



*Carrera de Posgrado de Especialización en  
Nefrología  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad Nacional de Rosario  
- Año 2023 -*



## ***“Enfermedad renal crónica y embarazo”***

### **Autora:**

**De Araujo Otero Stephanie**

Médica becaria de la Carrera de Posgrado de Especialización en Nefrología de la Facultad de Ciencias Médicas - UNR.

Residente en el Servicio de Nefrología, Hemodiálisis y Trasplante del Hospital Provincial del Centenario de Rosario.

### **Tutor de Trabajo Final:**

**Marcela Zabala**

Médica Especialista en Nefrología.

Docente de la Carrera de Posgrado de Especialización en Nefrología de la Facultad de Ciencias Médicas - UNR.

## ÍNDICE

1. Introducción .....	4
2. Objetivos.....	6
3. Marco teórico .....	7
3.1 ERC: una cuestión de definición .....	7
3.2 Cambios renales durante el embarazo.....	7
3.3 Definición de ERC en el embarazo.....	9
3.4 Impacto y pronóstico de la ERC en el embarazo.....	10
3.4.1 Un poco de historia.....	10
3.4.2 ¿Cómo afecta el embarazo a la función renal materna?.....	10
3.4.3 ¿Cómo afecta la ERC al embarazo?.....	11
3.5 ERC, embarazo y glomerulopatías.....	13
3.6 Abordaje diagnóstico de la ERC en el embarazo.....	14
3.6 Abordaje terapéutico de la ERC en el embarazo.....	16
3.6.1 Preconcepcional.....	16
3.6.1.1 Fertilidad.....	16
3.6.1.2 Anticoncepción .....	18
3.6.1.3 Actividad sexual .....	19
3.6.1.4 Consejería preconcepcional.....	19
3.6.2 Concepcional .....	20
3.6.2.1 Interrupción del embarazo.....	21
3.6.2.2 Continuación del embarazo.....	21
3.6.2.2.1 Trastornos hipertensivos del embarazo y ERC.....	21
3.6.2.2.2 Objetivos de presión arterial .....	26
3.6.2.2.3 Manejo de la proteinuria.....	27
3.6.2.2.4 Anemia.....	28
3.6.2.2.5 Metabolismo fosfocálcico.....	29
3.6.2.2.6 Uso de fármacos.....	30
3.6.2.2.7 Aspectos nutricionales.....	30
3.6.2.2.8 Prevención y tratamiento de la infección urinaria.....	32
3.6.2.2.9 Monitoreo fetal y parto.....	34

3.6.3 Post concepcional: el cuarto trimestre.....	35
3.6.3.1 Hipertensión post parto.....	35
3.6.3.2 Proteinuria.....	36
3.6.3.3 Función renal.....	37
3.6.3.4 Lactancia.....	37
3.7 Embarazo y ERC en situaciones especiales.....	38
3.7.1 Embarazo y hemodiálisis.....	38
3.7.1.1 Hemodiálisis intensiva.....	39
3.7.1.2 ¿Hemodiálisis: cómo y cuándo?.....	40
3.7.1.3 Complicaciones materno-fetales.....	44
3.7.2 Embarazo y diálisis peritoneal.....	44
3.7.3 Embarazo y trasplante renal.....	46
3.7.4 Gestante monorrena.....	48
4. Material y métodos.....	49
4.1 Variables analizadas.....	49
4.2 Criterios de inclusión y exclusión.....	49
5. Resultados.....	50
6. Discusión.....	58
7. Conclusión.....	68
8. Algoritmos de atención para la mujer en edad reproductiva y embarazada con ERC.....	70
9. Protocolo de atención para la mujer ERC en edad reproductiva.....	71
10. Protocolo de atención para la mujer ERC embarazada.....	72
11. Protocolo de atención para la mujer ERC embarazada en diálisis.....	73
12. Anexos.....	75
13. Bibliografía.....	76

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad renal crónica (ERC) es una enfermedad silenciosa de alta prevalencia en la población adulta. Según datos de la Organización Panamericana y Mundial de la Salud (OPS/OMS) y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) afecta a 1 de cada 10 adultos en el mundo<sup>(1)</sup>. Es una de las primeras 20 causas de muerte a nivel mundial y el impacto de la enfermedad en el paciente y sus familias puede ser devastador<sup>(2)</sup>. En Argentina, casi 5 millones de personas padecen algún grado de ERC y se estima que sólo 1 de cada 10 lo sabe. Según se detalló, a partir de los resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-2019, se estima que el 12,7% de la población adulta padecería ERC en alguno de sus estadios, y el 2,7% estaría cursando una enfermedad renal crónica avanzada (ERCA)<sup>(3)</sup>.

Las mujeres y niñas representan aproximadamente el 50% de la población mundial, siendo integrantes fundamentales de la sociedad y de sus familias. Actualmente, el embarazo en la mujer es una etapa única que ofrece la oportunidad de diagnosticar la enfermedad renal, sobre todo en países de bajos recursos, lo cual podría impactar en la salud renal de las generaciones futuras<sup>(2)</sup>. A nivel mundial, se estima que la ERC afecta al 6% de las mujeres en edad reproductiva<sup>(4)</sup>. Asimismo se ha encontrado que 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. De igual forma, se estima que la ERCA afecta a 1 de cada 150 mujeres en edad reproductiva y se presenta en 1 de cada 750 embarazos<sup>(5)</sup>. En los Estados Unidos (EE. UU.), las tasas de embarazo en mujeres con factores de riesgo para ERC como obesidad y edad materna avanzada son crecientes; por lo tanto, es probable que se produzcan más embarazos afectados por ERC. Del mismo modo, las tasas de embarazo en mujeres en diálisis están aumentando<sup>(4)</sup>, aunque no contamos con datos epidemiológicos de este subgrupo poblacional en Argentina.

Por este motivo, la investigación en torno al cuidado de las mujeres en edad reproductiva con ERC ha crecido sustancialmente en las últimas dos décadas, demostrando un compromiso en mejorar la salud materno-fetal en esta población

única<sup>(6)</sup>. Lograr la maternidad es una prioridad para muchas mujeres con ERC, pero se enfrentan con importantes desafíos debido a la incertidumbre sobre los riesgos para su propia salud y la de su bebé<sup>(7)</sup>. El efecto del embarazo sobre la enfermedad renal puede manifestarse como una pérdida de la función renal, particularmente en el contexto de hipertensión y proteinuria concomitantes, y la ERC, incluso cuando es leve, contribuye al alto riesgo de resultados adversos del embarazo, incluido el aumento de los riesgos de preeclampsia, parto prematuro y recién nacidos pequeños para la edad gestacional<sup>(8)</sup>.

Por este motivo, se destaca que el asesoramiento previo al embarazo debe ser meticuloso, empático y oportuno. Debe incorporar la toma de decisiones compartida, lo que implica comprender los valores de la paciente y perspectivas, equilibrando las vulnerabilidades emocionales, mientras se reconoce con sensibilidad los riesgos médicos. Ante aquellas mujeres que tengan diagnóstico de embarazo y decidan continuarlo, es nuestro deber implementar las estrategias necesarias, de manera multidisciplinaria, para optimizar los resultados<sup>(7)</sup>.

Con lo expuesto anteriormente, se enfatiza que el embarazo en la población con ERC es una situación única, compleja, un desafío hoy en día posible, que requiere de un abordaje integral. Es un campo de la salud con adquisición de nuevos conocimientos en los últimos años y con mucho por continuar investigando aún. Se entiende, desde ya, la necesidad de una constante actualización del tema y el armado de protocolos de atención en los servicios que están al cuidado de estas pacientes.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos primarios:**

- Describir los casos de pacientes con ERC en cualquier estadio que cursaron un embarazo atendidos en el servicio de Nefrología del Hospital Provincial del Centenario desde el año 2020 al 2023.
- Realizar una revisión bibliográfica de embarazo en ERC.
- Proponer un protocolo de atención para la mujer en edad reproductiva con ERC para ser utilizado en el servicio de Nefrología del Hospital Provincial del Centenario.

### **Objetivos secundarios:**

- Describir las características epidemiológicas, factores de riesgo, etiología de la ERC y la evolución clínica-analítica de las pacientes con ERC que cursaron un embarazo
- Describir las indicaciones de inicio de terapia de remplazo renal (TRR) durante el embarazo, el protocolo de hemodiálisis utilizado, tipo de acceso vascular y complicaciones asociadas en las pacientes en las que se indicó este tratamiento durante el embarazo.
- Describir la prevalencia de complicaciones materno-fetales en mujeres con ERC.

## **MARCO TEÓRICO**

### **ERC: una cuestión de definición**

La ERC es un problema de salud cada vez mayor, recientemente reconocida en toda su dimensión. Se define de forma variable en la literatura y se considera el punto final de diversas patologías que afectan al riñón de forma crónica e irreversible. Actualmente, las guías KDIGO definen a la ERC como anomalías de la estructura o función renal, presentes por al menos 3 meses, con implicancias para la salud, clasificándose según la causa, la categoría de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y albuminuria<sup>(9)</sup>. La ventaja de esta definición es que se enfoca en las primeras etapas de la ERC, cuando la función del riñón sigue siendo normal y el potencial de recuperación es mayor.

### **Cambios renales en embarazo**

Diagnosticar la ERC en el embarazo es particularmente desafiante debido a las importantes alteraciones adaptativas anatómicas y fisiológicas que ocurren a nivel renal durante este período. Estas son fundamentales en el desarrollo de un embarazo saludable y las mujeres con ERC tienen menor capacidad de realizarlas.

Los cambios anatómicos incluyen dilatación de los riñones a expensas del sistema colector, que alcanza su punto máximo a las 20 semanas de gestación. La relajación del músculo liso debido a la progesterona, combinado con la compresión mecánica por el útero en crecimiento, pueden causar retención de orina en el sistema colector, con una consecuente hidronefrosis fisiológica<sup>(4,10)</sup>. La longitud del riñón aumenta aproximadamente 1–1.5 cm y el volumen renal aumenta hasta un 30%.

Entre los cambios hemodinámicos sistémicos, se destacan el aumento del gasto cardíaco (que llega hasta un 50% por encima de los valores previos al embarazo entre las semanas 16 y 20), la distensibilidad arterial, el volumen de líquido extracelular y la disminución de la resistencia vascular sistémica. Todo esto conlleva a una disminución de la presión arterial media, que comienza en el primer trimestre con un pico a las 18-24 semanas de gestación, volviendo a la línea de base posteriormente. No se conocen

con exactitud los mecanismos que median estos cambios, pero estarían implicados el aumento del óxido nítrico (ON) y ciertos factores hormonales como los estrógenos y la relaxina implicados en la estimulación de la producción de ON <sup>(10,11)</sup>.

En cuanto a la hemodinamia renal se produce una vasodilatación que se logra mediante reducciones en el tono en las arteriolas aferentes y eferentes de forma paralelas, por lo que la TFG aumenta sin un cambio en la presión arterial glomerular. Esta hiperfiltración glomerular es el cambio fisiológico más significativo asociado con el embarazo normal, objetivado clínicamente como una disminución del nivel de creatinina plasmática y un aumento en la excreción de proteínas en orina<sup>(11)</sup>. A lo largo del embarazo el valor de proteinuria que se atribuye como significativa es la que excede de 300 mg/24 horas (el doble del límite superior de lo normal en adulto sano). Sin embargo, cabe destacar que este límite superior no ha sido bien estudiado<sup>(12)</sup>.

Aumenta la ventilación por minuto produciendo una alcalosis respiratoria moderada que se compensa con una acidosis metabólica (valor promedio de bicarbonato sérico entre 4-5 mEq/l por debajo del valor normal)<sup>(13)</sup>.

Existen modificaciones en la función tubular. La glucosuria ocurre debido a un aumento en la filtración junto con una reabsorción tubular reducida. La reabsorción de ácido úrico también se reduce, lo que resulta en un aumento de la excreción renal de éste hasta la semana 24 de gestación<sup>(14)</sup>. También hay retención de sodio por aumento de reabsorción de sodio en el túbulo proximal y distal.

Otros cambios que se producen a nivel metabólico son: retención de agua, especialmente en el tercer trimestre, con una diabetes insípida temporal secundaria a la acción de la vasopresina placentaria; balance de potasio neutro ya que la progesterona evita la pérdida de potasio urinario; hipercalciuria por aumento de la absorción de calcio gastrointestinal secundario al aumento de la producción de calcitriol en riñón y placenta<sup>(15)</sup>.

A nivel hormonal aumenta la producción de eritropoyetina (EPO), renina y vitamina D. Se incrementa el nivel de hormona antidiurética (ADH), aldosterona y el péptido natriurético auricular (PNA) y disminuye la hormona paratiroidea (PTH).

## **Definiendo ERC en el embarazo**

Las fórmulas MDRD y CKD-EPI tienden a subestimar la TFG durante este período. La fórmula de Cockcroft Gault puede subestimar o sobrestimar esta medida. Por lo tanto, el uso de estas fórmulas no se recomienda durante el embarazo, debiendo evaluarse la TFG mediante la recolección de orina de 24 horas<sup>(10,16,17,18,19)</sup>.

De forma tradicional la ERC en el embarazo se ha clasificado de acuerdo a los valores de creatinina plasmática (Cr p) siendo los límites de esta: Cr p  $\leq$  1,4 mg/dl (ERC leve), Cr p entre 1,4-2,4 mg/dl (ERC moderada) y Cr p  $\geq$  2,4mg/dl (ERC avanzada)<sup>(15,20,21)</sup>. Estos valores se han correlacionado con los siguientes estadios: clearance de Cr  $\geq$  70 ml/min (estadio 1); entre 40 y 70 ml/min (estadios 2-3),  $\leq$  40 ml/min (estadios 4-5) respectivamente<sup>(4,10)</sup>. Una revisión sistemática reciente de Wiles et al<sup>(22)</sup>, identificó 49 estudios con 4421 valores de creatinina sérica en el embarazo, ponderado según el tamaño de la cohorte. Basado en un rango de referencia para no embarazadas de 0,51 a 1,02 mg/dl, los autores concluyeron que una creatinina sérica de 0,87 mg/dl debe considerarse fuera del rango normal para el embarazo.

Sin embargo, recientemente la definición inicia a adaptarse a la clasificación nefrológica internacional publicada por las guías KDIGO en 2012<sup>(9)</sup>. Así por ejemplo si incluyéramos en la clasificación una paciente con diagnóstico de poliquistosis renal previo al embarazo y con creatinina de 0,5 mg/dl se considera como un embarazo de alto riesgo a pesar de ser una ERC estadio 1, sin proteinuria<sup>(15)</sup>.

Se debe tener en cuenta como se comentó anteriormente que las mujeres con ERC tienen menor capacidad de adaptarse a estos cambios fisiológicos, presentando una disminución en la frecuencia de la caída gestacional de la creatinina y del aumento de la TFG. En el estudio de Baylis<sup>(23)</sup> solo el 50% de las mujeres con ERC moderada y ninguna con ERC grave mostró algún aumento de la TFG durante el embarazo.

## **Impacto y pronóstico de ERC en embarazo**

### **Un poco de historia**

La vulnerabilidad única de los riñones en el embarazo se observó por primera vez en 1843 cuando John Lever reconoció que la proteinuria que ocurre en asociación con convulsiones maternas era una entidad separada de la ERC. La observación de Lever sucedió 16 años después del reconocimiento de la proteinuria como marcador de enfermedad renal por parte de Richard Bright<sup>(24)</sup>.

El embarazo en una mujer con enfermedad renal o el desarrollo de enfermedad renal primaria en una mujer embarazada, se ha reconocido desde hace mucho tiempo como peligroso. A principio del siglo pasado se sugería la interrupción del mismo si la nefrosis aparecía antes de la semana 30 de gestación. En aquel momento, no había ningún tratamiento para la insuficiencia renal ni había disponibilidad de antibióticos, esteroides y tratamiento antihipertensivo eficaz<sup>(24)</sup>.

En 1970, Lindheimer y Katz<sup>(25)</sup> observaron que el embarazo exitoso era la regla en mujeres con enfermedad renal cuya función estaba preservada. Algunos investigadores asociaban los malos resultados con ciertas lesiones glomerulares, y sólo más tarde se supo con claridad que la creatinina sérica previa a la concepción era más importante que la enfermedad renal específica (excepto en el caso de nefritis lúpica). En los siguientes años comenzaron a publicarse algunos informes de embarazos en mujeres con enfermedad renal preexistente de moderada a grave, observándose ya en ese entonces que presentaban una progresión más rápida de su enfermedad renal<sup>(26,27)</sup>.

### **¿Cómo afecta el embarazo a la función renal materna?**

Como se comentó previamente, se ha descrito que el embarazo puede influenciar la pérdida de la función renal en mujeres con ERC, pudiendo acelerar la progresión de ésta<sup>(10)</sup>. Definimos progresión como un descenso confirmado de la TFG  $> 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{año}$  o  $> 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  en 5 años o un porcentaje de cambio de la TFG respecto a la situación basal  $> 25\%$  (una vez descartados deterioros funcionales y agudos de la función renal)<sup>(9)</sup>.

Los estudios disponibles en animales sugieren que en el embarazo normal existe una marcada vasodilatación renal y grandes aumentos en la TFG, a expensas de reducciones en el tono de las arteriolas aferentes y eferentes, por lo que este aumento no conlleva un cambio en la presión arterial glomerular, además, de ser reversible en el post parto. En embarazos asociados a ERC no se encontró evidencia en estudios realizados en animales de una base hemodinámica para el empeoramiento de la función renal, por lo que los mecanismos de esta interacción adversa siguen siendo desconocidos<sup>(23)</sup>.

En un estudio prospectivo donde se analizaron 383 embarazos dentro de las 14 semanas de gestación con ERC en estadio 1, Piccoli et al<sup>(28)</sup> demostraron que los resultados del embarazo no se vieron afectados por la hiperfiltración. Sin embargo, la ERC en etapa 1 fue asociada con la prematuridad y el bajo peso al nacer sugiriendo una necesidad de centrar la atención en factores cualitativos, eventualmente potenciados por la edad, como la rigidez vascular, daño endotelial o estrés oxidativo.

La probabilidad de daño inducido por el embarazo aparentemente está relacionada con el nivel inicial de la disfunción renal más que con la enfermedad específica<sup>(10,23)</sup>. Cuando la creatinina sérica es  $\geq 1,4$  mg/dl, existe mayor probabilidad de que el embarazo acelere la progresión de la enfermedad renal y cuando ésta es  $\geq 2$  mg/dl, las posibilidades son 1 en 3<sup>(23)</sup>. Tanto la proteinuria como la hipertensión son factores de riesgo independientes para este suceso<sup>(29)</sup>.

### **¿Cómo afecta la enfermedad renal crónica al embarazo?**

Se sabe desde hace décadas el gran riesgo que implica la enfermedad renal para el embarazo. Pequeñas series de casos durante la década de 1960<sup>(30,31,32)</sup> mostraron que la mortalidad fetal en presencia de enfermedad renal materna se acercó al 100%, siendo el principal determinante el nivel de urea plasmática<sup>(33)</sup>.

Por sí sola, la ERC es un factor de riesgo que aumenta la incidencia de efectos adversos fetales y maternos como preeclampsia grave, muerte intrauterina, muerte neonatal, parto prematuro temprano (< 32 semanas) y moderado (>32 y <37 semanas),

bebés pequeños para edad gestacional (PEG: recién nacido cuyo peso y/o longitud se encuentran dos o más desviaciones estándar -percentil 3- por debajo de la media establecida para su población de referencia, su sexo y su edad gestacional) y recién nacidos de bajo, muy bajo y extremo bajo peso al nacer (<2500 ,<1500 y <1000 gramos respectivamente)<sup>(10)</sup>. Así lo demuestran varios estudios. Fischer, et al<sup>(34)</sup> en un estudio de cohorte retrospectivo obtuvo como resultado que las mujeres con ERC tuvieron una mayor frecuencia de resultados fetales y maternos adversos (18,2% vs 9,5 % y 13,7 % vs 4,3 % respectivamente) en comparación con mujeres sin ERC ( $p < 0,0001$ ), siendo esta un factor de riesgo independiente para los mismos. La revisión sistemática de Nevis et al<sup>(35)</sup>, que incluyó 13 estudios observacionales, concluyó que las mujeres con ERC parecen tener al menos dos veces más riesgo de desarrollar resultados maternos y fetales adversos en comparación con mujeres sin ERC. Otro estudio de cohorte retrospectivo de Kendrick et al<sup>(36)</sup>, donde se compararon 778 embarazadas con ERC con 778 embarazadas sin ERC, obtuvo como resultado que las primeras tuvieron un aumento del 52% de probabilidades de parto prematuro (OR,1,52; IC del 95%,1,16-1,99) y un aumento del 33% en las probabilidades de parto por cesárea (OR,1,33; IC 95%,1,06-1,66). Los bebés nacidos de mujeres con ERC tenían un 71% más de probabilidades de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) o muerte infantil en comparación con los bebés nacidos de mujeres sin ERC (OR,1,71; IC 95%,1,17-2,51). La ERC también se asoció con probabilidades 2 veces mayores de bajo peso al nacer (OR, 2,38; IC 95%,1,64-3,44) y no se asoció con un mayor riesgo de muerte materna.

La incidencia de eventos adversos maternos y fetales durante el embarazo es directamente proporcional al estadio de la ERC<sup>(37)</sup>. Incluso, las mujeres con ERC en estadio 1-2 tienen un riesgo significativamente mayor de estos en comparación con las mujeres sin ERC. A continuación mencionamos algunos estudios en referencia a esta observación. Piccoli et al<sup>(38)</sup>, en un análisis prospectivo donde evaluaron los resultados del embarazo según el estadio de la ERC versus embarazos de bajo riesgo, observaron que las diferencias fueron muy significativas aún en la ERC estadio 1 (61 casos) versus controles (ERC estadio 1: cesáreas 57%, parto prematuro 33%, cuidados intensivos 18%). En el estudio observacional Torino-Cagliari (TOCOS)<sup>(39)</sup> se

compararon los resultados de 504 embarazos en mujeres con ERC versus los resultados de 836 embarazos de bajo riesgo en mujeres sin ERC. El riesgo de los resultados adversos aumentaron a través de los estadios (para el estadio 1 frente a los estadios 4 y 5: parto prematuro, requerimiento de UCIN y PEG: 34,1% frente a 90,0%; y parto prematuro temprano, requerimiento de UCIN y PEG: 21,4 % frente a 80,0%;  $p < 0,001$ ). En otro estudio de cohorte prospectivo, del mismo grupo de estudio Piccoli et al<sup>(40)</sup>, se demostró que los pacientes con ERC en etapa 1 tienen un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo, con un OR que va desde 2,7 para cesárea a 8,5 para parto prematuro y 16,1 para necesidad de UCIN; y que el riesgo de eventos adversos relacionados con el embarazo aumenta a la par del progreso de la ERC. Datos de Italia estiman que los riesgos de alteración de la función renal son 7,6%,12,6%,16,2% y 20% en los estadios 1 a 4 respectivamente<sup>(41)</sup>. Además, los resultados fetales empeoran a lo largo de este mismo continuo, con una prevalencia de parto prematuro (antes de las 37 semanas) que aumenta del 24% en la etapa 1 de la ERC al 89% en estadios 4 y 5 de ERC; y peso al nacer neonatal disminuye aproximadamente 1300 gramos (g) entre los dos grupos (peso medio al nacer 2966  $\pm$ 659 y 1639  $\pm$ 870 g en estadio 1 y estadios 4 y 5 de ERC, respectivamente)<sup>(41)</sup>.

