



Revisión

Enfermedad renal crónica en mujeres embarazadas

Christian Pérez Calvo  ¹, Jorge Rico Fontalvo ², Oscar Lavalle López ³, Rodrigo Daza Arnedo ⁴, Nehomar Pájaro Galvis ⁵, María Monterrosa Robles ⁶, José Pérez Olivo ³, Víctor Leal Martínez ⁶, Emilio Abuabara Franco ⁷, Roberto Benavides Arenas ⁸, María Cardona Blanco ⁹, Isabella Uparella Gulfo ⁵ y Mario Vengoechea Visbal ¹

¹ Comité de Nefrodiabetes, Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial, Medellín, Colombia.

² Departamento de Perinatología, Clínica Santa Cruz de Bocagrande, Cartagena, Colombia.

³ Comité de Nefrodiabetes, Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial, Cartagena, Colombia.

⁴ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia.

⁵ Departamento de Medicina Interna, Nuevo Hospital de Bocagrande, Cartagena, Colombia.

⁶ Departamento de Medicina Interna, Clínica Concepción, Sincelejo, Colombia.

⁷ Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

⁸ Departamento de Nefrología, Unidad Renal B Braun, Medellín, Colombia.

Cómo citar: Pérez-Calvo C, Rico-Fontalvo J, Lavalle-López O, Daza-Arnedo R, Pájaro-Galvis N, Monterrosa-Robles M, *et al.* Enfermedad renal crónica en la mujer embarazada. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2021; 8(1), e518. <https://doi.org/10.22265/acnef.8.1.518>

Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC), definida como una alteración estructural o funcional renal que persiste por más de 3 meses con o sin deterioro de la función renal o como un filtrado glomerular (FG) $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ sin otros signos de enfermedad renal, es una condición prevalente en la población general; sin embargo, no es tan frecuente en mujeres embarazadas. A pesar de su baja frecuencia en gestantes, el antecedente de enfermedad renal se asocia con peores desenlaces maternos y fetales cuando se presenta ERC. Las fórmulas estándar (CKD-EPI, Cockcroft-Gault y MDRD) utilizadas para determinar la tasa de filtrado glomerular en población no obstétrica tienen poca precisión en las embarazadas debido a que subestiman la función renal en aproximadamente un 20 %. Ante esto, el aclaramiento de creatinina medido utilizando recolecciones de orina de 24 horas y la estimación de creatinina sérica que se correlaciona estrechamente con el aclaramiento de inulina (estándar de oro) son opciones que pueden utilizarse durante el embarazo. Asimismo, el reconocimiento temprano de la enfermedad, la optimización de las estra-

Recibido:

10/May/2020

Aceptado:

02/Oct/2020

Publicado:

11/Nov/2020

 **Correspondencia:** Christian Pérez Calvo, Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial, Medellín, Colombia. Correo-e:



teguas de nefroprotección, el evitar las drogas nefrotóxicas y la instauración de un tratamiento específico para la etiología garantizan una mayor sobrevida y un menor número de complicaciones derivadas de la enfermedad renal.

Palabras clave: insuficiencia renal crónica, mujeres embarazadas, tasa de filtración glomerular, diálisis.

Chronic kidney disease in pregnant women

Abstract

Chronic Kidney Disease, defined as a renal structural or functional alteration that persists for more than 3 months, with or without deterioration of renal function, or a glomerular filtration rate (GFR) $< 60 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$ without other signs of Kidney disease is a prevalent condition in the general population, however, it is not so common to find it in pregnant women. However, a history of kidney disease is associated with worse maternal and fetal outcomes. The standard formulas (CKD- EPI, Cockcroft-Gault, and MDRD) used in the non-obstetric population have poor precision in determining glomerular filtration rate, because they underestimate kidney function by approximately 20 %. Creatinine clearance measured using 24- hour urine collections and serum creatinine estimate closely correlates with inulin clearance ("gold standard") and can be used during pregnancy. Early recognition of the disease, optimization of nephroprotection strategies, avoiding nephrotoxic drugs and specific treatment of the etiology, will guarantee a longer survival and fewer complications derived from kidney disease.

Keywords: Chronic kidney disease, pregnant women, glomerular filtration rate, dialysis.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es definida de forma variable en la literatura [1, 2] y se considera el punto final de diversas patologías que afectan al riñón de forma crónica e irreversible [3]. La ERC en el adulto, según las guías KDIGO y diversos autores, es la presencia de una alteración estructural o funcional renal que persiste por más de tres meses, con o sin deterioro de la función renal 3-5 , o como un filtrado glomerular (FG) $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ sin otros signos de enfermedad renal [3, 4].

Los estudios más antiguos se basaban en el nivel de creatinina sérica para su definición [6], siendo este un método no tan preciso dado que suele sobrestimar o subestimar la tasa de filtración glomerular (TFG) verdadera [1, 2]. Por su parte, los estudios más recientes utilizan la depuración de creatinina o una TFG calculada, describiendo el grado de disfunción según la etapa de la ERC [1, 2]; sin embargo, debido a las condiciones inherentes y distintivas que atañen al embarazo, durante este estado no se puede confiar en las fórmulas CKD-EPI, Cockcroft-Gault ni MDRD para una representación precisa de la función renal [1, 5, 7], ya que



la subestiman en aproximadamente un 20 %, pero no de una manera predecible. No obstante, durante el embarazo se pueden utilizar el aclaramiento de creatinina medido utilizando recolecciones de orina de 24 horas y la estimación de creatinina sérica que se correlaciona estrechamente con el aclaramiento de inulina (estándar de oro) [5].

En la actualidad, la ERC durante el embarazo se puede definir como temprana cuando el nivel de aclaramiento de creatinina es > 70 mL/min (estadio 1); moderada, entre 40 y 70 mL/min (estadios 2-3), y grave, < 40 mL/min (estadios 4-5) [2]. Estos grados de disfunción y estadios se pueden correlacionar con niveles de creatinina sérica $< 1,4$ mg/dL, 1,4-2,4 mg/dL y $> 2,4$ mg/dL, respectivamente, tal como se observa en la Tabla 1.

Tabla 1. Definición de la enfermedad renal crónica en estadios según nivel de creatinina y depuración de creatinina

Grado de ERC	Nivel sérico de creatinina (mg/dL)	Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Etapa deERC
Leve	$<1,4$	>70	1-2
Moderado	1,4-2,4	40-70	2-3
Grave	$>2,4$	<40	3-4

ERC: enfermedad renal crónica.

Fuente: Elaboración con base en Hui & Hladunewich [1].

Epidemiología

La ERC tiene una prevalencia global de 9,1 % [8], siendo el estadio 3 el de mayor impacto epidemiológico [9]. Cabe destacar que la prevalencia según el sexo ha variado en diferentes estudios: en cohortes previas de ERC fue menor en mujeres en comparación con los hombres, y adicionalmente la progresión a enfermedad renal terminal (ERT) se documentó como más lenta en las mujeres [10]; sin embargo, en un análisis de 51 estudios recientes, 38 de estos informaron que la ERC fue más prevalente en mujeres que en hombres, con un patrón invertido en los 13 estudios restantes [9].

Varias investigaciones han establecido que la prevalencia de la ERC en mujeres en edad fértil es relativamente baja: 0,1-4 % [1, 10, 11]. 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 [12, 13]. De igual forma, se estima que la ERC avanzada (estadios 4-5) afecta a 1 de cada 150 mujeres en edad reproductiva y se presenta en 1 de cada 750 embarazos [12, 14].

