

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE MEDICINA

CLÍNICA GINECOTOCOLÓGICA "B"

PROF. DR. WASHINGTON LAURÍA MORGADES

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Y

EMBARAZO

MONOGRAFÍA POSTGRADO GINECOTOCOLOGÍA

Dra. María Noel Marin Oficialdegui

Montevideo, Marzo de 2019

CONTENIDO

1. Introducción
2. Cambios fisiológicos en el embarazo
 - 2.a. Cambios a nivel hemodinámico
 - 2.b. Cambios a nivel renal
 - 2.c. Cambios a nivel inmunológico
3. Planificación del embarazo: ventana de oportunidad
 - 3.a. Fertilidad en pacientes con patología renal
 - 3.b. Consulta preconcepcional
 - 3.b.1. Fármacos recibidos por su ERC y sus efectos sobre el embarazo
 - 3.b.2. Patologías asociadas
 - 3.b.2.i Manejo de la Hipertensión arterial
 - 3.b.2.ii Otras comorbilidades asociadas
4. Enfermedad Renal Crónica
 - 4.b. Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica
 - 4.b.1 Estadios iniciales
 - 4.b.2 ERC moderada y Severa
 - 4.b.3 Estadio final de la ERC
 - 4.b.4 Trasplante Renal
5. Control del embarazo en pacientes con ERC
6. Diagnóstico de Síndrome Preeclampsia – Eclampsia en la enfermedad renal
 - 6.a. Diagnóstico de Sd. Preeclampsia – Eclampsia
 - 6.b. Sd. Preeclampsia – Eclampsia en la ERC
7. Cómo afecta la Enfermedad Renal Crónica al embarazo
 - 7.a. Complicaciones según estadio
 - 7.a.1. Estadios iniciales
 - 7.a.2. ERC moderada y Severa
 - 7.a.3 Estadio final de la ERC
 - 7.a.4 Trasplante Renal
8. Finalización de la gestación y puerperio
9. Conclusiones
10. Bibliografía

1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad renal crónica es un factor de riesgo conocido de malos resultados obstétricos¹. Durante la gestación, la mujer presenta múltiples cambios en lo que respecta a su función y anatomía renal¹. La Enfermedad Renal Crónica (ERC) afecta hasta el 6% de las mujeres en edad fértil en los países de altos ingresos, y se estima que afecta al 3% de las mujeres embarazadas². En países en vías de desarrollo, la patología renal continúa siendo un problema de salud pública³.

El embarazo puede determinar mayor insuficiencia renal ya sea por progresión de una nefropatía preexistente y/o las patologías propias del embarazo, como por ejemplo el Síndrome Preeclampsia– Eclampsia, pueden determinar injuria renal aguda que lleve al desarrollo de ERC. Por otro lado, la propia enfermedad renal puede implicar complicaciones para la gestación en curso y las posteriores. Por esta razón es fundamental que estas pacientes realicen una consulta preconcepcional con el objetivo de modificar la medicación potencialmente teratogénica, encontrar el momento óptimo para concebir y una vez se produzca la gestación iniciar medidas profilácticas y controles estrictos para disminuir el riesgo de complicaciones maternas y feto-neonatales.

Los avances en medicina, han permitido mejorar los resultados maternos y perinatales en pacientes con nefropatía; sin embargo, aún se presentan complicaciones que amenazan el resultado obstétrico, incluyendo: Sd. Preeclampsia – Eclampsia, parto de pretérmino, bajo peso al nacer, e incremento de la mortalidad³.

Entender los cambios fisiológicos del embarazo es crítico para un correcto diagnóstico y manejo de la Enfermedad Renal que debuta durante la gestación, así como para establecer recomendaciones de seguimiento y tratamiento de las pacientes con ERC que deciden embarazarse.

2. CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO

2.a Cambios a nivel hemodinámico

En el embarazo existen cambios a nivel de prácticamente todos los sistemas de la economía, incluyendo modificaciones a nivel hemodinámico e inmunológico.

- A nivel hemodinámico, los cambios comienzan a notarse a partir de las 6 semanas de embarazo⁴, observándose un aumento del volumen intravascular y del gasto cardíaco, con disminución de las resistencias vasculares sistémicas. Estas adaptaciones son secundarias al incremento de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico y la relaxina, sumado a una mayor resistencia a la acción de sustancias vasoconstrictoras como la angiotensina II³. El descenso en la presión arterial en general alcanza un nadir entre las 18 – 24 semanas de gestación⁴.

2.b. Cambios a nivel renal

- A nivel del renal se observan modificaciones en su funcionalidad, incluyendo las funciones glomerular y tubular, y hasta incluso se pueden observar cambios en el tamaño renal^{3,5}.

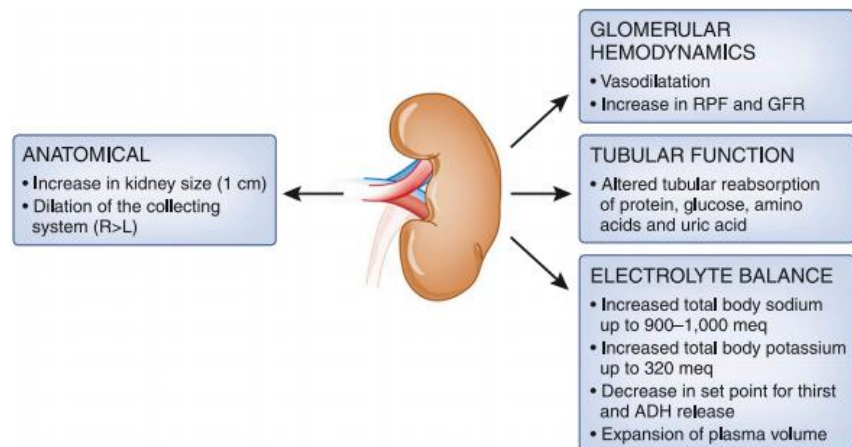


Figura 1: Modificaciones renales hemodinámicas y metabólicas durante el embarazo

(tomada de⁴ Odutayo, A., & Hladunewich, M. (2012). *Obstetric Nephrology: Renal Hemodynamic and Metabolic Physiology in Normal Pregnancy*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(12), 2073–2080. doi:10.2215/cjn.00470112)

El Filtrado Glomerular aumenta hasta un 50%, lo cual resulta en una disminución de la creatinina sérica, como consecuencia de la hiperfiltración, considerándose los valores normales de 0.4 – 0.6 mg/dL (Figura1). Este hecho es de importancia diagnóstica en las mujeres embarazadas, ya que creatininas séricas consideradas normales fuera del embarazo constituyen una insuficiencia renal.

En el primer y segundo trimestre se observa un aumento del filtrado glomerular como consecuencia principalmente de un mayor flujo plasmático renal. En el tercer trimestre se puede explicar por un aumento del flujo sanguíneo renal, por una disminución de la presión hidrostática y por un aumento de la permeabilidad glomerular. En la primera semana de puerperio el filtrado glomerular permanece elevado, mientras que el flujo sanguíneo renal va disminuyendo. Todos los valores se normalizan entre la semana 6 y 8 del puerperio ⁴. (Figura 2: A y B)

A

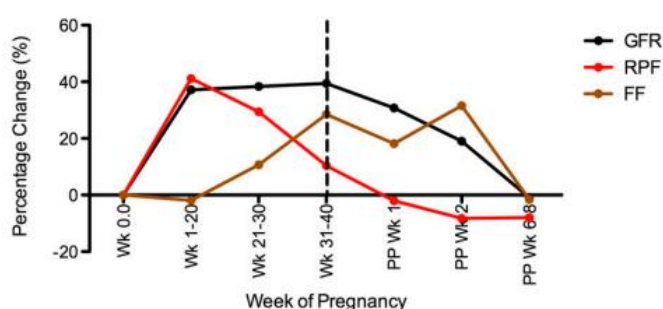
Table 1. Percentage increment in GFR, renal plasma flow, and filtration fraction as measured by inulin or iothalamate and p-aminohippurate clearance methodology, respectively, at different time points during gestation

Gestational Age (wk)	GFR (%)	Renal Plasma Flow (%)	Filtration Fraction (%)
1–20	37.13	41.18	–1.89
21–30	38.38	29.44	10.68
31–40	39.46	10.37	29.26
Postpartum wk 1	30.76	–2.05	18.15
Postpartum wk 2	19.05	–8.21	31.58
Postpartum wk 6–8	–0.91	–7.94	–1.59

Figura 2 A y B: Porcentaje de

incremento del filtrado glomerular, el flujo plasmático renal y la fracción de filtración medido por inulina y sus variaciones a lo largo del embarazo (tomada de⁴Odutayo, A., & Hladunewich, M. (2012). *Obstetric Nephrology: Renal Hemodynamic and Metabolic Physiology in Normal Pregnancy. Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(12), 2073–2080. doi:10.2215/cjn.00470112)

B



En cuanto a la excreción de proteínas, durante el curso del embarazo, se produce un aumento que puede llevar a una pérdida de hasta 250mg/día en una recolección de orina en 24hs. Este incremento en la proteinuria se ha atribuido a la hiperfiltración (ya analizada previamente), y a cambios propios de la permeabilidad glomerular y tubular ⁶Como consecuencia de esto, se ha establecido como punto de corte una excreción máxima de proteínas en el embarazo menor a 300mg/día. El uso del índice proteinuria/creatininuria ha ganado terreno sobre todo en lo que respecta al diagnóstico de preeclampsia (mayor de 0.3 g/g), ya que tiene una sensibilidad y especificidad aceptables. Se debe tener en cuenta que hasta en un 15% de las pacientes existe el fenómeno denominado “proteinuria aislada” (“isolated or gestational proteinuria”) en normotensión, la cual puede o no tener implicancias patológicas^{3,6}. Estas pacientes podrían sufrir de enfermedad renal subclínica (como reflujo, nefropatía por IgA, entre otras), enmascarada por la hiperfiltración del embarazo, por lo que el estudio de la excreción de albúmina y proteínas totales en el curso de su embarazo puede proveer información sobre los mecanismos de proteinuria y las causas de proteinuria aislada⁶. Roberts et al ⁷ sugirió cambios en la permeabilidad de la membrana glomerular a lo largo del embarazo, sobre todo hacia el final del tercer trimestre; este cambio fisiológico podría en parte explicar el aumento en la proteinuria luego de la mitad del embarazo, sin implicar el debut de alguna patología renal o el empeoramiento en la función renal en una paciente ya diagnosticada de enfermedad renal. . Al igual que lo observado en el trabajo antedicho, J. K. Phillips et al ⁸, observaron que existe un aumento en la excreción de proteínas a lo largo del embarazo, con una tasa media de proteinuria previo a la concepción de 188mg/24hs, a 254mg/24hs al final de la concepción en pacientes sin patologías. Por lo tanto, incluso en ausencia de patología, la excreción urinaria de proteínas se incrementa a lo largo de la gestación.

La presencia de proteínas en la orina depende de la integridad de la membrana glomerular dependiente de la correcta acción de los podocitos. Para su correcto funcionamiento, los podocitos requieren de ciertos niveles de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); en pacientes con preeclampsia se ha observado un aumento de la proteína antiangiogénica sFlt-1, el cual disminuye la disponibilidad del VEGF para los podocitos, siendo así responsable de la lesión glomerular endotelial y como consecuencia de la proteinuria que se ve en la preeclampsia⁹. El factor mencionado, sFlt1 aumenta en todas las gestaciones, pudiendo explicar este aumento en la permeabilidad glomerular, siendo mayor su incremento en pacientes con preeclampsia⁷

Al igual que en pacientes no embarazadas, se ve un mismo comportamiento: inicialmente hay microalbuminuria que precede la proteinuria franca, y posteriormente se instala la Hipertensión Arterial⁶. Sin embargo, no se asoció un aumento del índice proteinuria/creatininuria con el desarrollo de preeclampsia.