### **ERC, embarazo y glomerulopatías**

No hay disponible datos robustos que definan la prevalencia y los tipos de enfermedades glomerulares en el embarazo<sup>(42)</sup>, ya sea por falta de reportes de casos y heterogeneidad de los estudios, como por subestimación del diagnóstico por falta de estudios de rutina.

La enfermedad glomerular puede influir en los resultados del embarazo, pero puede ser no detectada durante el mismo y solo ser diagnosticada más adelante. A modo de ejemplo, un estudio noruego, donde se realizaron biopsias renales a las mujeres en cualquier momento después de su último embarazo, encontró que aquellas que tenían antecedentes de parto prematuro o preeclampsia tenían tasas más altas de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEyFS), glomerulonefritis semilunar, o vasculitis por anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA), en comparación con mujeres que tuvieron un embarazo normal<sup>(43)</sup>. La alta prevalencia de

glomerulopatías en pacientes con preeclampsia también fue informada recientemente en Dinamarca<sup>(44)</sup> e Italia<sup>(45)</sup>. Ésta puede ser el primer signo de una enfermedad glomerular, generalmente diagnosticada en los primeros años después del parto, o puede representar un “hit” en una patogenia de múltiples “hits” de una enfermedad glomerular diagnosticada más adelante.

Entre las glomerulopatías probadas por biopsias renales en el embarazo o en el puerperio, las más comunes son la GEyFS, nefropatía por IgA (IgAN) y nefritis lúpica (NL)<sup>(42)</sup>. A menudo se manifiestan con proteinuria, función renal alterada o hipertensión, factores que están asociados con un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo. A pesar de que la mayoría de las mujeres con estas patologías subyacentes están en edad fértil, hay escasez de datos sobre éstas durante el embarazo<sup>(45)</sup>. La única con evidencia suficiente publicada hoy es la nefritis lúpica y las estrategias de tratamiento para otras glomerulopatías se extrapolan principalmente de estudios limitados<sup>(41)</sup>. En general, mejores resultados han sido reportados para mujeres con enfermedad en remisión y función renal conservada en la concepción, mientras que los datos sobre el seguimiento a largo plazo antes y después del embarazo son escasos<sup>(46)</sup>. Sin embargo, la presencia de una enfermedad glomerular, incluso en remisión y con presión arterial y función renal normal se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro y de desarrollar proteinuria e hipertensión en el embarazo. Los riesgos están modulados por el estadio de la ERC, la proteinuria y la hipertensión basal, pero solo los dos primeros de estos factores alcanzan significancia estadística y esto sugiere centrar la atención en la proteinuria en el asesoramiento prenatal<sup>(47)</sup>.

### **Abordaje diagnóstico de la ERC en el embarazo**

El embarazo es una potencial oportunidad para el diagnóstico inicial de ERC, siendo importante recalcar que en países con bajos recursos, como Argentina, la ERC avanzada podría solo descubrirse durante la gestación o el puerperio<sup>(10)</sup>.

La hormona B-gonadotropina coriónica humana (GCH-β) es parcialmente excretada por los riñones y depende del clearance de creatinina. Una prueba de embarazo en orina puede dar como resultado un falso negativo por lo cual no es un

método confiable. El nivel de corte de GCH- $\beta$  plasmática para confirmar un embarazo intrauterino de forma fiable es 1000-2000 mUI/ml. Sin embargo, esta puede estar aumentada en mujeres con ERC/ERCA, y el umbral discriminatorio puede no aplicarse a éstas. En este contexto, el mejor método para el diagnóstico del embarazo es la ecografía <sup>(4,6)</sup>.

El diagnóstico y la estadificación de la ERC se pueden establecer en relación con el momento de aparición de los síntomas durante el embarazo; para esto se tendrá en cuenta el antecedente de ERC, la exploración clínica, las pruebas de función renal, la excreción de proteínas en 24 horas, una ecografía renal y una biopsia renal<sup>(10)</sup>. El espectro de la enfermedad renal durante el embarazo puede manifestarse como edemas, proteinuria, hipertensión arterial (HTA) y uremia y puede contemplarse clínicamente desde tres escenarios: el desarrollo de alteración renal aguda durante la gestación, el diagnóstico de ERC (nefropatía previa no diagnosticada), y ERC precedente a la gestación (nefropatía subyacente conocida y/o trasplantada renal)<sup>(11)</sup>.

La realización de biopsia renal se prefiere antes de la concepción 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 (siempre y cuando se vaya a tomar una conducta activa con el resultado) o deterioro repentino de la función renal. No hay indicación de realizarla únicamente para la evaluación de preeclampsia <sup>(10,11)</sup>. Se debe tener en cuenta el control de la presión arterial y la presencia de coagulopatía dado que en estas circunstancias la probabilidad de complicaciones es alta. Los riesgos de una biopsia en el tercer trimestre probablemente superen cualquier beneficio debido a desafíos técnicos asociado con un útero grávido y el potencial de coexistencia con preeclampsia<sup>(4,8)</sup>. En un metanálisis de 39 estudios, donde se revisaron las indicaciones, riesgos y momento ideal de la biopsia renal en el embarazo, se observaron cuatro casos de complicaciones hemorrágicas mayores a los 23-26 semanas de gestación y complicaciones en 7% de las mujeres durante el embarazo vs 1% después del parto<sup>(48)</sup>.

## **Abordaje terapéutico de la ERC en el embarazo**

Varios elementos han cambiado el enfoque del embarazo, principalmente en estadios avanzados de la ERC: mejora de la atención de la ERC, el empoderamiento de las pacientes, y el cambio del paradigma paternalista con la actitud de evitar los riesgos maternos a la autodeterminación de los pacientes. Como consecuencia, más mujeres deciden actualmente emprender un embarazo en situaciones alguna vez consideradas contraindicadas. Por eso, es necesario el uso de estrategias bien establecidas que permitan un adecuado desarrollo del embarazo coexistente con la ERC, para optimizar los resultados tanto en la atención previa a la concepción, durante el embarazo y en el posparto.

## **Manejo preconcepcional**

La valoración preconcepcional es la piedra angular del éxito de la gestación en términos generales. Hay que evaluar la fertilidad, la anticoncepción, la actividad sexual, factores psicocociales y la consejería preconcepcional.

## **ERC y fertilidad**

La infertilidad se define como la imposibilidad de establecer un embarazo después de un año de relaciones sexuales regulares y sin protección. A escala mundial, la prevalencia general de la infertilidad se estima en 8 al 12%. En mujeres con ERC en etapa terminal (ERCT) ha sido reportada hasta en 92%<sup>(49)</sup>. En mujeres con ERC la menstruación y la fertilidad declinan a la par de la TFG. Sin embargo, el umbral de TFG en el que la progresión se vuelve clínicamente significativa para la reproducción es desconocida debido a la falta de datos<sup>(14)</sup>. Aproximadamente el 70% de las mujeres en hemodiálisis son oligomenorreicas o amenorreicas<sup>(47)</sup>.

Las hormonas luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) se producen en la hipófisis anterior y actúan sinérgicamente para regular la función de las gónadas, incluyendo la producción de esteroides sexuales y la gametogénesis. Un aumento de los niveles de LH en el punto medio del ciclo menstrual, causado por la retroalimentación positiva de los estrógenos al hipotálamo y la hipófisis, es responsable

de la ovulación. La progesterona, liberada por el cuerpo lúteo y luego por la placenta si ocurre un embarazo, mantiene el endometrio y previene la menstruación. La prolactina (PRL), que es secretada por la hipófisis anterior durante el embarazo y la lactancia, estimula el desarrollo mamario y la producción de leche e inhibe la ovulación durante la lactancia <sup>(14,50)</sup>. En la ERC los niveles séricos de LH aumentan, pero la ausencia de un pico de LH en la fase folicular tardía del ciclo menstrual conlleva a ciclos anovulatorios. Sin ovulación y desarrollo de un cuerpo lúteo, los niveles de progesterona no suben. Los niveles de estrógenos son bajos durante todo el ciclo confirmando una retroalimentación negativa al eje hipotálamo-hipófisis. Además, la depuración de prolactina está disminuida, lo que provoca la inhibición de la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) del hipotálamo, lo que también suprime la ovulación. Se cree que los efectos sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovárico es reversible, observándose la normalización de los niveles hormonales posterior al trasplante renal <sup>(14, 22, 49,51)</sup>.

La ciclofosfamida (CYC), un agente alquilante con un importante rol terapéutico en la inmunosupresión de ciertas enfermedades glomerulares, tiene varios efectos adversos, incluidos los dosis dependiente como la gonadotoxicidad tanto en hombres como en mujeres, causando oligospermia, amenorrea e insuficiencia ovárica. La toxicidad es más probable que sea irreversible en las mujeres, dado que la reserva de ovocitos se determina en la vida fetal y no se puede regenerar. Además, la mayor edad al inicio del tratamiento aumenta el riesgo inducido de insuficiencia ovárica. Por lo tanto, la preservación de la fertilidad debe ser considerada para todas las mujeres en edad fértil que reciben esta droga <sup>(14,22)</sup>. La crioconservación de ovocitos o embriones puede realizarse antes del tratamiento con ciclofosfamida; sin embargo, existen preocupaciones con respecto a la estimulación ovárica en pacientes con lupus eritematoso sistémico activo (LES) debido a los riesgos de exacerbación de la enfermedad y trombosis, que se supone que son debido al aumento de las concentraciones séricas de estrógenos y al retraso del tratamiento. Alternativamente, se pueden utilizar análogos de la hormona liberadora de LH (LHRH) para inhibir la función ovárica durante el tratamiento con ciclofosfamida. Su acción incluye la

inhibición protectora del eje hipotálamo-pituitario-ovárico y una reducción del flujo sanguíneo ovárico con una consiguiente menor exposición a la droga circulante <sup>(14,22)</sup>.

## **Anticoncepción**

La planificación del embarazo en las mujeres con ERC es importante debido al mayor riesgo de resultados adversos y el uso común de medicamentos teratogénicos. Aunque la ERC se asocia con una reducción de la fertilidad, los embarazos no planificados pueden ocurrir en todas las etapas de la ERC<sup>(6,14)</sup>. Desafortunadamente, la evidencia sugiere que pocos nefrólogos discuten temas de fertilidad y anticoncepción con sus pacientes. Aunque no hay datos contemporáneos publicados, existen datos de cuestionarios de una cohorte de 76 mujeres con ERC que mostró que a pesar de que el 50% es sexualmente activa, solo el 36% usó anticonceptivos y solo el 13% discutió temas de salud reproductiva con su nefrólogo<sup>(52)</sup>. Por lo tanto, la consejería anticonceptiva y la provisión de métodos anticonceptivos seguros y efectivos es inadecuado para muchas mujeres con ERC.

Existen varios métodos anticonceptivos (MAC), pero no todos son seguros para mujeres con ERC. Anticonceptivos de progesterona sola –mini píldora, dispositivo intrauterino (DIU) o implante subdérmico- se pueden usar de manera segura en mujeres con ERC, incluyendo pacientes en diálisis y receptores de trasplantes <sup>(6)</sup>. Existen preocupaciones teóricas con respecto al uso de DIU en mujeres inmunodeprimidas, ya que los inmunosupresores podrían reducir su eficacia debido a la inhibición de la inflamación uterina que forma parte de su mecanismo anticonceptivo. Sin embargo, el medio uterino está predominantemente poblado por macrófagos, mientras que la inmunosupresión utilizada en el tratamiento de la enfermedad renal inmunológica y después del trasplante actúa predominantemente a través de la inhibición de los linfocitos, lo que sugiere que están involucradas diferentes vías. No se ha informado evidencia de un exceso de fallas del DIU después del trasplante <sup>(53)</sup>. Los anticonceptivos que contienen estrógeno –píldora combinada, parche transdérmico y anillo vaginal- confieren un riesgo aumentado de hipertensión, tromboembolismo venoso (TEV), trombosis arterial y cáncer de cérvix. Estos riesgos son particularmente relevantes para mujeres con ERC que tienen un mayor riesgo de hipertensión crónica,

coagulopatía, enfermedades vasculares y/o neoplasias por lo que estos métodos están contraindicados en ERC <sup>(6,50)</sup>. Los preservativos si bien son eficaces para evitar enfermedades de transmisión sexual (ETS), no perdonan el uso imperfecto. Aproximadamente 1 de cada 5 mujeres concibe dentro de un año, por lo tanto, no debe considerarse como una opción anticonceptiva eficaz a largo plazo<sup>(50)</sup>. En caso de voluntad de la paciente se puede considerar la esterilización quirúrgica<sup>(6)</sup>. Los anticonceptivos de emergencia no contienen estrógeno y por lo tanto se pueden utilizar de forma segura <sup>(50)</sup>.

### **Actividad sexual y factores psicosociales**

La etiología de la disfunción sexual (término general que se usa para describir cualquier problema experimentado durante la actividad sexual, incluyendo libido reducida, dificultad con la excitación, dispareunia y anorgasmia) en la ERC es multifactorial, incluyendo tanto factores biológicos como psicológicos<sup>(14,49)</sup>. Aunque sólo existen datos de prevalencia limitados, la disfunción sexual fue identificada por un estudio en el 81% de 21 pacientes femeninas en prediálisis<sup>(14)</sup>. Entre las mujeres en hemodiálisis, el 84 % informó disfunción y sólo el 35% de las mujeres reportaron ser sexualmente activas. Síntomas depresivos, medicamentos, anemia e imagen corporal negativa (potencialmente relacionada con la presencia de catéteres y fistulas) contribuyen a la disminución de la libido <sup>(54)</sup>.

### **Consejería preconcepcional**

En la Guía del Ministerio de Salud <sup>(50)</sup> definen a la consejería como un dispositivo de atención que implica el asesoramiento personalizado, realizado por personal capacitado, con el objetivo de acompañar a las personas en la toma de decisiones autónomas sobre su salud sexual y reproductiva. Debe orientarse por los principios de perspectivas de derechos (sexuales y reproductivos) y enfoque de género abordando entre otros, temas como MAC, sexualidad, prácticas de cuidado y prevención de ETS, detección, asistencia y acompañamiento en situaciones de abuso y violencia sexual y acceso efectivo a los derechos sexuales y reproductivos.

Estas directrices deben adaptarse a la paciente con ERC, teniendo en cuenta no solo la perspectiva clínica que refleja las complejidades médicas de esta situación, sino también respetando la autonomía, valores y sentimientos de la paciente.

En referencia a esto, en la revisión sistemática de estudios cualitativos de Tong et al <sup>(55)</sup>, donde se evaluaron las perspectivas sobre el embarazo en mujeres con ERC, se observó que en éstas la maternidad puede estar psicológicamente inhibida por el miedo a las anomalías congénitas, riesgos médicos adversos y graves, y las posibles consecuencias para su familia, relaciones y trabajo. En muchas mujeres la fuerte aspiración por lograr la maternidad se vio acompañada de sentimientos de pérdida, culpa, fracaso y desvalorización social cuando las expectativas culturales en torno a esta no se cumplieron <sup>(55)</sup>.

Las mujeres con ERC deben recibir asesoramiento de forma temprana en el transcurso de su enfermedad sobre la maternidad para permitir su educación y la de su pareja, dar tiempo para considerar opciones y permitir la planificación para optimizar los resultados del embarazo. En pacientes con enfermedades genéticas, como la enfermedad poliquística renal, se puede ofrecer tecnología de diagnóstico genético prenatal <sup>(7)</sup>. Se deben eliminar o sustituir los teratógenos antes de la concepción, asegurar la estabilidad de la enfermedad y/o trasplante y otorgar información clara sobre los mayores riesgos tanto maternos como fetales. Los grados de mayor riesgo son difíciles de cuantificar con precisión, aunque generalmente se ha informado que es al menos dos veces mayor que en mujeres embarazadas sin ERC <sup>(56)</sup>. Posiblemente una de las decisiones más difíciles que pueden enfrentar estas mujeres es si proceder o no a un embarazo con ERC moderada que puede acelerar su camino hacia la terapia de reemplazo renal mucho antes de lo previsto, en lugar de esperar hasta recibir un trasplante <sup>(7)</sup>.

### **Manejo concepcional**

De producirse el embarazo la mujer deberá tomar la decisión de continuarlo o no, cualquiera sea la opción, es nuestro deber asesorar y acompañar.

## **Interrupción del embarazo**

En nuestro país está vigente la ley 27.610, desde el año 2022, que regula la interrupción legal y voluntaria del embarazo (IVE/ILE) y la atención postaborto de todas las personas con capacidad de gestar <sup>(57)</sup>. Como requisito la embarazada debe estar dentro de las 14 semanas de gestación y firmar un consentimiento informado. Tiene derecho a: recibir atención gratuita; acceder a la práctica de IVE/ILE en un plazo máximo de 10 días corridos, desde que la solicite; recibir del personal de salud un trato digno y respetuoso de su autonomía; que se garantice la privacidad en la consulta y la confidencialidad de toda la información vinculada a la atención; recibir atención de calidad e información actualizada, comprensible, veraz y brindada en lenguaje y con formatos accesibles.

Para llevar a cabo la interrupción del embarazo la OMS recomienda el uso de una combinación de misoprostol y mifepristona <sup>(57,58)</sup>. En nuestro país se autorizó la comercialización de esta última a partir de este año <sup>(59)</sup>. La mifepristona se metaboliza en el hígado mientras que el misoprostol se excreta predominantemente por vía renal. La relevancia clínica del aclaramiento potencialmente reducido de este fármaco es desconocido, y no hay reducción de dosis recomendada aunque se sugiere mayor monitoreo con una TFG  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  <sup>(14)</sup>.

## **Continuación del embarazo**

En caso de que la elección sea llevar adelante la gesta, luego de explicar de forma clara los potenciales riesgos para madre y futuro hijo, se procederá a poner especial atención en el manejo de la hipertensión arterial, prevención de la preeclampsia, diagnóstico y tratamiento de la proteinuria, usos de fármacos, manejo de la anemia, metabolismo óseo mineral (MOM), aspectos nutricionales, prevención y tratamiento de la infección urinaria y vigilancia fetal.

## **Desórdenes hipertensivos del embarazo y ERC**

En América Latina y el Caribe, los trastornos hipertensivos son responsables de casi el 26% de las muertes maternas <sup>(60)</sup>. En los países occidentales, la hipertensión se

diagnostica cada vez más en edad fértil, y esto se debe principalmente a la combinación de las epidemias de obesidad y edad materna avanzada en el embarazo. Se estima que la prevalencia de la hipertensión crónica en el embarazo es alrededor del 5–10% <sup>(60,61)</sup> asociándose ésta con un mayor riesgo de hipertensión y trastornos cardiovasculares en la vejez<sup>(62)</sup>. Sin embargo, actualmente no existen estudios que estimen la prevalencia tanto de hipertensión crónica como de ERC en el embarazo. Esto es potencialmente relevante ya que en pacientes jóvenes, y especialmente en mujeres, la hipertensión puede ser el primer signo de ERC <sup>(60)</sup>. En una reciente y extensa revisión sobre causas secundarias de hipertensión las enfermedades renales solo fueron superadas por la apnea obstructiva del sueño <sup>(63)</sup>.

En los siguientes cuadros podemos observar la clasificación y definiciones actualizadas de los trastornos hipertensivos del embarazo:

Classification of Hypertension in Pregnancy <sup>1</sup>	
Classification	Criteria Met
Preeclampsia	After 20 wk of gestation, SBP $\geq$ 140 mm Hg or DBP $\geq$ 90 mm Hg in a previously normotensive woman Proteinuria (excretion of $\geq$ 0.3 g protein in a 24-h urine collection) or with other systemic manifestations
Gestational hypertension	Elevated BP (SBP $\geq$ 140 mm Hg or DBP $\geq$ 90 mm Hg) after 20 wk of gestation in a previously normotensive woman
Chronic hypertension	SBP $\geq$ 140 mm Hg and/or DBP $\geq$ 90 mm Hg before pregnancy or before 20 wk of gestation
Chronic hypertension with superimposed preeclampsia	New onset of proteinuria in the setting of hypertension before 20 wk of gestation An increase in proteinuria (if present earlier) An increase in blood pressure Onset of HELLP syndrome

BP indicates blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets; and SBP, systolic blood pressure.

Tomado de *Chronic hypertension in pregnancy*. AHA, *Circulation*. 2014

Preeclampsia
Preeclampsia is gestational hypertension accompanied by $\geq$ 1 of the following new-onset conditions at or after 20 weeks' gestation:
Proteinuria
Other maternal organ dysfunction, including:
AKI (creatinine $\geq$ 90 $\mu$ mol/L; 1 mg/dL)
Liver involvement (elevated transaminases, eg, alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase $>$ 40 IU/L) with or without right upper quadrant or epigastric abdominal pain
Neurological complications (examples include eclampsia, altered mental status, blindness, stroke, clonus, severe headaches, and persistent visual scotomata)
Hematological complications (thrombocytopenia—platelet count $<$ 150 000/ $\mu$ L, disseminated intravascular coagulation, hemolysis)
Uteroplacental dysfunction (such as fetal growth restriction, abnormal umbilical artery [UA] Doppler wave form analysis, or stillbirth)

Tomado de *Hypertensive Disorders of Pregnancy* ISSHP, 2018

El diagnóstico de hipertensión crónica versus hipertensión gestacional es sólo aparentemente simple. La definición más utilizada de hipertensión crónica es la propuesta por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG): presión arterial sistólica (PAS) de 140 mmHg y/o 90 mmHg de presión arterial diastólica (PAD) antes del embarazo o, reconociendo que muchas mujeres buscan atención médica solo una vez que están embarazadas, antes de las 20 semanas de gestación, y/o uso de antihipertensivos antes del embarazo y/o persistencia de la hipertensión durante >12 semanas después del parto<sup>(63,64)</sup>. Sin embargo, en las primeras semanas de embarazo, la presión arterial tiende a disminuir pudiendo esto enmascarar la presencia de hipertensión crónica, que puede pasar desapercibida. Por ende, la HTA crónica puede ser evidente sólo en el mismo período en que suele aparecer la HTA gestacional (alrededor de la semana 20 de gestación) siendo la desaparición de la hipertensión dentro de los 3 meses postparto la pista para distinguir entre ambas entidades<sup>(64)</sup>.