Impacto y pronóstico de la ERC en el embarazo

Durante la gestación ocurren diferentes cambios fisiológicos en la mayoría de los sistemas, siendo de gran impacto los cambios hemodinámicos a nivel renal. A saber, se presenta aumento del volumen sanguíneo, disminución de la resistencia vascular sistémica (incremento de los niveles sistémicos de vasodilatadores con resistencia relativa a vasoconstrictores) y aumento del gasto cardíaco; asimismo, en general se presenta una disminución de la presión arterial (PA) sistémica [1, 14, 15] (Figura 1 y Tabla 2). Efectos como 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 durante el embarazo. Por otro lado, la TFG aumenta en un 50 %, lo que se traduce en una hiperfiltración que resulta en una disminución de la creatinina sérica cuyos valores normales son de 0.4-0.6 mg/dL durante el embarazo [16]. Debido a este estado de hiperfiltración durante la gestación, el valor de la excreción significativa de proteínas es el que supera los 300 mg en 24 horas (el doble del límite superior normal en un adulto sano) [1].

Tabla 2. Cambios fisiológicos de la función renal en embarazos saludables

Medida	Antes del embarazo	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre
Flujo plasmático renal efectivo (mL/min)	480 (72)	841 (144)	891 (279)	771 (175)
Tasa de filtración glomerular (mL/min) medida por el aclaramiento de insulina de 24 h	105 (24)	162 (19)	174 (24)	165 (22)
Tasa de filtración glomerular (mL/min) medida por el aclaramiento de creatinina de 24 h	98 (8)	151 (11)	154 (15)	129 (10)
Creatinina sérica ($\mu\text{mol/L}$)	73 (10)	60 (8)	54 (10)	64 (9)
Urea plasmática (mmol/L)	4,3 (0,8)	3,5 (0,7)	3,3 (0,8)	3,1 (0,7)
Ácido úrico plasmático ($\mu\text{mol/L}$)	246 (59)	189 (48)	214 (71)	269 (56)
Osmolaridad plasmática (mosmol/kg)	290 (2)	280 (3)	279 (3)	279 (5)
Colesterol en ayunas (mmol/L)	5,0 (0,3)	5,5 (0,4)	6,9 (0,4)	7,8 (0,4)

Fuente: elaboración propia.

Cabe resaltar que las mujeres con ERC tienen menor capacidad de realizar las adaptaciones fisiológicas a nivel renal necesarias para culminar un embarazo sin complicaciones asociadas a la disfunción de este órgano [15]. El aumento en la TFG durante la gestación es menor

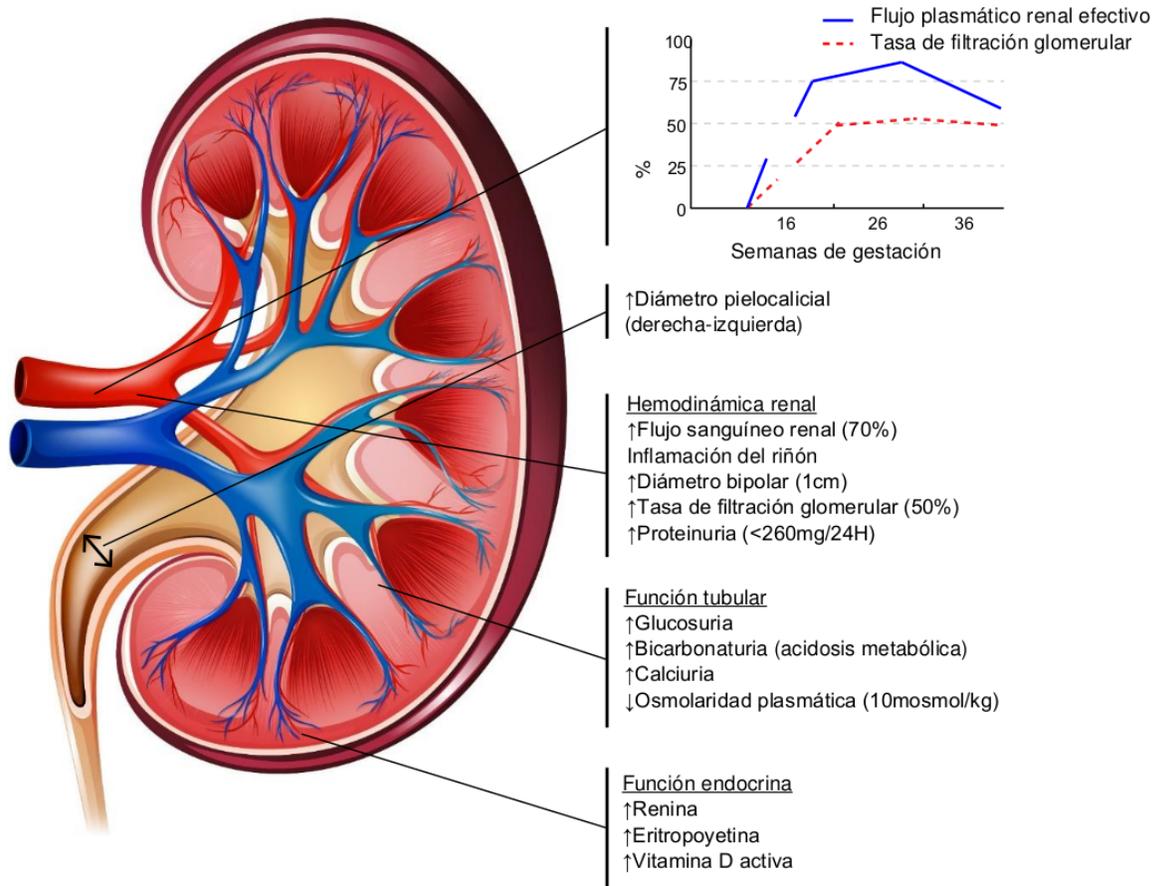


Figura 1. Cambios fisiológicos en el riñón durante un embarazo saludable

Fuente: Elaboración con base en Williams & Davison [14].

en mujeres con insuficiencia renal moderada y por lo general está ausente en aquellas con creatinina sérica $> 2,26$ mg/dL ($200 \mu\text{mol/L}$) [15]. Por otro lado, se ha descrito que el embarazo puede influenciar la pérdida de función renal en mujeres con ERC, pudiendo disminuir el tiempo de progresión y empeorando la clasificación hasta la etapa terminal [1, 11, 16] con un riesgo significativo de disminuir la TFG en gestantes con valores de creatinina sérica $> 1,4$ mg/dL ($124 \mu\text{mol/L}$) [14].

Por sí sola, la ERC es un factor de riesgo que aumenta la incidencia de resultados adversos maternos y fetales durante el embarazo [10, 11, 13, 14, 17, 18] como preeclampsia grave, muerte intrauterina, muerte neonatal, parto prematuro temprano (< 34 semanas) y recién nacidos de muy bajo peso al nacer (< 1500 g). Esta incidencia es directamente proporcional al estadio de la ERC [11, 17].