Puede existir una leve hidronefrosis y dilatación urinaria, como consecuencia del aumento de progesterona circulante y la compresión mecánica que genera el agrandamiento del útero. Existe evidencia que apoya ambas teorías, sin embargo es un tema en permanente debate.

2.c. Cambios a nivel inmunológico

Con respecto a los cambios inmunológicos, el embarazo normal se caracteriza por un cambio de celularidad desde las células T helper tipo 1 (T_H1) al fenotipo T_H2 , lo cual es fundamental para la tolerancia a antígenos fetales, invasión trofoblástica, y desarrollo placentario. A su vez se incrementa el número de células tipo T reguladoras, que promueven la tolerancia inmunológica. Es por dicha razón, que pacientes con enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico (por pérdida de la autotolerancia), están expuestas a mayor tasa de complicaciones como preeclampsia, y resultados materno - perinatales adversos³.

3. PLANIFICACIÓN DEL EMBARAZO: VENTANA DE OPORTUNIDAD

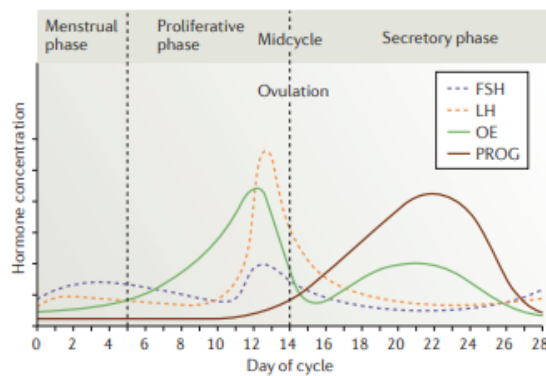
3.a. Fertilidad en pacientes con patología renal

La Enfermedad Renal Crónica se define por un descenso en la función de excreción renal, hematuria o proteinuria persistente por más de 3 meses, cambios anatómicos (como nefropatía por reflujo o disgenesia renal) o variantes genéticas asociadas a enfermedad renal (como Sd. De Alport o poliquistosis renal)¹.

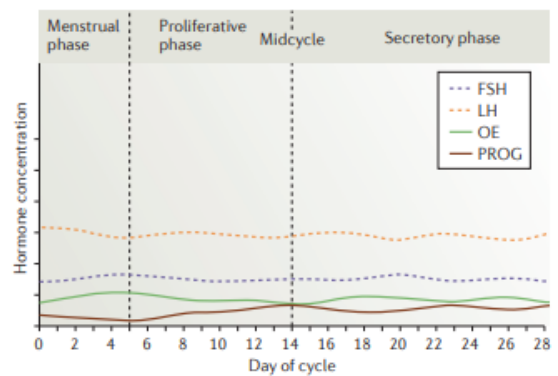
Las alteraciones del ciclo ovárico y la fertilidad son muy comunes en pacientes con ERC, e incluso en estadios avanzados pueden llegar a la amenorrea^{10,11}. La anovulación es uno de los elementos más frecuentes en pacientes en edad fértil¹⁰.

La fertilidad en las pacientes con Enfermedad Renal Crónica se encuentra afectada por múltiples factores. Por un lado, se afecta el eje hipotálamo – hipófiso – gonadal: existe una hiperprolactinemia^{1,10} como consecuencia de un menor clearance renal de dicha hormona, y actividad dopaminérgica disminuida. Las concentraciones de las hormonas Folículo estimulante (FSH) y Luteinizante (LH) se encuentran elevadas, particularmente en pacientes en diálisis, lo que impide las variaciones cíclicas necesarias para alcanzar las concentraciones óptimas para una correcta ovulación^{1,11}. Se han reportado hasta en un 76% de las pacientes alteraciones del ciclo menstrual en pacientes en hemodiálisis. (Figura 3)

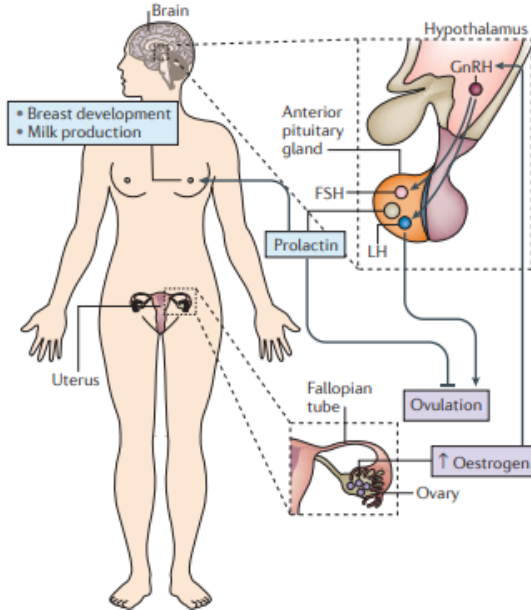
a Physiological menstrual cycle



b Menstrual cycle in end-stage CKD



c Ovulation and lactation



d CKD

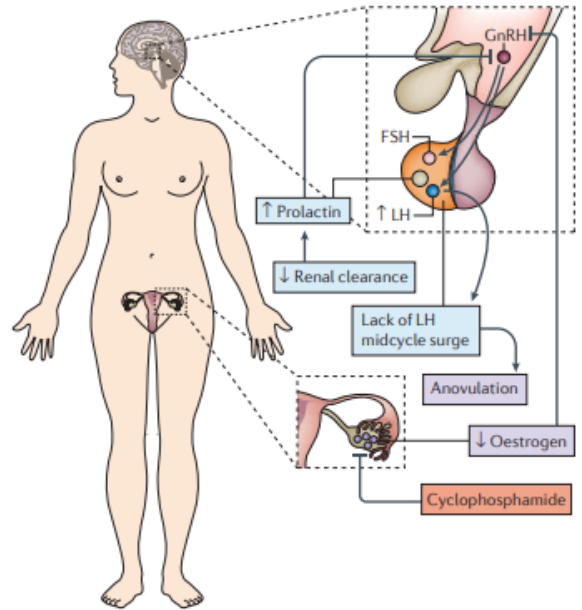


Figura 3: Efectos endócrinos de la ERC en el eje hipotálamo hipófiso gonadal. **a** | Durante la fase folicular tardía, los altos niveles de estrógenos (OE) generan un feedback positivo, sensibilizando a la hipófisis para que responda al estímulo de la GnRH(gonadotropin-releasing hormone) liberada por el hipotálamo. Como resultado, se produce una oleada de hormona luteinizante (LH) en el medio del ciclo que estimula la ovulación. Siguiendo a esta fase, la progesterona (PROG) es secretada por el cuerpo lúteo, y prepara el endometrio para la implantación; si esta última no ocurre, los niveles de PROG caen y se produce la menstruación. **b** | Ciclo menstrual hipotético en pacientes con ERC. Los valores plasmáticos de LH se encuentran aumentados en la ERC, pero la ausencia de la oleada de esta hormona en la fase folicular tardía, impide la ovulación. Sin ovulación y el desarrollo del cuerpo lúteo, los niveles de PROG no se elevan. Los niveles de OE son bajos a lo largo de todo el ciclo. **c** | La hipófisis anterior secreta hormona folículo estimulante (FSH), LH y prolactina bajo el control hipotalámico. La FSH y la LH actúan en forma sinérgica para regular la función ovárica, incluyendo la liberación de hormonas sexuales y la gametogénesis en el ovario. En la mitad del ciclo menstrual, el feedback positivo estrogénico, determina la liberación de LH, que gatilla la ovulación. La producción de prolactina se incrementa únicamente durante el embarazo y la lactancia, para favorecer el desarrollo de la glándula mamaria y la producción de leche, e inhibe la ovulación. **d** | Bajos niveles de OE en la ERC, determinan un feedback negativo sobre el hipotálamo y la hipófisis. La ausencia de la oleada de LH impide la ovulación. El aclaramiento renal deteriorado de la prolactina provoca la inhibición de la secreción de GnRH del hipotálamo, que también suprime la ovulación. La ciclofosfamida es gonadotóxica y causa insuficiencia ovárica prematura dependiente de la edad y la dosis. El nivel de ERC en el que se producen estos cambios sigue siendo desconocido. (tomado de¹¹: Wiles, K. S., Nelson-Piercy, C., & Bramham, K. (2018). *Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease*. *Nature Reviews Nephrology*.doi:10.1038/nrneph.2017.187)

En segundo lugar, se ha visto que estas pacientes tienen una reserva ovárica disminuida, evidenciado por un menor recuento folicular y por bajas concentraciones de la hormona antimülleriana. En pacientes con ERC la utilidad de esta hormona es incierta, ya que como consecuencia de la insuficiencia renal sus concentraciones pueden estar aumentadas sin tener una correlación con la reserva ovárica¹.

En tercer lugar, los fármacos utilizados en el tratamiento de las diferentes nefropatías pueden afectar la fertilidad. La ciclofosfamida (utilizada comúnmente en pacientes con nefritis lúpica o vasculitis) presenta varios efectos adversos, entre los que se incluyen la gonadotoxicidad pudiendo causar amenorrea y falla ovárica. En las mujeres esta toxicidad tiende a ser irreversible, dado que el pool de ovocitos está determinado en la vida intrauterina. A su vez, a mayor edad en que las pacientes inician esta medicación, el riesgo de falla ovárica se incrementa^{11,12}. En el caso de pacientes que van a recibir ciclofosfamida y que aún persisten con deseos de paridad, se les debe ofrecer técnicas para preservación de la fertilidad (criopreservación). Con respecto al micofenolato, no se han descritos alteraciones en la reserva ovárica¹³, sí tiene un efecto teratogénico que se discutirá más adelante.

La libido también se encuentra disminuida. La fatiga y factores psicosociales relacionados con la presencia de una enfermedad crónica son factores que contribuyen con la dificultad en concebir embarazo¹⁰.

Por último, no menos importante, se debe considerar cuál es la patología renal que presenta la paciente, otras comorbilidades y la edad materna. Patologías de alta prevalencia como la Diabetes Mellitus y la Hipertensión Arterial, así como las trombofilias (donde cobra gran relevancia el Sd Antifosfolipídico) pueden generar por sí mismas alteraciones en la fertilidad, y coadyuvar con la enfermedad renal. A su vez, aquellas pacientes que tienen patología renal genética, como la poliquistosis, deben ser valoradas por genetista, quien le explique los riesgos y las posibilidades de que el producto de la gestación presente la misma alteración genética. En estos último casos se podría ofrecer el diagnóstico genético previo a la implantación.

A pesar de todo lo mencionado, la gran mayoría de las pacientes con insuficiencia renal leve a moderada presentan ciclos menstruales normales y pueden concebir¹.

3.b. Consulta Preconcepcional

La enfermedad renal, incluso cuando la misma es leve o de reciente inicio, puede incrementar sustancialmente las complicaciones materno – perinatales, razón por la cual estas pacientes requieren de un seguimiento estricto por parte de obstetras y nefrólogos. Los riesgos aumentan cuanto más severa es la enfermedad, y es peor aún si la paciente presenta comorbilidades, como: Hipertensión Arterial o Diabetes

Mellitus, lo que actualmente se encuentra en incremento, por la mayor edad materna y por el uso cada vez mayor de técnicas de reproducción, lo que ha aumentado la tasa de embarazos múltiples⁵. A pesar de lo antedicho, es impensado en la actualidad (o al menos está muy alejado) que una paciente con Enfermedad Renal Crónica no pueda embarazarse.

