

ENFERMEDAD RENAL EN LA MUJER EMBARAZADA

Jorge Rico Fontalvo^a; Rodrigo Daza Arnedo^a; Maria Cardona Blanco ^a; María Monterrosa Robles^b; Nehomar Pájaro Galvis^c

- a. Médico Internista- Nefrólogo, Miembro de la Asociación Colombiana de Nefrología.
- b. Médico, Nuevo Hospital Bocagrande.
- c. Residente de tercer año, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Sinú seccional Cartagena.

INTRODUCCION

La gran mayoría de causas de morbi-mortalidad obstétrica son prevenibles. Quizás todos los médicos han tenido contacto con la patología de la paciente obstétrica y conocen las implicaciones que presentan este tipo de pacientes cuando se encuentran en una condición crítica.

La paciente obstétrica con enfermedad renal, puede presentarse al médico en diversos contextos, todos ellos con unas características particulares que deben ser identificadas tempranamente. La mejor forma de aproximarse a estas pacientes será entonces, tener un esquema mental organizado que permita agruparlas de acuerdo a sus características y ofrecerles la mejor alternativa terapéutica.

En este capítulo dividiremos estas pacientes en 2 grandes grupos: La lesión renal aguda y la enfermedad renal crónica en el embarazo.

LESIÓN RENAL AGUDA EN EMBARAZO

La Lesión Renal Aguda (LRA) relacionada con el embarazo hace referencia al deterioro abrupto de la función renal que ocurre durante la gestación o el puerperio, que resulta en la retención de urea y otros productos de desecho nitrogenados, alteración del volumen extracelular y electrolitos. Aunque la mayoría de las causas son leves debido a causas prerrenales secundarias a depleción de volumen intravascular, otros casos como abortos sépticos o microangiopatías trombóticas (MAT) pueden ser potencialmente mortales y requieren diálisis urgente (1,2). La LRA en la mujer embarazada se asocia con resultados maternos y fetales adversos, incluyendo progresión a enfermedad renal en etapa avanzada, aumento de la mortalidad materna, así como en mayor incidencia de prematuridad y muerte perinatal (1).

Los criterios actuales para el diagnóstico y la estadificación de LRA incluyen: Aumento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl en 48 horas, aumento de la creatinina sérica > 1.5 veces el valor basal en los últimos 7 días y diuresis menor de 0.5 ml/kg/hora durante 6 horas, aunque

se aclara que no es perfecta en la población de mujeres embarazadas, debido a que en el período gestacional, el aumento del flujo sanguíneo renal conduce a hiperfiltración glomerular acompañada de un nivel más bajo de creatinina sérica (3,4).

Epidemiología

La LRA es considerada una complicación rara pero grave durante el embarazo, con una incidencia que ha disminuido de 1/3000 a 1/20000 en países desarrollados, lo que se atribuye a una mejor atención prenatal y a la disminución del aborto séptico (5). No obstante, estas estadísticas varían según la población estudiada. Datos recientes de Canadá, muestran una incidencia creciente de LRA relacionada con el embarazo, de 1,66 por 10.000 pacientes en la era 2003-2004, a 2,68 por cada 10.000 pacientes durante 2009-2010. Mientras estas tasas de incidencia siguen siendo bastante bajas, la tendencia es preocupante. Esto podría deberse a varios factores, que incluyen el mayor uso de la tecnología de reproducción asistida que permite a las mujeres quedar embarazada a edades más avanzadas, y una incidencia creciente de hipertensión arterial, trastornos del embarazo y aumento de la obesidad (6).

La evidencia del efecto a largo plazo de la LRA en la mujer embarazada con el desarrollo futuro de Enfermedad Renal Crónica (ERC) es limitada. Sin embargo, hay un número creciente de estudios dirigidos a describir la relación entre la LRA, los trastornos hipertensivos del embarazo, el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y ERC (7).

El eficaz manejo de la enfermedad renal en el embarazo o puerperio exige una comprensión clara de la etiología, conocimiento del antecedente de Enfermedad Renal, y la implementación de un tratamiento específico, junto con cuidados generales de apoyo y terapia de reemplazo renal en caso de ser necesario (8).

Cambios Renales Fisiológicos en el embarazo

En el embarazo ocurren un sin número de cambios dinámicos y adaptaciones renales que tienen como protagonista el riñón, y que contribuyen a modificaciones anatomofisiológicas de la mujer embarazada y el feto (4). Estos cambios fisiológicos se resumen en la **Figura 1**.

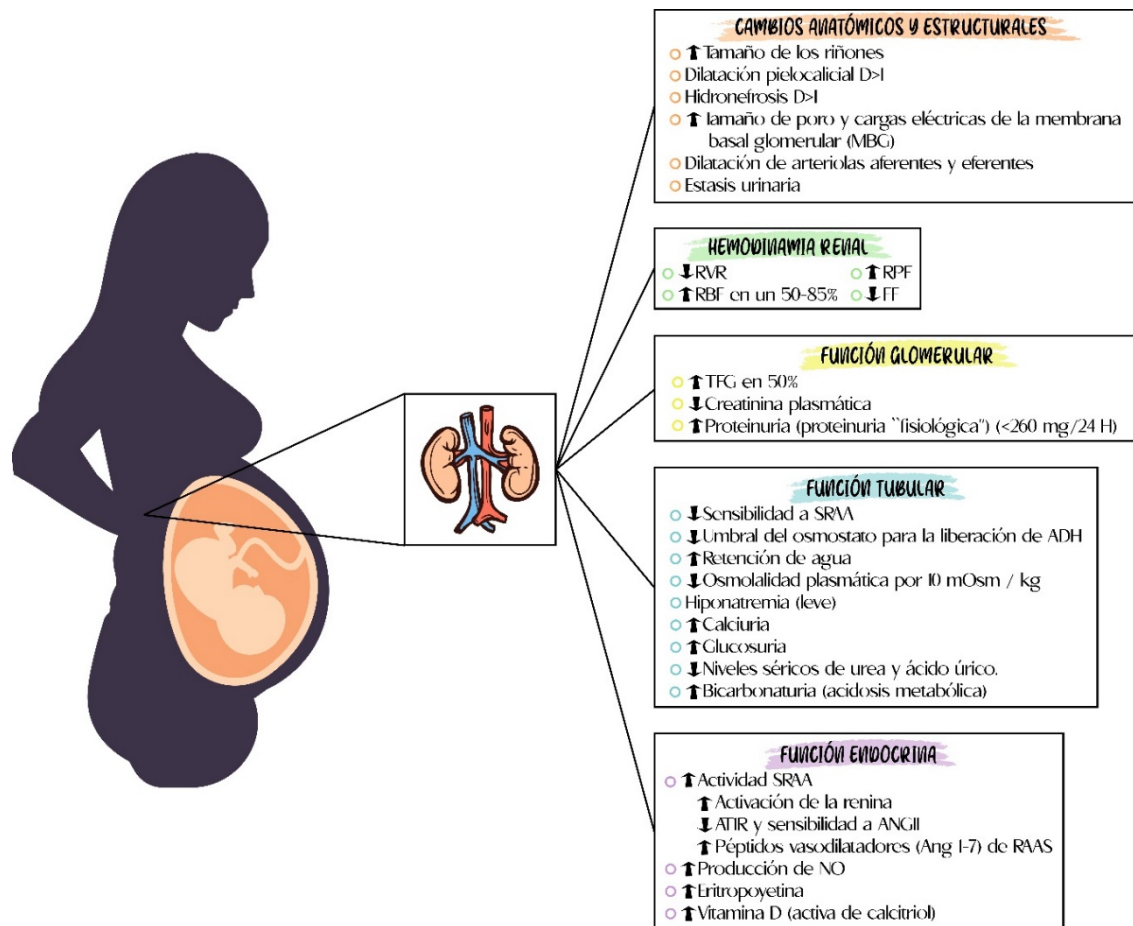


Figura 1. Cambios fisiológicos renales durante embarazo. D>I: Derecho mayor a izquierdo; RVR: Resistencia vascular renal; RBF: Flujo sanguíneo renal; RPF: Flujo plasmático renal; FF: Fracción de filtración.

Durante el embarazo ocurren cambios inmunológicos y hemodinámicos significativos, que generalmente son adaptativos y tolerados dependiendo de la fase y etapas gestacional. Los principales cambios hemodinámicos del embarazo incluyen el aumento del volumen de plasmático, disminución de la resistencia vascular sistémica y aumento del ritmo cardíaco (6). Hay un aumento de los niveles sistémicos de vasodilatadores, como el óxido nítrico y la relaxina (un péptido producido por el cuerpo lúteo, que contribuye a un aumento del flujo sanguíneo), TFG (tasa de filtración glomerular) y depuración de solutos. La TFG aumenta aproximadamente un 50% y el flujo sanguíneo renal un 80%, lo que ocasiona una reducción fisiológica de la creatinina sérica en el contexto de hiperfiltración (6). La creatinina sérica normal durante el embarazo está en el rango de 0,4 a 0,6 mg / dL (**Tabla 1**).

