



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
NEFROLOGÍA

**IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES METABOLÓMICOS EN
PACIENTES CON PREECLAMPSIA Y SU POTENCIAL
ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA**

LUIS MANUEL RAMÍREZ GÓMEZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. JAIME ANTONIO BORJAS GARCÍA

CO-DIRECTOR

DR. FRANCISCO JAVIER PÉREZ VÁZQUEZ

DIRECTOR METODOLÓGICO

DR. ROGELIO FLORES RAMÍREZ

Febrero de 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA

TITULO DE TESIS:

IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES METABOLÓMICOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA Y SU POTENCIAL ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

PRESENTA:

LUIS MANUEL RAMÍREZ GÓMEZ

Director de Tesis Dr. JAIME ANTONIO BORJAS GARCÍA	
Co-Director de Tesis DR. FRANCISCO JAVIER PÉREZ VÁZQUEZ	
Director Metodológico DR. ROGELIO FLORES RAMÍREZ	
Asesor clínico en Obstetricia DR. ROBERTO ARTURO CASTILLO REYTHER	
Sinodales	
DR. JUAN CARLOS TORO ORTÍZ	
DR. ISRAEL GARCÍA GUERRERO	
M. en C. KAREN BEATRIZ MÉNDEZ RODRIGUEZ	
Jefe de Investigación y Posgrado de la Facultad de Medicina de la UASLP	
M. EN C. MA. DEL PILAR FONSECA LEAL	

RESUMEN

Introducción: La microalbuminuria es un factor de riesgo cardiovascular y de enfermedad renal crónica. En preeclampsia, la persistencia de un índice albuminuria/creatinuria mayor a 30 mg/g, tres meses después de resuelto el embarazo, se ha reportado como factor de riesgo para enfermedad renal crónica con incidencias entre el 6 y el 40%. La metabolómica es una herramienta útil en el descubrimiento de nuevos biomarcadores de riesgo para el desarrollo de diferentes enfermedades. **Objetivo principal:** Realizar un modelo para el tamizaje de riesgo de enfermedad renal crónica en pacientes con preeclampsia y persistencia de albuminuria mediante la detección de patrones de metabolitos en orina a través de la nariz electrónica Cyranose 320. **Material y métodos:** Estudio piloto, prospectivo, observacional, comparativo y analítico. Se incluyeron 30 embarazadas sin factores de riesgo para preeclampsia (sanas), 30 embarazadas con factores de riesgo para preeclampsia y un grupo de 30 pacientes con criterios diagnósticos de preeclampsia al momento del estudio. A este último grupo se le dio seguimiento hasta la semana 12 de resuelto el embarazo con medición de relación albuminuria/creatinuria. Se realizaron análisis de PERMANOVA para observar la varianza de nuestros datos y la significancia de los grupos de estudio. Finalmente, un análisis canónico de coordenadas principales fue realizado para la correcta clasificación de cada grupo de estudio. **Resultados:** En el análisis canónico se observó un comportamiento similar entre los grupos de metabolitos urinarios de pacientes con preeclampsia (que persistieron con proteinuria a las 12 semanas) y el grupo de pacientes con enfermedad renal crónica ($p=0.47$). **Conclusiones:** Se identificó una asociación entre el perfil metabolómico de pacientes con preeclampsia que persisten con proteinuria y el perfil metabolómico de pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica. Este modelo puede ser una herramienta útil en la detección oportuna de pacientes con preeclampsia y riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica. Son necesarios más estudios con un mayor número de pacientes para llevar a la práctica clínica ésta nueva herramienta.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en

DEDICATORIAS

A mi esposa Isabel y mi pequeña hija Renata, mis motores día a día.

A mis padres y hermanos, por su apoyo incondicional en todo momento.



AGRADECIMIENTOS

- A mis maestros, Dr. Alejandro Chevaile Ramos, Dr. Jaime Antonio Borjas García, Dr. Francisco Aranda Verástegui y Dr. Gerardo Alfaro Abúndiz por sus enseñanzas y consejos en estos 3 años de formación.
- Al Dr. David Martínez Galla, por su invaluable apoyo y enseñanzas en Nefropatología.
- A la Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología (CIACYT) por su incansable colaboración e interés para la elaboración de esta tesis, en especial al Dr. Francisco Javier Pérez Vázquez y al Dr. César Ilizaliturri Hernández
- A las enfermeras, especialmente al equipo de enfermería de trasplante renal por su disposición y apoyo siempre.

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	II
AGRADECIMIENTOS	III
ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACIÓN	5
HIPÓTESIS	7
OBJETIVOS	8
SUJETOS Y MÉTODOS	9
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
ÉTICA.....	13
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	23
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN	26
CONCLUSIONES.....	27
BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXOS	35

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Clasificación de la ERC y pronóstico según la albuminuria	2
---	---

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables demográficas y clínicas de los tres grupos de estudio.	16
Tabla 2. Factores de riesgo para preeclampsia en dos grupos de estudio.	18
Tabla 3. Análisis de las diferencias o similitudes entre los metabolitos urinarios por grupos	21
Tabla 4. Análisis de las diferencias o similitudes entre los metabolitos urinarios por grupos	22

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Proteinuria en RPC mg/g durante el episodio de preeclampsia.....15

Gráfica 2. Otras características de pacientes con diagnóstico de preeclampsia... 17

Gráfica 3. Pacientes con diagnóstico previo de preeclampsia y persistencia de proteinuria 12 semanas después de resuelto el embarazo 19

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Señales de la nariz electrónica según los diferentes biosensores. 20

Figura 2. Análisis canónico de coordenadas principales. Distribución de los diferentes grupos de estudio basado en el patrón metabólico presente en cada muestra. 22

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- PE: Preeclampsia
- RN: Recién nacido
- ERC: enfermedad renal crónica
- RPC: Relación proteinuria/creatinuria
- RAC: Relación albuminuria/creatinuria
- KDa: KiloDaltones
- EM: Espectroscopía de masas
- KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
- RMN: Resonancia magnética nuclear
- SDG: Semanas de gestación.
- SAAF: Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
- IMC: Índice de masa corporal
- ml/min/1.72 m²: Filtrado glomerular expresado en mililitros por cada minuto ajustado a una superficie corporal de 1.72 metros cuadrados.
- mmHg: milímetros de mercurio
- mg/g: miligramos de albuminuria sobre gramo de creatinuria.
- g/g: gramos de albuminuria sobre gramos de creatinuria.
- Ω: Ohms
- G3a: Estadio de enfermedad renal crónica grado 3a equivalente a disminución ligera a moderada de la tasa de filtrado glomerular, entre 45 y 59 ml/min/1.72 m²
- G3b: Estadio de enfermedad renal crónica grado 3b equivalente a disminución moderada a grave de la tasa de filtrado glomerular, entre 30 y 44 ml/min/1.72 m²
- G4: Estadio de enfermedad renal crónica grado 4 equivalente a una tasa de filtrado glomerular gravemente disminuida, entre 15 y 29 ml/min/1.72 m²

- G5: Estadio de enfermedad renal crónica grado 5 equivalente a insuficiencia renal avanzada con tasa de filtrado glomerular menor a 15 ml/min/1.72 m²
- NA: No aplica
- MDRD: del inglés Modification on Diet in Renal Disease
- EGO: Examen general de orina
- COVs: Compuestos orgánicos volátiles

LISTA DE DEFINICIONES

- **Preeclampsia:** trastorno hipertensivo del embarazo de presentación después de la semana 20 de gestación caracterizado por hipertensión de nueva aparición mayor o igual a 140/90 mmHg, edema con o sin proteinuria (más de 300 mg/día o en una relación proteinuria/creatinuria) y/o evidencia de daño a órgano blanco.
- **Enfermedad renal crónica:** Alteraciones en la función y/o estructura renal de duración igual o mayor a 3 meses con disminución de la tasa de filtrado glomerular menor a 60 ml/min/1.72 m² y/o presencia de uno o más marcadores de daño renal (creatinina, albuminuria etc.)
- **Microalbuminuria:** Presencia de albumina en orina de 30 mg o más en una relación albuminuria/creatinuria de una sola micción, en una relación proteinuria/creatinuria o en una determinación de 24 horas.
- **Nariz electrónica:** Instrumento que utiliza la tecnología de biosensores para producir una “huella de olor” de compuestos orgánicos volátiles en fluidos o tejidos.
- **Metabolómica:** Disciplina que consiste en el estudio de los cambios globales en la identificación (No dirigida) y concentración de metabolitos (dirigida) presentes en células, fluidos, tejidos y organismos completos.
- **Metabolito:** Es el producto final o intermedio de cualquier reacción metabólica, el conjunto de estas moléculas, se conoce como metaboloma, definido como el reflejo de la fisiología de un organismo en un momento determinado.
- **Marcadores metabolómicos en orina:** Grupo de compuestos químicos en orina, productos del metabolismo dinámico.

ANTECEDENTES

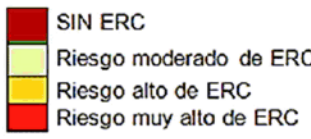
En el embarazo, la vasodilatación sistémica y renal causan disminución de la presión arterial y de las resistencias vasculares, generando incremento en el flujo plasmático renal y consecuentemente incremento casi del 50% del filtrado glomerular.¹

Durante el embarazo, la hipertensión y la enfermedad renal crónica (ERC) subyacente se han asociado a mayor proteinuria y caída de la tasa de filtrado glomerular, nacimientos pretérminos y restricción en el crecimiento intrauterino.^{1,2} Los trastornos hipertensivos del embarazo, particularmente la preeclampsia, representa una causa importante de morbimortalidad materno fetal.

Entre las distintas causas de lesión renal en el embarazo, se reconoce a la preeclampsia y a la hemorragia obstétrica.^{3,4} En este contexto, 7 de cada 1000 requerirán terapia de reemplazo renal con mortalidad materno-fetal entre el 18 al 20% (5,6). En México, la mortalidad de la población general en terapia de reemplazo renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal) se ha reportado del 30 al 56% siendo mayor en aquellos pacientes sin acceso a los servicios de salud.⁷

La preeclampsia (PE) se define con hipertensión arterial de nueva aparición con presión sistólica igual o mayor a 140 mmHg y diastólica mayor o igual a 90 mmHg acompañada o no de proteinuria en 24 horas de ≥ 300 mg o ≥ 300 mg/g en una relación proteinuria/creatinuria (RPC).⁸ Ocurre después de las 20 semanas de gestación (SDG) y afecta en un 4 a 5% de todos los embarazos en el mundo,^{9,10} generando un perfil cardiovascular no favorable en la madre con riesgo para hipertensión crónica e insuficiencia cardíaca.¹¹⁻¹⁴

En el fenotipo de PE proteinúrica, se espera resolución fisiológica de la albuminuria a las 6 semanas de resuelto el embarazo; sin embargo, la persistencia es una complicación reportada entre el 12 y 30% de los casos cuando han sido evaluados 6,12 meses y 7 años después de un episodio de PE.^{15,29} Otras cohortes describen que la PE durante 2 o 3 embarazos, parto o cesárea antes de las 37 SDG y/o tener un hijo con peso al nacer menor a 2.5 kg, incrementa 4 a 15 veces el riesgo de desarrollar ERC.^{16,17} En pacientes con PE, como en la población general, la albuminuria es un marcador de riesgo con valor pronóstico en ERC⁴⁵ (Cuadro 1).

			ESTADIOS DE ALBUMINURIA Y RANGO		
			A1	A2	A3
FILTRADO GLOMERULAR (ml/min/1.73m ²)			Optima y Normal alta <10-29 mg/g	Alta 30-299 mg/g	Muy alta Rango nefrótico > 300 mg/g
GRADO 1	Normal o elevado	> 90	SIN ERC	Riesgo moderado de ERC	Riesgo alto de ERC
GRADO 2	Ligeramente disminuído	60-89	SIN ERC	Riesgo moderado de ERC	Riesgo alto de ERC
GRADO 3a	Ligera a moderadamente disminuído	45-59	Riesgo moderado de ERC	Riesgo alto de ERC	Riesgo muy alto de ERC
GRADO 3b	Moderado a gravemente disminuído	30-44	Riesgo alto de ERC	Riesgo muy alto de ERC	Riesgo muy alto de ERC
GRADO 4	Gravemente disminuído	15-29	Riesgo muy alto de ERC	Riesgo muy alto de ERC	Riesgo muy alto de ERC
GRADO 5	Fallo renal	< 15	Riesgo muy alto de ERC	Riesgo muy alto de ERC	Riesgo muy alto de ERC

Cuadro 1. Clasificación de la ERC y pronóstico según la albuminuria (KDIGO 2012).

