de riesgo incluídos entre las variables maternas y perinatales, que están asociados tanto con el desarrollo de una preeclampsia grave como con la aparición de otros eventos de mortalidad y de morbilidad en la madre y/o en el recién nacido. Dentro de estos eventos queremos destacar por distintas cuestiones, entre las que se encuentra la especialidad que ejerce la doctoranda, el desarrollo de un fracaso renal agudo, complicación frecuente y secundaria de esta grave situación.

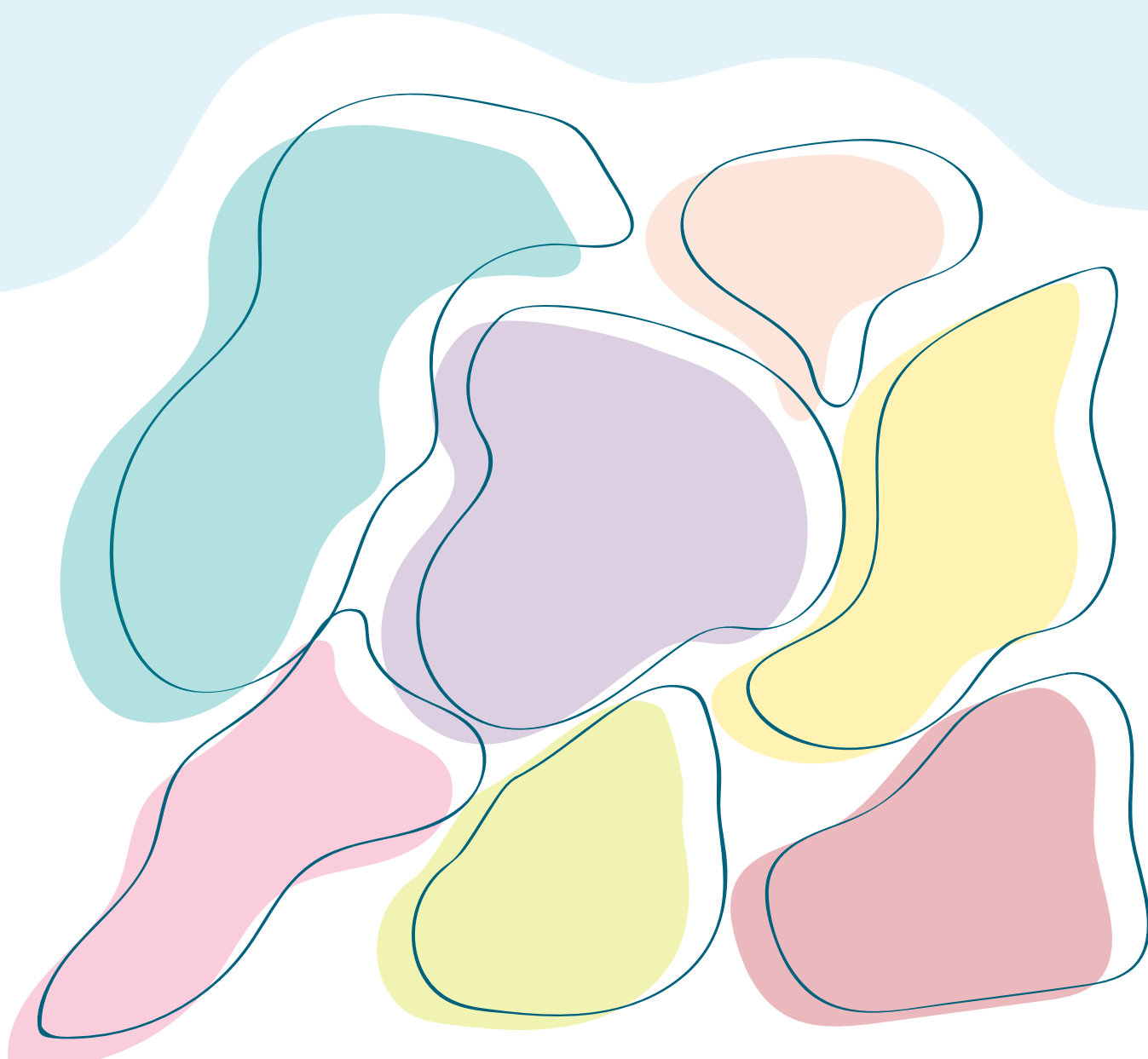
4 / HIPÓTESIS DE TRABAJO



HIPÓTESIS

Las pacientes con preeclampsia grave asocian un aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad materna y perinatal durante el embarazo, parto y puerperio.

5 / OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS



OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

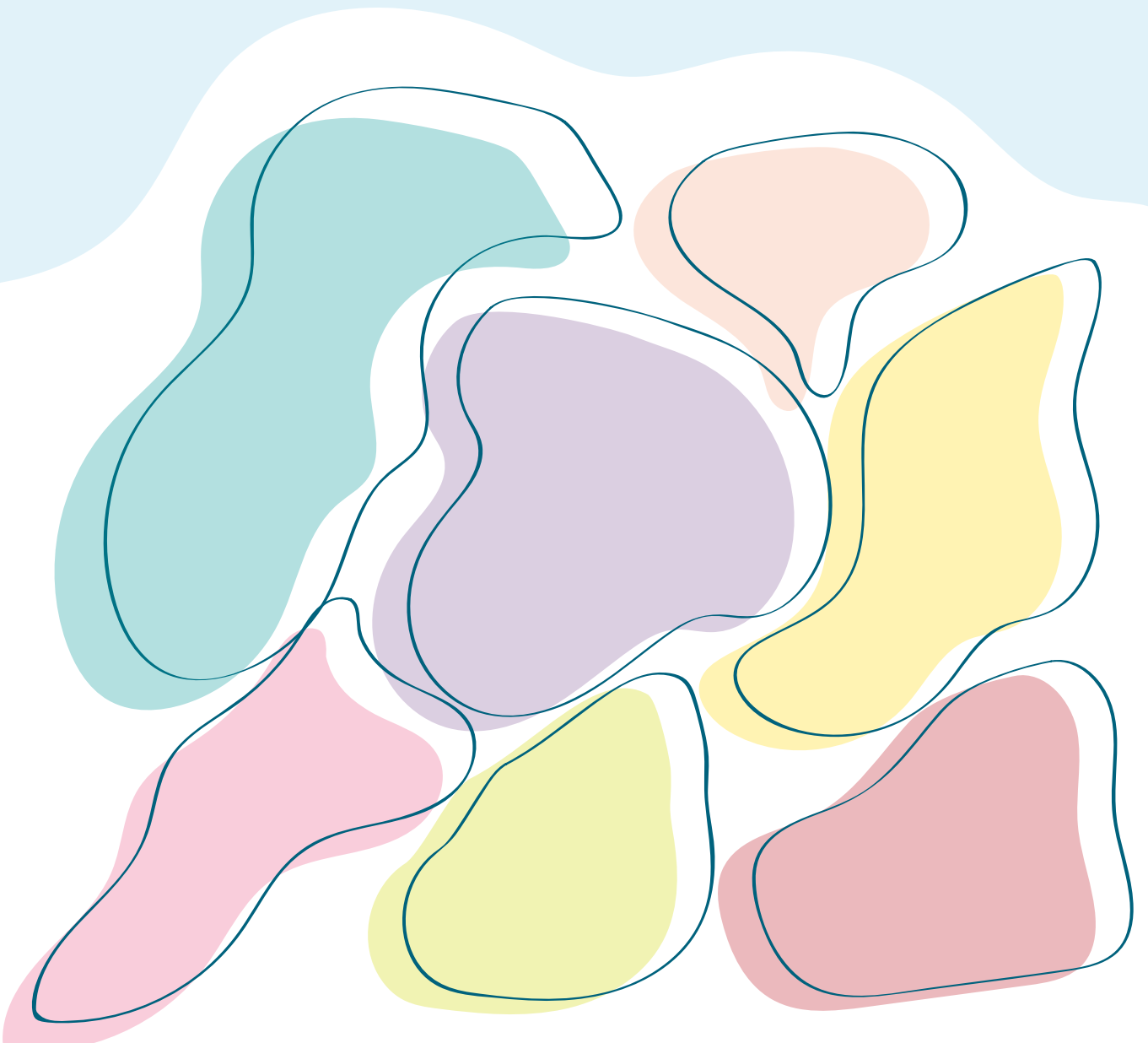
5.1 Objetivos generales

1. Realizar un análisis comparativo de las variables maternas y perinatales en gestantes con preeclampsia grave (GPEG) versus gestantes sin preeclampsia grave (GNPEG) atendidas en la Maternidad del HGU Gregorio Marañón durante un periodo de estudio comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2018.
2. Realizar un análisis descriptivo de las variables maternas y perinatales en las GPEG durante el embarazo, parto y puerperio, hasta el final del seguimiento en una consulta especializada de puerperio de riesgo, durante un periodo de estudio comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2018.
3. Realizar, en el grupo de las GPEG, un análisis de las variables maternas y perinatales, para determinar el riesgo de desarrollar un fracaso renal agudo (FRA).

5.2 Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia anual de preeclampsia grave en el HGU Gregorio Marañón, durante el periodo de estudio.
2. Describir las variables maternas (pregestacionales, gestacionales, en el momento del diagnóstico, intraparto y posparto) y perinatales en GPEG.
3. Describir las variables maternas (gestacionales e intraparto) y perinatales en gestantes sin preeclampsia grave.
4. Calcular las magnitudes de asociación/correlación y su significación estadística de las variables maternas y perinatales para determinar el riesgo de desarrollar FRA, mediante un análisis de regresión logística univariado y multivariado.

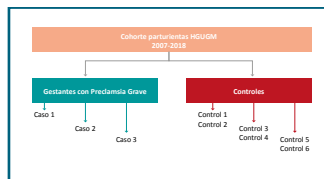
6 / MATERIAL Y MÉTODOS



MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño de los estudios

La figura 5 describe los tres estudios que se han llevado a cabo en este proyecto de Tesis Doctoral, relacionados con los objetivos generales anteriormente descritos y que, a modo de guía visual, persigue orientar en su lectura.



Estudio de casos y controles anidados en una cohorte



Estudio ecológico en GPEG



Estudio analítico de correlación con FRA en GPEG

Figura 5. Tipos de estudios incluidos en este Proyecto de Tesis Doctoral

6.1.1 Estudio de casos y controles anidados en una cohorte

Para alcanzar el primer objetivo general, se ha realizado un estudio observacional, prospectivo y unicéntrico de casos, entendiendo como tales, gestantes con preeclampsia grave (GPEG) y controles, gestantes sin preeclampsia grave (GNPEG) anidados en una cohorte con base hospitalaria, constituida por las pacientes con más de 22 semanas completas de gestación cuyo parto fue atendido en la Maternidad del HGU Gregorio Marañón entre enero de 2010 y diciembre de 2018. Este estudio ha seguido las recomendaciones “Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Guidelines” (115, 116). La figura 6 describe el diseño del primer estudio, así como la ratio de apareamiento.

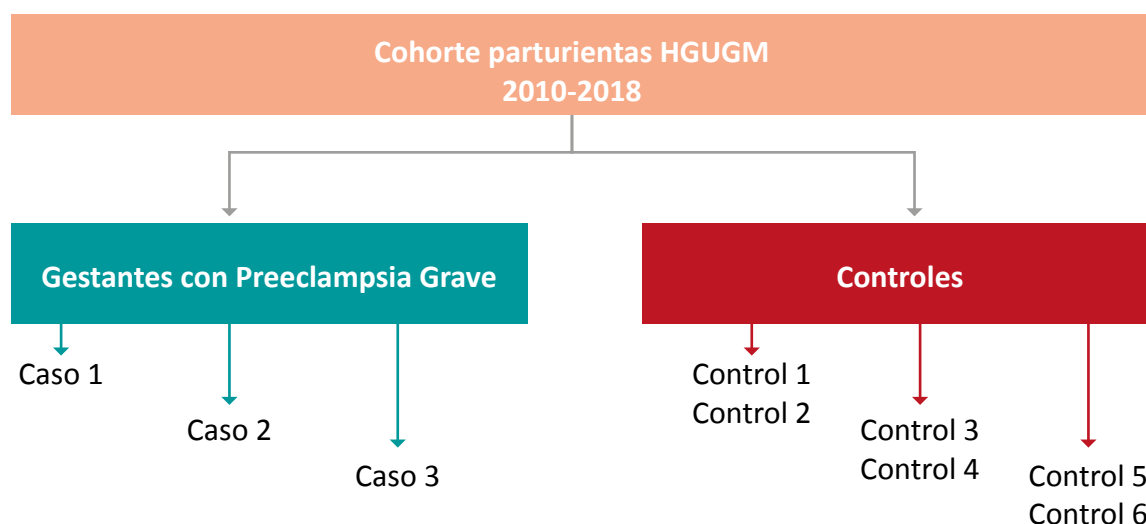


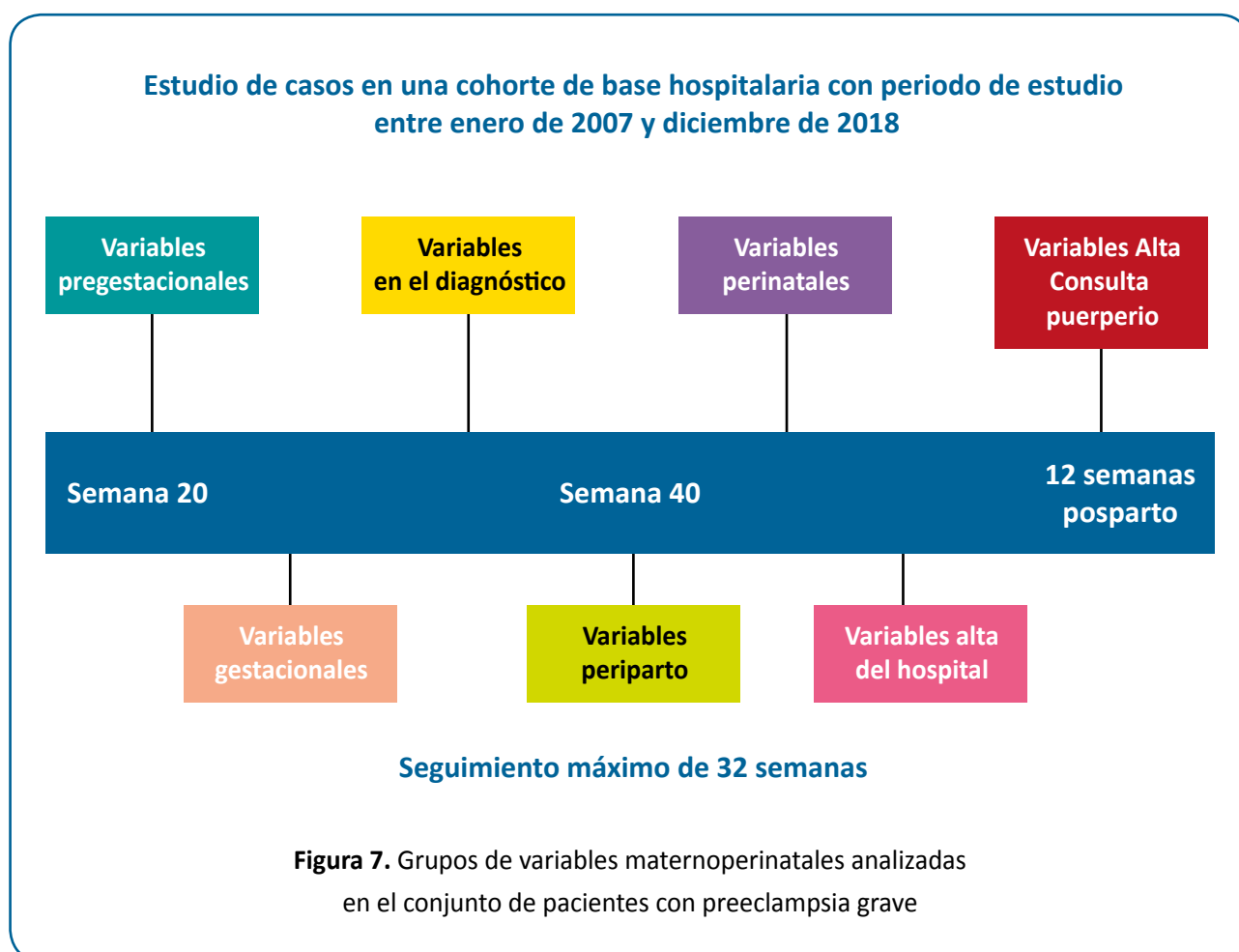
Figura 6. Diseño del estudio de casos y controles anidados en una cohorte con ratio de apareamiento de 2:1

La ratio de apareamiento caso-control fue de 1:2. Cada caso se apareó con dos controles en función de tres criterios de apareamiento: gestación única, paridad materna (nulíparas vs multíparas) y estacionalidad, es decir, que el parto de la paciente control se hubiera producido en las 48 horas previas o posteriores a la fecha de parto de cada caso. Se han escogido estas tres variables por tratarse de condiciones conocidas como factores predisponentes de preeclampsia.

6.1.2 Estudio ecológico de gestantes con preeclampsia grave (GPEG)

Para alcanzar el segundo objetivo general se ha realizado un estudio ecológico observacional, prospectivo y unicéntrico de los casos, pacientes con preeclampsia grave (GPEG) atendidas en la Maternidad del HGUGM. En este estudio, el periodo de inclusión de las pacientes abarca desde enero de 2007 hasta diciembre de 2018.

La figura 7 describe los grupos de variables recogidas en este estudio durante el seguimiento de las pacientes. El seguimiento se realiza desde el momento en que las pacientes se diagnostican de preeclampsia grave (PEG), ya sea en el embarazo, por encima de las 20 semanas de gestación, parto o puerperio, hasta la normalización de la tensión arterial (sin necesidad de medicación antihipertensiva) y de la proteinuria, con un seguimiento posparto máximo de 12 semanas, esto último en una consulta especializada de puerperio de riesgo.



A partir de las 12 semanas posparto, las pacientes que persistan con HTA o proteinuria, se remiten a una consulta especializada de Nefrología para despistaje de HTA crónica y/o nefropatía.

Todas y cada una de las variables serán explicadas más adelante en su apartado correspondiente.

6.1.3. Estudio analítico de correlación con el fracaso renal agudo (FRA) en el grupo de gestantes con preeclampsia grave (GPEG)

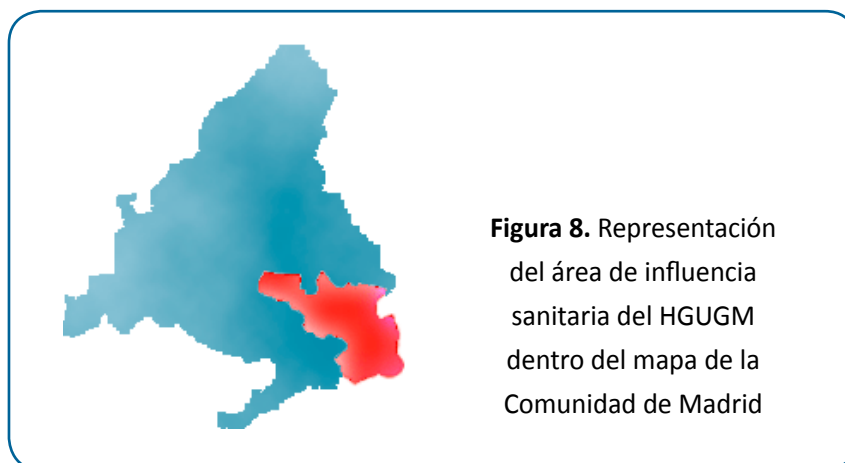
De todas las complicaciones maternas, se ha seleccionado el FRA o la insuficiencia renal aguda para identificar el perfil de riesgo de morbilidad de las GPEG. Por ello, para alcanzar el tercer objetivo general y determinar el riesgo de desarrollar un FRA, se ha realizado un análisis comparativo de las variables maternas y perinatales estudiadas en las gestantes con preeclampsia grave, en función de que la paciente haya desarrollado o no un FRA, seguido de un análisis univariado y multivariado de regresión logística, basado en las variables previamente descritas.

La aparición de insuficiencia renal supone un criterio de daño orgánico en pacientes con preeclampsia, al mismo tiempo que constituye, en sí misma, un criterio de gravedad de la PE. La *ACOG Practice Guidelines in Gestational Hypertension and Preeclampsia*, la define mediante la aparición de una creatinina plasmática mayor de 1,1 mg/dl, la duplicación de la creatinina sérica basal en ausencia de otra patología renal o la presencia de oliguria. Se considera oliguria al ritmo de diuresis menor de 500 ml en 24 horas o menor de 0,5 ml/kg/hora, durante 2 horas consecutivas (24). En esta Memoria de Tesis, como ya se ha comentado en la introducción, se considera FRA cuando la creatinina sérica se eleva por encima de 1,1 mg/dl en una gestante con función renal previa normal. En caso de tratarse de una paciente con enfermedad renal crónica (ERC) previa, se habla de FRA sobre ERC si la creatinina sérica basal aumenta en 1,5 veces sobre la basal. Si además se acompaña de oliguria, se define como FRA oligúrico.

6.2 Ámbito, reclutamiento y periodo de estudio

Ámbito: El estudio de la cohorte de gestantes se ha llevado a cabo en el ámbito de la antigua Área Sanitaria 1 de la Comunidad de Madrid, área de referencia del HGUGM y situada en la zona sureste de la provincia. La figura 8 señala, precisamente, la relación geográfica del área sanitaria que cubre este centro.

MATERIAL Y MÉTODOS



Tras el Decreto 52/2010, de 29 de julio, (BOCM núm. 189, de 9 de agosto), se establece el Área Única de Salud, con 310 zonas sanitarias y 7 direcciones asistenciales (que sustituyen a las antiguas 11 áreas de salud), figura 9.

PROVINCIA	ÁREA DE SALUD 2004	DIRECCIÓN ASISTENCIAL 2011
Madrid	Área 1	Área sanitaria única Dirección asistencial Centro Dirección asistencial Este Dirección asistencial Noroeste Dirección asistencial Norte Dirección asistencial Oeste Dirección asistencial Sur Dirección asistencial Sureste
	Área 2	
	Área 3	
	Área 4	
	Área 5	
	Área 6	
	Área 7	
	Área 8	
	Área 9	
	Área 10	
	Área 11	

Figura 9. Equivalencia de Áreas de Salud (2004) y Direcciones Asistenciales (2011)

Este cambio condicionó un nuevo reparto de los pacientes de la Comunidad de Madrid, según su centro de atención primaria y, por tanto, de los centros de especialidades y hospitales correspondientes a la dirección asistencial donde se sitúen (117).

El HGUGM pertenece a la Dirección Asistencial Sureste, que engloba, además, los siguientes centros hospitalarios:

- Hospital Infanta Leonor. Calle Gran Vía del Este, 80 - 28031 Madrid
- Hospital del Sureste. Ronda del Sur, 10 – 28500 Arganda del Rey (Madrid)

- Hospital del Henares. Avda. de Marie Curie, s/n – 28822 Coslada (Madrid)
- Hospital Infantil Universitario Niño Jesús – Avda. Menéndez Pelayo, 65 – 28009 Madrid
- Hospital Virgen de la Torre. Calle Puerto de Lumbreras, 5 – 28031 Madrid

Antes del cambio de la ley, el área de población asignada al HGUGM se estimaba en 750.000 habitantes, pero posteriormente, bajó de forma considerable y así, a fecha de 31/12/2019 esta cifra era de 321000 pacientes. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el HGUGM, es referencia para los 5 centros hospitalarios incluidos en la Dirección Asistencial Sureste, referidos arriba y para el Hospital de Santa Cristina, considerado como hospital de apoyo, pero sin área obstétrica en sus instalaciones. Además, en esta área de población, existen dos Centros de Especialidades: Moratalaz y Peña Prieta, donde son controladas las gestantes que se consideran de bajo riesgo obstétrico y desde donde son remitidas al HGUGM para la realización de pruebas especiales o para su seguimiento en la Consulta de Alto Riesgo Obstétrico. El alto nivel de especialización del HGUGM lo convierte en centro de referencia de la Comunidad de Madrid y del resto del territorio nacional teniendo acreditación como Referencia Nacional en Trasplante Cardíaco Infantil, Cardiopatías Congénitas en neonatos, niños y adultos, incluso en Cirugía Cardíaca reparadora compleja (118).

Reclutamiento y periodo de estudio: El reclutamiento de las pacientes y la conformación de la base de datos de este estudio tuvo lugar entre los meses de enero de 2007 hasta diciembre de 2018. El periodo de estudio abarca, además, un seguimiento de 12 semanas posparto en una consulta especializada de puerperio de riesgo.

6.3 Población de estudio

6.3.1 Cohorte hospitalaria

Se trata de una cohorte de base hospitalaria donde se incluyen todas las pacientes con más de 20 semanas completas de gestación, cuyo parto fue atendido en la Maternidad del HGUGM, entre enero de 2007 y diciembre de 2018, periodo en el que se ha realizado el reclutamiento de los casos (GPEG). Para el registro de los casos y su seguimiento longitudinal existe una base de datos configurada para tal fin, en el que las variables quedan registradas desde el periodo pregestacional y gestacional hasta el periodo perinatal. De forma específica, en los casos, se generó una base de datos con registro longitudinal complementario de seguimiento posparto, en consulta especializada de puerperio patológico, atendida de forma conjunta y simultánea por los Servicios de Ginecología-Obstetricia y Nefrología.

6.3.2 Definición de caso (GPEG), control (GNPEG)

Se define como **caso (GPEG)** aquellas pacientes con sospecha de preeclampsia grave atendidas en la Maternidad del HGUGM, durante la gestación, el parto o el puerperio, a las que se solicita una interconsulta al Servicio de Nefrología y que, tras consenso con el Servicio de Obstetricia y Ginecología, fueron finalmente diagnosticadas de preeclampsia grave siguiendo los criterios de la ACOG Practice Guidelines in Gestational Hypertension and Preeclampsia (24).

Se trata de pacientes con más de 20 semanas gestación (22 semanas para el estudio de casos y controles) o puérperas que presentan hipertensión, acompañada de proteinuria y/o datos de afectación orgánica y que cumplan al menos uno de los siguientes criterios de gravedad clínico-analíticos:

TAS $\geq$ 160 y/o TAD $\geq$ 110 mmHg, en dos determinaciones separadas al menos 4 horas con la paciente en reposo; Proteinuria mayor de 2 g/día; Oliguria $\leq$ 500 ml en 24 horas o diuresis $<0,5$ ml/kg/hora durante 2 horas; Insuficiencia renal: Creatinina sérica $>1,1$ mg/dl o duplicación de su valor basal en ausencia de otros problemas renales; Alteraciones cerebrales o visuales (hiperreflexia con clonus, cefalea severa, escotomas, visión borrosa, diplopia, amaurosis); Edema agudo de pulmón o cianosis; Dolor epigástrico o en hipocondrio derecho; Disfunción hepática: elevación de transaminasas el doble de valores normales. Alteraciones hematológicas: trombocitopenia (<100.000 mm³), CID, hemólisis; Afectación placentaria con repercusión fetal (CIR).

Se incluyen también dentro del grupo de casos las pacientes con eclampsia y síndrome HELLP.

Se definen como control a las mujeres atendidas de parto con más de 22 semanas de gestación, sin preeclampsia grave (**GNPEG**), que cumplan los siguientes criterios de apareamiento, en orden de prioridad: que se trate de una gestación única, que tengan la misma paridad (nulíparas vs multíparas) y estacionalidad, es decir, que el parto se haya atendido en un periodo de 48 horas previas o posteriores a la fecha de parto de cada caso.

6.3.3 Variables de apareamiento y ratio de apareamiento

Variables de apareamiento: *Gestación única*, *Paridad materna*: nulípara vs multípara y *Estacionalidad*: entendiendo como tal, pacientes cuyo parto se produjo en las 48 horas previas o posteriores al caso.

La **ratio de apareamiento** de caso por control es de 1:2.

6.4 Criterios de selección de pacientes

Criterios de inclusión de casos (GPEG)

Pacientes gestantes o puérperas atendidas en la Maternidad del HGUGM, durante el periodo de estudio, en las que se cursa un parte de interconsulta al Servicio de Nefrología por la sospecha diagnóstica de preeclampsia grave y que finalmente son diagnosticadas de esta patología siguiendo los criterios de la ACOG Practice Guidelines in Gestational Hypertension and Preeclampsia (24).

Criterios de exclusión de casos (GPEG)

Una vez valoradas de forma conjunta por los Servicios de Obstetricia y Nefrología del HGU Gregorio Marañón, se excluyeron aquellas situaciones clínicas que no cumplían los criterios de preeclampsia grave como, por ejemplo, cuadros hipertensivos del embarazo sin criterios de preeclampsia, preeclampsia sin criterios de gravedad, nefropatías crónicas y otras afectaciones orgánicas sin criterios hipertensivos asociados.

En el estudio de casos y controles, fueron excluidas, además, las gestantes con menos de 22 semanas de gestación y las pacientes con gestaciones múltiples.

6.5 Variables maternas y perinatales

6.5.1. Pacientes con preeclampsia grave (GPEG)

En este grupo, se incluyen distintos tipos de variables distribuidas de forma secuencial, tal como se refleja en la tabla 4, en: variables pregestacionales, gestacionales, en el momento del diagnóstico, intraparto y posparto inmediato, perinatales, al alta del hospital y al alta de la consulta del puerperio de riesgo (una vez se haya conseguido la normalización de las cifras de la TA y de la proteinuria o en su defecto, 12 semanas de seguimiento posparto).

Para facilitar la lectura de la tabla, se emplea un código de colores que se mantendrá, a partir de este punto, en el resto de la Memoria de Tesis. Las diferentes variables se agrupan en subcategorías con interés clínico, dando una breve explicación del contenido y de las características de las mismas.

Tabla 4. Grupos de variables materno-perinatales estudiadas en las pacientes con preeclampsia grave

VARIABLES PREGESTACIONALES
Variables de antecedentes personales
Variables de antecedentes obstétricos
Variables de antecedentes familiares
VARIABLES GESTACIONALES
Variables clínicas
Variables de tratamiento
VARIABLES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO
Variables clínicas
Variables de laboratorio
Variables de tratamiento
Variables de complicaciones
VARIABLES INTRAPARTO Y POSPARTO INMEDIATO
Variables clínicas
Variables de tratamiento
VARIABLES PERINATALES
Variables clínicas
VARIABLES AL ALTA DEL HOSPITAL
Variables clínicas
Variables de laboratorio
VARIABLES AL ALTA DE LA CONSULTA DE PUERPERIO DE RIESGO
Variables clínicas al alta de la consulta de puerperio de riesgo
Variables de laboratorio al alta de la consulta de puerperio de riesgo

Las tablas 5 a 11 muestran la descriptiva de las variables recogidas en el grupo de pacientes con PEG, en cuanto al nombre de las mismas, unidades de medida (en caso de variables numéricas), grupo y subgrupo de variables a los que pertenecen (variables clínicas, de laboratorio, referentes a tratamiento o complicación), así como sus valores. Finalmente, en los casos de variables dicotómicas, se describen las variables de referencia con valor 0 y de riesgo, con valor 1, hecho a tener en cuenta en el estudio univariado y multivariado.

Tabla 5. Variables pregestacionales estudiadas en las pacientes con preeclampsia grave

Variables	Unidades	Grupo de variable	Subgrupo de variable	Valores
Edad materna	Años	Pregestacional	Clínica	Numérico
Origen materno		Pregestacional	Clínica	1: España 2: Latinoamérica 3: África 4: Resto de Europa 5: Otro
AP de HTA		Antecedentes Personales	Clínica	0: No 1: Sí
AP de DM		Antecedentes Personales	Clínica	0: No 1: Sí
AP de hipotiroidismo		Antecedentes Personales	Clínica	0: No 1: Sí
IMC	Kg/m ²	Antecedentes Personales	Clínica	Numérica
AP de obesidad (IMC>30)		Antecedentes Personales	Clínica	0: No 1: Sí
AP de sobrepeso (IMC≥25)		Antecedentes Personales	Clínica	0: No 1: Sí
AP de enfermedad autoinmune		Antecedentes Personales	Clínica	0: No 1: Sí
AP de ERC *		Antecedentes Personales	Clínica	0: No 1: Sí
AP de IRC (FG< 60 ml/min/1.73 m2)		Antecedentes Personales	Clínica	0: No 1: Sí

MATERIAL Y MÉTODOS

(Tabla 5, continuación)

Variables	Unidades	Grupo de variable	Subgrupo de variable	Valores
Proteinuria pregestacional**		Antecedentes Personales	Clínica	0: No 1: Sí
Paridad		Antecedentes Obstétricos	Clínica	Numérico
Número de abortos		Antecedentes Obstétricos	Clínica	Numérico
AP de preeclampsia		Antecedentes Obstétricos	Clínica	0: No 1: Sí
AF de HTA		Antecedentes Familiares	Clínica	0: No 1: Sí
AF de preeclampsia		Antecedentes Familiares	Clínica	0: No 1: Sí

*En esta Memoria de Tesis, se define ERC según los criterios de las guías National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) (119):

- Daño renal con una evolución de al menos 3 meses, diagnosticado por métodos directos (alteraciones histológicas en la biopsia renal) o de forma indirecta por la existencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones del sedimento o alteraciones de las pruebas de imagen.
- Disminución de la función renal con FG <de 60 ml/min/1.73 m², durante al menos tres meses

De esta manera, dentro de ERC se han incluido los antecedentes de nefropatía crónica, con o sin insuficiencia renal crónica, proteinuria pregestacional, monorrenas, poliquísticas y trasplantadas renales con o sin disfunción del injerto renal.

**Se define proteinuria al recuento de proteínas en orina de 24 horas mayor a 300 mg/día o estimada por índice proteína/creatinina en orina >0,3 mg/mg (24).