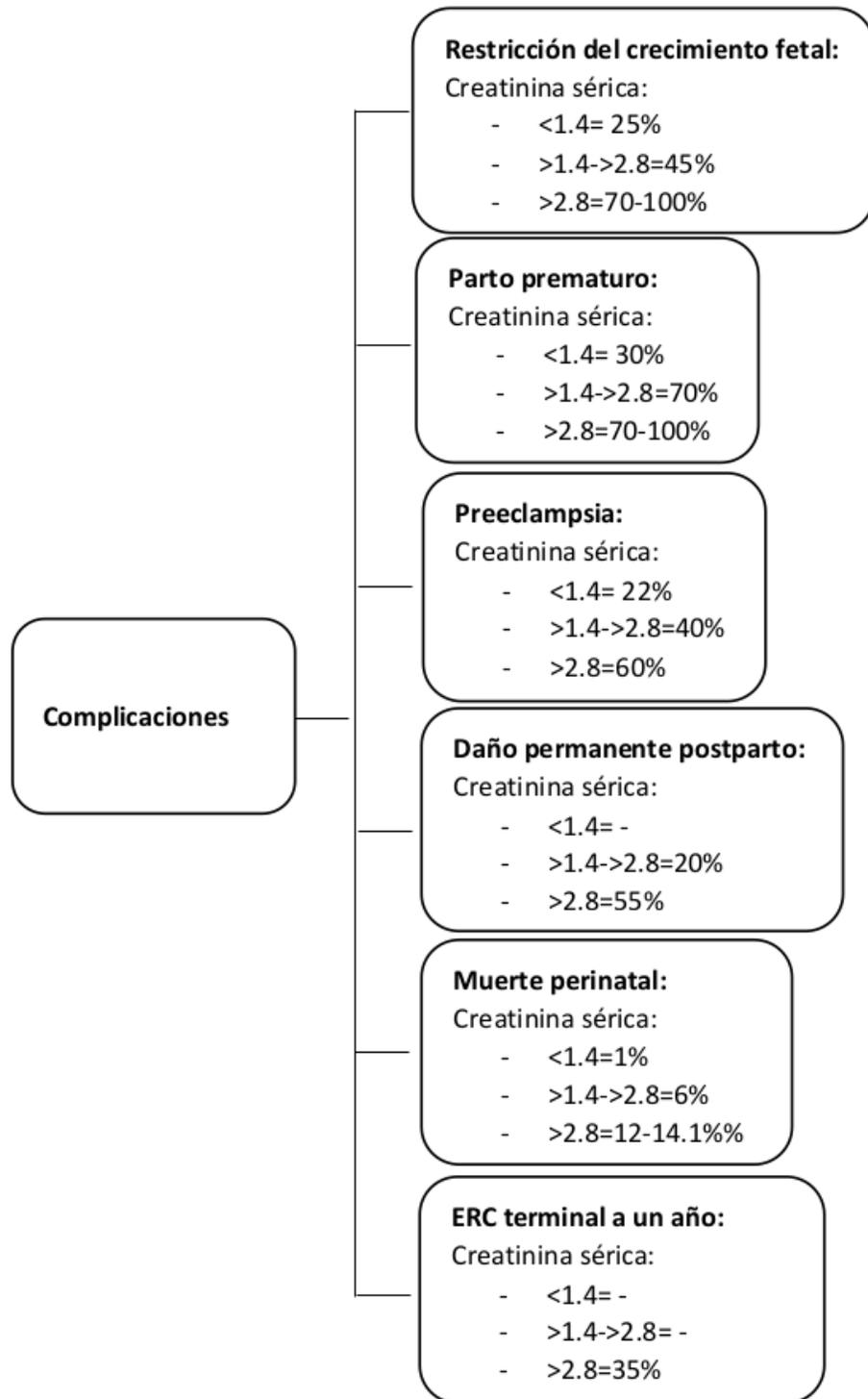
He *et al.* [11] encontraron, a través de un estudio de 362 pacientes, que los desenlaces adversos se presentaban en el 18,3% de las pacientes embarazadas con ERC estadio 1, el 16,4% de las que tenían ERC estadio 2 y el 53,3% de las que tenían ERC en estadio 3-4. De manera similar, Ibarra-Hernández *et al.* [19] realizaron un resumen de diversos estudios y observaron que existe una relación directamente proporcional entre los niveles de creatinina sérica y la presencia de complicaciones (Figura 2) [19]. Por lo tanto, el aumento del riesgo de resultados adversos perinatales está estrechamente relacionado con la gravedad de la insuficiencia renal antes del embarazo; incluso, las mujeres con ERC en estadio 1-2 tienen un riesgo significativamente mayor de eventos adversos en comparación con las mujeres sin ERC [17, 18, 20].

También se debe mencionar que los embarazos múltiples, al presentar una mayor exigencia hemodinámica en la gestante, pueden conllevar un riesgo añadido en pacientes con ERC, tanto con riñones nativos como trasplantados [10].

Abordaje diagnóstico

El embarazo es una potencial oportunidad para el diagnóstico inicial de ERC, siendo importante recalcar que en países con recursos insuficientes, como Colombia, la ERC avanzada podría solo descubrirse durante la gestación o el puerperio [10]. En el contexto de insuficiencia renal, el mejor método para el diagnóstico del embarazo es la ecografía; este es el método de elección para la evaluación de la viabilidad y pronóstico de la gestación temprana, además hay que resaltar la alta tasa de falsos positivos de la prueba de embarazo, dado a que los niveles de b-hCG pueden elevarse durante insuficiencia renal en una forma patológica [3].

Los marcadores de daño renal más frecuentemente descritos son proteinuria (microalbuminuria y macroalbuminuria), conteo de Addis (cuantificación de sedimento urinario), creatinina y filtrado glomerular [21]. La importancia de la microalbuminuria radica en la capacidad de funcionar como un marcador de daño endotelial, tanto en pacientes con diabetes *mellitus*, como en aquellos que no presentan dicha enfermedad. Castellanos-Castillo *et al.* [21] realizaron una investigación con 406 pacientes para determinar los marcadores de daño en los riñones de pacientes con factores de riesgo de ERC y encontraron que el 50% de los pacientes presentaron una TFG alterada y el 21,7% tuvo microalbuminuria. Sin embargo, como se mencionó antes, la medición del aclaramiento de creatinina mediante recolección de orina en 24 horas se considera la forma ideal para establecer la TFG durante el embarazo y se sugiere como método de elección para la realización del diagnóstico de ERC [5].



ERC: enfermedad renal crónica.

Figura 2. Complicaciones asociadas al embarazo y enfermedad renal crónica en diferentes estudios

Fuente: elaboración con base en Ibarra-Hernández *et al.* [19].

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 para determinar función renal, la excreción de proteínas en 24 horas, una ecografía renal y una biopsia renal [4, 11]. En consecuencia, la enfermedad renal en el embarazo se manifiesta clínicamente en tres escenarios: el desarrollo agudo de una lesión renal, el diagnóstico de ERC (nefropatía previamente no diagnosticada) y el antecedente de ERC conocido previo al embarazo (nefropatía subyacente, incluida el trasplante renal) [22].

Además, se han establecido factores desencadenantes de enfermedad renal que podrían requerir terapia dialítica durante la gestación y el puerperio; entre estos están los trastornos hipertensivos, de los cuales la hipertensión crónica con asociación a preeclampsia severa y las crisis hipertensivas aumentan hasta 10 veces el riesgo de falla renal terminal (IC95 %: 7,53-15,05) [23].

La realización de biopsia renal se prefiere antes de la concepción [1, 24], pero sí es durante el embarazo, debe hacerse antes de la semana 32, siendo indicada en los casos de síndrome nefrótico de nueva aparición, enfermedad glomerular significativa o deterioro repentino de la función renal; de igual forma, se debe tener en cuenta si la presión arterial está controlada y no hay coagulopatía, dado que en estas circunstancias los riesgos de la biopsia pueden superar los beneficios [1, 25].

Como ya se mencionó, las adaptaciones fisiológicas que normalmente deben transcurrir durante el embarazo no se producen de igual forma ante ERC, por lo que la anemia es más marcada, se acelera la pérdida de función renal y, adicionalmente, la acumulación de toxinas urémicas produce un ambiente nocivo para el feto [16]; también se presenta una mayor alteración de las concentraciones de calcio y fósforo, así como daño en la remodelación ósea [26]. Sin embargo, son limitados los datos sobre los niveles de electrolitos que se deben esperar en embarazadas con ERC, por lo que es necesario mantenerlos en los rangos de normalidad esperados para la población general con el fin de evitar complicaciones secundarias a su incremento.

Abordaje terapéutico

Es necesario el uso de estrategias establecidas que permitan un adecuado desarrollo del embarazo coexistente con ERC. A pesar de los riesgos inherentes, existen varias estrategias de manejo para optimizar los resultados como la atención previa a la concepción, durante el parto y en el posparto [1].

Medidas generales

La valoración preconcepcional es la piedra angular del éxito de la gestación en términos generales, dado que establecer el estado de salud de la futura gestante, así como los factores de riesgo que podrán afectar la salud de su bebé, hacen que se establezcan las pautas para un seguimiento estricto y se creen grupos integrados por el personal más capacitado en la atención de gestantes de riesgo de disfunción renal y por ende en las complicaciones perinatales asociadas.