Los actuales métodos para la detección de pacientes con factores de riesgos para desarrollar enfermedad renal crónica suelen ser eficientes, sin embargo, en la mayoría de los casos detectan la enfermedad en fases ya avanzadas. En este contexto, la metabolómica es una disciplina que consiste en el estudio de los cambios globales en la identificación y concentración de metabolitos presentes en células, fluidos, tejidos u organismos completos; analiza de manera sistemática las huellas metabolómicas que dejan en su paso procesos celulares específicos y es una herramienta útil en el descubrimiento de nuevos biomarcadores en el diagnóstico temprano de enfermedades incluso antes de iniciar con manifestaciones sistémicas.¹⁸⁻²¹

Los estudios que han utilizado la metabolómica, han mostrado su utilidad desde la detección temprana de defectos prenatales hasta la búsqueda de metabolitos específicos que permiten predecir enfermedades como la nefropatía diabética o lúpica.^{22,23} En PE, se han descrito metabolitos en suero u orina y su asociación con la génesis de la enfermedad, esto ha ayudado no solo a la identificación temprana del riesgo sino también en la discriminación de grupos de riesgo para PE temprana o PE tardía (antes o después de las 34 SDG) y por supuesto, con la implementación de medidas de mayor rigor en la prevención y manejo de esta complicación obstétrica.^{24,25}

En enfermedad renal, el empleo de la metabolómica se ha propuesto como un método para la detección de la enfermedad a través de un panel de biomarcadores que cuenten con la capacidad de predecir el riesgo de progresión a etapas más avanzadas. La identificación y cuantificación de metabolitos se realiza principalmente por dos métodos o técnicas analíticas: 1. Espectroscopía por resonancia magnética nuclear (RMN) y 2. Espectroscopía de masas (EM). La RMN ofrece la ventaja de informar a detalle la estructura molecular y no requiere preparación de muestras, sin embargo, el costo es alto y los resultados poco sensibles.²⁵ Con la espectroscopia de masas se puede detectar un mayor número de metabolitos, es una técnica muy sensible y la identificación de metabolitos se basa en la ionización de cada uno de ellos y la masa/carga que la ionización genera, resulta en prueba con alta especificidad.^{26,27} Con el empleo éstas técnicas, diferentes estudios han reportado algunos metabolitos altamente asociados con PE (hidroxihexanoilcarnitina, alanina, fenilalanina, glutamato, triptófano, taurina, arginina etc),²⁸ con una certeza de hasta un 80%. Cuando estos biomarcadores se combinan con otros métodos, como el índice de pulsatilidad del cordón por doppler, la sensibilidad aumenta a 90% con falsos positivos de menos del 2%.^{21,28}

Los hallazgos en los perfiles metabolómicos de PE sugieren un alto valor predictivo particularmente cuando se analizan en el primer trimestre de embarazo.²⁹⁻³¹ Son pocos los estudios sobre la relación entre PE y ERC y en la literatura no existen reportes que describan esta asociación utilizando la metabolómica como herramienta.

En PE y ERC, la microalbuminuria es un método subrogado asociado con el deterioro crónico de la función renal.⁴⁶ Además de la microalbuminuria persistente, otros factores han mostrado una potente asociación entre PE y ERC, entre ellos, preeclampsia durante el primer embarazo tiene un riesgo relativo de 4,7 (95% de IC, 3,6 a 6,1) mientras que, tener preeclampsia en 2 o más embarazos, el riesgo relativo se incrementa hasta 15 veces, aunque el riesgo absoluto permanece bajo.^{17,29}

En pacientes con ERC KDIGO 1-2, un estudio en Japón³⁰ identificó biomarcadores en suero y orina asociados con la progresión a etapas avanzadas de la enfermedad. Los resultados son interesantes, 16 metabolitos, (entre ellos isetionato) demostraron tener un valor predictivo de 2.0 a 8.0 veces para riesgo de progresión a ERC con necesidad



de terapia de reemplazo. Otros estudios han analizado a pacientes en etapas más avanzadas (etapas 3 a 5) encontrando en orina, disminución de 5-oxoprolina y aumento de glutamato.³¹

Aunque la metabolómica se proyecta como una técnica capaz de generar importante cantidad de biomarcadores con alta información bioquímica sobre un estado patológico, es importante seguir metodologías de recolección de muestra, almacenamiento y posterior tratamiento. En los análisis urinarios, por ejemplo, el estudio de una muestra no estéril pudiera generar metabolitos bacterianos^{25,32} con atribución falsa a la biología humana.



JUSTIFICACIÓN.

Los eventos cardiovasculares son la primera causa de muerte en pacientes con ERC. En este grupo de pacientes, la morbi-mortalidad incrementa considerablemente de manera paralela con el deterioro de la función renal y el grado de albuminuria.

Existe suficiente evidencia sobre el riesgo cardiovascular secundario a preeclampsia; los riesgos descritos como hipertensión crónica, enfermedad arterial periférica, enfermedad coronaria y cerebrovascular, falla cardíaca y demencia vascular generan un impacto importante en la morbimortalidad y calidad de vida. El manejo y seguimiento de la paciente con preeclampsia no termina el día que se decide su egreso hospitalario, es importante el seguimiento hasta la normalización de la albuminuria. Por ello, es necesario el desarrollo de metodologías que nos permitan identificar marcadores de riesgo para el desarrollo de ERC en esta población vulnerable.

La identificación de un grupo de biomarcadores urinarios (metabolitos) en pacientes con preeclampsia podrá advertir el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica con la investigación de sus comportamientos bioquímicos. Lo anterior logrará optimizar las medidas de prevención con vigilancia estrecha de las variables metabólicas y hemodinámicas involucradas en el deterioro crónico de la función renal (presión arterial y albuminuria) con un impacto en la disminución del riesgo cardiovascular, la morbimortalidad y los gastos en sector salud generados por sus complicaciones.

Grandes cohortes han analizado la asociación de preeclampsia con ERC en seguimientos a más de 8 años, sin embargo, ninguna ha descrito modelos objetivos que permitan describir con mayor precisión este dato. En el campo de las *ómicas*, como modelo predictivo para ERC en pacientes con preeclampsia, no se han identificado biomarcadores en orina que permitan crear un modelo de tamizaje de riesgo oportuno y una evaluación rápida sin la necesidad seguimientos prolongados.

Los reportes sobre análisis de compuestos químicos en orina están limitados a la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar preeclampsia temprana y un estudio en curso se ha enfocado en la búsqueda de un modelo predictivo para el



desarrollo de nefropatía diabética en pacientes sin microalbuminuria y con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2.

Por otro lado, la identificación de marcadores que sugieran un riesgo en el desarrollo de ERC en pacientes que tuvieron preeclampsia no solo sería útil para mejorar la atención centrada en el paciente y la gestión del tratamiento, sino también para identificar los mecanismos por los que progresa la enfermedad.



HIPÓTESIS

Las muestras de orina de pacientes con preeclampsia (PE) y de aquellas con persistencia de albuminuria a las 12 semanas de resuelto el embarazo, serán clasificadas de acuerdo a su perfil metabólico en el modelo discriminante como muestras de comportamiento similar o con acercamiento al grupo de muestras con ERC establecida.

Los grupos de metabolitos urinarios de pacientes sanas tendrán una distribución significativamente diferente al grupo de las pacientes con PE y ERC.

Los grupos de metabolitos urinarios de pacientes con PE y persistencia de albuminuria tendrán una distribución similar con el grupo de ERC.



OBJETIVOS

Objetivo general

Realizar un modelo para el tamizaje de riesgo de ERC en pacientes con preeclampsia y persistencia de microalbuminuria mediante la detección de patrones de metabolitos en orina a través de la nariz electrónica Cyranose® 320.

Objetivos específicos

1. Detectar mediante una nariz electrónica (Cyranose®) un conjunto de metabolitos urinarios de embarazadas sanas (sin factores de riesgo para PE y antes de las 20 SDG).
2. Detectar mediante una nariz electrónica (Cyranose®), el grupo de metabolitos urinarios de embarazadas (antes de las 20 SDG) con alto riesgo de PE y establecer un punto de comparación con los metabolitos de las pacientes con PE establecida.
3. Detectar a través de nariz electrónica (Cyranose®) un conjunto de metabolitos urinarios al momento del diagnóstico de PE.
4. Establecer el grado de similitud o de diferencia entre los grupos de metabolitos urinarios de pacientes con diagnóstico de ERC, de pacientes con PE y de aquellas que persistieron con albuminuria a las 12 semanas de resuelto el embarazo.



SUJETOS Y MÉTODOS

LUGAR DE REALIZACIÓN:

El estudio se realizó en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” y en la Coordinación para la innovación de la Ciencia y la Tecnología (CIACyT) perteneciente a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí ubicados en la Ciudad de San Luis Potosí, S.L.P.

UNIVERSO DE ESTUDIO:

Estudio piloto, prospectivo, observacional, comparativo y analítico que incluyó pacientes embarazadas del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. Se analizaron un total de 90 pacientes. Se incluyeron 30 pacientes con embarazo menor a 20 semanas de gestación sin factores de riesgo identificados para preeclampsia (grupo control), 30 pacientes con menos de 20 semanas de gestación y con factores de riesgo para preeclampsia y un grupo de 30 pacientes con criterios diagnósticos de preeclampsia al momento de la toma de muestra de orina. A este último grupo se le dio seguimiento hasta la semana 12 de resuelto el embarazo para identificar la persistencia de albuminuria/creatinuria ≥ 30 mg/g o bien la remisión fisiológica. Los grupos de metabolitos identificados en orina (a través de los sensores presentes en la nariz electrónica Cyranose®) de todas las pacientes, se compararon con los de 30 pacientes previamente reclutados con diagnóstico establecido de ERC, lo anterior para establecer un punto de similitud o asociación.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Grupo control: Embarazadas <20 semanas de gestación sin factores de riesgo identificados para preeclampsia (sanas).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

¥Grupo 1	£Grupo 2	*Grupo 3	¶Grupo 4
- Edad igual o mayor a 35 años o	Con criterios de preeclampsia. (El fenotipo de PE deberá ser proteinúrico).	Albuminuria mayor o igual de 30 mg/g en una RAC 3 meses después de resuelto el embarazo.	Pacientes que cumplan criterios de ERC según KDIGO.
- Preeclampsia en embarazo previo. o			
- IMC \geq 30 kg/m ² o			
- Lupus, SAAF o			
<i>-Diabetes gestacional</i>			

¥Embarazadas con alto riesgo de PE (<20 SDG); £Embarazadas con diagnóstico de PE; *RAC \geq 30 mg/g 12 semanas después de resuelto el embarazo; ¶ERC KDIGO G3a, G3b, G4 y G5.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Infecciones urinarias, cáncer, diagnóstico preexistente de enfermedad renal crónica en cualquiera de sus estadios, microalbuminuria preexistente al embarazo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Imposibilidad para tratar la muestra, muerte materna o inasistencia a las consultas de seguimiento en el puerperio

VARIABLES EN EL ESTUDIO

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Sensores (grupos químicos)	Grupos de compuestos químicos presentes en muestra	Cambios de resistencia 0.2 a 70 Ω	Ohm (Ω)	Continua
Independiente				
ERC	Enfermedad renal crónica	Microalbuminuria	mg/g	continua
Preeclampsia	Preeclampsia	Hipertensión	mmHg	continua
VARIABLES DE CONTROL (CONFUSORAS)				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Sensores (grupos químicos ambientales)	Grupos de compuestos químicos presentes en el ambiente	Cambios de resistencia 0.2 a 70 Ω	Ohm (Ω)	Continua

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables utilizadas fueron la respuesta en el cambio de resistencia en cada uno de los sensores (familias de metabolitos) que posee la nariz electrónica medida en Ohm (Ω). Con estas variables, se realizaron diferentes análisis multivariados mediante el software R.

Se realizó un análisis de permutaciones basado en ANOVA (PERMANOVA) para determinar la variabilidad natural de los datos y establecer si existía o no diferencias entre los grupos de estudio.

Para la discriminación y clasificación de nuevas muestras entre los grupos a estudiar se realizó un análisis canónico de coordenadas principales (CAP) y finalmente, para nuestros grupos de riesgos, se realizó un análisis de especificidad a través del programa estadístico XLSTAT.

TIPO DE MUESTREO.

No aleatorizado por conveniencia

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó utilizando el paquete estadístico STATISTICA V7 (Power Analysis and Sample Size Calculation in Experimental Design- Calculating Required Sample Size) suponiendo la comparación de diferentes medias utilizando un análisis de varianza de una vía. Se emplearon valores conservadores considerando una distribución normal, una variabilidad del 50%, tres grupos experimentales, con un Poder ($1-\beta$) de 90% y un valor de significancia (α) de 1%. Para nuestro trabajo el tamaño de muestra necesario para cada grupo fue de mínimo 30 pacientes, con un margen de error del 10%. El valor de la significancia estadística se consideró con una $p < 0.05$.