EFFECTOS DE LOS CAMBIOS FISIOLÓGICOS GESTACIONALES SOBRE LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO
Un aumento en el aclaramiento conduce a una disminución fisiológica de la creatinina y nitrógeno ureico
El nivel promedio de creatinina durante el embarazo es de 0,4 a 0,6 mg / dL y el nivel de nitrógeno ureico en sangre disminuye aproximadamente de 8 a 10 mg / dL.
Se observa un aumento en la excreción de proteínas a 180 a 250 mg cada 24 horas en el tercer trimestre debido a un aumento en la carga filtrada
La excreción normal de proteínas durante el embarazo es menos de 260 mg cada 24 horas
Las mujeres con proteinuria preexistente pueden mostrar una excreción de proteínas exagerada en el segundo y tercer trimestre

Tabla 1. Efectos de los cambios fisiológicos gestacionales sobre los parámetros de laboratorio.

La combinación de relajación de la musculatura lisa ureteral debido a la progesterona y a la compresión mecánica por parte del útero agrandado pueden causar hidronefrosis y retención de orina en el sistema colector durante el embarazo. El agua corporal total aumenta de 6 a 8 L, de los cuales 4 a 6 L son extracelulares y representan el edema durante el embarazo. Esta expansión de volumen depende de la activación del sistema renina- angiotensina- aldosterona- (1). La excreción de proteínas en orina de 24 horas aumenta durante el transcurso del embarazo normal, de 60 a 90 mg / día a 180 a 250 mg. Anatómicamente no podemos dejar atrás la importancia del epitelio tubular renal ya que es muy sensible a hipoxia y factores procoagulantes que conducen a necrosis tubular y necrosis cortical renal. Las causas de daño tubular incluyen hipovolemia por hiperemesis gravídica, hemorragia posparto, y abolición de la hiperfiltración en la preeclampsia debido a endoteliosis glomerular y oclusión de la vasculatura renal por detritos amnióticos (1).



Figura 2. Cambios fisiológicos durante el embarazo.

FACTORES DE RIESGO

En la actualidad se describe como factores de riesgo para LRA en las pacientes obstétricas: los trastornos hipertensivos del embarazo, hemorragia ante parto y post parto, hígado graso agudo, hemólisis, síndrome de enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas (HELLP), sepsis puerperal, coagulopatía intravascular diseminada, conmoción, trauma, cirugía anterior reciente, exposición a fármacos nefrotóxicos o agentes de radiocontraste, diabetes mellitus, comorbilidades preexistentes y anemia (9,10). Además, algunos estudios nos indican que la edad materna avanzada no constituye un factor de riesgo significativo para la LRA relacionada con el embarazo.

Existen varias fracciones atribuibles a la población (FAP) de factores de riesgo que contribuyen a desarrollar LRA durante el embarazo; el perfil de riesgo de LRA en la mujer embarazada se presenta en la **Tabla 2**.

VARIABLES	FRECUENCIA (%)	ODDS RATIO(95%CI)	PAF (%)
EDAD			
<35	79,2	1,04 (0,87-1,25)	
≥35	20,8	3,20 (2,38-4,29)	ref
ENTORNO CLÍNICO			
ERC	3	3,20 (2,38-4,29)	6,19
DIABETES MELLITUS	9,7	0,79 (0,60-1,04)	-2,07
FALLA CARDÍACA	21	2,46 (1,70-3,55)	2,97
HIPERTENSIÓN	5,3	1,61 (1,24-2,09)	3,13
INFECCIÓN PULMONAR	2,2	2,66 (1,87-3,77)	3,52
LES	1,4	1,39 (0,84-2,29)	0,54
MAT	0,3	2,67 (0,97-7,33)	0,5
SEPSIS	0,4	3,66 (1,74-7,69)	1,05
SHOCK	0,9	6,19 (3,83-9,99)	4,46
PIH	15,9	2,68 (2,26-3,19)	2,12
FALLA HEPÁTICA AGUDA	0,5	32,18 (18,37-56,35)	13,49
HIPERLIPIDEMIA	7,3	1,15 (0,86-1,55)	1,08

Tabla 2. Factores de riesgo de Lesión renal aguda en la mujer embarazada. PAF: Fracciones atribuibles a la población, IC: Intervalo de confianza, ERC: enfermedad renal crónica, LES: Lupus eritematoso sistémico, MAT: microangiopatía trombótica, PIH: síndrome de hipertensión inducida por el embarazo.

LESIÓN RENAL AGUDA EN SITUACIONES ESPECÍFICAS

Nefritis lúpica

Las mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES), especialmente nefritis lúpica, durante el embarazo son de alto riesgo y requieren planificación y cuidado previo a la concepción. Durante el embarazo, la activación del lupus se encuentra relacionado con una mayor incidencia de efectos adversos maternos y fetales, incluidos los abortos espontáneos, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y parto prematuro. Por todo lo anterior, debe evitarse la concepción durante al menos 6 meses a partir de una crisis lúpica y en al menos 9 meses desde una crisis previa de nefritis lúpica (9). Una crisis de nefritis lúpica durante el embarazo puede ser difícil de diferenciar de la preeclampsia debido a

características comunes como empeoramiento de la hipertensión, proteinuria, trombocitopenia y deterioro de la función renal. Sin embargo, la caída del complemento sérico (C3 y C4) y el aumento de los niveles de anticuerpos anti-ADN de doble cadena son útiles para el diagnóstico.

Microangiopatías trombóticas

Entre las microangiopatías trombóticas renales se encuentran los trastornos como Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) y el Síndrome Hemolítico Urémico (SHU). Entre sus características en común se pueden evidenciar la oclusión diseminada de arteriolas y capilares con fibrina y posiblemente plaquetas aglutinadas que resultan en la destrucción mecánica de glóbulos rojos y disminución del recuento de plaquetas. (11) Durante el embarazo estas condiciones mencionadas anteriormente son escasas y se asocian con alta morbilidad materno-fetal.

El embarazo per se es un estado procoagulante, y es un desencadenante de PTT, especialmente en el entorno de la deficiencia de ADAMTS-13. La mayoría de casos de PTT se presentan debido a deficiencia de ADAMTS-13, una von Willebrand proteasa que fragmenta el factor, y ocurre principalmente en el segundo y tercer trimestre de los embarazos. (11)

Hígado graso agudo en embarazo

El Hígado graso agudo (HGA) es una condición muy poco común (1: 20 000 embarazos) pero potencialmente constituye una emergencia obstétrica fatal, con una mortalidad materna y neonatal de 2% y 10%, respectivamente (11). Mutaciones en la enzima 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga materna y fetal da como resultado la acumulación de ácidos grasos de cadena larga, lo que causa hepatotoxicidad en la madre. La lesión renal aguda en la mujer embarazada asociada con HGA es común y ocurre con gravedad entre el 50% al 75% de los pacientes con HGA (11).

Preeclampsia/ HELLP

Del 30% al 40% de la reducción del flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular se encuentra asociada a preeclampsia en comparación con un embarazo normal, Emb-LRA es una manifestación poco común (1%), a menos que la preeclampsia sea grave o esté asociada con HELLP. El síndrome HELLP, asociado con Emb-LRA en el 7% al 36% de los casos, se clasifica como un continuo de preeclampsia / eclampsia, aunque el 20% de casos no tienen antecedentes de hipertensión arterial o proteinuria (11).

Diagnóstico

Para llegar a un diagnóstico oportuno de LRA en la mujer embarazada se debe realizar una historia clínica completa, incluir pruebas de laboratorios complementario que nos orienten tanto al diagnóstico y sus posible/es etiologías, incluyendo enfermedades sistémicas. En figura 3 se describen un resumen de los pasos que se deben realizar para el enfoque inicial de la paciente embarazada con LRA.