De esta manera, el rol del obstetra en conjunto el nefrólogo debe ser iniciar el seguimiento previo al embarazo para identificar el momento óptimo para el mismo: “ventana de oportunidad”. La conserjería no siempre es posible, dada la gran tasa de embarazos no planificados. Sin embargo, los objetivos de estas consultas previas a la concepción son¹:

- Discutir el momento óptimo para planificar el embarazo
- Asesorar y estabilizar la patología renal
- Modificar el tratamiento farmacológico, por medicación segura en el embarazo
- Explicar los riesgos y complicaciones a los que se encuentra expuesta la paciente y el feto – neonato y discutir las expectativas que tiene sobre la gestación
- En casos puntuales, discutir la posibilidad de otros métodos de concepción como: vientre subrogado y adopción.

Dado lo mencionado, las consultas preconcepcionales y los mayores cuidados durante el embarazo están indicados para optimizar los resultados, a pesar de que no hay fuerte evidencia que apoye lo antedicho¹.

3.b.1. Fármacos recibidos por su ERC y sus efectos sobre el embarazo:

Uno de los primeros elementos que se debe tener en cuenta en la consulta preconcepcional es la medicación que recibe la paciente con enfermedad renal crónica y aquella que ha sido trasplantada, valorando el grado de inmunosupresión. Aquellas pacientes que se encuentran inmunológicamente inestables (reacción al trasplante, empuje del Lupus, vasculitis en actividad, entre otros) se aconseja fervientemente, esperar hasta que su patología o complicación de base estén bajo control, momento óptimo para realizar el cambio de medicación potencialmente teratogénica¹ a fármacos con mejor perfil de seguridad durante el embarazo.

Los derivados del micofenolato (micofenolato mofetil, ácido micofenólico) son fármacos utilizados ampliamente en pacientes con nefropatía lúpica o trasplantadas renales, por su gran efecto inmunosupresor¹. Este fármaco atraviesa la placenta en cantidades considerables, y genera toxicidad fetal en el primer trimestre del embarazo, y parece ser acumulativo^{13,14}. Se ha reportado hasta un 49% de abortos espontáneos, y un 23% de recién nacidos con importantes malformaciones congénitas sobre todo a nivel craneofacial: labio y paladar hendido, microtia, hipertelorismo, defectos

esqueléticos, malformaciones cardíacas (embriopatía asociada al micofenolato) ^{1, 5, 13}. La exposición en el segundo trimestre no ha sido claramente reportada, pero podría determinar anemia en el recién nacido. Por todo lo mencionado, se aconseja que aquellas pacientes que presentan deseo concepcional suspendan esta medicación al menos tres meses antes de la concepción con el fin de disminuir al mínimo la exposición fetal y la genotoxicidad¹ y en el caso que la paciente se encuentre embarazada al momento de la consulta se debe suspender inmediatamente dicho fármaco¹². El micofenolato debe ser sustituido, al menos tres meses previos a la concepción por azatioprina ^{1, 3, 5, 13}. La azatioprina (6-mercaptopurina) es un antagonista del metabolismo de las purinas; es degradada rápidamente por enzimas plasmáticas y se cree que no causa efectos deletéreos fetales dado que el hígado fetal inmaduro no sintetiza las enzimas capaces de activar dicho metabolito¹¹. La FDA no recomienda el uso de azatioprina durante el embarazo, catalogándolo como categoría D; sin embargo es contradictoria la evidencia de si la azatioprina puede ser responsable de complicaciones como bajo peso al nacer y parto de pretérmino; es el fármaco que se utiliza en nuestro país.

Otro fármaco que se debe suspender idealmente 3 meses previos a la concepción o inmediatamente se realiza diagnóstico de embarazo es la Ciclofosfamida. Es un potente inmunosupresor que inhibe la síntesis de ADN en los linfocitos citotóxicos. Es una droga teratogénica y fetotóxica, causa malformaciones del esqueleto, craneofaciales y de múltiples órganos de la economía. Sumado a esto puede causar supresión de la hematopoyesis y daño neurológico¹¹. No se han asociado malformaciones al ser utilizado durante el segundo y tercer trimestre, pero sí puede causar restricción del crecimiento intrauterino¹⁵. Al ser utilizado durante el período de lactancia puede causar citopenia¹¹. Por estas razones es que la ciclofosfamida está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

Siguiendo con el tratamiento inmunosupresor, la prednisona es considerada segura en el embarazo, dado que sufre de metabolismo placentario, alcanzando la circulación fetal menos del 10% ³. Sin embargo, en casos en que se requieran dosis altas de dicho fármaco, puede no ser del todo seguro, incrementando el riesgo de paladar hendido y el desarrollo de Diabetes Gestacional⁵.

La ciclosporina (inhibidor de la calcineurina), utilizada ampliamente en pacientes trasplantadas, es un fármaco seguro en el embarazo (y en la lactancia), no habiéndose asociado con malformaciones congénitas¹⁴ por lo cual puede continuarse durante la gestación. Se han reportado casos de restricción de crecimiento intrauterino y mayor tasa de preeclampsia en las pacientes que reciben esta medicación; sin embargo, es posible esto se deba a la patología renal de base de la paciente y no al uso de dicho fármaco¹⁵. Al igual que con la ciclosporina, el Tacrolimus también es seguro durante el embarazo, no habiéndose encontrado defectos

congénitos¹⁶. Se debe realizar un seguimiento de sus concentraciones en plasma a lo largo de la gestación para lograr valores óptimos¹⁵.

La hidroxycloroquina tiene múltiples efectos inmunomoduladores, incluyendo la reducción de efectos antiinflamatorios, inhibición de células presentadoras de antígenos y efectos antioxidantes. Se utiliza frecuentemente en pacientes con Lupus Eritematoso, y no se han reportado malformaciones congénitas, embarazo de pretérmino, óbito, o bajo peso al nacer con su uso; por lo tanto es una droga segura a utilizar en el embarazo¹¹.

3.b.2. Patologías asociadas

3.b.2.i. Manejo de la Hipertensión Arterial: aproximadamente un 10% de pacientes embarazadas presentan hipertensión arterial: preexistente en un 1%, hipertensión gestacional en un 5 – 6% y preeclampsia en un 2%¹⁷. La hipertensión arterial por sí sola aumenta significativamente el riesgo de complicaciones materno – perinatales más aún si se asocia con patología renal. Todas las mujeres con enfermedad renal crónica deben tener un control estricto de su presión arterial y es una estrategia crítica en preservar la función renal¹. Mujeres con hipertensión arterial tiene un riesgo aumentado de que se sobre imponga el Sd. Preeclampsia – Eclampsia, lo que ocurre en aproximadamente un 35% de los embarazos³.

Recomendaciones recientes (KDIGO¹⁸) plantean como presión objetivo cifras menores de 140/90mmHg para pacientes con enfermedad renal crónica y menor de 130/80mmHg en pacientes con ERC más albuminuria; sin embargo no hay publicaciones en lo que respecta a las cifras óptimas de presión arterial en mujeres embarazadas. Otras guías recomiendan cifras objetivo de 120-139/70-85mmHg durante el embarazo¹⁹.

Hay extensa experiencia en el uso de fármacos como labetalol, metildopa y nifedipina, siendo los mismos seguros en el embarazo. Mujeres con enfermedad renal que están en tratamiento con antihipertensivos, deben realizar el cambio a medicación segura previo al embarazo. Los inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA) así como los bloqueadores de los receptores de Angiotensina (ARA II) son ampliamente utilizados por su efecto renoprotector y antihipertensivo. Sin embargo, se han descrito efectos fetotóxicos al ser utilizados en el segundo y tercer trimestre, observándose defectos a nivel esquelético, renal y pulmonar, restricción del crecimiento intrauterino, oligoamnios y muerte fetal intrauterina^{1,11}. No se han asociado anomalías congénitas u otros defectos fetales en el uso de IECA en el primer trimestre^{11,20}. De todas maneras, se aconseja su suspensión en la consulta preconcepcional, salvo excepciones puntuales como por ejemplo aquellas pacientes en que la suspensión de esta medicación atenta negativamente contra la funcionalidad del riñón, sobre todo aquellas con proteinuria franca (nefropatía diabética,

glomerulopatías idiopáticas, entre otras) la cual puede determinar progresión de su enfermedad renal, debiéndose suspender una vez diagnosticado el embarazo¹.

Actualmente el fármaco de primera línea que se utiliza para el tratamiento de la hipertensión es el Labetalol, con cifras objetivo de presión arterial diastólica entre 80-100mmHg y sistólica menor a 150mmhg²¹.

En las tablas a continuación se resume lo mencionado anteriormente con respecto a los fármacos en el embarazo.

Drug	Main Features	FDA
Usually considered as relatively safe, when absolutely needed		
Azathioprine (AZA)	It is teratogenic in animal models, at high doses, but not in humans, possibly because the foetal liver is not able to activate the drug. KDIGO and European Best Practice Guidelines suggest switch from Mycophenolate to AZA before pregnancy.	D
Cyclosporine A (CyA)	Hypertension, hyperglycaemia and nephrotoxicity may be relevant in pregnancy. CyA has not been associated with teratogenicity; SGA babies and preterm delivery have been reported, with an unclear link with maternal disease; levels vary in pregnancy and need strict monitoring.	C
Tacrolimus	The drug has similar effects and side effects as CyA; the experience is more limited than with CyA.	C
Steroids	The most frequently used short-acting corticosteroids are prednisone, methylprednisolone and prednisolone; among long-acting betamethasone and desamethasone. No major malformation reported, increase of labio-palatoschisis is debated. A risk of premature rupture of membranes has been reported, along with increased risk of infection and gestational diabetes.	C prednisone
Hydroxychloroquine	This synthetic antimalaric agent crosses the placenta but was not associated with foetal toxicity.	B
IV Immunoglobulin (IV Ig)	IV Ig is indicated in SLE pregnant patients with recurrent spontaneous abortion. Safety has not been fully established.	C
Rituximab	Animal studies have shown adverse effects on the fetus; no adequate studies in humans. Benefit may warrant use in highly selected cases.	C
Belimumab	In exceptional cases. No adequate studies in humans. Benefit may warrant use despite potential risks, in highly selected cases.	C

Tabla 1: drogas inmunosupresoras en las pacientes con ERC y embarazo

Drug	Main Features	FDA
Usually considered as first choice		
Alpha-methyldopa	Widely used in pregnancy, with no reported negative effects. May not be sufficient to correct severe hypertension in CKD.	B
Nifedipine	The long acting form is commonly used. In CKD the side effect of increasing peripheral oedema may be relevant.	C
Labetalol	Usually well tolerated, should be avoided in asthma. In a RCT it was comparable to alpha-methyldopa.	C
Usually considered as second choices		
Beta-blockers	The main negative effect in older studies was foetal growth restriction, possibly as an effect of overzealous correction of BP. Beta1 selective beta-blockers (atenolol) are more often in cause. May be more effective than alpha-methyldopa, alone or in combined therapy. At delivery they may induce hypoglycaemia, hypotension and bradycardia (usually mild and transient).	D atenolol B pindolol C metoprol
Clonidine	The effect is similar to alpha-methyldopa; side effects may be more common and hypertensive rebounds at discontinuation are common; slowing fetal growth is occasionally reported.	C
Diuretics	They are usually avoided in pregnancy except for cardiological indications. Thiazides may be continued in patients previously on treatment. In Gitelman syndrome, amiloride may be needed.	B hydrocloro-thiazide
To be avoided		
Nifedipine short acting	Contraindicated by FDA, RCOG and AIPE for the risk of severe sudden hypotension with detrimental effect on placental flows.	X
ACE-i/ARBs and related drugs	Both are contraindicated in all phases of pregnancy; different malformations, involving cardiovascular, central nervous system, renal and bone are reported. Recent studies suggest that the risk is limited to the second and third trimester.	X

FDA site of the Food and Drug Administration; FDA rating: B. No evidence of risk in studies; C. Risk cannot be ruled out; D. Positive evidence of risk; X. Contraindicated in pregnancy. RCT: randomized controlled trial. RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynecologists. AIPE—Italian Association on Preeclampsia.