ÉTICA

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación Título 1º Capítulo I, artículo 17 y a las normas de la conferencia de Helsinki de 1964 y su revisión en el 2013, nuestra investigación se cataloga como un estudio de bajo riesgo ya que solo implica la toma de una muestra de orina (al menos 5 ml) en pacientes del grupo sin riesgo de preeclampsia, con riesgo de preeclampsia, con diagnóstico de preeclampsia y en el seguimiento a las 12 semanas.

El estudio no viola los principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki y su actualización en octubre de 2013. Adicionalmente, siguiendo las recomendaciones de la Norma Oficial Mexicana sobre los criterios para la ejecución de investigación para la salud en seres humanos publicada en el Diario Oficial de la Federación, (33,34) Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y en el Reglamento de la Ley en Materia de Investigación para la Salud, Capítulo Único, Título segundo, Artículos 13, 14, 16, 17, 20, 21 y 22; el protocolo se sometió a revisión por parte del comité académico de la especialidad de Nefrología de la Facultad de Medicina de la U.A.S.L.P. **Los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” autorizaron el proyecto con fecha 29 de mayo de 2019 y número de registro 46-19.**

Las pacientes que aceptaron participar en el estudio, firmaron el consentimiento informado (**anexo 1 y 2**) para la obtención, resguardo, análisis y posible publicación de los datos de acuerdo a la ley de protección de datos personales en posesión de sujetos obligados.

La información obtenida se mantiene resguardada y codificada. Para garantizar la confidencialidad de la información, los resultados se reportaron en conjunto, de manera que no es posible identificar individualmente cada uno de los casos.

Declaración de conflictos de interés

Los investigadores del proyecto declaramos no tener ningún conflicto de interés.

San Luis Potosí, S.L.P., a 29 de mayo de 2019

Dr. Jaime Antonio Borjas García, Director de tesis y responsable en HC.
Dr. Luis Manuel Ramírez Gómez, Tesista.
División de Medicina Interna. Servicio de Nefrología.
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
PRESENTE.

Estimado Investigador:

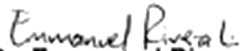
Por este conducto se le comunica que el protocolo de investigación titulado: "Identificación de marcadores metabólicos en pacientes con preeclampsia y su potencial asociación con el desarrollo de enfermedad renal crónica", fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución, con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427. El dictamen para este protocolo fue el siguiente:

APROBADO

El Comité de Ética en Investigación autoriza la vigencia de ejecución de este protocolo por 365 días naturales a partir de la fecha de emisión de este oficio de dictamen.

El investigador principal deberá comunicar a este Comité la fecha de inicio y término del proyecto, y presentar el informe final correspondiente. Asimismo, el Comité de Ética e Investigación podrá solicitar información al investigador principal referente al avance del protocolo en el momento que considere pertinente.

Atentamente,

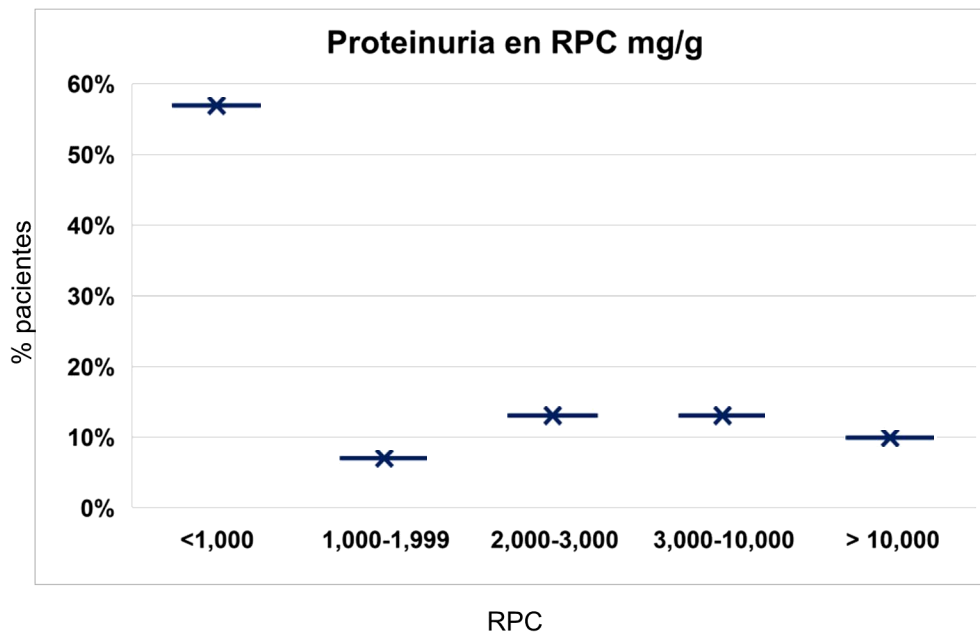

Dr. Emmanuel Rivera López
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



c.c.p. Archivo, Subdirección de Educación e Investigación, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis 90 pacientes embarazadas de junio a diciembre de 2019. Se reclutaron un total de 30 pacientes embarazadas con menos de 20 SDG y sin factores de riesgo identificados. Un grupo de 30 pacientes fueron embarazadas con menos de 20 SDG con factores de riesgo para preeclampsia y 30 pacientes con diagnóstico de preeclampsia al momento de la toma de muestra de orina. Para el punto final y grupo de desenlace, se analizó un grupo de 30 pacientes previamente reclutados con diagnóstico establecido de enfermedad renal crónica sin terapia de reemplazo renal y se comparó el comportamiento con los diferentes grupos de estudio. Finalmente se incluyeron en el estudio un total 120 muestras para los análisis de grupos de metabolitos urinarios (90 embarazadas y 30 pacientes con ERC). Las variables demográficas y clínicas de los grupos estudiados se muestran en la [tabla 1](#). El promedio de edad fue mayor en el grupo de alto riesgo (30.4 ± 6.2).



Gráfica 1. | Proteinuria en RPC mg/g durante el episodio de preeclampsia. *RPC: Relación proteinuria/creatinuria en una micción. mg/g: miligramo de proteinuria sobre gramo de creatinuria.*

Ninguna paciente desarrolló enfermedad renal aguda, la recuperación de la función renal fue en los primeros 3 días después de resuelto el embarazo (0.6 ± 0.2 mg/dl). El 23% de pacientes con preeclampsia tuvo proteinuria en rangos nefróticos; tres pacientes (10%) registraron proteinuria grave de 11.6 g/g, 10.6 g/g y 12.8 g/g (gráfica 1).

Tabla 1. Variables demográficas y clínicas de los tres grupos de estudio.

Variable	Bajo riesgo (n= 30)	Alto riesgo (n= 30)	Preeclampsia (n= 30)
Edad – años.	25.1 \pm 4.9	30.4 \pm 6.2 ^a	26.7 \pm 7.3 ^b
Semanas de gestación.	13.4 \pm 4.2	14.7 \pm 3.6	36.6 \pm 2.8 ^{a,b}
Número de embarazos	2.1 \pm 1.4	2.3 \pm 1.2	2.4 \pm 1.5
¥Proteinuria-mg/g; No. (%)	6.6 \pm 3.2	8.1 \pm 3.6	2727.1 \pm 3728.3^{a,b}
< 1000	• NA	• NA	• 17 (56.6)
1000 – 1999	• NA	• NA	• 2 (6.6)
2000 – 3000	• NA	• NA	• 4 (13.3)
>3000	• NA	• NA	• 7 (23.3)
Creatinina sérica - mg/dL	0.5 \pm 0.1	0.5 \pm 0.1	0.6 \pm 0.2
Presión arterial sistólica - mmHg	103.7 \pm 7.2	109.6 \pm 8.8	161.5 \pm 19.2 ^{a,b}
Presión arterial diastólica - mmHg	64.8 \pm 5.7	69.6 \pm 7.6	96 \pm 9.9 ^{a,b}
Peso del RN - g	NA	NA	2399.6 \pm 893

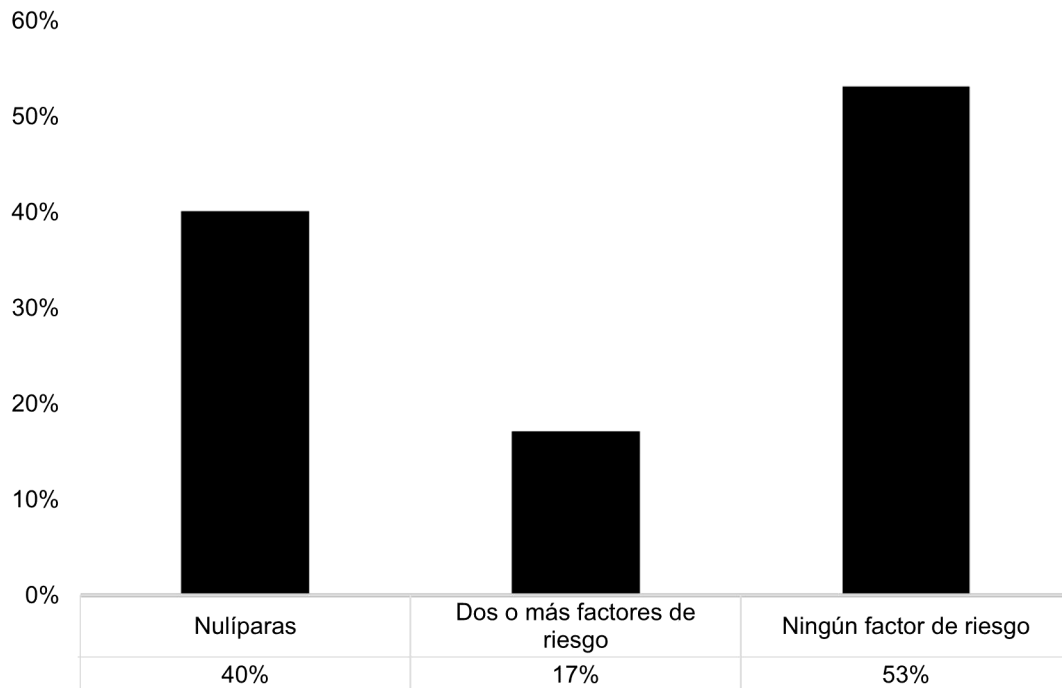
Todos los datos son expresados como promedio \pm desviación estándar (DE). RN, Recién nacido; ¥Medida por RPC; relación proteinuria/creatinuria o RAC, relación albuminuria/creatinuria; mmHg, milímetros de mercurio; mg/dL, miligramos por cada decilitro de creatinina; g, gramos.

^a $p < 0.05$ respecto al grupo control (ANOVA de una sola vía).

^b $p < 0.05$ respecto al grupo de alto riesgo (ANOVA de una sola vía).

De acuerdo a los datos obtenidos por cuestionarios, identificamos que los factores de riesgo para preeclampsia más frecuentes en el grupo vulnerable fueron la edad mayor a 35 años en un 36.6% seguido del IMC >35 kg/m² con 33.3%.

El 30% del grupo de pacientes con alto riesgo tuvo historia de preeclampsia en 1 o 2 embarazos previos.



Gráfica 2. | Otras características de pacientes con diagnóstico de preeclampsia. Poco más de la mitad de las pacientes con preeclampsia no tenían factores de riesgo. Doce pacientes (40%) eran nulíparas.

De manera interesante, en el grupo de pacientes con diagnóstico de preeclampsia, el porcentaje de preeclampsia previa (como factor de riesgo) fue menor que en el grupo de alto riesgo (20% Vs 30%).

La edad mayor a 35 años y la obesidad también fueron factores de riesgo frecuentemente encontrados en las pacientes que desarrollaron preeclampsia. (Tabla 2).

Tabla 2. Factores de riesgo para preeclampsia en dos grupos de estudio.

Factores de riesgo [‡]	Alto riesgo (n=30)	Preeclampsia (n= 30)
Edad > 35 años – No. (%)	11 (36.6)	6 (20)
Preeclampsia previa – No. (%)	9 (30)	6 (20)
IMC \geq 30 kg/m ² – No. (%)	10 (33.3)	5 (16.6)
Embarazo múltiple – No. (%)	3 (10)	2 (6.6)
Otras características		
Nulíparas – No. (%)	9 (30)	12 (40)
Dos o más factores de riesgo – No. (%)	4 (13.3)	5 (16.6)
Ningún factor de riesgo identificado – No. (%)	NA	16 (53.3)

Todos los datos son expresados como número total de casos y porcentaje.