Tabla 6. Variables gestacionales estudiadas en las pacientes con preeclampsia grave

Variables	Unidades	Grupo de variable	Subgrupo de variable	Valores
FIV		Gestacional	Clínica	0:No; 1: Sí
Tipo de gestación: única vs múltiple		Gestacional	Clínica	0:No; 1: Sí
HTA < 20 semana de gestación		Gestacional	Clínica	0:No; 1: Sí
HTA gestacional		Gestacional	Clínica	0:No; 1: Sí
DM gestacional		Gestacional	Clínica	0:No; 1: Sí
Hipotiroidismo gestacional		Gestacional	Clínica	0:No; 1: Sí
Proteinuria < 20 semana de gestación		Gestacional	Clínica	0:No; 1: Sí
ITU gestacional		Gestacional	Clínica	0:No; 1: Sí
Tratamiento con alfametildopa		Gestacional	Tratamiento	0:No; 1: Sí
Tratamiento con antagonistas Ca		Gestacional	Tratamiento	0:No; 1: Sí
Tratamiento con labetalol		Gestacional	Tratamiento	0:No; 1: Sí

Tabla 7. Variables estudiadas en el momento del diagnóstico de la preeclampsia grave

Variables	Unidades	Grupo de variable	Subgrupo de variable	Valores
Cifra máxima de TAS	mmHg	Momento del diagnóstico	Clínica	Numérico
Cifra máxima de TAD	mmHg	Momento del diagnóstico	Clínica	Numérico
Semana gestacional	semanas	Momento del diagnóstico	Clínica	Numérico
Forma de inicio de PEG		Momento del diagnóstico	Clínica	0: Tardía; 1: Precoz
PE puerperal		Momento del diagnóstico	Clínica	0:No; 1: Sí
PE grave		Momento del diagnóstico	Clínica	1: Sí 2: No
Causa exclusión de PE grave		Momento del diagnóstico	Clínica	1: PE leve 2: HTA crónica 3: HTA gestacional 5: Hígado agudo graso 6: Nefropatía crónica
Creatinina	mg/dl	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico

MATERIAL Y MÉTODOS

(Tabla 7, continuación)

Variables	Unidades	Grupo de variable	Subgrupo de variable	Valores
Urea	mg/dl	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
Aclaramiento de creatinina	ml/min	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
Proteinuria	g/día	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
Ácido úrico	mg/dl	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
Nivel máximo de ácido úrico	mg/dl	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
GOT	UI/L	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
GPT	UI/L	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
LDH	UI/L	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
Hemoglobina	g/dl	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
Plaquetas	10 ³ /μl	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
Nivel máximo de Mg	mg/dl	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
Albúmina	g/dl	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
Colesterol	mg/dl	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
Triglicéridos	mg/dl	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
ANA	+/-	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
Ac AntiDNA	U/mL	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
Ac antifosfolípidos		Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
Nivel de IgG	mg/dl	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
Nivel de IgA	mg/dl	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
Nivel de IgM	mg/dl	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
C3	mg/dl	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
C4	mg/dl	Momento del diagnóstico	Laboratorio	Numérico
Tratamiento con sulfato de magnesio		Momento del diagnóstico	Tratamiento	0:No; 1: Sí

(Tabla 7, continuación)

Variables	Unidades	Grupo de variable	Subgrupo de variable	Valores
Tratamiento con labetalol		Momento del diagnóstico	Tratamiento	0:No; 1: Sí
Tratamiento con hidralacina		Momento del diagnóstico	Tratamiento	0:No; 1: Sí
Tratamiento con furosemida		Momento del diagnóstico	Tratamiento	0:No; 1: Sí
Síndrome HELLP*		Momento del diagnóstico	Complicación	0:No; 1: Sí
MAT (incluye síndrome HELLP)		Momento del diagnóstico	Complicación	0:No; 1: Sí
Eclampsia**		Momento del diagnóstico	Complicación	0:No; 1: Sí
FRA		Momento del diagnóstico	Complicación	0:No; 1: Sí

*Síndrome HELLP: En esta Memoria de Tesis se han utilizado para su diagnóstico los criterios de Sibai: Hemólisis (esquistocitos en frotis, LDH ≥ 600 UI/l o bilirrubina $\geq 1,2$ mg/dl) Recuento de plaquetas < 100.000 células/ μ l, y GPT ≥ 70 UI/L (120).

** Microangiopatía trombótica (MAT): definida clínicamente por anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia y disfunción orgánica, siendo el riñón el principal órgano implicado (75).

Tabla 8. Variables intraparto y posparto inmediato estudiadas en las pacientes con preeclampsia grave

Variables	Unidades	Grupo de variable	Subgrupo de variable	Valores
Semana de gestación en el parto	semanas	Intraparto	Clínica	Numérica
Forma de inicio del parto		Intraparto	Clínica	0: espontáneo; 1: inducido; 2: cesárea electiva
Vía de parto		Intraparto	Clínica	0: vaginal; 1: Cesárea
HTA en el momento del parto		Posparto	Tratamiento	0: No; 1: Sí
Transfusión		Intraparto/ Posparto	Tratamiento	0: No; 1: Sí
Labetalol posparto		Posparto	Tratamiento	0: No; 1: Sí
Hidralazina posparto		Posparto	Tratamiento	0: No; 1: Sí
Enalapril posparto		Posparto	Tratamiento	0: No; 1: Sí
ARA2 posparto		Posparto	Tratamiento	0: No; 1: Sí
Antagonistas Ca posparto		Posparto	Tratamiento	0: No; 1: Sí
Alfametildopa posparto		Posparto	Tratamiento	0: No; 1: Sí
Furosemida posparto		Posparto	Tratamiento	0: No; 1: Sí

MATERIAL Y MÉTODOS

Tabla 9. Variables perinatales estudiadas en las pacientes con preeclampsia grave

Variables	Unidades	Grupo de variable	Subgrupo de variable	Valores
Semanas de gestación del recién nacido	semanas	Perinatal	Clínica	Numérica
Maduración pulmonar fetal		Perinatal	Clínica	0: No; 1: Sí
CIR		Perinatal	Clínica	0: No; 1: Sí
Sexo 1º RN		Perinatal	Clínica	1: Varón; 2: Mujer
Sexo 2º RN		Perinatal	Clínica	1: Varón; 2: Mujer
Sexo 3º RN		Perinatal	Clínica	1: Varón; 2: Mujer
Peso al nacer 1º RN	gramos	Perinatal	Clínica	Numérico
Peso al nacer 2º RN	gramos	Perinatal	Clínica	Numérico
Peso al nacer 3º RN	gramos	Perinatal	Clínica	Numérico
BPEG 1º RN		Perinatal	Clínica	0: No; 1: Sí
BPEG 2º RN		Perinatal	Clínica	0: No; 1: Sí
BPEG 3º RN		Perinatal	Clínica	0: No; 1: Sí
Valor del test de Apgar primer minuto, 1º RN		Perinatal	Clínica	Numérica
Valor del test de Apgar primer minuto, 2º RN		Perinatal	Clínica	Numérica
Valor del test de Apgar primer minuto, 3º RN		Perinatal	Clínica	Numérica
Valor del test de Apgar a los 5 minutos, 1º RN		Perinatal	Clínica	Numérica
Valor del test de Apgar a los 5 minutos, 2º RN		Perinatal	Clínica	Numérica
Valor del test de Apgar a los 5 minutos, 3º RN		Perinatal	Clínica	Numérica
pH cordón 1º RN		Perinatal	Clínica	Numérica
pH cordón 2º RN		Perinatal	Clínica	Numérica
pH cordón 3º RN		Perinatal	Clínica	Numérica
Exitus perinatal		Perinatal	Clínica	0: No; 1: Sí
Ingreso en Neonatología		Perinatal	Clínica	0: No; 1: Sí
Causas de ingreso en Neonatología		Perinatal	Clínica	Cardiopatía Distrés Necesidad de IOT Prematuridad CIR

Tabla 10. Variables al alta del hospital estudiadas en las pacientes con preeclampsia grave

Variables	Unidades	Grupo de variable	Subgrupo de variable	Valores
HTA		Alta del hospital	Clínica	0:No; 1: Sí
Número de antihipertensivos		Alta del hospital	Clínica	Numérica
Insuficiencia renal		Alta del hospital	Clínica	0:No; 1: Sí
Proteinuria		Alta del hospital	Clínica	0:No; 1: Sí
Creatinina	mg/dl	Alta del hospital	Laboratorio	Numérica
Urea	mg/dl	Alta del hospital	Laboratorio	Numérica
Aclaramiento de creatinina	ml/min	Alta del hospital	Laboratorio	Numérica
Ácido úrico	mg/dl	Alta del hospital	Laboratorio	Numérica
Hemoglobina	g/dl	Alta del hospital	Laboratorio	Numérica
Plaquetas	10 ³ /μl	Alta del hospital	Laboratorio	Numérica
GOT	UI/L	Alta del hospital	Laboratorio	Numérica
GPT	UI/L	Alta del hospital	Laboratorio	Numérica
LDH	UI/L	Alta del hospital	Laboratorio	Numérica
Proteinuria	g/día	Alta del hospital	Laboratorio	Numérica

Tabla 11. Variables al alta de la consulta de puerperio de riesgo (hasta un máximo de 12 semanas de seguimiento posparto) estudiadas en las pacientes con preeclampsia grave

Variables	Unidades	Grupo de variable	Subgrupo de variable	Valores
Proteinuria	mg/mg	Alta consulta puerperio	Laboratorio	Numérica
Creatinina	mg/dl	Alta consulta puerperio	Laboratorio	Numérica
Urea	mg/dl	Alta consulta puerperio	Laboratorio	Numérica
Aclaramiento de creatinina	ml/min	Alta consulta puerperio	Laboratorio	Numérica
Control de la TA		Alta consulta puerperio	Clínica	0: No; 1: Sí
Control de la proteinuria		Alta consulta puerperio	Clínica	0: No; 1: Sí
Insuficiencia renal		Alta consulta puerperio	Clínica	0: No; 1: Sí
Evolución final		Alta consulta puerperio	Clínica	0: MAP 1: Consulta Nefrología 2: Pérdida seguimiento

En este punto, se desea destacar que algunas variables maternas pueden comportarse como variables resultado de un evento de morbilidad materna, como ocurre, por ejemplo, con el FRA, síndrome HELLP o la eclampsia. Sin embargo, estas variables quedan incluidas en el análisis, asumiendo el sesgo que esto pueda producir, ya que pueden aportar una descripción del tipo de paciente que presenta mayor riesgo de morbilidad materna, como en su caso veremos para el riesgo de desarrollar fracaso renal agudo, uno de los motivos centrales de esta Memoria de Tesis.

Además de todas las variables maternoperinatales anteriormente descritas, existen otras variables que hacen referencia a complicaciones presentadas por las madres y los recién nacidos, que han sido obtenidas tras la revisión integral de la información recogida y que reflejan la morbilidad materna y perinatal descrita en la introducción y recogidas en la tabla 12.

Tabla 12. Variables de complicaciones maternoperinatales en GPEG

Complicaciones maternas	Complicaciones perinatales
Nefrológicas: FRA	Prematuridad
Hematológicas: Plaquetopenia	CIR. Bajo peso para edad gestacional
Hepáticas: Citolisis hepática, síndrome HELLP, Hematoma hepático	Ingreso en Neonatología
Cardiológicas: EAP, miocardiopatía	Distrés con necesidad de VMNI, Necesidad de IOT
Neurológicas: Eclampsia, ACVA, PRES, ceguera cortical transitoria	Cardiopatía
Obstétricas: abruptio placentae	Exitus

6.5.2. Pacientes sin preeclampsia grave (GNPEG)

Las variables recogidas en este grupo de pacientes fueron las siguientes: **variables maternas:** edad materna en el momento del parto y paridad previa; **variables relacionadas con el parto:** inicio del parto (espontáneo, inducido o cesárea electiva), vía de parto (vaginal o cesárea), y días de ingreso materno; **variables perinatales:** incluyendo edad gestacional en el momento del parto, prematuridad (EG<37 semanas), sexo del recién nacido, peso al nacer, pH del cordón umbilical al nacimiento, porcentaje de pH del cordón umbilical inferior a 7 al nacimiento, test de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida, porcentaje de test de Apgar a los 5 minutos de vida, inferior a una puntuación de 7 y mortalidad perinatal (entre las 22 semanas completas de gestación y el 28º días de vida tras el nacimiento).

6.6 Tamaño de la muestra

Nuestra Memoria de Tesis se realiza sobre una cohorte de base hospitalaria de pacientes atendidas por el Servicio de Ginecología y obstetricia del HGUGM, durante el parto o posparto entre enero de 2007 y diciembre de 2018. Dado que anualmente este servicio atiende alrededor de 5.000 partos, la muestra esperable estaría configurada por un total de 60.000 pacientes, aproximadamente, con sus respectivos recién nacidos. Teniendo en cuenta que la incidencia de preeclampsia grave se estima en torno a 0,4-1,3% de los partos, (20, 121,122) el número de casos esperado de GPEG sería entre 240 y 780 durante dicho periodo de estudio.

6.7 Recogida y manejo de los datos

Recogida de los datos

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas incluidas en la plataforma informática HCIS o en aplicaciones departamentales previas, suscritas a Documentación Clínica.

Manejo de los datos

Se generó una base de datos segura, con datos codificados para que no fuera posible la identificación de ninguna de las pacientes incluidas y a la que únicamente tendrían acceso los investigadores mediante clave.

El seguimiento y análisis de los datos se realizó de manera “ambiespectiva” ya que, de forma prospectiva, se hizo un registro de las pacientes con diagnóstico de presunción de PE grave y con PIC a Nefrología y retrospectivamente, se recogieron algunos datos para establecer un análisis diferencial de los casos.

6.8 Análisis estadístico de los datos

En la actualidad contamos con una enorme batería de herramientas estadísticas que sirven tanto en la descripción de los datos como en el análisis de inferencia entre variables dependientes e independientes y que están incluidas, por ejemplo, en el paquete IBM SPSS statistic 23. El límite de la significación estadística se ha fijado en $p < 0,05$.

6.8.1. Análisis descriptivo de las variables del estudio

En esta Memoria, la descripción de las variables se hace en función de la naturaleza de las mismas. En el caso de **variables cualitativas** se describen en porcentaje, mediante frecuencias relativas y absolutas. En el caso de variables cuantitativas se valorará el tipo de función de densidad de la distribución de frecuencias. En aquellas cuya distribución sea normal, se estima la media (parámetro de centralización) y la desviación estándar (parámetro de dispersión). En caso contrario, se expresa la mediana y el rango intercuartílico, valorando la posible transformación de las mismas.

6.8.2. Análisis de la asociación entre las variables predictoras y de resultado

De forma similar a lo descrito en el apartado anterior, en función de la naturaleza de cada variable, así como del análisis inferencial que se desee hacer, pasamos a describir las herramientas estadísticas:

a) Distribución de las variables de estudio

Previamente al análisis estadístico, se debe comprobar si los datos a analizar siguen una distribución normal dentro de cada grupo y si las variantes son homogéneas, en cuyo caso debe aplicarse un método paramétrico. En los casos en los que las variables no cumplan los requisitos de normalidad y homogeneidad de varianzas o el tamaño muestral sea muy pequeño, se deberán utilizar métodos no paramétricos.

Para comprobar la bondad de ajuste a la normalidad de cada una de las variables analizadas en este estudio, se empleará el **test de Kolmogorov-Smirnov** para una muestra. Esta prueba compara la función de distribución acumulada observada para una variable, con una distribución teórica normal. La Z de Kolmogorov-Smirnov se calcula a partir de la diferencia mayor (en valor absoluto) entre las funciones de distribución acumulada teórica y observada (123). Para comprobar que las varianzas de los grupos a comparar son homogéneas, se realiza el **test de Levene** cuya hipótesis nula es que las varianzas son iguales.

b) Tests para valorar el grado de independencia

b.1) Métodos paramétricos

Se estudia la posible asociación (en función del grado de dependencia/independencia) entre determinadas variables predictoras y de resultado, con la intención de dar respuesta a los análisis que tienen lugar durante la fase inferencial. Para ello utilizamos los métodos:

- *Chi cuadrado de Pearson*: la prueba de Chi cuadrado, se emplea cuando interesa determinar la independencia de dos variables cualitativas.
- *Correlación lineal de Pearson*: este coeficiente permite estudiar la relación lineal entre dos variables cuantitativas. Dicha relación será nula (asociación lineal inexistente) si $r=0$, aumentando a medida que el valor de r se aproxima a 1 o a -1. El signo del coeficiente r , indica el sentido de la asociación, siendo directa cuando el signo es positivo e inversa cuando es negativo.

En el cálculo de la fuerza de asociación entre variables cuando una de ellas sea una variable cualitativa de múltiples categorías, para ajustar mejor el resultado se intentará agrupar el menor número de categorías posibles.

- *T de Student* para muestras independientes: se utiliza para demostrar la independencia de una variable cuantitativa de resultado en función de una variable independiente binaria. El parámetro que se compara son las medias de una determinada variable entre dos grupos binarios.
- *Análisis de la varianza (ANOVA)*: al igual que la *t* de Student, permite demostrar la independencia de una variable cuantitativa de resultado en función de una variable cualitativa independiente de más de dos categorías. El parámetro que se compara igualmente, es la medida de cada variable. El estadístico que se utiliza en este caso es la *F* de *Snedecor* que detectará si las medidas de, al menos un grupo, difieren del resto. Si existen diferencias significativas entre los distintos grupos se realizan las denominadas comparaciones *post hoc* para determinar entre que grupos concretos se dan estas diferencias, como la prueba de **Scheffe**, cuando las varianzas son homogéneas, o la prueba de **Tamhane**, cuando no son homogéneas.

b.2) Métodos no paramétricos

Las pruebas estadísticas no paramétricas se usan cuando la muestra es pequeña o a la distribución de los datos no cumple características de normalidad. Siguiendo los criterios de selección de cada una de las variables, aplicaremos: la suma de los rangos de Wilcoxon, el test de Chi cuadrado de Pearson, el análisis de correlación de Spearman u otras.

6.8.3 Análisis de efecto

a) Análisis univariado

El análisis univariado mediante técnicas de regresión logística se utiliza para analizar la correlación de las variables independientes maternoperinatales con las diferentes variables respuesta de morbilidad.

Con criterios clínicos, se van a utilizar la mayoría de las variables descritas anteriormente (Apartado 6.5). No se utilizarán en el análisis aquellas variables que presenten correlaciones o que no sean independientes entre sí, ya que introducirían mayor complejidad en la explicación y podrían producir sesgos, ni tampoco aquellas variables que tras el análisis descriptivo tengan un porcentaje de pérdida mayor del 20%.

Se exige un nivel de significación $p \leq 0,05$. No obstante, para el análisis multivariado la inclusión de las variables en el modelo, se tomará en consideración la relevancia clínica de dichas variables y una significación estadística $\leq 0,20$.

b) Análisis multivariado

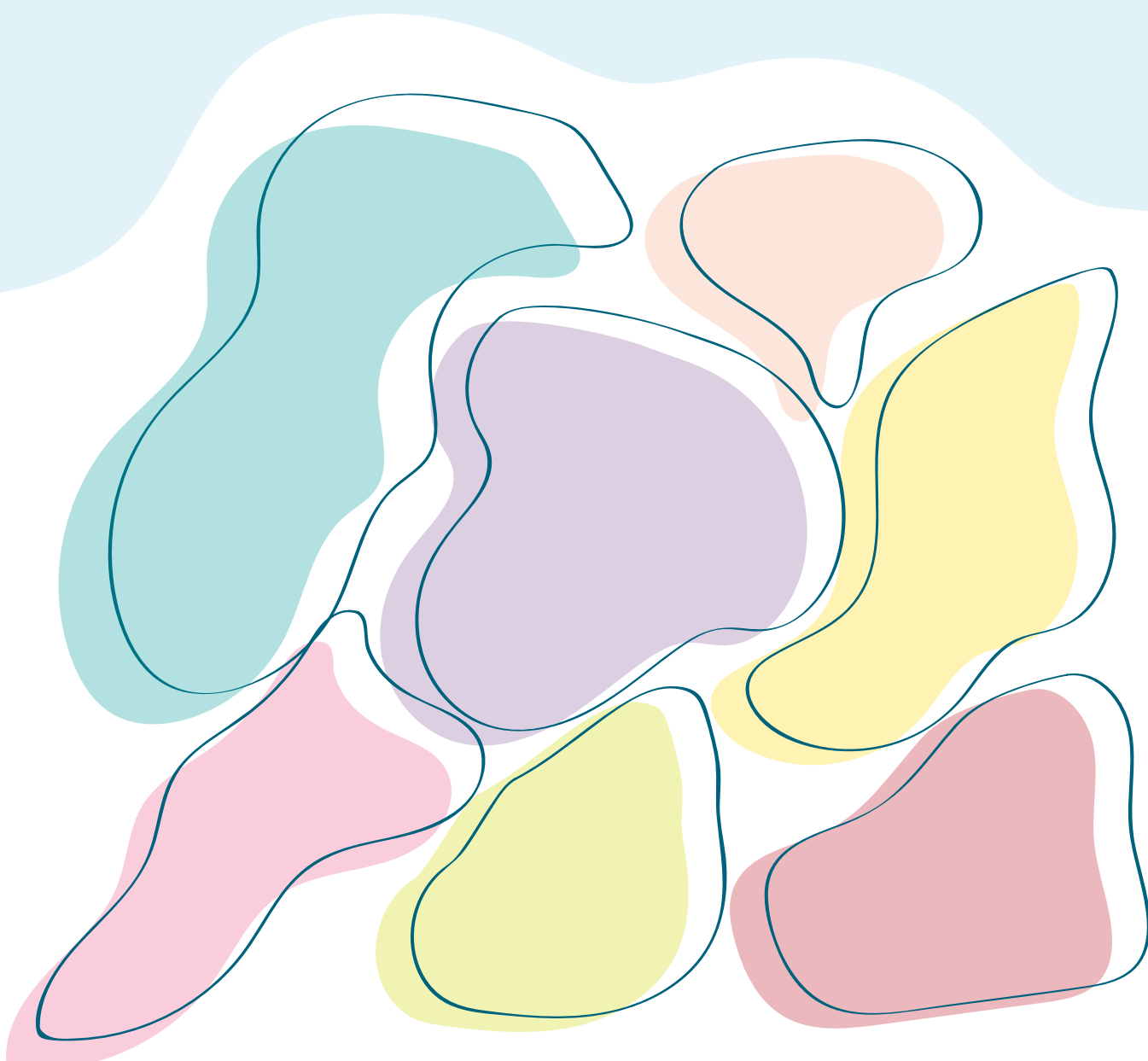
El análisis multivariado mediante técnicas de regresión logística múltiple se utiliza para determinar y ponderar el efecto de cada variable que se introduce tras el análisis univariado en relación al conjunto de variables, estandarizándolas o ponderándolas entre sí. Tal y como se ha explicado con anterioridad, la inclusión de las variables para un modelo que maximice el cálculo ponderado, tendrá en consideración la inclusión de las mismas en base a su pertinencia clínica y una significación $\leq 0,20$ en el estudio univariado. Es relevante decir que el número de variables que se pueden utilizar para poder analizar los resultados va en base al número de casos con una ratio de 1 variable por 10 casos incluidos en el estudio.

6.9 Aspectos éticos

En este trabajo se han seguido las recomendaciones éticas internacionales sobre Investigación Médica en humanos contempladas en la Declaración de Helsinki por la Asociación Mundial de Médicos y la Convención de Derechos Humanos y Biomedicina (124). Todos los datos están protegidos según la legislación española vigente: Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 43/2000 de los derechos del paciente.

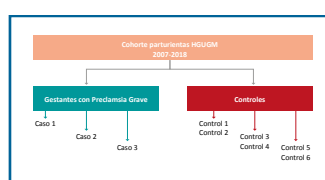
El protocolo de estudio de esta Memoria de Tesis fue presentado y autorizado por el Comité Ético para la Investigación Médica del HGUGM, Anexo 2.

7 / RESULTADOS



RESULTADOS

7.1. Resultados del estudio de casos y controles anidados en una cohorte



Estudio de casos y controles anidados en una cohorte



Estudio ecológico en GPEG

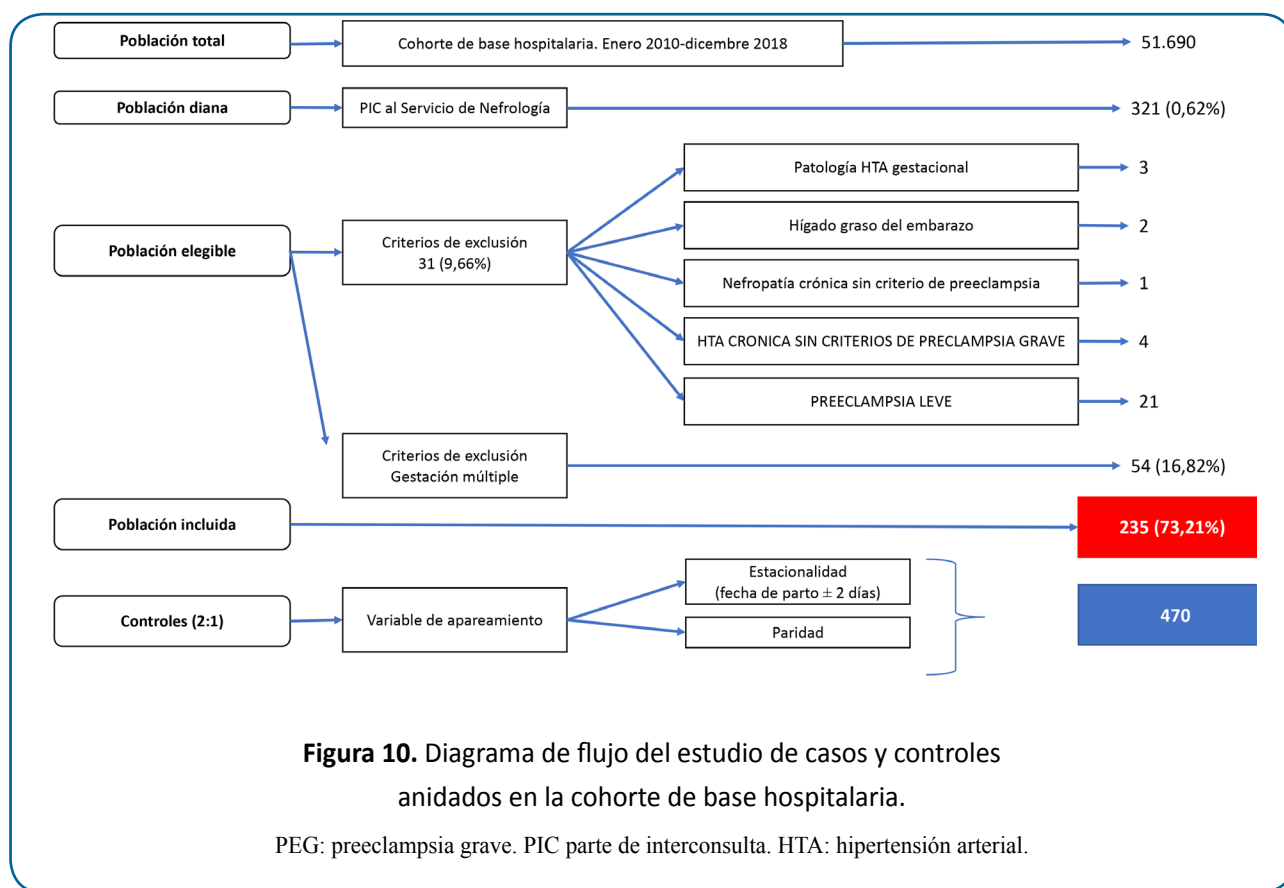


Estudio analítico de correlación con FRA en GPEG

Figura 5. Tipos de estudios incluidos en este Proyecto de de Tesis Doctoral (a modo de guía se resalta el estudio que se va a explicar)

La cohorte de base hospitalaria se constituye por un total de 51.690 mujeres cuyo parto fue atendido en la Maternidad del HGUGM entre enero de 2010 y diciembre de 2018, con una media de 5.743 partos/año. Del total de estas pacientes, 235 (0,45%) presentaron preeclampsia grave.

La figura 10 describe el diagrama de flujo del estudio de casos y controles anidados en la cohorte de base hospitalaria. En esta figura se recogen los criterios de inclusión y exclusión, así como las ratio y variables de apareamiento de este estudio.



La población diana, pacientes con sospecha de PEG en las que se solicitó PIC a Nefrología, supuso un 0,62% de la población total. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, nuestra población de estudio fue de 235 casos (GPEG), que representan el 73,2% de la población diana y 470 controles (GNPEG) obtenidos de la cohorte de base hospitalaria. De esta manera, el estudio contó, finalmente, con un total de 705 pacientes entre ambos grupos.

Dentro de los criterios de exclusión resaltar dos cuestiones: la primera hace referencia a las diferentes patologías que no cumplían el criterio de preeclampsia grave, siendo la más frecuente la preeclampsia leve 21/31 (67,74%). La segunda cuestión es que fueron excluidas las gestaciones múltiples.

La tabla 13 describe las distribuciones de las variables maternas, variables referentes al parto y posparto inmediato y perinatales en el total de pacientes, así como en cada uno de los grupos. También recoge el grado de significación en base a la comparabilidad de los mismos.

En este estudio no hubo ningún caso de mortalidad materna. Todas las variables fueron estadísticamente significativas a excepción de la media de edad materna, que fue de 33 años en ambos grupos, la distribución porcentual de sexo de los recién nacidos y como era de esperar, el porcentaje de nuliparidad (dado que éste era un criterio de apareamiento). Se destaca, independientemente

de la significación estadística, las diferencias clínicas encontradas en el porcentaje de cesáreas, tres veces más frecuentes en la serie de casos (60% vs 20,9%; $p<0,001$), en la edad gestacional en el momento del parto, hasta 4 semanas menor en los casos y en el peso del recién nacido, 1000 gramos menor en el grupo de casos. Las diferencias encontradas entre las medias del valor del test de Apgar a los 5 minutos del parto, así como del pH del cordón umbilical al nacimiento, resultaron clínicamente irrelevantes. Sin embargo, su análisis cualitativo en cuanto al porcentaje de test de Apgar con resultado < 7 a los 5 minutos del parto y de $pH < 7$ al nacimiento (ambos, criterios clínicos de riesgo de lesión hipoxicoisquémica en el feto), fue significativamente más frecuente en el grupo de casos. Se produjeron un total de 15 muertes perinatales, siendo más frecuente en los casos (14 en el grupo de PE grave y una en el grupo control, $p<0,001$). Finalmente, la duración media de la estancia hospitalaria materna fue 6 días superior en los casos, $p<0,001$.

Tabla 13. Análisis comparativo de la distribución de las variables clínicas en el total de gestantes, así como entre los casos de preeclampsia grave (GPEG) y sus controles

	Total N=705	GPEG N=235	Controles N=470	p
Variables maternas				
Edad materna media $\pm$ DT	33,62 $\pm$ 5,88	33,50 $\pm$ 6,32	33,69 $\pm$ 5,65	0,78
Nulíparas n, %	341 (48,3%)	112 (47,7%)	229 (48,7%)	0,67
Variables referentes al parto				
Cesárea electiva n, %	113 (16%)	95 (40,4%)	18 (3,8%)	<0,001
Cesáreas totales n, %	239 (33,9%)	141 (60%)	98 (20,9%)	<0,001
Días de ingreso materno, media $\pm$ DT	5,64 $\pm$ 4,7	9,73 $\pm$ 6,09	3,58 $\pm$ 1,39	<0,001
Mortalidad materna	0	0	0	
Variables perinatales				
Edad gestacional al parto (semanas), media $\pm$ DT	37,41 $\pm$ 3,36	34,77 $\pm$ 3,97	38,74 $\pm$ 1,95	<0,001
Prematuridad, n, %	179 (25,8%)	137 (58,3%)	45 (9,6%)	<0,001
Sexo Varón, n, %	359 (50,9%)	108 (46%)	251 (53,4%)	0,62
Peso al nacimiento, media $\pm$ DT	2.879 $\pm$ 833	2.218 $\pm$ 905	3.210 $\pm$ 552	<0,001
pH al nacimiento, media $\pm$ DT	7,26 $\pm$ 0,08	7,23 $\pm$ 0,09	7,27 $\pm$ 0,08	<0,001
Apgar al 1er minuto, media $\pm$ DT	8,17 $\pm$ 1,72	7,18 $\pm$ 2,31	8,65 $\pm$ 1,13	<0,001
Apgar a los 5 minutos, media $\pm$ DT	9,28 $\pm$ 1,52	8,55 $\pm$ 2,16	9,64 $\pm$ 0,88	<0,001
Morbi-mortalidad perinatal				
pH < 7 al nacimiento n, %	14 (1,9%)	12 (5,1%)	2 (0,4%)	<0,001
Apgar a los 5 minutos < 7 , n, %	27 (3,8%)	22 (9,4%)	5 (1,1%)	<0,001
Mortalidad perinatal n, %	15 (2,1%)	14 (6%)	1 (0,2%)	<0,001

Las variables están expresadas en medias $\pm$ DT y número de pacientes (n) con su porcentaje (%).

La tabla 14 describe la distribución de las variables de estudio complementarias en la valoración y seguimiento de los casos (GPEG) hasta un máximo de 12 semanas posparto. En cuanto a las variables maternas cabe destacar que 24 mujeres (10,2% del total) tenían antecedentes de preeclampsia previa, pero teniendo en cuenta que 112 pacientes de este grupo eran nulíparas, este porcentaje asciende hasta un 19,5% de las pacientes con gestaciones previas. Además, un 18,3% eran hipertensas crónicas. Una de cada cinco pacientes era obesa (IMC>30) y el 12,3% de las gestaciones fueron secundarias a FIV. Dentro de las variables obstétricas: un 38,7% de las pacientes presentaron preeclampsia de inicio precoz, antes de las 34 semanas de gestación, siendo la media de edad gestacional al diagnóstico de 34 semanas. Un 22,6% fueron diagnosticadas en el posparto. Considerando el global de pacientes, dos de cada tres recibieron tratamiento con sulfato de magnesio. En cuanto a las complicaciones de la PE, la complicación más frecuente fue el fracaso renal agudo (21,7%), seguido del síndrome HELLP (9,4%) y la eclampsia (3,8%). Sólo hubo un caso de abruptio placentae entre las GPEG. Dentro de las variables perinatales, la incidencia de CIR fue del 23,8% y un 28,7% de los recién nacidos requirieron ingreso en UCI. Finalmente, tras ser dadas de alta del hospital, con una media de prácticamente 10 días de ingreso, la gran mayoría de las pacientes continuaron el tratamiento antihipertensivo con al menos un fármaco. Al alta hospitalaria, un 3,8% de los casos persistían con FRA, de los cuales, en un 66,6% se restauró la función renal a su situación basal en un periodo de 3 meses. Tras el alta hospitalaria, se perdió el seguimiento del 11,7% del total de casos.