La planificación familiar en pacientes con lesión renal conocida también juega un papel muy importante, ya que todos los actores del cuidado de la paciente con ERC en edad fértil deben indagar en cada consulta sobre el deseo de una gestación. Además, es necesario

implementar métodos de planificación seguros y efectivos, entre los que se destacan los dispositivos intrauterinos de cobre o los dispositivos de etonogestrel [27]. Una vez se decida iniciar el proceso de la consecución de la gestación, se debe orientar acerca del pronóstico e informar sobre la tasa de éxito y los factores determinantes para conseguir un embarazo, ya que se ha establecido que la tasa de gestación se ve disminuida proporcionalmente con el incremento del estadio de lesión renal en el cual se encuentre la paciente [28]. Además, hay que explicar muy claramente que las lesiones renales en estadio 2-3 podrían requerir terapia dialítica por empeoramiento de la función renal, que en muchas ocasiones es una condición para desistir de la gestación y enfocar los esfuerzos a mejorar la expectativa de vida, ya sea por ingreso a programas dialíticos o a lista de trasplante renal [29].

De forma general, se recomienda evitar el uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos; entre aquellos con indicación obstétrica se pueden mencionar agentes tocolíticos como la indometacina y antibióticos de uso común como la gentamicina [1]. Otra consideración a seguir es que cuando la TFG es < 30 mL/min, los antimicrobianos que tienen aclaramiento renal generalmente requieren ajuste de dosis [1].

Existe una estrecha relación entre la ERC y la hipertensión [1, 10]. Por sí sola, la hipertensión aumenta el riesgo de resultados adversos durante el embarazo, como parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino y preeclampsia, e incrementa el riesgo de desarrollar ERC [1, 30]. Por consiguiente, es pertinente hacer un control de las cifras tensionales, siendo lo ideal su optimización antes del embarazo. No hay ensayos clínicos aleatorizados que establezcan de forma clara los objetivos de PA en embarazadas con ERC,

La valoración preconcepcional es la piedra angular del éxito de la gestación en términos generales

aunque se podrían extrapolar los hallazgos del ensayo CHIPS (Control of Hypertension in Pregnancy Study) [31] 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 [1].

Como ya se mencionó, las embarazadas con ERC presentan un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia; así, otra de las estrategias que se recomienda seguir es el suplemento de calcio y vitamina D para prevención de esta complicación [32]. Un estudio multicéntrico recientemente publicado demostró que la medida más efectiva en cuanto a reducción de la presentación de preeclampsia de aparición temprana (< 32 semanas) es el uso de ácido acetil salicílico en dosis de 150 mg vía oral cada noche, la cual debe iniciarse idealmente antes de la semana 16 de gestación y usarse hasta la semana 36; esto disminuirá hasta en un 66 % el riesgo [33].

Del mismo modo, el grado de proteinuria también se ha asociado con un aumento en el número de resultados adversos durante el embarazo [34] y con un avance en la ERC preexistente [1, 35]. De esta forma, es indispensable determinar inicialmente el diagnóstico para diferenciar aquellas etiologías que son potencialmente respondedoras a terapia de inmunosupresión (nefritis lúpica, nefropatía membranosa, vasculitis, enfermedad de cambios mínimos) de aquellas que requieren bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona al no tener como opción la terapia inmunológica (nefroesclerosis hipertensiva, nefropatía diabética y nefropatía por reflujo) [11]. En este punto vale la pena recalcar que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor 2 de angiotensina son teratogénicos pasadas las 8 semanas de gestación: se han asociado con displasia renal, anuria neonatal, hipocalvaria, muerte por hipoplasia pulmonar y mortinatos [36, 37], por lo que están contraindicados durante la gestación pasado el primer trimestre. Asimismo, una vez establecido el plan de un futuro embarazo, se debe orientar sobre la suspensión de medicaciones fetotóxicas, que de forma rutinaria se usan para el manejo de lesiones renales de carácter autoinmunitario y para el manejo antihipertensivo refractario [29].

La información sobre la dosificación de medicamentos inmunosupresores durante el embarazo es limitada y no existen pautas claras; sin embargo, varios estudios han proporcionado algunas recomendaciones [37]. Las opciones para la inmunosupresión segura durante el embarazo incluyen prednisona, azatioprina e inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) [1, 38, 39], y proponen evitar el micofenolato de mofetilo [37, 40]

y la ciclofosfamida [41]. De igual forma, comúnmente se sugiere cambio del micofenolato de mofetilo por azatioprina por lo menos tres meses antes de la concepción con el fin de estabilizar la enfermedad [1, 36, 37]. Por otro lado, el uso de esteroides en pulsos seguidos de inmunosupresión combinada es un enfoque común durante los brotes importantes de enfermedad renal en el embarazo. En caso de nefritis lúpica siempre se debe suministrar hidroxiclороquina, ya que su interrupción durante el embarazo se ha asociado con brotes y un mayor uso de prednisona [42].

En caso de presentarse edema secundario a pérdida de proteínas como en el síndrome nefrótico durante el embarazo, se requeriría implementar un manejo más allá de la inmunosupresión. De forma conservadora el edema puede tratarse con elevación de miembros inferiores y compresión mecánica con medias de compresión, siendo necesario frecuentemente el uso de diuréticos de asa tipo furosemida o, en casos extremos, infusión de albúmina [1, 43].

Dado el mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa durante el embarazo [44], se sugiere que las mujeres con proteinuria grave y un nivel de albúmina sérica $< 2,0-2,5$ g/dL reciban tromboprofilaxis durante toda la gestación y la continúen durante al menos seis semanas después del parto, para lo cual se recomienda la heparina subcutánea de bajo peso molecular ya que su seguridad está bien establecida para uso durante el embarazo [1].

La anemia materna es común en mujeres con nefropatía crónica y para su tratamiento se recomienda la administración temprana de hierro oral, hierro sacarosa por vía intravenosa o ambos, además de agentes estimulantes de la eritropoyetina [1]. Asimismo, la hipocalcemia y

Las tasas de fertilidad son típicamente bajas en las mujeres en hemodiálisis

la hiperfosfatemia debidas al hiperparatiroidismo secundario de la ERC avanzada pueden tratarse de manera segura con suplementos de carbonato de cálcico oral, quelantes o ambos, así como análogos de vitamina [1]. En pacientes con $\text{TFG} < 45$ mL/min/1,73 m² se sugiere mantener las concentraciones séricas de fosfato en el rango normal según los valores de referencia del laboratorio local. También es importante mencionar que en estas pacientes se desconoce el nivel óptimo de paratohormona [4].

Si bien es cierto que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 son una estrategia terapéutica loable en la enfermedad renal diabética y no diabética que se ha relacionado con disminución en los desenlaces compuestos, no hay estudios que evalúen su seguridad en embarazadas, por lo que se consideran como categoría C y se prefiere no

utilizarlos salvo en los casos que no exista alguna alternativa más segura [45].

Algunas de las estrategias nefrológicas y obstétricas para la optimización en embarazadas con ERC se mencionan en la Figura 3.