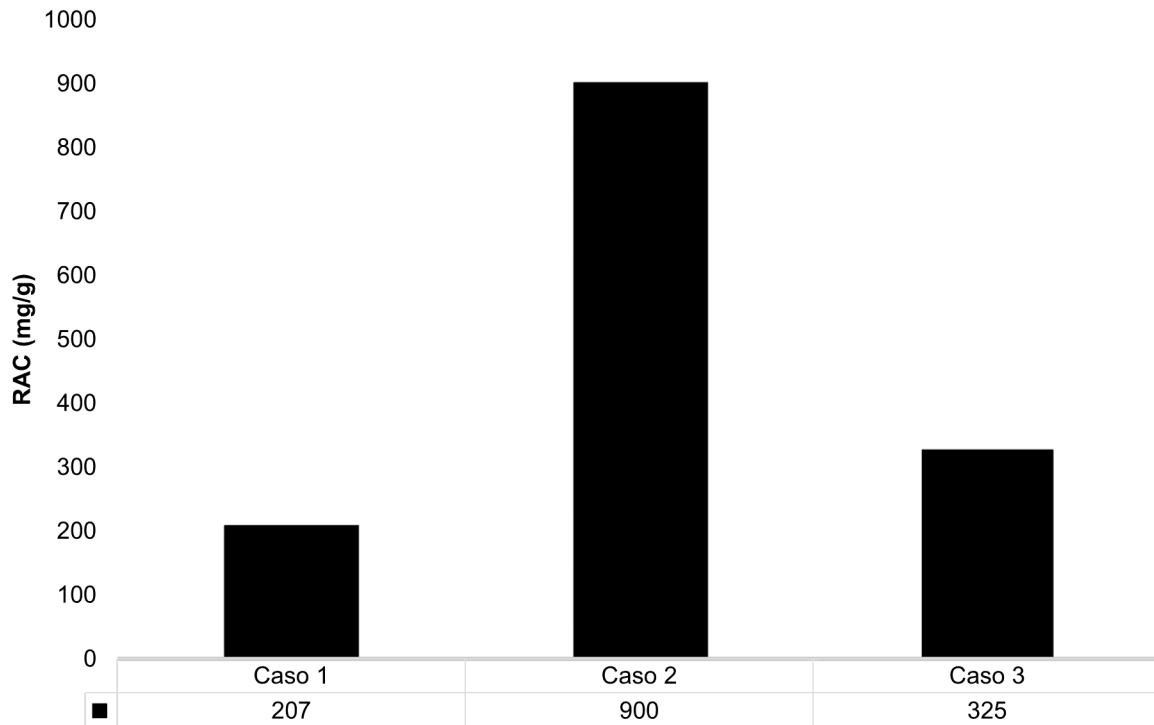
[‡] Factores de riesgo obtenidos de la hoja de recolección de datos; anexo 3. IMC, Índice de masa corporal.

El 53% de pacientes que desarrollaron preeclampsia no tenían factores de riesgo y en la mayoría de ellas, también era su primer embarazo.

Del grupo de pacientes con diagnóstico de preeclampsia, cinco casos (16.6%) tuvieron en sus antecedentes dos o más factores de riesgo (gráfica 2)

A todas las pacientes con preeclampsia se les dio seguimiento con nueva determinación de RAC 12 semanas después de resuelto el embarazo. El 90% tuvo

remisión de la proteinuria (menor a 30 mg/g) y tres pacientes (10%) persistieron con RAC > 30 mg/g con 207 mg/g, 900 mg/g y 325 mg/g respectivamente (gráfica 3). De estas pacientes, ninguna tenía proteinuria o alguna enfermedad glomerular conocida previo al embarazo.



Gráfica 3. | Pacientes con diagnóstico previo de preeclampsia y persistencia de proteinuria 12 semanas después de resuelto el embarazo. RAC, relación albuminuria/creatinuria expresada en miligramos/gramos.

Respecto a los datos obtenidos a través de la cromatografía de gases ultrarrápida acoplada a la nariz electrónica, se observaron diferentes respuestas cromatográficas de las muestras de orina de los grupos analizados (figura 1).

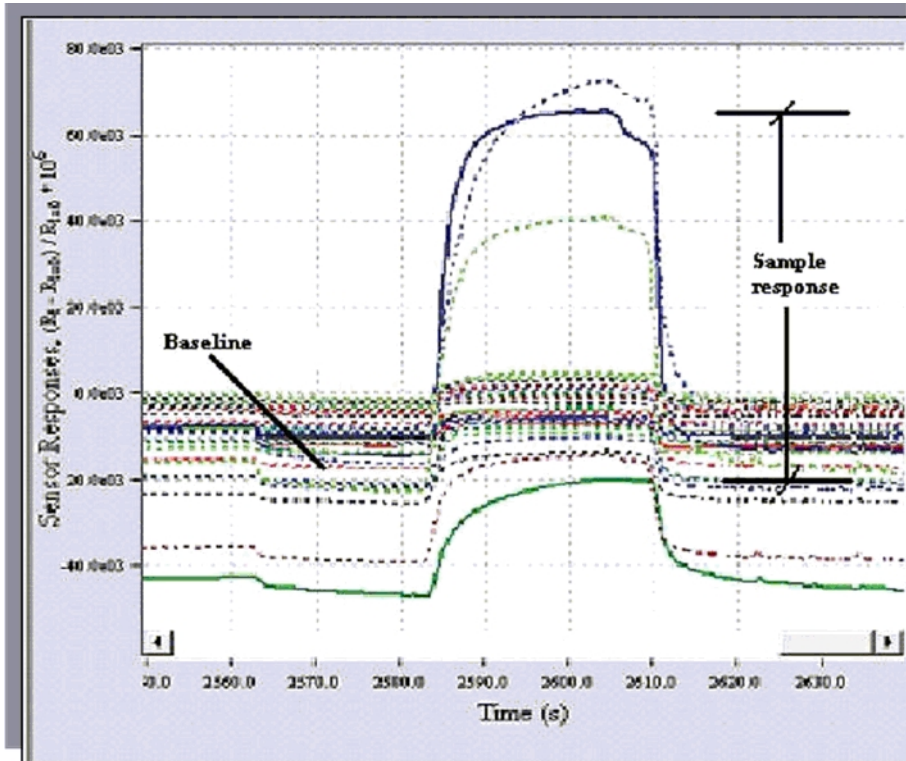


Figura 1. | Señales de la nariz electrónica según los diferentes biosensores.

En el análisis PERMANOVA (Tabla 3) se observa la distribución y variación natural entre los diferentes grupos. Hubo franca separación entre los grupos control y preeclampsia, el análisis mostro una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.002$); esta separación también se observó entre los grupos de alto riesgo y preeclampsia ($p=0.008$) y entre preeclampsia y ERC ($p=0.028$).

Cuando se analizó el comportamiento entre los grupos de pacientes que persistieron con proteinuria a las 12 semanas de resuelto el embarazo y el grupo de pacientes con diagnóstico establecido de ERC, no se observó separación de los grupos de metabolitos identificados por los biosensores ($p=0.476$) (Tabla 3).

Una vez identificado una varianza natural en la separación de grupos, se realizó un análisis canónico de coordenadas principales (figura 2) como modelo predictivo, demostrando la distribución entre los diferentes grupos.

El análisis canónico permitió un poder discriminativo del modelo del 65% entre todos los grupos con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.001$).

En este contexto, el grupo control mostró una correcta clasificación y especificidad del 77.2% mientras que el grupo de persistencia de proteinuria a las 12 semanas fue del 33.3% y del grupo de ERC 68.1%.

El grupo de preeclampsia al momento del diagnóstico y el grupo de alto riesgo tuvieron 64% y 56% respectivamente (Tabla 4).

Tabla 3. Análisis de las diferencias o similitudes entre los metabolitos urinarios por grupos

Grupos	p^*
Sin factores de riesgo para preeclampsia (control) Vs Preeclampsia	0.002
Con factores de riesgo para preeclampsia (alto riesgo) Vs Preeclampsia	0.008
Preeclampsia Vs ERC	0.028
£, ¥ Persistencia de proteinuria a las 12 semanas Vs ERC	0.476

* PERMANOVA. ERC, enfermedad renal crónica.

£ Doce semanas después de resuelto el embarazo. ¥ Todas tenían EGO con proteinuria negativa y/o RAC <30 mg/g antes del embarazo o en la primera consulta de control prenatal.

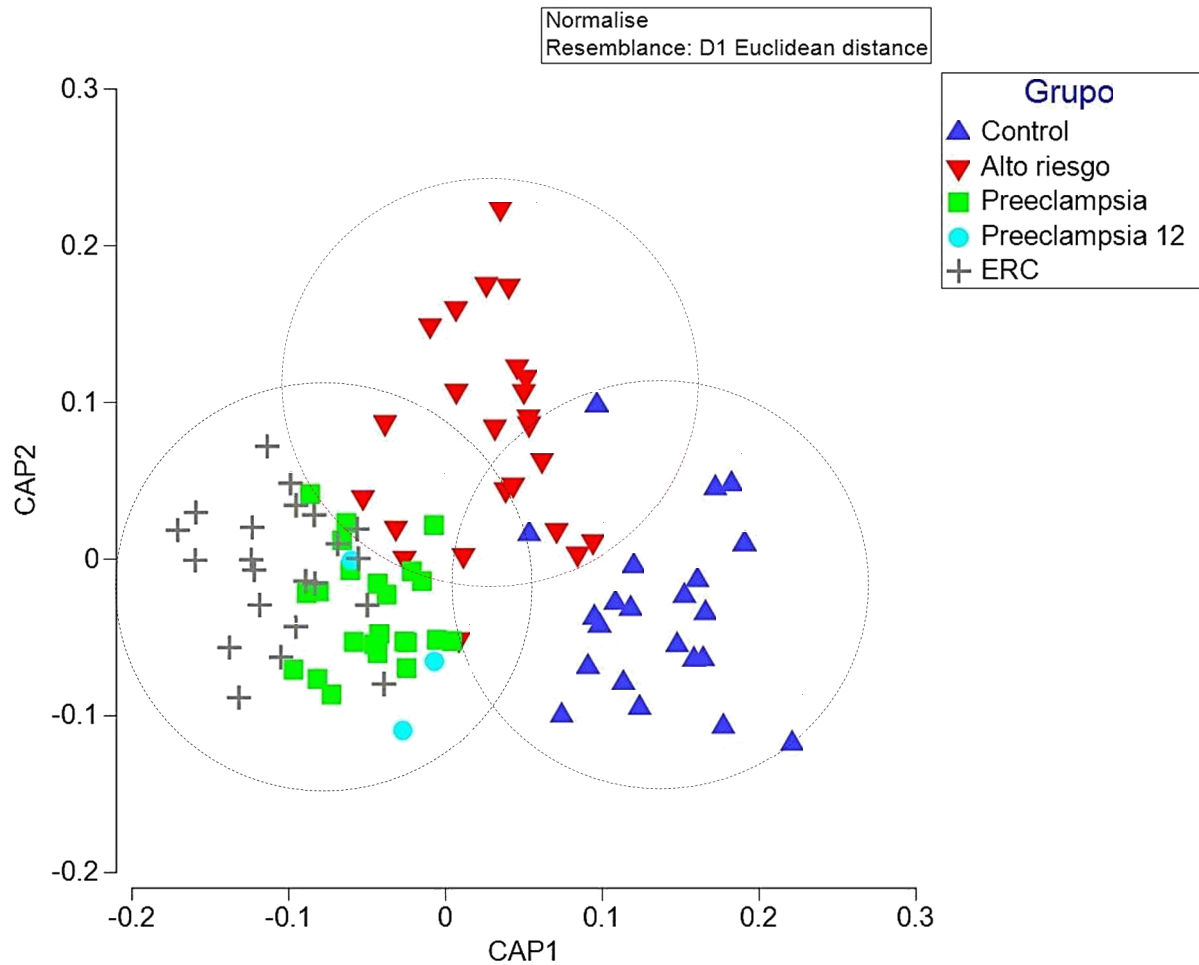


Figura 2. | Análisis canónico de coordenadas principales. Distribución de los diferentes grupos de estudio basado en el patrón metabólico presente en cada muestra.

Tabla 4. Análisis de las diferencias o similitudes entre los metabolitos urinarios por grupos

Grupos	%
Control (embarazadas sanas, factores de riesgo para PE)	77.27
Alto riesgo	56
Preeclampsia	64
Persistencia de proteinuria a la semana 12	33.33
ERC	68.18

PE, Preeclampsia; ERC, enfermedad renal crónica.

DISCUSIÓN

La preeclampsia continúa siendo una complicación mayor en el embarazo con implicaciones graves para la salud, particularmente renal y cardiovascular.