Tabla 14. Descripción de las variables clínicas en los casos de preeclampsia grave

Variables de estudio en las GPEG N= 235	
Variables maternas	
AP HTA crónica, n, %	43 (18,3%)
AP Preeclampsia, n, %	24 (10,2%)
AP Diabetes Mellitus, n, %	6 (2,6%)
AP Hipotiroidismo crónico, n, %	24 (10,2%)
IMC> 30 Kg/m ²	53 (22,6%)
Origen, n, %	
Europa	140 (59,6%)
África	13 (5,5%)
Latinoamérica	78 (33,2%)
Otros	4 (1,7%)
FIV, n, %	29 (12,3%)

(Tabla 14, continuación)

Variables de estudio en las GPEG N= 235	
Variables obstétricas	
Hipotiroidismo gestacional, n, %	25 (10,6%)
Diabetes gestacional, n, %	20 (8,5%)
EG al diagnóstico de PE (semanas), media $\pm$ DT	34,40 $\pm$ 4,46
Inicio precoz de la PEG (EG<34 semanas) n, %	91 (38,7%)
Preeclampsia puerperal	53 (22,6%)
Sulfato de magnesio, n, %	158 (67,2%)
Maduración pulmonar con corticoterapia, n, %	105 (44,7%)
Abruptio placentae	1 (0,4%)
Variables referentes a la severidad de la PE	
Tensión arterial sistólica máxima (mmHg), , media $\pm$ DT	180 $\pm$ 16
Tensión arterial diastólica máxima (mmHg), , media $\pm$ DT	104 $\pm$ 12
Síndrome HELLP, n, %	22 (9,4%)
Eclampsia, n, %	9 (3,8%)
Insuficiencia renal (Creatinina plasmática > 1,1 mg/dl), n, %	51 (21,7%)
Oliguria (<500 ml/día), n, %	17 (7,2%)
Hematoma hepático, n, %	2 (0,85%)
Necesidad de transfusión de concentrados de hematíes, n, %	21 (8,9%)
Variables perinatales	
Crecimiento intrauterino restringido (CIR), n, %	56 (23,8%)
Ingreso recién nacido, n, %	67 (28,5%)
Variables posparto	
HTA al alta, n, %	227 (96,6%)
Número de fármacos antihipertensivos al alta, n, %	
Ningún fármaco antihipertensivo	8 (3,4%)
1 fármaco antihipertensivo	97 (41,3%)
2 fármacos antihipertensivos	109 (46,4%)
3 o más fármacos antihipertensivos	21 (8,9%)
Insuficiencia renal al alta hospitalaria, n, %	9 (3,8%)
Persistencia de la insuficiencia renal a las 12 semanas, n, %	3/9 (33,3%)
Proteinuria al alta hospitalaria, n, %	167 (71,1%)
Pérdida de seguimiento tras el alta hospitalaria, n, %	27 (11,5%)

(Tabla 14, continuación)

Variables de estudio en las GPEG N= 235	
Hallazgos de laboratorio en el diagnóstico, alta del hospital y alta de la consulta de puerperio	
Creatinina plasmática al diagnóstico de PE (mg/dl), media $\pm$ DT	0,87 $\pm$ 0,55
Creatinina plasmática al alta (mg/dl), media $\pm$ DT	0,67 $\pm$ 0,25
Creatinina plasmática a las 12 semanas, media $\pm$ DT	0,68 $\pm$ 0,19
Aclaramiento de creatinina (Ccr) en orina de 24 horas al diagnóstico de PE, media $\pm$ DT	113,34 $\pm$ 41,84
Ccr en orina de 24 horas al alta (ml/min), media $\pm$ DT	123,76 $\pm$ 33,63
Ccr en orina de 24 horas a las 12 semanas (ml/min), media $\pm$ DT	116,75 $\pm$ 29,23
Proteinuria al diagnóstico de PE (gramos/24 horas), media $\pm$ DT	2,78 $\pm$ 2,89
Proteinuria al alta (gramos/día), media $\pm$ DT	0,96 $\pm$ 1,05
Proteinuria a las 12 semanas (gramos/24 horas), media $\pm$ DT	0,14 $\pm$ 0,26
Ácido úrico al diagnóstico de PE (mg/dl), media $\pm$ DT	6,67 $\pm$ 1,73
Ácido úrico al alta (mg/dl), media $\pm$ DT	5,71 $\pm$ 1,45
GPT al diagnóstico de PE (UI/L), media $\pm$ DT	61,97 $\pm$ 116,03
GPT al alta (UI/L), media $\pm$ DT	29,12 $\pm$ 24,21
Plaquetas al diagnóstico/ μ l de PE, media $\pm$ DT	167485 $\pm$ 72230
Plaquetas al alta/ μ l, media $\pm$ DT	287536 $\pm$ 100015
LDH máxima (UI/L), media $\pm$ DT	344 $\pm$ 300
Hb al parto (UI/L), media $\pm$ DT	10,76 $\pm$ 1,74

Las variables están expresadas mediante media $\pm$ DT y número de pacientes (n) con sus porcentajes (%)

La tabla 15 representa el análisis comparativo de los valores analíticos maternos, hematológicos y bioquímicos, en el momento del diagnóstico, al alta hospitalaria y a las 12 semanas tras el parto en las GPEG. En el momento del diagnóstico, la media de la proteinuria, ácido úrico y transaminasas fue muy superior a la normalidad, mientras la media de plaquetas estaba ligeramente disminuida. Al comparar las variables, se encontraron cambios estadísticamente significativos, en los distintos tiempos de estudio, en todas ellas, a excepción del aclaramiento de creatinina.

Tabla 15. Evolución temporal de los parámetros analíticos en los casos de preeclampsia grave en el momento del diagnóstico, al alta hospitalaria y a las 12 semanas del parto

	Diagnóstico	Alta hospital	<i>p</i>	12 semanas posparto	<i>p</i>
Creatinina plasmática (mg/dl), media ± DT	0,87±0,55	0,67±0,25	*	0,68±0,19	‡
Aclaramiento de Cr en orina de 24 horas (ml/min), media ± DT	113,14±41,96	117,37±33,85		113,03±31,44	®
Proteinuria al diagnóstico de PE (g/24 horas), media ± DT	2,82±2,92	0,97±1,057	*	0,14±0,26	‡
Ácido úrico al diagnóstico de PE (mg/dL), media ± DT	7,24±1,76	5,71± 1,45	*		¥
GPT al diagnóstico de PE (UI/L), media ± DT	61,96±116,03	29,12±24,22	*		¥
Plaquetas/μl al diagnóstico de PE, media ± DT	167485±72230	287536±100015	*		¥
LDH periparto (UI/L), media ± DT	344,97±300,83	240,12±64,61	*		¥

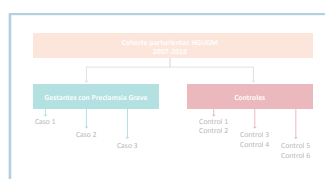
* $p < 0,001$ entre el diagnóstico y alta

‡ $p < 0,001$ entre el diagnóstico y las 12 semanas posparto

® no significativa. Sólo se dispone en 69 pacientes

¥ No se dispone de valor a las 12 semanas posparto

7.2. Resultados del estudio ecológico, observacional y descriptivo de los casos



Estudio de casos y controles anidados en una cohorte



Estudio ecológico en GPEG



Estudio analítico de correlación con FRA en GPEG

Figura 5. Tipos de estudios incluidos en este Proyecto de de Tesis Doctoral (a modo de guía se resalta el estudio que se va a explicar)

En este estudio, la cohorte de base hospitalaria está configurada por 76.828 pacientes cuyos partos fueron atendidos en la Maternidad del HGUGM durante los años 2007 a 2018. La figura 11 describe la distribución de los partos por año de estudio.

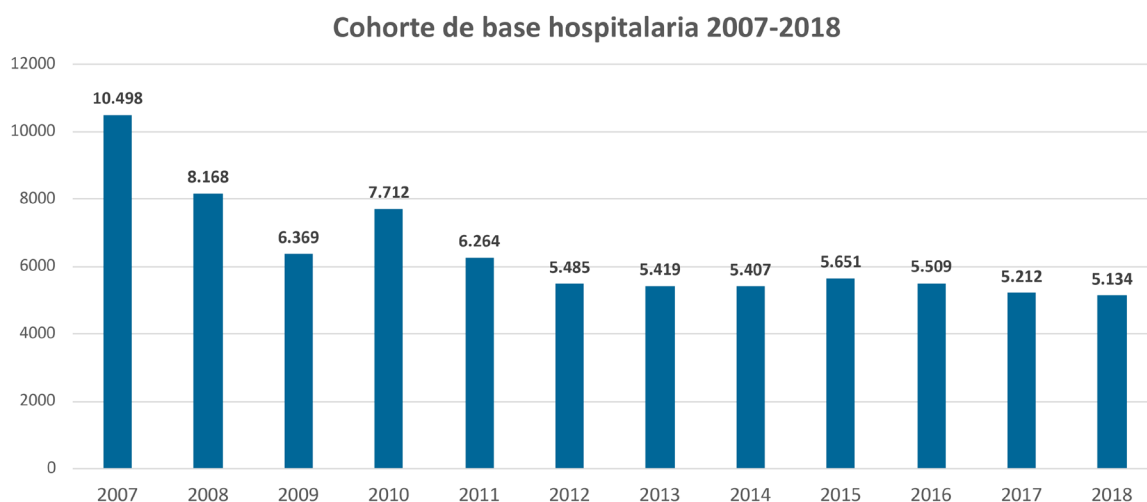


Figura 11. Distribución del número de partos por año de estudio

La figura 12 describe la distribución del total del GPEG con parte de interconsulta (PIC) al servicio de Nefrología, en función de los años de estudio. Se observa un aumento progresivo del número de casos, que se acentúa a partir del 2015 con especial intensidad en el último año de estudio.

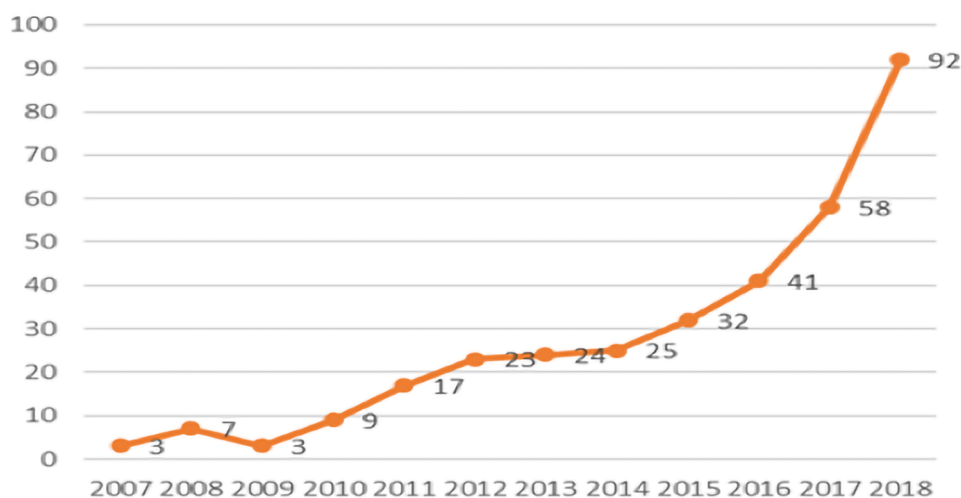


Figura 12. Distribución del total de GPEG y con interconsulta a Nefrología por año de estudio

Con el objeto de resaltar la relevancia de este dato y darle contexto en el conjunto de nuestra cohorte, se calculó el porcentaje anual de pacientes con PEG y PIC a Nefrología, en relación al número de partos atendidos durante el periodo de estudio, confirmándose el hecho anterior. Estos resultados se recogen en la figura 13.

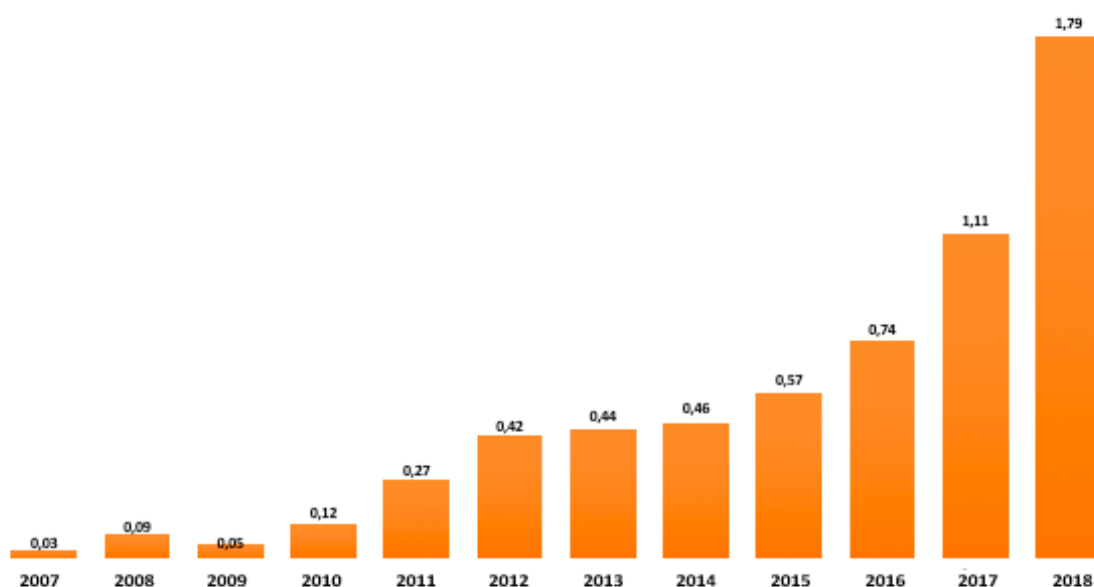


Figura 13. Incidencia porcentual de preeclampsias graves con interconsulta a Nefrología en relación al número de partos y por año de estudio

Se observa cómo la incidencia porcentual anual de PEG por cada 10.000 partos/año, ha aumentado paulatinamente a lo largo de todos los años de estudio, siendo en 2018 de 179,2/10.000 partos/año.

En cuanto a la estacionalidad de la incidencia de la PEG, la figura 14 describe la distribución, por meses del año, de las GPEG incluidas en el estudio. Destacar un claro predominio de la incidencia en los meses de mayo y junio, seguidos del mes de octubre.

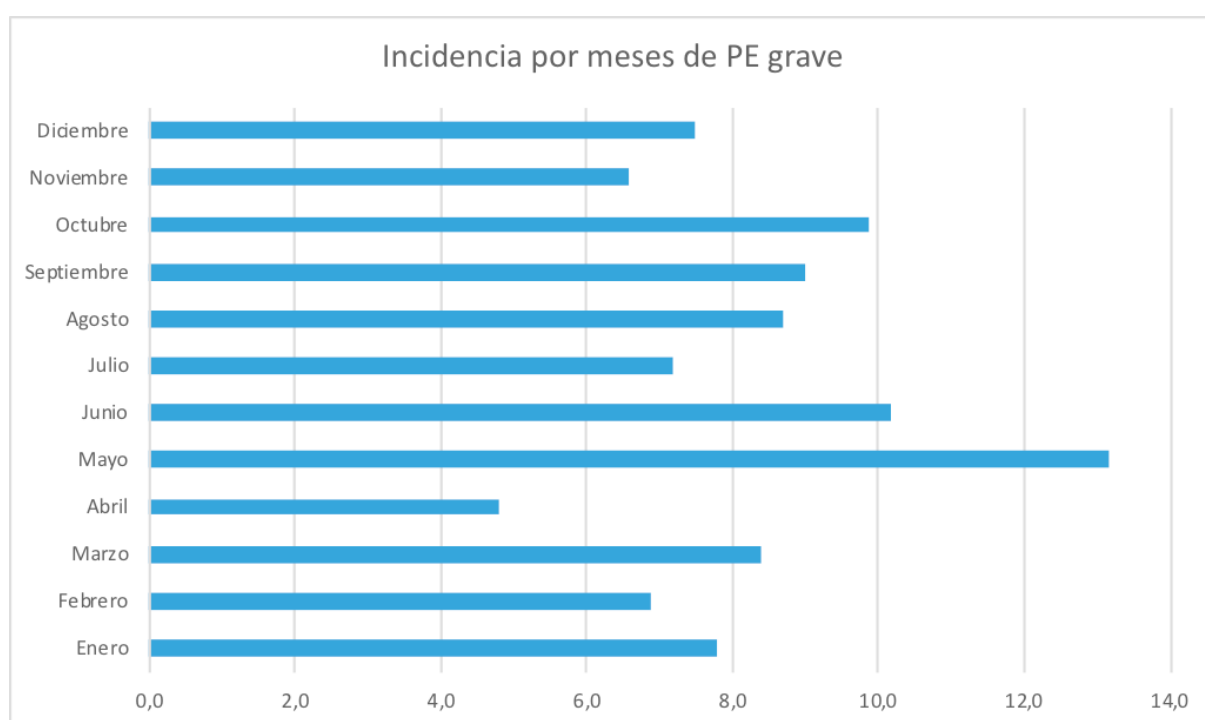


Figura 14. Incidencia porcentual de preeclampsias graves distribuida por meses del año

La figura 15 describe el diagrama de flujo de las pacientes analizadas en este segundo estudio, incluyendo criterios de inclusión y exclusión. En este caso, la población diana supuso el 0,44% de la población total. En un 18,6% de las pacientes de la población diana, la valoración por Nefrología, se realizó tras el alta hospitalaria, en la consulta de puerperio de riesgo.

A diferencia de lo que se hizo en el estudio de casos y controles, en este estudio se incluyeron las gestaciones múltiples y también las PEG con PIC a Nefrología de los años 2007 al 2009, obteniéndose un total de 303 casos (GPEG), que representan el 90,4% de la población diana. En cuanto a las causas de exclusión y al igual que ocurría en el primer estudio de esta Memoria de Tesis, la preeclampsia leve fue la causa más frecuente (21/31).

Estudio de casos en una cohorte de base hospitalaria con periodo de estudio (enero 2007-diciembre 2018)

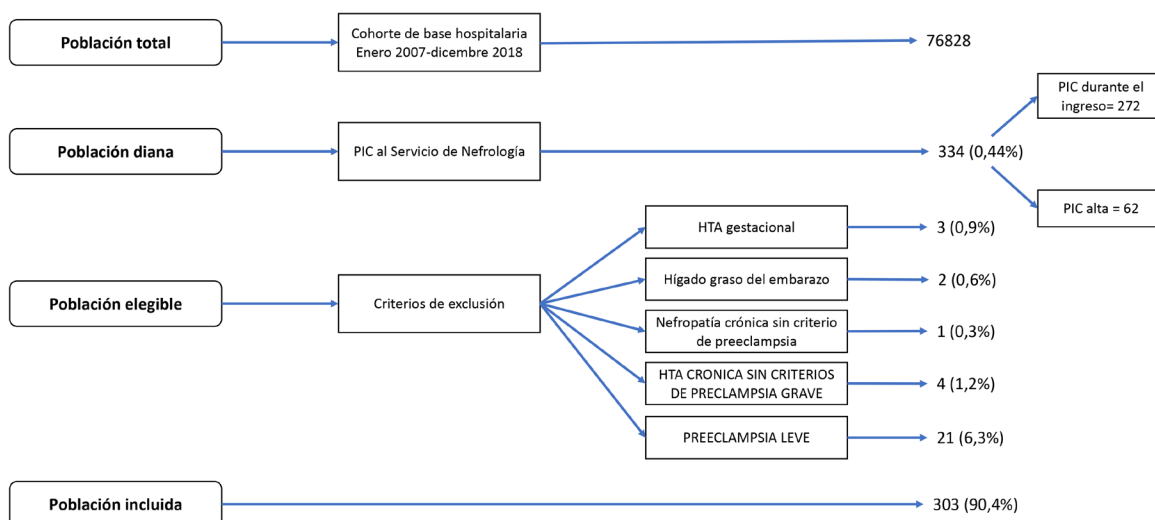


Figura 15. Diagrama de flujo del estudio descriptivo de casos

PEG: preeclampsia grave. PIC: parte de interconsulta. HTA: hipertensión arterial.

Las tablas 16 a 22, que se adjuntan en el Anexo 1, incluyen la estadística descriptiva de las variables maternas y perinatales estudiadas, agrupadas según las categorías recogidas en material y métodos, de las GPEG incluidas en el estudio (n=303) y de sus recién nacidos (n=351). Existe un protocolo de colores, previamente explicado en el material y métodos de esta memoria, para diferenciar las diferentes categorías de las variables estudiadas. Por ejemplo, se representan en diferentes gamas de azul las variables pregestacionales.

En el anexo 1, también se adjunta la tabla 23, en la que se describen, de forma pormenorizada, los resultados de las variables analizadas en el total de pacientes reclutadas en el estudio, incluyendo aquellas que no cumplían criterios de PEG (población diana, n=334) y en sus recién nacidos (n=392).

En la categoría de **variables pregestacionales**, recogidas en la tabla 16 del Anexo 1, destacamos la media de edad materna, 34 años, con un 41% de mujeres extranjeras, 71% de ellas, latinoamericanas. Algunas de estas variables pregestacionales son conocidos factores de riesgo de preeclampsia (40,41). Así, se encuentra que más del 50% de los casos son nulíparas, alrededor de un 22% obesas (IMC>30 Kg/m²), un 20% mayores de 40 años y más del 16% presentan una HTA crónica (incluyendo las 6 pacientes que se diagnostican en el primer

trimestre de gestación). En el conjunto de casos, el 8,6% tienen antecedentes de PE previa, sin embargo, teniendo en cuenta que hay 153 casos de nulíparas y por consiguiente sin posibilidad de haberla presentado, el porcentaje real de pacientes con PE previa asciende a un 17,33%. El 7,3% tenían antecedentes familiares de PE. La figura 16 muestra los factores de riesgo de preeclampsia analizados en nuestro estudio y el porcentaje de pacientes incluidas en cada uno de ellos.

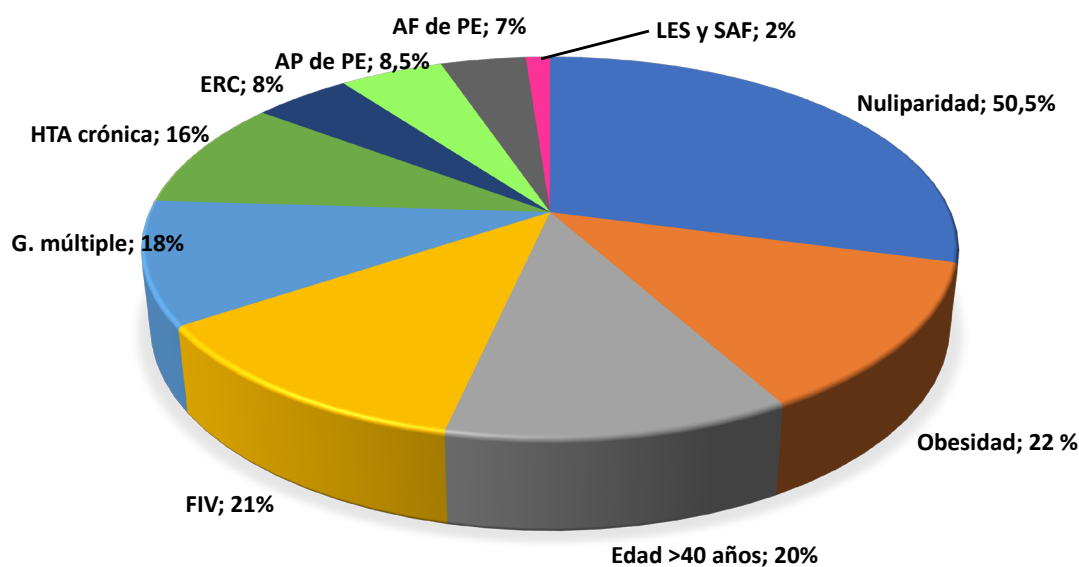


Figura 16. Porcentaje de pacientes en función de los factores de riesgo estudiados en nuestra serie de gestantes con preeclampsia grave (n=303)

FIV: fecundación in vitro. G: gestación. HTA: hipertensión arterial. ERC: enfermedad renal crónica. AP: antecedente personal. PE: preeclampsia. AF: antecedente familiar. LES: lupus eritematoso sistémico. SAF: Síndrome antifosfolípido.

En cuanto a la categoría de **variables gestacionales**, recogidas en la tabla 17 del Anexo 1, destacar que alrededor del 21% de los casos habían sido sometidas a técnicas de fecundación in vitro y que un 18% presentaban una gestación múltiple. Ambas variables son también factores de riesgo conocidos de PE, tal como se muestra en la figura 16.

En cuanto a la categoría de **variables que hacen referencia al momento del diagnóstico de PEG**, recogidas en la tabla 18 del Anexo 1, resaltar que en un 40% de las pacientes, la PEG se diagnosticó antes de la semana 34 de gestación, es decir, se trataba de una preeclampsia precoz, el 22,4% de ellas, por debajo de la 28ª semana de gestación. Finalmente, en un 22% de los casos, la PEG se diagnosticó en el puerperio.

Dentro de esta categoría, se incluyen algunas variables clínicas de relevancia que serán posteriormente expuestas dentro del epígrafe de complicaciones maternas y entre las que destacan por orden de frecuencia el FRA, el síndrome HELLP y la eclampsia.

En la tabla 19 del Anexo 1, se recoge la estadística descriptiva de las **variables intraparto y posparto inmediato**: La media de edad gestacional en el momento del parto fue de 34 semanas. El 85,8% estaban hipertensas en ese momento. Se realizó una cesárea en el 64,7% de las pacientes.

En la tabla 20 del Anexo 1, se recoge la estadística descriptiva de las **variables perinatales en las pacientes con PEG**: Dentro de esta categoría de variables, resaltar que el 20,2% de los RN (N=351) presentaban crecimiento intrauterino retardado (CIR). En el 48,2% de los casos, se precisó maduración pulmonar fetal con esteroides. El valor medio del test de Apgar a los 5 minutos de vida fue de 8,44 y del pH del cordón umbilical al nacimiento 7,24.

En cuanto a las **variables en el momento del alta hospitalaria** recogidas en la tabla 21 del Anexo 1, destacar que el 95% de las GPEG continuaban hipertensas en el momento de ser dadas de alta del hospital, un 52% de ellas, con necesidad de 2 o más fármacos antihipertensivos. El 72% continuaban con proteinuria, siendo la proteinuria media al alta de 1 g/día.

Finalmente, en la tabla 22 del Anexo 1, se describe la estadística descriptiva de las **variables al alta de la consulta de puerperio de riesgo**: Del total de pacientes, sólo el 9,2% fueron perdidas de seguimiento. En las restantes pacientes, con un seguimiento máximo de 12 semanas posparto, 72 (23,8%) pacientes continuaban hipertensas (49 de ellas eran hipertensas crónicas). Por consiguiente, hay un 9% de pacientes con PEG que sin tener antecedentes conocidos de HTA crónica, quedan hipertensas tras 12 semanas de seguimiento posparto; Un total de 31 (11%) pacientes continuaban con proteinuria (índice proteína/cr mayor de 0,3 mg/mg), de las que 12, ya la presentaban antes de la gestación. Es decir, hay un 6,5% de pacientes que no tenían proteinuria pregestacional y que quedan con proteinuria tras 12 semanas de seguimiento posparto. Finalmente, 7 (2,3%) pacientes continuaban con insuficiencia renal, de las cuales 2 tenían IRC previa. Después de 12 semanas posparto, 72 pacientes precisaron ser derivadas a consulta de Nefrología por persistir con hipertensión, proteinuria o insuficiencia renal.

En relación con las **variables secundarias que hacen referencia a las complicaciones maternas**, lo primero a resaltar es que durante los años de estudio no se registró ningún caso de muerte materna entre las GPEG.

La figura 17 describe los diferentes eventos de morbilidad materna, siendo las complicaciones más frecuentes las nefrológicas, seguidas de las complicaciones hematológicas y hepáticas.

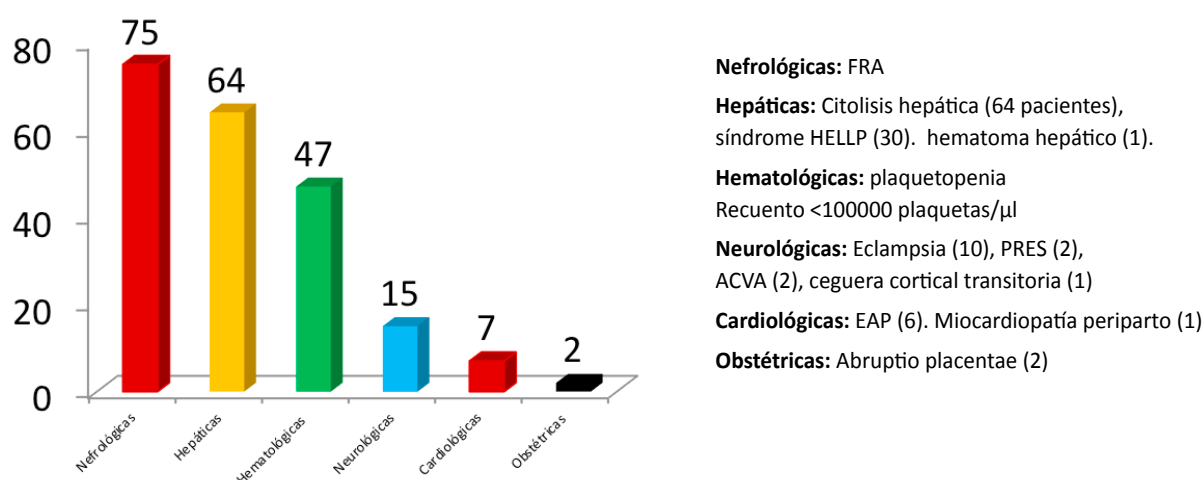


Figura 17. Número de complicaciones maternas en GPEG (n=303)

Entre las complicaciones nefrológicas, destacar el FRA que aconteció en 75 (24,8%) pacientes, de las cuales, en el 34,66% cursó con oliguria. La media de la creatinina sérica de las pacientes con FRA fue de $1,53 \pm 0,73$ mg/dl y la de urea de $58,39 \pm 25,83$ mg/dl. En un 32% de los casos el FRA se produjo sobre una ERC y en un 5,33% (4 pacientes), sobre una insuficiencia renal crónica. En un 25,33% (19 pacientes) el FRA se produjo en el contexto de un síndrome HELLP y en tres casos en el contexto de un síndrome hemolítico urémico secundario al embarazo. En 21(28%) de las pacientes que desarrollaron FRA se precisó la transfusión de concentrados de hematíes, 12 eran pacientes con síndrome HELLP y tres, con síndrome hemolítico urémico secundario al embarazo. Tan sólo una paciente precisó diálisis de forma transitoria hasta recuperar la función renal.

Al alta de la consulta de puerperio patológico, tras 12 semanas de seguimiento posparto, 7 (2,3%) pacientes continuaban con el deterioro de la función renal, con una media de creatinina plasmática de $1,33 \pm 0,40$ mg/dl. Dos de ellas, eran pacientes con insuficiencia renal crónica previa que no habían recuperado su función renal basal y tres eran pacientes con ERC, sin insuficiencia renal previa. En las dos pacientes restantes, no existía antecedente nefrológico previo.

Una descripción más detallada de las características de las pacientes que desarrollaron un FRA y de los factores asociados con esta entidad, se recoge en el tercer estudio de esta Memoria de Tesis, cuyos resultados se exponen más adelante.

Respecto a las complicaciones hepáticas, 63 pacientes (20,79%) presentaron elevación de las transaminasas por encima del doble de su valor normal. En 30 de estas pacientes, esta complicación aconteció en el contexto de un síndrome HELLP.

La complicación hematológica más frecuente fue la plaquetopenia, considerando como tal un recuento inferior a 100.000 plaquetas/ μ l, presente en el 15,51% de las pacientes.

El 4,95% presentaron una complicación neurológica, siendo la más frecuente la eclampsia. Dos pacientes presentaron una encefalopatía posterior reversible y una paciente una ceguera cortical transitoria. Se produjeron dos ACVA, ambos de origen hemorrágico.

Finalmente, entre las complicaciones cardiológicas, se produjeron 6 casos de EAP y un caso de disfunción ventricular severa en el contexto de una miocardiopatía periparto.

Las tablas 19 y 20 del Anexo 1 recogen las **variables secundarias que hacen referencia a la morbilidad perinatal**: se encuentra una mortalidad perinatal del 5,1% en el conjunto de los 351 neonatos. Un 64% fueron prematuros (<37 semanas de gestación) y un 5,3% de los casos con una prematuridad extrema, con menos de 28 semanas de gestación en el momento del parto. La media de edad gestacional al parto fue de 34 semanas.

En 96 casos se precisó ingreso en la UCI neonatal, siendo la causa principal del ingreso, el distrés respiratorio y la asfixia perinatal del recién nacido, la mayor parte de ellos en el contexto de prematuridad y/o CIR. Se precisó intubación orotraqueal en 10 (2,8%) de los 351 neonatos. Un 4,27% del total de los neonatos fueron diagnosticados de cardiopatía congénita, siendo el foramen oval permeable la más frecuente.

En la figura 18 se recogen las principales complicaciones perinatales analizadas en los hijos de las GPEG de nuestra serie. Los datos están expresados en números absolutos.

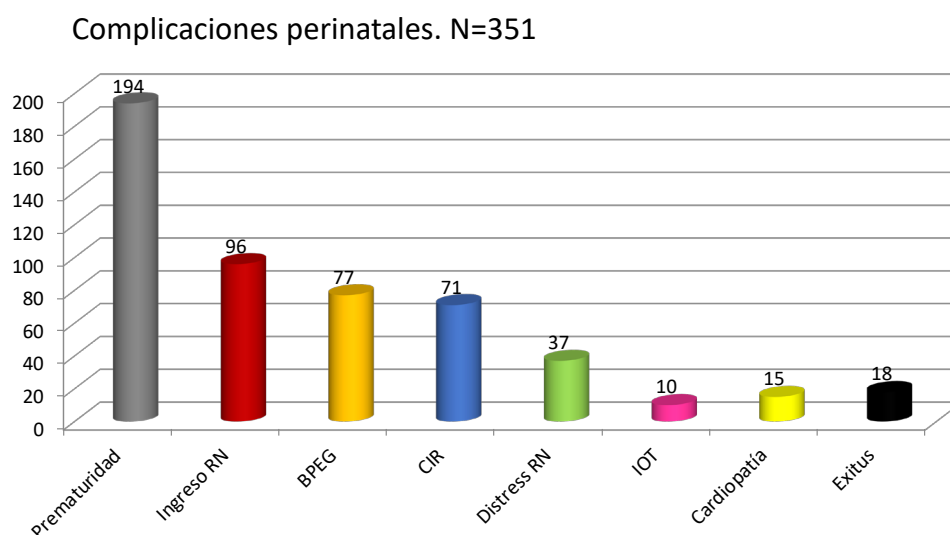
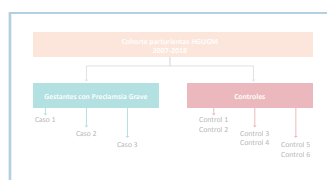


Figura 18. Número de complicaciones perinatales en GPEG (n=351 niños)

RN: recién nacido. BPEG: Bajo peso para la edad gestacional. CIR: crecimiento intrauterino retardado. IOT: intubación orotraqueal.

7.3 Resultados del estudio analítico de correlación de variables maternoperinatales con el fracaso renal agudo (FRA), en gestantes con preeclampsia grave (GPEG)



Estudio de casos y controles anidados en una cohorte



Estudio ecológico en GPEG



Estudio analítico de correlación con FRA en GPEG

Figura 5. Tipos de estudios incluidos en este Proyecto de de Tesis Doctoral (a modo de guía se resalta el estudio que se va a explicar)

De todas las complicaciones maternas, se ha seleccionado el FRA para identificar el perfil de riesgo de morbilidad de las GPEG. Para ello, se ha realizado un análisis comparativo de las variables de estudio en función de que la paciente haya desarrollado FRA o no, seguido de un análisis uni y multivariado de regresión logística basado en las variables maternoperinatales previamente descritas.

Las tablas 24 a 30 resumen la estadística descriptiva de las variables de estudio en el total de GPEG (n=303), en las pacientes que desarrollan FRA (n=75) y en las que no lo hacen, NO FRA (n=228). También se recoge un análisis comparativo de las distintas variables entre ambos grupos FRA vs NO FRA.