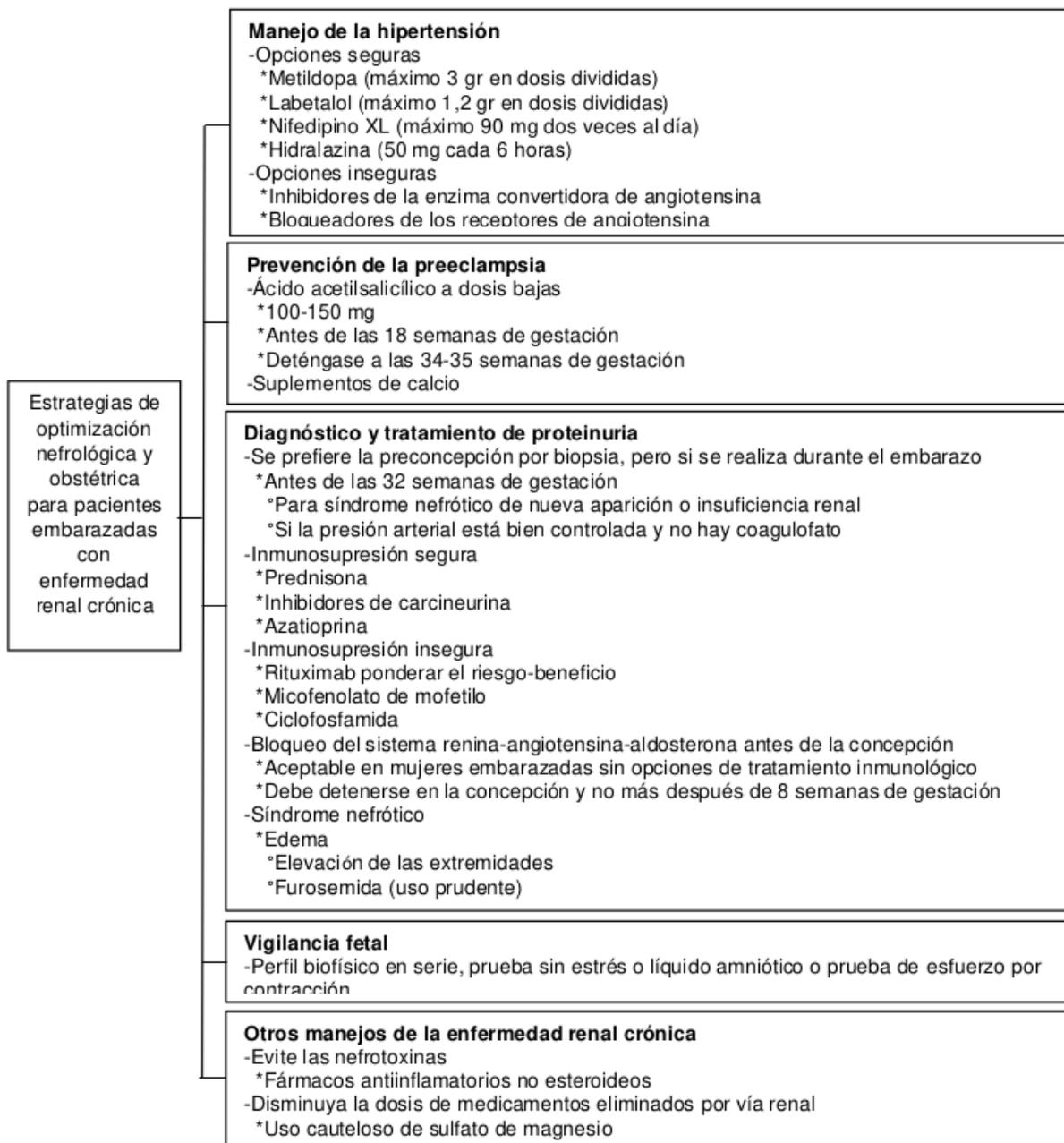


Figura 3. Estrategias nefrológicas y obstétricas de optimización para pacientes embarazadas con enfermedad renal crónica

Fuente: elaboración con base en Hui & Hladunewich [1].

Enfoque particular

Dentro de la ERC existen escenarios que, debido a sus características distintivas, exigen tratamientos específicos, tales como la diálisis en la ERT y el manejo en pacientes trasplantadas.

Gestante en terapia de remplazo renal

Las tasas de fertilidad son típicamente bajas en las mujeres en hemodiálisis, e incluso más bajas en las mujeres en diálisis peritoneal [46]; además, se ha encontrado una relación positiva entre el número de horas en diálisis y mejores resultados materno-fetales [1,3], con una mayor tasa de nacidos vivos y una disminución en el riesgo de parto prematuro antes de las 37 semanas de gestación y en el número de recién nacidos pequeños para la edad gestacional [3,47,48].

En la actualidad, en pacientes con ERT sin diuresis residual se recomienda un mínimo de 36 h/semana, pero en mujeres que conservan su función renal residual esta terapia intensificada puede no ser necesaria [1]. El desarrollo de polihidramnios, al estar asociado con un aumento en el nitrógeno ureico en sangre (BUN), debe hacer considerar la intensificación de la dosis de diálisis administrada o el aumento del volumen de ultrafiltración.

En pacientes embarazadas se sugiere [49] inicio de hemodiálisis si la TFG desciende por debajo de 20 mL/min/1,73 m² o el BUN aumenta por encima de 50-60 mg/dL, difiriendo esto del enfoque de pacientes con ERC no embarazadas donde no existe una TFG mínima o nivel de BUN que sirva como indicación absoluta para inicio de diálisis en asintomáticas. Las indicaciones en caso de síntomas para el inicio de hemodiálisis (signos y síntomas de uremia, sobrecarga de volumen persistente, acidosis refractaria, hiperpotasemia o hiperfosfatemia) son las mismas tanto para embarazadas con ERC como para población general con ERC [49].

El tratamiento de la anemia en pacientes con terapia de remplazo renal normalmente requiere hierro intravenoso y una duplicación de la dosis de agentes estimulantes de la eritropoyetina para evitar la necesidad de transfusión [36,50]. De esta forma, se recomienda mantener un nivel objetivo de hemoglobina de 10-11 g/dL y una saturación de hierro > 30 % [36]. De igual forma, se aconseja administrar el doble de la dosis diaria habitual de vitaminas solubles en agua, incluido un mínimo de 5 mg de ácido fólico en el primer trimestre, porque estos nutrientes son eliminados por diálisis. El magnesio es eliminado por los riñones, y, como tal, su toxicidad presenta un riesgo significativo en mujeres con ERC avanzada, especialmente aquellas en diálisis, por lo que su uso en infusión se recomienda en dosis más bajas (máximo 1 g/h) [1]. Otro punto a considerar es que debido a la pérdida de aminoácidos por la diálisis (10-15 gr por día) se recomienda una ingesta de proteínas de 1,5- 1,8 g/kg al día en embarazadas

con ERT. En la Figura 4 se describen los objetivos e indicaciones de la diálisis peritoneal en embarazadas.