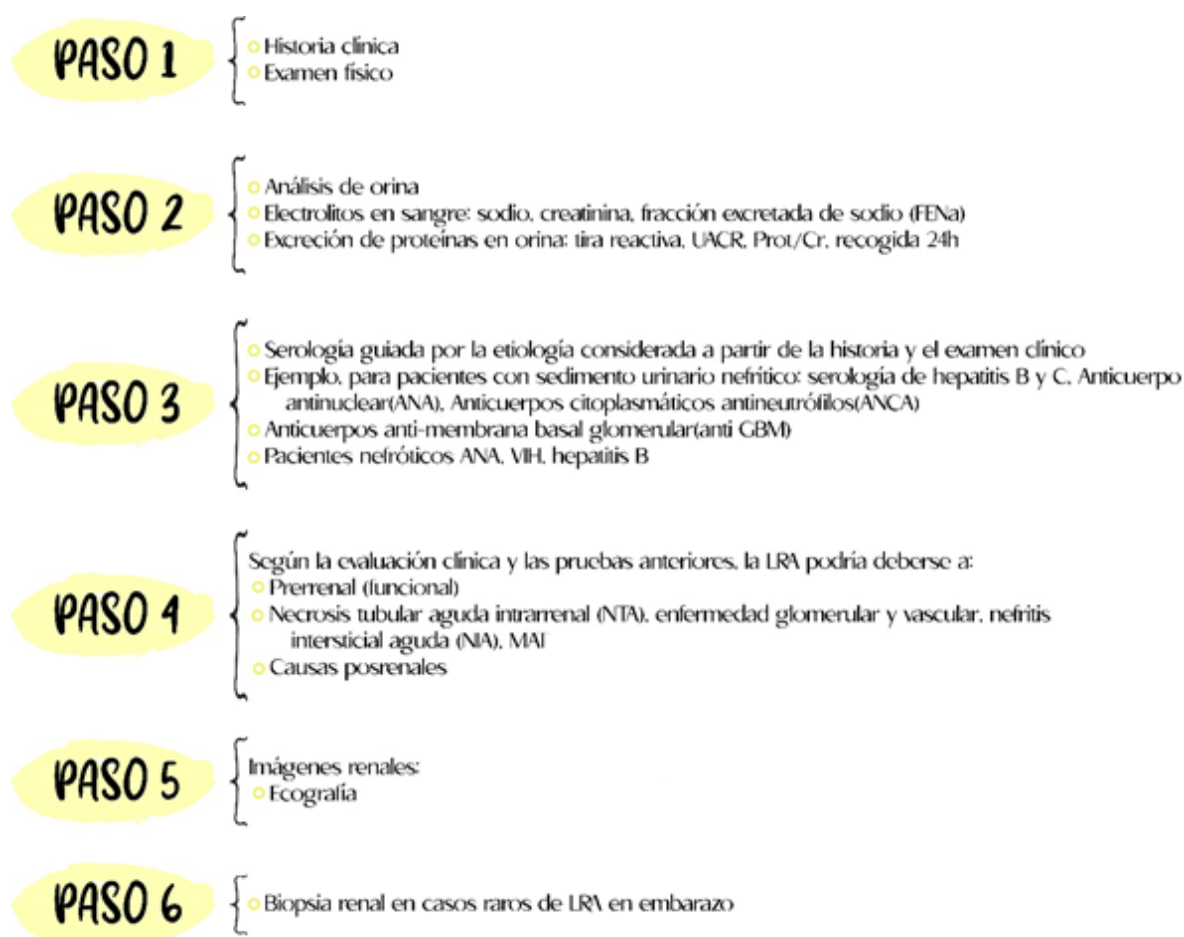


Figura 3. Pasos para el enfoque de la mujer embarazada con LRA.

En la población general, los criterios RIFLE y AKIN se usan comúnmente para definir y clasificar la LRA, pero no están bien validados en el embarazo (12). Lo anterior, debido a

que el embarazo conlleva múltiples cambios, algunos ampliamente conocidos, como lo es el aumento de volumen plasmático y masa eritrocitaria, con aumento mayor del primero ocasionando la conocida anemia relativa o diluciones del embarazo. Otros cambios son de tipo anatómico tales como el agrandamiento del riñón y pelvis, junto con la dilatación del uréter produciendo una obstrucción relativa asociado a estasis o reflujo, lo que explica la alta incidencia de hidronefrosis (de predominio derecho) en ecografía renal en embarazadas, siendo una herramienta importante para descartar la obstrucción como causa. El tamaño renal es una medida adicional útil ya que los riñones pequeños bilaterales pueden indicar una ERC subyacente (12). Otro cambio significativo es el hemodinámico consiste en el aumento de volumen plasmático y gasto cardíaco, que predisponen al aumento de flujo plasmático renal ocasionando un estado de hiperfiltración, dando como resultado un aumento de 40% al 50% en la tasa de filtración glomerular, lo que se traduce en que la creatinina sérica que se encuentra dentro del rango normal para la población general podría reflejar un compromiso significativo de la función renal en una mujer embarazada (12). Hay que tener en cuenta: si bien la oliguria como se describen los criterios AKI pueden indicar el desarrollo de LRA, existen determinadas condiciones del embarazo, donde esta es una respuesta renal compensatoria a la depleción de volumen intravascular tal como ocurre en la pre-eclampsia y en otras circunstancias como el dolor (13). No obstante, la anuria no puede ser considerada nunca como normal y debe ser tratada como una emergencia (13). En la **Figura 4** se pueden observar los criterios diagnósticos de AKI aplicable para población general, sin embargo, diversos estudios demostraron que la mayoría de los casos de LRA relacionado con el embarazo pertenecen a la categoría de estadio 1 de AKIN y que una categoría RIFLE más alta se asoció con peores resultados.

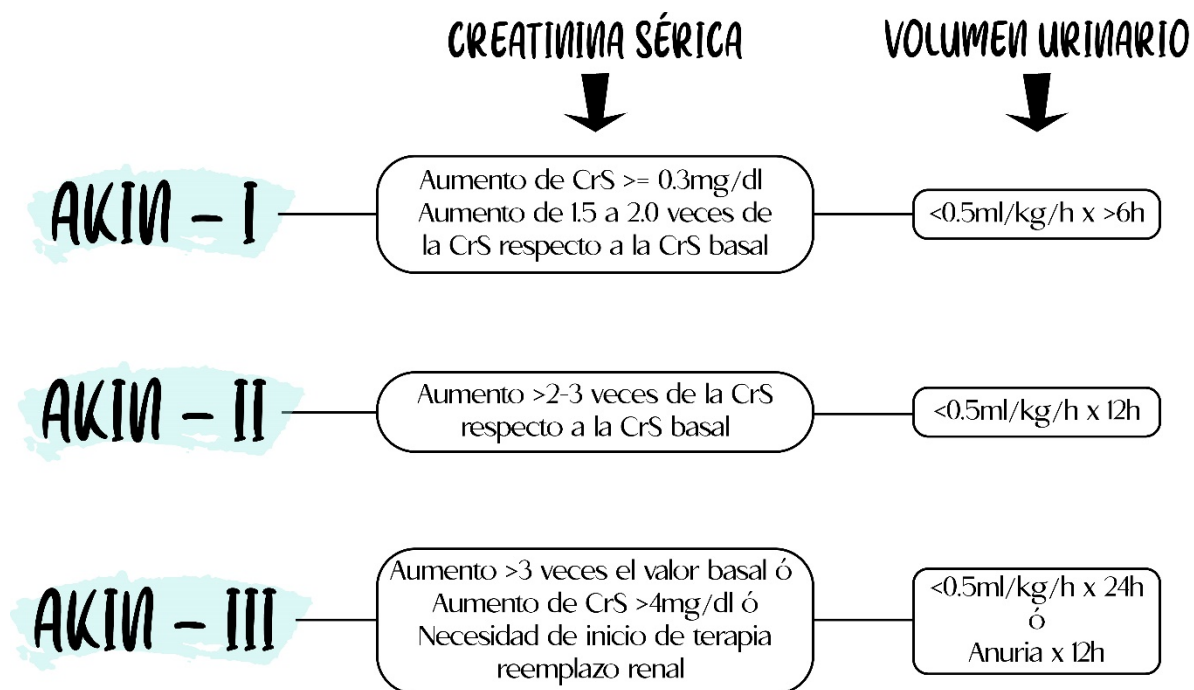


Figura 4. Clasificación de AKIN para Lesión Renal Aguda

El uso de la TFG como marcador de la función renal tiene ventajas sobre la creatinina sérica, ya que la TFG puede disminuir incluso cuando la creatinina sérica es normal (14). El cálculo de la TFG no es exacto durante el embarazo. Smith y col (15) compararon la fórmula del estudio MDRD con el aclaramiento de inulina y creatinina mediante recolección de orina de 24 horas y Alper et al (16) compararon la ecuación MDRD con la ecuación de Cockcroft-Gault y el aclaramiento de creatinina por recolección de orina de 24 h, en mujeres con preeclampsia. Ambos estudios concluyeron que las fórmulas MDRD y Cockcroft-Gault eran inexactas para medir la TFG, ya que la fórmula MDRD subestima y la fórmula de Cockcroft-Gault sobreestima la TFG durante el embarazo. El aclaramiento de creatinina mediante recolección de orina de 24 h sigue siendo el método estándar de oro para estimar la TFG en el embarazo (14).