A continuación, la tabla 24 resume la estadística descriptiva de las **variables pregestacionales y su estudio comparativo entre FRA vs NO FRA**. Únicamente se encuentran diferencias significativas, entre los dos grupos, en el antecedente personal de ERC, IRC, en la media de creatinina sérica basal y en la media de proteinuria pregestacional. En relación con la media de edad materna no se objetivan diferencias significativas, siendo ésta un año y medio mayor en el grupo de FRA. En cuanto al origen de las pacientes, el grupo más frecuente entre las extranjeras son las de origen sudamericano, sin que se encuentren diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 24. Análisis comparativo de la distribución de las variables pregestacionales en el total de las pacientes y en los grupos de estudio (FRA vs NO FRA)

Variables	Total N 303		FRA (N=75)			NO FRA (N=228)			p
	N; Media ± D.T	%	N	Media ± D.T	%	N	Media ± D.T	%	
Edad materna	33,94 ± 6.29		35,09 ± 6,99			33,56 ± 6,02			0,068
Origen									0,570
España	179	59,1	45		60	134		58,8	
Latinoamérica	91	29,6	25		33,3	66		28,9	
África	14	4,5	3		4	11		4,8	
Resto de Europa	14	4,5	2		2,7	12		5,3	
Otro	5	1,5	0		0	5		2,2	
AP de HTA	49	16,2	14		18,7	35		15,4	0,499
AP de DM	7	2,3	1		1,3	6		2,6	0,516
AP de hipotiroidismo	30	9,9	7		9,3	23		10,1	0,480
IMC(Kg/m2)	26,23±5,27		26,05 ±5,44			26,29 ± 5,23			0,742
AP de obesidad	66	24,0	15		21,1	51		25	0,510
AP de sobrepeso	153	56,3	37		53,6	116		57,1	0,611
AP enfermedad autoinmune	7	2,3	3		4	4		1,8	0,261
AP de ERC	24	7,9	13		17,3	11		4,8	0,001
AP de IRC	5	1.7	4		5,3	1		0,4	0,004
Cr sérica basal (mg/dl)	0,64±0,20		0,78±0,31			0,60±0,11			<0,001
Proteinuria pregestacional	12	4	7		9,3	5		2,2	0,006
Número de gestaciones	2,01±1,38		1,87±1,31			2,06±1,40			0,290
Nuliparidad	153	50,5	41		54,7	112		49,1	0,405
Antecedentes de Abortos	107	35,3	20		26,7	87		38,2	0,071
Número abortos	0,52±0,87		0,44±0,90			0,54±0,81			0,352
AP de preeclampsia	26	8,6	8		10,7	18		7,9	0,457
AF de HTA	116	38,3	29		39,7	87		39,4	0,957
AF de preeclampsia	22	7,3	3		4	19		8,3	0,210

Obesidad: IMC ≥30 Kg/m² . Sobrepeso IMC ≥25 Kg/m²

Tabla 25. Análisis comparativo de la distribución de las variables gestacionales en el total de las pacientes y en los grupos de estudio (FRA vs no FRA)

Variables	Total N 303		FRA (N=75)			NO FRA (N=228)			p
	N; Media ± D.T	%	N	Media ± D.T	%	N	Media ± D.T	%	
FIV	63	20,8	24		32	39		17,1	0,006
Embarazo múltiple	55	18,2	19		25,3	36		15,8	0,063
HTA antes de la 20 SG	53	17,5	15		20	38		16,7	0,510
HTA gestacional	78	25,7	14		18,7	64		28,1	0,106
DM gestacional	30	9,9	8		10,7	22		9,6	0,798
Hipotiroidismo gestacional	33	10,9	11		14,7	22		9,6	0,480
Proteinuria <20 semanas	12	4	7		9,3	5		2,2	0,006
ITU durante la gestación	97	32,1	25		33,3	72		31,6	0,778
Tratamiento con alfametildopa	59	19,5	15		20	44		19,3	0,894
Tratamiento con antagonistas del Calcio	11	3,6	2		2,7	9		3,9	0,607
Tratamiento con labetalol	40	13,2	18		23,5	22		17	0,758

En relación con las **variables gestacionales** y su estudio comparativo entre FRA vs NO FRA, recogido en la tabla 25, se encuentra un porcentaje significativamente mayor de pacientes con gestación tras FIV y de pacientes con proteinuria por debajo de las 20 semanas de gestación, en el grupo de FRA. Además, hay que destacar la diferencia clínicamente relevante de pacientes con embarazo múltiple en el grupo de FRA. En el resto de variables, no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 26. Análisis comparativo de la distribución de las variables que hacen referencia al momento del diagnóstico de la preeclampsia grave en el total de las pacientes y en los grupos de estudio (FRA vs no FRA)

Variables	Total N 303		FRA (N=75)			NO FRA (N=228)			p
	N; Media ± D.T	%	N	Media ± D.T	%	N	Media ± D.T	%	
TAS mmHg	178,97±16,52		179,04±20,13			178,95±15,20			0,971
TAD mmHg	103,84±11,82		102,52±13,81			104,28±11,09			0,263
SG en el diagnóstico	34,03±4,37		33,31±3,99			34,27±4,46			0,098
SG diagnóstico de PEG									0,010
<28 semanas	25	8,3	6		8	19		8,3	
28-36,6 semanas	175	57,8	54		72	121		53,1	
≥37 semanas	103	34	15		20	88		36,6	
Inicio precoz de PEG	125	41,3	37		49,3	88		38,6	0,101
PE puerperal	66	21,8	11		14,7	55		24,1	0,085
Proteinuria (g/24 horas)	2,8±2,78		3,18±2,92			2,67±2,72			0,170
Creatinina (mg/dl)	0,89±0,53		1,53±0,73			0,68±0,14			<0,001
Urea (mg/dl)	37,88±21,48		58,39±25,83			29,68±12,08			<0,001
Ccr (ml/min)	112,24±42,65		81,64±41,58			127,39±34,37			<0,001
Ácido úrico (mg/dl)	6,80±1,68		8,13±1,54			6,36±1,48			<0,001
Nivel máximo de ácido úrico (mg/dl)	7,37±1,74		8,87±1,74			6,88±1,45			<0,001
GOT (UI/L)	110,28±298,74		220,87±488,14			60,880±126,00			0,010
GPT (UI/L)	68,50±143,03		139,63±244,96			45,10±73,72			0,001
Plaquetas (x10 ³ /μl)	165,25±72,12		138,21±78,15			174,25±67,15			<0,001
LDH (UI/L)	356,81±340,91		534,15±588,81			298,47±166,71			0,001
Hemoglobina (g/dl)	10,66±1,76		9,89±2,05			10,91±1,58			<0,001
Mg (mg/dl)	4,20±2,59		5,28±2,47			3,77±2,52			<0,001
Nivel de C3 (mg/dl)	141,26±39,46		131,59±45,20			145,35±36,15			0,025
Nivel de C4 (mg/dl)	26,34±10,25		24,90±11,15			26,96±9,81			0,156
Nivel de IgG (mg/dl)	810,97±283,01		756,81±291,17			833,81±277,23			0,056
Nivel de IgA (mg/dl)	202,78±77,91		197,15±80,34			205,16±76,99			0,472
Nivel de IgM (mg/dl)	128,06±63,05		119,10±60,21			131,85±64,02			0,157
Antifosfolipido 1º	9	3,4	4		4,4	5		3	0,575
ANA	16	6,7	4		5,6	12		7,1	0,670
antiDNA	4	1,7	1		1,4	3		1,8	0,853

(Tabla 26, continuación)

Variables	Total N 303		FRA (N=75)			NO FRA (N=228)			p
	N; Media ± D.T	%	N	Media ± D.T	%	N	Media ± D.T	%	
Albumina (g/dl)	3,41±0,68			3,21±0,77			3,53±0,60		0,004
Triglicéridos (mg/dl)	194,30±94,80			227,01±95,35			180,80±91,45		<0,001
Colesterol (mg/dl)	247,51±73,28			228,27±64,76			255,25±75,23		0,009
Tratamiento con sulfato de magnesio	208	68,6	62		82,7	146		64	0,003
Tratamiento con labetalol	247	81,5	62		82,7	185		81,1	0,768
Tratamiento con hidralacina	98	32,3			8,9			23,4	0,435
Tratamiento diurético	15	5	8		10,7	7		3,1	0,009
FRA	75	24,8							
Oliguria	32	10,6	26		34,7	6		2,6	<0,001
Síndrome HELLP	31	10,2	19		25,3	12		5,3	<0,001
MAT (incluye síndrome HELLP)	35	11,6	22		29,3	13		5,7	<0,001
Eclampsia	10	3,3	0		0	10		4,4	0,065

En cuanto a las **variables que hacen referencia al momento del diagnóstico de la PEG**, recogidas en la tabla 26, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los niveles medios de GOT, GPT, LDH y magnesio (Mg), superiores en el grupo de FRA vs NO FRA. De igual forma, se encuentran diferencias significativas en la media de creatinina sérica, urea y ácido úrico. Las medias de hemoglobina, plaquetas y albúmina son significativamente más bajas en el grupo de FRA, así como los niveles plasmáticos de C3. Existe un porcentaje significativamente mayor de pacientes con síndrome HELLP, pacientes tratadas con diuréticos y con sulfato de magnesio, en el grupo de FRA vs NO FRA. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con diagnóstico de PEG de inicio precoz o con PEG puerperal.

Tabla 27. Análisis comparativo de la distribución de las variables intraparto y posparto inmediato en el total de las pacientes y en los grupos de estudio (FRA vs no FRA)

Variables	Total N 303		FRA (N=75)			NO FRA (N=228)			p
	N; Media ± D.T	%	N	Media ± D.T	%	N	Media ± D.T	%	
SG parto	34,46±3,86		33,80±3,60			34,68±3,92			0,089
SG en el momento parto									0,008
<28 semanas	16	5,3	4		5,3	12		5,3	
28-36,6 semanas	178	58,7	55		73,3	123		53,9	
≥37 semanas	109	36	16		21,3	93		40,8	
Forma de inicio parto:									0,077
Esponáneo	25	8,3	3		4	22		9,6	
Inducido	135	44,6	29		38,7	106		46,5	
Cesárea electiva	143	47,2	43		57,3	100		43,9	
Finalización del parto:									<0,001
Vaginal	107	35,3	13		17,3	94		41,2	
Cesárea	196	64,7	62		82,7	134		58,8	
HTA parto	260	85,8	65		86,7	195		85,5	0,806
Transfusión	30	9,9	21		6,9	9		3	<0,001
Labetalol posparto	292	96,4	72		96	220		96,5	0,844
Hidralazina posparto	147	48,5	42		56	105		46,3	0,143
Enalapril posparto	275	90,8	60		80	215		94,3	<0,001
ARA2 posparto	17	5,6	6		8,1	11		4,8	0,291
Antagonistas del calcio posparto	202	66,7	42		66	160		70,2	0,031
Furosemida posparto	102	33,7	33		44	69		30,3	0,082

Respecto al grupo de **variables intraparto y posparto inmediato**, recogidas en la tabla 27, se encuentra un porcentaje significativamente mayor de pacientes a las que se les ha practicado una cesárea o que han precisado una transfusión en el grupo de FRA vs NO FRA. En cuanto a la semana de gestación en el momento del parto, se observa un mayor porcentaje de parto prematuro (< de 37 semanas de gestación) en el grupo de pacientes con FRA. También existen diferencias significativas en el tipo de tratamiento antihipertensivo utilizado en el posparto inmediato, con menor porcentaje de pacientes tratadas con enalapril y mayor porcentaje de pacientes tratadas con antagonistas del calcio en el grupo de FRA. En el resto de variables no se hallan diferencias significativas.

Tabla 28. Análisis comparativo de la distribución de las variables perinatales en el total de las pacientes y en los grupos de estudio (FRA vs no FRA)

Variables	Total N 303/351*		FRA (N=75)			NO FRA (N=228)			p
	N; Media ± D.T	%	N	Media ± D.T	%	N	Media ± D.T	%	
SG al nacimiento	34,46±3,86		33,80±3,60			34,68±3,92			0,089
Maduración pulmonar	146	48,2	45		60	101		44,3	0,018
CIR	71	20,2*	14		18,7	57		25	0,261
BPEG 1º RN (No CIR)	62	17,7*	8		10,8	54		23,9	0,036
Sexo 1º RN									
Varón	138	45,5	31		41,3	107		46,9	0,399
Mujer	165	54,5	44		58,7	121		53,1	
Sexo 2º RN									
Varón	20	41,7	7		41,2	13		41,9	0,959
Mujer	28	58,3	10		58,8	18		58,1	
Peso 1º RN (gramos)	2.128,24±864,29		2.023,81±851,33			2.162,59±867,61			0,228
Peso 2º RN (gramos)	1.919,86±504,70		17	2.052,22±433,28		31	1.845,41±532,71		0,167
Valor del test de Apgar 1º minuto	7,52±1,76		6,96±1,82			7,73±1,67			0,002
Valor del test de Apgar 1º minuto 2º RN	7,94±1,23		17	7,72±1,36		31	8,06±1,16		0,355
Valor del test de Apgar 5 minutos 1º RN	8,44±1,70		8,5±1,43			9,02±1,18			0,006
Valor del test de Apgar 5 minutos 2º RN	9,16±0,86		17	9,11±0,90		31	9,19±0,85		0,768
pH cordón 1º RN	7,24±0,09		7,23±0,11			7,25±0,08			0,310
pH cordón 2º RN	7,29±0,08		17	7,28±0,11		31	7,29±0,07		0,513
Exitus perinatal	18	5,1*	2		2,7	16		7	0,165
Ingreso en UCI Neonatos	96	27,4*	32		42,7	64		28,1	0,018
Causa de ingreso									
Cardiopatía**	15	15,6	3		9,4	12		18,8	0,20
Distrés**	37	38,5	16		50,0	21		32,8	
IOT**	10	10,4	5		15,6	5		7,8	
Prematuridad**	13	13,5	4		12,5	9		14,1	
CIR**	21	21,9	4		12,5	17		26,6	

*porcentaje realizado en base a 351 recién nacidos. ** porcentaje realizado en base a 96 ingresos.

En el conjunto de **variables perinatales**, recogidas en la tabla 28, se encuentra un porcentaje significativamente mayor de maduración pulmonar fetal con esteroides y de necesidad de ingreso del RN en UCI, en el grupo de FRA. Los valores medios del test de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida son significativamente menores en el grupo de FRA vs NO FRA. En cuanto al porcentaje de CIR, no se encuentran diferencias entre ambos grupos. Por el contrario, el porcentaje de BPEG es mayor en el grupo de NO FRA. En el resto de variables, incluidas el peso del RN y el pH del cordón umbilical, no se encuentran diferencias significativas.

Tabla 29. Análisis comparativo de la distribución de las variables al alta hospitalaria en el total de las pacientes y en los grupos de estudio (FRA vs no FRA)

Variables	Total N=303		FRA (N=75)			NO FRA (N=228)			p
	N; Media ± D.T	%	N	Media ± D.T	%	N	Media ± D.T	%	
HTA	288	95	65		86,7	223		97,8	<0,001
Número de antiHTA									0,002
0	16	5,3	10		13,3	6		2,6	
1	130	43,9	35		46,7	95		41,7	
2	132	43,6	25		33,3	107		46,9	
≥3	25	8,3	5		6,7	20		8,8	
Proteinuria	219	72,3	53		71,6	166		75,1	0,552
Insuficiencia renal	13	4,3	13		17,3	0		0	<0,001
Creatinina (mg/dl)	0,68±0,26			0,88±0,42			0,62±0,12		<0,001
Urea (mg/dl)	33,15±13,59			41,18±18,73			29,90±9,07		<0,001
Ccr (ml/min)	123,49±34,58			104,35±37,38			130,71±30,61		<0,001
Ácido úrico (mg/dl)	5,73±1,44			6,21±1,72			5,58±1,30		0,005
Proteinuria (g/24 horas)	1,04±1,17			1,36±1,51			0,93±1,02		0,026
GOT (UI/L)	31,87±23,60			36,22±27,54			29,95±21,46		0,075
GPT (UI/L)	30,17±25,08			39,56±36,01			27,08±19,38		0,005
Plaquetas al alta (x10 ³ /μl)	288,45±101,82			294,00±115,21			286,02±97,18		0,574
LDH (UI/L)	245,75±82,36			268,36±122,88			238,28±62,17		0,045
Hemoglobina (g/dl)	11,22±1,45			10,87±1,48			11,33±1,43		0,016

En relación con las **variables al alta del hospital**, recogidas en la tabla 29, se encuentra un menor porcentaje de pacientes hipertensas en el momento del alta hospitalaria en el grupo de FRA vs NO FRA, con diferencias estadísticamente significativas en el número de antihipertensivos al alta. No existen diferencias en el porcentaje de pacientes que presentan proteinuria al alta, aunque la media de proteinuria al alta es significativamente mayor en el grupo con FRA. También existen diferencias significativas en los valores medios de GPT, ácido úrico, LDH y hemoglobina al alta, en el grupo de pacientes con FRA.

Tabla 30. Análisis comparativo de la distribución de las variables al alta de la consulta de puerperio de riesgo en el total de las pacientes y en los grupos de estudio (FRA vs no FRA)

Variables	Total N 303		FRA (N=75)			NO FRA (N=228)			p
	N; Media $\pm$ D.T	%	N	Media $\pm$ D.T	%	N	Media $\pm$ D.T	%	
Proteinuria (mg/mg)	0,19 $\pm$ 0,47			0,38 $\pm$ 0,88			0,13 $\pm$ 0,21		0,032
Creatinina sérica (mg/dl)	0,69 $\pm$ 0,21			0,85 $\pm$ 0,35			0,65 $\pm$ 0,11		<0,001
Ccr (ml/min)	115,17 $\pm$ 29,8			99,61 $\pm$ 27,57			121,68 $\pm$ 28,37		<0,001
HTA persistente	72	23,8	18		24,3	54		25,8	0,797
Proteinuria persistente	31	11,1	15		21,4	16		7,6	0,001
Insuficiencia renal	7	2,3	7		9,9	0		0	<0,001
Evolución final									
Remisión a MAP	203	67	48		64	155		68	0,341
Remisión a Nefro	72	23,8	22		29,3	50		21,9	
Pérdida de seguimiento	28	9,2	5		6,7	23		10,1	

Finalmente, en el conjunto de **variables al alta de la consulta de puerperio de riesgo**, recogidas en la tabla 30, destacar en primer lugar que el mayor porcentaje de pacientes con pérdida de seguimiento se situaron en el grupo de NO FRA. Por otra parte, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que persisten con proteinuria a las 12 semanas posparto y en el valor medio de la misma, mayor, en ambos casos, en el grupo de FRA vs NO FRA. No se encuentran diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes con HTA entre ambos grupos.

En las tablas 31 a 37 se recogen los **resultados del análisis univariante** para el riesgo de desarrollar FRA en los distintos grupos de variables estudiadas.

Se destacan en color blanco aquellas variables en las que la OR es cercana a 1 y a pesar de ello presentan significación estadística. En estos casos hay que tener en consideración que se está calculando el riesgo por cada unidad (mg/dl, UI/L, etc) y por ello, el efecto es muy sutil. Para hacer visible la relevancia de este hecho y que la OR de este efecto sea más representativa, se deben utilizar unidades de mayor tamaño, por cada 100 o por cada 200 de incremento. En función de los puntos de incremento establecidos, esta herramienta nos dará una OR significativa, pero de mayor magnitud de efecto.

Tabla 31. Estudio de asociación de las variables pregestacionales en el grupo de pacientes con FRA mediante un análisis de regresión logística univariado.

Variables pregestacionales	OR	IC 95%		p
Edad materna	1,04	1,00	1,09	0,07
Origen latinoamericano	1,23	0,70	2,15	0,47
AP de HTA	1,27	0,64	2,51	0,50
AP de DM	0,50	0,06	4,22	0,52
AP de hipotiroidismo	1,22	0,84	1,78	0,729
IMC	0,99	0,94	1,04	0,74
AP de obesidad	0,80	0,42	1,54	0,51
AP de sobrepeso	0,87	0,50	1,50	0,61
AP de enfermedad autoinmune	2,33	0,51	10,67	0,27
AP de ERC	4,14	1,77	9,69	<0,001
AP de IRC	12,79	1,41	116,28	0,02
Cr sérica basal (mg/dl) (*100)	1,07	1,05	1,1	<0,001
Proteinuria pregestacional	4,59	1,41	14,93	0,01
Número gestaciones	0,90	0,73	1,10	0,29
Nulípara	1,25	0,74	2,11	0,41
Antecedente de abortos	0,85	0,61	1,19	0,35
AP de preeclampsia	1,39	0,58	3,35	0,46
AF de HTA	1,02	0,59	1,74	0,96
AF de preeclampsia	0,46	0,13	1,59	0,22

La tabla 31 recoge los resultados del análisis univariante en el grupo de **variables pre-gestacionales**. Se encuentra una asociación estadísticamente significativa entre el FRA y el antecedente de ERC, IRC, la creatinina sérica basal y la proteinuria pregestacional. La variable con mayor magnitud de efecto asociado con el FRA fue el antecedente de insuficiencia renal crónica, con una OR de 12,79.

Tabla 32. Estudio de asociación de las variables gestacionales en el grupo de pacientes con FRA mediante un análisis de regresión logística univariado

Variables gestacionales	OR	IC 95%		p
FIV	2,28	1,26	4,14	0,01
Embarazo múltiple	1,81	0,96	3,40	0,07
HTA antes de la 20 SG	1,25	0,64	2,43	0,51
HTA gestacional	0,59	0,31	1,13	0,11
DM gestacional	1,12	0,48	2,63	0,80
Hipotiroidismo gestacional	1,61	0,74	3,50	0,23
Proteinuria antes de la 20 SG	4,59	1,41	14,93	0,01
ITU durante la gestación	1,08	0,62	1,89	0,78
Tratamiento con alfametildopa	1,05	0,54	2,01	0,89
Tratamiento con antagonistas del calcio	0,67	0,14	3,16	0,61
Tratamiento con labetalol	1,11	0,56	2,20	0,77

En cuanto a los resultados del análisis univariante realizado en el grupo de **variables gestacionales**, recogidas en la tabla 32, se encuentra una asociación significativa con la aparición de proteinuria antes de la semana 20 de gestación, en consonancia con los resultados referidos en el grupo de variables pregestacionales. A destacar la magnitud de efecto que tiene la gestación mediante FIV sobre el desarrollo del FRA. En el resto de variables gestacionales estudiadas, no se encuentra asociación significativa con el FRA.

Tabla 33. Estudio de asociación de las variables en el momento del diagnóstico de la preeclampsia grave en el grupo de pacientes con FRA mediante un análisis de regresión logística univariado

Variables en el momento del diagnóstico de PEG	OR	IC 95%		p
TAS	1,00	0,98	1,02	0,97
TAD	0,99	0,96	1,01	0,26
SG en el diagnóstico de PEG <28 semanas (2) 28-36,6 semanas (1) ≥37 semanas (0)	1,67	1,07	2,61	0,023
Inicio precoz de PEG	1,55	0,92	2,62	0,10
PE puerperal	0,54	0,27	1,10	0,09
Proteinuria (g/d)	1,06	0,97	1,16	0,17
Creatinina (mg/dl)	1.263	1,17	1,37	0.0000
Urea (mg/dl)	1,10	1,07	1,12	<0,01
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	0,96	0,95	0,98	<0,01
Ácido úrico (mg/dl)	2,11	1,70	2,60	<0,01
Nivel máximo de ácido úrico (mg/dl)	2,25	1,80	2,81	<0,01
GOT (UI/L)	1,00	1,00	1,01	0,01
GPT (UI/L)	1,01	1,00	1,01	<0,01
Plaquetas (x10 ³ /μl)	1,00	1,00	1,00	<0,01
LDH (UI/L)	1,00	1,00	1,00	<0,01
Hemoglobina (g/dl)	0,72	0,62	0,84	<0,01
Nivel máximo de Mg (mg/dl)	1,27	1,12	1,43	<0,01
Nivel de C3 (mg/dl)	0,99	0,98	1,00	0,01
Nivel de C4 (mg/dl)	0,98	0,95	1,01	0,16
Nivel de IgG (mg/dl)	1,00	1,00	1,00	0,06
Nivel de IgA (mg/dl)	1,00	1,00	1,00	0,47
Nivel de IgM (mg/dl)	1,00	0,99	1,00	0,16
Antifosfolipido	1,51	0,35	6,52	0,58

(Tabla 33, continuación)

Variables en el momento del diagnóstico de PEG	OR	IC 95%		p
ANA	0,78	0,24	2,49	0,67
antiDNA	0,81	0,08	7,89	0,85
Nivel de albumina (g/dl)	0,48	0,30	0,78	<0,01
Triglicéridos (mg/dl)	1,01	1,00	1,01	<0,01
Colesterol (mg/dl)	0,99	0,99	1,00	0,01
Tratamiento con sulfato de magnesio	2,68	1,39	5,16	<0,01
Tratamiento con labetalol	1,11	0,56	2,20	0,77
Tratamiento con hidralacina	1,24	0,72	2,15	0,44
Tratamiento con diuréticos	3,77	1,32	10,78	0,01
Oliguria	19,63	7,67	50,26	<0,01
Síndrome HELLP	6,11	2,80	13,33	<0,01
MAT	6,87	3,25	14,51	<0,01
Eclampsia	0,00	0,00	0,01	1,00

En la tabla 33, se describen los resultados del análisis univariante realizado en el grupo de variables referentes al **momento del diagnóstico de la preeclampsia grave**. Se encuentra que el FRA está asociado con la semana de gestación en que se diagnostica la PEG. En cuanto a las variables analíticas, existe asociación estadística con gran parte de ellas, destacando por su magnitud de efecto el nivel plasmático de ácido úrico.

En referencia a las variables de tratamiento, destacar la asociación entre el tratamiento con sulfato de magnesio y diuréticos y el desarrollo de FRA. Finalmente, se resalta la asociación estadística del FRA con la oliguria, el síndrome HELLP y la microangiopatía trombótica.

Tabla 34. Estudio de asociación de las variables intraparto y posparto inmediato en el grupo de pacientes con FRA mediante un análisis de regresión logística univariado

Variables intraparto y posparto inmediato	OR	IC 95%		p
SG parto	0,94	0,88	1,01	0,09
SG en el momento parto <28 semanas 28-36,6 semanas ≥37 semanas	0,54	0,33	0,87	0,01
Forma de inicio parto: Espontáneo Inducido Cesárea electiva	1,66	1,07	2,57	0,02
Finalización de parto: Vaginal Cesárea	3,35	1,74	6,43	<0,01
HTA parto	1,10	0,51	2,36	0,81
Transfusión	9,46	4,10	21,83	<0,01
Labetalol posparto	0,87	0,23	3,38	0,84
Hidralazina posparto	1,48	0,87	2,50	0,14
Enalapril posparto	0,24	0,11	0,54	<0,01
ARA2 posparto	1,73	0,62	4,86	0,30
Antagonistas del calcio posparto	0,56	0,33	0,95	0,03
Furosemida posparto	1,20	0,84	1,71	0,31

En cuanto a las variables analizadas en el **momento del parto y posparto inmediato**, recogidas en la tabla 34, se encuentra asociación estadística entre el desarrollo de FRA y la semana de gestación en la que se produce el parto, así como con el tipo de parto, siendo la OR para la cesárea de 3,35. Existe una fuerte asociación entre la transfusión de concentrados de hematíes y el FRA.

Tabla 35. Estudio de asociación de las variables perinatales en el grupo de pacientes con FRA mediante un análisis de regresión logística univariado

Variables perinatales	OR	IC 95%		p
Semana de gestación al parto	0,94	0,88	1,01	0,09
Maduración pulmonar fetal	1,89	1,11	3,21	0,02
CIR	0,69	0,36	1,32	0,26
BPEG	0,37	0,17	0,81	0,01
BPEG 2º RN	0,50	0,13	1,94	0,32
Peso 1º RN	1,00	1,00	1,00	0,23
Peso 2º RN	1,00	1,00	1,00	0,17
Valor del test de Apgar 1º min	0,80	0,69	0,92	<0,01
Valor del test de Apgar 1º min 2º RN	0,80	0,50	1,28	0,35
Valor del test de Apgar 5 min 1º RN	0,74	0,61	0,91	<0,01
Valor del test de Apgar 5 min 2º RN	0,90	0,46	1,76	0,76
pH cordón 1º RN	0,20	0,01	3,09	0,25
pH cordón 2º RN	0,11	0,00	80,18	0,51
Exitus perinatal	0,36	0,08	1,61	0,18
Ingreso en Neo	1,90	1,11	3,28	0,02
Causa de ingreso Neo				
Cardiopatía				
Distrés				
IOT				
Prematuridad				
CIR	0,87	0,63	1,18	0,36

Para las **variables perinatales**, recogidas en la tabla 35, se encuentra una asociación estadísticamente significativa entre el FRA y la necesidad de maduración pulmonar fetal, el bajo peso para la edad gestacional y el valor del test de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida. También se encuentra asociación con la necesidad de ingreso en UCI. Por el contrario, no se encuentra asociación entre el FRA y el crecimiento intrauterino restringido, exitus perinatal ni tampoco con el pH del cordón umbilical al nacimiento.

Tabla 36. Estudio de asociación de las variables en el momento del alta hospitalaria en el grupo de pacientes con FRA mediante un análisis de regresión logística univariado

Variables al alta del hospital	OR	IC 95%		p
HTA	0,15	0,05	0,44	<0,01
Número de antihipertensivos				
1				
2	0,59	0,40	0,85	0,01
≥3				
Proteinuria (>300 mg/día)	0,84	0,46	1,51	0,55
Insuficiencia renal al alta hospital				
Creatinina sérica (mg/dl)	1,07	1,05	1,09	<0,01
Urea (mg/dl)	1,07	1,04	1,10	<0,01
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	0,98	0,96	0,99	<0,01
Ácido úrico (mg/dl)	1,34	1,12	1,61	<0,01
Proteinuria (g/24 horas)	1,32	1,07	1,63	0,01
GOT (UI/L)	1,01	1,00	1,02	0,08
GPT (UI/L)	1,02	1,01	1,03	<0,01
Plaquetas (x10 ³ /μl)	1,00	1,00	1,00	0,57
LDH (UI/L)	1,00	1,00	1,01	0,01
Hemoglobina (g/dl)	0,80	0,66	0,96	0,02

En el conjunto de **variables en el momento del alta del hospital**, recogidas en la tabla 36, el análisis univariante muestra asociación estadística entre el FRA y la hipertensión persistente; no así con la proteinuria. Se encuentra asociación estadística con todas las variables analíticas analizadas salvo con la GOT y el recuento de plaquetas en el momento del alta hospitalaria.

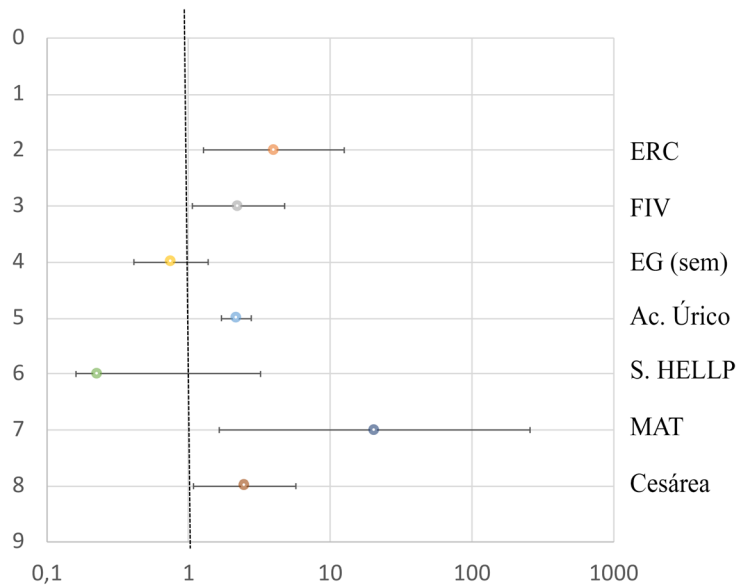
Tabla 37. Estudio de asociación de las variables al alta de la consulta de puerperio de riesgo en el grupo de pacientes con FRA mediante un análisis de regresión logística univariado

Variables al alta de la consulta de puerperio de riesgo	OR	IC 95%		p
Proteinuria (mg/dl)	3,31	1,54	7,11	<0,01
Creatinina (mg/dl)	1,07	1,04	1,1	<0,01
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	0,97	0,95	1,00	0,09
HTA persistente	1,08	0,59	2,00	0,80
Proteinuria persistente	3,31	1,54	7,11	<0,01
Evolución final				
Remisión a MAP				
Remisión a Nefro	0,99	0,67	1,47	0,97
Pérdida de seguimiento				

Finalmente, entre el conjunto de variables que hacen referencia al **alta de la consulta de puerperio de riesgo** se encuentra, como puede observarse en la tabla 37, una asociación entre el FRA y la proteinuria persistente al alta de dicha consulta, así como con sus valores medios.

En el análisis multivariante de regresión logística, realizado para predecir el riesgo de FRA, sólo se encuentra asociación estadística, dentro del conjunto de **variables pregestacionales**, con el antecedente de ERC. No existía asociación estadística con el antecedente de IRC ni con la proteinuria pregestacional, a pesar de la elevada magnitud de efecto que ambas variables presentaban en el análisis univariado. Respecto a las **variables gestacionales**, sólo la FIV mantiene su significación estadística. Existen dos **variables relacionadas con el momento del diagnóstico de la PEG** que tienen asociación estadística con el desarrollo de FRA: el valor plasmático del ácido úrico y la aparición de una microangiopatía trombótica (MAT). El resto de las variables analíticas (transaminasas, LDH, hemoglobina, plaquetas) y el desarrollo de síndrome HELLP pierden su asociación estadística a pesar la magnitud de efecto demostrada en el análisis univariado. En cuanto a las **variables relacionadas con el parto**, sólo la finalización del parto mediante cesárea mantiene su asociación estadística con el FRA. La necesidad de transfusión de concentrados de hematíes pierde la significación estadística a pesar de su magnitud de efecto encontrada en el análisis univariado. No existe asociación estadística en el análisis multivariado entre las **variables de morbimortalidad perinatal** y el FRA, perdiéndose la asociación estadística encontrada en el análisis univariante, entre FRA y la necesidad de maduración pulmonar fetal con esteroides, semana de gestación en el momento del parto, valor del test de Apgar al nacer y la necesidad de

ingreso del recién nacido en la UCI neonatal. En la figura 19 se observa la asociación de las variables maternoperinatales con el FRA en el grupo de pacientes con PEG.

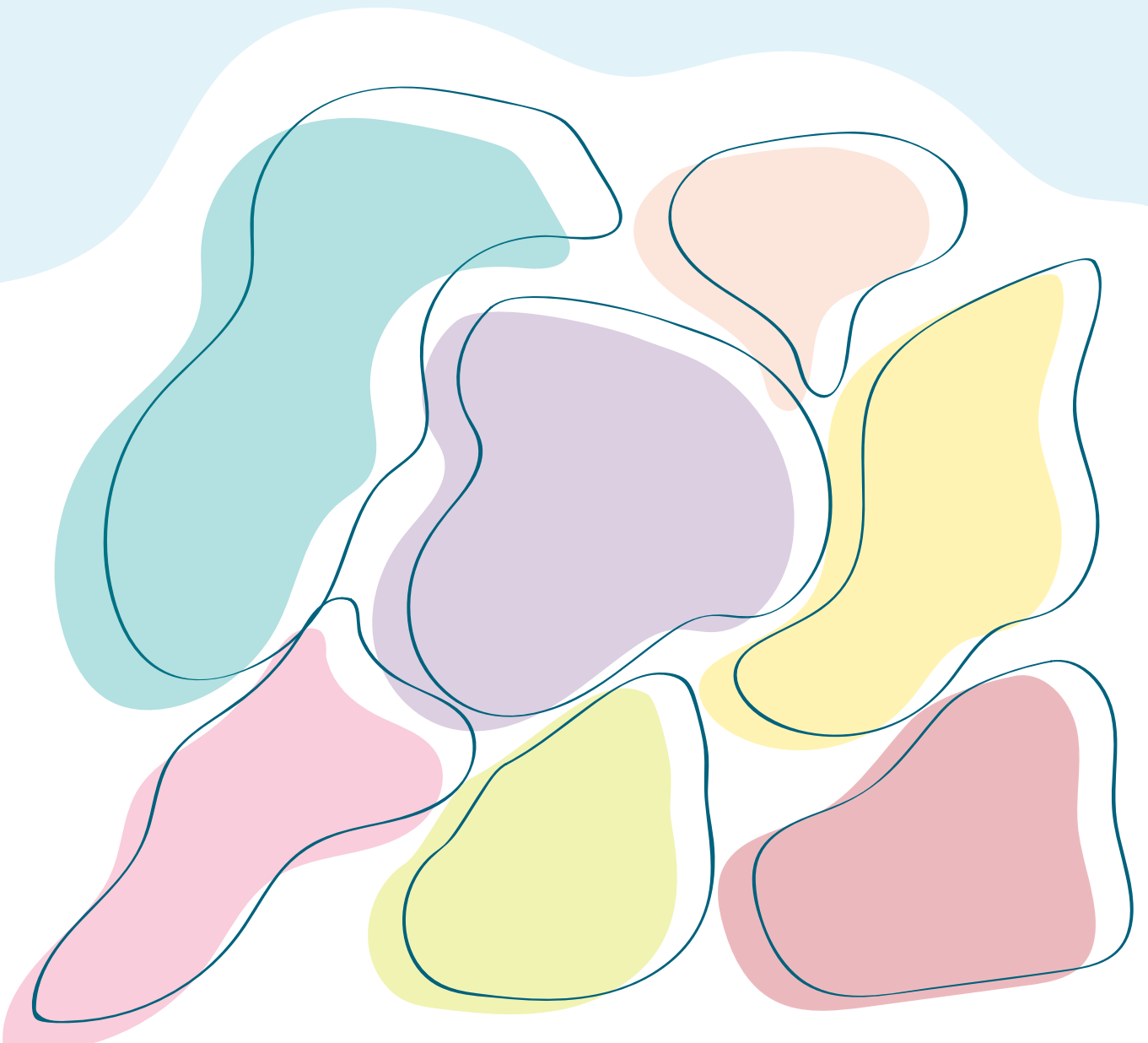


	OR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
ERC	3,99	1,27	12,50	0,017
FIV	2,25	1,06	4,75	0,034
EG (sem)	0,75	0,41	1,37	0,348
Ac. Úrico	2,17	1,70	2,76	0,000
Síndrome HELLP	0,23	0,16	3,21	0,273
MAT	20,52	1,64	256,15	0,019
Cesárea	2,47	1,08	5,70	0,032

Figura 19. Estudio de asociación de las variables maternoperinatales con el fracaso renal agudo en el grupo de gestantes con preeclampsia grave

Análisis de regresión logística multivariante (variables incluidas en el modelo).