La hipertensión es un marcador de pronóstico negativo y un factor de progresión en pacientes con ERC<sup>(60,61,62,64)</sup>. Independientemente de la etiología de la enfermedad renal la prevalencia de hipertensión aumenta a medida que progresa la ERC, así como también aumenta el riesgo de desarrollar hipertensión gestacional y los riesgos relacionados a ésta<sup>(60)</sup>. A pesar de su creciente prevalencia, la mayoría de las mujeres con hipertensión crónica cursa un embarazo sin altercados, pero algunas desarrollan complicaciones tales como preeclampsia superpuesta, restricción del crecimiento fetal (RCIU), desprendimiento placentario, parto prematuro, y tienen una mayor probabilidad de parto por cesárea<sup>(64)</sup>. En la experiencia del grupo de Piccoli et al, en el estudio TOCOS<sup>(39)</sup>, la hipertensión en pacientes con ERC, en comparación con pacientes normotensos en las mismas etapas de la ERC, aumenta de dos a cuatro veces el riesgos de complicaciones del embarazo. La única excepción fue la incidencia de niños PEG, no encontrándose que aumentara significativamente en el total de la población con ERC y cuya prevalencia aumenta sólo en etapas tardías de la misma<sup>(39,40)</sup>.

Las definiciones de preeclampsia (PE) y ERC han sufrido profundos cambios en las últimas décadas. Ambos son términos amplios, que abarcan espectro de enfermedades<sup>(61,65,66)</sup>. Hay al menos dos formas distintas de definir la preeclampsia. La

primera incluye todos los casos que desarrollan hipertensión y proteinuria en el embarazo, independientemente de la presencia de una enfermedad de base. La segunda incluye sólo los casos cuyo origen fisiopatológico es una placentación defectuosa, lo que resulta en un desequilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos; este subconjunto de casos también es a menudo identificado por algunos autores como PE placentaria<sup>(67,68)</sup>. Esta definición fisiopatológica excluye todas las situaciones, incluyendo ERC, diabetes (DBT), hipertensión crónica y obesidad, en la que el daño renal o enfermedad vascular establece un terreno favorable para el desarrollo o empeoramiento de la hipertensión y proteinuria en el embarazo; estas últimas son identificadas por otros autores como PE materna<sup>(60)</sup>.

La preeclampsia se caracteriza por una disfunción endotelial generalizada que puede afectar múltiples sistemas de órganos. Es uno de los cuatro principales trastornos hipertensivos del embarazo. Estos son: hipertensión crónica, hipertensión gestacional, preeclampsia/eclampsia e hipertensión con preeclampsia superpuesta. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) publicó un informe en 2019, actualizando las definiciones de estas 4 condiciones<sup>(63)</sup>. La preeclampsia se define como la presencia de elevación de la presión arterial sistólica > 140 mmHg y/o diastólica > 90 mmHg después de la semana 20 de gestación con proteinuria (definido como 300 mg de proteínas en orina de 24 horas o un índice proteínuria/creatininuria de 0,3 mg/g), o en ausencia de proteinuria, asociado a otras características severas. Estas últimas incluyen: trombocitopenia, lesión renal aguda (Cr plasmática de 1,1 mg/dl o más o una duplicación de la Cr sérica), pruebas de función hepática anormales, edema pulmonar o anomalías neurológicas. La Sociedad Internacional para la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP), también actualizó sus criterios diagnósticos en 2018<sup>(69)</sup>. Al igual que las pautas de ACOG, la proteinuria ya no es necesaria para el diagnóstico de preeclampsia si hay otras características graves presentes. El ISSHP también incluye evidencia de insuficiencia utero-placentaria como un rasgo severo.

La definición de PE superpuesta a la ERC no está clara, pudiendo ser un diagnóstico difícil de realizar en mujeres con ERC establecida debido a la presencia de hipertensión y proteinuria preexistentes, que tenderá a empeorar progresivamente a lo

largo de embarazo<sup>(65)</sup>; asimismo, un aumento de la proteinuria puede ser reflejo de hiperfiltración, así como un signo de exacerbación inmunológica. Hay al menos tres situaciones en las que el diagnóstico diferencial entre ERC y PE puede ser imposible por razones clínicas: cuando la ERC debuta o progresa durante el embarazo o en ausencia de datos anterior a la semana 20 de gestación<sup>(5)</sup>. No obstante, un aumento repentino y sostenido en la presión arterial y la proteinuria se utilizan a menudo para diagnosticar la preeclampsia superpuesta a la ERC. Dada la dificultad para su diagnóstico, ha habido interés en el uso de los biomarcadores en mujeres con ERC para diferenciar la preeclampsia "superpuesta" verdadera del empeoramiento de la hipertensión o proteinuria en el embarazo por otras causas<sup>(65)</sup>. A colación de esto, traemos un estudio italiano<sup>(70)</sup>, donde observaron que la relación entre la tirosina quinasa 1 soluble tipo Fms (sFlt-1) y los niveles séricos maternos del factor de crecimiento placentario (PIGF) pueden distinguir la PE de la ERC; los niveles normales constataron que el flujo uteroplacentario conservado objetivado por ecografía doppler de arterias uterinas se correlacionó con la ERC mientras que su alteración se relacionó con la PE en pacientes con proteinuria y/o hipertensión en el embarazo. Mientras se esperan estudios más grandes, una sugerencia práctica podría ser considerar el diagnóstico de ERC en una mujer embarazada con proteinuria e hipertensión y flujos útero-placentarios normales y/o en el caso de un perfil angiogénico normal, al menos donde estos marcadores estén disponibles.

A pesar de la gran cantidad de evidencia que sustenta que la enfermedad renal aumenta el riesgo de preeclampsia, el mecanismo exacto que vincula las dos enfermedades no está claro. La ERC en sí da como resultado una disfunción endotelial sistémica que podría crear un entorno que afecta el desarrollo placentario y fetal, así como predisponer al desarrollo de preeclampsia. Un área emergente de interés en la ERC es el glucocáliz, una capa de polisacárido que recubre el endotelio y es un marcador de integridad endotelial. A raíz de lo expuesto, comentamos un reciente estudio de casos y controles, donde se cuantificaron biomarcadores en 15 mujeres con ERC y preeclampsia superpuesta, en comparación con otros grupos de control (embarazadas emparejadas por edad gestacional y estadio de ERC, mujeres con preeclampsia sin ERC, mujeres con embarazos normotensas y mujeres con ERC no

embarazadas) y encontraron que el hialuronano plasmático y la molécula de adhesión de células vasculares (VCAM) se elevaron en el contexto de la preeclampsia superpuesta en mujeres con ERC, correlacionándose estos valores con las concentraciones de PIGF<sup>(72)</sup>. Esto podría apoyar la teoría de que la disfunción endotelial sistémica, y tal vez la deteriorada integridad del glucocáliz, contribuyan al riesgo de preeclampsia en ERC. La desregulación del sistema de complemento y el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) también parecen estar implicados en la patogénesis de la preeclampsia<sup>(65)</sup>.

La comprensión de la patogenia de la preeclampsia y el potencial de enfermedad sistémica a largo plazo está constantemente evolucionando. Múltiples líneas de evidencia<sup>(73,74,75)</sup> apuntan a un riesgo futuro de enfermedad renal después de un embarazo con preeclampsia, asociando mecanismos como acumulación acelerada de comorbilidades, lesión endotelial directa, lesión renal aguda y daño de podocitario<sup>(65)</sup>.

Las mujeres con alguno de los factores de alto riesgo de preeclampsia (embarazo anterior con preeclampsia, gestación múltiple, enfermedad renal, enfermedad autoinmune, diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, e hipertensión crónica) y aquellos con más de uno de los factores de riesgo moderado (primer embarazo, edad materna  $\geq$  35 años, índice de masa corporal  $>30$ , antecedentes familiares de preeclampsia) deben recibir dosis bajas (81 mg/ día) de aspirina para la profilaxis de la preeclampsia iniciada entre las semanas 12 y 28 de gestación (óptimamente antes de la semana 16) y continuar hasta el parto<sup>(63)</sup>.

### **Objetivos de presión arterial (PA)**

No hay ensayos clínicos aleatorizados que establezcan de forma clara los objetivos de PA en embarazadas con ERC aunque se podrían extrapolar los hallazgos del ensayo CHIPS (Control of Hypertension in Pregnancy Study)<sup>(76)</sup> 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, las cifras de PA <140/90 mmHg son la meta recomendada en gestantes con ERC. En la recomendación de la última Guía NICE de HTA en el embarazo <sup>(61)</sup>, el objetivo de PA se ha reducido a 135/85 mmHg (mismo objetivo que en hipertensión crónica) sugiriendo evitar la hipercorrección (PA <110/70 mmHg).

Fuera del embarazo, las opciones para el tratamiento antihipertensivo habitual se basan en la eficacia y la relación costo/beneficio, pero en el embarazo, la decisión se basa principalmente en el riesgo de efectos secundarios, tres de los cuales son específicos del embarazo: restricción del crecimiento fetal, caída (aguda) relacionada en el flujo uteroplacentario y teratogenicidad <sup>(60)</sup>. Los tres fármacos más utilizados en embarazo son alfametildopa, nifedipina y labetalol<sup>(60,61,64,77)</sup>. Sus dosis y efectos adversos más frecuentes se observan en el siguiente cuadro:

Agent	Indication	Dose Range	FDA Classification	Potential Side Effects	Comments
α-Methyldopa	Often used as first line	250 mg–1.5 g orally twice a day	B	Lethargy	Data on offspring up to 7.5 y of age demonstrating long-term safety
Labetalol	Often used as first line	100–1200 mg orally twice a day	C	Exacerbation of asthma	Widely used in pregnancy
Calcium channel blockers	Second line or alternative first line (nifedipine)	Varies according to drug used	C	Concern for synergy with magnesium sulfate for neuromuscular depression	
β-Blockers	Second line	Varies according to drug used	C	Exacerbation of asthma	Some recommend avoiding atenolol during pregnancy and lactation
Thiazide diuretics	Second line	12.5–50 mg orally once a day	C	Volume depletion and hypokalemia	

FDA indicates Food and Drug Administration.  
 \*Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers are contraindicated in the second and third trimesters of pregnancy and are class D. Safety in the first trimester is controversial; in this trimester, they are class C.

Tomado de *Chronic hypertension in pregnancy. AHA, Circulation. 2014*

## Proteinuria

La proteinuria es un sello distintivo de la enfermedad renal y al igual que la hipertensión está asociada con un aumento en el número de resultados adversos durante el embarazo <sup>(4,5)</sup> y con la progresión en la ERC preexistente. El riesgo de proteinuria masiva tiene dos aspectos principales: los niveles bajos de proteína plasmática materna puede inducir deterioro del crecimiento fetal, de manera similar a la desnutrición. Una caída rápida de las proteínas plasmáticas puede reducir los flujos útero-placentarios, lo que resulta en hipoperfusión placentaria, una amenaza particular en pacientes con alteración de la placentación<sup>(4,5)</sup>. No existe una terapia específica para

la proteinuria en el embarazo además del tratamiento de la enfermedad renal subyacente; los agentes antiproteinúricos más comunes (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina –IECA- e inhibidores de los receptores de angiotensina II-ARA II) están contraindicados en el embarazo debido a su teratogenicidad. Pequeños estudios han sugerido que los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos (como el diltiazem) pueden proporcionar algunos efectos antiproteinúricos en el embarazo, pero los datos son extremadamente limitados <sup>(78)</sup>.

El tratamiento del síndrome nefrótico (SN) en el embarazo tiene algunas particularidades. El uso de diuréticos se debe reservar para el SN refractario a inmunosupresores y con estricto control sobre los trastornos hidroelectrolíticos materno-fetales. El uso de albúmina parenteral no está indicado y además puede aumentar la hiperfiltración <sup>(60,79)</sup>. La terapia conservadora incluye el uso de medias de compresión y elevación de las extremidades. Cuando la albúmina plasmática es < 2 g/l, el estado de hipercoagulabilidad se debe tratar con heparina de bajo peso molecular (HBPM), que es segura durante el embarazo <sup>(60,79)</sup>.

Por último, el momento ideal para la suspensión de los IECA y/o ARA II en las embarazadas con ERC es un tema abierto. Existen dos enfoques principales: el primero se centra en los riesgos para el niño y sugiere que estos fármacos no deben ser utilizados en mujeres que desean iniciar un embarazo, para evitar la exposición permanente e inadvertida durante las primeras diez semanas; un segundo enfoque subraya las ventajas de la protección renal, en particular en presencia de proteinuria, y sugiere, debido a los riesgos limitados al principio del embarazo, discontinuar el fármaco dentro de la décima semana gestacional <sup>(80,81)</sup>.

## **Anemia**

La anemia en el embarazo se define como la concentración de hemoglobina <11 g/dl en el primer trimestre y <10,5 g/dl en el segundo y tercer trimestre y <10 g/dl posparto <sup>(82,83)</sup>. Los valores <8,5 g/dl en la población obstétrica general, están asociados con mayores riesgos de bajo peso al nacer y parto prematuro en un 62% y 72%, respectivamente <sup>(84)</sup>.

La EPO, es una hormona producida por células similares a fibroblastos a nivel renal, cuya acción es regular la eritropoyesis, duplicándose sus valores durante el embarazo <sup>(85)</sup>. Como las mujeres con ERC no tienen la capacidad suficiente para aumentar la producción de EPO, su suplementación suele ser necesaria, incluso en el contexto de insuficiencia renal leve. Para mujeres que realizan tratamiento previo al embarazo, se debe anticipar un aumento de la dosis. Esta hormona es una molécula grande que no cruza la barrera placentaria por lo que su uso se considera seguro en embarazo y lactancia <sup>(86,87)</sup>.

La causa más común de anemia en el embarazo es la deficiencia de hierro, que se estima que afecta a más del 40% de la población<sup>(88)</sup>. Por lo tanto, las mujeres embarazadas con ERC necesitan suplementos de hierro y EPO. El hierro oral es económico y accesible, aunque la vía intravenosa posee mejor biodisponibilidad. El hierro parenteral generalmente es considerado seguro durante el embarazo y la lactancia <sup>(83,89)</sup>. La deficiencia de vitamina B12 es una causa rara de anemia durante el embarazo, pero debe considerarse en pacientes con dietas bajas en proteínas.

### **Metabolismo óseo mineral (MOM)**

La hipocalcemia y la hiperfosfatemia debidas al hiperparatiroidismo (HPT) secundario de la ERC avanzada pueden tratarse de manera segura con quelantes cálcicos y con análogos orales de vitamina D <sup>(11,14)</sup>. El sevelamer, carbonato de lantano, hidróxido de aluminio, cinacalcet y paricalcitol no han sido probados o establecidos para su uso durante embarazo/lactancia <sup>(90)</sup>.

La placenta convierte 25-OH D3 (calcidiol) en 1,25-OH2 D3 (calcitriol), por lo que se debe medir la 25-OH vitamina D cada trimestre, administrando suplementos si los niveles son bajos<sup>(90)</sup>.

En cuanto a las mujeres que realizan hemodiálisis, debe tenerse en cuenta el calcio del dializado para no generar hipercalcemia y monitorearse semanalmente los niveles de calcio y fósforo ya que la hipercalcemia materna puede causar hipocalcemia e hiperfosfatemia en el recién nacido y afectan su desarrollo esquelético <sup>(90)</sup>.

## Uso de fármacos

De forma general, se recomienda evitar el uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos (por ejemplo antiinflamatorios no esteroides –AINES- en el postparto) y ajustar las dosis de antimicrobianos a la TFG <sup>(10)</sup>.

El sulfato de magnesio, administrado para prevenir las convulsiones eclámpticas, se excreta por vía renal. En mujeres con ERC avanzada o en diálisis, la evaluación periódica del dosaje de magnesio plasmático y examen físico (incluyendo reflejos tendinosos profundos) es prudente para evitar la toxicidad por esta droga <sup>(4,10)</sup>.

En cuanto a los fármacos inmunosupresores se comentará más adelante en el apartado de trasplante.

## Aspectos nutricionales

En mujeres embarazadas con ERC, existe la necesidad de mantener un equilibrio constante entre las necesidades nutricionales específicas del embarazo y las relacionadas con la enfermedad, con el objetivo de lograr una ingesta óptima de nutrientes para promover el crecimiento y desarrollo fetal, y un control metabólico adecuado.

El primer paso es definir las necesidades nutricionales de macronutrientes, micronutrientes, agua y electrolitos. En este sentido, faltan datos sobre pacientes embarazadas con ERC y la mayoría de las indicaciones derivadas de ellos se aplican desde el tratamiento nutricional de la ERC (sin embarazo) y recomendaciones nutricionales durante el embarazo para las mujeres sanas <sup>(93)</sup>.

En las etapas 3-4 de la ERC, el aporte energético recomendado es 25–35 kcal/kg/día utilizando el peso actual. Durante la diálisis, las directrices americanas sugieren utilizar 30–35 kcal/kg/día, mientras que los europeos recomiendan entre 30–40 kcal/kg/día. En mujeres embarazadas con ERC en estadios 1 y 2 parece prudente utilizar recomendaciones de ingesta energética para embarazadas sanas <sup>(93)</sup>.

El aumento de peso gestacional es un indicador importante de equilibrio energético y debe ser monitoreado. En un embarazo sano, el aumento de peso está determinado por el índice de masa corporal (IMC) del período pregestacional. Las recomendaciones de ganancia de peso gestacional van desde 5 kg (en obesidad) hasta 18 kg (en bajo peso)<sup>(94)</sup>. En el estudio longitudinal de crecimiento fetal del proyecto Intergrowth-21st se sugiere un aumento de peso gestacional de 13,6 kg en personas con peso normal<sup>(95)</sup>. En mujeres con ERC avanzada, la evaluación del aumento de peso es un desafío. La guía de la Sociedad Española de Nefrología en pacientes en diálisis sugiere un aumento de peso de 1 a 1,5 kg durante el primer trimestre y 0,5 kg/semana en el segundo y tercer trimestre<sup>(90)</sup>.

El manejo de la ingesta de proteínas es más difícil ya que está fuertemente influenciado por el estadio de la ERC y puede tener un impacto significativo en el control metabólico. Esto es cierto principalmente para la ERCA, cuando generalmente se recomienda una dieta baja en proteínas como parte del abordaje conservador de la enfermedad renal <sup>(92)</sup>. Debido al potencial alto impacto clínico, muchas investigaciones se han centrado en el estudio de la viabilidad de las dietas bajas en proteínas en mujeres embarazadas con ERC, encontrando que las dietas equilibradas bajas en proteínas/veganas suplementadas con aminoácidos son seguros en estas pacientes<sup>(96,97)</sup>. Entonces, en base a opiniones de expertos, se recomienda en mujeres embarazadas con ERC en estadios 1 y 2 una ingesta proteica similar a la de un embarazo saludable, y en las etapas 3 a 5 de la ERC, una dieta con restricción moderada de proteínas basada en plantas (0,6-0,8 g/kg/día de proteína) más algún suplemento proteico de aproximadamente 10 g/día (principalmente proporcionado por cetanoálogos)<sup>(92,93)</sup>. En las etapas 3 a 5, este tipo de dieta mostró una menor frecuencia de parto prematuro, muy BPN y lactantes PEG <sup>(98)</sup>.

A modo de resumen, los requerimientos nutricionales en el subgrupo de embarazadas con ERC en diálisis, la sociedad Española de Nefrología recomienda: incrementar la ingesta calórica en 30-35 kcal/día; consumir 1-1,5g/kg de peso (hemodiálisis) o 1,8g/kg de peso (diálisis peritoneal) de proteína adicional diaria para asegurar el desarrollo fetal; tomar 1 mg/día de ácido fólico desde el primer trimestre;

consumir 1500 mg/día de calcio; tomar vitaminas hidrosolubles durante todo el embarazo, ya que los requerimientos de estas moléculas aumentan y la diálisis intensiva favorece su eliminación; suplementar con vitaminas dializables (vitamina C, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6); evaluar aporte de potasio y fósforo según valores plasmáticos<sup>(90)</sup>.

Se resumen estas recomendaciones y las principales necesidades nutricionales de las mujeres embarazadas con ERC en el siguiente cuadro:

Nutritional requirements in pregnant CKD women.				
		Non-Dialysis (CKD Stages 3–5)	HD	PD
<b>Macronutrients</b>				
Calories (Kcal/kg/day) *	First Trimester	35	30–35	25–30
	Second-Third	30–35 (+300 Kcal)	30–35 (+300 Kcal)	25–30 (+300 Kcal)
Proteins (g/kg/day) *		0.6–0.8 (+10 g) if uremic syndrome is not controlled, start dialysis	1.2 (+10 g)	1.2 (+10 gr)
<b>Micronutrients</b>				
Folic acid (mg/day)		6	2–5	
25-OH vitamin D (IU/day)		1000–2000	1000–2000	
Zinc (mg/day)		15	15	
Iron (mg/day)		20–30	20–30	
Others §				
<b>Electrolytes</b>				
Calcium (mg/day)		<2000	1500–2000	
Phosphate (mg/day)		CKD stages 4–5: 800–1000	1200	
Potassium, mEq/L/day (gr)		According to the serum levels	<75 (3 gr)	
Abbreviations: CKD = chronic kidney disease, HD = hemodialysis, PD = peritoneal dialysis. Notes: For CKD patients in stage 1–2 follow the recommendations for healthy pregnancies. * Calculated on pre-pregnancy weight § Including: vitamin C, thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6 and B12. For reference values and a full list of indications, see Ref 31 and 47.				

Tomado de *Nutritional Challenges in Pregnant Women with Renal Diseases: Relevance to Fetal Outcomes*. *Nutrients* 2020, 12,873.

## Prevención y tratamiento de la infección urinaria (ITU)

La ITU es la infección bacteriana más común durante la gestación, y tiene un impacto negativo en la morbilidad materno-fetal. Algunos cambios funcionales y estructurales que ocurren durante la gestación, favorecen la aparición de ITU, como la hidronefrosis que favorece el éstasis urinario y el reflujo vésico-ureteral, el aumento de

volemia que conlleva a una reducción de la concentración urinaria y a un aumento del volumen vesical y los cambios en la composición urinaria (ph, osmolaridad, glucosuria), que favorecen el crecimiento bacteriano<sup>(99)</sup>.