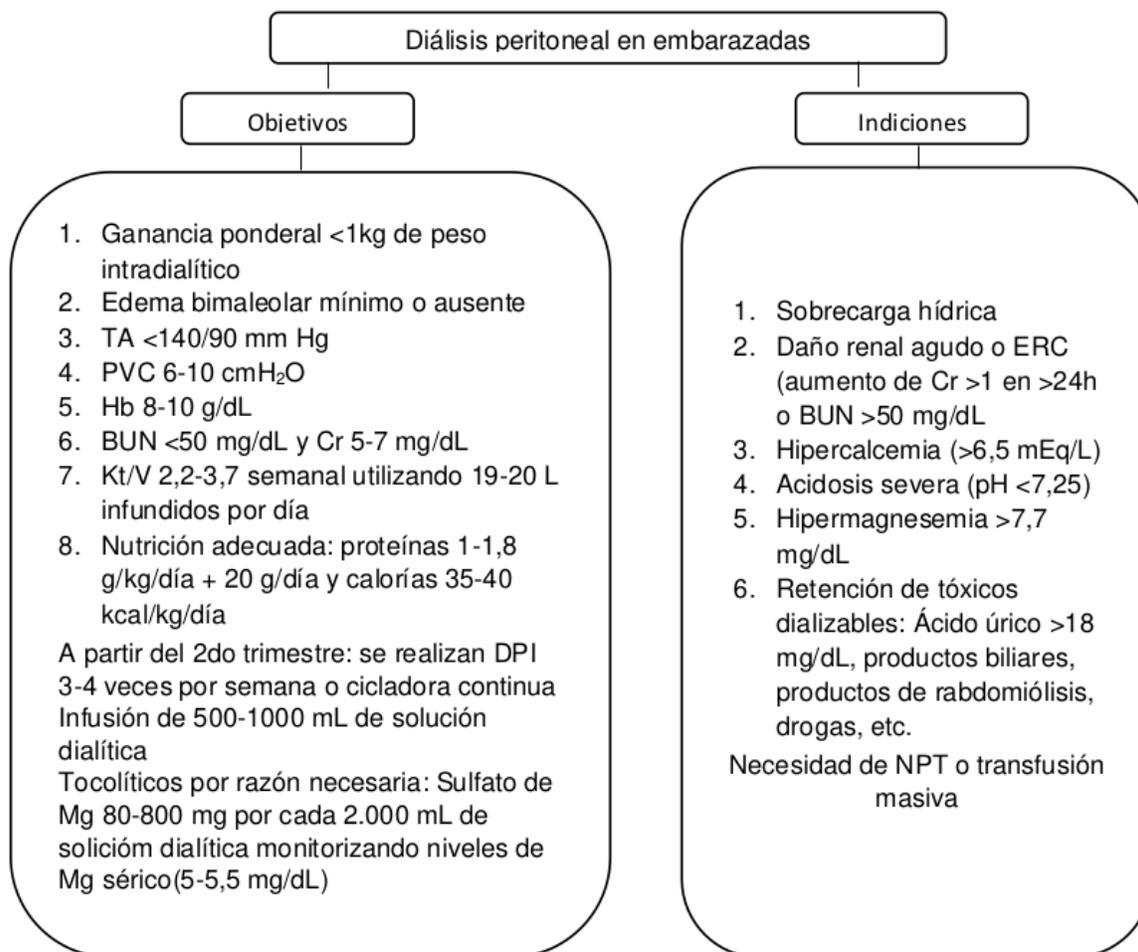


Figura 4. Objetivos e indicaciones de la diálisis peritoneal en embarazadas

Fuente: Elaboración con base en Ibarra-Hernández *et al.* [19].

ERC en gestantes trasplantadas

Se estima que la proporción de mujeres con trasplante renal que quedan embarazadas es de aproximadamente 2-5 % [51]. Los resultados de estudios sugieren que los desenlaces deseados del embarazo después del trasplante son inferiores a los de la población general [10, 52]; sin embargo, las pacientes con un injerto renal funcional tienen una tasa de morbilidad y complicaciones adversas del embarazo en general más bajas en comparación con las pacientes con ERT en diálisis [1, 36].

No existen pautas sobre la dosificación de medicamentos inmunosupresores durante el embarazo, aunque varios estudios han proporcionado algunas recomendaciones [37]; por ejemplo, Kim *et al.* [53] indican un aumento de la dosis del inhibidor de la calcineurina en aproximadamente el 20-25 % de las pacientes durante la gestación para mantener los niveles óptimos del fármaco.

Como ya se mencionó, el micofenolato de mofetilo (también utilizado en pacientes trasplantadas) está contraindicado durante el embarazo debido a la alta incidencia de riesgo fetal, por lo que se recomienda la transición a azatioprina [37, 54] y se sugiere evitar el embarazo durante al menos seis semanas después de la interrupción del tratamiento con este fármaco [36]. Asimismo, se ha encontrado que hasta 1 de cada 10 pacientes que reciben inhibidores de la calcineurina y prednisona pueden requerir terapia con insulina para controlar los niveles de glucosa en sangre durante el embarazo [55].

Se debe mencionar que los episodios de rechazo agudo son raros en los receptores de riñón, con tasas de solo el 4,2 % según un reciente metaanálisis [56], pero que cuando la función del aloinjerto antes de la concepción se ve afectada, existe un motivo importante de preocupación pues el embarazo puede acelerar la pérdida del injerto [1].

El tratamiento del rechazo con corticosteroides es el pilar durante el embarazo y generalmente se considera seguro para el feto [57]. Por otro lado, la seguridad del tratamiento de rechazo con globulina antitimocítica u otros anticuerpos monoclonales o policlonales no se ha evaluado en ensayos clínicos en receptoras de trasplantes embarazadas y solo se encuentran disponibles informes de casos dispersos [37], por lo que no se puede emitir una recomendación certera; sin embargo, los resultados son prometedores.

Gestante monorrenal

Por lo general, las pacientes con riñón único congénito o post nefrectomía toleran bien el embarazo si la función renal es adecuada, además no presentan riesgos adicionales [58, 59]; sin embargo, se cree que el riñón ectópico aumenta el riesgo de infección gestacional y pérdida fetal [59]. No hay consideraciones adicionales en las embarazadas en contexto de riñón único.

Resultados fetales

Tal como se indicó antes, la ERC aumenta el riesgo de desenlaces adversos, no solo maternos sino también fetales. En 2015, Zhang *et al.* [60] realizaron un metaanálisis de 23 estudios que incluían 504.826 embarazos, de los cuales 1.514 cursaban con ERC. Dentro de las

variables estudiadas se investigó la asociación entre la ERC y los resultados fetales durante el embarazo, los cuales incluyeron nacimientos prematuros, recién nacidos pequeños para la edad gestacional/bajo peso al nacer, mortalidad neonatal y mortinatos [60]. En dicha investigación, 10 estudios informaron 25.273 fracasos de embarazo entre 505.038 casos; además, se reportó que, en comparación con los controles, las pacientes con ERC en embarazo tuvieron una tasa significativamente mayor de fracaso de la gestación (OR: 1,80; IC95 %: 1,03-3,13; $p=0,04$). Las probabilidades de parto prematuro, cesárea y recién nacidos pequeños para la edad gestacional/bajo peso al nacer también fueron mayores en las mujeres con ERC, con OR de 5,72 (IC 95 %: 3,26- 10,03), 4,85 (IC95 %: 3,03-7,76) y 2,67 (IC95 %: 2,01-3,54), respectivamente.

En lo referente a la hipertensión crónica y la hipertensión gestacional asociada, se ha descrito que la supervivencia fetal disminuye cuando la hipertensión no está controlada (PA > 140/90 mmHg) antes de la concepción, estimándose un riesgo relativo de muerte fetal 10 veces mayor cuando la presión arterial media es > 105 mmHg en el momento de la concepción en comparación con cifras en normotensión [20].

Por otro lado, estudios han informado que las tasas de nacidos vivos para los embarazos en los que las madres son sometidas a diálisis han oscilado entre el 40 % y el 86 % [49], y se ha descrito que una mayor duración de la diálisis (> 36 horas/semana) se asocia con una mayor tasa de nacidos vivos [49]. También se ha encontrado una incidencia de hasta el 80 % de parto prematuro en mujeres en diálisis [47].

Seguimiento

Las mujeres embarazadas con ERC deben ser monitoreadas conjuntamente por un nefrólogo y un especialista en medicina materno-fetal. Para este seguimiento se requiere monitorear y controlar la presión arterial, así como los niveles de calcio, fósforo, hormonas tiroideas, hemoglobina, glicemia, proteinuria y hematuria [14, 26]; además, cuando sea apropiado se debe realizar una ecografía para detectar obstrucción urológica [14] y así identificar cambios patológicos y poder establecer una intervención oportuna que optimice el resultado materno y perinatal.

Una revisión obstétrica al menos una vez al mes durante el primer trimestre temprano

Recientemente, Hladunewich *et al.* [20] sugirieron realizar una revisión obstétrica al menos una vez al mes durante el primer trimestre temprano, cada dos semanas en el segundo trimestre y semanalmente en el tercer trimestre; con ecografía de detalle anatómico entre las 18 y 20 semanas, y una exploración placentaria para evaluar la morfología placentaria y el flujo Doppler aproximadamente a las 22 semanas. También indicaron que después de la semana 26 el crecimiento fetal se debe evaluar cada dos semanas con perfiles biofísicos semanales si está indicado, y que la presencia de anomalías cromosómicas se debe evaluar a través de ecográfica de la translucencia nucal o una prueba del suero materno en el segundo trimestre [20].