Biomarcadores de LRA temprana en embarazo

Yuping et al demostraron que el NGAL y KIM-1 son biomarcadores de lesión tubular renal aguda, que podrían ser útiles durante el embarazo y que a su vez podrían permitir evaluar la recuperación funcional del riñón post-parto (17).

Respecto a la Cistatina C, se publicó un metanálisis donde se revisaron 27 estudios observacionales, con un total de 2320 mujeres embarazadas, evidenciando que los niveles de Cistatina C eran mayores en mujeres preeclámplicas, con una sensibilidad de 85% y especificidad de 84%, siendo útil como biomarcador de detección de preeclampsia durante el 3er trimestre del embarazo (18). Kreepala et al. investigaron los efectos de la proteinuria aislada sobre la TFG basada en Cistatina C en el tercer trimestre del embarazo, encontrando que el nivel de creatinina tiene una sensibilidad inadecuada para estimar la TFG en mujeres embarazadas, y que, además, existe una disminución significativa en la TFG en presencia de proteinuria, lo que propone a la Cistatina C como un marcador temprano de LRA en la mujer embarazada (19). Por otra parte, Tyagi et al. Estudiaron la utilidad de TIMP-2 y IGFBP7, concluyendo que a pesar de que estos biomarcadores predicen con éxito la lesión renal aguda temprana en población general, no son aplicables a las pacientes obstétricas (9).

Por tanto, es de vital importancia realizar un diagnóstico temprano de la lesión renal aguda asociada al embarazo, pues se considera como una complicación grave relacionada como una causa importante de morbi-mortalidad materno-fetal y prolongación de estancia hospitalaria y lo que esto conlleva. Es necesario validar tanto de los criterios de AKIN como de los biomarcadores ya existentes en las pacientes embarazadas.

Tratamiento

Cuando nos enfrentamos a una LRA en la embarazada, es importante recordar que estamos tratando dos vidas: materna y fetal, por lo que el nivel de complejidad de dicha atención se vuelve un desafío doble. El manejo exitoso de este cuadro requiere un enfoque multidisciplinario entre nefrólogos, obstetras, internistas e intensivistas entre otros miembros del equipo (12).

Dentro de las medidas generales para tratar la LRA en la mujer embarazada se incluye: prevención de lesiones adicionales, reanimación con volumen, terapia farmacológica e inicio de terapia de reemplazo renal (TRR) de manera oportuna (6).

Medidas generales

Una vez establecido el diagnóstico de Emb-LRA, se debe realizar una búsqueda exhaustiva de la posible etiología, descartar la presencia de procesos infecciosos e indagar la administración de agentes nefrotóxicos y sus respectivas dosis, en especial Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antibióticos aminoglucósidos y medios de contraste (12). Fármacos como el sulfato de magnesio, ampliamente usado piedra angular en la prevención de convulsiones en pacientes con preeclampsia, es excretado por vía renal, presentando alto riesgo de toxicidad e hipermagnesemia en pacientes con lesión renal aguda (10).

Balance hidroelectrolítico

La reposición del volumen intravascular es crucial, teniendo como objetivo principal restaurar y mantener la perfusión renal, limitando en lo posible un daño mayor (12). Determinar la causa de la posible hipovolemia, permitirá definir el tipo de soluciones a utilizar. Los Cristaloides son los de elección para la mayoría de pacientes, no obstante, será necesario reponer hemoderivados en las pacientes que lo requieran (13).

Cabe resaltar que esta estrategia se debe llevarse a cabo bajo estricta monitorización del balance hídrico, con el fin de evitar el daño ocasionado por sobrecarga de volumen, como el desarrollo de edema pulmonar (6). La adecuada corrección de volumen, reestablece la circulación uteroplacentaria adecuada y asegura el bienestar fetal (13).

Las complicaciones de la LRA en la mujer embarazada se tratan de forma similar a pacientes no embarazadas: la hiperpotasemia se trata de forma segura con insulina e infusión de glucosa (13), no obstante, también pueden usarse resinas de intercambio catiónico (17). La acidosis metabólica se corregirá tratando la causa específica de la lesión renal, pero también pueden utilizarse soluciones alcalinas (14). En la sobrecarga de volumen, los diuréticos de Asa son seguros, y en caso de anemia de origen renal, se debe transfundir en caso de que se encuentre indicado, y los agentes estimulantes de la eritropoyetina pueden utilizarse, sin embargo, requerirán dosis más altas comparadas a con pacientes no embarazadas (13).

Terapia farmacológica

La presión arterial debe ser una variable a controlar en todas las mujeres embarazadas y aún más, en las que cursan con LRA, pudiéndose así minimizar la progresión de un daño renal mayor (13). Muchos de los fármacos antihipertensivos usados comúnmente están contraindicados en el embarazo debido a su efecto teratógeno, como es el caso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y Antagonistas de receptores de angiotensina 2 (ARA 2) (6). Es por esto, que los medicamentos de primera línea son: alfa-metildopa y labetalol (21).

En cuanto a la utilización de diuréticos de Asa en el tratamiento de la LRA, su uso es común a nivel mundial con el fin de convertir la LRA oligúrica en no oligúrica, no obstante, hasta el momento no existe evidencia que demuestre beneficio sobre el pronóstico renal con el uso de diuréticos (22). A pesar de esto, el uso temprano de la terapia diurética rara vez es perjudicial y podría ayudar en el manejo de la sobrecarga hídrica en pacientes seleccionadas (12).

Terapia de reemplazo renal

La incidencia general de mujeres embarazadas en terapia de reemplazo renal sigue siendo baja. Datos sugieren una cifra menor al 1% de la población (23). La incidencia promedio de TRR en mujeres embarazadas en países desarrollados se mantiene <1 por 20.000 (24).

Una revisión sistemática reciente y un meta-análisis de estudios publicados entre 2000 y 2008, evaluaron a 543 pacientes embarazadas en TRR, mostrando una mortalidad materna perinatal muy baja (0,4%), y una tendencia hacia mejores resultados con una mayor frecuencia y duración de las sesiones de hemodiálisis (6).

El objetivo de las TRR es disminuir los efectos adversos de la uremia en la paciente y el feto (polihidramnios, retraso en crecimiento, parto pretérmino). Las indicaciones principales para inicio de TRR en LRA asociada al embarazo son similares a la población no embarazada, y se resumen en la **Tabla 3**.

LAS INDICACIONES PARA INICIAR LA TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL EN LAS LESIONES RENALES AGUDAS RELACIONADAS CON EL EMBARAZO SON SIMILARES A LAS DE LA POBLACIÓN NO EMBARAZADA
Acidosis
Uremia
Alteración de electrolitos, como hiperpotasemia, hipermagnesemia e hipercalcemia que son refractarios al tratamiento médico
Sobrecarga de fluido
Intoxicaciones

Tabla 3. Indicaciones de Terapia de Reemplazo Renal. Adaptado de Anjali Acharya et al.

Tanto hemodiálisis como diálisis peritoneal (DP) se han descrito en mujeres embarazadas (6), sin embargo, la incidencia de trastornos fetales, como “pequeño para la edad gestacional” o bajo peso al nacer, es mayor en las mujeres que reciben DP (6). La selección de la modalidad de TRR dependerá de las condiciones clínicas de la paciente; es así como las terapias de reemplazo renal continuas (TRRC) se consideran de elección en las mujeres críticamente enfermas, debido a sus beneficios teóricos de menores cambios hemodinámicos y de volumen. Por otro lado, también existen otras modalidades como la Hemodiálisis convencional (HC) y las terapias de soporte renal prolongadas intermitentes, que también pueden ser utilizadas en las mujeres embarazadas. Estas últimas modalidades han venido ocupando un lugar importante en el manejo de estas pacientes, debido al beneficio de poder utilizarse sin administración de Heparina, evitando así complicaciones hemorrágicas asociadas. No obstante, hacen falta ensayos clínicos que nos permitan aclarar el beneficio real de este tipo de terapias en las pacientes obstétricas.

ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN EMBARAZO

La enfermedad renal crónica (ERC) es definida de forma variable en la literatura (25,26). Según KDIGO, y diversos autores, se define como la presencia de una alteración estructural o funcional renal que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal (27–29), o un filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m² sin otros signos de enfermedad renal. (27,28)

Los estudios más antiguos se basaban en el nivel de creatinina sérica para su definición (30), siendo un método no tan preciso, dado que suele sobrestimar o subestimar la tasa de filtración glomerular (TFG) verdadera (25,26). Los estudios más recientes utilizan la depuración de creatinina o una TFG calculada describiendo el grado de disfunción según la etapa de la ERC.