La bacteriuria asintomática es muy frecuente (2-15%), siendo un factor de riesgo determinante en la aparición de ITU sintomática (sin tratamiento un 20-40% progresarán a ITU sintomática). Esta aparece en 1-2% de las gestaciones, ya sea en forma de cistitis o de pielonefritis (PNF). Otro factor de riesgo importante es el antecedente de ITU previa a la gestación<sup>(99)</sup>.

Los gérmenes más frecuentemente aislados son similares a los de la población general, predominando E. Coli (86%), aunque también Estafilococo saprofítico, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Enterococo, Estreptococo del grupo B<sup>(99)</sup>.

Debido al impacto negativo en términos de morbimortalidad materno-fetal, en la gestación es mandatorio realizar screening con urocultivo y tratamiento de la bacteriuria asintomática así como confirmar la negatividad del urocultivo 1-2 semanas tras finalizar el tratamiento de cualquier ITU que ocurra durante la gestación<sup>(10,99)</sup>.

Para el tratamiento son fármacos seguros los betalactámicos y la fosfomicina para bacteriuria asintomática e ITU leves. Para casos graves, con necesidad de antibióticos parenterales, también se podrán usar piperacilina/tazobactam y los carbapenemes. Se deberán evitar las fluorquinolonas (FQ), por elevada tasa de abortos; nitrofurantoína (NTF) en el primer trimestre, por interferencia por la organogénesis; y entre las semanas 38-42 por anemia hemolítica fetal, siendo segura en el 2º trimestre; trimetoprima sulfametoxazol (TMP/SMX) en el primer trimestre, por ser antagonista de folatos necesarios para el correcto desarrollo del tubo neural; ceftriaxona en los días anteriores al parto, por kernícterus fetal y el imipenem-cilastatina, por efectos adversos fetales<sup>(99)</sup>.

Se recomienda una duración del tratamiento corta, de 2-7 días, para bacteriuria asintomática e ITU sintomática leve (cistitis), y ciclo largo de 8-14 días para ITU sintomática más severas (pielonefritis, urosepsis). En caso de infecciones recurrentes

en embarazadas en relación a la actividad sexual, también se puede recurrir a una profilaxis postcoital <sup>(10,99)</sup>.

### Monitoreo materno y fetal. Parto

Las mujeres embarazadas con ERC deben ser monitoreadas conjuntamente por un nefrólogo y un especialista en medicina materno-fetal. El siguiente cuadro se resumen los controles a realizarse:

Medida	Detalles de seguimiento
<b>Orina</b>	Cada 4-6 semanas verifique que no haya <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección: mantenga la orina esterilizada con antibióticos profilácticos después de una infección del tracto urinario,</li> <li>• Tromboprofilaxis de proteinuria con heparina de bajo peso molecular si &gt;1 g de proteinuria/24 h</li> <li>• Hematuria: si está presente, realizar microscopía para detectar cilindros de glóbulos rojos que sugieren enfermedad parenquimatosa renal activa.</li> </ul> La morfología normal de los glóbulos rojos sugiere patología urológica, en caso de presentarse busque asesoramiento urológico
<b>Presión arterial</b>	Controle la presión arterial con regularidad. Dependiendo de qué tan bien controlada esté, trate de mantenerla entre 120/70 mmHg y 140/90 mmHg con tratamiento antihipertensivo. La presión arterial inadecuadamente baja se asocia con restricción del crecimiento fetal y la alta, con daño renovascular
<b>Función renal</b>	Compruebe la creatinina y la urea séricas según el estadio de la enfermedad, y con mayor frecuencia para las etapas 3-5 de la enfermedad y en la segunda mitad del embarazo*
<b>Recuento sanguíneo completo</b>	Compruebe la hemoglobina y reconozca la necesidad de hierro (ferritina sérica) y eritropoyetina para mantener la hemoglobina en 100-110g /l
<b>Ecografía del tracto renal</b>	Realice una ecografía renal basal en el momento de la reserva (alrededor de las 12 semanas de gestación) para las dimensiones pielocaliciales. Repita si los síntomas sugieren obstrucción

Tomado de: *Enfermedad renal crónica en la mujer embarazada. Rev. Colomb. Nefrol. 2021*

En cuanto al monitoreo fetal, se sugiere realizar una revisión obstétrica al menos una vez al mes durante el primer trimestre, cada dos semanas en el segundo trimestre y semanalmente en el tercer trimestre; ecografía de detalle anatómico entre las semanas 18 y 20, y una exploración placentaria para evaluar la morfología placentaria y el flujo Doppler aproximadamente a la semana 22. También se indica evaluación del crecimiento fetal cada dos semanas, con perfiles biofísicos semanales, si está indicado

después de la semana 26 y la presencia de anomalías cromosómicas se debe evaluar a través de ecografía de la translucencia nucal o una prueba del suero materno en el segundo trimestre <sup>(4,10)</sup>.

El momento del parto en la paciente con ERC es complejo y depende en gran medida de la presencia y gravedad de las comorbilidades. La preeclampsia a menudo determina el momento del parto que se realiza entre las semanas 34, en casos más graves, y 37 en casos más leves. En ausencia de comorbilidades significativas, una paciente estable con ERC leve podría ser llevada a término <sup>(4,6)</sup>.

El ensayo HYPITAT-II sobre la inducción del trabajo de parto versus el manejo expectante para mujeres con trastornos hipertensivos no graves entre las semanas 34 y 37 no apoyó el parto inmediato de rutina, ya que la reducción no significativa de las complicaciones maternas fue superada por el riesgo significativamente elevado de dificultad respiratoria neonatal<sup>(100)</sup>.

No existe una indicación específica para la cesárea en mujeres con insuficiencia renal, incluidas las trasplantadas, aunque las tasas de cesárea son significativamente más altas en las cohortes renales, probablemente impulsadas por partos de emergencia <sup>(4,6)</sup>.

### **Manejo postconcepcional: el cuarto trimestre**

Se ha informado que el 23% de las mujeres con ERC conocida presentan la primera disminución en la función renal entre el parto y las seis semanas posparto <sup>(101)</sup>. Como tal, estas mujeres merecen un seguimiento estrecho durante el período posparto independientemente de su evolución durante el embarazo. Se debe poner especial énfasis en el control de PA, proteinuria y función renal.

### **Hipertensión post parto**

El desarrollo de esta entidad se asocia con una serie de complicaciones potencialmente mortales, incluida la eclampsia (que puede ocurrir hasta 4 semanas posparto) y hemorragia intracerebral.

La hipertensión posparto debe impulsar una evaluación exhaustiva para determinar la etiología. A corto plazo, (<6 semanas) se debe considerar el dolor, el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos y la hipervolemia agravada por la administración parenteral de líquidos. Cuando esta persista después de 6 semanas posparto, una evaluación de las causas sistémicas secundarias de la hipertensión deben realizarse en mujeres que habían sido normotensas antes del parto y el embarazo<sup>(101)</sup>. Se debe sospechar preeclampsia posparto ante la aparición de hipertensión significativa o empeoramiento en hipertensión preexistente (160/110 mmHg) en presencia de cefalea intensa, alteraciones visuales u otros signos neurológicos focales.

La Guías NICE <sup>(61)</sup> sugieren un control frecuente de PA cada uno o dos días durante las primeras dos semanas posparto después de la preeclampsia, y en al menos una vez en los primeros tres a cinco días después de la hipertensión gestacional con un objetivo de PA de 150/100 mmHg posparto. Estas cifras están en línea con las recomendaciones descritas por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG)<sup>(62)</sup>, sin embargo, desde la publicación del ensayo internacional CHIPS <sup>(76)</sup> el consenso se ha inclinado a favor de una PA objetivo <140/90 durante el embarazo y el posparto, como se ha mencionado previamente.

En cuanto al tratamiento, la guía NICE <sup>(61)</sup> recomienda la interrupción de la metildopa, dentro de las primeras 48 horas después del parto, debido al riesgo de un probable impacto negativo en la salud mental materna. No se ha reportado efectos adversos neonatales con enalapril, captopril o quinapril y se considera aceptable su uso durante la lactancia <sup>(101)</sup>.

## **Proteinuria**

Los aumentos fisiológicos en la excreción urinaria de proteínas observados durante el embarazo pueden tardar hasta 3 meses en resolverse, y la proteinuria después de una preeclampsia grave puede persistir hasta 6 meses post parto <sup>(101)</sup>.

La evaluación de la proteinuria posparto no debe realizarse en presencia de loquios<sup>(101)</sup>.

En las pacientes con SN subyacente se recomienda continuar la profilaxis con HBPM hasta 6 semanas posparto <sup>(79,101)</sup>.

## **Función renal**

Las mujeres con ERC conocida deben recibir atención multidisciplinaria individualizada que considere la etiología de la enfermedad, la respuesta de su función renal a los cambios hemodinámicos que ocurren durante el embarazo y el posparto, los riesgos específicos asociados con este período (incluido el de preeclampsia, insuficiencia renal aguda o microangiopatía trombótica), y una prescripción que sea sensible para quienes están amamantando y considerando futuros planes de embarazo.

Las pacientes con diagnóstico reciente o sospecha de enfermedad renal durante el embarazo, deben estudiarse exhaustivamente en el posparto con el objetivo de llegar a un diagnóstico que sirva de base para un plan de tratamiento <sup>(101)</sup>.

## **Lactancia**

Los beneficios de la lactancia materna (particularmente para los lactantes prematuros) pueden superar los riesgos teóricos de los efectos adversos de los medicamentos.

Todos los antihipertensivos utilizados prenatalmente son adecuados para la lactancia. Los datos siguen siendo limitados para muchos inmunosupresores, pero la exposición a la leche materna probablemente sea mínima. Los glucocorticoides y la azatioprina son relativamente seguros. Datos recientes sobre tacrolimus y ciclosporina sugieren una exposición fetal mínima a través de la leche materna y, como tal, no se debe disuadir a las pacientes de amamantar <sup>(6,102)</sup>.

En las mujeres en tratamiento dialítico debe evitarse la pérdida de volumen para facilitar la lactancia <sup>(90)</sup>.

## **ERC y embarazo en situaciones especiales**

### **Embarazo y hemodiálisis**

Los primeros casos de mujeres embarazadas en hemodiálisis (HD) fueron publicados por Herwig et al<sup>(103)</sup> en 1965 y Orme et al<sup>(104)</sup> en 1968. El primer caso internacional se informó por el grupo italiano de Confortini et al<sup>(105)</sup> en el año 1971. A poco más de 50 años de estos primeros informes de embarazos exitosos en pacientes en diálisis, muchas cuestiones relativas al tema en cuestión siguen sin resolverse.

Con el tiempo, los resultados han mostrado una tendencia a mejorar, con aproximadamente un 25% de ganancia de supervivencia por década. En 1980, la Asociación Europea de Diálisis y la Asociación de Trasplantes informó que sólo el 23% de 115 embarazos en diálisis terminaron con bebés supervivientes<sup>(106)</sup>. En 1998, Bagón et al<sup>(107)</sup> describieron una encuesta nacional cuyo resultado mostraba éxito en aproximadamente la mitad de los embarazos de pacientes en diálisis. La mayoría de las series de casos descritas desde el año 2000, en su mayoría unicéntricas, informaron que las tasas de éxito de estos embarazos superaban el 70% (51,57,108,109,110,111,112).

Aunque no está bien documentado, se cree que la frecuencia de embarazos en mujeres en hemodiálisis está en aumento, del 1% al 7% según las últimas publicaciones, con diferentes tasas en diferentes países<sup>(90,108,111,113)</sup>, siendo estos más comunes en mujeres con diuresis residual. En el trabajo de Piccoli et al<sup>(114)</sup> donde se evaluó la incidencia de nacidos vivos de madres en diálisis crónica en comparación con la población general y con pacientes trasplantados renales, se describió una “escala de probabilidad” que estima que las mujeres en diálisis tienen una probabilidad diez veces menor de tener un bebé nacido vivo que aquellos que han sido sometidos a un trasplante renal, quienes a su vez tienen una probabilidad diez veces menor de dar a luz a un bebé nacido vivo en comparación con la población general.

A pesar de muchos avances en las últimas cinco décadas, el embarazo en una mujer en diálisis se considera un desafío, una situación poco común, que se produce inesperadamente en la mayoría de las mujeres y de riesgo relativamente alto<sup>(115)</sup>.

## Hemodiálisis intensiva

Está bien establecido que una mayor duración del tratamiento dialítico prolonga el período de gestación, lo que da como resultado bebés con mayor peso al nacer, mayor esperanza de vida y reducción de las complicaciones a largo plazo<sup>(51,57,90)</sup>.

El tiempo semanal que los pacientes deben estar en diálisis varía según los estudios, pero independientemente del criterio seguido, la prescripción de hemodiálisis debe ser suficiente para mantener condiciones estables en la madre en términos de volemia, presión arterial y aumento de peso entre sesiones<sup>(90)</sup>.

En la guía Italiana de buenas prácticas sobre el embarazo en diálisis<sup>(116)</sup>, tienen como recomendación fuerte aumentar las horas de diálisis al menos a 36 horas semanales. A falta de pruebas para indicar una hemodiálisis intensiva en mujeres que recién comienzan diálisis en el embarazo, el comité de directrices de la Guía de Práctica Clínica sobre ERC y Embarazo del Reino Unido<sup>(117)</sup>, aboga por un inicio suave con titulación según los parámetros bioquímicos maternos y de bienestar fetal.

Para ilustrar esto, citamos algunos trabajos. El estudio de Hladunewich et al<sup>(118)</sup>, donde se compararon 22 embarazos del ensayo clínico de Toronto: “Embarazo y Enfermedad Renal” con 70 embarazos del Registro Americano de Embarazo en Diálisis, reveló una asociación entre el aumento de tiempo de diálisis con una mejora significativa en la tasa de nacidos vivos, edad gestacional y peso gestacional. Específicamente, la tasa de nacidos vivos para las mujeres en la cohorte canadiense fue del 83,3%, mientras que en la cohorte estadounidense fue sólo del 52,6%(p= 0,02). Las mujeres canadienses fueron dializadas 43±6 horas semanales de media, frente a 17±5 horas por semana en la cohorte estadounidense (p<0,001). Es importante destacar que existe una correlación dosis-respuesta de la intensidad de la diálisis y los resultados del embarazo que se observaron al combinar datos de ambas cohortes: a mayor horas de hemodiálisis la tasa de nacidos vivos mejoró del 48% en aquellos que recibieron ≤ 20 horas, al 85% en los que recibieron ≥37 horas por semana (p= 0,02), y la edad gestacional aumentó significativamente (38 semanas frente a 28 semanas, respectivamente, p= 0,002). Estos datos fueron respaldados posteriormente por un

análisis de metarregresión que mostró una correlación continua entre la reducción en la frecuencia de partos prematuros y bebés PEG a medida que aumentan las horas semanales de diálisis ( $R^2 = 0,22$ ;  $P = 0,044$ )<sup>(119)</sup>. Los resultados del estudio de Hou <sup>(120)</sup> mostraron que las mujeres embarazadas que reciben más de 20 horas de diálisis por semana dieron a luz a bebés con mayor peso y edad gestacional. Otros dos estudios también han demostrado que las pacientes embarazadas deben recibir el máximo cantidad posible de tiempo en diálisis, al menos 24 horas por semana <sup>(121,122)</sup>.

Como así lo demuestra la literatura una mayor dosis de diálisis podría ser el enfoque óptimo para el embarazo en esta modalidad, sin embargo, aún existe un amplio debate respecto al establecimiento de un objetivo óptimo para la dosis de ésta <sup>(123)</sup>. Si es mejor realizar una diálisis intensiva prolongada que una diálisis diaria corta es una cuestión importante, que sólo se podría responder con un estudio clínico randomizado, lo cual es poco probable que se realice alguna vez por dilemas éticos.

La diálisis intensiva y prolongada podría causar efectos perjudiciales como una reducción en la diuresis residual y un aceleramiento en la pérdida de la función renal residual. En el Ensayo de la Red de Hemodiálisis Frecuente <sup>(124)</sup>, quedó demostrado que el tratamiento nocturno prolongado se asoció con una pérdida más rápida de la función renal residual que en la HD convencional. Esta pérdida en el primer año diálisis se asoció con un riesgo dos veces mayor de muerte entre los incidentes de HD <sup>(125)</sup> y en embarazadas sometidas a diálisis intensiva prolongada se describió un aumento potencial en la tasa de acortamiento e incompetencia cervical, lo que podría conducir a un mayor riesgo de prematuridad<sup>(126)</sup>.

### **¿Hemodiálisis: cuándo y cómo?**

En la guía inglesa previamente mencionada<sup>(117)</sup>, sugieren iniciar hemodiálisis durante el embarazo cuando la concentración de urea materna sea  $\geq 120$  mg/dl y los riesgos de parto prematuro superen a los del inicio de diálisis. Deben tenerse en cuenta además el período de gestación, la evolución de la función renal, el equilibrio de líquidos y del estado ácido base, parámetros bioquímicos, presión arterial y los síntomas urémicos. Se necesitan más estudios para determinar el momento preciso

para el inicio de hemodiálisis durante el embarazo ya que es un tema profundamente complejo, pero actualmente Hladunewich et al<sup>(126)</sup> recomienda que la hemodiálisis debe considerarse en aquellas mujeres que tienen un aclaramiento de creatinina  $<20$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> o que demuestran una pérdida progresiva continua de la función renal con un valor de urea que exceda constantemente los 120 mg/dl. La espera de las indicaciones típicas para el inicio de la HD puede poner en peligro el bienestar fetal, ya que el aumento de urea puede provocar polihidramnios, que puede precipitar el parto prematuro o incluso causar directamente muerte fetal.

En lo que respecta al target de nitrógeno ureico (BUN)/urea maternos, varios estudios retrospectivos y casos clínicos aislados han reportado un aumento de la supervivencia de los recién nacidos en mujeres con BUN en sangre  $<50$  mg/100 ml (Urea 100 mg/dl). Pero fue Asayima et al<sup>(127)</sup>, en un estudio en el que participaron 28 pacientes embarazadas en hemodiálisis, quien demostró por primera vez que los niveles más bajos de BUN materno están asociados con mayor peso y edad gestacional al nacer. En este trabajo se comparó embarazos en mujeres con ERC con éxito y sin éxito. La media del nivel de BUN fue significativamente menor en el grupo exitoso que en el grupo que fracasó ( $45,3 \pm 8,3$  vs.  $66,9 \pm 10,9$  mg/100 ml, respectivamente;  $p < 0,001$ ), y utilizando modelo de regresión, un BUN de  $<48$  mg/dl se correlacionó con un resultado exitoso, definido como un peso al nacer mayor a 1500 gramos y una edad gestacional mayor a 32 semanas.

Al compilar estos datos, la guía KDIGO del 2015<sup>(128)</sup> dio una recomendación no calificada para hemodiálisis frecuente y prolongada en el caso del embarazo y en 2019, la guía de práctica clínica del Reino Unido<sup>(117)</sup> apoyó el suministro de diálisis para satisfacer un BUN prediálisis a mitad de semana de  $<35$  mg/dl. La Guía Española de Nefrología en su revisión<sup>(90)</sup> recomienda mantener los niveles de BUN previos a la diálisis por debajo 50 mg/100ml (Urea  $\leq 100$  gr/dl) al igual que gran parte de la bibliografía revisada<sup>(51,57,116,117,123,126)</sup>.

En cuanto a la adecuación de la diálisis, el uso del Kt/V en el embarazo no se recomienda debido la falta de estudios que evalúen este marcador<sup>(51,116)</sup>. Los niveles

de BUN prediálisis ( $\leq 50$  mg/dl) o niveles de urea ( $\leq 100$  mg/dl) se puede utilizar como sustituto (recomendación no clasificada) <sup>(116)</sup>.

En estas pacientes se sugiere el uso de dializadores nuevos, no reciclados, de alta biocompatibilidad y funcionalidad. Lo mejor es utilizar membranas con una superficie más baja combinada a un mayor tiempo en diálisis para minimizar pérdidas excesivas de líquidos y evitar episodios de hipotensión y cambios repentinos en la osmolaridad<sup>(90)</sup>.

En cuanto al dializado, este se debe individualizar según las necesidades de cada paciente. En líneas generales los niveles de potasio en el dializado deben aumentarse a 3 - 3,5 mEq/l para evitar hipopotasemia y los niveles de electrolitos deben controlarse semanalmente. Para los niveles de bicarbonato, Hou<sup>(120)</sup> recomienda concentraciones bajas (25 mEq/l). Basado en la experiencia colectiva, la hemodiálisis diaria puede provocar una transferencia excesiva de álcalis a la madre, produciendo alcalemia. También puede provocar hipofosfatemia. Dado que el fósforo añadido al dializado puede ser un tema complicado, se recomiendan suplementos orales, o aumento de la ingesta dietética <sup>(51,57,90,116)</sup>. Con hemodiálisis diaria y un dializado de calcio de 3,5 mEq/l de concentración, se puede desarrollar hipercalcemia, por lo que se prefiere una concentración de calcio en el dializado de 2,5 mEq/l <sup>(51,57,90,116)</sup>.

El peso seco materno y el aumento de peso deben controlarse periódicamente y ser ajustados según el peso estimado del feto. En el primer trimestre, la madre debería ganar un mínimo de 1kg -1,5kg. Después de esto, el peso debería aumentar de 0,45 kg a 1 kg por semana. En el tercer trimestre, el peso y el crecimiento del feto se pueden evaluar directamente utilizando ultrasonido <sup>(51,90,120)</sup>.

La presión arterial y la frecuencia cardíaca maternas deben controlarse estrechamente antes, durante y después de cada sesión de diálisis.

Las dosis de ultrafiltración deben administrarse de forma individual con el fin de evitar episodios de hipotensión arterial, hipovolemia y arritmia; el volumen de sangre materna, la expansión y el aumento de peso deben ser proporcionales a cada etapa de gestación. La pérdida severa de peso materno debido a una rápida y excesiva

ultrafiltración puede reducir el flujo fetal-placentaria, lo que podría ser muy perjudicial para el feto <sup>(90)</sup>.

La vigilancia fetal en el segundo y tercer trimestre incluye evaluaciones seriadas del crecimiento fetal, seguimiento de la competencia cervical y los niveles de líquido amniótico. La incompetencia cervical parece ser más común en las mujeres con ERC en diálisis en comparación con la población general pudiendo ser el cerclaje necesario para prevenir el parto prematuro <sup>(57)</sup>.