Tabla 2: drogas antihipertensivas en las pacientes con ERC y embarazo

3.b.2.ii. Otras comorbilidades asociadas: Anemia y déficit de vitamina D. En el embarazo, el aumento del volumen plasmático genera una hemodilución con caída relativa de la hemoglobina en plasma, tanto así que incluso el diagnóstico de anemia cambia en estas pacientes (Hb menor de 11mg/l)¹¹. La eritropoyesis es regulada por la eritropoyetina, producida por el riñón, la cual aumenta al doble durante el embarazo²². En pacientes con ERC puede verse un descenso en la síntesis de dicha hormona, por lo cual se las debe suplementar con eritropoyetina sintética. En el caso de paciente que la reciben desde previo al embarazo, su dosis debe incrementarse en forma anticipada a la gestación. La causa más frecuente de anemia en el embarazo es el déficit de hierro; en pacientes con ERC se suman ambas causas: deficiencia de hierro más deficiencia de eritropoyetina, por lo cual también se las debe suplementar con hierro vía oral o parenteral, siendo ambas presentaciones seguras en el embarazo¹¹. En cuanto al déficit de vitamina D (muy frecuente en nuestro país), se asocia a mayor tasa de preeclampsia y diabetes gestacional, por lo cual se sugiere administrar suplemento en pacientes embarazadas¹¹.

Con respecto al balance fosfocálcico y al hiperparatiroidismo secundario, hay evidencia limitada con respecto a la seguridad de los agentes más comúnmente utilizados fuera del embarazo, clasificándose todos como categoría C⁵ (implica que solo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales, justifican los posibles riesgos para el feto), por lo que queda a decisión del equipo tratante la administración de estas drogas.

4. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Definir la ERC durante el embarazo es un gran desafío; el filtrado glomerular suele estimarse a partir de cálculos basados en el valor de creatininemia, edad, sexo y etnia (fórmulas MDRD y CKD-EPI); sin embargo ninguna de las fórmulas que se utilizan en pacientes fuera de la gestación son confiables^{1,23}, dado que subestiman la función renal en alrededor un 20%, y no lo hacen de una manera predecible¹. La cistatina C podría ser una alternativa para medir el filtrado glomerular, dado que se filtra libremente en el glomérulo y durante el embarazo su síntesis no parece ser afectada; sin embargo el uso de dicha molécula no ha sido de utilidad ya que se ha visto que su excreción podría estar modificada por un aumento en las cargas negativas del glomérulo, lo que reduciría su excreción¹¹. La colección de orina en 24hs para medición de clearance de creatinina podría ser un método efectivo, pero es muy poco práctico²³, por lo tanto, la valoración de la función renal en el embarazo está limitada a la monitorización seriada en los valores de creatininemia y azoemia, y su interpretación debe ser realizada cautelosamente¹¹.

En un estudio realizado por Z. Harel et al²³ publicado en el año 2019, donde se reclutaron 243534 mujeres embarazadas, se observaron cambios en los valores de

creatininemia a lo largo del embarazo e incluso en el postparto. En el primer trimestre hay un descenso en la concentración plasmática de creatinina, alcanzando una meseta en el segundo trimestre, y luego un lento incremento hacia el tercer trimestre. Previo al embarazo la media en el valor de creatininemia se marco en 0.67 mg/dL; ya en las primeras 4 semanas de embarazo se observa un descenso hacia 0.53 mg/dL, que se mantiene hasta aproximadamente la semana 32 donde comienza un lento ascenso, alcanzando valores de 0.72mg/dL (Figura 4)

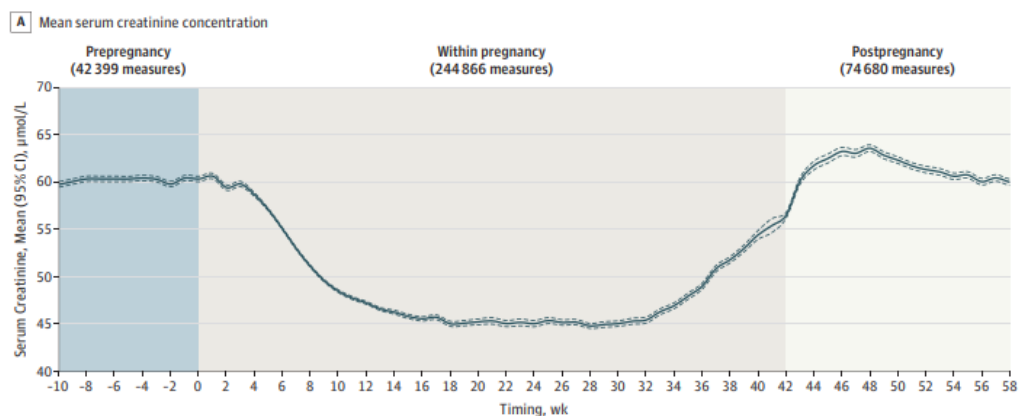


Figura 4: valores promedios de creatininemia en 243534 mujeres con embarazos simples y función renal aparentemente normal. (Tomado de ²³ Harel, Z., McArthur, E., Hladunewich, M., Dirk, J. S., Wald, R., Garg, A. X., & Ray, J. G. (2019). *Serum Creatinine Levels Before, During, and After Pregnancy*. *JAMA*, 321(2), 205. doi:10.1001/jama.2018.17948)

4.b. Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica (Figura 5)

Dicha clasificación es difícil de utilizar durante el embarazo, dada la hiperfiltración que presentan estas pacientes, razón por la cual la creatinina sérica disminuye. De todas maneras es de utilidad como guía clínica. Actualmente el embarazo es posible en todas las fases de la ERC, pero su manejo puede ser difícil y los resultados no son los mismos que para la población general²³.

Los resultados adversos en el embarazo aumentan desde el estadio 1 al 5, y se incrementan aún más en las nefropatías diabéticas o patologías sistémicas autoinmunes como el Lupus Eritematoso²⁴, todo lo cual será discutido más adelante.

			Persistent albuminuria (albumin:creatinine ratio)		
			<3 mg/mmol	3–30 mg/mmol	>30 mg/mmol
			A1	A2	A3
Estimated GFR (ml/min/1.73m ²)	>90	G1	Low ^a	Moderate	High
	60–89	G2	Low ^a	Moderate	High
	45–59	G3a	Moderate	High	Very high
	30–44	G3b	High	Very high	Very high
	15–29	G4	Very high	Very high	Very high
	<15	G5	Very high	Very high	Very high

^a In the absence of haematuria, anatomical abnormalities or pathogenic genetic variants, individuals with estimated glomerular filtration rate (GFR) > 60 ml/min/1.73 m² should not be defined as having CKD.

Figura 5: Clasificación de la ERC, con riesgo de disfunción renal progresiva, cardiovascular y mortalidad temprana(Hall M, Chronic Renal Disease and Antental Care, Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology ¹)

En países desarrollados, se estima una incidencia de ERC en etapas precoces de 3:100 embarazos, y en etapas tardías de 1:750 embarazos²⁴. En la actualidad, el embarazo, es en muchos casos, uno de los primeros momentos en el cual la mujer tiene acceso a controles médicos, por lo cual representa un momento ideal para el diagnóstico de enfermedad renal, y su captación precoz. Sin embargo, dentro de las rutinas del embarazo, el único estudio que se solicita en forma seriada, y que podría hacer sospechar la presencia de una enfermedad renal subyacente es el examen de orina. Sumado a esto, muchas enfermedades renales, no se manifiestan por hipertensión y proteinuria, elementos frente a los cuales el obstetra tiende a estar alerta. Esto también lleva a que el diagnóstico de ERC muchas veces se vea solapado por el diagnóstico de preeclampsia, siendo de esta manera un gran desafío diagnóstico²⁴.

En cada uno de los estadios de la ERC, la hipertensión y la proteinuria son dos elementos fundamentales para establecer el riesgo de complicaciones durante la gestación; sin embargo, no se conoce cuál es el rol específico que cumple cada uno de estos elementos (tipo de enfermedad renal, estadio, hipertensión y proteinuria). A su vez la Diabetes Mellitus (nefropatía diabética) y enfermedades autoinmunes incrementan aún más las complicaciones ²³.

4.b.1. Estadíos Iniciales: su definición varía según la literatura; incluye un valor de creatininemia menor a 1,4 mg/dl, un clearance de creatinina mayor a 70ml/min (estadíos 1 y 2 de ERC), con diferentes grados de proteinuria y lesiones renales heterogéneas⁵. Se acepta que la creatinina sérica menor a 1.4 mg/dl y bajo nivel de proteinuria (menor a 1 g/d) se asocia a mejores resultados. Como ya se ha mencionado, uno de los factores que pueden determinar mayor pérdida de la función renal y peores resultados perinatales es la función renal basal previa al embarazo, por lo que es intuitivo sugerir que pacientes en estadios precoces de ERC, el embarazo es más seguro. De hecho

hay evidencia que así lo sugiere, y a su vez plantean que aquellas pacientes que tienen una enfermedad renal de base, pero con normotensión, con mínima o sin proteinuria tienen mejores resultados materno perinatales, con menos riesgo de progresión de su enfermedad¹.

De todas maneras, estas pacientes deben ser seguidas por equipo multidisciplinario y con los cuidados antes mencionados.

En mujeres con función renal preservada, la progresión de su enfermedad renal, puede verse acelerada si la paciente asocia hipertensión arterial o daño histológico en la biopsia renal⁵. En una larga cohorte realizada con mujeres en estadio 1, se observó progresión en tan solo un 7.6% de las pacientes²⁵. La hipertensión y la proteinuria son los factores que se han encontrado como favorecedores de esta progresión, sin poder identificarse otros factores de riesgo⁵. En “normas generales”, mujeres con función renal preservada antes del embarazo, tienen un riesgo muy bajo de empeorar, siempre y cuando se logre un buen manejo de su presión arterial y su proteinuria.

4.b.2. ERC moderada y severa: en la actualidad se define como insuficiencia renal moderada cuando el clearance de creatinina oscila entre 40 – 70ml/min (estadios 2 – 3) y severa cuando es menor de 40ml/min (estadios 3 – 4). Las mujeres que se embarazan en este estadio de enfermedad, están expuestas a mayores complicaciones que aquellas con insuficiencia leve y a un mayor empeoramiento de su función renal en comparación con mujeres que no se embarazan⁵. El estudio más representativo que se encuentra en la literatura, data del año 1996, en el cual se observó que no todas las mujeres que progresaban a un estadio de mayor severidad, eran aquellas que partían desde un estadio más avanzado²⁶. Los mismos resultados se obtuvieron en un estudio Italiano más reciente (2015)²⁷, en el cuál se observó que un 16.2% de mujeres en estadio 3 y un 20% en estadio 4 progresaron a una fase más avanzada de ERC o requirieron diálisis.