Tabla 3. Seguimiento de mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica

Medida	Detalles de seguimiento
Orina	Cada 4-6 semanas verifique que no haya <ul style="list-style-type: none"> • Infección: mantenga la orina esterilizada con antibióticos profilácticos después de una infección del tracto urinario, • Tromboprolifaxis de proteinuria con heparina de bajo peso molecular si >1 g de proteinuria/24 h • Hematuria: si está presente, realizar microscopía para detectar cilindros de glóbulos rojos que sugieren enfermedad parenquimatosa renal activa. La morfología normal de los glóbulos rojos sugiere patología urológica, en caso de presentarse busque asesoramiento urológico
Presión arterial	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
Función renal	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*
Recuento sanguíneo completo	Compruebe la hemoglobina y reconozca la necesidad de hierro (ferritina sérica) y eritropoyetina para mantener la hemoglobina en 100-110g /l
Ecografía del tracto renal	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

*Se ha alentado a los laboratorios del Reino Unido a informar la tasa de filtración glomerular estimada utilizando la modificación validada de la dieta en la fórmula de la enfermedad renal, mediante la cual la creatinina sérica se ajusta por edad, sexo y raza. Sin embargo, en el embarazo esta fórmula subestima significativamente la tasa y no se puede recomendar para su uso en la práctica clínica.

Fuente: Elaboración con base en Williams & Davison [14].

De forma distintiva, en las embarazadas con ERT en hemodiálisis se debe considerar la evaluación seriada de la longitud cervical, pues la insuficiencia cervical parece ser más común en estas pacientes [48]. Por otro lado, los niveles de calcio y fósforo al recibir terapia dialítica deben controlarse semanalmente para realizar los ajustes necesarios en función de los resultados [36]; el resto de características del seguimiento se pueden apreciar en la Tabla 3. La atención posparto es similar entre las mujeres con y sin ERC, además no existen contraindicaciones para la lactancia materna en pacientes con ERC [20].

Conclusiones

La ERC es una condición poco frecuente en las mujeres embarazadas y que se asocia con peores desenlaces maternos y fetales. Las fórmulas estándar (CKD-EPI, Cockcroft-Gault y MDRD) utilizadas en la población general tienen poca precisión para determinar la TFG en gestantes debido a que subestiman la función renal en aproximadamente un 20 %, por lo que durante el embarazo se pueden emplear el aclaramiento de creatinina medido utilizando recolecciones de orina de 24 horas y la estimación de creatinina sérica que se correlaciona estrechamente con el aclaramiento de inulina (estándar de oro).

El reconocimiento temprano de la enfermedad, la optimización de las estrategias de nefroprotección, el evitar las drogas nefrotóxicas y la instauración de un tratamiento específico de la etiología garantizan una mayor supervivencia y un menor número de complicaciones derivadas de la enfermedad renal.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que los procedimientos seguidos se realizaron conforme a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con lo establecido por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki; que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes, y que han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Contribución de los autores

Christian Pérez Calvo, Jorge Rico Fontalvo, Oscar Lavalle López, Rodrigo Daza Arnedo, Nehomar Pájaro Galvis, María Monterrosa Robles y José Pérez-Olivo participaron en la redacción del texto. Por su parte, las tablas y figuras fueron elaboradas por Víctor Leal Martínez, Emilio Abuabara Franco, Roberto Benavides Arenas, María Cardona Blanco, Isabella Uparella Gulfo y Mario Vengoechea-Visbal.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Referencias

- [1] Hui D, Hladunewich MA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133(6):1182-94. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003256>. ↑Ver página 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15
- [2] Hladunewich MA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Semin Nephrol.* 2017;37(4):337-46. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.05.005>. ↑Ver página 2, 3
- [3] Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM, Gallieni M, Harris DCH, Lok CE, *et al.* Iniciación a la diálisis, elección de modalidad, acceso y prescripción: conclusiones de Conferencia de Controversia de KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). *Kidney International.* 2019;96:37-47. <https://dx.doi.org/10.1016/>. ↑Ver página 2, 6, 13
- [4] KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology.* 2013 [citado agosto 29 de 2020];3(1). Disponible en: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. ↑Ver página 2, 8, 11
- [5] Hall M. Chronic renal disease and antenatal care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;57:15-32. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.10.002>. ↑Ver página 2, 3, 6
- [6] Jones DC, Hayslett JP. Outcome of Pregnancy in Women with Moderate or Severe Renal Insufficiency. *N Engl J Med.* 1996;335(4):226-32. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM199607253350402>. ↑Ver página 2
- [7] Koetje PMJL, Spaan JJ, Kooman JP, Spaanderman MEA, Peeters LL. Pregnancy Reduces the Accuracy of the Estimated Glomerular Filtration Rate Based on Cockcroft-Gault and MDRD Formulas. *Reprod Sci.* 2011;18(5):456-62. <https://dx.doi.org/10.1177/1933719110387831>. ↑Ver página 2
- [8] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study

2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-33. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3). ↑Ver página 3
- [9] Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, *et al.* Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>. ↑Ver página 3
- [10] Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu ZH, Zakharova E, Levin A. What we know and do not know about women and kidney diseases; Questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day. *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(7):e7315. <https://dx.doi.org/10.1590/1414-431x20177315>. ↑Ver página 3, 5, 6, 9, 14
- [11] He Y, Liu J, Cai Q, Lv J, Yu F, Chen Q, *et al.* The pregnancy outcomes in patients with stage 3-4 chronic kidney disease and the effects of pregnancy in the long-term kidney function. *J Nephrol*. 2018;31(6):953-60. <https://dx.doi.org/10.1007/s40620-018-0509-z> ↑Ver página 3, 5, 6, 8, 10
- [12] Fitzpatrick A, Mohammadi F, Jesudason S. Managing pregnancy in chronic kidney disease: improving outcomes for mother and baby. *Int J Womens Health*. 2016;8:273-85. <https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S76819>. ↑Ver página 3
- [13] Munkhaugen J, Lydersen S, Romundstad PR, Wideroe TE, Vikse BE, Hallan S. Kidney function and future risk for adverse pregnancy outcomes: a population-based study from HUNT II, Norway. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(12):3744-50. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp320>. ↑Ver página 3, 5
- [14] Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ*. 2008;336(7637):211-5. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39406.652986.BE>. ↑Ver página 3, 4, 5, 16, 17
- [15] Gonzalez-Suarez ML, Kattah A, Grande JP, Garovic V. Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(1):119-30. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.006>. ↑Ver página 4
- [16] Rojas WG, Cantillo JJ, Cantillo MJ. Enfermedad renal crónica y embarazo. Un desafío en la atención clínica y desenlace obstétrico. *Acta Médica Colomb*. 2015;40(4):7. ↑Ver página 4, 5, 8
- [17] Tong A, Jesudason S, Craig JC, Winkelmayr WC. Perspectives on pregnancy in women with chronic kidney disease: systematic review of qualitative studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(4):652-61. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu378>. ↑Ver página 5, 6