Otras consideraciones a tener en cuenta como el manejo de la anemia y aspectos nutricionales se han comentado previamente. En el siguiente cuadro se describe un resumen del manejo de la paciente con ERC en hemodiálisis:

Management of pregnant women on hemodialysis
<i>Medication management</i> Discontinue teratogenic medications (ACE inhibitors, ARBs, statin) Double dose of water soluble vitamins Add folic acid 5 mg/day Consider low-dose aspirin for preeclampsia prevention
<i>Dialysis Prescription</i> Increase dialysis time: if no residual renal function, >36 h. If residual renal function, time tailored to individual metabolic parameters with goal pre-HD BUN <50 mg/dL Increase dialysate potassium concentration to 3 mEq/L Increase dialysate bath calcium concentration to 3 mEq/L (1.5 mmol/L) Sodium phosphate to dialysate or oral supplementation to maintain serum phosphorus levels if necessary
<i>Blood pressure and volume</i> Target BP <140/90 mm Hg post-dialysis Frequent clinical volume assessments to avoid intradialytic hypotension and manage ultrafiltration volume
<i>Anemia</i> Intravenous iron to maintain optimal iron stores Erythropoietin-stimulating agent to target hemoglobin 10–11 g/dL
<i>Diet</i> Daily protein intake of 1.5–1.8 g/kg/day Unrestricted diet including liberalized dietary phosphate
<i>Fetal Surveillance</i> First trimester screening to exclude Down Syndrome including ultrasound measurements of nuchal translucency, amniocentesis or cell-free DNA tests Ultrasound to measure cervical length and assess for fetal anomalies at 18–20 weeks Placental ultrasound with Doppler assessment at 22 weeks Weekly ultrasound and BPP from 26 weeks until delivery Planned induction after 37 weeks where appropriate
<i>Postpartum</i> Medication review to ensure that all medications are compatible with breastfeeding Avoid volume depletion to facilitate breastfeeding Preservative-free heparin to avoid neonatal toxicity from benzyl alcohol Maternal emotional support

Tomado de *Pregnancy and End-Stage Renal Disease. Review – Advances in CKD 2018. Blood Purif 2018;45:194–200.*

## **Complicaciones materno-fetales**

Las mujeres con ERCT en hemodiálisis presentan alto riesgo de complicaciones maternas y fetales como aborto espontáneo, desprendimiento de placenta, anemia, infección, rotura prematura de membranas, polihidramnios, parto prematuro, hipertensión arterial no controlada, preeclampsia / eclampsia, hemorragia, necesidad de cesárea y muerte materna <sup>(57,90)</sup>.

La incidencia de polihidramnios se ha estimado en 30%-70%. El aumento de la producción de orina fetal secundaria a la diuresis osmótica inducida por urea es probablemente la causa del exceso de líquido amniótico. Varios estudios han sugerido que el tratamiento para esta complicación consiste en aumentar las dosis de diálisis.

En cuanto a la preeclampsia / eclampsia, aproximadamente el 80% de las mujeres en hemodiálisis que quedan embarazadas tienen hipertensión arterial o requieren medicamentos antihipertensivos en algún momento durante el embarazo. La hipertensión no controlada supone un grave riesgo para la madre, y debe ser rápida y adecuadamente controlada. Como en cualquier otro paciente de diálisis, el tratamiento inicial consiste en ajustar el volumen usando ultrafiltración, pero si la causa de hipertensión es preeclampsia, la extracción de líquido podría exacerbar la hipoperfusión en los diversos órganos <sup>(90)</sup>.

Se debe informar a las mujeres que la tasa de éxito está creciendo y se acerca al 75%. El riesgo de muerte de la madre parece muy bajo, sin embargo, la morbilidad es elevada y, aunque no se disponga de datos específicos sobre reportes de hospitalizaciones, la larga lista de complicaciones sugiere una probabilidad de internaciones prolongadas <sup>(115)</sup>.

## **Embarazo y diálisis peritoneal**

La experiencia con la diálisis peritoneal (DP) se ha limitado a muy pocos pacientes; de hecho, la incidencia de embarazos con esta técnica es dos a tres veces menor que en hemodiálisis <sup>(129)</sup>. Esto podría deberse a la presencia de soluciones

hipertónicas en el peritoneo, episodios previos de peritonitis o factores físicos que podrían interferir con la implantación del feto <sup>(90)</sup>.

Esta técnica tiene la ventaja de no inducir cambios metabólicos repentinos, y permite un control gradual de la volemia, evitando así episodios de hipotensión. La principal desventaja sería la dificultad para mantener una adecuada nutrición <sup>(90)</sup>. Sin embargo, existen varias complicaciones que son exclusivas de la DP, incluidas las infecciones en el sitio de salida del catéter, malposición del catéter, dificultades de drenaje y polihidramnios. También se han informado eventos catastróficos como desprendimiento de placenta y trauma uterino secundario al catéter. Partos prematuros, rotura prematura de membranas y muerte fetal se han reportado en asociación con peritonitis aguda <sup>(57,113)</sup>.

Datos del registro de pacientes embarazadas en diálisis y varios informes no mostraron diferencias en los resultados maternos y fetales entre hemodiálisis y diálisis peritoneal<sup>(127,129,130)</sup>. En cambio en el análisis de Piccoli et al<sup>(119)</sup>, que también incluyó DP, se observó una mayor tasa de bebés pequeños para la edad gestacional en comparación a los bebés nacidos en hemodiálisis con significancia estadística (67 vs 31%;  $p = 0,015$ ).

El peso de la evidencia observacional a favor de la hemodiálisis intensificada y la relativa falta de evidencia en diálisis peritoneal, así como la menor incidencia observada de embarazo y parto en mujeres con esta técnica, se recomienda cambiar a hemodiálisis antes del embarazo o en el primer trimestre <sup>(51)</sup>. Se han reportado otras alternativas exitosas como adición de hemodiálisis intermitente y cambio a hemodiálisis en el segundo trimestre, sin embargo, debe llevarse a cabo con precaución y un asesoramiento cuidadoso <sup>(51)</sup>. De ser la DP la única opción disponible, parece apropiado aumentar la frecuencia de los intercambios para mejorar la adecuancia dialítica y reducir el volumen de los mismos a medida que avanza el embarazo para aliviar los síntomas abdominales<sup>(113,129)</sup>. En la guía de buenas prácticas sobre el embarazo en diálisis<sup>(116)</sup>, se recomienda en pacientes que ya estaban en diálisis cuando el embarazo comienza, continuar en el mismo modo siempre que se alcance una buena eficiencia de diálisis (evidencia de informes dispersos). En pacientes que

necesiten comenzar diálisis durante el embarazo se deben tener en cuenta: la preferencia de la paciente, fase del embarazo, eficacia dialítica, disponibilidad de diálisis extracorpórea intensiva y riesgo de rápida pérdida de la función renal (recomendación no clasificada).

## **Embarazo y trasplante**

La fertilidad aumenta significativamente después del trasplante renal y las posibilidades de un parto exitoso aumentan notablemente en comparación con la cohorte de diálisis. Las estimaciones indican que la tasa de embarazo es aproximadamente del 2-5% <sup>(8)</sup>.

La Sociedad Americana de Trasplantes publicó por primera vez directrices para el tratamiento de embarazos en pacientes trasplantadas de riñón en 2005<sup>(131)</sup>, con recomendaciones adicionales del grupo KDIGO en 2009<sup>(131)</sup>. Desde entonces, ha habido una explosión de datos con numerosos estudios que informan los resultados del embarazo tras un trasplante renal<sup>(114,133,134,135,136)</sup>. El hallazgo universal es que incluso en mujeres trasplantadas con éxito, se observan tasas de complicaciones obstétricas importantes. En particular, la preeclampsia ocurre en 25 a 35% de los embarazos, y la restricción del crecimiento y el parto prematuro en 30 a 50%. e ha demostrado que las tasas son similares entre mujeres trasplantadas y dializadas. Los análisis del registro ANZDATA<sup>(106)</sup> demostraron una diferencia en la edad gestacional media de 3,5 semanas y el peso al nacer de 873 gramos para los bebés de mujeres trasplantadas en comparación con la cohorte de nacimientos australiana.

Para las mujeres con una función del aloinjerto buena y estable, el embarazo no parece afectar negativamente la función del mismo a largo plazo o la supervivencia del paciente, aunque algunas mujeres tendrán una disfunción transitoria del injerto o una falla en la caída de la creatinina durante el embarazo <sup>(137,138,139,140)</sup>. Sorprendentemente se han informado tasas bajas de rechazo agudo durante el embarazo, menor a 6% en la mayoría de los estudios <sup>(140,141)</sup>. Además, el riesgo de alosensibilización de novo después del embarazo en una mujer trasplantada también es menor a 6% <sup>(142)</sup>.

Los factores de riesgo para resultados perinatales adversos y disminución de la función del injerto materno probablemente sean similares a los observados en cohortes con ERC, y se ha demostrado que la función del injerto antes de la concepción es un determinante clave<sup>(136,139)</sup>. De particular preocupación son aquellas mujeres con función de aloinjerto preconcepcional límite; el impacto a largo plazo del embarazo está mucho menos definido en esta cohorte.

El manejo clínico es en gran medida similar al de la cohorte de embarazo con ERC. Las cuestiones específicas de las mujeres trasplantadas incluyen la determinación del momento adecuado para la concepción después del trasplante, el ajuste de la inmunosupresión, la vigilancia de la función del injerto y la vigilancia atenta de la preeclampsia, el rechazo y la infección en la receptora inmunocomprometida. Al igual que en las mujeres con ERC, distinguir la preeclampsia de la hipertensión crónica o el rechazo del injerto puede presentar un dilema diagnóstico.

Los datos disponibles no establecen de manera concluyente el momento óptimo del embarazo, pero debe sopesarse con la ventana de oportunidad para tener hijos. Se debe recomendar una anticoncepción eficaz antes del trasplante siendo los dispositivos intrauterinos o los métodos combinados de barrera/hormonales la opción más segura<sup>(53)</sup>. El intervalo recomendado entre el trasplante y el embarazo es de 1 a 2 años, siempre que no haya habido rechazo durante el último año, exista una función adecuada y estable del injerto (niveles de creatinina plasmática <1,5 mg/dl), hipertensión arterial controlada, nula o mínima proteinuria, sin infecciones agudas que puedan afectar al crecimiento y bienestar fetal e inmunosupresión de mantenimiento estable con medicamentos seguros para el embarazo<sup>(131,141,143,144)</sup>. Sin embargo, existe una interacción compleja entre la edad materna, comorbilidades y el estado de trasplante que requiere un asesoramiento cuidadoso e individualizado.

La terapia inmunosupresora debe ajustarse antes de la concepción en pacientes trasplantados y no trasplantados. La función del injerto debe controlarse durante al menos 3 meses después de los cambios en la inmunosupresión, con una reevaluación de los anticuerpos específicos del donante en los receptores sensibilizados. Los inhibidores de la calcineurina (ICN: tacrolimus o ciclosporina), la prednisona y la

azatioprina (AZA) son los más utilizados y se consideran razonablemente seguros, sin un mayor riesgo de defectos congénitos por encima de la tasa poblacional habitual<sup>(141,143)</sup>. Durante el embarazo, los niveles sanguíneos de tacrolimus y la ciclosporina pueden disminuir, lo que requiere vigilancia y ajuste de dosis. Se sabe que el micofenolato de mofetilo (MMF) aumenta la pérdida temprana del embarazo y los defectos congénitos, y se debe suspender antes de la concepción. Comúnmente se sugiere el cambio de éste por azatioprina por lo menos tres meses antes de la concepción con el fin de estabilizar la enfermedad. Se necesitan más datos para explorar la seguridad de los inhibidores de mTOR en los mamíferos durante el embarazo, con alguna evidencia de efecto sobre el metabolismo y el crecimiento fetal; por lo tanto, es preferible evitarlo. En cuanto al rituximab deberá ponderarse riesgo beneficio a la hora de su uso<sup>(132)</sup>.

### **Gestante monorrena**

Por lo general, las pacientes con riñón único congénito o post nefrectomía toleran bien el embarazo si la función renal es adecuada. No obstante, se cree que el riñón ectópico aumenta el riesgo de infección gestacional y pérdida fetal. No hay consideraciones adicionales en las embarazadas en contexto de riñón único<sup>(10)</sup>.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio:**

- Estudio descriptivo, observacional, de tipo transversal y retrospectivo; a realizado entre el 01/10/2020 y el 01/06/2023 en el Hospital Provincial del Centenario, en la ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina.
- En ningún momento se revelan datos personales de las pacientes.
- Para la búsqueda bibliográfica se utilizó la base de datos de PUBMED.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mujeres con diagnóstico de ERC en cualquier estadio a las que se diagnosticó un embarazo y fueron atendidas por el Servicio de Nefrología del Hospital Centenario ya sea en sala de internación o sala de hemodiálisis.
- Para dicho fin se analizaron de las historias clínicas de la sala de internación y de sala de diálisis las siguientes variables: edad, antecedentes personales y obstétricos, etiología y estadio ERC, datos analíticos en plasma y orina (hematocrito, urea, creatinina, calcio, fósforo, proteinuria), protocolo de hemodiálisis y complicaciones materno-fetales.

### **Criterios de exclusión:**

- Historias clínicas incompletas que no permitan recolectar los datos necesarios.

## **RESULTADOS**

En un período de dos años y nueve meses se incluyeron seis pacientes con ERC y un embarazo en curso que fueron atendidas por el servicio de Nefrología del Hospital.

En la primera consulta al servicio la edad gestacional promedio fue de  $24,3 \pm 8,5$  semanas, rango (r) 11,1 - 33,6 semanas. Este amplio margen se explica debido a las diferentes situaciones en las que llegaron las pacientes a nuestro servicio: dos fueron presentadas por el servicio de Obstetricia en la internación preparto (pacientes 4 y 5), dos fueron derivadas por el nefrólogo de cabecera: una por progresión de la ERC en contexto del embarazo (paciente 3) y la otra ya se encontraba en estadio predialítico (paciente 1), una fue derivada desde otro centro de Nefrología para continuar su tratamiento dialítico (paciente 6) y la última le diagnosticamos el embarazo precozmente en el transcurso del estudio de su ERC (paciente 2).

La edad promedio al momento del diagnóstico de la ERC fue de  $28,6 \pm 5$  años y en todos los casos éste fue pregestacional. La etiología de la ERC fue glomerular en tres casos (dos GEFyS y una NIgA) y en las otras tres no filiada. La paciente con NIgA recibió al inicio de su diagnóstico corticoterapia a altas dosis, las otras dos pacientes no recibieron ningún tipo de tratamiento inmunosupresor. Ninguna era trasplantada renal.

La edad promedio al momento del embarazo fue de  $31,6 \pm 5,3$  años. Cuatro pacientes eran primigestas (G1P0) y dos multigestas (G3P2 y G4P3). De estas últimas, la paciente 1 cursó sus dos embarazos sin complicaciones siendo el diagnóstico de ERC posterior y la paciente 6 presentó HTA gestacional en sus tres embarazos, también con diagnóstico de ERC posterior a los mismos.

Todas tenían como antecedente hipertensión arterial. La paciente 3 además tenía antecedentes de pubertad precoz, ITU reiteradas en infancia y un familiar con ERC no filiada en HD. El índice de masa corporal (IMC) promedio fue de  $23,6 \pm 1,2$  kg/m<sup>2</sup>. Ninguna era tabaquista. En cuanto a la escolaridad dos pacientes tenían primario completo, uno secundario completo, uno terciario incompleto y en dos se desconocen esos datos.

Respecto a la consejería preconcepcional dos recibieron, dos no y en dos se desconoce esa información. Un dato a destacar es que una sola paciente usaba MAC (hormonales) y que en más de la mitad el embarazo fue no deseado. Las cuatro pacientes que se encontraban en hemodiálisis tuvieron asesoramiento psicológico por parte del equipo.

En general hubo buena adherencia al tratamiento, excepto la paciente 5 que se dio a la fuga post parto sin presentar controles posteriores.

En la tabla 1 se resumen las características más relevantes de las pacientes.

**Tabla 1: Características de las 6 pacientes embarazadas con ERC**

	Pac 1	Pac 2	Pac 3	Pac 4	Pac 5	Pac 6
<b>Edad (Años)</b>	37	33	20	30	29	41
<b>Fórmula obstétrica</b>	G3P2AB0	G1P0AB0	G1P0AB0	G1P0AB0	G1P0AB0	G4P3AB0
<b>EG 1° consulta (sem)</b>	12	11,1	26	32,6	33,6	30,2
<b>Edad al dg ERC(años)</b>	32	33	17	27	27	36
<b>Etiología ERC</b>	No filiada	GEFyS	GEFyS	NIgA	No filiada	No filiada
<b>Asesoramiento preG</b>	SD	No	Si	Si	No	SD
<b>MAC</b>	No	No	No	No	Si	No
<b>Embarazo planeado</b>	No	No	Si	No	No	Si

*Abreviaturas: Pac: paciente ;sem: semanas; EG: edad gestacional ; preG: pregestacional ; MAC:métodos anticonceptivos; ERC: enfermedad renal crónica;SD: sin datos; GEFyS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria; NIgA: nefropatía por IgA.*

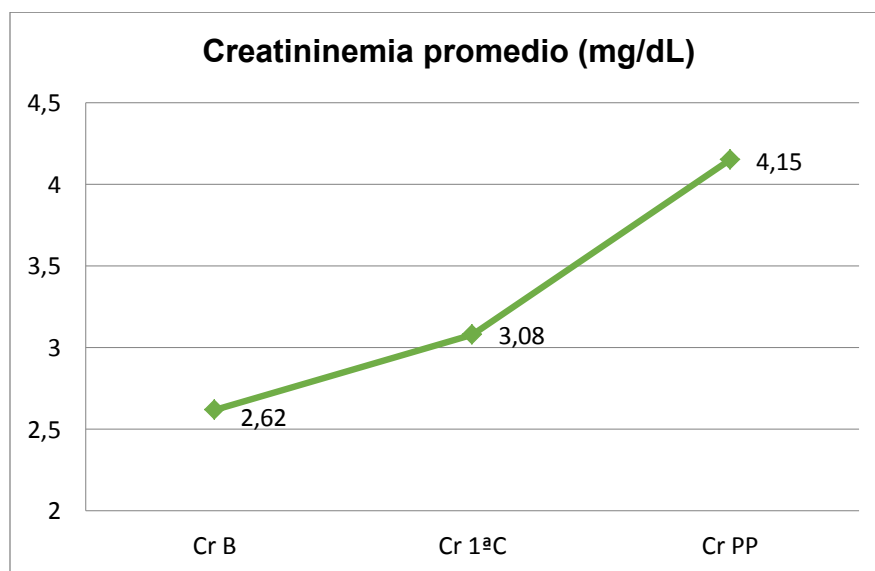
Con respecto a la evolución de la función renal en la tabla 2 se plasman detalladamente los resultados y en los gráficos 1, 2 y 3 podemos observar la evolución del promedio de la creatininemia, FG y proteinuria respectivamente.

**Tabla 2: Evolución de la función renal en las 6 embarazadas con ERC**

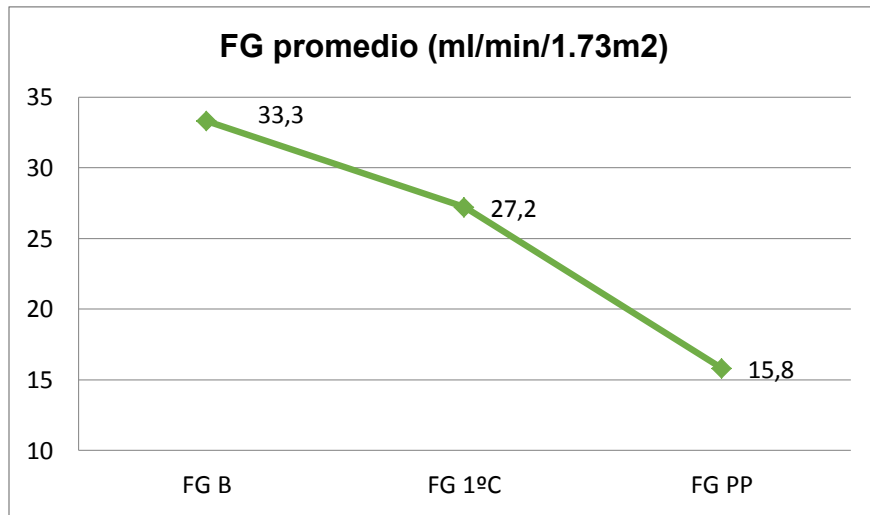
	CrB (mg/dl)	Cr 1ªC (mg/dl)	Cr PP (mg/dl)	FG B (ml/ min)	FG 1ªC (ml/ min)	FG PP (ml/ min)	Prot B (g/24 hs)	Prot 1ªC (g/24 hs)	Prot PP (g/24 hs)	Progresión ERC	Req HD
<b>Pac1</b>	4,5	3,9	4,6	12	13	11	1,1	1,4	1,1	no	si
<b>Pac2</b>	2,5	4	7	26	20	13	2	2,1	1,8	si	si
<b>Pac3</b>	1,7	3,8	4,2	28	11	11	1,8	3,1	2	si	si
<b>Pac4</b>	1,8	2,14	2,47	43	43	28	1,4	2	1,4	si	no
<b>Pac5</b>	1,49	1,5	2,5	57	48	-	1,6	5,3	4,3(IPC)	no	no
<b>Prom</b>	<b>2,62</b>	<b>3,08</b>	<b>4,15</b>	<b>33,3</b>	<b>27,2</b>	<b>15,8</b>	<b>1,59</b>	<b>2,8</b>	<b>2,3</b>	-	
<b>DS</b>	<b>±0,93</b>	<b>±1</b>	<b>±1,3</b>	<b>±13,4</b>	<b>±14,6</b>	<b>±6,12</b>	<b>±0,2</b>	<b>±1,1</b>	<b>±1,1</b>	-	

Abreviaturas: Cr: creatinina plasmática; FG: filtrado glomerular; Prot: proteinuria; B: basal ; 1ªC: primera consulta; PP: post parto; Pac: paciente; ERC: enfermedad renal crónica; IPC: índice proteinuria creatininuria; Prom: promedio; DS: desvío estándar; Req HD: requerimiento hemodiálisis

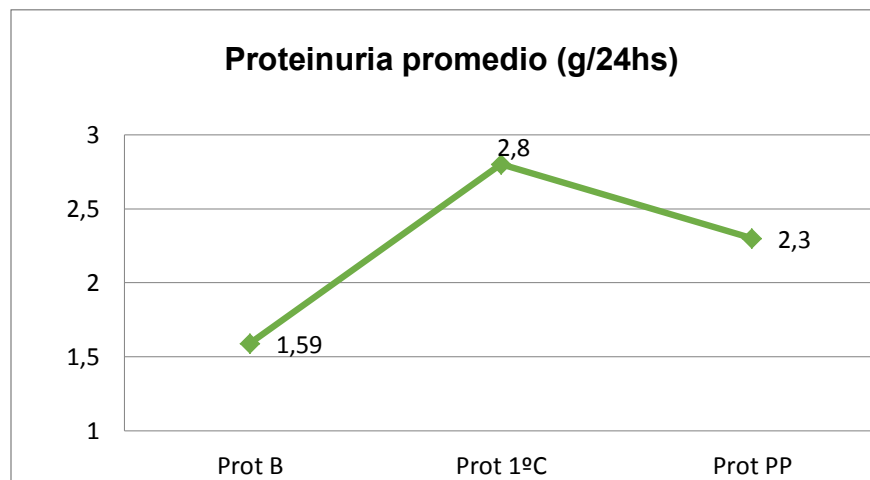
**Gráfico 1: Evolución de creatininemia promedio**



**Gráfico 2: Evolución del FG promedio**



**Gráfico 3: Evolución de la proteinuria promedio**



Como se puede observar, una sola paciente duplicó la proteinuria durante la gestación. Tres presentaron progresión de su ERC, dos en el período gestacional y una en el post parto alejado (6 meses). De la paciente 5 no contamos con un FG post parto por lo que no pudimos evaluar si hubo o no progresión. La paciente 6 ya se encuentra en HD crónica por lo cual no entra en la descripción.