(25,26) Sin embargo, debido a las condiciones inherentes y distintivas que atañen al embarazo, durante este estado no se puede confiar en las fórmulas CKD-EPI, Cockcroft-Gault ni MDRD para una representación precisa de la función renal(25,29,31). Éstas subestiman la función renal en aproximadamente un 20%, pero no de una manera predecible; no obstante, el aclaramiento de creatinina medido utilizando recolecciones de orina de 24 horas y la estimación de creatinina sérica se correlaciona estrechamente con el aclaramiento de inulina (“estándar de oro”) y se puede utilizar durante el embarazo. (29)

Epidemiología

La ERC tiene una prevalencia global de 9,1% (32) siendo el estadio 3 el de mayor prevalencia (33). La prevalencia de enfermedad renal crónica en mujeres en edad fértil es relativamente baja, siendo de 0,1-4% (25,34,35), También se ha encontrado que la ERC afecta al 3,3% de los embarazos, con una prevalencia de 2,4%, 0,8% y 0,1% en los estadios 1, 2 y 3 respectivamente. (36,37) Asimismo, se estima que la ERC avanzada (estadios 4-5) afecta 1:150 mujeres en edad reproductiva y 1:750 embarazos. (36,38).

Impacto de la enfermedad renal crónica en el embarazo y pronóstico

Las mujeres con enfermedad renal crónica son menos capaces de realizar las adaptaciones renales necesarias para un embarazo saludable (6). El aumento gestacional en la tasa de filtración glomerular se reduce en mujeres con insuficiencia renal moderada y generalmente está ausente en aquellas con creatinina sérica más alta de 2.26 mg/dL (200 µmol/L) (6); por otro lado, se ha descrito que el embarazo puede acelerar la pérdida de función renal en mujeres con ERC, pudiendo disminuir el tiempo de progresión hasta etapa terminal (25,35,39) con un riesgo incrementado de disminución de la TFG en mujeres que quedan embarazadas con valores de creatinina sérica superiores a 1.4 mg/dL(124 µmol /L) (38). Efectos como la combinación de relajación del músculo liso debido a la progesterona y la compresión mecánica por el útero en crecimiento pueden causar retención de orina en el sistema colector con hidronefrosis fisiológica durante el embarazo. Por otro lado, la TFG aumenta en un 50% lo que traduce en una hiperfiltración resultando en una disminución de la creatinina sérica, la cual durante el embarazo presenta valores normales de 0.4-0.6 mg/dl. (39). Debido a este estado de hiperfiltración durante la gestación, el valor de la excreción significativa de proteínas es el que supera los 300 mg en 24 horas (el doble del límite superior normal en un adulto sano)(25).

Por si sola, la ERC es un factor de riesgo que aumenta la incidencia de resultados adversos maternos y fetales durante el embarazo; (34,35,37,38,40,41) es decir, preeclampsia grave, muerte intrauterina, muerte neonatal, parto prematuro temprano (<34 semanas) y recién nacidos de muy bajo peso al nacer (<1500 g). Esta incidencia es directamente proporcional al estadio de la ERC (35,40). En 2018 He et al, encontraron en un estudio con 362 pacientes que estos desenlaces adversos estaban alrededor del 18,3% entre las pacientes embarazadas

con ERC estadio 1, 16,4% entre las que tienen ERC estadio 2 y 53,3% entre las que tienen ERC en estadio 3-4. (35). Por lo tanto, el aumento del riesgo de resultados adversos perinatales está estrechamente relacionado con la gravedad de la insuficiencia renal antes del embarazo, e incluso las mujeres con ERC en estadio 1-2 tienen un riesgo significativamente mayor de eventos adversos en comparación con las mujeres sin ERC.(40,41).

Abordaje Diagnóstico

El embarazo es una potencial oportunidad para el diagnóstico inicial de la ERC, siendo importante recalcar que en países con recursos insuficientes, como el nuestro, la ERC avanzada podría solo descubrirse durante la gestación (34). En el contexto de insuficiencia renal, el mejor método para el diagnóstico del embarazo es la ecografía, porque los niveles de b-hCG (Gonadotropina coriónica humana beta) pueden elevarse durante insuficiencia renal, conduciendo a resultados falsos positivos de la prueba de embarazo (27).

Los marcadores de daño renal más descritos son proteinuria (microalbuminuria y macroalbuminuria), alteraciones en el sedimento urinario, creatinina y filtrado glomerular (42). La importancia de la microalbuminuria radica en que es un marcador de daño endotelial, tanto en pacientes con diabetes mellitus como en aquellos que no presentan dicha enfermedad. El diagnóstico y la estadificación de la ERC se pueden establecer en relación con el momento de aparición con respecto al embarazo, se tendrá en cuenta el antecedente de ERC, la exploración física, pruebas para determinar función renal, excreción de proteínas en orina de 24 horas, ecografía renal y biopsia renal cuando se considere necesaria (28,35). En consecuencia la enfermedad renal en el embarazo se manifiesta clínicamente en tres escenarios: El desarrollo de lesión renal aguda, el diagnóstico de ERC (nefropatía previamente no diagnosticada) y el antecedente de ERC conocido previo al embarazo (nefropatía subyacente, incluida el trasplante renal).(43)

La realización de biopsia renal se prefiere antes de la concepción (25,44), pero sí es durante el embarazo, debe hacerse antes de la semana 32, siendo indicada en los casos de síndrome nefrótico de nueva aparición, enfermedad glomerular significativa o un deterioro repentino de la función renal. De igual forma, se debe tener en cuenta si la presión arterial está controlada y no hay coagulopatía, dado que en estas circunstancias los riesgos de la biopsia pueden superar los beneficios. (25,45)

Como se ha mencionado, debido a la ERC, las adaptaciones fisiológicas que normalmente deben transcurrir durante el embarazo no se producen de igual forma, por lo que la anemia es más marcada, se acelera la pérdida de función renal y adicionalmente la acumulación de toxinas urémicas producen un ambiente nocivo para el feto (39). También se presenta una mayor alteración de las concentraciones de calcio y fósforo, y daño en la remodelación ósea. (46) Sin embargo, son limitados los datos sobre los niveles de electrolitos que se deben esperar en embarazadas con ERC por lo que se debería mantenerse en los rangos de normalidad esperados para la población general y así evitar complicaciones secundarias a su incremento.

Abordaje terapéutico

Medidas generales

De forma general se recomienda evitar el uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos. Entre aquellos con indicación obstétrica se pueden mencionar agentes tocolíticos como la indometacina y antibióticos de uso común como la gentamicina (25). Otra consideración a seguir es que los antimicrobianos que tienen aclaramiento renal generalmente requieren ajuste de dosis cuando la TFG es menor de 30 ml/min.(25)

Existe una estrecha relación entre la ERC y la hipertensión (25,34), por si sola la hipertensión aumenta el riesgo de resultados adversos durante el embarazo, como parto pretermino, restricción del crecimiento intrauterino y la preeclampsia, así como un mayor riesgo de desarrollar ERC (25,47). Por consiguiente, es pertinente el control de las cifras tensionales, siendo lo ideal su optimización antes del embarazo. No hay ensayos clínicos aleatorizados que establezcan de forma clara los objetivos de PA en embarazadas con ERC; aunque, se podría extrapolar los hallazgos del ensayo CHIPS (Control of Hypertension in Pregnancy Study) (48) donde no hubo diferencia en resultados adversos entre el control estricto de la PA diastólica (85 mmHg) y uno menos estricto (100 mmHg), sin embargo, estos últimos fueron más propensos a desarrollar hipertensión severa, con mayor probabilidad de daño renal. Por lo tanto, se recomienda como meta en embarazadas con ERC cifras de PA menores a 140/90 mmHg (25).

Las embarazadas con ERC presentan un mayor riesgo del desarrollo de preeclampsia como se ha mencionado, así, otra de las estrategias que se recomienda seguir es el suplemento de calcio y vitamina D para prevención de la preeclampsia (49). De igual forma la Aspirina debe iniciarse antes de la semana 16 de gestación para la prevención de la preeclampsia (50).