En el trabajo de E. Imbasciati et al, se vio que los principales factores a los que se asociaba la progresión de la ERC eran un filtrado glomerular menor de 40ml/min y proteinuria mayor a 1g²⁸. De todas maneras, todos los trabajos mencionados tienen un “n” pequeño, por lo cual se requiere de más estudios para entender el comportamiento de la ERC en pacientes embarazadas.

4.b.3. Estadio final de la ERC: dado lo mencionado previamente sobre las alteraciones en la fertilidad que presentan las pacientes con importantes caídas del filtrado glomerular, es que el embarazo es menos común en estadios muy

avanzados. El porcentaje de mujeres embarazadas que se encuentran en hemodiálisis varía de menos del 1 al 7%⁵. En paciente en diálisis peritoneal, las tasas de embarazo descienden a la mitad en comparación con las que reciben hemodiálisis. Actualmente, como veremos más adelante, se utilizan regímenes de hemodiálisis más intensos, lo que ha permitido mayores tasas de embarazos. El avance más importante en este campo, ha sido demostrar la estricta relación entre la intensidad (frecuencia y duración) de las sesiones de diálisis y los resultados obstétricos, llevando a realizar la diálisis en forma diaria, y a su vez largas horas de tratamiento, en comparación con los esquemas comunes. En un trabajo realizado por el equipo de Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, se observó un incremento de la tasa de embarazo que iba de 0 en 1976 a 3.3 cada 1000 entre 1996 y 2008²⁹.

4.b.4. Trasplante renal: las alteraciones del eje hipotálamo – hipófiso – gonadal se recuperan prácticamente hasta su normalidad 6 meses luego del trasplante; de todas maneras, se ha visto que las mujeres pueden presentar ciclos ovulatorios unas semanas después de la cirugía, lo que ha llevado a embarazos no planificados con las consecuencias mencionadas previamente, sobre todo en lo que respecta al uso de medicación teratogénica. Las mujeres trasplantadas presentan los mismos cambios hemodinámicos en comparación con mujeres sanas; sin embargo, los cambios en la presión arterial y en el filtrado glomerular no pueden compararse en forma fiel. En general, no pierden función renal a lo largo del embarazo, pero se debe ser muy estricto en el seguimiento.

5. CONTROL DEL EMBARAZO EN PACIENTES CON ERC

En pacientes con ERC leve o moderada, el diagnóstico de embarazo y cálculo de edad gestacional (previo a contar con la ecografía) no suele ser un desafío; sin embargo, en aquellas pacientes con enfermedad avanzada, los niveles de β -HCG se encuentran más elevados en comparación con pacientes sanas, dado a una disminución del clearance urinario de dicha hormona. Esto cobra relevancia sobre todo cuando el valor de β HCG sugiere una gestación de aproximadamente 8 semanas, pero no se ha logrado identificar con ecografía¹.

Una vez confirmado el embarazo, la paciente debe contar con seguimiento estricto de un equipo multidisciplinario: nefrólogo y obstetra fundamentalmente. Se deben tener en cuenta consideraciones geográficas, recursos económicos y complejidad de la patología materna.

En esta primera consulta, es aconsejable iniciar medicación profiláctica: *ácido fólico* en dosis de 5mg día, idealmente previo a la concepción, con el fin de disminuir el

riesgo de malformaciones y alteraciones del sistema nervioso central¹. Como ya se ha ido mencionando, las pacientes con nefropatía se encuentran expuestas a una mayor tasa de complicaciones, dentro de las cuales se destaca el Sd. Preeclampsia – Eclampsia, el cual genera un incremento de la morbimortalidad tanto materna como perinatal. Con el fin de prevenir la aparición de preeclampsia, se sugiere la administración de *Ácido Acetilsalisílico* (AAS) a dosis entre 75 – 150mg vía oral por día (la dosis se modifica en función de la literatura, actualmente se suele utilizar una dosis de 150mg día) idealmente desde la semana 12 de gestación, y más tardar antes de la semana 16^{1,5,11,30,31}. Un metaanálisis realizado por S. Roberge et al³², concluyó que el uso de AAS reduce el riesgo de preeclampsia de pretérmino (antes de las 37 semanas) pero no así al término de la gestación, y solo cuando la misma es iniciada antes de las 16 semanas y con una dosis mayor o igual a 100mg vía oral por día. En concordancia con lo mencionado, en un estudio multicéntrico, doble ciego, caso – control, en el cual se randomizaron 1776 mujeres con embarazo simples, con alto riesgo de preeclampsia según resultados de la ecografía realizada entre las 11 – 13 semanas, se observó que la administración de AAS a dosis de 150mg vía oral por día, desde la semana 11 a 14, hasta las 36, se asoció con una disminución significativa de la incidencia de preeclampsia pretérmino en comparación con placebo³³. No está claro si este beneficio se extiende a las mujeres en diálisis⁵. Junto con el AAS, en aquellas pacientes con déficit en la ingesta de *Calcio*, se las debería suplementar con comprimidos de calcio diarios con el fin de prevenir la preeclampsia^{34,35}.

Se debe considerar la necesidad de indicar *Heparina de Bajo Peso Molecular* como trombopprofilaxis, para aquellas mujeres con enfermedad renal, como por ejemplo síndrome nefrótico (importante factor de riesgo para patología tromboembólica), Sd. Antifosfolipídico asociado como se observa en algunas pacientes con Lupus, o con otros factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa¹. No todas las pacientes con ERC deben recibir trombopprofilaxis en el embarazo, valorando de forma individualizada su administración, al igual que durante el puerperio.

Otras medidas que se deben tomar en el primer encuentro con el equipo de salud son: toma de la presión arterial en condiciones basales, solicitar paraclínica entre lo que se incluye: orina en 24 hs con el fin de calcular el clearance de creatinina, índice proteinuria/cratininuria, azoemia, cratininemia, ionograma, albúmina en plasma, hemograma, funcional y Enzimograma hepático, urocultivo^{1,5} y el resto de las rutinas del primer trimestre, todo con el fin de documentar la línea de base desde la cual parte la paciente. En el caso que se trate de una paciente con patología autoinmune, se deben solicitar marcadores de actividad inmunológica¹ (ANA, ANCA, VES, complementemia, anti DNA, entre otros).

Entre las 11 y las 14 semanas, se sugiere la realización de una ecografía con Doppler, con múltiples objetivos. Por un lado, para seguir con el análisis en la prevención de la preeclampsia, es aconsejable la medición del índice de pulsatilidad de las Arterias Uterinas, en combinación con factores maternos, presión arterial medida en esa oportunidad y cuantificación del factor de crecimiento placentario(PIGF), que en conjunto pueden predecir hasta un 90% de preeclampsia precoz (antes de las 32 semanas) y un 75% de las preeclampsia de pretérmino^{36,37,38}. En la página web de la fundación de Medicina Fetal (fetalmedicine.org) se encuentran en forma gratuita los calculadores para estimar los riesgos mencionados, y los que veremos más adelante. Por otro lado es útil como método de screening para cromosomopatías, como Sd. De Down, en conjunto con cuantificaciones hormonales en plasma materno. En pacientes con ERC, esta determinación se debe realizar con precaución, dado que los valores de β -HCG y PAPP-A (pregnancy associated plasma protein – A), pueden estar erróneamente aumentadas como consecuencia de un menor clearance renal⁵.

En cuanto a los controles subsiguientes, se recomienda **entre las 19 y las 25 semanas**, la realización de una nueva ecografía con Doppler, para evaluar nuevamente el riesgo de preeclampsia. En función de los resultados del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, factores maternos, presión arterial, y valor de PIGF se clasifica a las pacientes en riesgo alto, intermedio y bajo³⁹; el seguimiento posterior es con paraclínica como proteinuria en 24 hs entre otros, que en el caso de las pacientes con nefropatía será ajustado en función de los hallazgos que se vayan encontrando control a control.

Entre las 30 – 35 semanas, se aconseja la misma valoración, y se suma la cuantificación del factor sFLT-1, y se vuelve a repetir **entre las 35 – 38 semanas**; en este último caso se realiza con el fin de determinar una conducta de seguimiento y finalización de la gestación, así como del lugar donde ocurrirá el nacimiento⁴⁰.

La realización de ecografías seriadas permiten detectar precozmente la *restricción de crecimiento intrauterino*, alteraciones en la cantidad del líquido amniótico, medición cervical para detección de cuello corto y predicción de amenaza de parto pretérmino o de incompetencia cervical⁵. En pacientes con enfermedad renal, sobre todo en estadios avanzados, se debe prestar especial atención al desarrollo de polihidramnios, que podría ser consecuencia de una diuresis osmótica fetal, como respuesta a una hiperazoemia materna. Esta complicación puede desencadenar el trabajo de parto de pretérmino o la ruptura prematura de membranas ovulares⁵.

A todas las pacientes con algún tipo de nefropatía, se aconseja la realización de *urocultivo mensual*, con el fin de detectar precozmente Bacteriurias Asintomáticas que podrían ir en detrimento de la función renal. La paciente con patología renal que presente un único episodio de pielonefritis debe recibir tratamiento supresor, con el objetivo de prevenir su reaparición. Se inicia una vez finalizada la pauta de tratamiento

y durante el resto de la gestación hasta 4 – 6 semanas postparto⁴¹. Los fármacos que se recomiendan son: Cefalexina 250mg vía oral por día, idealmente en la noche o fosfomicina trometamol 3g (equivale a 1 sobre) por semana⁴¹. Siempre se deben valorar los urocultivos y antibiogramas para ajustar el tratamiento. Se recomienda en estas pacientes con tratamiento supresor la realización de urocultivo mensual⁴¹.

Por último, el *soporte emocional* hacia estas pacientes no puede ser dejado de lado. Estudios cualitativos han listado una serie de aspectos que deben ser considerados tanto al momento de la consulta preconcepcional como en las sucesivas consultas durante el embarazo, incluyendo: cantidad de encuentros antenatales, miedos sobre el nacimiento y sobre defectos como resultado de las múltiples medicaciones que requieren, el riesgo potencial de exacerbación con el embarazo, falta de control sobre la situación, entre otras⁴².

6. DIAGNÓSTICO DE SINDROME PREECLAMPSIA – ECLAMPSIA EN LA ENFERMEDAD RENAL

6.a. Diagnóstico de Sd. Preeclampsia - Eclampsia

El Síndrome Preeclampsia – Eclampsia, forma parte de los denominados Estados Hipertensivos del Embarazo y es por definición una patología que conlleva alta morbimortalidad para el binomio materno fetal, pero sobre todo para la paciente. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología⁴³ define al Síndrome Preeclampsia – Eclampsia como aquel estado hipertensivo (diagnosticado mediante dos tomas de presión arterial, en condiciones basales, separadas por al menos 6 hs, con una presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg y/o diastólica mayor o igual a 90mmHg) que ocurre luego de las 20 semanas de gestación, y se acompaña de la aparición de proteinuria, diagnosticada mediante medición de albuminuria en 24hs con un valor mayor o igual a 0.3 g en 24hs (gold standard) o un índice proteinuria/creatininuria mayor o igual a 0.3 mg/dL⁴³. La proteinuria no es requisito indispensable para su diagnóstico, si cuenta con alguno de los siguientes criterios, que a su vez le confieren mayor gravedad a la patología: trombocitopenia menor a 100.000/mL; insuficiencia hepática: aumento de las transaminasas hepáticas al doble del valor normal; nueva aparición de Insuficiencia Renal: creatininemia mayor a 1.1 mg/dL o al doble de su valor normal, en ausencia de enfermedad renal; edema pulmonar o alteraciones neurológicas o visuales⁴³. La Eclampsia se define como la aparición de convulsiones o coma en el contexto de una preeclampsia.