En referencia al control de la presión arterial y de los valores de hematocrito, hemoglobina, albúmina, colesterol, transferrina, calcio y fósforo observamos los valores en la tabla 3.

**Tabla 3: Presión arterial, hematocrito, hemoglobina, albúmina, colesterol, transferrina, calcio y fósforo plasmáticos en las 6 embarazadas con ERC.**

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Hcto (%)	Hb (g/dl)	Alb (g/dl)	CT (mg/dl)	TF (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)
<b>Pac 1</b>	135	85	27,6	9	3,1	160	196	8,1	3,06
<b>Pac 2</b>	115	75	33	11,1	3	270	120	7,9	3,1
<b>Pac 3</b>	130	85	23,6	7,9	3,1	421	110	8,1	3,2
<b>Pac 4</b>	135	90	31	10,1	3,4	223	140	8,6	3,4
<b>Pac 5</b>	125	80	32,8	10,8	3,1	172	300	8,2	3,3
<b>Pac 6</b>	120	80	29,2	9,75	3	190	190	8	1,1
<b>Prom</b>	<b>126,6</b>	<b>82,5</b>	<b>29,6</b>	<b>9,1</b>	<b>3,1</b>	<b>249,2</b>	<b>176</b>	<b>8,20</b>	<b>3,1</b>
<b>DS</b>	<b>± 6,6</b>	<b>± 4,1</b>	<b>± 3,2</b>	<b>± 1,08</b>	<b>± 0,1</b>	<b>± 70,7</b>	<b>± 52,6</b>	<b>± 0,16</b>	<b>±0,6</b>

Abreviaturas: PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; Hcto: hematocrito; Hb: hemoglobina; Alb: albúmina; CT: colesterol ; TF: transferrina ; Ca: calcio ;P: fósforo; Pac: paciente; Prom: promedio; DS: desvío estándar.

Con respecto al tratamiento dialítico la paciente 6 se encontraba en hemodiálisis crónica (desde 2018) y tres requirieron iniciar hemodiálisis durante el embarazo: una ya se encontraba en estadio predialítico y las otras dos por progresión de la ERC (referencia tabla 2). La indicación de inicio del tratamiento en estos casos fue por el valor de urea plasmática > 100 mg/dl, sin presentar ninguna manifestaciones urémicas u otros trastornos analíticos de jerarquía. Al ingreso las 3 pacientes presentaban un FG  $\leq$  20 ml/min. El tiempo desde el inicio de la hemodiálisis hasta el parto en estos tres casos fue de: 5 meses ,2 meses y medio y 2 semanas (paciente 2, 1 y 3 respectivamente). Posterior al parto las tres pacientes continuaron con requerimiento de terapia dialítica: pacientes 1 y 2 en hemodiálisis y paciente 3 en diálisis peritoneal. Las pacientes 4 y 5, conocidas durante la internación preparto, no requirieron vincularse a diálisis durante la internación ni en el período post parto.

El acceso vascular que se utilizó para el ingreso a HD fue el catéter transitorio yugular en los 3 casos, ya que el inicio del tratamiento no fue planificado. En las pacientes que ingresaron por progresión de su ERC como acceso definitivo se eligió el catéter tunelizado y en la paciente que se encontraba en estadio pre dialítico se realizó la confección de una fístula arteriovenosa (FAV) humero-cefálica. La paciente 3 fue la única que presentó complicaciones relacionadas al acceso vascular, con un hematoma tras la colocación del catéter y posterior sepsis y trombosis del mismo.

Todas presentaban diuresis residual, excepto la paciente que ya se encontraba en HD crónica. Se indicó el mismo esquema en todos los casos: sesiones de HD de 4 horas, 6 veces por semana haciendo un total de 24 horas semanales. El flujo sanguíneo del acceso vascular (Qb) fue de 250-300 ml/min en los catéteres y de 400 ml/min en las FAV. El flujo del dializado (Qd) utilizado fue de 500 ml/min. Las membranas utilizadas eran sintéticas de polisulfona de alto flujo (modelo Fx 80 Fresenius) y en todos los casos se reutilizó el filtro. La indicación del sodio, potasio y bicarbonato en el baño de diálisis fue individualizada según las necesidades de cada paciente en cada momento. Como anticoagulación se utilizó heparina convencional. El valor de urea promedio pre HD fue de  $45,7 \pm 5,2$  mg/dl. Los controles electrolíticos se realizaban una vez por mes, con las rutinas.

La paciente 2 fue la única paciente en la que se pudo controlar la ganancia de peso siendo esta fue de 10 kilos en total (0,5 kg / semana en primer trimestre; 0,3 kg/semana en el segundo y 0,6 kg/semana en el tercero). Casi el total de las pacientes, excepto la paciente 5, tuvo asesoramiento nutricional, cuyas indicaciones fueron dieta con aporte calórico entre 30-35 kcal/kg/día y aporte proteico  $\geq 1,2$  gr/kg/día.

Todas tomaban aspirina a bajas dosis y antihipertensivos. Las pacientes 1, 4 y 6 estaban medicadas con monoterapia, las pacientes 3 y 5 con dos drogas y la paciente 2 con triple esquema. Los fármacos seleccionados fueron en orden de elección labetalol, alfametildopa y amlodipina. La mayoría (5 de 6 pacientes) requirió de EPO, siendo la dosis promedio utilizada de 21.600UI/semana. Las 4 pacientes que dializaban (1, 2, 3 y 6) requirieron hierro endovenoso y las pacientes 2 y 3 requirieron transfusión sanguínea por complicaciones asociadas. En cuanto al uso de suplementos

nutricionales todas tomaban ácido fólico, la mayoría (4 de 6 pacientes) tomaba complejo vitamínico B y carbonato de calcio, solo la paciente 2 estaba suplementada con vitamina D y ninguna requirió adición de fósforo.

En referencia al tipo e indicación de parto, días de internación y complicaciones materno-fetales se detallan los resultados en la tabla 4.

**Tabla 4: Tipo e indicación de parto, días de internación y complicaciones materno-fetales en las 6 embarazadas con ERC.**

	Pac 1	Pac 2	Pac 3	Pac 4	Pac 5	Pac 6
<b>Tipo parto</b>	-	cesárea	cesárea	cesárea	cesárea	cesárea
<b>Indicación parto</b>		PE	PE	PE	PE	RCIU+SFA+PE
<b>Internación (días)</b>	1	3	28	8	10	13
<b>Aborto</b>	si	-	-	-	-	-
<b>ITU</b>	si	no	no	no	no	no
<b>Muerte Mat</b>	no	no	no	no	no	no
<b>EG al parto(sem)</b>	-	34,5	28,1	33	34,2	31,1
<b>Test de Capurro</b>		34	28	33	35	32
<b>Score de Apgar</b>		8/9	5/7	8/9	8/9	8/9
<b>Peso RN (g)</b>	-	1800	760	1740	1620	1160
<b>RCIU</b>	-	no	si	si	si	si
<b>Muerte PN</b>	-	no	si	no	no	no
<b>Req UCIN</b>	-	si	si	si	si	si

Abreviatura: PE: preeclampsia; RCIU :restricción de crecimiento intrauterino;SFA:sufrimiento fetal agudo; ITU:infección del tracto urinario;Mat: materna;sem: semanas;RN: recién nacido;PN:perinatal ;Req UCIN: requerimiento de cuidados intensivos neonatales;Pac:paciente; sem: semanas; g:gramos.

Como datos a destacar observamos que en todos los casos el tipo de parto fue césarea de urgencia y la principal indicación fue por preeclampsia (PE).

La gran amplitud en el rango de días de internación, (r) 1-28 días, se debe a que, excepto la paciente 1 que tuvo un aborto y la paciente 2 que presentó buena evolución, el resto presentó internaciones prolongadas principalmente debido al manejo de la PA y la dilatación en la indicación del parto, y la paciente 3 estuvo casi un mes internada por complicaciones asociadas al catéter de diálisis.

En referencia a las complicaciones maternas presentadas, hubo un caso de infección urinaria y aborto espontáneo (semana 10 de gestación) y preeclampsia en el resto. No se registró ningún caso de muerte materna.

En cuanto a las complicaciones fetales, la prematurez estuvo presente en todos los casos, con dos RN muy prematuros y tres prematuros moderados. La mayoría presentó RCIU. Todos tuvieron BPN, con un caso de muy bajo peso y otro de extremo bajo peso. A pesar de esto, ninguno presentó bajo peso para edad gestacional (BPEG). Todos requirieron internación en UCIN.

## DISCUSIÓN

A lo largo de casi 3 años tratamos a 6 pacientes embarazadas con ERC. Es un número pequeño coincidiendo con la extrañeza de estos casos como se describe en la literatura<sup>(4,5,6)</sup>.

Todas eran pacientes jóvenes, la mitad de ellas con etiología glomerular, concordando con la bibliografía<sup>(42,123)</sup>. A modo de ejemplo, en el trabajo de Imbasciatti et al<sup>(145)</sup> donde se describieron los resultados materno-fetales de 49 pacientes embarazadas con ERC en estadio 3 a 5, la principal etiología fue glomerular. La nefritis lúpica es una de las entidades más frecuentemente descritas y estudiadas durante la gestación<sup>(41,42)</sup> pero llamativamente en nuestro trabajo no tuvimos ningún caso.

De las tres pacientes con diagnóstico: la paciente 2 con GEFyS se diagnosticó en nuestro servicio en la semana 16 de embarazo con una biopsia renal que informaba: 23/27 glomérulos obleas fibrosas, moderado a severo compromiso túbulo intersticial con una atrofia tubular del 40% con moderada arterio y arterioloesclerosis, clínicamente estable; la paciente 3 presentaba una GEFyS con una atrofia tubular del 40%, diagnosticada 3 años antes de su primer embarazo, en tratamiento irregular con medidas nefroprotectoras; la paciente 4 con NlgA, clase IV (Hass) presentaba una atrofia tubular del 40% y moderada arterioloesclerosis en la biopsia renal, diagnosticada 4 años de su primer embarazo, con controles periódicos con su nefrólogo de cabecera quien indicó corticoterapia por unos meses continuando con un esquema conservador.

Recientemente, en las guías KDIGO de enfermedades glomerulares del año 2021<sup>(146)</sup>, se ha actualizado la clasificación de la GEFyS para mejorar la utilidad clínica y proporcionar claridad sobre las causas fisiopatológicas subyacentes. Se propone una diferenciación en 4 grupos: primaria, secundaria (a infecciones, drogas, cambios adaptativos por reducción de número de nefronas o asociados a enfermedades como DBT, HTA), genética (familiar, síndrómica o esporádica) y de causa indeterminada.

Se define la GEFyS primaria como un síndrome clínico-patológico en el que la microscopía óptica (MO) de la biopsia renal demuestra lesiones de GEFyS, la

microscopía electrónica (ME) demuestra borramiento difuso de los procesos pedicelares, y clínicamente los pacientes presentan síndrome nefrótico (SN). Estos casos son los únicos donde está indicado iniciar tratamiento inmunosupresor. La GEFyS secundaria generalmente cursa sin SN y se atribuye a alguna de las causas previamente mencionadas. En este caso el tratamiento debe ser etiológico y de soporte. El screening genético no es de rutina; está indicado en pacientes jóvenes con antecedentes familiares de ERC y /o con características sindrómicas, resistencia al tratamiento inmunosupresor y para determinar el riesgo de recurrencia post trasplante renal. La GEFyS también puede ocurrir en ausencia de una enfermedad genética o una causa secundaria identificable, en ausencia de SN y sin borramiento difuso de los procesos pedicelares en la ME, reconociéndose esta forma como de causa indeterminada. Es concebible que los pacientes con estas formas tengan causas secundarias o genéticas aún no diagnosticadas <sup>(146)</sup>.

En cuanto a la aparición de GEFyS de novo durante el embarazo es un evento raro <sup>(42)</sup>. Su incidencia real no ha sido establecida. El diagnóstico puede ser un desafío, ya que las lesiones de GEFyS se encuentran entre las lesiones más comunes encontradas en biopsias renales de mujeres con antecedentes de preeclampsia <sup>(45)</sup>. Curiosamente, en algunos informes, la GEFyS diagnosticada en el embarazo puede responder bien al tratamiento inmunosupresor, incluso en presencia de lesiones colapsantes severas, y estas observaciones abogan por una actitud proactiva hacia el tratamiento <sup>(42)</sup>.

Retornando a nuestros casos, la paciente 2, con GEFyS, fue estudiada en profundidad sin hallar causas secundarias evidentes, se presentó clínicamente estable sin evidencia de SN y presentaba signos de cronicidad en la anatomía patológica con una ERC estadio 4. Por estos motivos, se tomó la decisión de no realizar tratamiento inmunosupresor. Consideramos que hubiese sido de utilidad realizar un test genético.

En cuanto a la paciente 3, con GEFyS de causa indeterminada, ya tenía el diagnóstico hace varios años sin adherencia al tratamiento de soporte. Se presentó en nuestro servicio clínicamente estable (sin SN, nefrítico o urémico) con progresión de su ERC en estadio terminal, con requerimiento de TRR. En esta paciente también hubiera

estado indicado el test genético al momento de su diagnóstico o diferido en el postparto.

La NIgA es el patrón más común de enfermedad glomerular primaria en todo el mundo y sigue siendo una de las principales causa de ERC. Su curso suele ser asintomático y lentamente progresivo con aproximadamente entre el 25-30% de la población desarrollando ERC a largo plazo. Se deben descartar siempre causas secundarias (vasculitis, fármacos, infecciones) y determinar el pronóstico de la enfermedad con el score de Oxford (Anexo 1). El tratamiento se centra en medidas conservadoras y solo se considera el tratamiento inmunosupresor en pacientes de alto riesgo de progresión de ERC a pesar de un correcto tratamiento de soporte y con un  $FG > 30 \text{ ml/min/m}^{2(146)}$ .

Al tener esta enfermedad una incidencia máxima entre la segunda y tercera décadas de la vida hace que el embarazo sea una preocupación para muchas mujeres afectadas por la misma, pero también ha permitido la acumulación de un importante conjunto de datos sobre resultados del embarazo en mujeres con NIgA. Dos revisiones sistemáticas y metaanálisis recientemente publicados sobre este tópico <sup>(147,148)</sup> sugieren que, aunque el embarazo no parece conferir un riesgo específico para el deterioro de la función renal en NIgA con función renal conservada, existe un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo proporcional al grado de la función renal, control de la presión arterial y proteinuria previas a la gestación. Los riesgos pueden ser menores que los reportados en otras enfermedades glomerulares y sistémicas y esta entidad rara vez se asocia con brotes durante el embarazo <sup>(42)</sup>.

La paciente 4, con NIgA, ya estaba diagnosticada hace varios años y realizaba tratamiento conservador. Su biopsia era compatible con una forma proliferativa difusa según la antigua clasificación de Hass (Anexo 2). En nuestro servicio la conocimos en preparto, clínicamente estable y con función renal estable respecto a su valor basal (estadio 3B) por lo cual la indicación fue continuar con las medidas de soporte.

En el resto de las pacientes con ERC no filiada, la etiología glomerular puede haber sido una de las causas más probables, en las que no se llegó a realizar el

diagnóstico. Como se comentó previamente, es probable que el diagnóstico de estas patologías antes o durante el embarazo sea subestimado especialmente en los países de bajos a mediano ingresos como el nuestro, donde las pruebas de función renal pueden ser limitadas <sup>(42)</sup>.

La edad promedio al momento de la gestación fue  $31,6 \pm 5,3$  años, muy similar al rango etario observado en otras series y trabajos descriptos <sup>(127,145,149,150)</sup>.

La incidencia de HTA y ERC se conoce desde los trabajos pioneros de Richard Bright en 1836<sup>(151)</sup>. El 80% de los pacientes portadores de enfermedad renal son hipertensos siendo la patogenia compleja y multifactorial<sup>(152)</sup>. Coincidiendo con estas observaciones, nuestras pacientes eran todas hipertensas.

Otros factores de riesgo como la desnutrición, la obesidad y el tabaquismo no estuvieron presentes. Con respecto al nivel socioeconómico, nuestras pacientes pertenecían a una clase media-baja. Múltiples estudios han mostrado una fuerte asociación entre el bajo estrato socioeconómico y la mayor incidencia, prevalencia y complicaciones relacionadas con la ERC <sup>(153)</sup>. Otro factor de riesgo fue el contacto tardío de la paciente embarazada con el servicio (edad gestacional promedio de  $24,3 \pm 8,5$  semanas) dificultando esto un control y seguimiento apropiado.

Como mencionamos previamente, el asesoramiento preconcepcional es clave para el éxito de un embarazo. Una editorial de Lancet de 1975 <sup>(33)</sup>, citado con frecuencia, decía: *“Los hijos de mujeres con enfermedad renal solían nacer peligrosamente o no nacer en absoluto, en absoluto, si los médicos se salieran con la suya. Los peligros para el niño y su madre eran bastante reales, aunque tal vez exagerados. Muchas mujeres desobedecieron las recomendaciones de su médico con un resultado feliz. Se debe informar a la mujer que existe un riesgo considerable para ella y el bebé pero las prohibiciones dogmáticas no parecen justificadas hoy en día. En cambio, el obstetra y el médico deben cerrar las escotillas y prepararse para salir delante de la tormenta junto con aquellos decididos a zarpar”*. Si bien ya han pasado casi 50 años de esta referencia, los datos actuales del mundo real sobre las prácticas y

enfoques clínicos para mujeres con enfermedad renal son limitados y el asesoramiento proactivo sobre el embarazo, aunque deseable, no es habitual <sup>(7)</sup>.

Para ejemplificar, citamos dos estudios: uno realizado en los Países Bajos en 2017 donde se encontró que pocas Unidades Renales tenían pautas sobre fertilidad y atención del embarazo, y aunque gran parte de los nefrólogos abordó la fertilidad en la mayoría de las pacientes, casi el 90% informó haber aconsejado a las mujeres con ERC que no quedaran embarazadas<sup>(155)</sup>; otro llevado a cabo en Inglaterra <sup>(155)</sup> examinó la experiencia de 179 mujeres con ERC que tuvieron asesoramiento previo al embarazo en una clínica especializada durante ocho años donde observaron que el 90% encontró la clínica informativa, el 92% sintió que la consulta había ayudado a tomar la decisión de seguir o no el embarazo y el 17% encontró intimidante el proceso multidisciplinario.

El aumento de la vigilancia médica en el embarazo puede sorprender y alarmar a la mujer. Se debe considerar el impacto psíquico de la ERC durante el embarazo, siendo la consejería una oportunidad de tener preparación psicológica para este complejo momento <sup>(7)</sup>.

Como podemos deducir de la revisión bibliográfica la consejería es una práctica útil y necesaria pero parece no estar del todo incorporada en la agenda de los nefrólogos. En nuestra pequeña experiencia solo dos pacientes, recibieron consejería por parte de sus nefrólogos de cabecera, quienes recomendaron evitar el embarazo. Una de ellas, hizo caso omiso y fue una de las dos pacientes con una gestación deseada. En nuestro caso en particular, al realizar el diagnóstico de embarazo en la paciente que estudiábamos por ERC en el servicio, presentamos ciertas dificultades en el manejo de la situación, evidenciando faltas de herramientas para la complejidad del caso. Por ende, reforzamos la importancia de esta práctica, de la comunicación y sobretodo del trabajo en equipo con los otros servicios.

Afortunadamente, contamos con un Equipo de Psicología en el servicio de HD el cual acompañó a la mayoría de las pacientes.

Un dato que no debemos pasar por alto es que, excepto una, el resto de las mujeres no tomaba ningún tipo de MAC y más de la mitad tuvo un embarazo no deseado, con el riesgo que esto implica, tanto para la madre como para el futuro hijo. Estos hallazgos coinciden con lo encontrado en la bibliografía <sup>(6,14,52)</sup>.

Todas presentaron un adecuado control de presión arterial (objetivo < 135/85 mmHg) durante el embarazo, con requerimiento de medicación antihipertensiva con las drogas sugeridas por las guías <sup>(60,61,64,77)</sup>. No obstante, todas complicaron con preeclampsia.

Referente a la evolución de la función renal observamos que la creatinina sérica promedio aumentó 2 puntos desde los valores basales preconcepción con respecto a los valores post parto. El FG promedio descendió unos 20 ml/min/m<sup>2</sup> aproximadamente entre el basal y el post concepción. La proteinuria promedio también empeoró, aumentando 1 punto casi en el post parto con respecto a valores basales.

Cabe destacar que las pacientes en nuestro trabajo ya presentaban de base una ERC de moderada a severa: una paciente en estadio G3aA3, una en estadio G3bA3, dos en estadio G4A3 y dos en estadio G5A3 (una sola en diálisis) lo cual implica un mayor riesgo de progresión de ERC<sup>(23)</sup>. En nuestra serie, sin contar por supuesto la paciente ya en hemodiálisis, la mayoría presentó progresión de su ERC. Como muestra de esto, comentamos algunos trabajos. En el estudio de cohorte longitudinal multicéntrico del grupo de Imbasciatti et al <sup>(145)</sup> donde evaluaron la diferencia en el FG antes versus después de la concepción en embarazadas con ERC concluyeron que la presencia combinada de un FG inicial <40 ml/min/m<sup>2</sup> y proteinuria >1 gr/día, pero ninguno de los factores por separado, predijeron una pérdida de FG más rápida después del parto en comparación con previo a la concepción. La presencia de ambos factores de riesgo, pero no de ninguno de los dos aislados, también predijo un tiempo más corto hasta la diálisis o reducción del FG a la mitad. En el estudio de Yingdong et al<sup>(156)</sup>, el análisis multivariado reveló que los niveles de creatinina sérica y la proteinuria eran factores de riesgo para el deterioro de la función renal en pacientes con ERC en estadio 3-4, mientras que el embarazo en sí no aumentó el riesgo de empeoramiento de la misma. En el trabajo de Jones et al <sup>(150)</sup> observaron una pérdida de función renal

relacionada con el embarazo (durante el embarazo o dentro de las seis semanas posteriores al parto) en casi la mitad de los casos, y en el 23 % de este subgrupo (10 % del total), hubo una rápida progresión a ERCT en un plazo de seis meses post parto. El riesgo de una progresión acelerada a ERCT fue mayor cuando la concentración de creatinina sérica era  $> 2$  mg/dl al inicio del embarazo.