En nuestro estudio, poco más de la mitad de las pacientes con preeclampsia (53%) no tenían factores de riesgo y la mayoría eran nulíparas, sanas. Esto coincide con lo reportado por Sibai et al³⁵ al describir un grupo de pacientes sanas, sin embarazos previos y que desarrollaron preeclampsia. Otras aun con factores de riesgo, solo el 25% desarrollaron preeclampsia. Respecto a lo anterior, revisiones sistemáticas y meta-análisis de grandes cohortes también han descrito estos grupos de riesgo para PE, sin complicaciones obstétricas previas e incluso PE durante el primer embarazo.³⁶ Por otro lado, de un total de 30 pacientes en nuestro estudio, 6 tuvieron proteinuria mayor a 5 gramos; existen pocos casos descritos en la literatura sobre proteinuria nefrótica en preeclampsia, se cree que la endoteliosis glomerular se acompaña de importante daño podocitario con consecuente fuga de grandes cantidades de proteínas por la orina. En 1992, Chua y Redman³⁷ describieron un grupo de 42 pacientes con preeclampsia y proteinuria mayor a 5 g/día. Por complicaciones, fue necesaria la interrupción del embarazo a las 27 SDG promedio, con muerte perinatal en 5 casos. A los 3 meses de resuelto el embarazo, la proteinuria remitió en 41 casos y solo una paciente persistió con proteinuria >300 mg/día. Años antes, Fisher et al³⁸ ya describía a 27 pacientes con preeclampsia y síndrome nefrótico; se registró proteinuria mayor a 10 g/día en el 22% de los casos, porcentaje mayor al encontrado en nuestras pacientes (10%).

De nuestro grupo de PE, 1 caso requirió biopsia renal por persistencia de proteinuria > 500 mg/g e hipertensión 3 meses después de resuelto el embarazo a pesar de todas las medidas de renoprotección con bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona y calcitriol. El reporte fue de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, un hallazgo histopatológico frecuente descrito en diferentes series de pacientes con preeclampsia.^{38,42}

En preeclampsia, como en la población general, la proteinuria es un marcador de daño glomerular y un importante factor de riesgo (modificable) de progresión a ERC⁴³⁻⁴⁵ por

lo tanto, influye en el pronóstico y en la toma de decisiones clínicas. El impacto actual de la albuminuria es tal, que las últimas recomendaciones de KDIGO⁴⁵ incluyen clasificar por categorías al paciente con ERC según el grado de albuminuria ya sea por RAC o por proteinuria de 24 h, esto con la finalidad de identificar el riesgo bajo, moderado o alto de progresar a ERC en fase sustitutiva. Concentraciones de albuminuria mayores a 300 mg/día o 30 mg/g en una RAC (*albuminuria moderadamente elevada*) es considerada una manifestación de daño endotelial difuso con necesidad estricta de medidas renoprotectoras y de modificación de factores de riesgo cardiovascular.^{45,46} En nuestro estudio, el 10% de las pacientes persistieron con albuminuria después de 3 meses de resuelto el embarazo, porcentaje similar a lo reportado por Van Balen et al²⁹ con un 12% de persistencia a los 6 meses.

Preeclampsia y ERC son enfermedades estrechamente ligadas por una relación causa efecto parcialmente conocida. Una reciente cohorte en Dinamarca con más de 55,000 pacientes embarazadas⁴⁷ encontró asociación con ERC cuando la preeclampsia se presentaba antes de las 34 SDG (pretérmino) con HR 3.93 (95% IC, 2.90 – 5.33). También describió una importante asociación en los primeros 5 años de resuelto el embarazo entre preeclampsia, hipertensión crónica y enfermedades glomerulares con diferencias estadísticamente significativas. Otros estudios han encontrado asociación de preeclampsia y ERC con HR de 4.96 (95% IC, 3.89-6.32) que se incrementa a 7.13 (95% IC, 3.12-16.31) con dos embarazos complicados con preeclampsia y a 9.19 (95% IC, 5.16-15.61) con preeclampsia antes de las 34 SDG.^{47,48} En nuestro estudio, el 20% de las pacientes tuvieron preeclampsia pretérmino.

El mayor reto en el diagnóstico de enfermedad renal crónica es la identificación de biomarcadores con relevancia clínica que permitan anticipar intervenciones de prevención y tratamiento. La mayoría de estudios se han enfocado en cohortes prospectivas con monitoreo estrecho de los nuevos casos de ERC, pero los seguimientos clínicos resultan de décadas.^{49,50}

En el 2013 Shah et al⁵¹ reportó los metabolitos en suero de 30 hombres no diabéticos y los comparó con 10 pacientes con ERC en estadios 2, 3 y 4. El mayor número de metabolitos identificados fueron 111 entre la etapa 2 y la etapa 4, dimetilarginina fue el metabolito con mayor asociación de riesgo para progresión a ERC; isetionato en

suero también se ha encontrado con alto valor predictivo de progresión a ERC terminal.³⁰

En preeclampsia se han descrito algunos metabolitos relacionados con la enfermedad, Kelly et al⁵² describió en EUA la presencia de al menos 72 metabolitos (en el primer trimestre del embarazo) implicados en los mecanismos fisiopatológicos de preeclampsia, entre ellos el ácido gama-aminobutírico (GABA). En Reino Unido, Sovio Ulla et al⁵³ identificó en suero (a las 12 SDG) 4-hydroxyglutamato con un alto valor predictivo para el diagnóstico de preeclampsia temprana (<34 SDG).

Como ya mencionamos, en ERC existen diferentes metabolitos implicados en su fisiopatología, destacando dimetilarginina, isetionato, meta-cresol, poliaminas, acilcarnitinas entre otros⁵⁴, pero en preeclampsia no hay registros en la literatura sobre los posibles metabolitos o grupos de metabolitos implicados en la génesis de ERC.

El análisis PERMANOVA y el canónico de coordenadas principales realizado en nuestro estudio, se muestra un poder discriminativo del modelo del 65% entre todos los grupos con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$). Encontramos que los pacientes con persistencia de proteinuria a las 12 semanas de resuelto el embarazo presentan un grupo de metabolitos urinarios de comportamiento similar al de los pacientes con ERC, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas distribuciones (no son diferentes sí; $p=0.476$); esta ausencia de diferencia traduce similitud entre las dos huellas metabolómicas (preeclampsia con persistencia de proteinuria y ERC).

La identificación de estos metabolitos ayudará establecer un tamizaje en pacientes con preeclampsia con riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica sin la necesidad de esperar 12 semanas para evaluar la persistencia o no de proteinuria derivada de la preeclampsia.

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

Una de las limitantes fue la falta de seguimiento de las pacientes de alto riesgo hasta la resolución del embarazo para el registro o no de alguna complicación. De este grupo (alto riesgo), solo el 20% mostraron un comportamiento metabólico similar al grupo de preeclampsia.

Como estudio piloto, otra limitación es el número de pacientes reclutadas por cada grupo. Es importante continuar con el reclutamiento de pacientes así como el seguimiento en el tiempo para evaluar con mayor objetividad los desenlaces y poder responder las siguientes interrogantes: de las pacientes sin factores de riesgo ¿alguna desarrolló preeclampsia?, de las pacientes de alto riesgo ¿Cuántas desarrollan preeclampsia y cuántas llegaron a término sin esta complicación? y, de las pacientes con preeclampsia, ¿cuántas persisten con proteinuria a los 3 meses y cuántas evolucionan a ERC?

Hemos identificado compuestos de metabolitos en la orina de 3 grupos de pacientes con su asociación o diferencia significativa entre los encontrados en personas con ERC, sin embargo, en esta fase del estudio no es posible conocer cada uno de esos metabolitos afines entre preeclampsia con proteinuria persistente y ERC. En una segunda fase se buscará definir cada uno de estos compuestos.

Sería interesante poder reclutar pacientes con diagnóstico actual de ERC en quienes exista la certeza que la causa directa haya sido preeclampsia, al ser un número muy limitado de estas pacientes, es poco probable lograr una cantidad aceptable de muestras para su análisis y asociación con otros grupos.

El grupo de pacientes con ERC que analizamos tenían como etiología diabetes tipo 2. Ninguno estaba en terapia de reemplazo renal al momento de la toma de muestra urinaria. A pesar de esto, la etiología no parece influir en el punto final de la patología y sus productos finales del metabolismo, expresados como metabolitos o compuestos volátiles en orina.



CONCLUSIONES

Se lograron identificar los marcadores metabolómicos en orina de 4 grupos: pacientes embarazadas sanas (y sin factores de riesgo para preeclampsia), embarazadas con factores de riesgo para preeclampsia, con preeclampsia al momento y con ERC ya establecida.

Utilizando el enfoque de la metabolómica a través de una metodología rápida (Nariz electrónica Cyranose ® 320) y con el uso de una muestra no invasiva (orina), se creó un modelo discriminante entre los perfiles metabolómicos de los 4 grupos de estudio. Encontramos diferencias significativas entre los marcadores metabolómicos urinarios de los grupos sanos - preeclampsia, alto riesgo - preeclampsia y preeclampsia – ERC.

Finalmente, el modelo permitió identificar pacientes con preeclampsia y alto riesgo de desarrollar ERC por la similitud encontrada entre los marcadores metabolómicos de pacientes que persistieron con albuminuria a las 12 semanas de resuelto el embarazo y los marcadores urinarios de pacientes con diagnóstico de ERC.



BIBLIOGRAFÍA

1. Blom K, Odutayo A, Bramham K, Hladunewich MA. Pregnancy and Glomerular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(11):1862-1872. doi:10.2215/CJN.00130117
2. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):2011-2022. doi:10.1681/ASN.2014050459
3. Jim B, Garovic VD. Acute Kidney Injury in Pregnancy. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):378-385. doi:10.1016/j.semnephrol.2017.05.010
4. Prakash J, Kumar H, Sinha DK, et al. Acute Renal Failure in Pregnancy in a Developing Country: Twenty Years of Experience. *Ren Fail*. 2006;28(4):309-313. doi:10.1080/08860220600583658
5. Rao S, Jim B. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Changing Landscape for the 21st Century. *Kidney Int Reports*. 2018;3(2):247-257. doi:10.1016/j.ekir.2018.01.011
6. Prasad N, Gupta A, Bhadauria D, et al. Maternal, fetal and renal outcomes of pregnancy-associated acute kidney injury requiring dialysis. *Indian J Nephrol*. 2015;25(2):77. doi:10.4103/0971-4065.136890
7. Valdez-Ortiz R, Navarro-Reynoso F, Olvera-Soto MG, et al. Mortality in Patients With Chronic Renal Disease Without Health Insurance in Mexico: Opportunities for a National Renal Health Policy. *Kidney Int Reports*. 2018;3(5):1171-1182. doi:10.1016/j.ekir.2018.06.004
8. Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-1131. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88



9. Ananth C V., Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ*. 2013;347(nov07 15):f6564-f6564. doi:10.1136/bmj.f6564
10. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):1-7. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.05.005
11. Kuklina E V., Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive Disorders and Severe Obstetric Morbidity in the United States. *Obstet Gynecol*. 2009;113(6):1299-1306. doi:10.1097/AOG.0b013e3181a45b25
12. Irgens HU, Reisater L, Irgens LM, Lie RT, Roberts JM. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study Pre-eclampsia and cardiovascular disease later in life: who is at risk? *BMJ*. 2001;323(7323):1213-1217. doi:10.1136/bmj.323.7323.1213
13. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335(7627):974. doi:10.1136/bmj.39335.385301.BE
14. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: A systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008;156(5):918-930. doi:10.1016/j.ahj.2008.06.042
15. Oishi M, Iino K, Tanaka K, et al. Hypertensive disorders of pregnancy increase the risk for chronic kidney disease: A population-based retrospective study. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(4):361-365. doi:10.1080/10641963.2016.1267197



16. Wang I-K, Muo C-H, Chang Y-C, et al. Association between hypertensive disorders during pregnancy and end-stage renal disease: a population-based study. *Can Med Assoc J.* 2013;185(3):207-213. doi:10.1503/cmaj.120230
17. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjærven R, Iversen BM. Preeclampsia and the Risk of End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med.* 2008;359(8):800-809. doi:10.1056/NEJMoa0706790
18. Ye L, Mao W. Metabonomic biomarkers for risk factors of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(4):547-552. doi:10.1007/s11255-016-1239-6
19. Zhao Y-Y. Metabolomics in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta.* 2013;422:59-69. doi:10.1016/j.cca.2013.03.033
20. Holmes E, Wilson ID, Nicholson JK. Metabolic Phenotyping in Health and Disease. *Cell.* 2008;134(5):714-717. doi:10.1016/j.cell.2008.08.026
21. Weiss RH, Kim K. Metabolomics in the study of kidney diseases. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(1):22-33. doi:10.1038/nrneph.2011.152
22. Austdal M, Tangerås L, Skråstad R, et al. First Trimester Urine and Serum Metabolomics for Prediction of Preeclampsia and Gestational Hypertension: A Prospective Screening Study. *Int J Mol Sci.* 2015;16(9):21520-21538. doi:10.3390/ijms160921520
23. Yan B, Huang J, Dong F, et al. Urinary metabolomic study of systemic lupus erythematosus based on gas chromatography/mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* 2016;30(11):1877-1881. doi:10.1002/bmc.3734
24. Nobakht M, Gh BF. Application of metabolomics to preeclampsia diagnosis. *Syst Biol Reprod Med.* 2018;64(5):324-339. doi:10.1080/19396368.2018.1482968