La Preeclampsia se estima que complica entre un 2% a un 8% del total de embarazos⁴⁴, sin embargo la preeclampsia sobreimpuesta a la hipertensión crónica se ha reportado en aproximadamente un 26% de los embarazos de mujeres hipertensas crónicas y complica entre un 22% a un 75% de las pacientes con Enfermedad Renal

Crónica⁴⁴. Por lo tanto, mujeres con patología renal presentan un riesgo 10 veces mayor de sufrir un Síndrome Preeclampsia – Eclampsia en comparación con la población general, el cual a su vez se puede ver modificado por los valores de proteinuria previo al embarazo y del tipo de nefropatía subyacente⁴⁵. Es en base a estos datos que las prácticas de prevención de preeclampsia deben aplicarse a todas las pacientes con ERC.

Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen dicha entidad, aún no están del todo aclarados, y menos aún los que podrían explicar la sobreimposición de la preeclampsia a la hipertensión crónica o la ERC⁴⁴. Clásicamente se ha planteado que existe una alteración en la placentación, entre las semanas 14 y 16 de gestación, dada por una inadecuada invasión del trofoblasto y alteraciones en la remodelación de las arterias espiraladas, lo que finalmente lleva a isquemia placentaria y liberación de factores antiangiogénicos que inducen la disfunción endotelial vascular generalizada en la circulación materna⁴⁵, que sería la responsable de las complicaciones en múltiples parénquimas. En el último tiempo se ha visto que existe un desbalance entre factores proangiogénicos (como el factor de crecimiento placentario, PIGF) y antiangiogénicos (como el sFlt-1) a favor de los últimos³. PIGF, es una proteína sintetizada por el sincitiotrofoblasto, y aumenta su concentración plasmática en mujeres sanas hasta las 26 – 30 semanas para luego descender hasta el término: bajas concentraciones de esta proteína se han asociado con mayor tasa de preeclampsia. sFlt-1, un factor antiangiogénico, se une al factor PIGF y previene su interacción con el endotelio, y se ha visto que aumentan sus niveles plasmáticos en pacientes con preeclampsia. A su vez se observa un aumento del péptido natriurético B en mujeres que presentan preeclampsia precoz, el cual es liberado por los ventrículos en respuesta a la sobredistensión; la lipocalina asociada a neutrófilos (NGAL), marcador precoz de injuria renal, se ha asociado con la preeclampsia en pacientes sin enfermedad renal⁴⁴.

6.b. Sd. Preeclampsia – Eclampsia en la Enfermedad Renal Crónica

Uno de los mayores desafíos en los embarazos complicados con ERC está en la interpretación y el manejo del empeoramiento de la hipertensión o de la función renal, la cual puede resultar de una preeclampsia sobreimpuesta, de un empeoramiento de la enfermedad renal de base o una sobrecarga de líquidos en paciente con ERC avanzada o en diálisis⁵. Dicha disquisición es crítica, ya que un diagnóstico incorrecto puede llevar a finalizar un embarazo en forma precoz y generar prematuridad iatrogénica; a su vez la falla en detectar la preeclampsia puede causar graves complicaciones en la salud materna. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología en su revisión sobre hipertensión y Embarazo del año 2013 ⁴³, define la preeclampsia sobreimpuesta como:

- Significativo empeoramiento de la proteinuria en mujeres con proteinuria preexistente después de 20 semanas de gestación;
- Empeoramiento repentino de la hipertensión;
- Nueva aparición de trombocitopenia o elevación las enzimas hepáticas.
- Inexplicable empeoramiento de la función renal.

Todos estos criterios son difíciles de aplicar en mujeres en estadios más allá de la etapa 1 o en aquellos con proteinuriabasal. Como tales, estos criterios pueden llevar a un sobrediagnóstico de preeclampsia en la población con ERC.

Uno de los puntos más importantes a discutir es el diagnóstico de proteinuria. En una paciente que cursa un embarazo sin patologías, la excreción de proteínas aumenta hacia el tercer trimestre, pudiendo incluso alcanzar valores más altos de lo esperado para mujeres no embarazadas (tanto para la proteinuria en 24hs como para el índice proteinuria/creatininuria)⁶. Como ya se comentó, esto se debe a cambios fisiológicos que ocurren tanto a nivel glomerular como tubular. Incluso, muchas mujeres desarrollarán proteinuria en ausencia de hipertensión arterial, un fenómeno conocido como proteinuria gestacional⁶. Estas pacientes en general tienen embarazos normales y sin complicaciones⁶. Sin embargo, en las pacientes con enfermedad renal la aparición de proteinuria puede implicar no solo la aparición de una preeclampsia, si no la progresión de su enfermedad de base o la complicación de la misma.

De igual manera ocurre con aquellas pacientes que presentan una patología autoinmune, como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), que a lo largo de su embarazo agregan proteinuria: ¿corresponde a una preeclampsia o podría ser el debut de una Nefritis Lúpica? Dicha interrogante es de difícil respuesta. En general, los empujes del LES en el embarazo, los cuales tienden a observarse entre el segundo y tercer trimestre, se presentan con manifestaciones extrarrenales, siendo más común la Nefritis Lúpica en el puerperio³. Sin embargo, esta última, puede presentarse como un Síndrome Nefrótico: proteinuria, hipoalbuminemia y edemas generalizados son los pilares diagnósticos del mismo, pudiendo asociar la hipertensión arterial. Queda claro entonces, que son diagnósticos difíciles de diferenciar, frente a los cuales el clínico debe enfrentarse tomando las mejores decisiones para el binomio, teniendo en cuenta que la aparición de proteinuria de rango nefrótico implica por sí misma un aumento en los riesgos maternos – perinatales⁴⁵.

K. Bramham et al⁴⁴ realizaron un trabajo en 4 grupos de mujeres con ERC o con Hipertensión Crónica (HTA) con preeclampsia sobreagregada, ERC o HTA sin preeclampsia, preeclampsia sin ERC o HTA y controles sanos, y midieron los biomarcadores antes mencionados (PIGF, sFlt-1, BNP y NGAL). Observaron que mujeres con preeclampsia sobreagregada presentaron menores niveles de PIGF y mayores de sFlt-1 en comparación con mujeres con ERC o HTA sin preeclampsia; por lo que el PIGF es un buen marcador para el diagnóstico de preeclampsia sobreagregada,

sugiriendo la finalización de la gestación en los siguientes 14 días en mujeres con ERC, HTA o las dos, siendo un potencial marcador de enfermedad, pero que aún necesita de validación⁴⁴. A su vez, las concentraciones de PIGF y sFlt-1 no fueron diferentes en los grupos de pacientes con ERC o HTA o sin las mismas, que no agregaron preeclampsia⁴⁴. Como se mencionó, el diagnóstico de preeclampsia sobreimpuesta a la HTA o la ERC es un desafío, y puede llegar a requerir el ingreso de la paciente a un centro hospitalario para valoración de su proteinuria o su hipertensión; siguiendo con este razonamiento, es que la validación del PIGF y otros marcadores sería de gran utilidad para este diagnóstico^{11,44}. La medición de dichos marcadores en plasma, podría utilizarse en pacientes con ERC que se encuentran en diálisis^{5,11}. A su vez, en pacientes con nefropatía, con empeoramiento de su hipertensión arterial o de su proteinuria se debe realizar control del crecimiento y salud fetal y placentaria, dado que alteraciones del crecimiento fetal sumado a cambios en el Doppler placentario apoya el diagnóstico de una preeclampsia sobreagregada^{11,45}. Recordar que el riesgo de preeclampsia se puede estimar durante la realización de la ecografía estructural, hecho que puede ser de utilidad al enfrentarnos al desafío diagnóstico mencionado.

7. CÓMO AFECTA LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AL EMBARAZO

Como se ha mencionado a lo largo de este escrito, la ERC es una patología que se encuentra en aumento en la población en edad reproductiva. Múltiples estudios sugieren que incluso en estadíos precoces de la enfermedad, el binomio materno fetal está expuesto a mayor tasa de complicaciones, y por lo tanto a mayor morbilidad²⁷. A esto se le suma, que cuantificar los riesgos en dichas pacientes es de mucha complejidad, dada la heterogeneidad de las enfermedades renales, la dificultad en establecer estadíos y las presentaciones clínicas²⁷. Algo que sí está claro, es que a mayor severidad de la enfermedad renal mayor riesgo de complicaciones, así como mayor tasa de progresión de la insuficiencia renal^{24,27} (Figura 6).

	Pretérmino menor de 34 sem	Pretérmino menor de 37 semanas	Bajo peso al nacer	Ingreso a UCI	Cesárea	Pérdida de función renal mayor al 25% en el puerperio	Terapia de sustitución renal 12 meses antes del embarazo
ERC estadio 1 - 2	16%	35%	15%	14%	50%	menor al 1%	menor al 1%
ERC estadio 3a	30%	65%	18%	30%	70%	6%	menor al 1%
ERC estadio 3b	35%	80%	25%	45%	75%	56%	menor al 5%
ERC estadio 4 - 5	45%	90%	50%	70%	75%	67%	33%

Figura 6: Frecuencia de resultados materno – perinatales. (Modificado de ¹: Hall M, Chronic renal disease and antenatal care, Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.10.002>)

Patologías específicas como el Lupus Eritematoso Sistémico y la Nefropatía Diabética, conlleva a su vez un mayor riesgo de complicaciones obstétricas; no así

patologías como Glomerulonefritis IgA o nefropatía por reflujo, las cuales acarrearán un mejor pronóstico, sobre todo sin cursar con función renal normal²⁷.

En el trabajo de G. Piccoli et al ²⁷, se estudiaron los siguientes resultados: tasa de cesárea, nacimiento de pretérmino, pequeño para la edad gestacional, internación del recién nacido en UCI, cambio en el estadio de la ERC, entre otros. Dentro de los resultados obtenidos se destaca el hecho de que el riesgo de complicaciones aumenta a mayor estadio de la ERC: riesgos entre el estadio 1 y los estadio 4-5 se corresponde con una tasa del 34% en el primero y de un 90% en los segundos, con un p menor de 0.001. En el estadio 1 el riesgo de parto de pretérmino aumenta hasta 6 veces si asocia hipertensión arterial (1.27 a 6.21 IC 95%), enfermedad sistémica (OR, 3.13; 95% CI, 1.51 a 6.50), y proteinuria (OR, 3.69; 95% CI, 1.63 to 8.36); la presencia de hipertensión arterial, proteinuria mayor o igual a 1g/día y enfermedad sistémica son predictores de resultados obstétricos adversos, incluso en pacientes con función renal normal. Sin embargo, el riesgo de complicaciones en este estadio es igual alto, independientemente de que se presente con hipertensión, enfermedad sistémica o proteinuria (OR, 1.88; 95% CI, 1.27 a 2.79). Continuando con el hecho de que a mayor estadio mayor riesgo de complicaciones, se vio que existe un gran salto entre las tasas de complicaciones del estadio 1 al 2, que a su vez representa una especie de “área gris” en la función renal. El aumento en los riesgos se observó para prematuridad y para empeoramiento de la función renal materna; de todas maneras, en lo que respecta a este último punto, el pasaje de un estadio a otro no fue mandatorio durante la gestación, presentando solo un 20% de las pacientes un cambio de fase, lo que desalienta el hecho de que en los casos de peoría de la función renal el embarazo debe finalizarse, únicamente por esta razón, debiendo tener en cuenta otros aspectos de la salud materna y fetal. Por último, este trabajo no encontró diferencias significativas en cuanto al riesgo de óbito fetal entre la población con ERC y los controles.