- [18] Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Maxia S, Lepori N, *et al.* Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(8):2011-22. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014050459>. ↑Ver página 5, 6
- [19] Ibarra-Hernández M, Jiménez-Alvarado PM, Albarrán-López P, Botello-Ramírez SA. Enfermedad renal crónica durante el embarazo. *Revista Médica MD.* 2015;6(2):119-25. ↑Ver página 6, 7, 14
- [20] Hladunewich MA, Vella J, August P. Pregnancy in women with nondialysis chronic kidney disease. *UpToDate.* 2020. ↑Ver página 6, 16, 17, 18
- [21] Castellanos-Castillo Y, Fong-Estrada JA, Vázquez-Trigo JM, Fong JO. Marcadores de daño renal en pacientes con factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *MEDISAN.* 2018;22(2):142-8. ↑Ver página 6
- [22] Zuleta R, Gerado W. Enfermedad renal crónica y embarazo, descripción clínica y desenlace obstétrico de una serie de casos. Bogotá D.C.: Universidad nacional de Colombia; 2015. ↑Ver página 8
- [23] Wu CC, Chen SH, Ho CH, Liang FW, Chu CC, Wang HY, *et al.* End-stage renal disease after hypertensive disorders in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(2):147.e1-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.09.027>. ↑Ver página 8
- [24] Piccoli GB, Daidola G, Attini R, Parisi S, Fassio F, Naretto C, *et al.* Kidney biopsy in pregnancy: evidence for counselling? A systematic narrative review. *BJOG.* 2013;120(4):412-27. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12111>. ↑Ver página 8
- [25] Eswarappa M, Rakesh M, Sonika P, Snigdha K, Midhun M, Kaushik K, *et al.* Spectrum of renal injury in pregnancy-induced hypertension: Experience from a single center in India. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2017;28(2):279-84. <https://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.202790>. ↑Ver página 8
- [26] Lopera-Medina MM. La enfermedad renal crónica en Colombia: necesidades en salud y respuesta del Sistema General de Seguridad Social en Salud. *Rev. Gerenc. Polít. Salud.* 2016;15(30):212-33. <https://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.rgyyps15-30.erc>. ↑Ver página 8, 16
- [27] Krajewski CM, Geetha D, Gomez-Lobo V. Contraceptive Options for Women With a History of Solid-Organ Transplantation. *Transplantation.* 2013;95(10):1183-6. <https://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31827c64de>. ↑Ver página 9
- [28] Holley JL, Schmidt RJ. Changes in Fertility and Hormone Replacement Therapy in Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(3):240-5. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2013.01.003>. ↑Ver página 9

- [29] Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti F, Fassio F, Rolfo A, *et al.* Pregnancy in Chronic Kidney Disease: questions and answers in a changing panorama. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(5):625-42. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.02.005>. ↑Ver página 9, 10
- [30] Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratnam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2016;387(10022):999-1011. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00070-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00070-7). ↑Ver página 9
- [31] Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, *et al.* Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;372(24):407-17. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1404595>. ↑Ver página 10
- [32] Khaing W, Vallibhakara SAO, Tantrakul V, Vallibhakara O, Rattanasiri S, McEvoy M, *et al.* Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9(10):1141. <https://dx.doi.org/10.3390/nu9101141>. ↑Ver página 10
- [33] Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco-Matallana C, *et al.* Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-22. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1704559>. ↑Ver página 10
- [34] Piccoli GB, Fassio F, Attini R, Parisi S, Biolcati M, Ferraresi M, *et al.* Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(suppl 3):iii111-8. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs302>. ↑Ver página 10
- [35] Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammara L, Ambroso G, Del Giudice A, *et al.* Pregnancy in CKD Stages 3 to 5: Fetal and Maternal Outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(6):753-62. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.03.022>. ↑Ver página 10
- [36] Onder S, Akbar S, Schmidt RJ. Reproductive Endocrinology in Chronic Kidney Disease Patients: New Approaches to Old Challenges. *Semin Dial.* 2016;29(6):447-57. <https://dx.doi.org/10.1111/sdi.12528>. ↑Ver página 10, 11, 13, 14, 15, 18
- [37] Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int.* 2017;91(5):1047-56. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.045>. ↑Ver página 10, 11, 15
- [38] and Sau A, Clarke S, Bass J, Kaiser A, Marinaki A, Nelson-Piercy C. Azathioprine breast-feeding: is it safe? *BJOG.* 2007;114(4):498-501. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01232.x>. ↑Ver página 10

- [39] Bramham K, Chusney G, Lee J, Lightstone L, Nelson-Piercy C. Breastfeeding and Tacrolimus: Serial Monitoring in Breast-Fed and Bottle-Fed Infants. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):563-7. <https://dx.doi.org/10.2215/CJN.06400612>. ↑Ver página 10
- [40] Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, *et al*. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(3):588-96. <https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35223>. ↑Ver página 10
- [41] Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: Case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(6):1241-8. <https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.32685>. ↑Ver página 11
- [42] Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3640-7. <https://dx.doi.org/10.1002/art.22159>. ↑Ver página 11
- [43] Sebestyeny A, Varbiro S, Sara L, Deak G, Kerkovits L, Szabo I, *et al*. Successful Management of Pregnancy with Nephrotic Syndrome due to Preexisting Membranous Glomerulonephritis: A Case Report. *Fetal Diagn Ther*. 2008;24(3):186- 9. <https://dx.doi.org/10.1159/000151336>. ↑Ver página 11
- [44] Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, Levin A, Hladunewich MA, Nachman PH, *et al*. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012;81(2):190-5. <https://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.312>. ↑Ver página 11
- [45] Neeland IJ, Salahuddin U, McGuire DK. A Safety Evaluation of Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(3):393-402. <https://dx.doi.org/10.1517/14740338.2016.1135900>. ↑Ver página 12
- [46] Shahir AK, Briggs N, Katsoulis J, Levidiotis V. An observational outcomes study from 1966-2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialysed women using data from the ANZDATA Registry: *Nephrology (Carlton)*. 2013;18(4):276-84. <https://dx.doi.org/10.1111/nep.12044>. ↑Ver página 13
- [47] Piccoli GB, Minelli F, Versino E, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, *et al*. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(11):1915-34. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv395>. ↑Ver página 13, 16
- [48] Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, Cornelis T, Pierratos A, Goldstein M, *et al*. Intensive Hemodialysis Associates with Improved Pregnancy Outcomes: A Canadian and United

- States Cohort Comparison. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(5):1103-9. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013080825>. ↑Ver página 13, 18
- [49] Hladunewich MA, August P, Vella J. Pregnancy in women on dialysis. *UpToDate.* 2020. ↑Ver página 13, 16
- [50] Tangren J, Nadel M, Hladunewich MA. Pregnancy and End-Stage Renal Disease. *Blood Purif.* 2018;45(1-3):194-200. <https://doi.org/10.1159/000485157>. ↑Ver página 13
- [51] McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in Recipients of Solid Organs — Effects on Mother and Child. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1281-93. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra050431>. ↑Ver página
- [52] Wyld ML, Clayton PA, Jesudason S, Chadban SJ, Alexander SI. Pregnancy Outcomes for Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2013;13(12):3173- 82. <https://dx.doi.org/10.1111/ajt.12452>. ↑Ver página 14
- [53] Kim H, Jeong JC, Yang J, Yang WS, Ahn C, Han DJ, *et al.* The optimal therapy of calcineurin inhibitors for pregnancy in kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2015;29(2):142-8. <https://dx.doi.org/10.1111/ctr.12494>. ↑Ver página 15
- [54] Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy Outcomes in Solid Organ Transplant Recipients With Exposure to Mycophenolate Mofetil or Sirolimus. *Transplantation.* 2006;82(12):1698-702. <https://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000252683.74584.29>. ↑Ver página 15
- [55] Rao S, Ghanta M, Moritz MJ, Constantinescu S. Long-Term Functional Recovery, Quality of Life, and Pregnancy After Solid Organ Transplantation. *Med Clin North Am.* 2016;100(3):613-29. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.01.010>. ↑Ver página 15
- [56] Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, *et al.* Pregnancy Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2388-404. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03656.x>. ↑Ver página 15
- [57] Josephson MA, McKay DB. Pregnancy and Kidney Transplantation. *Semin Nephrol.* 2011;31(1):100-10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.10.009>. ↑Ver página 15
- [58] Durán-Alcaraz CL, Reyes-Paredes N. Enfermedades renales y embarazo. *Rev Hosp Gral Dr M Gea González.* 2006;7(2):82-9. ↑Ver página 15
- [59] Díaz JPO, Hernández RC, Mayo JD, Rodríguez RAO, Pérez RT. Diagnóstico, Evaluación y Manejo de la Enfermedad Renal en el Embarazo. *Rev Haban Cienc Méd.* 2016;15(5):834-58. ↑Ver página 15

- [60] Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(11):1964-78. <https://dx.doi.org/10.2215/CJN.09250914>. ↑Ver página 15, 16