Todas las pacientes presentaban anemia, con una Hb promedio de  $9,1 \pm 1,08$  g/dl, levemente por debajo del valor objetivo ( $\geq 10$  gr/dl) con valores bajos de transferrina y requerimiento de altas dosis de EPO (300 UI/kg/semana). La mayoría requirió además administración de hierro endovenoso. Es conocida la relación entre peor pronóstico materno fetal y la presencia de anemia <sup>(84,85)</sup>.

En la mujer gestante con estado nutricional adecuado, se producen variaciones fisiológicas de los parámetros hematológicos y bioquímicos que deben ser tomados en cuenta para la interpretación de los mismos, siendo en general una práctica inadecuada compararlos con los valores normales de mujeres no embarazadas <sup>(157)</sup>. A modo de ejemplo, durante la gestación se desarrolla una hiperlipidemia fisiológica, caracterizada por un incremento de todos los componentes lipídicos del suero (triglicéridos 200-300% y colesterol 25%) y desde etapas tempranas se observa una disminución progresiva de la concentración de proteínas que se acompaña de un descenso de la albúmina y un incremento de las globulinas <sup>(157)</sup>. En concordancia a esto, pudimos observar que el status nutricional de nuestras pacientes fue adecuado, ya que presentaban un IMC normal y valores promedios de colesterol, albúmina y fósforo normales, excepto la paciente que se encontraba en HD crónica siendo la única con hipofosfatemia.

En una sola paciente se pudo controlar la ganancia de peso, cuyos valores fueron acordes a los sugerido en la literatura <sup>(90)</sup>. Todas recibieron dietas hipercalóricas e hiperproteicas rigiéndose por las directrices de las guías acreditadas <sup>(90,92,93)</sup>. La suplementación de los complejos vitamínicos, macro y micronutrientes fue indicada según los requerimientos individuales. Aunque, en los últimos años se ha puesto en boga las dietas bajas en proteínas más suplementos de cetanoálogos en pacientes con ERC <sup>(92,93,96,97)</sup>, en nuestro medio aún no están disponibles por su costo.

En cuanto al protocolo de diálisis, el utilizado en el servicio acordó en gran parte con lo hallado en las recomendaciones de las guías y la literatura<sup>(51,53,90,116,117,120)</sup>. Tanto en lo que respecta a la indicación de ingreso a HD, la modalidad intensiva, el target de urea y la indicación individualizada del dializado. Los puntos a resaltar que discreparon con la bibliografía fueron: la diferencia en la indicación según la paciente fuera crónica o nueva en HD y en función de la diuresis residual, la frecuencia de los controles electrolíticos y el reciclado de los dializadores; esto último probablemente relacionado al alto costo de los insumos en nuestro país.

No encontramos información sobre la preferencia de los accesos vasculares en este grupo específico, por lo cual para las embarazadas con ERCT podríamos extrapolar las indicaciones utilizadas en la población ERC en general, donde la FAV nativa es el acceso de preferencia<sup>(158)</sup>. Si bien en el embarazo se producen una serie de cambios en la hemodinámica sistémica, que en parte implican un aumento del gasto cardíaco de hasta un 50%, si la paciente no presenta una cardiopatía de base no habría mayor riesgo de síndrome de hiperflujo con la realización de una FAV<sup>(159,160)</sup>. En nuestra serie, las pacientes 1 y 6 no presentaron ninguna complicación asociada a la misma. En los otros casos donde no se pueda establecer en el momento la futura continuidad o no en HD, la elección del catéter tunelizado es adecuada.

Si comparamos nuestra experiencia con la de otros países de la región, podemos observar que el modo de trabajo es similar. En Chile en un trabajo publicado en 2013<sup>(112)</sup> presentaron 6 embarazos en pacientes ERC en HD crónica en 27 años. El promedio de horas de HD semanal durante el embarazo fue de  $19,5 \pm 2,7$  horas; el promedio de BUN prediálisis durante el embarazo fue de  $33,9 \pm 9,7$  mg/dl; se aumentaba el peso seco en 500 gramos cada 2 semanas por protocolo y la membrana utilizada fue de polisulfona, no reutilizándose los filtros en ningún caso. La prescripción nutricional se ajustó a cada paciente, pero se intentó que cada una de ellas lograra una ingesta de entre 30-35 kcal/kg y 1,8-2 g/proteína/kg al día. En el trabajo de Luders et al<sup>(123)</sup>, el protocolo de diálisis del equipo brasileño contaba con una HD de alto flujo y alta eficiencia, 6 veces/semana (dializador 1,8 m<sup>2</sup>, polisulfona de alto flujo, flujo sanguíneo 350 ml/min y flujo de dializado 800 ml/min). El régimen de diálisis fue

individualizado: pacientes con diuresis >1.000 ml/d, <1 año en HD o con un peso corporal <70 kg fueron inicialmente asignados a sesiones de 1,5 a 2 horas, mientras que los paciente con diuresis <1000 ml/d, >1 año en tratamiento HD o peso corporal > 70 kg fueron asignados a un período de 2 a 3 horas por sesión.

En cuanto a las complicaciones materno-fetales en embarazos con ERC, en nuestra experiencia los hallazgos fueron compatibles con los trabajos existentes: altas tasas de prematuridad, RCIU-BPN, requerimiento de UCIN, cesárea y preeclampsia. Si bien el aborto y las alteraciones del líquido amniótico son complicaciones frecuentemente mencionadas en la población embarazada con ERC, solo tuvimos un caso del primero y ninguno del segundo. Es posible que muchos casos de abortos pasen desapercibidos y/o se confundan con una menstruación. Más de la mitad de las pacientes presentaron progresión de su ERC, dos tercios de estas con requerimiento de TRR. No tuvimos ningún caso de malformaciones congénitas ni de muerte materna.

A continuación mencionamos algunos trabajos donde podemos observar la similitud con los resultados hallados en nuestra serie. Un estudio retrospectivo de casos y controles de mujeres embarazadas con ERC llevado a cabo en Brasil <sup>(149)</sup> observaron un 40% de preeclampsia, 64% de progresión de ERC a una TRR y un mayor número de RN prematuros (60%), de cesáreas (56%) y BPN comparado con el grupo control. En el trabajo del grupo chileno de Espinoza et al <sup>(112)</sup>, la totalidad de los partos fueron prematuros y por cesárea; la EG promedio al momento del parto fue de  $33 \pm 1,7$  semanas. En otro trabajo retrospectivo <sup>(152)</sup>, efectuado en el Hospital Fernández de nuestro país, donde evaluaron los resultados en 27 mujeres embarazadas con ERC en HD observaron una EG promedio de  $28 \pm 2,1$  semanas, 92,6% de cesáreas, 7,4% muertes maternas, 100% de prematuridad y muy BPN, 50% de RCIU y 22,2% muertes neonatales.

Por último, el impacto de la prematuridad y el bajo peso al nacer en el niño sólo puede ser evaluado a largo plazo y si bien no encontramos datos publicados en la población Argentina <sup>(152)</sup>, se conoce la asociación entre prematuridad y el desarrollo de trastornos neurológicos en la niñez (epilepsia, sordera, ceguera, retraso madurativo)

así como también se advierte sobre la asociación entre el bajo peso al nacer, la enfermedad renal, la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular <sup>(161)</sup>.

## CONCLUSIÓN

*“El hecho de lograr la maternidad ha sido identificado como un indicador de buena atención en una paciente con enfermedad renal, y sólo las propias mujeres pueden definir lo que comprende una vida bien vivida con ERC”<sup>(162)</sup>.*

En la actualidad, hay una creciente “permissividad” por parte de los médicos con respecto a las mujeres con ERC, a quienes en el pasado se les habría disuadido de continuar el embarazo. Existe mayor confianza y apoyo para los embarazos que ocurren en mujeres que reciben diálisis, en gran parte debido a regímenes intensivos, así como a avances en el tratamiento, como la eritropoyetina, y una mejor atención perinatal. De forma similar, el embarazo después del trasplante renal es cada vez más frecuente, las tasas de interrupción están disminuyendo y las tasas de nacidos vivos aumentan con el tiempo.

No obstante, a pesar de las mejoras obtenidas, el optimismo sigue siendo reservado. Si se tiene en cuenta la renuencia a la publicación de los fracasos médicos, en la actualidad el resultado de los embarazos parecería ser medianamente exitoso y las complicaciones que se asocian con éste continúan siendo las mismas descritas que en décadas pasadas, siendo la prematuridad y el bajo peso al nacer la norma, y la mortalidad perinatal y fetal elevada.

Al momento de aconsejar a una mujer con ERC acerca de la posibilidad de embarazo, el mensaje dado por los médicos debe ser claro. Si bien, no se debe ejercer una medicina paternalista prohibicionista, tampoco debe darse una falsa expectativa de éxito. Deberán señalarse los riesgos y las posibilidades reales, con un asesoramiento proactivo y una estratificación de riesgo individualizada, para ayudar a las pacientes a resolver este difícil dilema.

Además, se debe destacar la importancia de brindar anticoncepción, en aquellas pacientes en edad fértil, para prevenir la aparición de embarazos no deseados.

A modo de cierre, recalamos que el embarazo en mujeres con ERC es un escenario clínico de alto riesgo, que se beneficia de enfoques multidisciplinarios,

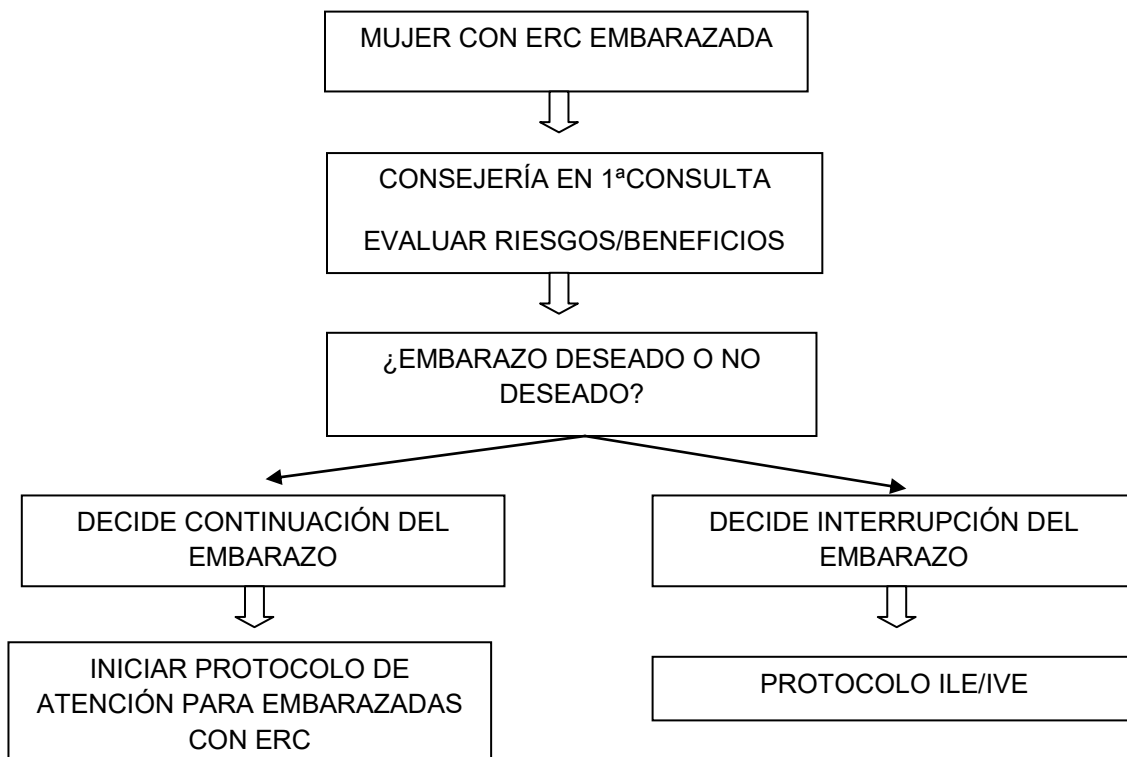
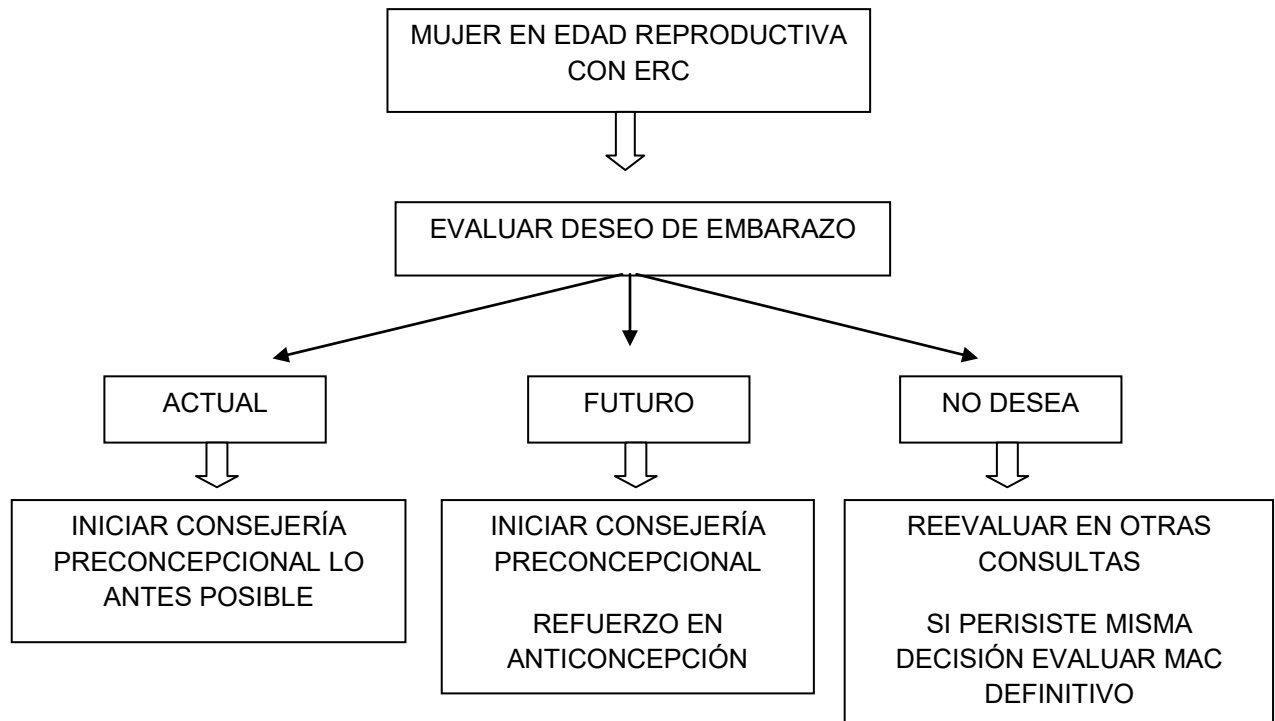
experiencia interprofesional y una atención altamente especializada. Su éxito requiere indudablemente del trabajo colaborativo de nefrólogos, técnicos de hemodiálisis, obstetras, neonatólogos, nutricionistas, psicólogos y trabajadores sociales.

A continuación destacamos ciertos puntos, a nuestro parecer, pendientes para una futura agenda de investigación:

- Incorporar la participación de la paciente y de la pareja/cuidador en todas las etapas de la agenda de investigación sobre el embarazo en mujeres con ERC.
- Definir las perspectivas de las poblaciones de mujeres de diferentes culturas.
- Definir prácticas clínicas del mundo real, incluidas las perspectivas de los médicos, identificar los modelos de atención preferidos y evaluar brechas en los mismos.
- Desarrollar una base empírica para estrategias, como la educación y la capacitación, que permitan mejorar la participación del paciente, la atención clínica y los resultados durante el embarazo.
- Explorar el impacto de la ERC en la maternidad en la etapa posparto y en la posteridad.

A continuación proponemos un algoritmo de manejo para la mujer en edad reproductiva con ERC y los correspondiente protocolos de atención.

## ALGORITMO DE ATENCIÓN PARA LA MUJER EN EDAD REPRODUCTIVA CON ERC



## **PROTOCOLO DE ATENCIÓN PARA LA MUJER EN EDAD REPRODUCTIVA CON ERC SUGERIDO PARA EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA, DIÁLISIS Y TRASPLANTE DEL HOSPITAL PROVINCIAL DEL CENTENARIO**

### **Estrategias generales**

- Plantear proactivamente la cuestión de la maternidad en mujeres con ERC lo más temprano posible en el transcurso de su enfermedad.
- Identificar y reconocer las metas, valores y perspectivas de la mujer con respecto al embarazo y la maternidad, ya que estos determinarán los enfoques de atención.
- Evitar comentarios negativos que puedan asustar y desvincular a las mujeres.
- Centrar la interacción clínica en el apoyo, la empatía, en la capacidad de toma de decisiones de las mujeres y su autonomía.
- Proporcionar información experta basada en evidencia siempre que sea posible para ayudar a la toma de decisiones, incluido el acceso a la atención médica especializada y servicios de asesoramiento previos al embarazo.
- Asegurarse de que la paciente tenga acceso a métodos anticonceptivos apropiados, ya que la planificación del embarazo puede llevar tiempo.
- Facilitar una prestación de atención coordinada y multidisciplinaria con un objetivo claro, evitando la atención fragmentada y la mala comunicación entre los servicios.
- Apoyo emocional materno en todas la etapas.

## **Estrategias específicas para la mujer embarazada con ERC**

### Manejo de la hipertensión:

- Fármacos seguros: labetalol ,hidralazina ,alfametildopa.
- No utilizar IECA-ARA 2.

### Prevención de la preeclampsia:

- AAS a dosis bajas (100-150 mg día).Iniciar preferentemente antes de la semana 16 de gestación y suspender cerca de la fecha probable de parto.

### Diagnóstico y tratamiento de la proteinuria:

- Biopsia renal:
  - Realización: de preferencia preconcepcional. Durante el embarazo debe ser antes de la semana 32 de gestación.
  - Indicada en casos de SN de nueva aparición y/o insuficiencia renal.
  - Requisitos: PA controlada y sin presencia de coagulopatía.
- Inmunosupresión segura: corticoides, ICN, AZA.
- Inmunosupresión insegura: MMF, CYC, RTX ponderar riesgo-beneficio.
- Bloqueo del eje SRAA:
  - Debe suspenderse en la concepción y nunca continuar después de las 8-10 semanas de gestación.
- Síndrome nefrótico:
  - Tratamiento del edema con elevación pasiva de los miembros inferiores y de ser necesario diuréticos de asa (uso prudente, controles electrolíticos).
  - Tromboprofilaxis con HPBM

### Prevención y tratamiento de la ITU:

- Uso seguro de betalactámicos y fosfomicina.
- NTF segura en 2ºT; TMP/SMX en 2º y 3º T.
- Evitar FQ en todo el embarazo; ceftriaxona e imipenem periparto.
- Ciclo corto (2-7 días) para bacteriuria asintomática e ITUs leves; ciclos largos (8-14) días PNF y urosepsis.
- Obtener urocultivo de control post tratamiento.

- Para las mujeres que tuvieron PNF o más de una ITU, considerar la terapia profiláctica.
- Realizar ecografía renal próxima al diagnóstico de embarazo (semana 12 aproximadamente) para evaluar diámetros pielocaliciales. Repetir si existen síntomas sugestivos de obstrucción.

Vigilancia fetal:

- Detección en 1º T para excluir el síndrome de Down, incluidas mediciones ecográficas de la translucencia nuchal, amniocentesis o pruebas de ADN sin células.
- Ultrasonido para medir la longitud cervical y evaluar anomalías fetales entre las semanas 18 y 20.
- Ecografía placentaria con valoración Doppler a la semana 22.
- Ecografía semanal y perfil biofísico desde la semana 26 hasta el parto.
- Inducción planificada después de la semana 37 cuando corresponda.

Uso de fármacos:

- Suspender medicamentos teratogénicos.
- Evitar nefrotóxicos (importante AINES)
- Disminuir dosis de medicamentos eliminados por vía renal.
- Uso cauteloso del sulfato de magnesio.

**Estrategias de optimización del tratamiento hemodialítico en la mujer embarazada con ERC**

- Coordinación entre equipos de Nefrología, Obstetricia, Nutrición, Psicología y Trabajo Social.
- Manejo de la paciente en Unidades Obstétricas especializadas en embarazos de alto riesgo con Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
- Manejo de la PA:
  - Evitar diuréticos, IECA-ARA2.
  - Tratamiento de elección alfametildopa.
  - PA objetivo <140/90 mm Hg después de la diálisis

- Evaluaciones frecuentes del volumen clínico para evitar la hipotensión intradiálisis y controlar el volumen de ultrafiltración.
- Prevenir la acidosis metabólica
- Intensificar el tratamiento de diálisis
  - Incrementar el tiempo de diálisis: sin función renal residual, >36 horas; con función renal residual, adaptar a los parámetros metabólicos individuales.
  - Objetivo urea prediálisis por debajo de 45-50 mg/dl.
  - Aumentar la concentración de potasio del dializado a 3 mEq/l.
  - Disminuir el bicarbonato del dializado (25mEq/l aproximado)
  - Disminuir la concentración de calcio del baño del dializado a 2,5 mEq/l.
  - Suplementos orales de fósforo o aumento de la ingesta dietética en caso de hipofosfatemia.
  - Control semanal de electrolitos
- Utilizar la mínima dosis posible de heparina
- Utilizar membranas biocompatibles. Evaluar la posibilidad de no reutilizar filtros.
- Metabolismo fosfocálcico
  - Evitar la hipocalcemia y la hiperfosfatemia.
  - Si es necesario, utilice agentes quelantes cálcicos para el manejo de hiperfosfatemia.
  - Realizar dosajes de 25-OH vitamina D cada trimestre y administrar suplementos si los niveles son bajos.
- Anemia
  - Hierro intravenoso para mantener reservas óptimas de hierro.
  - Proporcionar suplementos de ácido fólico.
  - Ajustar la dosis de EPO. Objetivo: hb 10-11 g/dl y hto 30%-35%
- Nutrición
  - Ingesta de proteínas de 1-1,2 g/kg de peso antes del embarazo/día + 10-20 g/día. En paciente con ERC estadios 3 y 4, considerar el uso de cetanoálogos con dietas hipoproteicas con monitoreo estricto por nutricionistas especializadas, para disminuir el riesgo de progresión de ERC.
  - Ingesta calórica de 35k cal/kg/peso embarazada/día+300kcal/día

- Suplemento con vitaminas hidrosolubles (doble dosis) y ácido fólico 5 mg/día.
- Dieta sin restricciones que incluya fosfato dietético.
- Posparto
  - Revisión de la medicación para garantizar que todos los medicamentos sean compatibles con la lactancia materna.
  - Evitar la pérdida de volumen para facilitar la lactancia.