8 / DISCUSIÓN



DISCUSIÓN

8.1 Incidencia de la preeclampsia grave (PEG)

Los resultados explicados en esta Memoria de Tesis se basan en la base de datos hospitalaria de las pacientes atendidas de parto en la maternidad del HGU Gregorio Marañón durante los años 2007-2018 y que han supuesto un total de 76.828 mujeres. Dentro de esta cohorte hemos descrito los resultados de aquellas pacientes que cumplían criterios de PEG y que han sido valoradas por el Servicio de Nefrología, constituyendo un total de 303 mujeres. De esta manera, la incidencia porcentual media de PEG durante el periodo de estudio fue de 0,39%.

La incidencia aportada en nuestro estudio puede parecer baja con respecto a la publicada en la literatura. Sin embargo, es necesario aclarar que la mayor parte de los trabajos publicados hacen referencia a preeclampsias totales sin diferenciar las PEG. Abalos et al. (4) publican en 2013 una revisión sistemática sobre la incidencia de los THE entre los años 2002 al 2010. En ella se recogen datos de alrededor de 39 millones de mujeres de 40 países y reportan una incidencia cruda de PE del 2,3%, sin especificar los casos de PEG, con variaciones que oscilan de unas regiones a otras entre 1,2 y 4,2%. Una aproximación de eventos graves asociados a la PE podría ser la incidencia de eclampsias, que reporta este autor y que era del 0,5%, con variaciones geográficas entre 0,1 y 2,7%. Un año más tarde, este autor publica un trabajo basándose en datos de la organización mundial de la salud (OMS) sobre salud maternoinfantil entre los años 2004-2008 y muestra una incidencia del 2,73% de THE, con 2,16% de preeclampsias y 0,28% de eclampsias (20).

Resultan interesantes las investigaciones que realiza este autor a nivel mundial, destacando dos cuestiones: la primera la posible infraestimación de la incidencia de PE, ya que, cuando se aplicaba un modelo logístico para calcular la incidencia de los THE en regiones donde no se disponía de datos, la incidencia global aumentaba a un 4,6% y 1,4% para la preeclampsia y la eclampsia, respectivamente. La segunda es el incremento paulatino, a lo largo de las últimas décadas, de la incidencia mundial (20).

Pocos trabajos originales describen la incidencia de PEG. Revisando la literatura, se encuentran dos artículos que muestran una incidencia de PEG mayor a la descrita en esta Memoria: Turgut et al. (125) reportan una incidencia del 1,4% y Ngwenya et al. (126), del 1,3%.

Ambos artículos se basan en datos unicéntricos, el primero está realizado en un hospital de Turquía y el segundo en Zimbawe, en series de casos, con mayor número de partos/año que en nuestro trabajo. Teniendo en cuenta lo descrito por Abalos (20), Turgut (125) y Ngwenya (126), nuestra incidencia media es más baja. Sin embargo, tal como se muestra en la figura 13, ha experimentado un aumento progresivo en los últimos años. De esta manera, si se considera la incidencia de los tres últimos años de nuestro estudio (2016-2018), que es el periodo recogido en el artículo de Ngwenya et al. (126), se obtiene una incidencia porcentual similar, 1,21%. Más aún, si se considera sólo la incidencia del último año (2018) sería de 1,79% (122), claramente superior a la descrita en estos artículos y similar a la encontrada por Tinoco-Solórzano (122), quien describe una serie de pacientes con PEG atendidas en una unidad de cuidados intensivos de un hospital de Perú entre los años 2009-2018.

El aumento de incidencia observada en nuestra serie en los últimos años (Figura 13) pasando de un 0,03% en 2007 a un 1,79% en 2018, podría explicarse, por un lado, por el retraso en la edad de la primera gestación, las parturientas son cada vez más mayores y, por consiguiente, con mayor comorbilidad (10,11) y, por otro lado, porque las pacientes con PEG se diagnostican mejor. En los últimos años, se ha establecido una estrecha colaboración entre los Servicios de Nefrología y Obstetricia del HGUGM, que se ha plasmado, por un lado, en la realización conjunta de una guía de diagnóstico y manejo de los THE durante la gestación, parto y puerperio y por otro, en la puesta en marcha, en septiembre de 2017, de una consulta de puerperio de riesgo. Esta consulta está atendida conjuntamente por un obstetra y un nefrólogo y a ella se derivan todas las pacientes puérperas que han presentado un THE. Así, como se refleja en la figura 15 de esta Memoria de Tesis, en un 18.6% de las pacientes con PEG, la valoración por Nefrología se realizó por primera vez en la consulta de puerperio de riesgo, una vez que las pacientes fueron dadas de alta del hospital.

Llegado a este punto, queremos destacar que a pesar de que la PEG sea un evento poco frecuente, supone una de las entidades con mayor morbilidad materna en la actualidad (19-22) Por este motivo, recomendamos, por un lado, la realización de más estudios que permitan centrar la incidencia global y de los eventos patológicos asociados y, por otro lado, la creación de más unidades multidisciplinarias en el abordaje de esta patología.

8.2 Análisis comparativo de las variables maternas y perinatales en GPEG versus gestantes sin PEG (GNPEG)

En cuanto al estudio de casos controles anidado en la cohorte de base hospitalaria y cuyos resultados se describen en el apartado 7.1, destacan algunos datos interesantes. El primero de estos datos hace referencia a la media de **edad materna** que es de 34 años, similar en ambos grupos. Este dato contrasta con los resultados del estudio de Gutiérrez-Ramírez et al. (127), en donde se comparan las características de gestantes con PE vs gestantes sin PE y que muestra una edad media mucho más baja, con diferencias significativas entre ambos grupos: 27.5 años para los casos y 25,3 años, para los controles, $p < 0,01$. El hecho de que, en nuestro estudio, la edad media de casos y controles sea similar podría justificarse por estar realizado con la población de gestantes atendidas en el HGUGM, hospital de alta complejidad y de referencia para pacientes de alto riesgo. Así, si se compara la edad media de nuestras pacientes con la media de edad materna a nivel nacional, que en este periodo de tiempo y según datos consultados en el Instituto Nacional de Estadística (INE) era de 31,53 años (128), nuestras pacientes son, de forma significativa, dos años y medio mayores, figura 20.

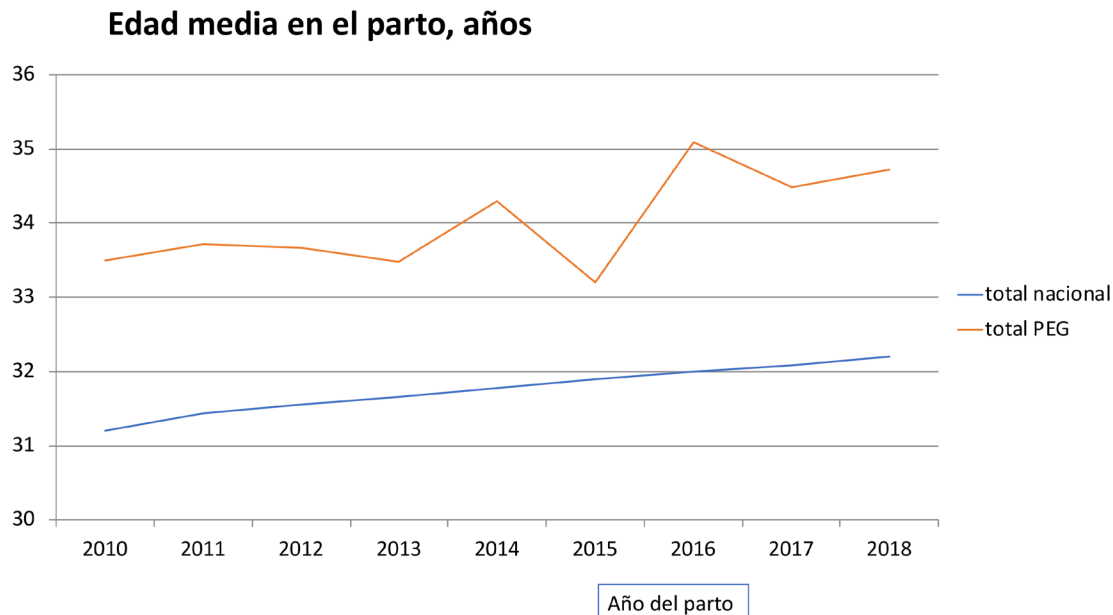


Figura 20. Edad materna al parto entre los años 2010-2018. Datos del instituto Nacional de Estadística (INE)

En esta misma línea, se destacan los resultados publicados por Molina-García et al. (10) que, en un estudio observacional multicéntrico, realizado en Andalucía en 2017, y en el que se incluyeron 373 primíparas atendidas de parto, encuentran una edad media de 30,45 años, cuatro años inferior a la edad de nuestras mujeres.

Finalmente, para ahondar más en la idea de edad materna avanzada, destacar que, aunque en nuestra serie de GPEG se encuentra un rango de edad amplio que va desde los 15 a los 50 años, un 20,13% son mayores de 40 años. Este porcentaje es superior al encontrado por otros autores como E. Abalos et al. (20), en cuyo trabajo, referido anteriormente, se describe un porcentaje del 14,8% de pacientes con PE mayores de 35 años y un 5,7% en pacientes con eclampsia. En otro estudio realizado en Taiwan, publican una serie de pacientes con PEG y encuentran un porcentaje de edad materna >40 años del 9,1%. (22).

El segundo dato interesante que queremos destacar en nuestro estudio de casos y controles es la diferencia clínica encontrada en el **porcentaje de cesáreas**, tres veces más frecuentes en el conjunto de casos (60% vs 20,9%; $p < 0,001$), tabla 13. En nuestra serie completa de casos (303 pacientes con PEG), descrita detalladamente en el apartado 7.2, el porcentaje de cesáreas es aún mayor: 64,7%.

En el estudio de Nankali (129), realizado en 349 pacientes hindúes con PEG, encuentran un porcentaje similar de cesáreas, 65,6% . Por el contrario, en el estudio de Kongwattanakul (130) realizado en Tailandia, donde se recogen 213 mujeres con preeclampsia, 106 con PEG (16 de ellas, con síndrome HELLP), el porcentaje de cesáreas era ligeramente superior: alrededor del 71% en gestantes con PEG. Tinoco-Solórzano et al. (122), encuentran un porcentaje aún mayor: 86,49% de cesáreas en pacientes peruanas con PE grave. Ninguno de los tres estudios referidos tenía grupo control. Sin embargo, queremos resaltar que sus periodos de estudio están incluidos en el periodo de estudio de esta Memoria de Tesis: 2007-2009 en el primero, 2012-2018 en el segundo y 2009-2018 en el tercero. La explicación de por qué se produce este elevado número de cesáreas en nuestra serie de PEG y en el resto de series con las que se ha comparado, hay que buscarla en el hecho de que la PEG supone una de las principales causas de morbilidad materno-fetal y la finalización de la gestación es, con frecuencia, la única alternativa terapéutica. En muchas de estas pacientes, que presentan otras complicaciones asociadas, por ejemplo, un crecimiento intrauterino retardado, se recurre a la realización de una cesárea ante el riesgo de llevar a cabo una inducción (131,132).

Una consecuencia directa de finalizar la gestación ante la situación de riesgo de pérdida de bienestar materno-fetal que supone la PEG, puede ser la **prematuridad**, factor clave en el pronóstico del recién nacido (21, 131,132). La edad gestacional en el momento del parto es el principal predictor de morbilidad y mortalidad perinatal (133). En nuestro estudio de

casos y controles, la **edad gestacional en el momento del parto** es 4 semanas menor en los casos que en los controles (34,77 semanas en GPEG vs 38,74 semanas en controles), con diferencias claramente significativas en el porcentaje de prematuridad (58,3 vs 9,6%), tabla 13. Por el contrario, en el estudio de Gutiérrez-Ramírez et al. (127), en el que se comparan pacientes con PE vs controles, no encuentran diferencias significativas en la edad gestacional en el momento del parto, siendo de 37 semanas en el grupo de casos y 38 semanas en el grupo control. Probablemente, la diferencia existente entre los dos estudios radica en que nuestros casos son pacientes con PEG y en el estudio de Gutiérrez-Ramírez, los casos son pacientes con PE sin criterios de gravedad.

Ahondando en este punto, destacar que en el estudio descriptivo de GPEG, cuyos resultados se describen en el apartado 7.2 de esta Memoria de Tesis, se encuentra un 64% de prematuros y de ellos, un 5,3% de grandes prematuros, con edad gestacional en el momento del parto inferior a 28 semanas. Liu et al. (22) encuentran un porcentaje de prematuridad superior a nuestra serie: 77% en gestantes con PEG, con un porcentaje similar de grandes prematuros: 5,1%. Kongwattanakul et al. (130), encuentran un 68 y 14,2 % de prematuros y grandes prematuros respectivamente, en el grupo de pacientes con PEG, frente al 23,4 y 0,9%, respectivamente, en el grupo de pacientes con PE sin criterios de gravedad. Aún más llamativos son los resultados del trabajo publicado por Ngwenya et al. (126), referido anteriormente, que incluye 378 gestantes con PEG y en el que encuentra un 76,2% de prematuros y un porcentaje superior al 20% de grandes prematuros. Las diferencias geográficas existentes entre estos estudios, tratándose de países con distintos niveles socioeconómicos y con diferentes posibilidades de cuidados antenatales, pueden justificar la disparidad de los resultados encontrados.

La prematuridad asociada a la preeclampsia condiciona, además, un menor peso del recién nacido e incrementa la morbilidad perinatal (84). En nuestro estudio de casos y controles se encuentra que el peso de los RN de las GPEG es alrededor de un kilo menor que el de los RN de las pacientes controles, tabla 13. Esta diferencia es de 500 g en la serie de Liu (22), que muestra un peso de 1.957 g en RN de GPEG vs 2.459 g, en RN de pacientes con HTA gestacional y alrededor de 900 gr en el estudio de Kongwattanakul (130): 1.858 g en pacientes con PEG vs 2749 g en pacientes con PE sin criterios de gravedad. van Esch JJ et al. (85), comparan el peso de prematuros nacidos de madres con PE, con prematuros por otras causas y observan que el peso es un 20% más bajo en los neonatos nacidos de pacientes con PE precoz frente a sus controles (prematuros por otras causas): 1.150 vs. 1.430 g, $p < 0,001$.

Otras complicaciones perinatales asociadas a la preeclampsia grave son el **bajo peso para la edad gestacional (BPEG)** (134) y el **crecimiento intrauterino restringido (CIR)**, que se deben fundamentalmente a la insuficiencia placentaria secundaria a la destrucción endotelial de un tejido de baja resistencia sometido a una elevada presión (135,136). En nuestra cohorte

de pacientes con PEG existe un 17,7% de RN con BPEG, porcentaje muy por debajo del 74,3% encontrado en el grupo de RN de madres con PEG de la serie de Liu (22) o del 66% del estudio de Murphy and Stirrat (137) realizado en pacientes con PEG de inicio precoz, menor de 30 semanas de gestación. En el estudio de casos controles de van Esch JA et al. (85), referido anteriormente, encuentran un 22% de BPEG entre los neonatos de madres con PE precoz frente al 9% en el grupo control, en el que se incluyen prematuros por otras causas, $p < 0.001$. Li X et al. (138), reportan un 17% de RN con muy BPEG (peso < 1.500 g), porcentaje que se eleva al 31% cuando sólo se consideran las PEG con inicio precoz.

El CIR como máxima expresión de la pérdida de potencial de crecimiento, es una complicación frecuente en los casos de PEG (139-141). El porcentaje de CIR en nuestra serie de casos con PEG es del 20,2%, muy parecido al descrito en otras series de pacientes con PEG ya referidas anteriormente. Así se describe un 25,2% de CIR en el estudio de Turgut (125), un 25% en el estudio de Kongwattanakul (130) o alrededor de un 22% en la serie de pacientes con PEG de Jantasing (142).

Se estima que el CIR afecta aproximadamente al 10% de todas las gestaciones y la preeclampsia grave es una de sus principales causas (139). En este sentido, Liu et al. (22) describen que las mujeres con preeclampsia grave tienen un riesgo incrementado de CIR (OR 2,16; IC 95%, $p=0,026$). La causa que condiciona que la PE derive en la aparición de CIR y otras complicaciones fetales ya referidas, habría que buscarla en la patogénesis de la propia PE (135,136,140,141). La placentación anómala conlleva una resistencia aumentada al flujo placentario e isquemia placentaria crónica. Este proceso maladaptativo condiciona hipoxia fetal que altera su desarrollo, favoreciendo la aparición de CIR, prematuridad, oligoamnios, abrupcio placentae, distrés fetal e incluso la muerte (84). Estas complicaciones aparecen fundamentalmente en las formas precoces de PE (143).

La prematuridad de nuestros neonatos y el CIR ha condicionado, muy probablemente, que, en nuestro estudio de casos y controles, el porcentaje de test de Apgar < 7 a los 5 minutos de vida del recién nacido, así como el porcentaje de pH en la arteria umbilical < 7 al nacimiento (criterios clínicos de riesgo de lesión hipoxicoisquémica en el feto), sean significativamente más elevados en el grupo de pacientes con PEG que en los controles: 9,4% vs 1,1% y 5,1% vs 0,4%, respectivamente, tabla 13. En otros trabajos que describen casos de PEG, se describen porcentajes más altos que en nuestra serie. Así, la serie de Ngwenya et al. (126), ya referida anteriormente, muestra un 32% de neonatos con test de Apgar a los 5 minutos de vida menor de 7. También Murphy and Stirrat (137) describen un 16% de RN con test de Apgar < 7 a los 5 minutos de vida y un 15% de neonatos con pH <7 en arteria umbilical. Para poder explicar estas diferencias en los porcentajes encontrados, hay que destacar que, en algunos de estos trabajos, muchas de las pacientes incluídas presentaban una PEG de inicio precoz. Además, se

desconoce el porcentaje de maduración pulmonar fetal que se llevó a cabo en estas series y que pudo tener repercusión en sus resultados.

Un dato importante sobre la morbilidad perinatal, en madres con PEG, es **el porcentaje de ingresos de los recién nacidos**. En el conjunto de pacientes con PEG recogidas en esta Memoria de Tesis, el porcentaje de ingresos de los recién nacidos era del 27,4%, siendo el distrés respiratorio y la asfixia perinatal las causas más frecuentes de ingreso (38,5%) seguidas del CIR (21,9%), tabla 20. En el estudio de van Esch (85), realizado en un hospital de tercer nivel, en Nijmegen (Holanda) y que se centran en mujeres con PE de inicio precoz, todos los recién nacidos ingresaban y de estos, el 62% lo hacían por distrés respiratorio. Es lógico pensar que este incremento en el porcentaje de distrés, esté relacionado de forma directa con la propia prematuridad.

Finalmente, en el estudio de casos y controles descrito en esta Memoria de Tesis, la **mortalidad perinatal** fue mucho más frecuente en el grupo de pacientes con PEG que en los controles: 14 muertes entre los casos vs una muerte en los controles, tabla 13. Esto es debido, entre otras razones, al mayor riesgo de los eventos previamente descritos: prematuridad, bajo peso, CIR, ingresos en UCI neonatal y distrés respiratorio.

En el total de gestantes con PEG (303 pacientes y 351 hijos) se produjeron 18 muertes perinatales, lo que representa una mortalidad del 5,1%, Tabla 20. Porcentaje similar al de Turgut et al (125), en Turquía, que refieren una mortalidad del 5,3% en pacientes con PEG y 14,3% en pacientes con síndrome HELLP. Liu et al. (22), en Taiwan, describen una mortalidad del 8,82% en pacientes con PEG vs 3,64% en pacientes con HTA gestacional. Hay otros autores que describen una mortalidad mucho más elevada, así Ngwemya et al. (126), presentan una mortalidad del 22,8%. van Esch et al. (85), describen una mortalidad perinatal del 13% en RN de madres con PE precoz, frente a un 7% en los controles. Murphy y Stirrat (137), en Reino Unido, encuentran una mortalidad perinatal del 29%, pero en este caso, sólo estaban incluidas pacientes con preeclampsia muy precoz, por debajo de 31 semanas de gestación. Del mismo modo, Jantasing et al. (142) en Bangkok, refieren un 36,4% de mortalidad perinatal en grandes prematuros, <28 semanas de gestación.

Muy probablemente, el mayor porcentaje de mortalidad publicado en otras series pueda estar condicionado, en gran medida, por el grado de prematuridad de los RN. Sin embargo, existen otros factores que también han podido contribuir a este hecho como el número de gestantes que han recibido una dosis de maduración pulmonar completa, el impacto del bajo peso sobre los recién nacidos, o los medios con los que cuente la UCI neonatal de sus hospitales (84,85).

8.3 Análisis descriptivo de las variables maternas y perinatales en las GPEG

En este punto de la discusión de esta Memoria de Tesis, se van a destacar, en primer lugar, aquellas variables clínicas recogidas en el conjunto de GPEG, que pueden ser consideradas como factores de riesgo de preeclampsia. En segundo lugar, se van a discutir las complicaciones maternas que se han producido en esta cohorte de pacientes. Las variables que hacen referencia a las complicaciones obstétricas de GPEG, así como las variables perinatales relacionadas con la morbilidad de los recién nacidos, han sido ya tratadas en el apartado anterior, 8.2, conjuntamente con la discusión del estudio de casos y controles.

8.3.1 Variables clínicas maternas relacionadas con el riesgo de desarrollar preeclampsia

Existen numerosas condiciones maternas que se comportan como factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia (30,41,144) algunas de las cuales están descritas en las tablas 16 y 17, recogidas en el Anexo 1. Pocos trabajos analizan todas estas variables de forma simultánea y aún menos, lo hacen, específicamente, en gestantes con PEG. Una comparación de nuestros resultados con los de algunos de estos estudios, se recoge en la tabla 38, que esperamos sirva de guía para el lector. Queremos hacer hincapié en que muchos de los valores discordantes encontrados entre nuestra serie y el resto de estudios recogidos en esta tabla, están condicionados por factores asociados con las diferencias geográficas existentes. Entre estos factores destacan, entre otros, la raza, los hábitos dietéticos, los factores socioeconómicos y los asistenciales (145-149).

Tabla 38. Valor medio, distribución porcentual y valor de la magnitud de efecto de los factores de riesgo de preeclampsia en distintas series

	HGUGM	Jantasing	Kongwattanakul	Gutiérrez Ramírez Mejico *	Xun Li	Guerrier	Lee
	Madrid 2007-18 PEG; N=303	Bangkok 2002-05 PEG; N=99	Tailandia 2012-16 PEG; N=106	PE; N= 138	China 2014-16 PE; N=1396	Nigeria 2010-11 PEG y eclampsia; N=419 (175/244)	Taiwan 1990-98 PE; N=415
	33,9±6,3	30,7±6,3	29±6,1	27,5±8	30,3±5,5	21	30,8±±4,7
Edad	55,4% >35 años	ND	19,8% >35 años	ND	ND	ND	22,2% >34 años
	2,3% < 20 años	ND	ND	8% <18 años	ND	52% <20 años	0,5% <20 años
HTA	16,20%	16,20%	ND	10,90%	2,30%	26%	*
DM	2,30%		4,80%	1,50%	1,40%	ND	0,70%
ERC	7,90%	ND	3,80%	ND	4%	ND	ND
IMC medio (Kg/m ²)	26,23± 5,27	ND	21,6	25,8±5,4	ND	ND	ND
Obesidad	24,00%	ND	11,10%	ND	ND	ND	ND
Sobrepeso	56,30%	ND	17,40%	ND	ND	ND	17,80%
E.Autoinmune	2,30%	ND	5,70%	ND	1,90%	ND	ND
AP de PE	8,6/ 17,3%	14,10%	4,80%	OR 7,32 P<0,01 **	5,90%	53%	11,20%
AF de PE	7,30%	ND	ND	2,90%	ND	12%	ND
AF HTA	38,30%	ND	25,20%	ND	6,50%	16%	ND
Nuliparidad	50,50%	54,50%	47,20%	60%	39,70%	56%	59
FIV	20,80%	ND	1,90%	ND	9,30%	ND	3,4
G. Múltiple	18,20%	ND	3,80%	0%	12,30%	ND	8,2

PEG: preeclampsia grave; PE: preeclampsia sin criterios de gravedad. ND: dato no disponible

*Se excluyen las gestantes con HTA crónica y no se especifican los años de estudio. **No aporta el porcentaje, sólo el valor de la magnitud de efecto para el desarrollo de PE.

En relación con la **edad materna**, conocido factor de riesgo para PE, hay que destacar que nuestra serie presenta una edad media mayor que el resto de trabajos recogidos en la tabla 38, sobre todo comparada con la serie nigeriana (150). Con mucha probabilidad, este hecho está condicionado porque, en España, las mujeres que acceden a la gestación son cada vez más mayores. Entrando en profundidad en este tema, en el estudio de Abalos et al. (20), ya referido previamente en esta Memoria de Tesis, se observa como las madres >35 años, tienen 1,78 veces más riesgo de PE que las gestantes con edades comprendidas entre 20-35 años. Más aún, la proporción de mujeres mayores de 35 años, era el doble en pacientes con PE que en aquellas sin PE. Pero en este estudio, también encuentran que las pacientes muy jóvenes, menores de 17 años, son más frecuentes en el grupo de eclampsia (20). En un reciente metaanálisis que engloba 51 artículos sobre series de pacientes con PE y eclampsia publicados entre los años 2000 y 2020, en países del África subsahariana, se constata cómo las edades extremas: ≥ 35 años y $\leq$ de 20 años, conllevan mayor riesgo de desarrollar PE en comparación con el grupo de edad comprendida entre 21 y 34 años. Este riesgo es 7,6 y 10,2 veces superior, respectivamente (151). En nuestra serie, el porcentaje de gestantes mayores de 35 años es del 55,4% y el de mayores de 40 años es del 20,13%, claramente superior a los porcentajes de otras series de pacientes con PEG, tabla 38. En el otro extremo, sólo 7 pacientes de nuestra cohorte (2,3%), tienen una edad ≤ 20 años, inferior al porcentaje recogido en la serie mejicana (127) y muy por debajo del valor de la serie nigeriana (150). Tal y como se ha descrito previamente, los diversos países en los que se han realizado estos estudios, con claras diferencias socioeconómicas, diferente nivel cultural, el retraso en el deseo de concepción que tienen las mujeres españolas y el hecho de que nuestro estudio esté realizado en un hospital de tercer nivel, referente para embarazos de alto riesgo, pueden explicar, al menos en parte, estas diferencias encontradas en la edad de las gestantes.

La edad cada vez más elevada de las embarazadas lleva implícito una mayor comorbilidad, como la HTA crónica, la DM y la ERC, patologías asociadas, a su vez, al desarrollo de PE (64,65). En nuestra serie, el 16% tienen **HTA crónica**, porcentaje similar al descrito por Jantasing et al. (142), superior al de Gutiérrez-Ramírez, 10,9% (127) y muy inferior a la de Guerrier et al. (150), con un 26% de pacientes hipertensas crónicas, tabla 38. Los diferentes porcentajes que se encuentran respecto a la HTA crónica pueden estar en relación con otros factores que no han podido ser analizados como el factor racial, hereditario, el nivel socioeconómico y los hábitos dietéticos (145,146,149). La obesidad está estrechamente relacionada con el desarrollo de hipertensión crónica (51) y así, en nuestra cohorte, existe un mayor porcentaje de HTA crónica en el grupo de pacientes obesas, aunque no llega a alcanzar significación estadística.

En cuanto a la **Diabetes Mellitus pregestacional**, el porcentaje en nuestra cohorte es del 2,3%, claramente superior al de la serie de Taiwan (152), discretamente superior al encontrado

en las series de China (138) y México (127) y, aproximadamente, la mitad de la serie tailandesa (130), tabla 38. En este caso, se podrían aplicar los mismos razonamientos utilizados en la HTA crónica para explicar las diferencias encontradas. Los hábitos alimentarios y la obesidad juegan, muy probablemente, un importante papel (149-154). En nuestra serie, con un alto porcentaje de pacientes obesas, como se verá más adelante, existe asociación significativa entre diabetes gestacional y obesidad: 22,7% de diabetes gestacional en obesas frente a un 5,7% en no obesas, $p < 0,001$.

La **ERC**, la presentan casi un 8% de nuestras pacientes, el doble del porcentaje encontrado en las dos únicas series que describen este dato (130,138), tabla 38. En este sentido, es importante resaltar que en estos dos trabajos no especifican qué consideran ERC y, por consiguiente, las diferencias en el porcentaje de ERC podrían explicarse en el rigor a la hora de definirla. Hay que aclarar que, en nuestro estudio, dentro del concepto de ERC están incluidas pacientes sin insuficiencia renal, pero que presentan alguna alteración morfológica (poliquistosis renal, agenesia o atrofia renal) o del sedimento (proteinuria) o pacientes trasplantadas, algo que no se puede constatar en los dos trabajos con los que se ha hecho la comparación. Nuestro objetivo es que toda gestante que presente cualquier forma de nefropatía, sea seguida conjuntamente por un obstetra y un nefrólogo dado que son pacientes con alto riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo (47,95,155-157).

La **obesidad y el sobrepeso** pregestacional constituyen un factor de riesgo de PE que, por la frecuencia con la que aparece en nuestra población de GPEG, por su repercusión en el bienestar materno-fetal y, sobre todo, por tratarse de un factor potencialmente modificable y controlable, merece especial atención (13,41,48,158-161).

En nuestra cohorte, la obesidad constituye el segundo factor de riesgo más frecuente de PE, figura 16. El IMC medio es de 26,23 Kg/m², similar a la de la cohorte mejicana de pacientes con PE y algo más elevado que el de la serie tailandesa (127,130). El porcentaje de obesidad y sobrepeso es del 24% y 56,3%, respectivamente, claramente superiores a los descritos en la serie tailandesa o de Taiwan (130,152). El resto de trabajos no incluyen este dato, tabla 38. Es probable que el elevado porcentaje de obesidad y sobrepeso de nuestra cohorte sea debido a la mayor edad materna, a factores genéticos, sociales y sobretodo, a las diferencias en los hábitos dietéticos y en el estilo de vida que existe entre unos países y otros (149,162,163).

Es importante destacar que, en la actualidad, la obesidad supone, a nivel mundial, un auténtico problema de salud pública, que afecta también a la población gestante. Según datos de la OMS, la prevalencia de obesidad durante el embarazo oscila entre 1,8% y 25,3%, con importantes variaciones entre países (13,164). La European Perinatal Health alerta de

que, en muchos países europeos, más del 30% de las gestantes tienen sobrepeso u obesidad (165). Por otro lado, la obesidad es una causa importante de complicaciones en el embarazo, favoreciendo el aumento de morbilidad materna e infantil (14,158-161). Biccoca et al. (166) encuentran que el riesgo de TPE es significativamente mayor en las gestantes obesas que en aquellas con normopeso. Además, observan cómo este riesgo aumenta conforme lo hace la severidad de la obesidad, siendo casi 4 veces superior en pacientes con obesidad grado 3. En el metaanálisis de Susana Santos et al. (158), las madres obesas, con mayor ganancia de peso en el embarazo, son las que tenían mayor riesgo de presentar PE, siendo éste 4,5 veces superior al de las gestantes no obesas. Una limitación de nuestro estudio es que no se recogió la ganancia de peso durante la gestación, también asociado con un mayor riesgo de PE como se acaba de comentar.

El siguiente factor de riesgo a discutir es el **antecedente de PE previa**. Del conjunto de nuestras GPEG el 8,6% tienen antecedentes de PE previa, aunque si se corrige este dato por la nuliparidad de nuestra serie, este porcentaje se eleva al 17,33%. Este resultado es superior al descrito por Jantasing (142) y por Lee (152) y muy superior al referido en las series de Tailandia y China (130,138). En el extremo contrario está la serie de Guerrier (150), que muestra un 53% de pacientes con antecedentes de PE previa, un valor muy superior al referido en nuestra cohorte, tabla 38. Desconocemos si el ajuste que hicimos nosotros, se realizó en el resto de los estudios. Pensamos que este hecho tiene trascendencia, pues el antecedente de PE es un factor con importante peso en futuras gestaciones. En esta línea, el metaanálisis de Meazaw (151), ya comentado con anterioridad, encuentra una importante asociación entre el antecedente de PE/eclampsia y su recurrencia en el embarazo en curso, con un riesgo 6 veces superior en comparación con gestantes controles (OR: 5,6; 95% IC: 1,82-9,38). Otro estudio realizado en mujeres americanas encuentra resultados similares (167).

En cuanto a la **historia familiar de PE**, la tienen un 7,3% de nuestras pacientes, más del doble del porcentaje referido por Gutiérrez-Ramírez (127) en su serie de gestantes mejicanas con PE, pero inferior al 12% descrito en la serie de Guerrier (150), tabla 38. De nuevo, se recupera el metaanálisis de Meazaw (151), donde se observa que el riesgo de presentar PE en una gestante con historia familiar es 1,5 veces superior, respecto a los controles. En otra revisión sistemática este riesgo es casi tres veces superior (168). También Boyd et al. (169) encuentran una asociación entre antecedente familiar de PE y el riesgo de desarrollarla. La causa de esta recurrencia no está clara. Sin embargo, el hecho de que ésta sea más elevada en pacientes con mayor carga familiar de PE (madre, abuela, etc), hace pensar en un factor de origen genético (58).

La **nuliparidad** conlleva elevado riesgo de PE (152,153). En nuestra serie de casos, más del 50% de las gestantes con PE eran nulíparas. Este porcentaje es similar al de Kongwattanakul (130),

47,2%, al de Jantasing (142), 54,5% o al de Guerrier 56% (150) y claramente superior a la de Xun Li (138) 39,7%, Liu (22) 34% o Tinoco (122) 37,4%, tabla 38. Hace dos décadas, Eskenazi (154), en un estudio realizado en Norteamérica demostró que las nulíparas tenían 4,75 veces más riesgo de desarrollar PE que aquellas que no lo eran. Más recientemente, Abalos et al. (20) encuentran que las pacientes nulíparas tienen 1,42 veces más riesgo de desarrollar PE, que aquellas gestantes que han tenido entre 1 y 3 partos previos. Lee (152) en un estudio en Taiwan encuentra un grado de asociación entre nuliparidad y PE similar. Se desconoce el mecanismo fisiopatológico que explique este hecho, pero está constatado un incremento del riesgo de preeclampsia en una segunda gestación de un padre diferente (170).