Del mismo modo, el grado de proteinuria también se ha asociado a un aumento en resultados adversos durante el embarazo (51) y con un avance en la ERC preexistente (25,52). Se debe determinar inicialmente el diagnóstico para diferenciar aquellas etiologías que son potencialmente respondedoras a terapia de inmunosupresión (p. Ej., Nefritis lúpica, nefropatía membranosa, vasculitis, enfermedad de cambios mínimos) de aquellas que requieren bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) al no tener como opción la terapia inmunológica (p. ej., nefrosclerosis hipertensiva, nefropatía diabética, nefropatía por reflujo) (35). Hay que recalcar que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor 2 de angiotensina (ARA2) son teratogénicos pasadas las 8 semanas de gestación (se han asociado con displasia renal, anuria neonatal, hipocalvaria, muerte por hipoplasia pulmonar y mortinatos) (53,54). Por lo que están contraindicados durante el embarazo pasado el primer trimestre de gestación. La información sobre la dosificación de medicamentos inmunosupresores durante el embarazo

es limitada por lo que no existen pautas claras, pero varios estudios han proporcionado recomendaciones.(54).

Las opciones para la inmunosupresión segura durante el embarazo incluyen prednisona, azatioprina e inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) (25,55,56), evitando el micofenolato de mofetilo (54,57) y ciclofosfamida (58). Comúnmente se sugiere cambio del micofenolato de mofetilo por azatioprina por lo menos 3 meses antes de la concepción buscando la estabilidad de la enfermedad (25,53,54). Por otro lado, durante los brotes importantes de enfermedad renal en el embarazo, el uso de esteroides en pulsos seguidos de inmunosupresión combinada es un enfoque común. En caso de nefritis lúpica siempre se debe prescribir hidroxiclороquina; ya que su interrupción durante el embarazo se ha asociado con brotes y un mayor uso de prednisona.(59)

En caso de presentarse edemas secundarios a pérdida de proteínas como en el síndrome nefrótico se requeriría manejo más allá de la inmunosupresión. De forma conservadora el edema puede tratarse con elevación de miembros inferiores y compresión mecánica con medias, siendo necesario frecuentemente el uso de diuréticos de asa tipo furosemida, o en casos extremos infusión de albúmina. (25,60)

Dado el mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa durante el embarazo (61) por ser un estado protrombotico, se sugiere que las mujeres con proteinuria grave y un nivel de albúmina sérica de menos de 2,0-2,5 g/dL deben recibir tromboprofilaxis durante todo el embarazo y continuar durante al menos 6 semanas después del parto, para lo que se recomienda la heparina subcutánea de bajo peso molecular, ya que su seguridad está bien establecida para su uso durante el embarazo (25).

La anemia materna es común en mujeres con nefropatía crónica y, cuando sea necesario, se recomienda la administración temprana de hierro oral, hierro sacarosa por vía intravenosa o ambos, además de agentes estimulantes de la eritropoyesis (25). Asimismo, la hipocalcemia y la hiperfosfatemia debidas al hiperparatiroidismo secundario de la ERC avanzada pueden tratarse de manera segura con suplementos de carbonato cálcico oral, quelantes de fosfato oral, o ambos, así como análogos de vitamina (1). En pacientes con TFG < 45 ml / min / 1,73 m² (categorías de TFG G3b-G5) se sugiere mantener las concentraciones séricas de fosfato en el rango normal según valores de referencia del laboratorio local, adicionalmente en estos pacientes se desconoce el nivel óptimo de PTH (28).

Si bien es cierto que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) son una estrategia terapéutica loable en la enfermedad renal diabética y no diabética que se ha relacionado con disminución en los desenlaces compuestos, no obstante no hay estudios que evalúen su seguridad en embarazadas, considerándose que son categoría C, por lo que se prefiere no utilizar estos medicamentos salvo en los casos que no exista alguna alternativa más segura (62).

Paciente embarazada en Terapia de Reemplazo Renal

Las tasas de fertilidad son típicamente bajas en las mujeres en hemodiálisis e incluso más bajas en las mujeres en diálisis peritoneal (63).

Con respecto a la hemodiálisis, se ha encontrado una relación positiva entre el número de horas en diálisis y mejores resultados materno-fetales (25,27), con una mayor tasa de nacidos vivos y una disminución en el riesgo de parto prematuro antes de las 37 semanas de gestación, y recién nacidos pequeños para la edad gestacional con menos del percentil 10 (27,64,65).

Hay algunas consideraciones dependiendo si la paciente tiene o no diuresis residual. En pacientes sin diuresis residual, actualmente se recomienda un mínimo de 36 h / semana, pero en mujeres que conservan función renal residual, esta terapia intensificada puede no ser necesaria (25). El desarrollo de polihidramnios al estar asociado con un aumento en el BUN debe hacer considerar la intensificación de la dosis de diálisis administrada, o un aumento del volumen de ultrafiltración. Durante las sesiones de hemodiálisis se debe monitorizar la frecuencia cardíaca fetal e idealmente se deben realizar sesiones de menor duración y mayor frecuencia para evitar complicaciones propias del procedimiento. Debido a que la diálisis pone en riesgo a la madre de presentar desnutrición, anemia, infecciones e hipertensión arterial, deberán vigilarse estrictamente estos fenómenos y corregirlos tempranamente. El desarrollo del bebé deberá ser monitoreado con mayor frecuencia, por la alta incidencia de restricción de crecimiento intrauterino y muerte fetal.

El tratamiento de la anemia en pacientes con terapia de remplazo renal normalmente requiere hierro intravenoso y una duplicación de la dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis, para evitar la necesidad de transfusiones (53,66). Se recomienda mantener un nivel objetivo de hemoglobina de 10 a 11 g /dL y una saturación de hierro superior al 30%. (53) De igual forma se recomienda administrar el doble de la dosis diaria habitual de vitaminas solubles en agua, incluido un mínimo de 5 mg de ácido fólico en el primer trimestre, porque estos nutrientes son eliminado por diálisis. El magnesio es eliminado por los riñones, y, como tal, la toxicidad del magnesio presenta un riesgo significativo en mujeres con enfermedad renal crónica avanzada, especialmente aquellas en diálisis, por lo que su uso en infusión se recomienda en dosis más baja (máximo 1 g / h) (25). Con respecto a la diálisis peritoneal, un punto a considerar es que debido a la pérdida de aminoácidos por la diálisis (10 a 15 gr por día), se recomienda una ingesta de proteínas de 1,5 a 1,8 g / kg al día en embarazadas con ERT.

Gestante trasplantadas con enfermedad renal crónica

Se estima que la proporción de mujeres con trasplante renal que quedan embarazadas es de aproximadamente 2 a 5%. (67) Los resultados de estudios sugieren que los desenlaces deseados del embarazo después del trasplante son inferiores a los de la población general (34,68), sin embargo, las pacientes con un injerto renal funcional tienen una tasa de morbilidad y complicaciones adversas del embarazo en general más bajas en comparación con las pacientes con ERT en diálisis (25,53).

No existen pautas sobre la dosificación de medicamentos inmunosupresores durante el embarazo, pero varios estudios han proporcionado algunas recomendaciones (54). Kim et al basados en sus resultados recomiendan un aumento de la dosis del inhibidor de la calcineurina en aproximadamente un 20% a 25% durante la gestación para mantener los niveles óptimos del fármaco (69). Como ya se mencionó, el micofenolato de mofetilo (también utilizado en paciente trasplantadas) está contraindicado durante el embarazo debido a la alta incidencia de riesgo fetal, por lo que se recomienda la transición a azatioprina (54,70), y se recomienda evitar el embarazo durante al menos 6 semanas después de la interrupción del tratamiento con micofenolato de mofetilo.(53)

Se ha encontrado que hasta 1 de cada 10 pacientes que reciben inhibidores de la calcineurina (principalmente Tacrolimus) y prednisona pueden requerir terapia con insulina para controlar los niveles de glucosa en sangre durante el embarazo (71).

Se debe mencionar que los episodios de rechazo agudo son raros en los receptores de riñón, con tasas de solo el 4,2% informadas en un reciente metaanálisis (72); pero, cuando la función del aloinjerto antes del embarazo se ve afectada, existe un motivo importante de preocupación porque el embarazo puede acelerar la pérdida del injerto (25).

El tratamiento del rechazo con corticosteroides es el pilar durante el embarazo y generalmente se considera seguro para el feto. (73) Por otro lado, la seguridad del tratamiento de rechazo con globulina antitimocítica u otros anticuerpos monoclonales o policlonales no se ha evaluado en ensayos clínicos en receptoras de trasplantes embarazadas, y solo se encuentran disponibles informes de casos dispersos.(54) Por lo que no se puede emitir una recomendación certera; sin embargo, son prometedores sus resultados.

5.2.3 Gestante monorenal

Por lo general las pacientes con riñón único congénito o postnefrectomía toleran bien el embarazo si la función renal previa al embarazo es adecuada, sin riesgos adicionales (74,75). Pero, se indica que cuando se presenta riñón ectópico se aumenta el riesgo de infección gestacional y pérdida fetal. (75) No se efectúan consideraciones adicionales en las embarazadas en contexto de riñón único.