### **ANEXOS**

#### **ANEXO 1: NIgA Clasificación de Oxford**

<b>M. Hiper celularidad Mesangial</b> 0= <50%; 1=>50% glomérulos afectados.
<b>E. Proliferación Endocapilar</b> 0= Ausente, 1= Presente
<b>S. GlomeluroeSclerosis Segmentaria</b> 0= Ausente; 1=Presente
<b>T. Fibrosis Túbulo-intersticial.</b> 0= <25%; 1= 25-50%; 2= >50%
<b>C. Semilunas (en %).</b> C0, 0%, C1, 1-25%, C2, >25% de los glomérulos

*Tomado de Hernández , M. Nefropatía por IgA, Nefrología al día.2021*

#### **ANEXO 2: NIgA Clasificación de HASS**

I. Mesangio-proliferativa mínima
II. Esclerosante focal
III. Proliferativa focal
IV. Proliferativa difusa
V. Esclerosante crónica

*Tomado de Hernández ,M. Nefropatía por IgA, Nefrología al día.2021*

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. <https://www3.paho.org/>
2. Piccoli GB, et al. World Kidney Day Steering Committee:What we do and do not know about women and kidney diseases;Questions unanswered and answers unquestioned:Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day. Rev.Colomb.Nefrol. 2018 ;5 (1): 74-89.
3. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/en-el-dia-mundial-del-riñón-salud-presento-el-programa-de-abordaje-integral-de-la-ERCA>
4. M Reynolds, C Herrera. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. Adv Chronic Kidney Dis. 2020;27(6):461-468
5. A Fitzpatrick,et al. Managing pregnancy in chronic kidney disease: improving outcomes for mother and baby.Review. International Journal of Women's Health.2016
6. Piccoli GB, et al. Pregnancy in CKD: Questions and answers in a changing panorama,Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.2015
7. Jesudason S,Tong A.The Patient Experience of Kidney Disease and Pregnancy, Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.2018
8. D Hui, M Hladunewich. Medical Complications of Pregnancy: Clinical Expert Series Chronic Kidney Disease and Pregnancy. Obstet Gynecol 2019; 133:1182–94.
9. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease volume 3 | issue 1 |2013
10. Pérez-Calvo C, et al. Enfermedad renal crónica en la mujer embarazada. Rev. Colomb. Nefrol. 2021; 8(1),518
11. Wilmer Gerardo Rojas,et al. Chronic renal disease and pregnancy. A challenge in clinical care and obstetric outcome.Acta Med Colomb Vol. 40 N° 4, 331,2015.
12. M Bartal, et al. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance American Journal of Obstetrics & Gynecology.2020
13. Susan M,et al. Chronic renal disease in pregnancy Obstetrics & gynecology vol. 108, no. 6, december 2006.
14. Wiles ,k et al. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. Nature Reviews | Nephrology.2018
15. Ibarra H,et al. Enfermedad renal crónica durante el embarazo. Revista Médica MD Volumen 6, número 2; enero 2015.

16. MC Smith, et al. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. BJOG Am. International Journal of Obstetrics and Gynaecology 2007.
17. Sharon , et al. Pregnancy and the Kidney. J Am Soc Nephrol 20: 14–22, 2009.
18. Davison J, et al. Pregnancy and Chronic Kidney Disease Seminars in Nephrology, Vol 31, No 1, January 2011, pp 86-99
19. G Cabiddu et al. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. J Nephrol (2016) 29:277–303
20. Inserra A, et al. Evaluación de la función renal para la detección y seguimiento de la enfermedad renal crónica. ByPC ene-abr 2022; 86(1):56-80 // ISSN-e 2684-0359.
21. Gouveia I; et al. Desfechos maternos e fetais da gravidez na doença renal crônica: desafios diagnósticos, vigilância e tratamento em todo o espectro da doença renal Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.) 2021;43(1):88-102
22. Wiles, K et al. Serum Creatinine in Pregnancy: A Systematic Review. Kidney Int Rep (2019) 4, 408–419.
23. Baylis, C. Impact of Pregnancy on Underlying Renal Disease. Adv Ren Replace Ther. 2003 January ; 10(1): 31–39. doi:10.1053/jarr.2003.50004.
24. Hou Susan. Historical Perspective of Pregnancy in Chronic kidney disease. Advances in Chronic Kidney Disease, Vol 14, No 2 (April), 2007: pp 116-118
25. Lindheimer MD, Katz AI: The kidney in pregnancy. N Engl J Med 283:1095-1097, 1970
26. Imbasciati E, et al: Pregnancy in women with chronic renal failure. Am J Nephrol 6:193-198, 1986
27. Cunningham FG, et al: Pregnancy in women with chronic renal failure. Am J Obstet Gynecol 163:453-459, 1990
28. Piccoli, B, et al: Is renal hyperfiltration protective in chronic kidney disease-stage 1 pregnancies? A step forward unravelling the mystery of the effect of stage 1 chronic kidney disease on pregnancy outcomes. Nephrology 20 (2015) 201–208
29. D Williams, J Davison. Chronic kidney disease in pregnancy. BMJ | 26 JANUARY 2008 | VOLUME 336.
30. Mackay E; Pregnancy and Renal Disease: A Ten-Year Survey. Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaec 3:21; 1963

31. Herlwig,K,et al; Chronic renal disease and pregnancy: case report of azotemia, hemodialysis, and delivery of viable infant. *Am J Obstet. Gynaec* .Vol 92 N 8; 1965.
32. Fairley,K,et al. Renal disease in pregnancy.*Postgraduate Medical Journal*;1968
33. Pregnancy and Renal Disease. *The Lancet*, October 25,1975
34. Fisher M,et al. Kidney Disease Is an Independent Risk Factor for Adverse Fetal and Maternal Outcomes in Pregnancy *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 43, No 3 (March), pp 415-423, 2004.
35. Nevis et al. Adverse Pregnancy Outcomes in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 2587–2598, November, 2011.
36. Kendrick J,et al. Kidney Disease and Maternal and Fetal Outcomes in Pregnancy. *Am J Kidney Dis*. 2015.
37. Jones ,D et al.Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *NEJM* volume 335 number 4-227
38. Piccoli ,B,et al; Pregnancy and Chronic Kidney Disease: A Challenge in All CKD Stages.*Clin J Am Soc Nephrol* 5: 844–855, 2010.
39. Piccoli ,B,et al; Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 26: 2015.
40. Piccoli ,B,et al; Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27 (Supple 3).
41. Bloom,K,et al; Pregnancy and Glomerular Disease: A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol* Vol12;2017
42. Fakhouri et al. Glomerular diseases in pregnancy: pragmatic recommendations for clinical management. *Kidney International* (2023) 103, 264–281
43. Vikse BE, et al. Previous preeclampsia and risk for progression of biopsy-verified kidney disease to end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3289–3296.
44. Kristensen JH, et al. Pre-eclampsia and risk of later kidney disease: nation wide cohort study. *BMJ*. 2019;365:l1516.
45. Cabiddu G, et al. History of preeclampsia in patients undergoing a kidney biopsy: a biphasic, multiple-hit pathogenic hypothesis. *Kidney Int Rep*. 2022;7:547–557.
46. Marinaki S, et al.Pregnancy in Women with Preexisting Glomerular Diseases: A Single-Center Experience. *Front. Med*. 9:801144.2022.

47. G.B. Piccoli, et al., Maternal-foetal outcomes in pregnant women with glomerulonephritides. Are all glomerulonephritides alike in pregnancy?, Journal of Autoimmunity (2017).
48. Piccoli GB, et al. Kidney biopsy in pregnancy: evidence for counselling? A systematic narrative review. BJOG. 2013;120(4):412-427.
49. Dumanski,S,et al.Fertility and reproductive care in chronic kidney disease. Journal of Nephrology
50. Metodos anticonceptivos. Guia práctica para los profesionales de la salud. Ministerio de Salud Argentino. Dirección de Salud Sexual y Reproductiva.2015
51. Oliverio,A, et al. End-Stage Kidney Disease and Dialysis in Pregnancy. Adv Chronic Kidney Dis. 2020;27(6):477-485
52. Holley, J. L,et al.Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. Am. J. Kidney Dis. 29, 685–690 (1997).
53. Estes C,et al.Contraception for the transplant patient. Semin. Perinatol. 31, 372–377 (2007).
54. Tangren J,et al. Pregnancy and End-Stage Renal Disease. Review – Advances in CKD 2018. Blood Purif 2018;45:194–200.
55. Tong A,et al. Perspectives on pregnancy in women with chronic kidney disease: systematic review of qualitative studies. Nephrol Dial Transplant (2014) 0: 1–10
56. Jonhson D,et al. KHA-CARI Guideline: Early chronic kidney disease: Detection, prevention and management. Nephrology 18 (2013) 340–350
57. Protocolo para la atención integral de las personas con derecho a la interrupción voluntaria y legal del embarazo (IVE/ILE).Ministerio de Salud Argentino. Dirección de Salud Sexual y Reproductiva.2022.
58. Directrices sobre la atención para el aborto. Departamento de Salud Sexual y Reproductiva e Investigaciones Conexas.OMS\_2022\_132023
59. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-anmat-autorizo-la-comercializacion-de-mifepristona>.
60. Piccoli,et al. Hypertension in CKD Pregnancy: a Question of Cause and Effect (Cause or Effect? This Is the Question).Curr Hypertens Rep (2016) 18:35
61. Webster,K ,et al. Diagnosis and management of hypertension I pregnancy: summary of updated NICE guidance. BMJ 2019;366:l5119
62. Committee on Hypertension in Pregnancy. Gestational Hypertension and preeclampsia. american college of obstetricians and gynecologists; Vol. 133, no. 1, January 2019

63. Rimoldi SF, et al. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? A very useful review on secondary hypertension; not targeted on pregnancy may be of great help for interpretation of chronic hypertension in pregnant women. *Eur Heart J*. 2014;35(19): 1245–54.
64. Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *AHA, Circulation*. 2014; 129(11):1254–61.
65. Kattah, A. Preeclampsia and Kidney Disease: Deciphering Cause and Effect. *Current Hypertension Reports* (2020) 22:91.
66. Phipps, E, et al; Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016
67. Redman C. Pre-eclampsia: a complex and variable disease. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(3):241–2.
68. Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S115–22
69. Brown, M, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. 2018.
70. Rolfo A, et al. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney International* (2012) 83, 177–181
71. Piccoli et al; Pre-eclampsia or chronic kidney disease? The flow hypothesis. *Nephrol Dial Transplant* (2013) 28: 1199–1206
72. Wiles K, et al. Diagnostic indicators of superimposed preeclampsia in women with CKD. *Kidney Int Rep*. 2019;4(6):842–53
73. Vikse BE, et al. Preeclampsia and the risk of end stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008;359(8):800–9.
74. Kattah AG, et al. Preeclampsia and ESRD: the role of shared risk factors. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(4):498–505.
75. Covella B, et al. A systematic review and meta-analysis indicates long-term risk of chronic and end-stage kidney disease after preeclampsia. *Kidney Int*. 2019;96(3):711–27
76. Magee LA, et al. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2015; 372(24):407-17.
77. Brown, C, et al. Drug Treatment of Hypertension in Pregnancy. *Drugs*. 2014 March ; 74(3): 283–296

78. M. Khandelwal, et al. Role of diltiazem in pregnant women with chronic renal disease. *The Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine* 2002;12:408–412
79. Otero, A. Síndrome nefrótico y embarazo. *Hipertensión y riesgo vascular* (2023) 1-4
80. Pucci M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in women of childbearing age: risks versus benefits. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(2):221–31.
81. Polifka JE. Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94(8):576–98.
82. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250796/1/9789241549912-eng.pdf?ua=1> (2016).
83. Pavord, S. et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br. J. Haematol.* 156, 588–600 (2012).
84. Steer, P, et al. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *BMJ* 310, 489–491 (1995).
85. Mc Mullin, et al. Haemoglobin during pregnancy: relationship to erythropoietin and haematinic status. *Eur. J. Haematol.* 71, 44–50 (2003).
86. Sienas, L, et al. Contemporary uses of erythropoietin in pregnancy: a literature review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 68, 594–602 (2013).
87. Sanchez-Gonzalez, L. R. et al. Efficacy and safety of adjuvant recombinant human erythropoietin and ferrous sulfate as treatment for iron deficiency anemia during the third trimester of pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 205, 32–36 (2016).
88. Benoist, B, et al. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO Global Database on Anaemia (World Health Organization, (2008).
89. Tariq, N, et al. Parenteral iron therapy in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy: a randomized controlled trial. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 25, 193–197 (2015).
90. Furaz- Czerpak K ,et al. Pregnancy in women on chronic dialysis: a review. *Nefrología* 2012;32(3):287-94
91. Webster P, et al. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int.* 2017;91(5):1047-56.

92. Esposito, P, et al. Nutritional Challenges in Pregnant Women with Renal Diseases: Relevance to Fetal Outcomes. *Nutrients* 2020, 12, 873
93. Reyes-López, A, et al. Nutrition care for chronic kidney disease during pregnancy: an updated review. *European Journal of Clinical Nutrition* (2020) 74:983–990
94. Rasmussen KM, Yaktine Ann L. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Vol. 1, Nutrition. National U.S.: Academies Press; 2009. p. 250
95. Ismail LC, et al. Gestational weight gain standards based on women enrolled in the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH 21st project: a prospective longitudinal cohort study. *BMJ*.2016;352:1–10
96. Barsotti, G., et al. Effects on renal function of a low-nitrogen diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues and of hemodialysis and free protein supply in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1981, 27, 113–117.
97. Piccoli, G.B, et al. Vegetarian low-protein diets supplemented with keto analogues: A niche for the few or an option for many. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2013, 28, 2295–2305.
98. Attini, R, et al. Vegan-vegetarian low-protein supplemented diets in pregnant CKD patients: fifteen years of experience. *BMC Nephrology* (2016) 17:132
99. Mallen, P et al. Infecciones de las vías urinarias y de transmisión sexual. *Nefrología al día*, 2022.
100. Broekhuijsen K, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:2492–2501
101. Pillay C, Clark K, Post-partum care of women with renal disease, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2019.
102. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>. Drugs and Lactation Database (LactMed®).
103. Herwig KR, et al. Chronic renal disease and pregnancy. *Am J Obstet Gyn* 1965; 92: 1117–1121
104. Orme BM, et al. The effect of hemodialysis on fetal survival and renal function in pregnancy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1968; 14: 402–404
105. Confortini P, et al. Full-term pregnancy and successful delivery in a patient on chronic hemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 8: 74–80, 1971.

106. Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation: Report from the Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association. *Br J Obstet Gynaecol* 87: 839–845, 1980
107. Bagon JA, et al. Pregnancy and dialysis. *Am J Kidney Dis* 31: 756–765, 1998
108. Jesudason S, et al. Pregnancy Outcomes According to Dialysis Commencing Before or After Conception in Women with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 143–149, 2014
109. Giovanna Luciani M.D, et al. Pregnancy during chronic hemodialysis: a single dialysis-unit experience with five cases, *Renal Failure*, 24:6, 853-862.
110. Khalid A Al-Saran and Alaa A Sabry Case report Open Access Pregnancy in dialysis patients: a case series. *Journal of Medical Case Reports* 2008, 2:10
111. Mala Sachdeva , et al. Pregnancy outcomes in women on hemodialysis: a national survey. *Clinical Kidney Journal*, 2017, vol. 10, no. 2, 276–281
112. Espinoza ,F et al. Embarazos exitosos en hemodialisis crónica: experiencia de un único centro. *Rev Med Chile* 2013; 141: 1003-1009
113. Ahd Alkhunaizi ,et al. Pregnancy in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. Volume 24. Number 3. May 2015
114. Piccoli B ,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* (2014) 0: 19
115. Piccoli B ,et al. Pregnancy in Dialysis Patients: Is the Evidence Strong Enough to Lead Us to Change Our Counseling Policy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009. doi: 10.2215/CJN.05660809
116. Cabbidu ,G , et al. Best practices on pregnancy on dialysis: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol*.2014 doi 10.1007/s40620-015-0191-3
117. Wiles,k,et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrology* (2019) 20:401
118. Hladunewich M,et al. Intensive Hemodialysis Associates with Improved Pregnancy Outcomes: A Canadian and United States Cohort Comparison. *J Am Soc Nephrol* 25: 1103–1109, 2014.
119. Piccoli GB, 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 Transpl*. 2016;31(11):1915-1934.

120. Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;33(2):235-52.
121. Haase M, et al. A Systematic approach to managing pregnant dialysis patients—the importance of an intensified haemodiafiltration protocol. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2537-42.
122. Hou S. Modification of dialysis regimens for pregnancy. *Int J Artif Organs* 2002;25:823-6.
123. Luders C, et al. Risk Factors for Adverse Fetal Outcome in Hemodialysis Pregnant Women. *Kidney International Reports* (2018).
124. Daugirdas J, et al. Effect of frequent hemodialysis on residual kidney function. *Kidney Int.* 2013;83:949–958.
125. Obi Y, et al. Residual kidney function decline and mortality in incident hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3758–3768.
126. Hladunewich M, et al. Intensive dialysis and pregnancy. *Hemodialysis International* 2016; 20:339–348
127. Asamiya Y, et al. The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age. *Kidney Int* 2009;75(11):1217-22.
128. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):884-930
129. Holley JL, Reddy SS. Pregnancy in dialysis patients: a review of outcomes, complications, and management. *Semin Dial* 2003;16(5):384-8.
130. Okundaye I, et al. Registry of Pregnancy in Dialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 31, No 5 (May), 1998: pp 766-773
131. McKay DB, et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:1592–1599.
132. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 (Suppl 3):S1–S155.
133. Saliem S, et al. Pregnancy outcomes among renal transplant recipients and patients with end-stage renal disease on dialysis. *J Perinat Med.* 2016;44(3):321–327
134. Wyld ML, et al. Pregnancy outcomes for kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13:3173–3182.
135. Arab K, et al. Obstetrical and neonatal outcomes in renal transplant recipients. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(2):162–167.

136. Sibanda N, et al. Pregnancy after organ transplantation: a report from the U.K. Transplant Pregnancy Registry. *Transplantation*. 2007; 83:1301–1307.
137. Levidiotis V, et al. Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients. *JASN*. 2009;20:2433–2440.
138. You JY, et al. Predictive factors for adverse pregnancy outcomes after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2014;28:699–706
139. Bramham K, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *CJASN*. 2013;8:290–298
140. Deshpande N, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 11:2388–2404
141. Blume C, et al. Pregnancies in liver and kidney transplant recipients: a review of the current literature and recommendation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28:1123–1136.
142. Hebral A, et al. Pregnancy after kidney transplantation: outcome and anti-human leucocyte antigen alloimmunization risk. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(9):1786–1793
143. Deshpande NA, et al. Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for obstetric management. *Rev Obstet Gynecol*. 2013;6:116–125.
144. Josephson MA, McKay DB. Women and transplantation: fertility, sexuality, pregnancy, contraception. *Adv Chronic Kidney Disease*. 2013 Sep;20(5):433-40
145. Imbasciati E ,et al. Pregnancy in CKD Stages 3 to 5: Fetal and Maternal Outcomes. *Am J Kidney Dis* 2007 49:753-762.
146. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. VOLUME 100 | ISSUE 4S | OCTOBER 2021
147. Piccoli GB, et al. A systematic review on maternofetal outcomes in pregnant women with IgA nephropathy: a case of "late-maternal" preeclampsia? *J Clin Med*. 2018;7:212.
148. Wang F, et al. Renal outcomes of pregnant patients with immunoglobulin A nephropathy: a systematic review and metaanalysis. *Am J Nephrol*. 2019;49:214–224.
149. Trevisan G, et al. Pregnancy in Patients with Chronic Renal Insufficiency at Hospital de Clínicas of Porto Alegre, Brazil. *Clinical Study. Renal Failure* Vol. 26, No. 1, pp. 29–34, 2004
150. Jones D, et al. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *NEJM* Volume 335 Number 4-227.

151. Bright R. Cases and observation, illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. Guy's Hospital Reports, Londres, 1836;1:338-400.
152. Bernasconi A, et al. Diálisis y embarazo, 13 años de experiencia en el hospital público. Revista de nefrología, diálisis y trasplante volumen 27 - n° 3 – 2007.
153. Robles-Osorio, ML y Sabath E. Disparidad social, factores de riesgo y enfermedad renal crónica. Nefrología 2016,36(5): 556-581.
154. Van Ek GF, et al. What is the role of nephrologists and nurses of the dialysis department in providing fertility care to CKD patients? A questionnaire study among care providers. Int Urol Nephrol. 2017;49(7):1273-85.
155. Wiles et al. Pre-pregnancy counselling for women with chronic kidney disease: a retrospective analysis of nine years' experience BMC Nephrology (2015) 16:28
156. Yingdong He, 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. Journal of Nephrology (2018) 31:953–960
157. De Paoli I, et al. Cambios en las variables hematológicas y bioquímicas durante la gestación en mujeres eutróficas. Anales Venezolanos de Nutrición vol.15 n.1 Caracas 2002
158. Strub A, et al. Fístulas Arterio-Venosas para Hemodiálisis. Nefrología al Día. 2020
159. Merino ,J. Síndrome de Hiperflujo de la Fístula Arteriovenosa. Nefrología al día. 2023.
160. Hall M, et al. El corazón durante el embarazo. Rev Esp Cardiol , 2011;64(11)1045-1050.
161. Dov Hershkovitz, et al. Fetal programming of adult kidney disease: cellular and molecular mechanisms Clin J Am Soc Nephrol:2:334-342,2007.
162. Holley JL, Reddy SS. Pregnancy and CKD: Lessons on Communication From Patients. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 2015;66(6):936-8.