Dentro del conjunto de variables obstétricas, que actúan como factores predisponentes de preeclampsia, queremos destacar el elevado porcentaje de **técnicas de reproducción asistida** que existe en nuestro estudio. En un 20,8% de nuestras pacientes, la gestación se obtuvo a través de técnicas de **FIV**. Esta cifra es el doble del valor descrito en la serie china (138) y muy superior al porcentaje descrito en las series de Tailandia o Taiwan recogidas en la tabla 38 y ya mencionadas reiteradamente en esta discusión (130,152). Las otras series recogidas en esta tabla, no reportan datos en este sentido (127,142,150). Este factor está relacionado con la elevada edad materna y el deseo genésico tardío de nuestras mujeres, relacionados, a su vez, con las diferencias culturales y el desarrollo socioeconómico de los distintos países entre los que se establece la comparación. En 2018, el 9% de los recién nacidos en España fueron fruto de técnicas de reproducción asistida, teniendo especial ponderancia en el riesgo de embarazo múltiple (171,172).

La asociación de PE y FIV está corroborada por diferentes metaanálisis (56, 173,174). Almasi-Hashiani A. et al. (56), encuentran que cuando la gestación se obtiene a través de técnicas de reproducción asistida, el riesgo de desarrollar una PE se incrementa en 1,7 veces.

Diversos estudios encuentran asociación entre **embarazo múltiple** y el desarrollo de PE (30,41,153, 175,176). En nuestra serie de GPEG, existe un 18,2% de pacientes con gestación múltiple, claramente superior al resto de series recogidas en la tabla 38 de las que se dispone de datos. Muy probablemente, este hecho está relacionado con la elevada proporción, ya referida, de FIV en nuestro país (171). En España, el 75% de las gestaciones gemelares son secundarias a reproducción asistida. También es cierto, que otros de los factores que influyen en el incremento del riesgo de gemelaridad es la raza negra. En esta línea, un estudio de casos y controles realizado en Nigeria muestra que el embarazo múltiple aumenta casi tres veces el riesgo de desarrollar PE comparado con el embarazo único (176).

8.3.2 Variables maternas relacionadas con complicaciones no obstétricas en gestantes con preeclampsia grave

Lo primero a destacar es que en el conjunto de gestantes con PEG no se produjo ninguna **muerte materna**, de forma similar a lo reportado en las series de Nankali (129), Murphy (137) o Jantasing (142). Otras series como la de Liu (22), Turgut (125) y Li X (138), reportan tres, una y dos pacientes fallecidas, respectivamente. La primera es una serie de pacientes con PEG en un periodo de tiempo que va desde 1994 a 2003, es decir, la mayor parte de las gestantes fueron tratadas hace más de 20 años y el menor conocimiento de la PEG y su manejo, pueden explicar su mayor mortalidad (22). La serie de Turgut (125), realizada en Turquía, recoge un elevado número de pacientes con síndrome HELLP, una de las complicaciones más graves de la PE y, de hecho, la paciente fallecida fue en este contexto. Li X (138), reporta dos fallecimientos maternos, pero en una amplia serie de casi 1.400 casos de PE. No cabe duda de que la PEG supone una entidad asociada a un elevado riesgo de mortalidad y morbilidad materna. Sin embargo, la nula o baja tasa de mortalidad materna existente en todas las series descritas, se explica, muy probablemente, por la tendencia a inducir rápidamente el parto en cuanto se detecta un riesgo de pérdida de bienestar materno o fetal. Así, en nuestra serie, la media de semana gestacional en el momento del diagnóstico de PEG fue de 34,03 y la del parto, de 34,46 semanas, siendo prácticamente coincidentes el momento del diagnóstico y el del parto en caso de aparición de complicaciones graves, como síndrome HELLP, eclampsia, EAP o FRA.

En el trabajo de Guerrier et al. (150), ya mencionado en reiteradas ocasiones en la discusión de esta Memoria de Tesis, describen 10 fallecimientos maternos en una cohorte de 419 mujeres nigerianas con PEG. Esto supone una mortalidad del 2,4%. El 58% de las pacientes desarrollaron una eclampsia, pero sólo una de ellas falleció. La causa de esta elevada mortalidad hay que buscarla en factores geográficos, culturales y socioeconómicos, como por ejemplo el uso de la medicina tradicional durante la gestación y el elevado número de partos extrahospitalarios que se llevaron a cabo en esta cohorte. En este sentido, en el año 2006, se publicó en The Lancet una revisión sobre las causas de mortalidad materna y se observaron importantes diferencias geográficas: en países desarrollados, la principal causa de muerte materna era la hipertensión asociada al embarazo, mientras en África y parte de Asia, era la hemorragia. En América Latina y en el Caribe eran los trastornos hipertensivos del embarazo seguidos muy de cerca por la hemorragia uterina. Existía un mayor porcentaje de sepsis como causa de muerte materna en África y Asia y de abortos, como causa de mortalidad materna, en América Latina (177). Más recientemente, nuestro grupo de estudio puso de manifiesto la importancia del índice de desarrollo humano y su relación con el riesgo de morbilidad materna de causa hipertensiva. Se objetivó que, en aquellos países con mayores recursos, la hipertensión suponía una de las primeras causas de morbilidad materna. El incremento en el porcentaje de patología hipertensiva se debía, a su vez, a la mayor incidencia de factores descritos anteriormente: edad materna avanzada, gemelaridad,

embarazo tras técnicas de reproducción asistida, fundamentalmente en pacientes que ya tienen de base patologías médicas moderadas o graves (110-112).

En cuanto al resto de las complicaciones maternas, queremos resaltar que al igual que se hizo en el punto 8.3.1 y para facilitar al lector el seguimiento de esta discusión, se incluye una tabla comparando nuestros resultados con los de otras series de gestantes con PEG, tabla 39.

Tabla 39. Distribución porcentual de complicaciones maternas en distintas series de preeclampsia

	HGUGM Madrid 2007-18 PEG; N=303	Jantasing Bangkok 2002-05 PEG precoz; N=99	Liu Taiwan 1994-2003 PEG; N=364	Nankali Irán 2007-09 PEG; N=349	Xun Li China 2014-16 PE; N=1396	Turgut Turquía 2005-08 PEG y síndrome HELLP; N=578	Murphy Inglaterra 1986-97 PE precoz; N=73
FRA	24,80% Oliguria 10,6%	18,20%	ND	2,30%	ND	3,50% Oliguria 38,2%	16%
Síndrome HELLP	10,20%	10,10%	9,30%	0,30%	1%	19,20%	21%
Citolisis hepática	20,80%	24,24%	ND	4,90%	ND	30,40%	28%
Plaquetopenia	15,50%	13,10%		4%		22,90%	24%
Eclampsia	3,30%	1,90%	9,40%	6,30%	0,40%	4,70%	1,40%
ACVA	0,70%	1%	ND	ND	ND	0,35%	ND
EAP	2%	4%	ND	2%	0,10%	0,20%	4%
Rotura hepática	0,30%	0	ND	0,30%	ND	ND	ND
Ceguera cortical	0,30%	ND	ND	ND	ND	ND	ND
PRES	0,70%	1%	ND	ND	ND	ND	ND
Muerte materna	0	0	0,8% (N=3)	0	0,1% (N=2)	0,2% (N=1)	0

ND: dato no disponible. FRA: fracaso renal agudo. ACVA accidente cerebrovascular agudo. EAP: Edema agudo de pulmón. PRES: Síndrome de encefalopatía posterior reversible.

En nuestra serie de gestantes con PEG, el **fracaso renal agudo (FRA)** fue la complicación más frecuente, con un porcentaje de alrededor del 25%, muy por encima del porcentaje descrito en algunas series como la de Turgut (125) o Nankali (129). El poder hacer una comparación con otras series de pacientes con PEG es muy compleja porque no existe unificación de criterios a la hora de definir el fracaso renal agudo. Jantasing (142) reporta un porcentaje del 18.2% y es el más próximo a nuestra serie. Sin embargo, en su trabajo no se especifica cual es el criterio diagnóstico de FRA utilizado, igual que ocurre en el trabajo de Turgut (125) y Nankali (129). Murphy (137) distingue entre afectación renal definida por creatinina plasmática >1,1 mg/dl, urea >30 mg/dl u oliguria: < 30 ml/hora e insuficiencia renal aguda que define como anuria mayor a 6 horas. Liu (22) y Xun Li (138) no reportan el porcentaje de FRA en sus series. Independientemente de este hecho, existen otras causas para justificar la mayor frecuencia de FRA en nuestra cohorte de pacientes con PEG: mayor edad materna, con mayor tasa de ERC, elevado porcentaje de gestaciones obtenidas por técnicas de reproducción asistida, la mayor necesidad de transfusión, el mayor porcentaje de síndrome HELLP o de afectación hepática, todos ellos factores implicados en el desarrollo de FRA en la gestación (95,125,178,179). Por poner un ejemplo, en la serie de Nankali (129), no se describe ningún caso de ERC, frente al 8% de pacientes en nuestra serie, sólo se reporta un caso de síndrome HELLP frente a los 31 de nuestra serie, hay un 4,9% de casos de afectación hepática frente a los 20,8% de nuestra serie y la necesidad de transfusión es del 0,9% frente al 9,9% de nuestra cohorte de GPEG.

Una de nuestras pacientes precisó diálisis de forma transitoria hasta que recuperó la función renal. En la serie de Murphy et al. (137), la precisaron dos pacientes. El resto de estudios recogidos en la tabla 39 no aportan este dato. La necesidad de diálisis de nuestra serie es claramente inferior a lo publicado en la literatura (103,106,137). Así, en una serie india de gestantes con hipertensión asociada al embarazo, reportan un porcentaje de FRA del 16% y de éste, un 34% requieren diálisis, con una mortalidad materna del 2,5% (103). Otro ejemplo, es un estudio de FRA en pacientes gestantes, realizado en Marruecos, en el que el 38,6% de los casos precisó diálisis, siendo la mortalidad materna mayor al 11% (180). En ambas series existía un elevado porcentaje de sepsis grave y de hemorragia uterina pre o posparto, que podían justificar la elevada necesidad de diálisis. Además, un inadecuado cuidado prenatal, una referencia tardía al hospital de las gestantes con complicaciones asociadas al embarazo y unos cuidados intensivos obstétricos insuficientes, justificarían el mal pronóstico de sus pacientes (103,180).

Como se observa en la tabla 39, después del FRA, las 2 complicaciones más frecuentes en nuestras gestantes con PEG son la **citolisis hepática y la plaquetopenia**. Nuestros resultados muestran porcentajes similares a los descritos por Jantasing (142), muy superiores a los de Nankali (129) y por debajo de los porcentajes reportados por Turgut (125) y Murphy (137). En los estudios de Liu (22) y Xun Li (138) no se describen los resultados de las cifras de transaminasas ni tampoco el recuento de plaquetas. En esta Memoria de Tesis, de forma similar a como lo

hacen Turgut et al. (125), se define citolisis hepática como elevación de las cifras de transaminasas por encima del doble de su valor normal (≥ 70 UI/l) y plaquetopenia, como recuento de plaquetas inferior a $100.000/\mu\text{l}$. Jantasing (142) establece el mismo criterio de plaquetopenia, pero no especifica el criterio de citólisis hepática. Nankali et al. (129) no hacen ninguna especificación al respecto. Lo que se deriva de estos datos es la posibilidad de que las diferencias encontradas en cuanto a la plaquetopenia y la citolisis hepática entre nuestro trabajo y el resto de estudios, puedan deberse al rigor con el que ambas hayan sido definidas y una de las conclusiones derivadas de este trabajo es precisamente el proponer aunar los criterios a la hora de definir las complicaciones en gestantes con PEG.

En cuanto a la aparición de **síndrome HELLP**, en nuestra cohorte de pacientes con PEG había 31 casos. Si calculamos la incidencia con respecto al total de partos realizados durante el periodo de estudio es del 0,04%, claramente inferior a lo descrito en la literatura, 0,5-0,9% (69) y al 0.27% reportado por Turgut (125). Centrándonos en el conjunto de nuestras pacientes con PEG, el porcentaje de síndrome HELLP es del 10,2%, acorde con lo referido en la literatura, en donde se reporta una frecuencia del 10-20% en este grupo de pacientes (69,70). El porcentaje de síndrome HELLP en nuestra cohorte es similar al referido por Liu (22) y Jantasing (142) y está muy por encima del referido por Nankali (129) y Xun Li (138), tabla 39. Sin embargo, es la mitad del reportado por Turgut (125) y Murphy (137). Una causa que pudiera justificar la elevada incidencia de síndrome HELLP descrito en el trabajo de Murphy (137) es que, por un lado, no especifica adecuadamente los criterios utilizados para su diagnóstico y por otro lado, incluye también los casos de síndrome HELLP incompleto en su porcentaje, algo que no se hizo en nuestro estudio (181). En esta misma línea, en la serie de Turgut (125), se utilizan los criterios de Sibai (120) que son los mismos criterios diagnósticos de síndrome HELLP utilizados en nuestro estudio, pero no especifica si están incluidos o no los casos de síndrome HELLP incompleto. Debido a su mal pronóstico, consideramos que resulta crucial diferenciar el síndrome HELLP de otras formas de microangiopatías tromboticas del embarazo entre las que se encuentran la propia PE y con la que con frecuencia es difícil de diferenciar por compartir cambios fisiopatológicos y manifestaciones analíticas (182). Para ello, se están utilizando nuevos marcadores de respuesta inflamatoria (183).

Respecto al porcentaje de **eclampsia**, en nuestra serie se encuentra un 3,3%. Liu (22) y Nankali (129) describen un porcentaje claramente superior, tres y dos veces superior, respectivamente, al encontrado en nuestras pacientes con PEG, tabla 39. La serie de Guerrier (150) ya comentada en ocasiones previas, presenta un 58% de pacientes con eclampsia. Muy probablemente, en los diferentes porcentajes influyan factores geográficos relacionados, a su vez, con condiciones socioeconómicas y culturales que conllevan un diferente esquema de seguimiento de las gestaciones, atención al parto y tratamiento de las complicaciones asociadas al embarazo. Así, Guerrier (150) atribuye su elevado porcentaje de eclampsias al uso frecuente de la medicina tradicional para el tratamiento de los desórdenes hipertensivos del embarazo.

Otras de las complicaciones que presentaron nuestras pacientes, como el **ACVA** o el **EAP** muestran porcentajes similares al conjunto de estudios recogidos en la tabla 39. En cuanto al resto de complicaciones, no disponemos de datos comparativos para poder llevar a cabo una discusión. Sin embargo, queda claro que la PEG es una entidad asociada con daño orgánico y que dicho daño puede manifestarse a través de entidades muy poco frecuentes como el hematoma hepático o la ceguera cortical transitoria descritas en nuestra serie y que tienen gran importancia (65).

8.4. Estudio analítico de correlación de variables maternoperinatales con el fracaso renal agudo (FRA) en gestantes con preeclampsia grave (GPEG)

De todas las complicaciones maternas referidas en el apartado anterior de esta Memoria de Tesis, se ha seleccionado el FRA para identificar el perfil de riesgo de morbilidad de nuestras GPEG. Esta decisión se ha tomado en base a dos hechos. Por un lado, la elevada frecuencia con que el FRA aparece en nuestra serie de GPEG: afecta a una de cada cuatro pacientes. Además, si extrapolamos estos datos a nuestra cohorte de base hospitalaria (constituida por todas las pacientes asistidas de parto, en el HGUGM, durante el periodo de estudio), se encuentra una incidencia de FRA de 9,76/10.000 partos, claramente superior a la descrita en la literatura, 2,68/10.000 partos, en el estudio de Canadá (100) y 4,5/10.000 partos, en la serie de EEUU (101). Por otro lado, el FRA constituye, en sí mismo, un criterio de gravedad de preeclampsia, que condiciona la toma de decisiones tan importantes como la finalización del embarazo, influyendo de forma decisiva en el pronóstico materno y perinatal (95, 98,178).

El objetivo de esta parte de la Memoria de Tesis, es discutir la asociación existente entre las variables maternas y perinatales del conjunto de GPEG y el desarrollo de FRA. Para empezar, se resalta, la asociación significativa encontrada entre FRA y las siguientes **variables pregestacionales**: antecedentes de ERC e IRC, la creatinina sérica basal y la proteinuria pregestacional.

En la población general, uno de los principales factores de riesgo de FRA es el **antecedente de insuficiencia renal crónica** y, sobre todo, el grado de severidad de la misma (179). Los resultados de nuestro estudio, llevado a cabo en una población gestante y más concretamente en GPEG, son acordes con este dato, mostrando una OR para ERC de 12,79 (IC 95%: 1,41-116,28; p 0,02), tabla 31. Este resultado está, a su vez, refrendado por otros autores (184,185).

En cuanto a las **variables relacionadas con la gestación**, se encuentra una mayor frecuencia de **técnicas de reproducción asistida (TRA) y FIV** en el grupo de GPEG que habían desarrollado FRA frente a aquellas que no lo habían presentado, 32 vs 17,1%, tabla 25. El riesgo de desarrollar un FRA era 2,28 veces mayor en el grupo de GPEG sometidas a FIV (IC 95%: 1,26-4,14; $p < 0,01$), tabla 32. Hasta la fecha, no hemos encontrado en la literatura, ningún trabajo realizado en GPEG, que relacione el FRA con el uso de técnicas de reproducción asistida. Existen trabajos que describen el desarrollo de FRA relacionado con técnicas de reproducción asistida en gestantes en general (186,187). Lo que está bien establecido es que la PE es la causa más frecuente de FRA en los países desarrollados (96,100-102,188,189) y es muy probable que la relación existente entre PE y técnicas de reproducción asistida justifique nuestros resultados (56, 173,174,190).

Cuando se analiza la asociación entre el desarrollo de FRA y el conjunto de **variables relacionadas con el momento del diagnóstico de la PEG**, se encuentra que el valor medio de **ácido úrico** era significativamente mayor en el grupo de GPEG con FRA que en el grupo sin FRA, $8,87 \pm 1,74$ vs $6,88 \pm 1,45$ mg/dl; $p < 0,001$, tabla 26. En parte, este resultado se justifica por el hecho de que el ácido úrico se elimina fundamentalmente por el riñón, por lo que cuando se produce un FRA y cae el filtrado glomerular, sus niveles aumentan (191). Por otro lado, la hiperuricemia se correlaciona con la severidad de la endoteliosis glomerular y en las gestantes con PEG, el nivel de ácido úrico es un marcador precoz de daño renal e influye en el pronóstico materno-fetal (87,192-195). En este sentido, Le TM et al. (193) encuentran que un nivel de ácido úrico de 6,6 mg/dl es un buen predictor de severidad de preeclampsia/eclampsia (OR 5,188, IC 95% 2,790–9,649). Entendiendo la fisiopatología y la asociación encontrada entre ácido úrico y daño renal, se abre una posible línea de estudio para utilizar otros marcadores de progresión de daño renal en las GPEG.

Siguiendo con el estudio molecular, los valores medios de las **transaminasas y de la LDH** eran significativamente mayores en el grupo de GPEG con FRA vs GPEG sin FRA. Por el contrario, los valores medios de **hemoglobina y del recuento de plaquetas** eran significativamente menores en el grupo de GPEG con FRA. En cuanto a estos resultados, debemos tener en perspectiva la relevancia de los casos de síndrome HELLP, caracterizados, precisamente, por estas alteraciones analíticas (69,70,125,182,196). En nuestra serie, el **síndrome HELLP, una forma de microangiopatía trombótica (MAT) asociada con el embarazo** (76, 104, 197) aparece con una frecuencia significativamente superior en el grupo de GPEG que desarrollan FRA que en aquellas gestantes que no lo desarrollan, 25,3% vs 5,3%, respectivamente, $p < 0,01$, tabla 26. Nuevamente, hay que añadir que no se ha encontrado ningún trabajo, que reproduzca nuestra metodología, con el que poder comparar nuestros datos. Sin embargo, existen muchos estudios que establecen el papel del síndrome HELLP como causa de FRA asociado al embarazo (98,102-105,196-198). Por ejemplo, en la serie de Jai Prakash et al.

(102), en la que se recogen 132 casos de FRA en gestantes, el síndrome HELLP era responsable del 6,8% de todos los casos. Este porcentaje es mucho mayor en la serie de Huang C et al. (198), donde el síndrome HELLP es responsable del 60% de los casos de FRA. Es importante reseñar que estos autores definen FRA en función de una creatinina sérica mayor de 0,8 mg/dl. En el metaanálisis de Liu Y et al. (98), en el que se compara un grupo de 834 pacientes con FRA asociado a la gestación frente a 5.334 gestantes sin FRA, se observa que el grupo de gestantes con FRA tenían un riesgo 1,86 veces superior de tener un síndrome HELLP que las gestantes sin FRA. Tomamos en cuenta este trabajo para destacar la relevancia de la temporalidad en el análisis de asociación causal entre FRA y síndrome HELLP. En nuestro estudio, hemos considerado el FRA como una consecuencia del síndrome HELLP con una OR 6,11 (IC 95%:2,8-13,33; $p<0,01$), tabla 33. Por el contrario, los autores anteriormente citados consideran que es el FRA quien determina el riesgo de tener un síndrome HELLP (98). A sabiendas de que demostramos asociación, entendemos la dificultad clínica para poder diferenciar cual de las dos patologías precede a la otra. La instauración, frecuentemente, brusca de ambos cuadros clínicos dificulta el obtener conclusiones definitivas en un sentido u otro.

En relación con las **variables que hacen referencia al momento del parto**, observamos una asociación estadística entre el desarrollo de FRA y la **edad gestacional** en el momento del parto, existiendo un mayor porcentaje de partos prematuros (< de 37 semanas de gestación) en el grupo de pacientes con FRA, tabla 27. En el metaanálisis de Liu Y et al. (98), referido anteriormente, encuentran que la edad gestacional en el momento del parto era 0,7 semanas menor en el grupo de gestantes con FRA. En nuestra cohorte de GPEG, la edad gestacional en el momento del parto es una semana inferior en el grupo de pacientes con FRA, en comparación con las pacientes sin FRA: 33,8 vs 34,7 semanas. Este dato puede explicarse, al menos en parte, por el hecho de que el FRA es un criterio de gravedad en una gestante con PE y determina, con frecuencia, la finalización del parto (131). En segundo lugar, se observa que en el grupo de GPEG y FRA existe una proporción significativamente mayor de **cesáreas**: 82,7 vs 58,8% en el grupo de GPEG sin FRA, $p<0,001$, tabla 27. El riesgo de cesárea en el grupo de GPEG con FRA era 3,35 veces superior (IC 95%: 1,74-6,46, $P<0,01$), tabla 34. Este dato es mayor al referido en el metaanálisis de Liu Y et al. (98), que muestran un riesgo 1,49 veces superior de cesáreas en el grupo de FRA (OR 1,49; IC 95%, 1,37-1,61). En este caso, es importante recalcar que nuestro estudio engloba sólo GPEG, algo que no ocurre en el grupo de FRA del metaanálisis de Liu Y et al. (98). En el estudio de Huang C et al. (198), referido anteriormente, la incidencia de FRA en pacientes con PEG sometidas a una cesárea era de hasta un 60%. La situación clínica de la paciente, la definición usada de FRA y el manejo intraoperatorio de la volemia, puede influir de forma decisiva en la incidencia de FRA asociado a la cesárea (199-201). La mayor frecuencia de cesáreas en el grupo de FRA de nuestra serie, la ponemos en relación, a su vez, con la asociación entre FRA y riesgo de pérdida de bienestar fetal, como veremos más adelante.

Finalmente, en este grupo de variables, también se encuentra asociación estadística entre el desarrollo de FRA y la **necesidad de transfusión** de concentrados de hematíes, con un riesgo 9,46 veces mayor de desarrollar FRA en pacientes transfundidas (OR 9,46; IC 95%: 4,10-21,83), tabla 34. La hemorragia periparto es una causa frecuente de FRA asociado al embarazo, que puede llegar a superar a la PE en algunos países en vías de desarrollo (88, 180, 202). Los casos graves que requieren transfusión constituyen un modelo de isquemia-reperfusión que puede explicar el desarrollo de una necrosis tubular aguda como causa de FRA asociado al parto (203).

En cuanto a las **variables perinatales**, destacar, en primer lugar, que la maduración pulmonar fetal era 1,89 veces más frecuente en el grupo de GPEG y FRA (OR 1,89 IC 95%: 1,1-3,21, p 0,05), tabla 35. No se ha encontrado ningún trabajo que describa este hecho en pacientes con PEG y FRA y, por consiguiente, ha sido imposible su comparabilidad. La mayor frecuencia de maduración pulmonar fetal está probablemente ligada a un mayor número de recién nacidos con una edad gestacional comprendida entre 28 y 37 semanas en el grupo de FRA. En nuestro estudio había un mayor porcentaje de bajo peso para la edad gestacional en el grupo de GPEG sin FRA: 23,9% vs 10,8% en el grupo de FRA, tabla 28. Además, no se encuentran diferencias significativas en el porcentaje de CIR. En esta misma línea, Cooke et al. (202), en una serie de 26 casos de FRA, en una cohorte de 322 gestantes, encuentran que el FRA no tiene impacto en el pronóstico perinatal. Por el contrario, en el ya mencionado metaanálisis de Liu Y et al. (98), se encuentra que los neonatos de madres con FRA presentan un menor peso al nacer que los nacidos de madres sin FRA.

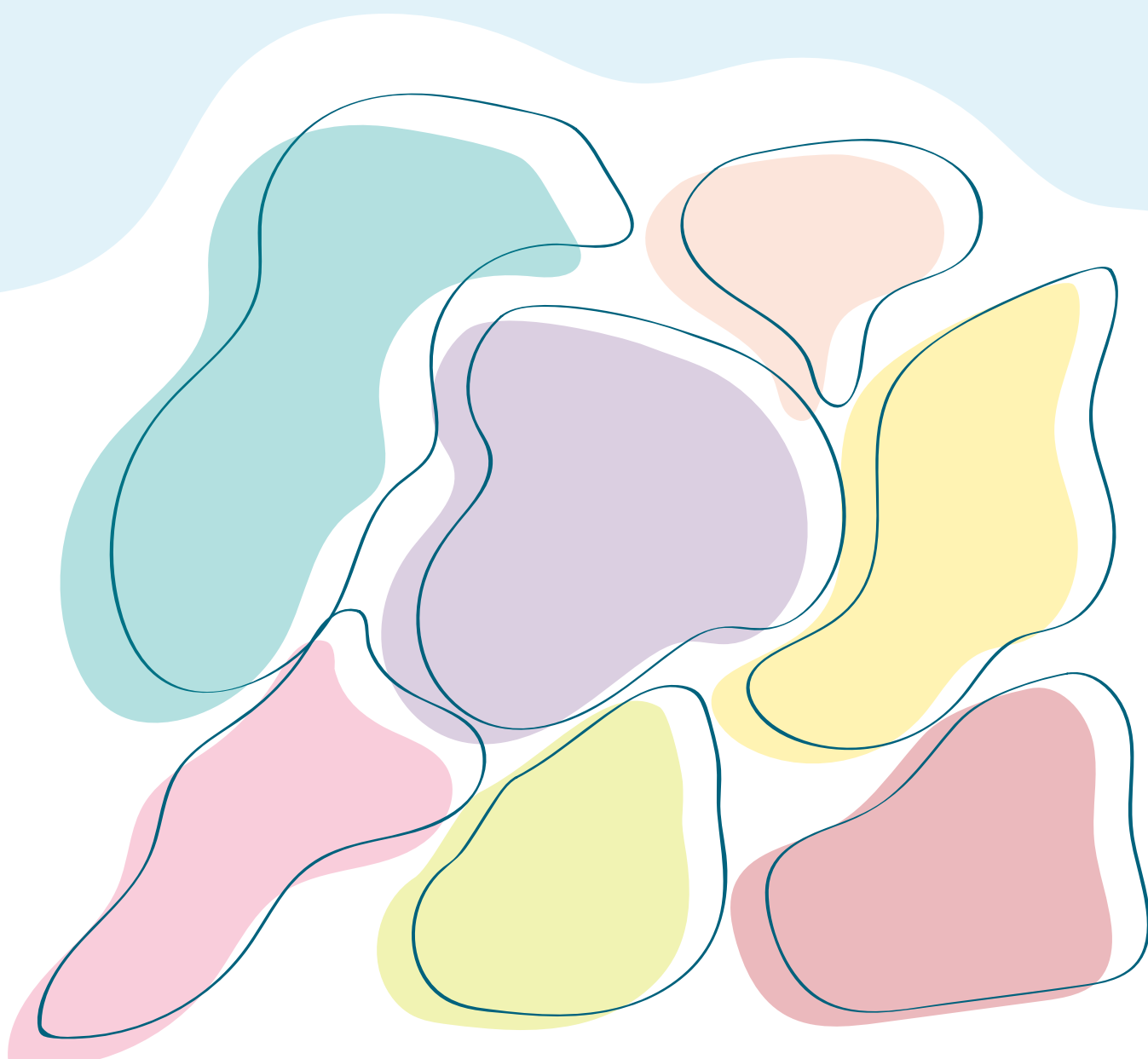
El valor medio del test de Apgar del recién nacido al minuto y a los 5 minutos de vida era significativamente menor en el grupo de GPEG y FRA, p 0,002 y p 0,006, respectivamente. El riesgo de ingreso del recién nacido en la UCI neonatal era 1,9 veces superior en el grupo de GPEG y FRA (OR 1,90; IC 95%: 1,11-3,28, p 0,002) y existía un mayor porcentaje de ingreso en UCI por distrés en los recién nacidos de GPEG y FRA. A pesar de todo y de manera sorprendente, la mortalidad perinatal en el grupo de GPEG y FRA era del 2,7%, significativamente inferior a la del grupo de GPEG sin FRA: 7%, tabla 28. Este resultado está en discordancia con los de Liu Y et al. (98), que encuentran que el riesgo de mortalidad perinatal en gestantes con FRA es 3,39 veces superior al de las gestantes sin FRA.

Finalmente, en el análisis multivariante, realizado para predecir el riesgo de aparición de FRA, sólo el antecedente de ERC con una OR de 3,97 (IC 95%: 1,27-12,40), la FIV (OR 2,17; IC 95%:1,03-4,57), la aparición de una MAT, entre las que se incluye el síndrome HELLP (OR 5,57; IC 95%: 2,27-13,65), el nivel de ácido úrico (OR 2,16; IC 95%: 1,70-2,75) y la realización de una cesárea (OR 2,28; IC 95%: 1,02-5,09), se asociaban de manera significativa con el desarrollo de FRA en las GPEG, figura 19.

La insuficiencia renal crónica y la proteinuria pregestacional con elevada magnitud de efecto en el análisis univariante, pierden su significación estadística debido a que ambas son variables relacionadas con la ERC. El síndrome HELLP considerado de forma aislada, fuera del conjunto de MAT, también pierde la capacidad de predecir FRA, a pesar de la importante asociación con el FRA demostrada en el análisis univariante. La explicación a este hecho radica, probablemente, en el pequeño tamaño muestral (N=31). El ácido úrico, como marcador de riesgo renal, se mantiene como factor de predicción de FRA, no así la cifra media de hemoglobina, plaquetas o LDH. La relación de estas variables analíticas con la MAT, definida por anemia hemolítica microangiopática y plaquetopenia, justifica, probablemente, la pérdida de su asociación estadística con el FRA. Finalmente, la cesárea mantiene su significación estadística pero no ocurre lo mismo con la necesidad de transfusión. La asociación de la transfusión a los casos de MAT, así como a la hemorragia posparto, más frecuente en casos de finalización del parto mediante cesárea, puede justificar este resultado.

Este análisis multivariante que permite el ajuste de la asociación encontrada entre el FRA y cada una de las variables seleccionadas tras el análisis univariante, pone de manifiesto tres hechos: 1. *La importancia del consejo pregestacional*, debiendo informar a las pacientes con antecedentes de ERC o que opten por técnicas de reproducción asistida, del riesgo de desarrollar no sólo PE si no también FRA durante la gestación. 2. *La necesidad de establecer el umbral del nivel de ácido úrico a partir del cual podría predecirse el desarrollo de un FRA* y 3. *La importancia de llevar a cabo un seguimiento estrecho de la función renal* en las pacientes con antecedentes de ERC, gestación mediante FIV o las que se les haya realizado una cesárea, factores que como hemos demostrado se asocian frecuentemente con el FRA.

9 / FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL TRABAJO

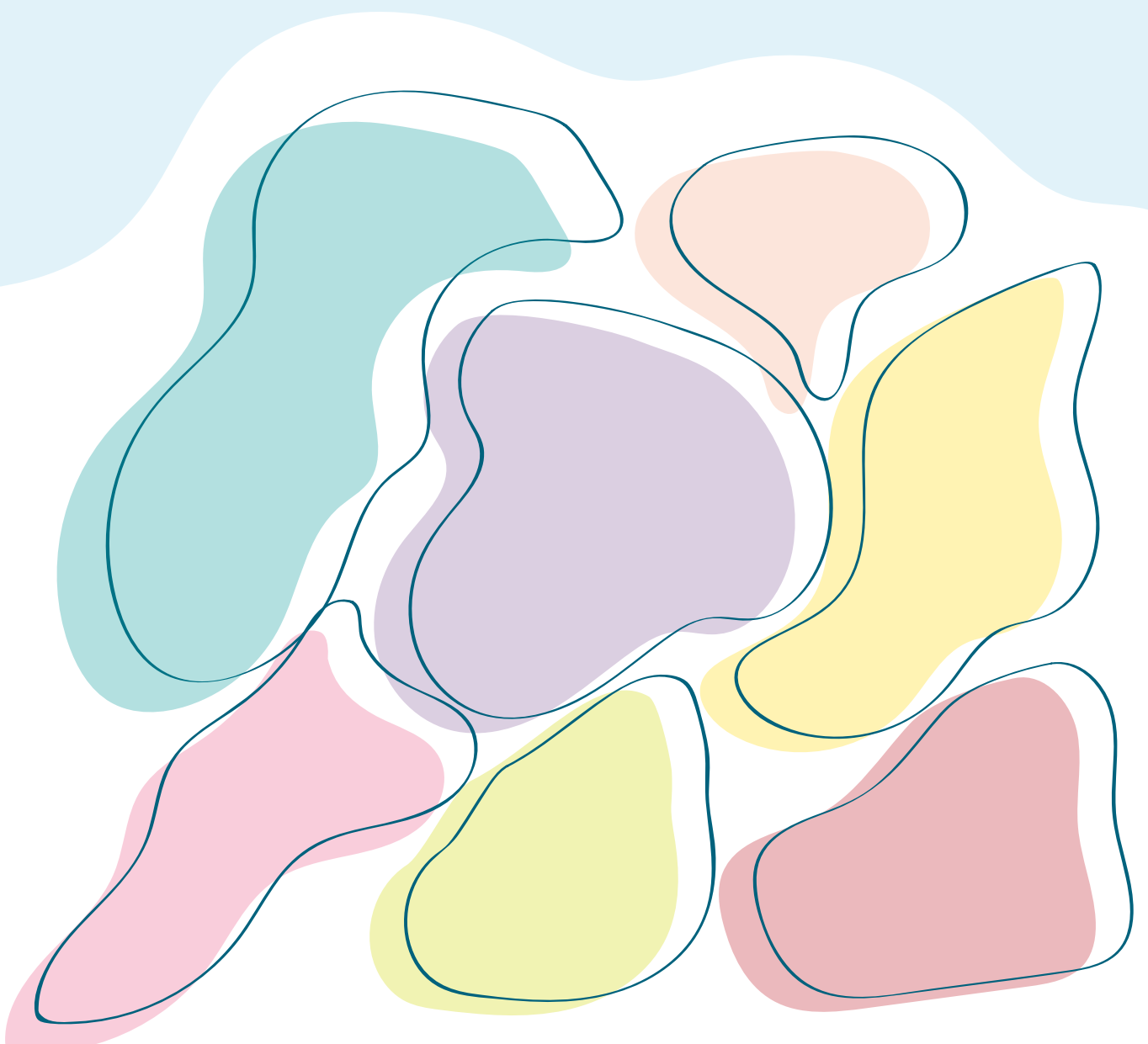


FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL TRABAJO

Fortalezas: En primer lugar, destaca el número elevado de pacientes incluidos en todos los estudios realizados, gracias a que se ha desarrollado en uno de los principales centros de referencia en patología maternoperinatal de nuestra Comunidad y de nuestro país. En segundo lugar, el amplio periodo de estudio (12 años), con un seguimiento de las pacientes realizado por un único explorador, desde que se diagnostican de PEG hasta que son dadas de alta de la consulta de puerperio de riesgo. En tercer lugar, resaltar la estrecha colaboración mantenida durante todo el estudio entre los Servicios de Obstetricia/Ginecología y Nefrología. Esta colaboración ha ido creciendo a lo largo de los años y ha derivado, finalmente, en el desarrollo de un programa de control maternoperinatal, que ha influido, decisivamente, en el incremento de pacientes diagnosticadas de PEG y controladas en nuestro centro.