6. Seguimiento

Para el seguimiento de la paciente con ERC y embarazo se requiere efectuar el monitoreo y control de la presión arterial, así como de los niveles de calcio, fósforo, hormonas tiroideas, hemoglobina, glicemia, proteinuria, hematuria (38,46), y cuando sea apropiado la ecografía (para detectar obstrucción urológica) (38), con el fin de identificar cambios patológicos y permitir una intervención oportuna para optimizar el resultado materno y perinatal.

De forma distintiva en las embarazadas con ERC avanzada en hemodiálisis se debe considerar la evaluación seriada de la longitud cervical, porque la insuficiencia cervical

parece ser más común en estas pacientes (65). Por otro lado, los niveles de calcio y fósforo al recibir terapia dialítica deben controlarse semanalmente y deben realizarse los ajustes necesarios en función de los resultados (53).

CONCLUSION

El espectro de la paciente obstétrica con enfermedad renal es muy amplio. En este capítulo, hemos querido abordarlo desde dos grandes grupos: la paciente obstétrica sin enfermedad renal, que desarrolla lesión renal aguda con sus diferentes etiologías y el otro grupo de pacientes que tienen enfermedad renal crónica, en sus diferentes estadios, inclusive las pacientes con trasplante renal y diálisis.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Madhusudan Vijayan, Maria Avendano, Kana A. Chinchilla, and Belinda Jim. Acute kidney injury in pregnancy. December 2019 - Volume 25 - Issue 6 - p 580-590 . doi: 10.1097/MCC.0000000000000656.
2. O. A. Adejumo, A. A. Akinbodewa, O. C. Enikuomihin, O. M. Lawal, O. S. Abolarin, O. E. Alli. Pregnancy-related Acute Kidney Injury: Etiologies and Short-term Outcomes in a Tertiary Hospital in Southwest Nigeria. Saudi J Kidney Dis Transpl 2019;30(6):1423-1430.
3. Matt Varrier, Richard Fisher, Marlies Ostermann . ACUTE KIDNEY INJURY - AN UPDATE. Department of Critical Care & Nephrology, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Hospital, London, UK. EMJ EUROPEAN MEDICAL JOURNAL EMJ Nephrol. 2015;3[1]:75-82.
4. Chunhong Huang and Shanying Chen. Acute kidney injury during pregnancy and puerperium: a retrospective study in a single center. Huang and Chen BMC Nephrology (2017) 18:146 . doi: 10.1186/s12882-017-0551-4.
5. Diankun Liu† , Wenjuan He† , Yanqin Li, Mengqi Xiong, Long Wang, Jingxin Huang, Ling Jia, Shuling Yuan and Sheng Nie*. Epidemiology of acute kidney injury in hospitalized pregnant women in China. Liu et al. BMC Nephrology (2019) 20:67.

6. Maria L. Gonzalez Suarez, MD, PhD1, Andrea Kattah, MD2, Joseph P. Grande, MD, PhD3, and Vesna Garovic, MD, PhD2. Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019 January ; 73(1): 119–130. doi:10.1053/j.ajkd.2018.06.006.
7. Giorgina Barbara Piccoli 1,2,* , Elena Zakharova 3,4,5, Rossella Attini 6 , Margarita Ibarra Hernandez 7 , Bianca Covella 2 , Mona Alrukhaimi 8 , Zhi-Hong Liu 9 , Gloria Ashuntantang 10, Alejandra Orozco Guillen 11, Gianfranca Cabiddu 12 , Philip Kam Tao Li 13, Gulliermo Garcia-Garcia 7 and Adeera Levin. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Need for Higher Awareness. A Pragmatic Review Focused on What Could Be Improved in the Prevention and Care of Pregnancy-Related AKI, in the Year Dedicated to Women and Kidney Diseases. 2018 Oct; 7(10): 318. doi: 10.3390/jcm7100318.
8. Ibraheem O. Awowolea, *, Oluseyi S. Omitindeb , Fatiu A. Arogundadec , Sekinah B. Bola-Oyebamijid , Olumide A. Adeniyib. Pregnancy-related acute kidney injury requiring dialysis as an indicator of severe adverse maternal morbidity at a tertiary center in Southwest Nigeria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol .* 2018 Jun;225:205-209. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.041. Epub 2018 May 2.
9. Tyagi A, Luthra A, Kumar M, Das S. Epidemiology of acute kidney injury and the role of urinary [TIMP-2]·[IGFBP7]: a prospective cohort study in critically ill obstetric patients. *Int J Obstet Anesth [Internet].* noviembre de 2018 [citado 3 de septiembre de 2020];36:77-84. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959289X18300694>.
10. Acharya A. Management of Acute Kidney Injury in Pregnancy for the Obstetrician. *Obstet Gynecol Clin North Am [Internet].* diciembre de 2016 [citado 3 de septiembre de 2020];43(4):747-65. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889854516300377>.
11. Swati Rao1 and Belinda Jim. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Changing Landscape for the 21st Century. 2018 International Society of Nephrology. 2018 Mar; 3(2): 247–257. Published online 2018 Feb 2. doi: 10.1016/j.ekir.2018.01.011.
12. Rao S, Jim B. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Changing Landscape for the 21st Century. *Kidney Int Rep [Internet].* marzo de 2018 [citado 3 de septiembre de 2020];3(2):247-57.
13. Hall DR, Conti-Ramsden F. Acute kidney injury in pregnancy including renal disease diagnosed in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology [Internet].* mayo de 2019 [citado 3 de septiembre de 2020];57:47-59. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693418301664>
14. Praveen C, Kaul A, Sharma RK. Acute kidney injury in pregnancy. *Clinical Queries: Nephrology [Internet].* enero de 2016 [citado 3 de septiembre de 2020];5(1):8-15. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211947716300206>

15. Smith M, Moran P, Ward M, Davison J. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* [Internet]. 26 de octubre de 2007 [citado 3 de septiembre de 2020];115(1):109-12. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-0528.2007.01529.x>
16. Alper A, Yi Y, Webber L, Pridjian G, Mumuney A, Saade G, et al. Estimation of Glomerular Filtration Rate in Preeclamptic Patients. *Amer J Perinatol* [Internet]. octubre de 2007 [citado 3 de septiembre de 2020];24(10):569-74. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-986697>
17. Wang Y, Gu Y. 24 Urine concentrations of nephrin, podocalyxin, NGAL, and KIM-1 could serve as biomarkers to evaluate kidney function in pregnancy and postpartum kidney injury recovery in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health* [Internet]. julio de 2016 [citado 3 de septiembre de 2020];6(3):148. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210778916300964>.
18. Bellos I, Fitrou G, Daskalakis G, Papantoniou N, Pergialiotis V. Serum cystatin-c as predictive factor of preeclampsia: A meta-analysis of 27 observational studies. *Pregnancy Hypertens* [Internet]. abril de 2019 [citado 3 de septiembre de 2020];16:97-104. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210778918306627>.
19. Kreepala C, Srila-on A, Kitporntheranunt M, Anakkamatee W, Lawtongkum P, Wattanavaekin K. The Association Between GFR Evaluated by Serum Cystatin C and Proteinuria During Pregnancy. *Kidney Int Rep* [Internet]. junio de 2019 [citado 3 de septiembre de 2020];4(6):854-63. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468024919301330>.
20. Gonzalez Suarez ML, Kattah A, Grande JP, Garovic V. Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. enero de 2019 [citado 3 de septiembre de 2020];73(1):119-30. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638618307704>
21. Bryce Moncloa A, Alegría Valdivia E, Valenzuela Rodríguez G, Larrauri Vigna CA, Urquiaga Calderón J, San Martín San Martín MG. Hipertensión en el embarazo. *Rev Peru Ginecol Obstet* [Internet]. 16 de julio de 2018 [citado 3 de septiembre de 2020];64(2):191-6. Disponible en: <http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/view/2077>.
22. Ejaz AA, Mohandas R. Are diuretics harmful in the management of acute kidney injury?: *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. marzo de 2014 [citado 3 de septiembre de 2020];23(2):155-60. Disponible en: <http://journals.lww.com/00041552-201403000-00010>.
23. Piccoli GB, Cabiddu G, Daidone G, Guzzo G, Maxia S, Ciniglio I, et al. The children of dialysis: live-born babies from on-dialysis mothers in Italy--an epidemiological perspective comparing dialysis, kidney transplantation and the overall population. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1 de agosto de 2014 [citado 4 de septiembre de 2020];29(8):2103-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu187>

2020];29(8):1578-86. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfu092>.