7.a. Complicaciones según estadio

La revisión de M.A. Hladunewich et al del año 2016⁵, ya mencionada previamente en este texto, hace referencia a la tasa de complicaciones que se presentan estadio a estadio de la ERC:

7.a.1. Estadios iniciales: aún en esta fase de la ERC las tasas de complicaciones son mayores, incluso con función renal conservada. En el estudio Italiano realizado por Piccoli et al en el año 2012 ²⁵, se observaron mayores tasas de cesárea; recién nacidos de pretérmino entre las 34 y 37 semanas; bajo peso al nacer e internación del recién nacido en UCI.

En contraste con todo lo expresado, un equipo de investigadores en Noruega (estudio HUNT II⁴⁶) que involucró a 3405 mujeres, y un total de

5655 embarazos, determinaron que no existe un mayor riesgo de preeclampsia, bajo peso al nacer o nacimientos de pretérmino en mujeres con un filtrado glomerular mayor a 75ml/min (calculado por la fórmula MDRD), salvo que las pacientes fueran a su vez hipertensas, siendo la hipertensión y la reducción del filtrado glomerular factores de riesgo sinérgicos. Curiosamente la microalbuminuria en el contexto de un filtrado glomerular conservado no aumentó las tasas de complicaciones en el embarazo, pero dado que se trata de un estudio de población general, los datos son limitados.

Dadas estas controversias en la literatura, es fundamental nuevos estudios realizados en pacientes con ERC en estadio 1, sumado a que su incidencia se encuentra en aumento y son necesarias guías de seguimiento y establecimiento de riesgos a los que están expuestas, con el fin de definir políticas de salud⁵. De todas maneras, se debe hacer un seguimiento estricto tanto de la salud materna como fetal.

7.a.2. ERC moderada y severa: en estas pacientes se observa un importante aumento en los malos resultados obstétricos, incluyendo mayores tasas de cesárea (70%), pretérmino menores de 37 semanas (89%), y menores de 34 semanas (44%), pequeño para la edad gestacional: peso menor al 10% del esperado (50%) y menor al 5% del esperado (25%) e ingreso a unidad de cuidados intensivos (70%). A su vez presentan mayores tasas de hipertensión y proteinuria, las cuales incrementan aún más las complicaciones. Cuanto mayor es la caída del filtrado glomerular y de proteinuria, menor es la edad gestacional y el peso al nacer. Mujeres con un filtrado menor a 40ml/min y proteinuria mayor a 1g/día la edad gestacional promedio de nacimiento se ha visto entre las 33.5 +/- 3.5 semanas y un peso de 1864 +/- 806g, en comparación mujeres con filtrado glomerular mayor a 40 ml/min y menos de 1g de proteinuria la edad gestacional de nacimiento es de 36.7 +/- 2.5 semanas y peso de 2519 +/- 670g⁵.

7.a.3. Estadio final de la ERC: en las pacientes que se encuentran en hemodiálisis las tasas de éxito dependen del aclaramiento de urea y otros solutos. En una serie de 28 embarazos en plan de hemodiálisis, con 18 nacidos vivos, se observó una relación negativa, significativamente estadística, entre los valores de urea en plasma y el peso al nacer así como con la edad gestacional al nacer. Incluso, las tasas de nacidos vivos se incrementan con el momento en el cual se inició la diálisis: aquellas mujeres que inician diálisis durante el embarazo, tienen mejores resultados obstétricos (mejor peso al nacer, mayor edad gestacional y menor tasa de abortos) que aquellas que ya se encontraban en diálisis previo a la concepción⁵.

A pesar de que aún no se ha definido el “mejor plan de diálisis”, a lo largo del tiempo han surgido estrategias que han demostrado disminuir las complicaciones materno – perinatales²⁴: en pacientes sin función renal residual se sugiere la realización de al menos 36 horas de diálisis por semana, idealmente todos los días; la pérdida de peso en las sesiones debe ser muy lenta; la hipotensión debe ser evitada; permitir ciertos niveles de hipertensión; administrar anticoagulantes; suplementos multivitamínicos y dietas hiperproteicas deben prescribirse para compensar la pérdida intradialítica de nutrientes.

Los riesgos a los que se encuentra expuesto el binomio durante la diálisis son: exacerbación de la hipertensión, preeclampsia, necesidad de transfusiones, restricción de crecimiento intrauterino y prematuridad⁵. A pesar de que las tasas de complicaciones han ido disminuyendo con las mejoras en los planes de diálisis, los embarazos de estas pacientes continúan siendo un desafío.

7.a.4 Trasplante renal: la tasa de pérdida de embarazo en esta población es muy variable y va desde un 45% a tasas comparables con la población general. A pesar de que en general los embarazos tienden a ser exitosos, se asocian con mayor riesgo de complicaciones: preeclampsia (24 – 36%), parto de pretérmino y bajo peso al nacer. La hipertensión arterial, patología que se asocia muy frecuentemente en estas pacientes, es un factor de riesgo independiente, y aumenta hasta 7 veces el riesgo de preeclampsia sobreagregada, en comparación con la población general⁵.

Creatininemia mayor de 1.5 mg/dL, Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus, son factores de riesgo asociados a peores resultados perinatales en pacientes transplantadas. Por otro lado, el embarazo de por sí aumenta el riesgo de infecciones urinarias, sumado a la inmunosupresión, alteraciones anatómicas del riñón del donante, entre otras, incrementa aun más este riesgo, presentándose en aproximadamente un 14.6% – 46% de los embarazos. Por lo tanto las guías europeas sugieren la realización de urocultivo mensual, en el caso de infección realizar tratamiento por 2 semanas, y posteriormente antibiótico profiláctico hasta finalizado el embarazo^{1,5}.

Con respecto al momento óptimo para concebir, un metaanálisis identificó que a menor tiempo entre el trasplante y la concepción del embarazo mayor es la tasa de nacido vivo y menor de abortos; sin embargo, el riesgo de preeclampsia, diabetes gestacional, cesárea y parto pretérmino es mayor. Las Guías Europeas recomiendan el embarazo 24 meses luego del trasplante; sin embargo las Guías

Americanas de Trasplante, son menos conservadoras y recomiendan concebir hasta al menos un año luego del trasplante, cumpliendo con los siguientes criterios: no rechazo en el año previo; función renal adecuada y estable (creatininemia menor a 1.5mg/dL); sin o mínima proteinuria; no infecciones potencialmente fetotóxicas; no estar recibiendo inmunomoduladores teratogénicos y mantener estable la función renal. Afortunadamente el rechazo del trasplante durante el embarazo es bajo.

En la figura 7 se sintetizan los riesgos a los cuales se encuentra expuesto el binomio materno – fetal, ya que al momento de enfrentarse a una paciente que cursa una ERC, se debe tener en mente cuáles son los riesgos a los cuales está expuesto el embarazo así como los riesgos para la salud materna.

Clinical Feature	Effect on Pregnancy	Effect on Maternal Health
CKD stage	Increase across stages (from stage 1 to stage 5) of preterm delivery, caesarean section, SGA	Increase in risk of kidney function impairment, development of hypertension, and proteinuria
Immunologic diseases	PE risk may be increased at least in some diseases (IgAGN, SLE); differential diagnosis with flares may be difficult	In CKD, maternal deaths are mainly described in SLE nephropathy (immunologic flares)
Diabetes and diabetic nephropathy	Increased risk in malformations, linked to diabetes, proportional to diabetes control	Same as CKD
Baseline hypertension	May be associated with a higher risk of preterm or SGA babies	Risk of kidney function impairment may be increased
Baseline proteinuria	May be associated with a higher risk of preterm or SGA babies	Risk of kidney function impairment and of persistent hypertension may be increased
CKD: chronic kidney disease; IgAGN: IgA nephropathy; SLE: systemic lupus erythematosus; SGA: small for gestational age baby.		

Figura 7: Características clínicas de las pacientes con ERC que afectan tanto su salud como el embarazo. (Tomado de ²⁴: G. B. Piccoli, E. Zakharova, R. Attini, M. Ibarra, A. Orozco, M. Alrukhaimi, et al. Pregnancy in Chronic Kidney Disease: Need for Higher Awareness. A Pragmatic Review Focused on What Could Be Improved in the Different CKD Stages and Phases. J. Clin. Med. 2018, 7, 415; doi:10.3390/jcm7110415)

8. FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN Y PUERPERIO

La ERC no es indicación de cesárea electiva o parto de pretérmino; el momento óptimo y la vía de finalización estará determinada por las condiciones de salud materno y fetal y obstétricas. No hay evidencia sobre cuál es el momento óptimo para finalizar estos embarazos, sin embargo dadas las múltiples complicaciones a los que están expuestos tanto la madre como el feto, se ha recomendado en algunas revisiones la finalización al cumplirse el término¹.

Durante la finalización, es fundamental lograr un adecuado balance hidroelectrolítico, con el fin de disminuir al mínimo los riesgos de una injuria renal aguda. Pacientes con preeclampsia sobreagregada, o ERC severa, una vez se produce el

nacimiento, deben ser ingresadas a centro de cuidados intensivos para estricto seguimiento y control¹.

Posteriormente al nacimiento, la fisiología renal y sistémica tienden a retornar a los parámetros previos al embarazo, por lo cual es muy frecuente observar un incremento transitorio de la creatininemia.

Aquellas pacientes que recibían previo al embarazo fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), pueden iniciarlos inmediatamente, ya que los mismos no se encuentran contraindicados durante la lactancia.

Al alta, se debe realizar una excelente conserjería sobre métodos anticonceptivos, valorar la función renal, controles semanales las primeras 6 semanas, y realizar la conserjería pertinente en caso de planear un nuevo embarazo.

9. CONCLUSIONES

En la actualidad el embarazo es posible en todas las fases de la Enfermedad Renal Crónica, pero su manejo implica un desafío para el equipo médico tratante y los resultados obstétricos no son los mismos que para la población general.

Existe aún mucho por conocer y por mejorar a cerca de los resultados maternos perinatales, así como guías clínicas de seguimiento y manejo de estas pacientes, teniendo en cuenta a su vez que es una patología que ha ido aumentando su prevalencia a lo largo de los años. El control de estas pacientes debe ser multidisciplinario y muy estrecho desde la consulta preconcepcional hasta avanzado el puerperio.

Los médicos clínicos debemos estar atentos al diagnóstico de la ERC, y frente a la sospecha de la misma no dudar en pedir la paraclínica y la valoración pertinente por el equipo de nefrología, teniendo en cuenta que en muchas ocasiones, la paciente embarazada es la primera vez que se enfrenta al sistema de salud.

El diagnóstico de las complicaciones, como es el caso del Síndrome Preeclampsia – Eclampsia, constituye un desafío e implica la puesta en marcha de conductas que pueden terminar generando iatrogenia.