Limitaciones: La primera limitación está relacionada con el desconocimiento de otros factores, a parte de los explicados en esta Memoria de Tesis, que hayan podido condicionar el incremento de la incidencia de PEG observada en nuestro estudio. En este punto, pensamos que, probablemente, la reestructuración de las áreas sanitarias y la creación de más de 10 entidades públicas que dan atención sanitaria obstétrica en Madrid, han podido generar un efecto concentrador de patología en los hospitales de referencia, como el nuestro. Por otro lado, tal como se ha discutido en esta Memoria de Tesis y de acuerdo con lo descrito en la literatura, la edad avanzada de nuestras pacientes y su mayor comorbilidad, pueden ser factores que hayan jugado un papel fundamental en el aumento de incidencia de PEG. La segunda limitación de nuestro estudio es que está realizado en un único centro y que, además, es un centro de tercer nivel, referente para gestantes de alto riesgo, como se ha comentado anteriormente. Por último, respecto al estudio de casos y controles incluido en esta Memoria de Tesis, hay variables que no se han podido solicitar en los controles dado que esto hubiera supuesto la necesidad de visitas más frecuentes, la realización de analíticas innecesarias, con un gasto incrementado en reactivos, citas médicas etc.

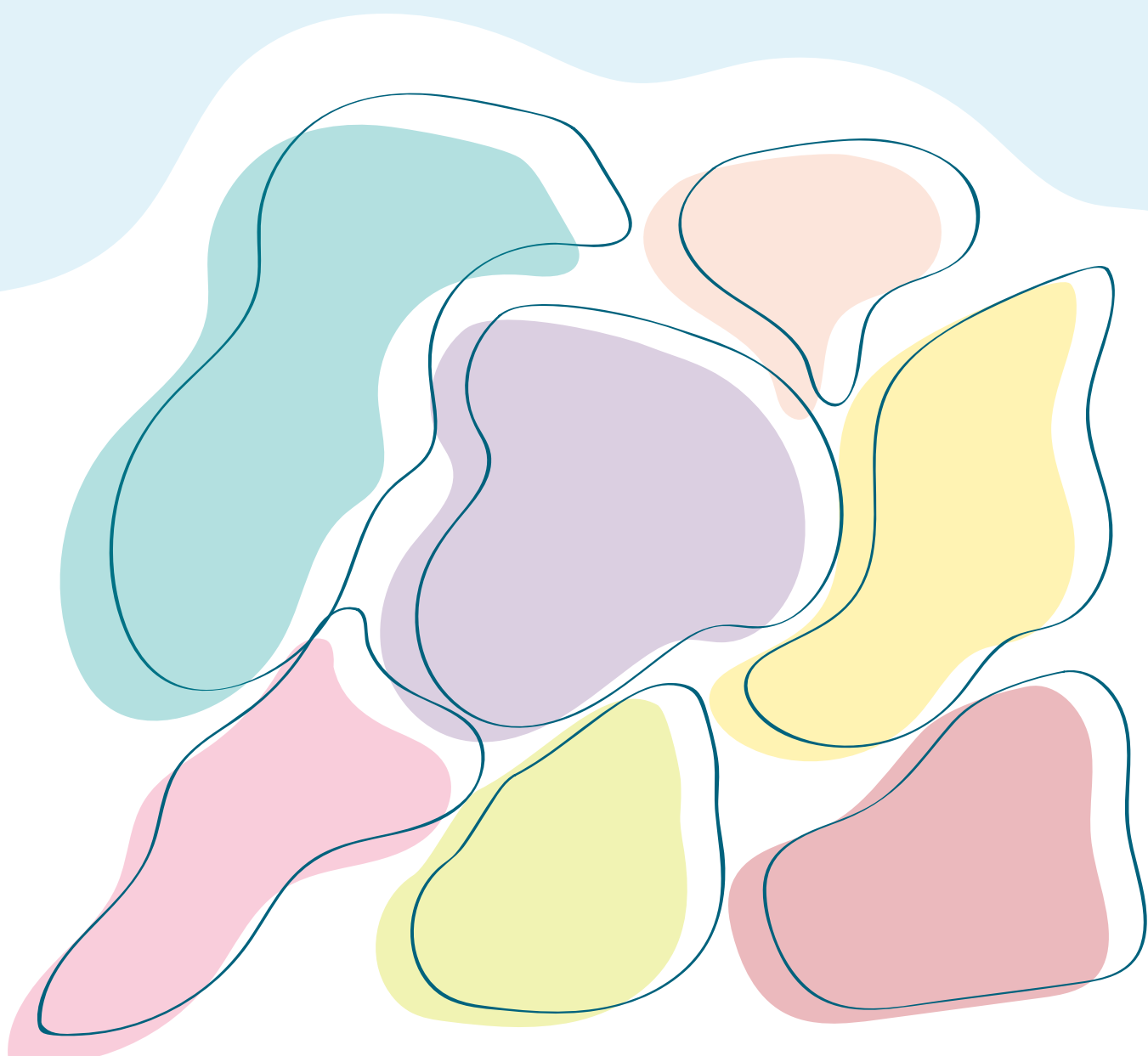
10 / CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

1. La incidencia media de la preeclampsia grave en nuestro estudio fue de 0,39%, objetivándose un llamativo incremento en los últimos años, pasando de 0,03% en 2007 a 1,79% en 2018.
2. La preeclampsia grave constituye una entidad asociada, de forma significativa, a una elevada morbilidad materna, con mayor porcentaje de cesáreas y mayor estancia media hospitalaria y a una elevada morbimortalidad perinatal, con mayor porcentaje de prematuridad, de resultados de pH de cordón umbilical <7 y de puntuación del test de Apgar a los 5 minutos del nacimiento < de 7.
3. En las gestantes con preeclampsia grave, la edad avanzada, la nuliparidad, la obesidad y las técnicas de reproducción asistida, son los factores de riesgo que aparecen con mayor frecuencia.
4. Las complicaciones maternas asociadas a la preeclampsia grave son frecuentes, destacando las nefrológicas, con una probabilidad del 25% de presentar un fracaso renal agudo, seguidas de las complicaciones hematológicas y hepáticas.
5. En nuestras pacientes con preeclampsia grave, existe un riesgo significativamente mayor de desarrollar un fracaso renal agudo en aquellas con antecedentes de enfermedad renal crónica, gestación mediante técnicas de reproducción asistida, nivel de ácido úrico >7 mg/dl, desarrollo de una microangiopatía trombótica y parto mediante cesárea.
6. En cuanto a las complicaciones perinatales asociadas a la preeclampsia grave la más frecuente es la prematuridad, con un elevado número de ingresos en la UCI neonatal, debido, fundamentalmente, a la asfixia perinatal y al distrés respiratorio del recién nacido y con una mayor mortalidad.
7. Finalmente, estos resultados animan a continuar recogiendo y analizando los datos de las pacientes con preeclampsia grave para entender los problemas que plantea su manejo y así, poder encontrar soluciones presentes y futuras.

11 / ANEXOS



ANEXO 1

Las tablas 16 a 22 resumen la estadística descriptiva de las variables de estudio en el total de pacientes de la población diana, pacientes con preeclampsia grave (n=303) y en sus hijos (n=351).

Tabla 16. Estadística descriptiva de las variables pregestacionales en las pacientes con preeclampsia grave

Variables pregestacionales	N; Media $\pm$ DT	%
Edad materna	33,94 $\pm$ 6.29	
Origen		
España	179	59,1
Latinoamérica	91	29,6
África	14	4,5
Resto de Europa	14	4,5
Otro	5	1,5
AP de HTA	49	16,2
AP de DM	7	2,3
AP de hipotiroidismo	30	9,9
IMC (Kg/m²)	26,23 $\pm$ 5,27	
AP de obesidad	66 (N=272)	24,0
AP de sobrepeso	153 (N=272)	56,3
AP enfermedad autoinmune	7	2,3
AP de ERC	24	7,9
AP de IRC	5	1.7
Cr sérica basal (mg/dl)	0,64 $\pm$ 0,20	
Proteinuria pregestacional	12	4
Número gestaciones	2,01 $\pm$ 1,38	

(Tabla 16, continuación)

Variables pregestacionales	N; Media $\pm$ DT	%
Estratificación de la gestación	1= 153	50,5
	2= 68	22,4
	3= 41	13,5
	4= 21	6,9
	>4= 20	6,6
Nuliparidad	153	50,5
Antecedentes de Abortos (sí/no)	107	35,3
Estratificación Número de abortos	1= 70	23,1
	2= 28	9,2
	>2= 9	3
Número abortos	0,52 $\pm$ 0,87	
AP de preeclampsia	26	8,6
AF de HTA	116	38,3
AF de preeclampsia	22	7,3

Tabla 17. Estadística descriptiva de las variables gestacionales
en las pacientes con preeclampsia grave

Variables gestacionales	N; Media $\pm$ D.T	%
FIV	63	20,8
Embarazo múltiple	55	18,2
HTA antes de la 20 SG	53	17,5
HTA gestacional	78	25,7
DM gestacional	30	9,9
Hipotiroidismo gestacional	33	10,9
Proteinuria <20 semanas	12	4
ITU durante la gestación	97	32,1
Tratamiento con alfametildopa	59	19,5
Tratamiento con antag del Ca	11	3,6
Tratamiento con labetalol	40	13,2

Tabla 18. Estadística descriptiva de las variables en el momento del diagnóstico de la preeclampsia grave

Variables en el momento del diagnóstico de PEG	N; Media $\pm$ DT	%
TAS (mmHg)	178,97 $\pm$ 16,52	
TAD (mmHg)	103,84 $\pm$ 11,82	
SG en el diagnóstico	34,03 $\pm$ 4,37	
SG diagnóstico de PEG		
<28 semanas	25	8,3
28-36,6 semanas	175	57,8
$\geq$ 37 semanas	103	34
Inicio precoz de PEG (>34 semanas)	125	41,3
PE puerperal	66	21,8
Proteinuria en el diagnóstico de PEG (g/d)	2,8 $\pm$ 2,78	
Cr en el diagnóstico de PEG (mg/dl)	0,89 $\pm$ 0,53	
Urea en el diagnóstico de PEG (mg/dl)	37,88 $\pm$ 21,48	
Ccr en el diagnóstico de PEG (ml/min)	112,24 $\pm$ 42,65	
Ácido úrico en el diagnóstico de PEG (mg/dl)	6,80 $\pm$ 1,68	
Nivel máximo de ácido úrico (mg/dl)	7,37 $\pm$ 1,74	
GOT en el diagnóstico de PEG (UI/L)	110,28 $\pm$ 298,74	
GPT en el diagnóstico de PEG (UI/L)	68,50 $\pm$ 143,03	
Plaquetas en el diagnóstico de PEG ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	164,98 $\pm$ 71,66	
LDH en el diagnóstico de PEG (UI/L)	356,81 $\pm$ 340,91	
Hb en el diagnóstico de PEG (g/dl)	10,66 $\pm$ 1,76	
Mg (mg/dl)	4,20 $\pm$ 2,59	
Nivel de C3 (mg/dl)	141,26 $\pm$ 39,46	
Nivel de C4 (mg/dl)	26,34 $\pm$ 10,25	
Nivel de IgG (mg/dl)	810,97 $\pm$ 283,01	
Nivel de IgA (mg/dl)	202,78 $\pm$ 77,91	
Nivel de IgM (mg/dl)	128,06 $\pm$ 63,05	
Antifosfolípido	9	3,4
ANA	16	6,7
antiDNA	4	1,7
Nivel de albumina (g/dl)	3,41 $\pm$ 0,68	
Triglicéridos (mg/dl)	194,30 $\pm$ 94,80	
Colesterol (mg/dl)	247,51 $\pm$ 73,28	
Tratamiento con sulfato de magnesio	208	68,6
Tratamiento con labetalol	247	81,5
Tratamiento con hidralacina	98	32,3
Tratamiento con diuréticos	15	5
FRA	75	24,8
Oliguria	32	10,6
Síndrome HELLP	31	10,2
MAT	35	11,6
Eclampsia	10	3,3

Tabla 19. Estadística descriptiva de las variables intraparto y posparto inmediato en las pacientes con preeclampsia grave

Variables intraparto y posparto inmediato	N; Media $\pm$ DT	%
SG parto	34,46 $\pm$ 3,86	
SG en el momento parto		
<28 semanas	16	5,3
28-36,6 semanas	178	58,7
$\geq$ 37 semanas	109	36
Forma de inicio parto:		
Espontáneo	25	8,3
Inducido	135	44,6
Cesárea electiva	143	47,2
Expulsivo:		
Vaginal	107	35,3
Cesárea	196	64,7
HTA parto	260	85,8
Transfusión	30	9,9
Labetalol posparto	292	96,4
Hidralazina posparto	147	48,5
Enalapril posparto	275	90,8
ARA2 posparto	17	5,6
Antagonistas del calcio posparto	202	66,7
Furosemina posparto	102	33,7

Tabla 20. Estadística descriptiva de las variables perinatales en las pacientes con preeclampsia grave

Variables perinatales	N=303 madres/351 niños; Media $\pm$ DT	%
Semana de gestación del recién nacido	34,46 $\pm$ 3,86	
Maduración pulmonar fetal	146/303	48,2
CIR	71/351	20,2
BPEG (No CIR)	62/351	17,7
BPEG 2º RN (No CIR)	15/351	4,23
Sexo 1º RN		
Varón	138	45,5
Mujer	165	54,5
Sexo 2º RN		
Varón	20	41,7
Mujer	28	58,3
Peso 1º RN (gramos)	2.128,24 $\pm$ 864,29	
Peso 2º RN (gramos)	1.919,86 $\pm$ 504,70	
Valor del test de Apgar 1º minuto	7,52 $\pm$ 1,76	
Valor del test de Apgar 1º minuto 2º RN	7,94 $\pm$ 1,23	
Valor del test de Apgar 5 minutos 1º RN	8,44 $\pm$ 1,70	
Valor del test de Apgar 5 minutos 2º RN	9,16 $\pm$ 0,86	
pH cordón 1º RN	7,24 $\pm$ 0,09	
pH cordón 2º RN	7,29 $\pm$ 0,08	
Mortalidad perinatal	18/351	5,1
Ingreso en Neo	96/351	27,4
Causa de ingreso N=96		
Cardiopatía	15	15,6
Distrés y asfixia perinatal	37	38,5
Distrés y asfixia + IOT	10	10,4
Prematuridad	13	13,5
CIR	21	21,9

Tabla 21. Estadística descriptiva de las variables al alta del hospital en las pacientes con preeclampsia grave

Variables al alta del hospital	N; Media $\pm$ DT	%
HTA al alta del hospital	288	95
Núm antiHTA al alta del hospital		
0	16	5,3
1	130	43,9
2	132	43,6
≥ 3	25	8,3
Proteinuria al alta del hospital (>300 mg/día)	219	72,3
Insuficiencia renal al alta hospital	13	4,3
Cr sérica al alta del hospital (mg/dl)	0,68 $\pm$ 0,26	
Urea al alta del hospital (mg/dl)	33,15 $\pm$ 13,59	
Ccr al alta del hospital (ml/min)	123,49 $\pm$ 34,58	
Ácido úrico al alta del hospital (mg/dl)	5,73 $\pm$ 1,44	
Proteinuria alta hospital (g/24 horas)	1,04 $\pm$ 1,17	
GOT al alta del hospital (UI/L)	31,87 $\pm$ 23,60	
GPT al alta del hospital (UI/L)	30,17 $\pm$ 25,08	
Plaquetas al alta del hospital ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	288.448 $\pm$ 101.825	
LDH al alta del hospital (UI/L)	245,75 $\pm$ 82,36	
Hemoglobina al alta hospital (g/dl)	11,22 $\pm$ 1,45	

Tabla 22. Estadística descriptiva de las variables al alta de la consulta de puerperio de riesgo en las pacientes con preeclampsia grave

Variables al alta consulta de puerperio de riesgo	N; Media $\pm$ DT	%
Proteinuria a las 12 sem posparto (mg/mg)	0,19 $\pm$ 0,47	
Cr sérica a las 12 semanas posparto (mg/dl)	0,69 $\pm$ 0,21	
CCr a las 12 sem posparto (ml/min)	115,17 $\pm$ 29,8	
HTA persistente 12 sem posparto	72	23,8
Proteinuria persistente 12 sem posparto	31	11,1
Insuficiencia renal a las 12 sem posparto	7	2,3
Evolución final		
Remisión a MAP	203	67
Remisión a Nefro	72	23,8
Pérdida de seguimiento	28	9,2

La tabla 23 resume la estadística descriptiva de las variables de estudio en el total de pacientes de la población diana (n=334) y sus hijos (n=392).

Tabla 23. Estadística descriptiva de las variables estudiadas en el total de pacientes de la población diana (N=334) y de sus hijos (N=392)

Variables	N;(Media $\pm$ DT)	%	Min-Máximo
Edad materna	34 $\pm$ 6.34		15-50
Origen			
España	200	59,9	
Latinoamérica	99	29,6	
África	15	4,5	
Resto de Europa	15	4,5	
Otros	5	1,5	
AP de HTA	53	15,9	
AP de DM	9	2,7	
IMC	26,24 $\pm$ 5,18		15,98-43,77
AP de obesidad	75 (N=303)	24,8	
AP de sobrepeso	169 (N=300)	56,3	
AP de enfermedad autoinmune	7	2,1	
AP de ERC	26	7,8	
AP de IRC	6	1,8	
Proteinuria pregestacional	12	3,6	
Hipotiroidismo pregestacional	32	9,6	
Paridad (número de gestaciones)	1= 165	49,4	
	2= 79	23,7	
	3= 43	12,9	
	4= 25	7,5	
	>4= 22	6,5	
Nuliparidad	169	50,6%	
Antecedentes de abortos	117	35	
Número de abortos	1= 77	23	
	2= 31	9,3	
	>2= 9	2,7	
AP de preeclampsia	30	9	
AF de HTA	128	38,3	
AF de preeclampsia	22	6,6	

(Tabla 23, continuación)

Variables	N;(Media ± DT)	%	Min-Máximo
FIV	66	19,8	
Embarazo múltiple	61	18,3	
HTA antes de la 20 SG	59	17,7	
HTA gestacional	84	25,1	
DM gestacional	30	9	
Hipotiroidismo gestacional	34	10,2	
Proteinuria antes de la 20 SG	13	3,9	
ITU durante la gestación	101	30,2	
Tratamiento con alfametildopa	50	14,97	
Tratamiento con antag del Ca	11	3,3	
Tratamiento con labetalol	40	11,97	
TAS (mmHg)	176,59		128-250
TAD (mmHg)	103,02		70-169
SG en el diagnóstico de THE			
21-27+6	26	7,8	
28-36+6	186	55,7	
≥ 37	122	36,5	
Inicio precoz de PEG (<34 semanas)	131	39,2	
PE puerperal	75	22,5	
PE Grave	303	90,7	
Causa exclusión de PE grave			
PE leve	21	67,7	
HTA crónica sin criterios de PE	4	12,9	
HTA gestacional	3	9,7	
Hígado agudo graso del embarazo	2	6,5	
Nefropatía crónica sin criterios de PE	1	3,2	
Proteinuria en el diagnóstico de PEG (g/24 horas)	2,62 ± 2,71		0-17
Cr sérica en el diagnóstico de PEG (mg/dl)	0,88 ± 0,52		0,3-4,97
Urea en el diagnóstico de PEG (mg/dl)	37,57 ± 21,12		8-157
Ccr en el diagnóstico de PEG (ml/min)	112,17 ± 42,59 (N=159)		17-232
Ácido úrico en el diagnóstico de PEG (mg/dl)	6,74 ± 1,68		3,1-12,5
Nivel máximo de ácido úrico (mg/dl)	7,29 ± 175		3,1-13,7
GOT en el diagnóstico de PEG (UI/L)	107,01 ± 289,07 (N=233)		7-2543
GPT en el diagnóstico de PEG (UI/L)	65,94 ± 137,59		5-1575
Plaquetas en el diagnóstico de PEG (x10 ³ /μl)	167,69 ± 70,16		11-459
LDH en el diagnóstico de PEG (UI/L)	352,04 ± 333,85		131-3845

(Tabla 23, continuación)

Variables	N;(Media ± DT)	%	Min-Máximo
Hb en el diagnóstico de PEG (g/dl)	10,66 ± 1,76		5,1-14,7
Nivel máximo de Mg (mg/dl)	4,05 ± 2,55 (N=260)		1,5-22,2
Nivel de C3 (mg/dl)	140,99 ± 39,19 (N=260)		21-264
Nivel de C4 (mg/dl)	26,34 ± 10,20 (N=260)		4-57
Nivel de IgG (mg/dl)	824,49 ± 295,91 (N=255)		209-2060
Nivel de IgA (mg/dl)	202,80 ± 78,95 (N=255)		7-462
Nivel de IgM (mg/dl)	127,09 ± 61,38 (N=255)		29-372
Antifosfolipido	9	2,7	
ANA	16	4,8	
antiDNA	4	1,2	
Nivel de albumina al alta hospital (g/dl)	3,42 ± 0,68		1,5-5,5
Triglicéridos (mg/dl)	192,03 ± 93,28 (N=265)		37-597
Colesterol (mg/dl)	247,96 ± 73,09 (N=266)		65-679
Tratamiento con sulfato de magnesio	215	64,4	
Tratamiento con labetalol	320	95,80	
Tratamiento con hidralacina	101	30,2	
Tratamiento con diuréticos	15	4,5	
FRA	78	23,4	
Oliguria	32	9,5	
síndrome HELLP	31	9,3	
MAT	35	10,5	
Eclampsia	10	3	
Semana de gestación en el parto			
21-27+6	16	4,8	
28-36+6	190	56,9	
≥ 37	128	38,3	
Forma de inicio parto:			
Espontáneo	30	9	
Inducido	152	45,5	
Cesárea electiva	152	45,5	
Expulsivo:			
Vaginal	124	37,1	
Cesárea	210	62,9	
HTA parto	283	84,7	
Transfusión	36	10,8	

(Tabla 23, continuación)

Variables	N;(Media ± DT)	%	Min-Máximo
Labetalol posparto	319	95,5	
Hidralazina posparto	151	45,2	
Enalapril posparto	300	89,8	
ARA2 posparto	18	5,4	
Antagonistas Ca posparto	214	64,1	
Furosemida posparto	110	32,9	
Maduración pulmonar fetal	154	39,28	
CIR	76	19,39	
BPEG	74	18,88	
Sexo 1º RN			
Varón	157	47	
Mujer	177	53	
Sexo 2º RN			
Varón	23	42,6	
Mujer	31	57,4	
Sexo 3º RN			
Varón	1	25	
Mujer	3	75	
Peso al nacer 1º RN (gramos)	2.163 ± 861,84		212-4.320
Peso 2º RN (gramos)	1.985,59 ± 537,01 (N=56)		800-3.190
Peso 3º RN (gramos)	1.550 ± 166,73 (N=4)		1.370-1.720
Valor del test de Apgar 1º minuto	7,55±1,74 (N=321)		2-10
Valor del test de Apgar 1º minuto 2º RN	7,87±1,41 (N=56)		4-10
Valor del test de Apgar 1º minuto 3º RN	8,5±1,29 (N=4)		7-10
Valor del test de Apgar 5 minuto 1º RN	8,92±1,25 (N=321)		2-10
Valor del test de Apgar 5 minuto 2º RN	9,10±0,96 (N=56)		6-10
Valor del test de Apgar 5 minuto 3º RN	9,25±0,95 (N=4)		8-10
pH cordón 1º RN	7,24 ± 0,09 (N=306)		6,8-7,41
pH cordón 2º RN	7,28 ± 0,09 (N=56)		6,93-7,47
pH cordón 3º RN	7,25 ± 0,13 (N=3)		7,10-7,34
Exitus perinatal	19	4,85	
Ingreso RN en neonatos	102	26,02	

(Tabla 23, continuación)

Variables	N;(Media ± DT)	%	Min-Máximo
Causa de ingreso			
Cardiopatía	16	15,7	
Distrés	41	40,2	
IOT	10	9,8	
Prematuridad	14	13,7	
CIR	21	20,6	
HTA al alta del hospital	315	94,3	
Núm antiHTA al alta del hospital			
1	148	40,9	
2	141	49,3	
≥3	25	9,8	
Proteinuria al alta del hospital	236 (N=326)	72,4	
Insuficiencia renal al alta hospital	15	4,5	
Cr sérica al alta del hospital (mg/dl)	0,68 ± 0,26		0,3-2,68
Urea al alta del hospital (mg/dl)	33,20 ± 13,98 (N=271)		9-104
Aclaramiento de cr al alta del hospital (ml/min)	123,42 ± 35,04 (N=227)		28-217
Ácido úrico al alta del hospital (mg/dl)	5,72 ± 1,43		2,1-11,4
Proteinuria al alta del hospital (g/24 horas)	1,04±1,17		0,00-7,14
GOT al alta del hospital (UI/L)	31,74 ± 23,4 (N=227)		8-162
GPT al alta del hospital (UI/L)	30,12 ± 24,62		5-208
Plaquetas al alta del hospital (x10³/μl)	286,73 ± 101,77		105-700
LDH al alta del hospital (UI/L)	247,61 ± 89,35		119-985
Hemoglobina al alta hospital (g/dl)	11,21 ± 1,48		8-15,5
Proteinuria a las 12 sem posparto (mg/mg)	0,19 ± 0,48 (N=277)		0,00-4,6
Cr sérica a las 12 semanas posparto (mg/dl)	0,69 ± 0,21 (N=291)		0,39-2,6
CCr a las 12 sem posparto (ml/min)	115,13 ± 29,94 (N=148)		25-237
HTA persistente 12 sem posparto	80	24	
Proteinuria persistente 12 sem posparto	33	10,8	
Insuficiencia renal a las 12 sem posparto	8	2,4	
Evolución final			
Remisión a MAP	220	65,9	
Remisión a consulta Nefrología	80	24	
Pérdida de seguimiento	34	10,2	

ANEXO 2. DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA



DICTAMEN DEL COMITÉ de ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN con MEDICAMENTOS

Dña. Camino Sarobe González Secretaria Técnica del COMITÉ de ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN con
MEDICAMENTOS HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Código PEG19

TÍTULO: "Resultados materno-perinatales en gestantes con preeclampsia grave"

Protocolo versión 2 Fecha: 16 de Agosto de 2019

Promotor: Investigador

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Se acepta la exención para obtener el consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm actuando como comité evaluador, emite dictamen favorable y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Dra. María Patrocinio Rodríguez Benítez / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Y HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día **08 de julio de 2019, acta 13/2019** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 1090/2015 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIm sea válida.

3º El CEIm, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)

4º La composición actual del CEIm es la siguiente:

D. FELIPE ATIENZA FERNÁNDEZ (Cardiología - Presidente)
D. ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN (Oncología Médica - Vicepresidente)
Dña. CAMINO SAROBE GONZÁLEZ (Farmacia Hospitalaria – Secretaria Técnica)
D. JUAN ANTONIO ANDUEZA LILLO (Medicina Interna)
Dña. MARÍA LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ (Alergología)
Dña. PILAR AITANA CALVO FERRÁNDIZ (Farmacología Clínica)
Dña. MARÍA DEL CARMEN DE LA CRUZ ARGUEDAS (Unidad de Apoyo a la Investigación)
D. RAFAEL CARRIÓN GALINDO (Oncología Médica)
D. VICENTE DE LAS PEÑAS GIL (Psicología Clínica)
D. JAVIER DE MIGUEL DÍEZ (Neumología)
Dña. PATRICIA FONT LÓPEZ (Hematología y Hemoterapia)
Dña. ISABEL GÓMEZ VALBUENA (Farmacia de Atención Primaria)
Dña. MARÍA DEL CARMEN HERAS ESCOBAR (Enfermería)
Dña. ANA MARÍA IGLESIAS MOHEDANO (Neurología)
D. LUIS ANDRÉS LÓPEZ FERNÁNDEZ (Biología)
Dña. ANA ESTHER LÓPEZ PÉREZ (Anestesiología y Reanimación)
D. ANTONIO MUIÑO MIGUEZ (Medicina Interna)
Dña. ANA MUR MUR (Farmacia Hospitalaria)
Dña. MARÍA LUISA NAVARRO GÓMEZ (Pediatria)
D. DIEGO RINCÓN RODRÍGUEZ (Aparato Digestivo)
D. CARLOS ROJAS-MARCOS ASENSI (Licenciado en Derecho)

Lo que firmo en Madrid, a 06 de septiembre de 2019

Fdo.: Camino Sarobe González

221/19

C/ Dr. Esquerdo 46, Pabellón de Gobierno, Primera Planta, 28007 Madrid
ceim.hugm@salus.madrid.org Tlf. 91 586 7007. Tlf de apoyo 91 426 9378

ANEXO 3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA RELACIONADA CON ESTA MEMORIA DE TESIS

Participación como docente en cursos relacionados con la Tesis

- Participación como ponente en la **XI Conferencia Internacional “Hipertensión y Riñón”**. Ponencia: **Pregnancy hypertension and renal outcomes**. Madrid 14-16 de febrero de 2018.
- Participación como ponente en la **X Conferencia Internacional “Hipertensión y Riñón”**. Prevention of Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease. Clinical Cases: Interactive Session. Madrid 6-8 de abril de 2016 (Presentación de un caso de paciente con preeclampsia grave y HELLP)
- Participación como ponente en la Jornada Síndrome Hemolítico Urémico Atípico, con la ponencia titulada: **SHUa en el embarazo**. HGU Gregorio Marañón. Madrid, 19 de abril de 2018.
- Participación como ponente en reunión de SHUa en el embarazo: **diagnóstico diferencial con otras formas de MAT asociada a embarazo: PE grave y HELLP**. 2019
- Participación como docente en el **taller de HTA y embarazo** organizado por el Servicio de Obstetricia y Ginecología en el HGUGM. Nombre de la actividad: **Hipertensión crónica y embarazo**. Madrid, noviembre de 2019

Publicaciones relacionadas con la Tesis en revistas Nacionales e Internacionales

- **Guías NICE 2019 sobre el tratamiento de los trastornos hipertensivos del embarazo. La visión del Nefrólogo**. P. Rodríguez Benítez. NefroPlus 2020;12(1):15-19.
- **Síndrome hipoparathyroidism, deafness and renal displasia o síndrome de Barakat, otra asociación de sordera y nefropatía**. P. Rodríguez Benítez, MT Jaldo Rodríguez, A. Hernández Coronado, E. Torres Aguilera, R. Melero, A. Tejedor. Nefrología 2016; 36(2): 188-89. **Es un caso de una paciente con síndrome de Barakat que desarrolla una preeclampsia**.

- **Preeclampsia: long-term effects on pediatric disability.** Nicolas C, Rodríguez Benítez P, Arroyo MO, Matesanz L, Mercurio C, Silva M, Sanchez Luna M, Tejedor Jorge A. Journal of Neonatal-Perinatal Medicine 2016; 9 (1): 41-48. Doi 10.3233/NPM-16915065.
- **Follow-up of gestational diabetes insipidus using magnetic resonance imaging.** B. Quiroga, MC Viñuelas, P. Rodríguez Benítez, A. Pereda, A. Tejedor. Eur J Obstet Gynecol 2012, doi 10.1016/j.ejogrb.2012.02.022

Publicaciones de resúmenes relacionados con la Tesis en revistas Nacionales e Internacionales

- **Factores que predicen la morbilidad maternofetal en la preeclampsia grave.** P. Rodríguez Benítez, A. Pérez de José, N. Panizo, A. Tejedor, R. Melero, D. Arroyo, S. Alexandru, J. Luño. Nefrología 2010; 30 supl 1: 32.
- **Preeclampsia: long-term effects on pediatric neurologic disability.** A. Tejedor, C. Nicolás, P. Rodríguez Benítez, MO. Arroyo, M. Silva, L. Matesanz, C. Mercurio, M. Sánchez Luna. J Am Soc Nephrol 26; 2015. SA-PO626.
- **Preeclampsia: Long-Term Effects on Pediatric Social Disability.** C. Mercurio, P. Rodríguez Benítez, M. Rosa Melero, A. Tejedor, L Congreso de la ASN. American Society of Nephrology. Kidney Week 2017. New Orleans, LA. October 31-Nov 5, 2017. J Am Soc Nephrol 28; 2017.
- **Pediatric prognosis after preeclampsia-complicated pregnancy.** M. Silva, C. Nicolás, C. Mercurio, L. Matesanz, P. Rodríguez Benítez, R. Melero, A. Tejedor. 55 ERA-EDTA Congress. Copenhagen Denmark. May 24-27 2018. Nephrology Dialysis Transplantation, Vol 33, Supp 1; 2018, Pages i385-i386.

Presentaciones relacionadas con la Tesis en Congresos Nacionales e Internacionales

- 12 th World Congress of Perinatal Medicine WCPM 2015. Madrid, November 3-6, 2015
C. Nicolás, MO. Arroyo, P. Rodríguez, L. Matesanz, C. Mercurio, M. Silva, A. Tejedor, M. Sánchez. **Preeclampsia: long-term effects on pediatric neurologic disability.**
- XLVIII Congreso de la ASN. American Society of Nephrology. Kidney Week 2015. San Diego, California. November 3-8, 2015. J Am Soc Nephrol 26; 2015. SA-PO626
A. Tejedor, C. Nicolás, P. Rodríguez, MO. Arroyo, M. Silva, L. Matesanz, C. Mercurio, M. Sánchez Luna. **Preeclampsia: long-term effects on pediatric neurologic disability**
- L Congreso de la ASN. American Society of Nephrology. Kidney Week 2017. New Orleans, LA. October 31-Nov 5, 2017. J Am Soc Nephrol 28; 2017

C. Mercurio, P. Rodríguez Benítez, M. Rosa Melero, A. Tejedor. **Preeclampsia: Long-Term Effects on Pediatric Social Disability.**

- LV ERA-EDTA Congress. (Congreso Europeo de Nefrología). Copenhagen Denmark. May 24-27 2018.