25. Bahado-Singh RO, Akolekar R, Mandal R, et al. Metabolomics and first-trimester prediction of early-onset preeclampsia. *J Matern Neonatal Med.* 2012;25(10):1840-1847. doi:10.3109/14767058.2012.680254
26. Atzler D, Schwedhelm E, Zeller T. Integrated genomics and metabolomics in nephrology. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(8):1467-1474. doi:10.1093/ndt/gft492
27. Davies R. The metabolomic quest for a biomarker in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2018;11(5):694-703. doi:10.1093/ckj/sfy037
28. Odibo AO, Goetzinger KR, Odibo L, et al. First-trimester prediction of preeclampsia using metabolomic biomarkers: a discovery phase study. *Prenat Diagn.* 2011;31(10):990-994. doi:10.1002/pd.2822
29. Lopes van Balen VA, Spaan JJ, Cornelis T, Spaanderman MEA. Prevalence of chronic kidney disease after preeclampsia. *J Nephrol.* 2017;30(3):403-409. doi:10.1007/s40620-016-0342-1
30. Kimura T, Yasuda K, Yamamoto R, et al. Identification of biomarkers for development of end-stage kidney disease in chronic kidney disease by metabolomic profiling. *Sci Rep.* 2016;6(1):26138. doi:10.1038/srep26138
31. Posada-Ayala M, Zubiri I, Martin-Lorenzo M, et al. Identification of a urine metabolomic signature in patients with advanced-stage chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014;85(1):103-111. doi:10.1038/ki.2013.328
32. Saude EJ, Sykes BD. Urine stability for metabolomic studies: effects of preparation and storage. *Metabolomics.* 2007;3(1):19-27. doi:10.1007/s11306-006-0042-2
33. López-Pacheco MC, Pimentel-Hernández C, Rivas-Mirelles E, Arredondo-García JL. Normatividad que rige la investigación clínica en seres humanos y requisitos que



debe cumplir un centro de investigación para participar en un estudio clínico en México. *Acta Pediatr Mex.* 2016;37(3):175-182. doi:10.18233/apm37no3pp175-182

34. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects – WMA – The World Medical Association. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. Accessed February 11, 2020.

35. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(5):1003-1010. doi:10.1016/S0002-9378(97)70004-8

36. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* April 2016;i1753. doi:10.1136/bmj.i1753

37. Chua S, Redman CWG. Prognosis for pre-eclampsia complicated by 5 g or more of proteinuria in 24 hours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;43(1):9-12. doi:10.1016/0028-2243(92)90236-R

38. Fisher KA, Ahuja S, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Nephrotic proteinuria with pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;129(6):643-646. doi:10.1016/0002-9378(77)90646-9

39. William Stettler R, Cunningham FG. Natural history of chronic proteinuria complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(5):1219-1224. doi:10.1016/S0002-9378(11)91692-5

40. Nishimoto K, Shiiki H, Nishino T, et al. Glomerular hypertrophy in preeclamptic patients with focal segmental glomerulosclerosis. A morphometric analysis. *Clin Nephrol.* 1999;51(4):209-219. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10230553>.



41. Khedun SM, Naicker T, Moodley J. Relationship between histopathological changes in post partum renal biopsies and renal function tests of African women with early onset pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(5):350-354. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10830760>.
42. Piccoli G, Daidola G, Attini R, et al. Kidney biopsy in pregnancy: evidence for counselling? A systematic narrative review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2013;120(4):412-427. doi:10.1111/1471-0528.12111
43. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-2100. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x
44. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and Albuminuria to Classify CKD Improves Prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(5):1069-1077. doi:10.1681/ASN.2008070730
45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):4-4. doi:10.1038/kisup.2012.76
46. Glassock RJ. Is the Presence of Microalbuminuria a Relevant Marker of Kidney Disease? *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(5):364-368. doi:10.1007/s11906-010-0133-3
47. Kristensen JH, Basit S, Wohlfahrt J, Damholt MB, Boyd HA. Pre-eclampsia and risk of later kidney disease: nationwide cohort study. *BMJ.* April 2019;11516. doi:10.1136/bmj.l1516
48. Khashan AS, Evans M, Kublickas M, et al. Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: A Swedish nationwide cohort study. *Taal MW, ed. PLOS Med.* 2019;16(7):e1002875. doi:10.1371/journal.pmed.1002875



49. Yu B, Zheng Y, Nettleton JA, Alexander D, Coresh J, Boerwinkle E. Serum Metabolomic Profiling and Incident CKD among African Americans. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(8):1410-1417. doi:10.2215/CJN.11971113
50. Goek O-N, Prehn C, Sekula P, et al. Metabolites associate with kidney function decline and incident chronic kidney disease in the general population. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(8):2131-2138. doi:10.1093/ndt/gft217
51. Shah VO, Townsend RR, Feldman HI, Pappan KL, Kensicki E, Vander Jagt DL. Plasma Metabolomic Profiles in Different Stages of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(3):363-370. doi:10.2215/CJN.05540512
52. Kelly RS, Croteau-Chonka DC, Dahlin A, et al. Integration of metabolomic and transcriptomic networks in pregnant women reveals biological pathways and predictive signatures associated with preeclampsia. *Metabolomics*. 2017;13(1):7. doi:10.1007/s11306-016-1149-8
53. Sovio U, McBride N, Wood AM, et al. 4-Hydroxyglutamate is a novel predictor of pre-eclampsia. *Int J Epidemiol*. May 2019. doi:10.1093/ije/dyz098
54. Hocher B, Adamski J. Metabolomics for clinical use and research in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(5):269-284. doi:10.1038/nrneph.2017.30



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en

ANEXOS



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

(Grupo control. Sin factores de riesgo para preeclampsia)



DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA.

PACIENTE ADULTO

TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
Identificación de marcadores metabólicos en pacientes con preeclampsia y su potencial asociación con el desarrollo de enfermedad renal crónica.	
Nº REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO
46-19	17/06/2019 - 31/01/2020
INVESTIGADOR PRINCIPAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
Dr. <u>Jaime Antonio Borjas García</u>	Departamento de Nefrología Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto / UASLP
INVESTIGADOR RESPONSABLE EN EL HOSPITAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR RESPONSABLE
Dr. <u>Jaime Antonio Borjas García</u>	Departamento de Nefrología. División de Medicina Interna Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
FECHA DE LA PRESENTACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	
GRUPO DE PACIENTE (marcar con una “X”)	Sin factores de riesgo: <input checked="" type="checkbox"/>



El Departamento de Nefrología del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto realiza un protocolo de investigación con el objetivo de identificar una huella metabólica en orina de pacientes embarazadas *sin factores de riesgo para preeclampsia*, con factores de riesgo y en aquellas que desarrollen la enfermedad. Así mismo, se identificarán las pacientes que una vez resuelto el embarazo persistan con microalbuminuria, ésta persistencia servirá como marcador de riesgo para desarrollo de enfermedad renal crónica. La huella de este grupo de pacientes también será identificada. En este estudio se incluirán pacientes partir del 17 de junio de 2019 al 31 de diciembre de 2019 y se realizará en los servicios de Ginecología y Obstetricia y Nefrología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Usted ha sido catalogada para este estudio como paciente sin factores de riesgo para desarrollar preeclampsia.

Información para el paciente

La **preeclampsia** se refiere al *aumento de su presión arterial* después de haber cumplido 20 semanas de embarazo. *La presión alta* generalmente se acompaña de la eliminación de proteínas por su orina por inflamación de sus riñones y en casos graves puede *convulsionar*, cuando ocurre esto último se le llama **eclampsia**.

Lo normal, es que después de los 40 días de haberse resuelto el embarazo, su presión arterial y la inflamación de su riñón se curen, pero en algunas mujeres esto no pasa y con el paso de los meses y años pueden desarrollar insuficiencia renal.

Al ser usted una paciente sin factores de riesgo para esta complicación llamada preeclampsia, en este estudio de investigación se buscarán unas sustancias en su orina llamadas metabolitos, estos metabolitos forman una huella que solo la tienen las pacientes como usted sin factores de riesgo. Las mujeres que no se curan de lo sucedido en la preeclampsia tienen una huella en su orina diferente a la de usted, descubrir esta huella ayudará a identificar de manera temprana a quienes les pasará este problema al comparar su orina sana con la orina de las mujeres enfermas de preeclampsia y con aquellas que persistan con proteínas en su orina pasados los 40 días del parto o cesárea.

Procedimientos a los que se someterá la paciente

Su participación en este estudio de investigación es completamente voluntaria y si usted acepta participar, le pediremos que lea cuidadosamente el presente documento



de consentimiento informado y que haga todas las preguntas necesarias al médico investigador responsable, el **Dr. Jaime Antonio Borjas García**, para que pueda resolver sus dudas. Cuando ya no tenga alguna duda con respecto a lo que se hará en este estudio, le pediremos que firme su aceptación de participar al final de este documento, y le pediremos nos proporcione información general como su nombre, su edad, peso, estatura; y de sus antecedentes gineco-obstétricos como el tiempo que tiene su embarazo, cuantos partos ha tenido y algunos otros datos referentes a embarazos anteriores; en una entrevista de aproximadamente 15 minutos que realizará el **Dr. Luis Manuel Ramírez Gómez** en el área Ginecología y Obstetricia o bien consulta externa de Obstetricia y/o Nefrología de éste hospital.

Su médico le ha explicado con detalle en qué consiste su participación en este proyecto de investigación.

Además de la entrevista, le solicitaremos su autorización para analizar una muestra de orina en un vaso estéril que le será proporcionado sin costo al igual que la prueba a realizar. El análisis de orina no tendrá algún costo

Es importante aclararle que estas mediciones no perjudican su salud o la de su bebé y tampoco cambiarán las recomendaciones dadas por su ginecólogo.

Beneficios para la paciente:

Usted no recibirá un beneficio directo o inmediato cuando se realice esta medición. Sin embargo, estará colaborando con el área de investigación del Departamento de Nefrología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Este estudio busca una forma diferente para poder detectar de manera más temprana el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica basado en la persistencia de proteínas en la orina después de pasados los 40 días de resuelto el embarazo en mujeres que desarrollaron preeclampsia.

Beneficios para la sociedad:

Este estudio de investigación ayudará a poder establecer una nueva manera de identificar riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica en pacientes con preeclampsia y persistencia de microalbuminuria. En un futuro con una sola muestra de orina se podrá buscar la huella metabólica asociada a preeclampsia y persistencia de microalbuminuria. Las mujeres que tengan esta huella podrán tener



una atención más estrecha con la finalidad de implementar medidas para disminuir la rápida progresión de la enfermedad.

Potenciales riesgos para la paciente:

Al proporcionarnos una pequeña muestra de orina, no existen riesgos potenciales para usted. Si alguna de las preguntas que le realizarán la hicieran sentir incómoda, tiene el derecho de no responderla. El personal que realiza el estudio está altamente capacitado.

Es importante que le comentemos que usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio y se le entregará una copia del presente documento de consentimiento informado firmada por los investigadores responsables.

Confidencialidad:

La información personal y médica obtenida de usted en este estudio es de carácter confidencial y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto para analizar y complementar los resultados obtenidos y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otros participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso de sus datos.

Si usted así lo decide, los investigadores responsables de este estudio le podrán informar a su médico tratante que usted ha aceptado participar en este estudio, para que la información que se obtenga sea incluida en su expediente clínico. Con esta finalidad, le pediremos que indique al final de este documento si está o no de acuerdo en lo anterior

Los resultados de este estudio podrán ser publicados con fines científicos en revistas especiales dirigidas al personal médico, de enfermería químicos e investigadores relacionados con el área de la salud con la finalidad de que conozcan la existencia de una huella en la orina de pacientes con preeclampsia como potencial riesgo de insuficiencia renal, su orina sana servirá para compararla con la orina de mujeres con riesgo y desarrollo de preeclampsia. También los resultados de este estudio podrán ser presentados en reuniones científicas en las que se discuten los nuevos hallazgos que se han obtenido de este y otros estudios relacionados con la salud y el tratamiento de pacientes con su mismo diagnóstico. Los datos clínicos de todas las participantes



se presentarán de forma anónima y de tal manera que usted o cualquiera de las pacientes que participen en este estudio no podrán ser identificadas.

De acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y a Ley de Protección de Datos Personales del estado de San Luis Potosí, sus datos personales no podrán tratarse, transferirse o utilizarse para fines no descritos expresamente en este documento, a menos que sea estrictamente necesario para el ejercicio y cumplimiento de las atribuciones y obligaciones expresamente previstas en las normas que regulan la actuación de los investigadores responsables del estudio; se dé cumplimiento a un mandato legal; sea necesarios por razones de seguridad pública, orden público, salud pública o salvaguarda de derechos de terceros. Cualquier otro uso que se requiera para el uso de sus datos o análisis o manejo de sus muestras y/o resultados de los análisis que se describen en este documento, deberá ser informado y solicitado con la debida justificación al Comité de Ética en Investigación de este Hospital, quien determinará la pertinencia de la solicitud y en su caso, autorizará un uso diferente para sus datos, muestras y/o productos derivados de sus muestras y/o resultados. Siempre en apego a los lineamientos y normas legislativos nacionales e internacionales y en beneficio y protección de la integridad de los actores participantes.