24. Stratta P, Besso L, Canavese C, Grill A, Todros T, Benedetto C, et al. Is Pregnancy-Related Acute Renal Failure a Disappearing Clinical Entity? *Ren Fail* [Internet]. enero de 1996 [citado 4 de septiembre de 2020];18(4):575-84. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08860229609047680>.
25. Hui D, Hladunewich MA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. junio de 2019;133(6):1182-94.
26. Hladunewich MA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):337-46.
27. Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM, Ga M. Iniciación a la diálisis, elección de modalidad, acceso y prescripción: conclusiones de Conferencia de Controversia de KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). :20.
28. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. 2013 [citado 29 de agosto de 2020]. Disponible en: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
29. Hall M. Chronic renal disease and antenatal care. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. mayo de 2019;57:15-32.
30. Jones DC. Outcome of Pregnancy in Women with Moderate or Severe Renal Insufficiency. *The New England Journal of Medicine*. 1996;7.
31. Koetje PMJL, Spaan JJ, Kooman JP, Spaanderman MEA, Peeters LL. Pregnancy Reduces the Accuracy of the Estimated Glomerular Filtration Rate Based on Cockcroft-Gault and MDRD Formulas. *Reprod Sci*. mayo de 2011;18(5):456-62.
32. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. febrero de 2020;395(10225):709-33.
33. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. Remuzzi G, editor. *PLoS ONE*. 6 de julio de 2016;11(7):e0158765.
34. Piccoli GB, Al Rukhaimi M, Liu Z-H, Zakharova E, Levin A. 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.
35. He Y, Liu J, Cai Q, Lv J, Yu F, Chen Q, et al. The pregnancy outcomes in patients with stage 3–4 chronic kidney disease and the effects of pregnancy in the long-term kidney function. *J Nephrol*. diciembre de 2018;31(6):953-60.

36. Jesudason S, Mohammadi F, Fitzpatrick A. Managing pregnancy in chronic kidney disease: improving outcomes for mother and baby. *IJWH*. julio de 2016;Volume 8:273-85.
37. Munkhaugen J, Lydersen S, Romundstad PR, Wideroe T-E, Vikse BE, Hallan S. Kidney function and future risk for adverse pregnancy outcomes: a population-based study from HUNT II, Norway. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 de diciembre de 2009;24(12):3744-50.
38. Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ*. 26 de enero de 2008;336(7637):211-5.
39. Rojas WG, Cantillo J de J, Cantillo MJ. Chronic renal disease and pregnancy. *Acta médica Colombiana*. diciembre de 2015;40(4):7.
40. Tong A, Jesudason S, Craig JC, Winkelmayr WC. Perspectives on pregnancy in women with chronic kidney disease: systematic review of qualitative studies. *Nephrology Dialysis Transplantation*. abril de 2015;30(4):652-61.
41. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Maxia S, Lepori N, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *JASN*. agosto de 2015;26(8):2011-22.
42. Marcadores de daño en los riñones de pacientes con factores de riesgo de enfermedad renal crónica. 2018;22(2):7.
43. Zuleta WGR. Enfermedad renal crónica y embarazo, descripción clínica y desenlace obstétrico de una serie de casos. Universidad nacional de Colombia. 2015;30.
44. Piccoli G, Daidola G, Attini R, Parisi S, Fassio F, Naretto C, et al. Kidney biopsy in pregnancy: evidence for counselling? A systematic narrative review. *BJOG*. marzo de 2013;120(4):412-27.
45. Eswarappa M, Rakesh M, Sonika P, Snigdha K, Midhun M, Kaushik K, et al. Spectrum of renal injury in pregnancy-induced hypertension: Experience from a single center in India. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28(2):279.
46. Lopera Medina MM. La enfermedad renal crónica en Colombia: necesidades en salud y respuesta del Sistema General de Seguridad Social en Salud. *RGYPS [Internet]*. 30 de junio de 2016 [citado 10 de septiembre de 2020];15(30). Disponible en: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/gerepolsal/article/view/17165>
47. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *The Lancet*. marzo de 2016;387(10022):999-1011.
48. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med*. 11 de junio de 2015;372(24):2366-8.

49. Khaing W, Vallibhakara SA-O, Tantrakul V, Vallibhakara O, Rattanasiri S, McEvoy M, et al. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 18 de octubre de 2017;9(10):1141.
50. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 17 de agosto de 2017;377(7):613-22.
51. Piccoli GB, Fassio F, Attini R, Parisi S, Biolcati M, Ferraresi M, et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 de octubre de 2012;27(suppl 3):iii111-8.
52. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammara L, Ambroso G, Del Giudice A, et al. Pregnancy in CKD Stages 3 to 5: Fetal and Maternal Outcomes. *American Journal of Kidney Diseases*. junio de 2007;49(6):753-62.
53. Onder S, Akbar S, Schmidt RJ. Reproductive Endocrinology in Chronic Kidney Disease Patients: New Approaches to Old Challenges. *Semin Dial*. noviembre de 2016;29(6):447-57.
54. Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney International*. mayo de 2017;91(5):1047-56.
55. Sau A, Clarke S, Bass J, Kaiser A, Marinaki A, Nelson-Piercy C. Azathioprine and breastfeeding-is it safe? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. abril de 2007;114(4):498-501.
56. Bramham K, Chusney G, Lee J, Lightstone L, Nelson-Piercy C. Breastfeeding and Tacrolimus: Serial Monitoring in Breast-Fed and Bottle-Fed Infants. *CJASN*. 5 de abril de 2013;8(4):563-7.
57. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet*. marzo de 2012;158A(3):588-96.
58. Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: Case report and review of the literature. *Am J Med Genet*. junio de 2009;149A(6):1241-8.
59. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. noviembre de 2006;54(11):3640-7.
60. Sebestyén A, Varbiro S, Sara L, Deak G, Kerkovits L, Szabo I, et al. Successful Management of Pregnancy with Nephrotic Syndrome due to Preexisting Membranous Glomerulonephritis: A Case Report. *Fetal Diagn Ther*. 2008;24(3):186-9.

61. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, Levin A, Hladunewich MA, Nachman PH, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney International*. enero de 2012;81(2):190-5.
62. Neeland IJ, Salahuddin U, McGuire DK. A Safety Evaluation of Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Expert Opinion on Drug Safety*. 3 de marzo de 2016;15(3):393-402.
63. Shahir AK, Briggs N, Katsoulis J, Levidiotis V. An observational outcomes study from 1966-2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialysed women using data from the ANZDATA Registry: Pregnancy in dialysis. *Nephrology*. abril de 2013;18(4):276-84.
64. Piccoli GB, Minelli F, Versino E, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, et al. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. noviembre de 2016;31(11):1915-34.
65. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, Cornelis T, Pierratos A, Goldstein M, et al. Intensive Hemodialysis Associates with Improved Pregnancy Outcomes: A Canadian and United States Cohort Comparison. *JASN*. mayo de 2014;25(5):1103-9.
66. Tangren J, Nadel M, Hladunewich MA. Pregnancy and End-Stage Renal Disease. *Blood Purif*. 2018;45(1-3):194-200.
67. McKay DB. Pregnancy in Recipients of Solid Organs — Effects on Mother and Child. *The New England Journal of Medicine*. 2006;13.
68. Wyld ML, Clayton PA, Jesudason S, Chadban SJ, Alexander SI. Pregnancy Outcomes for Kidney Transplant Recipients: Pregnancy Outcomes for Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. diciembre de 2013;13(12):3173-82.
69. Kim H, Jeong JC, Yang J, Yang WS, Ahn C, Han DJ, et al. The optimal therapy of calcineurin inhibitors for pregnancy in kidney transplantation. *Clin Transplant*. febrero de 2015;29(2):142-8.
70. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy Outcomes in Solid Organ Transplant Recipients With Exposure to Mycophenolate Mofetil or Sirolimus: Transplantation. diciembre de 2006;82(12):1698-702.
71. Rao S, Ghanta M, Moritz MJ, Constantinescu S. Long-Term Functional Recovery, Quality of Life, and Pregnancy After Solid Organ Transplantation. *Medical Clinics of North America*. mayo de 2016;100(3):613-29.
72. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, et al. Pregnancy Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A

Systematic Review and Meta-Analysis: Pregnancy Outcomes in Kidney Transplant Recipients. American Journal of Transplantation. noviembre de 2011;11(11):2388-404.

73. Josephson MA, McKay DB. Pregnancy and Kidney Transplantation. Seminars in Nephrology. enero de 2011;31(1):100-10.
74. Durán Alcaraz CL, Reyes-Paredes N. Enfermedades renales y embarazo. Rev Hosp Gral Dr M Gea González. agosto de 2006;7(2):82-9.
75. Díaz JP-O, Hernández RC, Mayo JD, Rodríguez RAO. Diagnóstico, Evaluación y Manejo de la Enfermedad Renal en el Embarazo. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2016;15(5):834-58.