Las pacientes que se encuentran en diálisis deben estar avisadas de la posibilidad de concebir, y tener un embarazo exitoso, teniendo en cuenta que en los últimos años se ha visto que los mejores resultados se han documentado con intensas sesiones de diálisis.

Aún queda mucho por aprender e investigar sobre la propia enfermedad renal y su comportamiento en el embarazo.

La siguiente figura esquematiza todo lo analizado en este escrito, y a su vez plantea cuestionamientos que aún al día de hoy, a pesar de todos los avances que se han logrado en la medicina y en las pacientes con ERC, no hemos podido responder⁴⁷ (Figura 8).

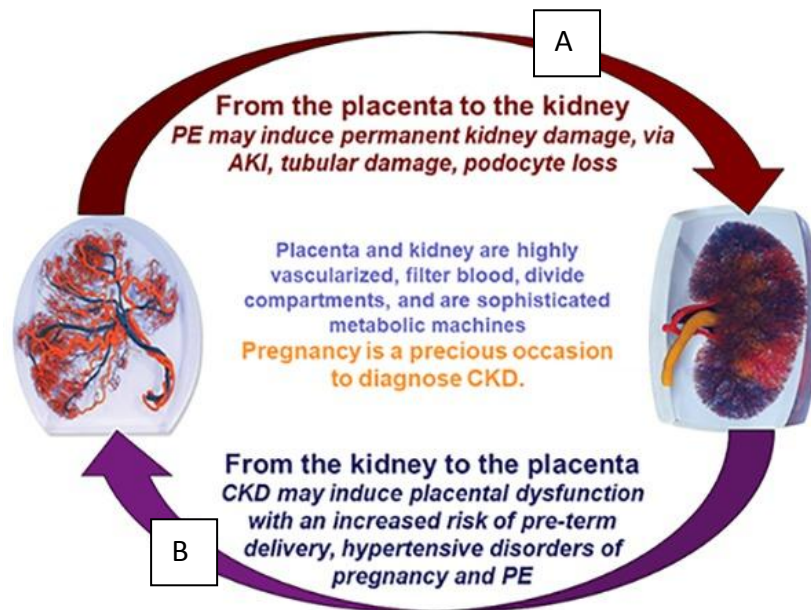


Figura 8: **A:** De la placenta al riñón: la preeclampsia puede originar daño renal permanente, dado que puede ser responsable de Injuria Renal Aguda, daño tubular y pérdida de podocitos. **B:** Del riñón a la placenta: la ERC puede inducir insuficiencia placentaria, aumenta el riesgo de parto pretérmino, patologías hipertensivas y Sd. Preclapsia Eclampsia

10. **BIBLIOGRAFÍA**

- 1 Hall M, Chronic renal disease and antenatal care, Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.10.002>.
- 2 P. Webster, L. Lightstone, D.B. McKay, M.A. Josephson. Pregnancy in Chronic Kidney Disease and Kidney Transplantation. Kidney International (2017) 91, 1047–1056; <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.045>
- 3 M. González, A. Kattah, J. P. Grande, V. Garovic. Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. XX(X): 1-12. Published online Month X, 2018. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.006
- 4 A. Odutayo, M. Hladunewich. Obstetric Nephrology: Renal Hemodynamic and Metabolic Physiology in Normal Pregnancy. Clin J Am Soc Nephrol 7: 2073-2080. Dic 2012. Disponible en: doi: 10.2215/CJN.00470112
- 5 M. A. Hladunewich, N. Melamad, K. Bramham. Pregnancy across the spectrum of chronic kidney disease. Kidney International. 2016. 89, 995-1007. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.05>
- 6 Kattah, A., Milic, N., White, W., & Garovic, V. (2017). Spot urine protein measurements in normotensive pregnancies, pregnancies with isolated proteinuria and preeclampsia. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 313(4), R418–R424. doi:10.1152/ajpregu.00508.2016
- 7 Roberts M, Lindheimer MD, Davison JM. Altered glomerular permselectivity to neutral dextrans and heteroporous membrane modeling in human pregnancy. Am J Physiol 1996; 270(2 Pt 2):F338 – 43.
- 8 J. K. Phillips, C. A. McBride, S. A. Hale, R. J. Solomon, G. J. Badger, I. M. Bernstein. Examination of Prepregnancy and Pregnancy Urinary Protein Levels in Healthy Nulliparous Women. Reprod Sci 2017. 24 (3) 407 – 412. Doi: 10.1177/1933719116657198
- 9 Lindheimer, M. D., & Kanter, D. (2010). Interpreting Abnormal Proteinuria in Pregnancy. Obstetrics & Gynecology, 115(2, Part 1), 365-375. 2010. doi: 10.1097/aog.0b013e3181cb9644
- 10 Palmer, B.F. & Clegg, D.J. Rev Endocr Metab Disord (2017) 18: 117. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9385-9>
- 11 Wiles, K. S., Nelson-Piercy, C., & Bramham, K. (2018). Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. Nature Reviews Nephrology. doi:10.1038/nrneph.2017.187

- 12 Ioannidis, J. P., Katsifis, G. E., Tzioufas, A. G. & Moutsopoulos, H. M. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 29, 2129–2135 (2002).
- 13 C. Leroy, J. Rigot, M. Leroy, C. Decanter, K. Le Mapihan, A.S Parent, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:136. DOI 10.1186/s13023-015-0332-8
- 14 Ostensen, M., Lockshin, M., Doria, A., Valesini, G., Meroni, P., Gordon, C., ... Tincani, A. (2008). Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology*, 47(Supplement 3), iii28–iii31. doi:10.1093/rheumatology/ken168
- 15 Bitencourt, N., & Bermas, B. L. (2018). Pharmacological Approach to Managing Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus During Conception, Pregnancy and Breastfeeding. *Pediatric Drugs*. doi:10.1007/s40272-018-0312-2
- 16 Kainz A, Harabacz I, Cowrick IS, Gadgil SD, Hagiwara D. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation*. 2000;70(12):1718–21.
- 17 L. A. Magee, P. vonDadelszen, D. Phil, E. Rey, S. Ross, E. Asztalos, et al. Less – Tight versus Tight control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl Med* 2015; 372:407–417. DOI: 10.1056/NEJMoa1404595
- 18 KDIGO: clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 405–14. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Blood-Pressure-Guideline-English.pdf>
- 19 Hall M, Lightstone L, Nelson-Piercy C, Wiles K, Myers J, Kenny L, et al. Consensus statements 2017. In: Bramham K, Hall M, Nelson-Piercy C, editors. *Renal disease in pregnancy*. Second ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2018. p. 221.
- 20 B. T. Bateman, E. Patorno, R.J. Desai, E.W. Seely, H. Mogun, S. Z. Dejene, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Congenital Malformations. *Obst and Gyn.* 2017. 129(1): 174–184. 10.1097/AOG.0000000000001775
- 21 Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. 2010 (updated 2017). NICE. Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107/chapter/1-Guidance#management-of-pregnancy-with-chronic-hypertension>
- 22 McMullin, M. F., White, R., Lappin, T., Reeves, J. & MacKenzie, G. Haemoglobin during pregnancy: relationship to erythropoietin and haematinic status. *Eur. J. Haematol.* 71, 44–50 (2003)

- 23 Harel, Z., McArthur, E., Hladunewich, M., Dirk, J. S., Wald, R., Garg, A. X., & Ray, J. G. (2019). *Serum Creatinine Levels Before, During, and After Pregnancy*. *JAMA*, 321(2), 205.doi:10.1001/jama.2018.17948
- 24 G. B. Piccoli, E. Zakharova, R. Attini, M. Ibarra, A. Orozco, M. Alrukhaimi, et al. Pregnancy in Chronic Kidney Disease: Need for Higher Awareness. A Pragmatic Review Focused on What Could Be Improved in the Different CKD Stages and Phases. *J. Clin. Med.* 2018, 7, 415; doi:10.3390/jcm7110415
- 25 G. B. Piccoli, F. Fassio, R. Attini, et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(suppl 3):iii111–iii118.
- 26 Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med*. 1996;335:226–232.
- 27 Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:2011–2022.
- 28 Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:753–762.
- 29 A. K. Shahir, N. Briggs, J. Katsoulis, C. Levidiotis. An observational outcomes study from 1966–2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialysed women using data from the ANZDATA Registry. *Nephrology APSN*. 2013. Vol 18, capítulo 4: 276-284. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/nep.12044>
- 30 M.A. Brown, L.A. Magee, L.C. Kenny, S.A. Karumanchi, F.P. McCarthy, S. Saito. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension*. 2018. 72(1), 24–43. doi:10.1161/hypertensionaha.117.10803
- 31 S. Roberge, K. Nicolaides, S. Demers, J. Hyett, N. Chaillet, E. Bujold. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Feb;216(2):110-120.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
- 32 S. Roberge, E. Bujold, K. H. Nicolaides. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018. Issue 3: 287-293.e1 <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.561>
- 33 D. L. Rolnik, D. Wright, L. C. Poon, N. O’Gorman, A. Syngelaki, C. de Paco Matallana et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377:613-622. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704559>

34 W. Khaing, SA. Vallibhakara, V. Tantrakul, O. Vallibhakara, S. Rattanasiri, M. McEvoy. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017 Oct 18;9(10). pii: E1141. doi: 10.3390/nu9101141

35 WHO recommendation: Calcium supplementation during pregnancy for the prevention of pre – eclampsia and its complications. Geneva: World Health Organization; 2018.

36 <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/background>

37 D. L. Rolnik, D. Wright, L. C. Poon, A. Syngelaki, N. O’Gorman, C. de Paco Matallana, K.H. Nicolaides. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. 2017. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 50(4), 492–495. doi:10.1002/uog.18816

38 Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O’Gorman N, Delgado JL, et al. A Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound ObstetGynecol* 2018; 52: 186-195.

39 Litwinska M, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19-24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52: 365-372.

40 Panaitescu A, Ciobanu A, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for preeclampsia at 35–37 weeks’ gestation. *Ultrasound ObstetGynecol* 2018; 52: 501-506.

41 M. López, T. Cobo, M. Palacio, A. Goncé. Protocolo: Infección Vías Urinarias y Gestación. Servei de Medicina MAternofetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia y Neonatologia, Hospital Clinic de Barcelona. 2017.
<https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/infecciones-urinarias-y-gestacion.html>

42 Hladunewich, M. A. (2017). *Chronic Kidney Disease and Pregnancy. Seminars in Nephrology*, 37(4), 337–346. doi:10.1016/j.semnephrol.2017.05.005

43 Hypertension in Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. 2013. Vol 122, N 5.

44 K. Bramham, P.T. Seed, L. Lightstone, C. Nelson-Piercy, C. Gill, P. Webster et al. Diagnostic and predictive biomarkers for pre-eclampsia in patients with established hypertension and chronic kidney disease. 2016. *Kidney International*, 89(4), 874-885. Doi: 10.1016/j.kint.2015.10.012

45 Blom, K., Odutayo, A., Bramham, K., & Hladunewich, M. A. (2017). Pregnancy and Glomerular Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(11), 1862–1872. doi:10.2215/cjn.00130117

46 Munkhaugen J, Lydersen S, Romundstad PR, et al. Kidney function and future risk for adverse pregnancy outcomes: a population-based study from HUNT II. Norway. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:3744–3750.

47 What we know and do not know about women and kidney diseases; Questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day. *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(7):e7315. doi: 10.1590/1414-431x20177315. Epub 2018 May 17.