Existen instituciones u organismos mexicanos como la Secretaría de Salud, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios (COFEPRIS), la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOETICA) o incluso el Comité de Ética en Investigación (CEI) de este hospital, que se encargan de vigilar el buen manejo de los datos personales y médicos que usted y los demás pacientes han autorizado para que sean utilizados en la realización de estudios de investigación como el presente. Estas instituciones u organismos pueden solicitar en cualquier momento a los investigadores de este estudio, la revisión de los procedimientos que se realizan con su información y con sus mediciones, con la finalidad de verificar que se haga un uso correcto y ético de los mismos; por lo que podrán tener acceso a esta información que ha sido previamente asignada con un código de identificación, cuando así lo requieran.



Participación o retiro:

Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria y usted ha sido invitada a participar debido a las características de su enfermedad, es decir, de los síntomas y resultados de la revisión que realizó su médico y de los análisis y/o estudios que se le han realizado para diagnosticar su enfermedad que es la hipertensión durante su embarazo o bien si usted tiene riesgo de desarrollar preeclampsia.

Usted está en la libertad de negarse a participar en este estudio de investigación; pero si decide participar, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, usted puede revocar o anular el consentimiento que ahora firma. Su decisión de participar o no, no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su enfermedad. Si decide terminar su participación en este estudio, deberá comunicarlo al **Dr. Luis Manuel Ramírez Gómez** o al **Dr. Jaime Antonio Borjas García**, quienes le proporcionarán un documento (formato) muy sencillo en el que usted pondrá algunos de sus datos e indicará que ya no desea participar en el estudio. Se le entregará copia de este consentimiento informado donde se incluyen los datos del responsable de este estudio y del Comité de Ética en investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.

Consideraciones Éticas:

Este estudio se considera de bajo riesgo debido a que los investigadores responsables no tomarán decisiones referentes a su tratamiento y únicamente le solicitarán los autorice a analizar su orina en 1 ocasión antes de las 20 semanas de su embarazo actual.

Únicamente le haremos algunas preguntas, como ya le hemos explicado previamente. Se le entregará una copia de este consentimiento informado, firmada por el investigador responsable donde se incluyen sus datos de contacto y los datos del Comité de Ética en Investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.



Compromiso de respuesta a preguntas y dudas:

Para realizar cualquier pregunta, duda o aclaración sobre este el estudio, usted puede comunicarse con:

Dr. Jaime Antonio Borjas García

Departamento de Nefrología

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Av. Venustiano Carranza 2395,

Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,

Tel. 4448342739 ext. 1524

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigadores de este estudio:

Dr. Emmanuel Rivera López

Presidente del Comité de Ética en Investigación

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Av. Venustiano Carranza 2395,

Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,

Tel (52-444) 8 34 27 01, Ext. 1710



ACEPTACIÓN DEL DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Si usted desea participar de manera voluntaria en esta investigación, por favor proporcione su nombre, firma y fecha en los espacios proporcionados en la parte inferior. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:

1. Se me ha dado la información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio y me han explicado los riesgos y beneficios de participar en lenguaje claro.
2. Se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar mi participación en este estudio en cualquier momento sin afectar mi derecho a recibir atención médica.
3. Es mi responsabilidad preguntar para aclarar cualquier punto que no entienda en relación a mi participación en este estudio. He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. No he ocultado o distorsionado cualquier condición médica actual o cualquier antecedente médico relacionado con mi salud. He respondido todas las preguntas en relación a mi salud en forma precisa y verdadera.
5. Soy mayor de edad y legalmente capaz de dar este consentimiento.
6. Acepto participar en este estudio de manera voluntaria sin que me haya presionado u obligado. Entiendo que mi negación a participar o la discontinuación de mi participación en cualquier momento, no implicará penalidad o pérdida de beneficios a los que de otra forma tengo derecho.
7. Entiendo y estoy de acuerdo en que la información obtenida a partir del presente estudio puede ser utilizada para la publicación de estos resultados con fines académicos como parte de la divulgación científica y como apoyo a la práctica clínica, pero que en todo momento se utilizará un código asignado para mantener mi anonimato y la confidencialidad de mis datos.
8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar, conservará mi privacidad y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio.
9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio en el



momento en el que lo solicite y me entregarán una copia de este documento de consentimiento informado.

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto participar en el estudio médico denominado **“IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES MATABOLÓMICOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA Y SU POTENCIAL ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**, de manera libre y voluntaria.

Nombre: _____ Firma: _____

Fecha: _____



AUTORIZACIÓN PARA EL USO DE DATOS CLÍNICOS

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este proyecto puedan utilizar los datos clínicos, de manera anónima para la realización de este protocolo de investigación, cuyos objetivos y procedimientos se le han explicado y que usted de manera libre y voluntaria les ha proporcionado, Marque con una X su respuesta:

Sí, doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso los datos clínicos que les he proporcionado en la investigación que me han explicado.

No doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso los datos clínicos que les he proporcionado en la investigación que me han explicado.

Autorización para informar a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que mis resultados sean incluidos en mi expediente clínico.

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este estudio de investigación le informen a su médico tratante, el Dr. **Roberto Arturo Castillo Reyther**, que ha aceptado participar en este estudio con el número de registro **46-19** ante el CEI de este hospital y para que los resultados obtenidos de la determinación de metabolitos en su orina sana, que ha consentido que se realicen, sean incluidos en su expediente clínico. Marque con una X su respuesta:

Sí, doy mi autorización a los investigadores para que informen a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que se incluyan mis resultados en mi expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

No doy mi autorización a los investigadores para que informen a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que se incluyan mis resultados en mi expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.



Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto participar en el estudio de investigación denominado **“IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES METABOLÓMICOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA Y SU POTENCIAL ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**, de manera libre y voluntaria.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL PACIENTE
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL REPRESENTANTE LEGAL
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	PARENTESCO
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 1	

NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA	PARENTESCO
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 1	



NOMBRE DEL TESTIGO 2		FIRMA DEL TESTIGO 2	
FECHA		PARENTESCO	
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 2			

<u>Dr. Jaime Antonio Borjas García</u>	
(nombre y firma de quien obtiene el consentimiento informado)	
INVESTIGADOR PARTICIPANTE EN EL PROTOCOLO	

<u>Dr. Jaime Antonio Borjas García</u>	<u>Dr. Jaime Antonio Borjas García</u>
INVESTIGADOR PRINCIPAL RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN ADSCRIPCIÓN: Depto de Nefrología INSTITUCIÓN Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto CÉDULA PROFESIONAL 285405	INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN EN EL HOSPITAL ADSCRIPCIÓN: Depto. De Nefrología INSTITUCIÓN: Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. CÉDULA PROFESIONAL 285405



REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Manifiesto al Investigador Principal, el Dr. **Jaime Antonio Borjas García** que es mi voluntad revocar el consentimiento informado que he aceptado el día _____, para participar en el protocolo de Investigación titulado **“IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES METABOLÓMICOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA Y SU POTENCIAL ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**. Es mi derecho solicitar que mis datos clínicos y personales, así como los resultados de las pruebas que me han realizado hasta el momento sean eliminadas de esta investigación y ya no sean incluidas en los resultados finales y los reportes o publicaciones que se generarán de este estudio de investigación.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DEL PACIENTE
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
NOMBRE DEL TESTIGO 2	FIRMA DEL TESTIGO 2
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
<u>Dr. Jaime Antonio Borjas García</u>	
INVESTIGADOR PRINCIPAL RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN ADSCRIPCIÓN: Depto. De Nefrología INSTITUCIÓN: Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. CÉDULA PROFESIONAL 285405	



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

(Grupo de riesgo, preeclampsia y seguimiento.)



**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL
PACIENTE
HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”**

**DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA
PACIENTE ADULTO**

TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
Identificación de marcadores metabólicos en pacientes con preeclampsia y su potencial asociación con el desarrollo de enfermedad renal crónica.	
Nº REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO
46-19	17/06/2019 - 31/01/2020
INVESTIGADOR PRINCIPAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
Dr. <u>Jaime Antonio Borjas García</u>	Departamento de Nefrología Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto / UASLP
INVESTIGADOR RESPONSABLE EN EL HOSPITAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR RESPONSABLE
Dr. <u>Jaime Antonio Borjas García</u>	Departamento de Nefrología. División de Medicina Interna Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
FECHA DE LA PRESENTACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	
GRUPO DE PACIENTE (marcar con una “X”)	Riesgo: ___ Preeclampsia y seguimiento: ___

El Departamento de Nefrología del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto realiza



un protocolo de investigación con el objetivo de identificar una huella metabólica en orina de pacientes embarazadas sin factores de riesgo para preeclampsia, con factores de riesgo y en aquellas que desarrollen la enfermedad. Así mismo, se identificarán las pacientes que una vez resuelto el embarazo persistan con albuminuria, ésta persistencia servirá como marcador de riesgo para desarrollo de enfermedad renal crónica. La huella de este grupo de pacientes también será identificada. En este estudio se incluirán pacientes partir del 17 de junio de 2019 al 31 de diciembre de 2019 y se realizará en los servicios de Ginecología y Obstetricia y Nefrología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Información para el paciente

La **preeclampsia** se refiere *al incremento de su presión arterial* después de haber cumplido 20 semanas de embarazo. La presión alta generalmente se acompaña de la eliminación de proteínas por su orina por inflamación de sus riñones y en casos graves puede **convulsionar**, esto se llama **eclampsia**.

Lo normal, es que después de los 40 días de haberse resuelto el embarazo, su presión arterial y la inflamación de su riñón se curen, pero en algunas mujeres esto no pasa y con el paso de los meses y años pueden desarrollar insuficiencia renal.

En este estudio de investigación se buscarán unas sustancias en su orina llamadas metabolitos, estos metabolitos forman una huella que solo la tienen las pacientes como usted que tuvo o tiene preeclampsia o bien en quienes tienen factores de riesgo para preeclampsia. Las mujeres que no se curan de lo sucedido en la preeclampsia también tienen una huella en su orina, descubrir esta huella ayudará a identificar de manera temprana a quienes les pasará este problema.

Procedimientos a los que se someterá la paciente

Su participación en este estudio de investigación es completamente voluntaria y si usted acepta participar, le pediremos que lea cuidadosamente el presente documento de consentimiento informado y que haga todas las preguntas necesarias al médico investigador responsable, el **Dr. Jaime Antonio Borjas García**, para que pueda resolver sus dudas. Cuando ya no tenga alguna duda con respecto a lo que se hará en este estudio, le pediremos que firme su aceptación de participar al final de este documento, y le pediremos nos proporcione información general como su nombre, su



edad, peso, estatura; y de sus antecedentes gineco-obstétricos como el tiempo que tiene su embarazo, cuantos partos ha tenido y algunos otros datos referentes a embarazos anteriores; en una entrevista de aproximadamente 15 minutos que realizará el **Dr. Luis Manuel Ramírez Gómez** en el área Ginecología y Obstetricia o bien consulta externa de Obstetricia y/o Nefrología de éste hospital.

Su médico le ha explicado con detalle en qué consiste la enfermedad y las complicaciones relacionadas a la preeclampsia como es la insuficiencia renal crónica. Si usted en este momento no tiene preeclampsia, pero tiene factores de riesgo, su médico le informó sobre los datos de alarma y la necesidad de acudir oportunamente a urgencias obstétricas de este hospital para la oportuna valoración.

Además de la entrevista, le solicitaremos su autorización para analizar una muestra de orina en un vaso estéril que le será proporcionado sin costo al igual que la prueba a realizar.

En caso de que usted tenga preeclampsia, una vez egresada del hospital la citaremos a las 6 y 12 semanas para realizar una nueva medición de metabolitos en una muestra de orina. Las consultas y los análisis en orina no tendrán algún costo.

Estas mediciones no perjudican su salud o la de su bebé.

Beneficios para la paciente:

Usted no recibirá un beneficio directo o inmediato cuando se realice esta medición. Sin embargo, estará colaborando con el área de investigación del Departamento de Nefrología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Este estudio busca una forma diferente para poder detectar de manera más temprana el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica basado en la persistencia de proteínas en su orina después de pasados los 40 días de resuelto su embarazo.

Beneficios para la sociedad:

Este estudio de investigación ayudará a poder establecer una nueva manera de identificar riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica en pacientes con preeclampsia y persistencia de microalbuminuria. En un futuro con una sola muestra de orina se podrá buscar la huella metabólica asociada a preeclampsia y persistencia de microalbuminuria. Las mujeres que tengan esta huella podrán tener una atención más estrecha con la finalidad de implementar medidas para disminuir la



rápida progresión de la enfermedad.