M. Silva, C. Nicolás, C. Mercurio, L. Matesanz, P. Rodríguez Benítez, R. Melero, A. Tejedor. **Pediatric prognosis after preeclampsia-complicated pregnancy.**

- XLIX Congreso Nacional de la S.E.N. Celebrado en A Coruña del 5 al 8 de octubre de 2019

P. Rodríguez Benítez, A. Gonzalez Rojas, AM de Morales Rodríguez, R. Melero, MT Jaldo Rodríguez, D. Barraca, N Macías, N. Panizo, J. Leon, A. Tejedor. **Importante morbilidad maternoinfantil en la Preeclampsia grave (PEG).** Comunicación oral

P. Rodríguez Benítez, A. Gonzalez Rojas, AM de Morales Rodríguez, R. Melero, A. Acosta Barrios, MT Jaldo Rodríguez, A. Pérez de José, D. Barraca, J. Leon, A. Tejedor. **Morbimortalidad maternofoetal asociada al fracaso renal agudo (FRA) que acontece en el seno de la Preeclampsia grave (PEG).** Comunicación E-póster.

P. Rodríguez Benítez, AM de Morales Rodríguez, A. Gonzalez Rojas, R. Melero, A. Pérez de José, N. Macías, D. Barraca, MT Jaldo Rodríguez, A. Tejedor, J. Leon. **Significativo incremento de la incidencia de Preeclampsia grave (PEG) en nuestra área hospitalaria.** Comunicación Póster

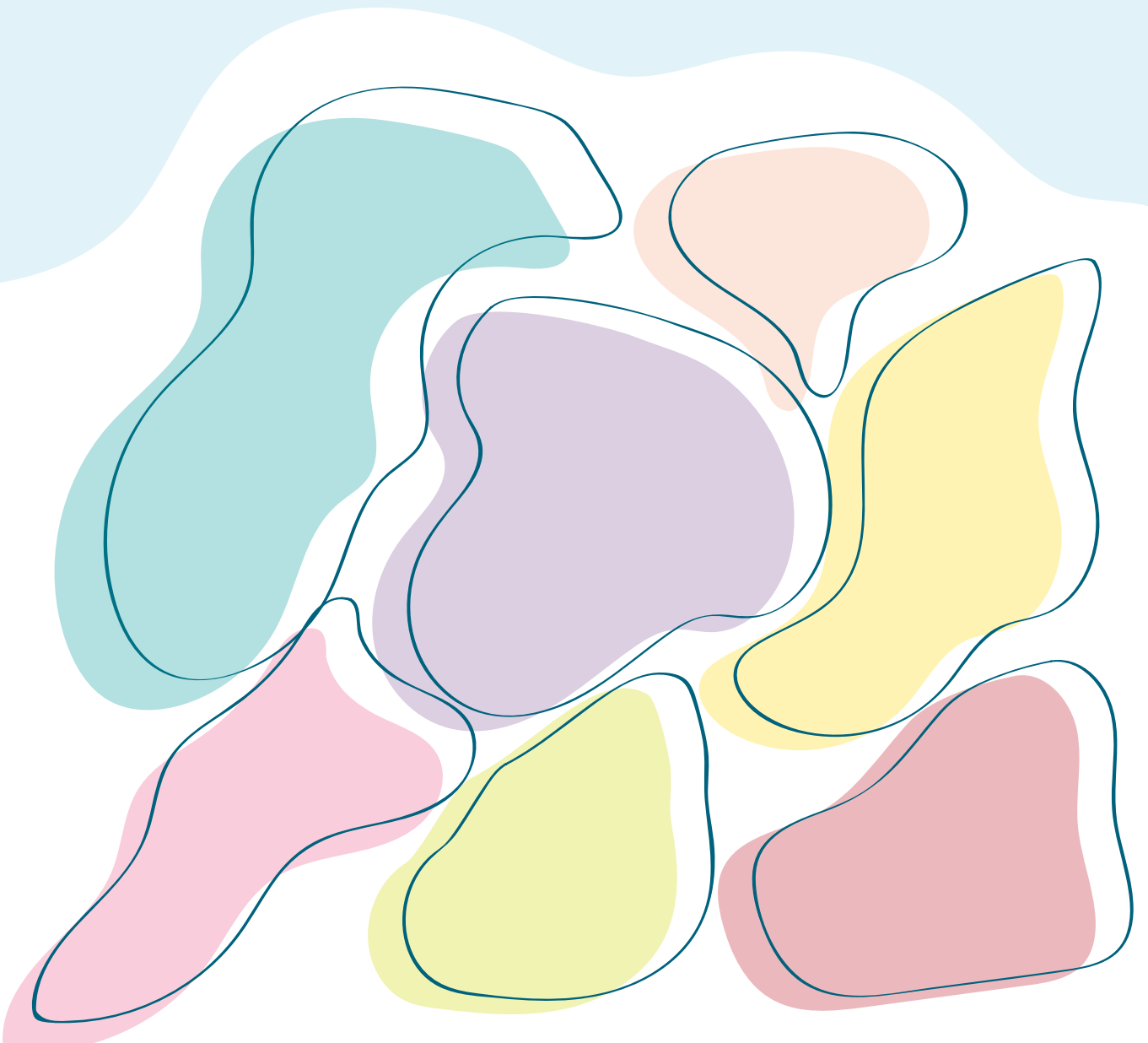
- 51 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Congreso virtual SEN 15-18 de octubre de 2021.

I. Aracil Moreno, P. Rodríguez Benítez, A. González Rojas, A. Muñoz de Morales, R. Melero Martín, A. García Prieto, V. Ortega Abad, C. Oliver Barrecheguren, M. Goicoechea, J. León Luis. **Morbimortalidad maternoperinatal en la preeclampsia grave. Estudio de casos y controles.** Comunicación oral.

P. Rodríguez Benítez, A. Muñoz de Morales, A. González Rojas, I. Aracil Moreno, R. Melero Martín, A. García Prieto, M. Villa Valdés, A. Mijaylova Antonova, J. León Luis, M. Goicoechea. **El fracaso renal agudo (FRA) asociado a la preeclampsia grave (PEG) conlleva una mayor morbilidad maternoperinatal.** Comunicación oral.

P. Rodríguez Benítez, A. González Rojas, I. Aracil Moreno, A. Muñoz de Morales, R. Melero Martín, A. García Prieto, A. Mijaylova Antonova, C. Nava Chavez, J. León Luis, M. Goicoechea. **Epidemiología de la preeclampsia grave en un hospital de tercer nivel.** Comunicación póster.

12 / BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

1. Brown, MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension* 2018; 72: 24–43.
2. National Guideline Alliance (UK). Hypertension in Pregnancy: Diagnosis and Management (NG133). 2019. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>
3. Huchon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of preeclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:391-403.
4. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170:1–7.
5. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25:124-32.
6. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367:1066–74.
7. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens* 2008; 21:521–6.
8. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* 2013; 347: f6564.
9. Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res.* 2017; 40:213-20.
10. Molina-García L, Hidalgo-Ruiz M, Arredondo-López B, Colomino-Ceprián S, et al. Maternal age and pregnancy, childbirth and the puerperium: obstetric results. *J Clin. Med.* 2019, 8, 672.
11. Traisrisilp K, Tongsong T. Pregnancy outcomes of mothers with very advanced maternal age (40 years or more). *J Med Assoc Thai* 2015; 98:1-6.
12. Koo YJ, Ryu HM, Yang JH, Lim JH, et al. Pregnancy outcomes according to increasing maternal age. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012; 51:60-5.

13. World Health Organization. Global Database on Body Mass Index: BMI Classification. 2013. Available online: <https://www.who.int/nutrition/databases/bmi/en>.
14. Simko M, Totka A, Vondrova D, Samohyl M, et al Maternal body mass index and gestational weight gain and their association with pregnancy complications and perinatal conditions. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16:1751.
15. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, et al. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g2301.
16. Bateman BT, Bansil P, Hernandez Díaz S, Mhyire JL, et al. Prevalence, trends and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:134. e1-8.
17. Baha M. Sibai. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:369–77.
18. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalan C, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4:1025–36.
19. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin. Perinatol.* 2012; 36:56–9.
20. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Cureshi Z et al: Preeclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on maternal and newborn health. *BJOG* 2014; 121:14-24.
21. Backes C, Markham K, Moorehead P, Cordero L, et al. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy* 2011; 2011: 214365.
22. Liu CM, Cheng PJ, Chang SD. Maternal complications and perinatal outcomes associated with gestational hypertension and severe preeclampsia in Taiwanese women. *J Formos Med Assoc* 2008; 107:129-38.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133: e26-e50.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 222: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2020; 135: e237-e260.
25. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). Protocolos asistenciales en obstetricia. Trastornos hipertensivos del embarazo. *Prog Obstet Ginecol.* 2007; 50:446-55.
26. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122:1122-31.

27. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205:191-8.
28. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. PIERS Study Group. *Lancet* 2011; 377:219–27.
29. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nature Reviews | Nephrology.* <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>. Published online 21 February 2019.
30. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res.* 2019; 124:1094-1112.
31. Staff AC, Benton SJ, von Dadelszen P, Roberts JM, et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension.* 2013; 61:932-42.
32. McGinnis R, Steinthorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat Genet.* 2017; 49:1255–60.
33. Gray KJ, Saxena R, Karumanchi SA. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218:211-8.
34. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, et al. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol.* 2000; 157:2111-22.
35. Garrido-Gomez T, Dominguez F, Quiñonero A, Diaz-Gimeno P, et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114: E8468–E8477.
36. Soleymanlou N, Jurisica I, Nevo O, Ietta F, et al. Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:4299–308.
37. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2014; 4:105-45.
38. Veisani Y, Jenabi E, Ali Delpisheh A, Khazaei S. Angiogenic factors and the risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod BioMed* 2019; 17: 1–10.
39. Rodríguez Benítez P. Guías NICE 2019 sobre tratamiento de los trastornos hipertensivos del embarazo. La visión del nefrólogo. *NefroPlus* 2020; 12:15-19.
40. Flores-Loayza ER, Rojas-López FA, Valencia-Cuevas DJ, Correa-López LE. Preeclampsia y sus principales factores de riesgo. *Rev. Fac. Med. Hum.* 2017; 17:90-9.

41. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical Risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic re-view and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353: i1753.
42. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet* 2019; 145 (Supl. 1): 1–33.
43. Traisrisilp K, Tongsong T. Pregnancy Outcomes of Mothers with Very Advanced Maternal Age (40 Years or More). *J Med Assoc Thai* 2015; 98:1-6.
44. Lamminpaa R, Vehvilainen-Julkunen K, Gissler M, Heinonen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: A registry-based study on primiparous women in Finland 1997-2008. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012; 12:47.
45. Ogawa K, Urayama KY, Tanigaki S, Sago H et al. Association between very advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a cross sectional Japanese study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2017; 17:349.
46. Gordin D, Forsblom C, Groop PH, Teramo K, et al. Risk factors of hypertensive pregnancies in women with diabetes and the influence on their future life. *Ann. Med* 2014; 46: 498–502.
47. Hladunewich MA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Semin Nephrol*. 2017 Jul;37(4):337-346 Doi 10.1016/j.semnephrol.2017.05.005.
48. M, Więckowska B, Sajdak S, Lubiński J. Pre-Pregnancy Obesity vs. Other Risk Factors in Probability Models of Preeclampsia and Gestational Hypertension. *Nutrients*. 2020 Sep 2;12(9):2681.
49. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev* 2015;16: 621–38.
50. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long-term adverse consequences for mother and child. *BMJ* 2017;356 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j1>
51. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res* 2000; 8:605-19.
52. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 2006; 368:1681–8.
53. Luo ZC, An N, Xu HR, Larante A, et al. The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21 Suppl 1:36-45.

54. Kalayci H, Ozdemir H, Alkas D, Cok T, et al. Is primiparity a risk factor for advanced maternal age pregnancies? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30:1283-7.
55. Sibai B. Subfertility/infertility and assisted reproductive conception are independent risk factors for pre-eclampsia. *BJOG.* 2015; 122:923.
56. Almasi-Hashiani A, Omani-Samani R, Mohammadi M, Amini P, et al. Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019; 19:149.
57. Bergman L, Nordlöf-Callbo P, Wikström AK, Snowden JM, et al. Multi-fetal pregnancy, preeclampsia, and long-term cardiovascular disease. *Hypertension.* 2020; 76:167-75.
58. Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Lichtenstein P. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study. *Am J Med Genet A.* 2004; 130A:365–71.
59. Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998; 60:23–27.
60. Wellington K and Mulla Z.D. Seasonal trend in the occurrence of preeclampsia and eclampsia in Texas. *Am J Hypertens.* 2012; 25:115-9.
61. Contreras HM, Espinosa DP, Estremadoyro VB. Variación estacional de la preeclampsia. *Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Rev Per Ginecol Obstet.* 2003; 49:95-102.
62. Algert CS, Roberts CL, Shand AW, Morris JM, et al. Seasonal variation in pregnancy hypertension is correlated with sunlight intensity. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203:215. e1-5.
63. Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Cho K, et al. Seasonal variation in the prevalence of pregnancy-induced hypertension in Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40:926–931.
64. Pankiewicz K, Szczerba E, Maciejewski T, Fijałkowska A. Non-obstetric complications in preeclampsia. *Prz Menopauzalny.* 2019; 18:99-109.
65. Bakrania BA, Spradley TS, Drummond HA, LaMarca B, et al. Preeclampsia: linking placental ischemia with maternal endothelial and vascular dysfunction. *Compr Physiol.* 2021; 11:1315-49.
66. Erica C. Camargo EC, Feske SK, Singhal AB. Stroke in pregnancy: an update. *Neurol Clin.* 2019; 37:131–48.
67. Zambrano MD, Miller EC. Maternal stroke: an update. *Curr Atheroscl Rep.* 2019; 21:1-12.
68. Judy AE, McCain CL, Lawton ES, Morton CH, et al. Systolic hypertension, preeclampsia-related mortality, and stroke in California. *Obstetr Gynecol.* 2019; 133:1151-9.

69. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A review. BMC Pregnancy and Childbirth 2009; 9:8.
70. Gutiérrez-Aguirre CH, Alatorre-Ricardo J, Cantú-Rodríguez O, Gómez-Almaguer D. Síndrome de HELLP, diagnóstico y tratamiento. Rev Hematol Mex. 2012; 13:195-200.
71. Liu Q, Ling, GJ, Zhang SQ, Zhai WG, et al. Effect of HELLP syndrome on acute kidney injury in pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth 2020; 20:2-9.
72. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. JAMA. 2000; 283:1183-8.
73. Patten IS, Rana S, Shahul S, Rowe GC, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. Nature. 2012; 485:333-8.
74. Craici IM, Steven J. Wagner SJ, Bailey KR, et al. Podocyturia Predates Proteinuria and Clinical Features of Preeclampsia Longitudinal Prospective Study. Hypertension 2013; 61:1289-96.
75. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. Nefrologia 2013; 33:27-34.
76. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. Transfus Apher Sci. 2016; 54:199-202.
77. Inkeri Lokki A, Kaartokallio T, Holmberg V, Onkamo P, et al. Analysis of complement C3 gene reveals susceptibility to severe preeclampsia. Front Immunol. 2017; 8:1-10.
78. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, Cherry L, et al. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factor in middle age: the avon longitudinal study of parents and children. Circulation 2012; 125:1367-80.
79. Mito A, Arata N, Qiu D, Sakamoto N, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: a strong risk factor for subsequent hypertension 5 years after delivery. Hypertens Res. 2018; 41:141-6.
80. Heida KY, Franx A, Van Rijn BB, Eijkmans MJC, et al. Earlier age of onset of chronic hypertension and type 2 diabetes mellitus after a hypertensive disorder of pregnancy or gestational diabetes mellitus. Hypertension. 2015; 66:1116-22.

81. Veerbeek JHW, Hermes W, Breimer AY, Van Rijn BB, et al. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia an pregnancy-inducet hypertension. *Hypertension*. 2015; 65:600-6.
82. Bokslag A, Teunissen PW, Franssen C, Van Kesteren F, et al. Effect of early-onset preeclampsia on cardiovascular risk in the fifth decade of life. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216:523. e1-7.
83. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:1243-62.
84. Fox R, Kitt J, Leeson P, Christina YL, et al. Preeclampsia: risk factors, diagnosis, management, and the cardiovascular impact on the offspring. *J Clin Med*. 2019; 8:1625.
85. Van Esch JJA, Heijst AF, de Haan AFJ, van der Heijden OWH. Early-onset preeclampsia is associated with perinatal mortality and severe neonatal morbidity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30:2789-94.
86. Moreno Santillan AA, Briones Garduño JC, Diaz de Leon Ponce MA. Uric Acid in Pregnancy: New Concepts. *Contrib Nephrol*. 2018; 192:110-5.
87. Ugwuanyi RU, Chiege IM, Agwu FE, Eleje GU, et al. Association between serum uric acid levels and perinatal outcome in women with preeclampsia. *Obstet Gynecol Int*. 2021:6611828. Apr 16;2021: 6611828.doi: 10.1155/2021/6611828.
88. Davis EF, Lazdam M, Lewandowski AJ, Worton SA, et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. *Pediatrics* 2012; 129: e1552–e1561.
89. Zhang S, Wang L, Leng J, Liu H, et al. Hypertensive disorders of pregnancy in woman with gestational diabetes mellitus on overweight status of their children. *J Hum Hypertens*. 2017; 31:731-6.
90. Wang LB, Qu B, Xu P, Wub LL, et al. Preeclampsia exposed offspring have greater body mass index than non exposed offspring during peripubertal life: A meta-analysis. *Pregn Hypertens*. 2020; 19:247-52.
91. Walker CK, Krakowiak P, Baker A, Hansen RL, et al. Preeclampsia, placental insufficiency and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatr* 2015; 169:154-62.
92. Curran EA, O’Keeffe GW, Looney AM, Moloney G, et al. Exposure to hypertensive disorders of pregnancy increases the risk of autism spectrum disorder in affected offspring. *Mol Neurobiol*. 2018; 55:5557-64.

93. Xu RT, Chang QX, Wang QQ, Zhang J, et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and risk of autism in offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. 2019; 9:1291-301.
94. Nicolas C, Rodríguez Benítez P, Arroyo Riaño MO, Matesanz Canencia L, et al. Preeclampsia: long-term effects on pediatric disability. *J Neonatal Perinatal Med*. 2016; 9:41-8.
95. Gonzalez Suarez ML, Kattah A, Grande JP, Garovic V. Renal disorders in pregnancy: core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019; 73:119-30.
96. Prakash J, Ganiger VC. Acute kidney injury in pregnancy specific disorders. *Indian J Nephrol*. 2017; 27:258-70.
97. Hall DR, Conti-Ramsden F. Acute kidney injury in pregnancy including renal disease diagnosed in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019; *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019; 57:47-59.
98. Liu Y, Ma X, Zheng J, Liu X, et al. Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2017; 17: 1-9.
99. KDIGO. Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Off J Int Soc Nephrol*. 2012; 2:1e138.
100. Mehrabadi A, Liu S, Bartholomew S, Hutcheon JA, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and the recent increase in obstetric acute renal failure in Canada: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2014; 349: g4731.
101. Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV. Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol*. 2012; 120: 1029e36.
102. Prakash J, Ganiger VC, Prakash S, Iqbal M, et al. Acute kidney injury in pregnancy with special reference to pregnancy specific disorders: a hospital-based study (2014–2016). *J Nephrol*. 2018; 31:79–85.
103. Mahesh E, Puri S, Varma V, Madhyastha PR, et al. Pregnancy-related acute kidney injury: An analysis of 165 cases. *Indian J Nephrol*. 2017; 27:113-7.
104. Fakhouri F, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric Nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7:2100-6.
105. Eswarappa M, Rakesh M, Sonika P, Snigdha K, et al. Spectrum of renal injury in pregnancy-induced hypertension: experience from a single center in India. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017; 28:279-84.

106. Hildebrand AM, Liu K, Shariff SZ, Rai JG, et al. Characteristics and outcomes of AKI treated with dialysis during pregnancy and the postpartum period. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26:3085-91.
107. Ayansina D, Black C, Hall SJ, Mark A, et al. Long term effects of gestational hypertension and pre-eclampsia on kidney function: Record linkage study. *Pregnancy Hypertens.* 2016; 6:344-9.
108. Bhattacharya S, Ayansina D, Black C, Hall S, et al. Are women with gestational hypertension or preeclampsia at an increased long term risk of kidney function impairment? *Pregnancy Hypertens.* 2012; 2: 262-9.
109. Kaze FF, Njukeng FA, Kengne AP, Ashuntantang G, et al. Post-partum trend in blood pressure levels, renal function and proteinuria in women with severe preeclampsia and eclampsia in Sub-Saharan Africa: A 6-months cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014; 14:134.
110. Garcia-Tizon Larroca S, Arevalo-Serrano J, Duran Vila A, Pintado Recarte MP, et al. Human Development Index (HDI) of the maternal country of origin as a predictor of perinatal outcomes - a longitudinal study conducted in Spain. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017; 17:3
111. Blagoeva Atanasova V, Arévalo-Serrano J, Antolin Alvarado E, García-Tizón Larroca S. Maternal mortality in Spain and its association with country of origin: cross-sectional study during the period 1999-2015. *BMC Public Health.* 2018; 18:1171.
112. Garcia-Tizon Larroca S, Amor Valera F, Ayuso Herrera E, Cueto Hernandez I, et al. Human Development Index (HDI) of the maternal country of origin and its relationship with maternal near miss: A systematic review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020; 20:224.
113. Cueto Hernández I. Tesis Doctoral “Análisis de la mortalidad y morbilidad materna según criterios de la Organización Mundial de la Salud y del Euro-Peristat en el período 2011-2015 en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón” <https://eprints.ucm.es/47109/1/T39797.pdf>
114. Pérez Fernández-Pacheco R. Tesis Doctoral “Análisis bioquímico del líquido amniótico en el segundo trimestre de la gestación para valoración del bienestar fetal” https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/3996/27704_perez_fernandez-pacheco_ricardo.pdf?sequence=1.
115. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, et al. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit.* 2008; 22:144-50.

116. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61:344-9.
117. Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. Ordenación Sanitaria del territorio de las Comunidades Autónomas. 2016.
118. Memoria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón 2014. Available from: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354534968152&language=es&pageid=1142582146744&pagename=HospitalGregorioMarañon%2FHOSP_Contentido_FA%2FHGMA_generico
119. National Kidney Foundation. (K/DOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–266.
120. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol*. 2004; 103:981-91.
121. Ngwenya S. Severe preeclampsia and eclampsia: incidence, complications, and perinatal outcomes at a low-resource setting, Mpilo Central Hospital, Bulawayo, Zimbabwe. *Int J Womens Health*. 2017; 9:353–7.
122. Tinoco-Solórzano A, Bellidoc RC, Rueda Camana M, Diaz Seminario A, et al. Características clínicas de las gestantes nativas de la gran altitud con preeclampsia grave. Estudio transversal. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.08.003>.
123. Armitage P, Berry G, JNS. M. Statistical Methods in Medical Research. 4th BSLE, editor 1992.
124. Convenio de Oviedo. Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina (corregido según BOE de 11-XI-99).
125. Turgut A, Demirci O, Demirci E. Uludoganet M. Comparison of maternal and neonatal outcomes in women with HELLP syndrome and women with severe preeclampsia without HELLP syndrome. *J Prenatal Med*. 2010; 4: 51-8.
126. Ngwenya S, Jones B, Mwembe D. Determinants of adverse maternal and perinatal outcomes in severe preeclampsia and eclampsia in a low-resource setting, Mpilo Central Hospital, Bulawayo, Zimbabwe. *BMC Res Notes* 2019; 12:298.
127. Gutiérrez Ramírez JA, Díaz Montiel JC, Santamaría Benhumea AM, Paloma Adriana SJ, et al. Asociación de factores de riesgo de preeclampsia en mujeres mexiquenses. *Rev Nac (Itauguá)* 2016; 8:33-42.

128. Instituto Nacional de Estadística (INE). Edad media a la maternidad por orden del nacimiento según nacionalidad (española/extranjera) de la madre. <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=1579>.
129. Nankali A, Malek-Khosravi SH, Zangeneh M, Rezaei M, et al. Maternal complications associated with severe preeclampsia. *J Obstet Gynaecol India*. 2013; 63:112-5.
130. Kongwattanakul K, Saksiriwuttho P, Chaiyarach S, Thepsuthammarat K. Incidence, characteristics, maternal complications, and perinatal outcomes associated with preeclampsia with severe features and HELLP síndrome. *Int Womens Health*. 2018;10 371-7.
131. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, et al. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394:1181-90.
132. Li J, Shao X, Song S, Liang Q, et al. Immediate versus delayed induction of labour in hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020; 20:735.
133. Bombrys AE, Barton JR, Habli M, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia at 27(0/7) to 33(6/7) weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Perinatol*. 2009; 26:441-6.
134. Bernardes TP, Mol BW, Ravelli ACJ, Van den Berg P, et al. Early and late onset pre-eclampsia and small for gestational age risk in subsequent pregnancies. *PLoS ONE* 2020; 15 (3): e0230483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230483>.
135. Kwiatkowski S, Dołęgowska B, Kwiatkowska E, Rzepka R, et al. Maternal endothelial damage as a disorder shared by early preeclampsia, late preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Perinat Med*. 2017; 45:793–802.
136. Reijnders IF, Mulders AGMGJ, Koster MPH. Placental development and function in women with a history of placenta-related complications: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018; 97:248–57.
137. Murphy DJ, Stirrat GM. Mortality and morbidity associated with early-onset preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2000; 19:221–31.
138. Li X, Zhang W, Lin J, Liu H, et al. Risk factors for adverse maternal and perinatal outcomes in women with preeclampsia: analysis of 1396 cases. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20:1049-57.
139. Serrano JJ, De La Torre AJ, Muñoz MDCb y Arjona JE. Incidencia y características epidemiológicas del crecimiento intrauterino restringido en el Hospital Universitario Reina Sofía. *Clin Invest Gin Obst*. 2009;36(6):209–214.

140. Maršál K. Preeclampsia and intrauterine growth restriction: placental disorders still not fully understood. *J Perinat Med*. 2017; 45:775-7.
141. Roberts JM. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Semin Perinatol*. 2014; 38:139-45.
142. Jantasing S, Tanawattanacharoen A. Perinatal outcomes in severe preeclamptic women between 24-33+6 weeks' gestation. *J Med Assoc Thai* 2008; 91:25-30.
143. Madazli, R, Yuksel MA, Imamoglu M, Tuten A, et al. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early and late-onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 290: 53-7.
144. Hurrell A, Duhig K, Vandermolen B, Shennan AH. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. *Fac Rev*. 2020; 9:10.
145. Booker WA, Gyamfi-Bannerman C, Sheen JJ, Wright JD, et al. Maternal outcomes by race for women aged 40 years or older. *Obstet Gynecol*. 2018; 132: 404-13.
146. Yamfi-Bannerman C, Pandita A, Miller EC, Boehme AK, et al. Preeclampsia outcomes at delivery and race. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; 33:3619-26.
147. Musa J, Mohammed C, Ocheke A, Kahansim M, et al. Incidence and risk factors for pre-eclampsia in Jos Nigeria. *Afri Health Sci*. 2018; 18:584-95.
148. Jacobs DJ, Vreeburg SA, Dekker GA, Heard AR, et al. Risk factors for hypertension during pregnancy in South Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003; 43:421-8.
149. Schoenaker DAJM, Soedamah-Muthu SS, Mishra GD. The association between dietary factors and gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Medicine* 2014, 12:157.
150. Guerrier G, Oluyide B, Keramarou M, Grais RF. Factors associated with severe preeclampsia and eclampsia in Jahun, Nigeria. *Int J Womens Health*. 2013; 5:509-13.
151. Meazaw MW, Chojenta C, Muluneh MD, Loxton D. Systematic and meta-analysis of factors associated with preeclampsia and eclampsia in sub-Saharan Africa. *PLoS ONE* 2020; 15: e0237600.
152. Lee CJ, Hsieh TT, Chiu TH, Chen KC, et al. Risk factors for pre-eclampsia in an Asian population. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000; 70:327-33.
153. Ye C, Ruan Y, Zou L, Li G, et al. The 2011 survey on hypertensive disorders of pregnancy (HDP) in China: prevalence, risk factors, complications, pregnancy and perinatal outcomes. *PLoS ONE* 2014; 9: e100180.

154. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA* 1991; 266: 237-41.
155. Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation *Kidney Int.* 2017; 91:1047–56.
156. Wiles K, Nelson-Piercy C, Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14:165–84.
157. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6:2587-98.
158. Santos S, Voerman E, Amiano P, Barros H, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG.* 2019; 126:984-95.
159. Poorolajal J, Jenabi E. The association between body mass index and preeclampsia: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29:3670–6.
160. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, Liauw J, et al. Association between prepregnancy body mass index and severe maternal morbidity. *JAMA.* 2017; 318:1777-86.
161. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy AK, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA* 2013; 309:2362–70.
162. Grum T, Hintsa S, Hagos G. Dietary factors associated with preeclampsia or eclampsia among women in delivery care services in Addis Ababa, Ethiopia: a case control study. *BMC Res Notes.* 2018; 11:683.
163. Flores-Padilla L, Solorio-Paez IC, Melo-Rey ML, Trejo-Franco J. Pregnancy and obesity: risk of developing gestational diabetes in the northern border area of Mexico. *Gaceta Medica de Mexico* 2014; 150:73-8.
164. World Health Organization (WHO). Overweight and obesity. WHO Available at: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/bmi_trends_adults/en/. (Accessed: 4th November 2019)
165. Euro-Peristat Project. European Perinatal Health Report. Core Indicators of the Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2015. 2018. Available online: https://www.europeristat.com/images/EPHR2015_web_hyperlinked_Euro-Peristat.pdf (accessed on 20 November 2018).
166. Bicocca MJ, Mendez-Figueroa H, Chauhan SP, Sibai BM. Maternal obesity and the risk of early-onset and late-onset hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2020; 136:118-27.

167. Zhang J, Troendle JF, Levine RJ. Risks of hypertensive disorders in the second pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001; 15:226–31.
168. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330:565.
169. Boyd HA, Tahir H, Wohlfahrt J, Melbye M. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. *Am J Epidemiol*. 2013; 178:1611-9.
170. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2002; 346:33-8.
171. Registro Nacional de Actividad 2017- Registro SEF. Informe estadístico de técnicas de reproducción asistida 2017. https://registrosef.com/public/docs/sef2017_IAFIVm.pdf
172. Estadística de Nacimientos del Instituto Nacional de Estadística (INE): https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177007&menu=resultados&idp=1254735573002.
173. Omani-Samani R, Alizadeh A, Almasi-Hashiani A, Mohammadi M. Risk of preeclampsia following assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of 72 cohort studies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; 33:2826-40.
174. Thomopoulos C, Salamalekis G, Kintis K, Andrianopoulou I, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancy following assisted reproductive technology: overview and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017; 19:173-83.
175. Catov JM, Ness RB, Kip KE, Olsen J. Risk of early or severe pre-eclampsia related to pre-existing conditions. *Int J Epidemiol*. 2007; 36:412-9.
176. Anorlu RI, Iwuala NC, Odum CU. Risk factors for pre-eclampsia in Lagos, Nigeria. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005; 45:278–82.
177. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367:1066-74.
178. Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu ZH, Sakharova E, et al; World Kidney Day Steering Committee. What we do and do not know about women and kidney diseases; questions unanswered and answers unquestioned: reflection on World Kidney Day and International Woman's Day. *BMC Nephrol*. 2018; 19:66.
179. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014; 371:58-66.

180. Kabbali N, Tachfouti N, Arrayhani M, Harandou M, et al. Outcome assessment of pregnancy-related acute kidney injury in Morocco: A national prospective study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015; 26:619-24.
181. Ferreiro García E, Rey Meijide C, Vázquez Rodríguez M, Carbajales Borrajo A, et al. Síndrome HELLP, un diagnóstico diferencial complicado. *Clin Invest Gin Obstetr.* 2012; 39:128-31.
182. Kınay T, Küçük C, Kayıkçioğlu F, Karakaya J. Severe preeclampsia versus HELLP syndrome: maternal and perinatal outcomes at <34 and ≥34 weeks' gestation. *Balkan Med J.* 2015; 32:359-63.
183. Kang SY, Wang Y, Zhou LP, Zhang H. New indicators in evaluation of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: A case-control study. *World J Clin Cases* 2021; 9:1259-70.
184. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Maxia S, Lepori N, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26:2011-22.
185. Alkhunaizi A, Melamed N, Hladunewich MA. Pregnancy in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015; 24:252-9.
186. Abou Arkoub R, Xiao CW, Claman P, Clark EG. Acute kidney injury due to ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2019; 73:416-20.
187. Timmons D, Montrieff T, Koyfman A, Long B. Ovarian hyperstimulation syndrome: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* 2019; 37:1577-84.
188. Prakash J, Niwas S, Parekh A, Pandey LK, et al. Acute kidney injury in late pregnancy in developing countries Acute kidney injury in late pregnancy in developing countries. *Renal Fail.* 2010; 32:309-13.
189. Prakash J, Pant P, Prakash S, Sivasankar M, et al. Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years. *Indian J Nephrol.* 2016; 26:262-7.
190. Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021; 21:449.
191. Goicoechea M. Ácido úrico y enfermedad renal crónica. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día.* <https://www.nefrologiaaldia.org/200>.
192. Rajalaxmi K, Radhakrishna N, Manjula S. Serum uric acid level in preeclampsia and its correlation to maternal and fetal outcome. *Int J Biomed Res.* 2014; 5:22-4.

193. Le TM, Nguyen LH, Phan NL, Le DD, et al. Maternal serum uric acid concentration and pregnancy outcomes in women with pre-eclampsia/eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019; 144:21-6.
194. Osakwe CR, Ikpeze OC, Ezebialu IU, Osakwe JO, et al. The predictive value of serum uric acid for the occurrence, severity and outcomes of pre-eclampsia among parturients at Nnewi, Nigeria. *Niger J Med.* 2015; 24:192-200.
195. Liu D, Li C, Huang P, Fu J, et al. Serum levels of uric acid may have a potential role in the management of immediate delivery or prolongation of pregnancy in severe preeclampsia, *Hypertens Pregnancy.* 2020; 39:260-6.
196. Liu Q, Ling GJ, Zhang SQ, Zhai WQ, Chen YJ. Effect of HELLP syndrome on acute kidney injury in pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2020; 20:657.
197. Meibody F, Jamme M, Tsatsaris V, Provot F, et al. Post-partum acute kidney injury: sorting placental and non-placental thrombotic microangiopathies using the trajectory of biomarkers. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; 35:1538-46.
198. Huang C, Chen S. Acute kidney injury during pregnancy and puerperium: a retrospective study in a single center. *BMC Nephrol.* 2017;18:146.
199. Silva WAD, Varela CVA, Pinheiro AM, Scherer PC, et al. Restrictive versus liberal fluid therapy for post-cesarean acute kidney injury in severe preeclampsia: a pilot randomized clinical trial. *Clinics (Sao Paulo).* 2020; 75: e1797.
200. Mazda Y, Tanaka M, Terui K, Nagashima S, et al. Postoperative renal function in parturients with severe preeclampsia who underwent cesarean delivery: a retrospective observational study. *J Anesth.* 2018; 32:447-51.
201. Park SK, Hur M, Kim WH. Acute kidney injury in parturients with severe preeclampsia. *J Anesth.* 2018; 32:787.
202. Cooke WR, Hemmilä UK, Craik AL, Mandula CH, et al. Incidence, aetiology and outcomes of obstetric-related acute kidney injury in Malawi: a prospective observational study. *BMC Nephrology.* 2018; 19:1-9.
203. Villie P, Dommergues M, Brocheriou I, Piccoli GB, et al. Why kidneys fail post-partum: a tubulocentric viewpoint. *J Nephrol.* 2018; 31:645-51.