Potenciales riesgos para la paciente:

Al proporcionarnos una pequeña muestra de orina, no existen riesgos potenciales para usted. Si alguna de las preguntas que le realizarán la hicieran sentir incómoda, tiene el derecho de no responderla. El personal que realiza el estudio está altamente capacitado.

Es importante que le comentemos que usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio y se le entregará una copia del presente documento de consentimiento informado firmada por los investigadores responsables.

Confidencialidad:

La información personal y médica obtenida de usted en este estudio es de carácter confidencial y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto para analizar y complementar los resultados obtenidos y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otros participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso de sus datos.

Si usted así lo decide, los investigadores responsables de este estudio le podrán informar a su médico tratante que usted ha aceptado participar en este estudio, para que la información que se obtenga sea incluida en su expediente clínico. Con esta finalidad, le pediremos que indique al final de este documento si está o no de acuerdo en lo anterior.

Los resultados de este estudio podrán ser publicados con fines científicos en revistas especiales dirigidas al personal médico, de enfermería, químicos e investigadores relacionados con el área de la salud con la finalidad de que conozcan la existencia de una huella en la orina de pacientes con preeclampsia como potencial riesgo de insuficiencia renal. También los resultados de este estudio podrán ser presentados en reuniones científicas en las que se discuten los nuevos hallazgos que se han obtenido de este y otros estudios relacionados con la salud y el tratamiento de pacientes con su mismo diagnóstico. Los datos clínicos de todas las participantes se presentarán de



forma anónima y de tal manera que usted o cualquiera de las pacientes que participen en este estudio no podrán ser identificadas.

De acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y a Ley de Protección de Datos Personales del estado de San Luis Potosí, sus datos personales no podrán tratarse, transferirse o utilizarse para fines no descritos expresamente en este documento, a menos que sea estrictamente necesario para el ejercicio y cumplimiento de las atribuciones y obligaciones expresamente previstas en las normas que regulan la actuación de los investigadores responsables del estudio; se dé cumplimiento a un mandato legal; sea necesarios por razones de seguridad pública, orden público, salud pública o salvaguarda de derechos de terceros. Cualquier otro uso que se requiera para el uso de sus datos o análisis o manejo de sus muestras y/o resultados de los análisis que se describen en este documento, deberá ser informado y solicitado con la debida justificación al Comité de Ética en Investigación de este Hospital, quien determinará la pertinencia de la solicitud y en su caso, autorizará un uso diferente para sus datos, muestras y/o productos derivados de sus muestras y/o resultados. Siempre en apego a los lineamientos y normas legislativos nacionales e internacionales y en beneficio y protección de la integridad de los actores participantes.

Existen instituciones u organismos mexicanos como la Secretaría de Salud, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios (COFEPRIS), la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOETICA) o incluso el Comité de Ética en Investigación (CEI) de este hospital, que se encargan de vigilar el buen manejo de los datos personales y médicos que usted y los demás pacientes han autorizado para que sean utilizados en la realización de estudios de investigación como el presente. Estas instituciones u organismos pueden solicitar en cualquier momento a los investigadores de este estudio, la revisión de los procedimientos que se realizan con su información y con sus mediciones, con la finalidad de verificar que se haga un uso correcto y ético de los mismos; por lo que podrán tener acceso a esta información que ha sido previamente asignada con un código de identificación, cuando así lo requieran.



Participación o retiro:

Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria y usted ha sido invitada a participar debido a las características de su enfermedad, es decir, de los síntomas y resultados de la revisión que realizó su médico y de los análisis y/o estudios que se le han realizado para diagnosticar su enfermedad que es la hipertensión durante su embarazo o bien si usted tiene riesgo de desarrollar preeclampsia.

Usted está en la libertad de negarse a participar en este estudio de investigación; pero si decide participar, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, usted puede revocar o anular el consentimiento que ahora firma. Su decisión de participar o no, no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su enfermedad. Si decide terminar su participación en este estudio, deberá comunicarlo al **Dr. Luis Manuel Ramírez Gómez** o al **Dr. Jaime Antonio Borjas García**, quienes le proporcionarán un documento (formato) muy sencillo en el que usted pondrá algunos de sus datos e indicará que ya no desea participar en el estudio. Se le entregará copia de este consentimiento informado donde se incluyen los datos del responsable de este estudio y del Comité de Ética en investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.

Consideraciones Éticas:

Este estudio se considera de bajo riesgo debido a que los investigadores responsables no tomarán decisiones referentes a su tratamiento y únicamente le solicitarán nos autorice a analizar su orina en 3 a 4 ocasiones.

Únicamente le haremos algunas preguntas, como ya le hemos explicado previamente. Se le entregará una copia de este consentimiento informado, firmada por el investigador responsable donde se incluyen sus datos de contacto y los datos del Comité de Ética en Investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.



Compromiso de respuesta a preguntas y dudas:

Para realizar cualquier pregunta, duda o aclaración sobre este el estudio, usted puede comunicarse con:

Dr. Jaime Antonio Borjas García

Departamento de Nefrología

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Av. Venustiano Carranza 2395,

Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,

Tel. 4448342739 ext. 1524

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigadores de este estudio:

Dr. Emmanuel Rivera López

Presidente del Comité de Ética en Investigación

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Av. Venustiano Carranza 2395,

Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,

Tel (52-444) 8 34 27 01, Ext. 1710



ACEPTACIÓN DEL DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Si usted desea participar de manera voluntaria en esta investigación, por favor proporcione su nombre, firma y fecha este documento en los espacios proporcionados en la parte inferior. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:

1. Se me ha dado la información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio y me han explicado los riesgos y beneficios de participar en lenguaje claro.
2. Se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar mi participación en este estudio en cualquier momento sin afectar mi derecho a recibir atención médica.
3. Es mi responsabilidad preguntar para aclarar cualquier punto que no entienda en relación a mi participación en este estudio. He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. No he ocultado o distorsionado cualquier condición médica actual o cualquier antecedente médico relacionado con mi salud. He respondido todas las preguntas en relación a mi salud en forma precisa y verdadera.
5. Soy mayor de edad y legalmente capaz de dar este consentimiento.
6. Acepto participar en este estudio de manera voluntaria sin que me haya presionado u obligado. Entiendo que mi negación a participar o la discontinuación de mi participación en cualquier momento, no implicará penalidad o pérdida de beneficios a los que de otra forma tengo derecho.
7. Entiendo y estoy de acuerdo en que la información obtenida a partir del presente estudio puede ser utilizada para la publicación de estos resultados con fines académicos como parte de la divulgación científica y como apoyo a la práctica clínica, pero que en todo momento se utilizará un código asignado para mantener mi anonimato y la confidencialidad de mis datos.
8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar, conservará mi privacidad y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio.
9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio en el



momento en el que lo solicite y me entregarán una copia de este documento de consentimiento informado.

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto que mi hija o de la paciente menor de edad de la cual soy tutor participe en el estudio médico denominado **“IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES MATABOLÓMICOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA Y SU POTENCIAL ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**, de manera libre y voluntaria.

Nombre: _____ Firma: _____

Fecha: _____



AUTORIZACIÓN PARA EL USO DE DATOS CLÍNICOS

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este proyecto puedan utilizar los datos clínicos, de manera anónima para la realización de este protocolo de investigación, cuyos objetivos y procedimientos se le han explicado y que usted de manera libre y voluntaria les ha proporcionado, Marque con una X su respuesta:

Sí, doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso los datos clínicos que les he proporcionado en la investigación que me han explicado.

No doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso los datos clínicos que les he proporcionado en la investigación que me han explicado.

Autorización para informar a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que mis resultados sean incluidos en mi expediente clínico.

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este estudio de investigación le informen a su médico tratante, el Dr. **Roberto Arturo Castillo Reyther**, que ha aceptado participar en este estudio con el número de registro **46-19** ante el CEI de este hospital y para que los resultados obtenidos de la medición de metabolitos en su orina, sean incluidos en su expediente clínico para que puedan ser utilizados como referencia para su tratamiento por su médico tratante. Marque con una X su respuesta:

Sí, doy mi autorización a los investigadores para que informen a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que se incluyan mis resultados en mi expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

No doy mi autorización a los investigadores para que informen a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que se incluyan mis resultados en mi expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.



Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto participar en el estudio de investigación denominado **“IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES METABOLÓMICOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA Y SU POTENCIAL ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**, de manera libre y voluntaria.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL PACIENTE
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL REPRESENTANTE LEGAL
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	PARENTESCO
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 1	

NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA	PARENTESCO
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 1	



NOMBRE DEL TESTIGO 2		FIRMA DEL TESTIGO 2	
FECHA		PARENTESCO	
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 2			

<u>Dr. Jaime Antonio Borjas García</u>	
(nombre y firma de quien obtiene el consentimiento informado)	
INVESTIGADOR PARTICIPANTE EN EL PROTOCOLO	

<u>Dr. Jaime Antonio Borjas García</u>	<u>Dr. Jaime Antonio Borjas García</u>
INVESTIGADOR PRINCIPAL RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN ADSCRIPCIÓN: Depto de Nefrología INSTITUCIÓN Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto CÉDULA PROFESIONAL 285405	INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN EN EL HOSPITAL ADSCRIPCIÓN: Depto. De Nefrología INSTITUCIÓN: Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. CÉDULA PROFESIONAL 285405



REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Manifiesto al Investigador Principal, el Dr. **Jaime Antonio Borjas García** que es mi voluntad revocar el consentimiento informado que he aceptado el día _____, para participar en el protocolo de Investigación titulado **“IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES METABOLÓMICOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA Y SU POTENCIAL ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**. Es mi derecho solicitar que mis datos clínicos y personales, así como los resultados de las pruebas que me han realizado hasta el momento sean eliminadas de esta investigación y ya no sean incluidas en los resultados finales y los reportes o publicaciones que se generarán de este estudio de investigación.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DEL PACIENTE
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
NOMBRE DEL TESTIGO 2	FIRMA DEL TESTIGO 2
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
<u>Dr. Jaime Antonio Borjas García</u>	
INVESTIGADOR PRINCIPAL RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN ADSCRIPCIÓN: Depto. De Nefrología INSTITUCIÓN: Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. CÉDULA PROFESIONAL 285405	



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en

ANEXO 3

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



“IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES METABOLÓMICOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA Y SU POTENCIAL ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”

Registro: 46-19

GRUPO I – PACIENTES EMBARAZADAS SIN FACTORES DE RIESGO PARA PREECLAMPSIA

Fecha de cuestionario: _____

*Nombre de la paciente

Folio _____

Edad: _____ Escolaridad: _____

Domicilio: _____

Antecedentes gineco-obstétricos: G: ____ P: ____ A: ____ C: ____

Semanas de gestación al día de hoy: _____

Proteinuria: _____ Creatinina: _____

Teléfono: _____ Ocupación: _____

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Talla	
Peso Corporal	
Índice de Masa Corporal	

Enfermedades que padece: _____

Medicamentos:

¿Fuma actualmente?: Si ____ No ____ ¿Toma bebidas alcohólicas actualmente?: Si ____ No ____

¿Consume drogas?: Si ____ No ____ ¿Cuáles? _____

Observaciones:



“IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES METABOLÓMICOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA Y SU POTENCIAL ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”

Registro: 46-19

GRUPO II – PACIENTES EMBARAZADAS CON RIESGO Y/O DESARROLLO DE PREECLAMPSIA

Nombre de la paciente _____

Grupo: Alto riesgo () Preeclampsia ()

Folio: _____

Fecha del cuestionario: _____

Edad: _____

RPC o RAC: _____ Creatinina: _____

Antecedentes gineco-obstétricos: G: _____ P: _____ A: _____ C: _____ Óbito: _____

Domicilio:

Teléfono: _____

Ocupación: _____

Escolaridad: _____

Control prenatal: Si ___ No ___

Semana de gestación: _____

Peso al nacer: _____

Otras enfermedades que padece:

Medicamentos

¿Fuma actualmente?: Si ___ No ___ ¿Toma bebidas alcohólicas actualmente?: Si ___ No ___

¿Consume drogas?: Si ___ No ___ ¿Cuáles? _____

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Talla	
Peso Corporal	
Índice de Masa Corporal	

Observaciones:



“IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES METABOLÓMICOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA Y SU POTENCIAL ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”

Registro: 46-19

GRUPO III – PACIENTES POST PREECLAMPSIA-PERSISTENCIA ALBUMINURIA

Fecha del cuestionario: _____ Semana de seguimiento: (12)

Nombre del Paciente _____

Folio _____ Antecedentes gineco-obstétricos G: ____ P: ____ A: ____ C: ____ Óbito: _____

Edad: _____

Domicilio:

Teléfono: _____ Ocupación: _____

Proteinuria durante preeclampsia: _____ Proteinuria actual: _____

Creatinina durante preeclampsia: _____ Creatinina actual: _____

Medicamentos actuales:

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Talla	
Peso Corporal	
Índice de Masa Corporal	

Observaciones:
