

# Embarazo y Riñón

---

## ALFONSO OTERO GONZALEZ

Servicio de Nefrología. CH Universitario de Ourense.

## Fisiología Renal en el Embarazo

### Cambios anatómicos

El riñón aumenta un cm de longitud durante el embarazo como consecuencia del incremento del volumen vascular renal, pero el cambio más llamativo es la dilatación del sistema colector o "hidronefrosis fisiológica del embarazo", presumiblemente debida a una mayor secreción de prostaglandinas, que contribuye a un aumento de la incidencia de reflujo vesicoureteral que puede mantenerse hasta las 12 semanas postparto.

### Cambios hemodinámicos más importantes

**Incremento del Gasto Cardíaco (GC):** hasta un 50% en la semana 24 [1] debido a aumento de la precarga por aumento de Volumen Sistólico, disminución de la postcarga por reducción de las resistencias periféricas (RVS) y aumento de la frecuencia cardíaca materna.

**Presión Arterial (PA):** disminuye 10 mmHg al final del 1º trimestre, pero en el segundo y tercero vuelve a valores pre-embarazo; los mecanismos implicados son el aumento de la producción de Oxido Nítrico (ON) y la reducción de la resistencia aórtica.

**Volumen sanguíneo (VS):** aumenta un 50% desde el primer trimestre. Inicialmente 10 a 15 % entre la semana 6 y 12, y sigue elevándose hasta la 34. Desde ese momento, y hasta el parto, el incremento ya es menor. El volumen total de sangre a "término" es 100 mL/Kg.

La **masa de hematíes aumenta**, pero el mayor incremento del VS produce un descenso del Hematocrito, fenómeno conocido como "Anemia Fisiológica". Los beneficios son la disminución de la viscosidad sanguínea, la protección frente a las hemorragias postparto, y un mayor flujo renal y placentario que contribuye a una mejor nutrición fetal.

Paralelamente, se producen modificaciones del sistema de coagulación como: descenso de Proteína S, incremento de Factores I,II,V,VII,VIII y XII, y aumento de la actividad de los inhibidores de la fibrinólisis PA-1 y PA-2.

Estos cambios producen un estado de hipercoagulabilidad cuya misión fundamental es la protección frente a las hemorragias posparto, pero el efecto peligroso es el aumento del riesgo de procesos tromboembólicos.

### Cambios Hemodinámicos renales

**Filtrado glomerular (FG) y Flujo plasmático renal (FPR).** En la embarazada sana el FG aumenta entre 40-60%; es un estado de hiperfiltración [2] cuyo mecanismo fisiológico es:

Aumento del Gasto cardíaco (GC) e incremento del FPR. Al inicio del embarazo el FPR aumenta hasta 809 ml/min en el primer trimestre; se mantiene alrededor de 695 ml/min en las últimas 10 semanas; y en el posparto alrededor de 482 ml/min.

Menor presión oncótica y hemodilución

Menor resistencia vascular renal (RVR)

La traducción clínica de este aumento del FG es la disminución de las tasas plasmáticas de Urea y creatinina (Cr). Los niveles plasmáticos de Cr pueden ser inferiores a 0,5 mg/dl; como consecuencia de ello el FGR no se puede calcular por las formulas de estimación [3]

**Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA):** La Renina está aumentada hasta ocho veces y el Angiotensinógeno hasta tres o cuatro, por lo que es posible que la Actividad de Renina Plasmática (ARP) esté aumentada hasta 15 veces [4], como también sucede con la Prorenina; pero curiosamente esto se produce en un “ambiente” con amplia expansión del volumen extracelular y mayor carga filtrada de Na<sup>+</sup> en el túbulo distal, que tampoco suprimen el eje SRAA. Posiblemente exista un doble mecanismo de estimulación-síntesis de PGE<sub>2</sub>. La Angiotensina II (All) incrementa la síntesis de PGE<sub>2</sub> y esta a su vez aumenta el FPR por lo que, curiosamente, la All a nivel de circulación renal y placentaria no tendría acción vasoconstrictora [5].

**Síntesis de Prostaglandinas (PG):** Los tejidos placentarios y la arteria umbilical pueden generar entre 10 a 100 veces más PG que otras arterias, pero esta mayor síntesis disminuye de forma significativa en situaciones de preeclampsia [6]. El mecanismo no es conocido. Curiosamente, es una situación similar al Síndrome de Bartter [7]: concentraciones elevadas de PG, resistencia a la acción de All y TA baja o normal.

**Función tubular:** La situación de hiperfiltración condiciona alteraciones de la función tubular que, esencialmente, son:

**Sodio:** El embarazo es el ejemplo más importante de la eficacia del equilibrio glomérulo tubular para conservar un adecuado balance de Sodio, El FG esta aumentado un 50%. Si la carga filtrada de Na<sup>+</sup> es 140 mEq/L x 100 ml/min de FG, el Na filtrado es 20.160 mEq/L y si el FG aumenta un 50%, el Na filtrado sería 30.240 mEq/L lo que obliga a reabsorber 10.000 mEq/L mas que en la mujer no gestante. La reabsorción se produce a lo largo de todo el túbulo renal y los mecanismos implicados no son totalmente conocidos.

Como consecuencia de la disminución de las RVS y la expansión del volumen extracelular, se puede producir retención de Na a un ritmo de 20-30 mEq/semana, lo que se traduce en un aumento de 12-13 Kg/peso, y puede producir edema, pero no tiene significado patológico. En el último tercio de embarazo puede aumentar como consecuencia de la compresión de la vena cava inferior y la reducción de la presión coloidosmotica.

**Agua:** Las embarazadas mantienen un equilibrio del Agua y conservan, curiosamente, intacto el mecanismo de concentración y dilución

**Potasio:** A pesar del aumento de Aldosterona, el K esta discretamente elevado debido al aumento de progesterona por su efecto antiminerlocorticoide [8]

**Calcio:** En el embarazo existe un aumento de Calcidiol (25-OH-D<sub>3</sub>), lo cual favorece la absorción intestinal de Ca<sup>++</sup>; consecuentemente existe mayor carga filtrada y también mayor incidencia de litiasis, a pesar de la excreción de inhibidores como citrato y magnesio.

En el embarazo, las tasas de 1,25-(OH) D<sub>3</sub> están significativamente elevadas posiblemente debido a que el gen CYP24A1, responsable

de la 24-hydroxylasa, esta reducido en la placenta, mientras que el gen CYP27B1 de 1 alfa hidroxilasa esta aumentado [9]

Acido Úrico: La síntesis de uratos permanece constante durante el embarazo pero su aclaramiento aumenta, causando una discreta hipouricemia (2,5 a 4 mg/dl) en las primeras semanas del embarazo, posiblemente por disminución hasta un 25% de la reabsorción tubular. En la fase final del embarazo y coincidente con el descenso del FPR , el acido úrico vuelve a su tasa normal

Equilibrio Acido Base: El pH es ligeramente alcalino, contrariamente a lo esperado, debido a la hiperventilación

Aminoácidos: Existe aminoaciduria, excepto para arginina, cuya causa es desconocida

Glucosa: Se produce glucosuria, acompañada de otros azúcares (lactosa,fructosa,...) cuyo mecanismo es tanto un aumento de carga filtrada como un defecto tubular primario.

Vitaminas – hidrosolubles: Existe aumento de excreción de acido ascórbico.

## Anatomía de la Placenta.

El feto, es un como un trasplante semialogénico, pero la reproducción humana tiene una paradoja fundamental:

“Es crítica para la supervivencia de la especie, pero el proceso es relativamente ineficiente: Solamente el 50-60 % de las fecundaciones alcanzan la semana 20 y el 75 % de los embarazos perdidos son por alteraciones de la implantación”

La placenta (Figura 1) comienza a formarse en la segunda semana de fecundación y se considera que ha adquirido su forma definitiva alrededor del tercer mes.

## Componente fetal de la placenta

El Trofoblasto aparece al 5 día de la fecundación, y está formado por:

**a) Sincitiotrofoblasto** que es una membrana en contacto directo con la sangre materna. Funciona como una “diálisis biológica” y es donde se realiza el intercambio de moléculas que entran o salen de la circulación fetal; expresa células dendríticas (CD), macrófagos o células de Hofbauer [10] encargadas de transferir IgG materna al feto. Está compuesto por células multinucleadas provenientes de células mononucleadas del citotrofoblasto. Esta proliferación del sincitiotrofoblasto ocasiona la formación de las vellosidades coriónicas y los espacios intervillosos con los que incrementan masivamente la superficie disponible para el intercambio de nutrientes entre la madre y el feto.

**b) Citotrofoblasto** capa más interna del trofoblasto. Es un anclaje para el corión embrionario al endometrio materno. Se desarrolla durante la primera semana embrionaria y continúa creciendo en las vellosidades coriónicas. El citotrofoblasto tiene moléculas antigénicas y sus células, son células madre, capaces de diferenciarse en diversos tejidos.

## Componente materno de la placenta

La porción materna o placa basal es la parte más externa de la placenta, en contacto con la pared uterina. Está formada por el tejido embrionario (citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto) así como tejido materno (la decidua basal con los vasos y glándulas uterinas)

La **Decidua** es el tejido materno que tapiza el útero gestante, está en contacto con las células fetales. Es un tejido de migración y expresa linfocitos NK (natural killer) y células dendríticas, que funcionan como células presentadoras de antígeno. Comienza a formarse cuando el blastocisto se implanta en el útero y las células trofoblásticas penetran en las capas del útero, conectando con las células estromales endometriales (ESC), las cuales experimentan una rápida transformación hasta convertirse en células deciduales estromales (DSC). Estas células constituyen el principal componente celular, regulan la invasión del trofoblasto, controlan el stress oxidativo y son responsables de disminuir la respuesta inmunológica.

La decidualización, es un proceso "postovulatorio" en el que se produce la remodelación del endometrio, con la finalidad de prepararlo para el embarazo, lo que supone cambios de secreción de glándulas uterinas, diferenciación de las ESC a DSC, proliferación de las células NK uterinas y remodelación de los vasos uterinos para conseguir arterias de alta capacitancia.

Comienza cuando el blastocisto se adhiere al estroma endometrial, y finaliza entre las semanas 14 y 16 afectando a la porción miometrial de estas arterias y condicionando así la transformación a unos vasos de pared delgada, dilatados y con baja resistencia.

## HIPERTENSION ARTERIAL EN EL EMBARAZO

La HTA es la complicación médica más habitual del embarazo; aproximadamente el 10% de las embarazadas tienen una TA > 140/90 mmHg, y la frecuencia es bimodal: es más frecuente en las mujeres jóvenes primíparas y en las mujeres mayores multíparas; aumenta en 5 veces la morbi-mortalidad perinatal.

### Criterios diagnósticos

La definición de HTA en el embarazo es controvertida. Mientras que en la población No-gestante, el límite superior de la Presión Arterial viene dado por la evidencia epidemiológica de desarrollo de enfermedad vascular, en el embarazo este criterio no es válido y lo relevante es el nivel de TA que induce lesión en el feto.

Un valor de consenso es [\[11\]](#):

>25 mmHg TAS / >15 mmHg TAD respecto a pre-Embarazo ó

PAD > 75 mmHg en 2º Trimestre

PAD > 85 mmHg en 3º Trimestre

### Clasificación de la HTA en el embarazo

**HTA de novo o Gestacional:** Aparece después de la semana 20 y se acompaña de proteinuria mínima.

**Preeclampsia (PE):** aparece > 20 semana y proteinuria > 3 gr/24 h

**HTA crónica:** HTA conocida ya antes del embarazo o que aparece < 20 semana y persiste 12 semanas postparto.

Los efectos adversos asociados a la HTA previa [\[12\]](#) son:

PE: 10.25%

Abruptio Placentae : 0,7-1,5%

Parto prematuro: 12-34%

Retraso crecimiento fetal: 8-16%

Post-Partum HTA: Usualmente la HTA relacionada con el embarazo desaparece en el posparto antes de la 12 semana. Si persiste más tiempo, debe estudiarse como en la mujer no embarazada.

## **PREECLAMPSIA (PE)**

La PE es un síndrome definido por HTA y proteinuria después de la semana 20 de gestación, en embarazadas previamente sin HTA ni proteinuria, consecuencia de importantes alteraciones de los factores angiogénicos que regulan la formación de la placenta. Es una importante causa de morbi-mortalidad fetal, por bajo peso al nacer o prematuridad; las complicaciones maternas pueden variar desde fracaso renal agudo a síndrome de HELLP, fallo hepático, edema cerebral, convulsiones o muerte. En el mundo occidental afecta al 2-7% de todos los embarazos pero en otras áreas geográficas se puede triplicar [\[13\]](#)

La PE, si no es tratada, puede progresar a Eclampsia. La disminución de flujo placentario o el desarrollo de fenómenos isquémicos en la placenta pueden producir retraso de crecimiento fetal, oligohidramnios o “abruptio placentae”. La mortalidad maternal o fetal se incrementa si existe patología previa o en los países en desarrollo [\[14\]](#).

## **Factores de riesgo**

La PE es considerada como una enfermedad del primer embarazo, aunque el efecto de la multiparidad se pierde con el cambio de “partner” [\[15\]](#). Los factores de riesgo son [\[16\]](#):

### **A) Dependientes de la madre**

#### Inherentes

- Edad
- Nuliparidad
- Raza negra
- Embarazo múltiple
- Antecedentes personales o familiares de PE ,o enfermedad cardiovascular

#### Condiciones médicas

- Diabetes Mellitus y Obesidad
- Enfermedad Renal Crónica
- HTA

- Más de 10 años desde el último embarazo
- Anti fosfolipídico primario o enfermedades del tejido conectivo
- Trombofilia
- Desnutrición calórica
- Menor ingesta de calcio

## B) Específicos del embarazo

- Gestación múltiple
- Donación Ovocito
- Infección del tracto urinario
- Afectaciones congénitas

Mola hidatiforme

Hydrops fetalis

Los **factores genéticos** no están claramente implicados en el desarrollo de PE y en el British Genetics of Preeclampsia Consortium [17] ninguna de las variantes genéticas estudiadas se relacionó con la aparición de PE.

Los **factores de riesgo vascular** convencionales, como tabaquismo, uso de anticonceptivos orales y antecedentes de enfermedad vascular familiar si son significativos [12]. En nuestra experiencia [18] la existencia de antecedentes familiares de HTA supone un Riesgo Relativo (RR) de PE de 6,9 (IC: 3,3-14,1); el ser primigesta añosa de 2,81; el uso de Anticonceptivos orales de: 2,87 y el ser Hipertensa de 6,39.

La **hiperuricemia** (HUR). Múltiples autores correlacionaron la HUR con la severidad de la PE [19], la lesión glomerular [20], la morbimortalidad perinatal [21] y la precocidad de la PE [22]. A pesar de todo ello el valor predictivo de la HUR en la PE es muy discutido. En dos recientes revisiones sistemáticas, una concluye [23] que no existe evidencia suficiente que correlacione la HUA con la PE, y la segunda demuestra que el ácido úrico es un pobre predictor de las complicaciones materno-fetales [24]. Todo ello se podría explicar a través del "handling" del ácido úrico en el riñón. En condiciones normales, el ácido úrico es completamente filtrado en el glomérulo, el 90% se reabsorbe en el túbulo proximal (TPx); el 50% se secreta en el segmento S2 del mismo y, finalmente, existe una reabsorción postsecretoria en los últimos segmentos del TPx. La HUR de la PE se debe a una mayor producción por la placenta [25] y a un aumento de la reabsorción en el TPx. La administración de Probenecid [19] reduce la tasa de ácido úrico y no altera el curso clínico de la PE, por lo que la HUR no parece ser un elemento importante en su desarrollo [26].

## Criterios diagnósticos

- **TA** > 140/90 mmHg en dos o tres ocasiones antes de la semana 20 de gestación [27]; o bien HTA definida como ascenso de > 25 mmHg de TAS o > 15 mmHg TAD sobre los valores preembarazo, aunque este criterio tiene un escaso valor pronóstico [27]

- **Proteinuria** > 3 g/día ó 3+ en dos muestras espontaneas de orina en las últimas 4 horas.

- **Ecografía Doppler:** El uso diagnostico de la velocidad de flujo de la arteria uterina en la predicción de la PE es controvertido porque los estudios no son homogéneos, debido a diferentes técnicas de muestreo, criterios diferentes para definir la “anormalidad” de las ondas o para definir la PE, o la edad gestacional en el que se realizó el examen ecográfico.

Una reciente revisión sistemática [28] concluye que el doppler de arteria uterina es más preciso para la predicción de PE en el segundo trimestre que en el primero por lo que los expertos no lo recomiendan para la detección precoz de la PE [29].

## Mecanismos patogénicos

El fenómeno patogénico básico de la PE es la disfunción endotelial (DE) condicionada por un “disbalance” de factores angiogénicos que producen anomalías de la placentación e isquemia placentaria. No es un proceso limitado que se resuelva con el parto, ya que la DE puede persistir y convertirse en un factor de riesgo cardiovascular futuro. Los mecanismos son:

- **Placentación anormal**

El mecanismo básico es un defecto de implantación de la placenta, definido por factores intrínsecos (anomalía del trofoblasto veloso) y factores extrínsecos que alteran la decidualización. Veamos que sucede en el embarazo normal y en la PE.

En el embarazo normal, el citotrofoblasto supraregula la expresión de Metaloproteinasas promoviendo la transformación de epitelio en endotelio: el citotrofoblasto invasor en las arterias uterinas “downregulate” receptores epiteliales como Endotelina, E-Cadeherina y alfa 6-beta 4 integrinas, que son sustituidos por moléculas de adhesión endotelial como: PECAM (Platelet-endothelial cell adhesión molecule), VE-Cadherina, VCAM 1 (vascular cell adhesión molecule 1) y alfa4 y alfa-beta3 integrinas.

Este proceso está controlado por el factor de crecimiento vascular (VEFG), el factor de crecimiento placentario (PIGF) y la angiopoyetina. VEGFes el más importante promotor angiogénico y actúa a través de dos receptores: Flt1 (Fms-like tyrosine kinase1) y KDR. Es expresado intensamente por las células citotrofoblasticas en las primeras semanas del embarazo y es un poderoso mitógeno de células endoteliales. Induce la síntesis de ON y prostaciclina en células endoteliales, es responsable de la expresión endotelial de integrinas y moléculas de adhesión, y se detecta en elevadas concentraciones en el citotrofoblasto en la 6ª semana. La familia VEGF también contiene factores de crecimiento placentario como PIGF y a través de Flt1, ambos, VEGF y PIGF, vía NOSe, sintetiza ON y se realiza la normal transformación de epitelio a endotelio.

En la PreEclampsia, sFlt-1 (soluble-fms-like tyrosine kinase) factor circulante antiangiogénico, está incrementado en la placenta y en el suero, se adhiere a PIGF y VEGF e inhibe la interacción con sus receptores endoteliales (Flt1) y en consecuencia también la activación de NOSe por Flt1; y se produce stress oxidativo e isquemia placentaria. Comienza a elevarse la tasa plasmática entre la 21 y 24 semanas, y el ascenso más pronunciado a las 29-32 semanas. En la PE se comienza a elevar entre la 11 y 9 semana y actúa adhiriéndose a PIGF y VEGF, las cuales disminuyen sus tasas plasmáticas [30]. La administración de sFlt-1 a ratas produce HTA, proteinuria y endoteliosis glomerular y se correlaciona con la severidad de la PE [30].

Por otra parte, el PIFG (factor de crecimiento placentario) es altamente expresado por el trofoblasto; su función es menos clara que VEGF, se une a Flt1, no a KDR y su acción es esencialmente angiogénica. Aumenta durante los dos primeros trimestres alcanzado el

pico a las 32 semanas en la gestante normal. En la PE tiene un perfil similar pero con tasas menores y comienza a descender entre 11 y 9 semanas antes del inicio de la PE [31].

### Otros factores son:

Las **Angiopoyetinas** (Ang), son como ligandos de Tie (Tyrosine kinase y Ig y EGF homology domains), que se expresan preferentemente en el endotelio vascular, en forma similar a los receptores para VEGF. Ang 1 y 2 son las más conocidas. Se complementan con VEGF ya que la sobreexpresión de VEGF y Ang1 conduce a una vascularización muy marcada por el incremento en el número y tamaño de los vasos, pero mientras VEGF genera vasos inmaduros, permeables y hemorrágicos, Ang1 contribuye al "sellado" y remodelado de los mismos. La Ang2, puede activar o inhibir Tie2 y su expresión se restringe a zonas de remodelación vascular. En ausencia de ambos factores no existe formación vascular [32].

Las **bajas tasas de O<sub>2</sub>** estimulan la expresión de VEGF, se inhibe PGF y aumenta la expresión de Ang2 favoreciendo la amilogénesis y el remodelado vascular. Todo esta situación de hipoxia tiene lugar durante el 1º trimestre y al final de este trimestre, el O<sub>2</sub> aumenta hasta tres veces

**Deficiencia de vitamina D:** 25 OH D<sub>3</sub> y 1,25 OHD<sub>3</sub> son potentes moduladores de la respuesta inmune innata y adquirida, incluyendo la supresión de las NK e inhibición de las CD [33] y además regulan el VEGF [34]. En la PE la tasa de Vitamina D esta disminuida lo que contribuye a la disfunción endotelial y vía sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRRA ) también al desarrollo de HTA [35]. No está claro si la deficiencia de vitamina D es causa o consecuencia de la PE.

**Resistencia a la Insulina:** se demostró en una correlación lineal entre HOMA (índice de resistencia a la insulina) y VEGF. La insulina reduce la expresión de VEGF mRNA lo que contribuye a un defecto de la angiogénesis y a la DE [36]

### • Alteración maternal

Las anomalías de la placenta en la madre condicionan diferentes problemas, pero lo esencial es el aumento de las resistencias periféricas, aunque las tasas de All y sus receptores (AT1) sean normales o bajas [36]. No obstante existen diferentes hallazgos llamativos:

La respuesta a All está aumentada en PE pero no a través de AT1 [37]

En el plasma de la PE se detectaron anticuerpos agonistas de AT1 (AT1 AA) [38]

La elevada tasa de Endoglina, co-receptor de TGF B1 y TGF B3, que es una potente proteína antiangiogénica, "secuestrando" PIGF y VEGF [39]

Por su especial papel patogénico merece la pena describir la acción de los anticuerpos agonistas de AT1 (AT1 AA) y la acción de la Endoglina:

Los **AT1 AA** son autoanticuerpos capaces de activar el receptor AT1 de angiotensina II del trofoblasto humano [38] y es posible que su generación sea secundaria a la reducción de la circulación placentaria.

Sus acciones más destacables son:



Inducen mayor expresión de sFlt-1. En condiciones normales de embarazo AT1 vs Angiotensina II es el mayor regulador de sFlt-1, pero en la PE existe una acción adicional a través de AT1 AA que lo incrementa notablemente y tiene importantes acciones antiangiogénicas.

Estimulan mayor síntesis y secreción de PAI-1 en células mesangiales contribuyendo a la lesión glomerular y la aparición de proteinuria; la mayor secreción de PAI-1 por células trofoblásticas puede contribuir a una mayor hipercoagulabilidad.

Los AT1 AA pueden ser detectados en sangre materna antes de la 20 semana de gestación en la embarazada con disminución de flujo placentario, pero no es un marcador específico [40]. Existen evidencias [41] de que la disfunción endotelial en la PE se asocia con un incremento de sFlt-1 y que el regulador "in vivo" es Ang II. En ratas, tras la infusión de A II los niveles de sFlt-1 aumentan más en las ratas preñadas que en los controles. Si previamente se tratan con Losartán o FK 506, se inhiben, lo que demuestra que la activación AT1 es vía Calcineurina.

La **Endoglina** (sEndo) se expresa constitutivamente en las células endoteliales de capilares, venas y arterias, así como en músculo liso vascular. En el sincitiotrofoblasto se ha detectado un aumento de sEndo en lesiones fibróticas y de arterioesclerosis y de forma precoz entre 2 ó 3 meses antes de la PE; su elevación se acompaña de aumento del ratio sFlt1:PIGF [42] y se correlaciona con la severidad de la PE [43].

En la (Figura 2) se muestra un resumen de esta asociación de diferentes factores

Desde el "lado maternal", comparada con la situación de VASODILATACION del embarazo normal, la PE es una situación de VASOCONSTRICCIÓN UNIVERSAL y esta situación se expresa como DISFUNCIÓN ENDOTELIAL, estando implicadas gran cantidad de sustancias vasoactivas entre las que destacan: Endotelina 1, Tromboxano A2 y disminución de agentes vasodilatadores como Prostaglandina I2 (PGI2).

- **Endotelina 1 (End1):** es un potente vasoconstrictor, secretado por el endotelio en respuesta a Angiotensina II y se observó que en cultivo de células endoteliales con plasma de pacientes con PE, aumentaba en comparación con embarazadas normales [42].
- **Tromboxano A2 (TXA2):** Otro potente agente vasoconstrictor secretado por células endoteliales, plaquetas y macrófagos. Está aumentado en la orina de pacientes con PE y su producción es paralela a la severidad de la PE [44]
- **Prostaglandina I2 (PGI2):** agente vasodilatador secretado por el endotelio, aumentado en el embarazo normal y muy disminuido en la PE: en el cultivo de células endoteliales con suero de PE, la secreción de PGI1 "in vivo" es menor [45].

La integración de esta hipótesis se muestra en la (Figura 3) [46]: el VEGF-Flth1 induce la liberación de ON y éste produce la migración de células trofoblásticas y se acopla a través de Flt1. Pero la disminución de ON en placentas de PE no se debe a la falta de eNOS ya que se expresa en cuantía normal en la PE. Posiblemente el fenómeno patogénico sea la disminución de la vida media del ON que rápidamente se degrada a peroxynitrito (ONOO-) potente agente citotóxico. La explicación puede ser que la producción de ON condicione la producción de anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) (regulado por L-Arginina). La depleción de L-Arginina, disminuida en la placenta de PE, produce mayor ROS, posiblemente por mayor expresión de Arginasa II, sobrerregulada en la PE por la testosterona [47]. A nivel experimental, la administración de un inhibidor de L-Arginina a ratas embarazadas condiciona el desarrollo de una situación de PE [47].

Esta situación de deficiencia de L-Arginina/ON produce una deficiencia de la decidualización, deficiencia de implantación e hipoperfusión e isquemia que a su vez producen la expresión de HIF1 (Hipoxia-inducible factor 1 alfa) el cual a su vez supraregula la expresión de TGF-Beta 3 un potente inhibidor de la diferenciación trofoblástica [48].

**En conclusión:** La hipoperfusión placentaria incrementa la actividad desde la xantinoxidasa, se genera más ROS y en consecuencia, mas disfunción endotelial. En el lado materno la secuencia es similar: el estrés oxidativo induce disfunción endotelial, y la disminución de VEGF las alteraciones en cerebro, hígado y riñón. A nivel renal existe evidencia de necrosis fibrinoide, proliferación de neointima y depósitos de macrófagos y arterioesclerosis (expresión de NFkB , ROS y Flt-1) [49].

## Nefropatía de la Preeclampsia

Es ampliamente considerada como un claro ejemplo de “enfermedad endotelial” o “endoteliosis” entendido como la “hinchazón” de las células endoteliales por la expansión citoplasmática, proliferación de células mesangiales sin engrosamiento de la membrana basal, y deposito de Fibrinógeno (Figura 4). La endoteliosis expresa exclusivamente una lesión celular endotelial y la activación de la coagulación intravascular pero no existe evidencia de lesión inmunológica [50].

La membrana basal y los podocitos no están afectados como se suele observar en las imágenes de microscopia electrónica. No obstante, a pesar de esta demostración histológica, hay evidencia de que la alteración podocitaria es básica en el desarrollo de la nefropatía de la PE. En diferentes experiencias se observó una baja expresión de Nefrina y Synaptopodina lo cual podría ser la causa de la proteinuria [51]. La pérdida de Nefrina podría ser debida a una mayor tasa de Endotelina y al descenso de VEGF [52] [53] por un incremento de sFLT-1 circulante; y como consecuencia de la DE, se libera Endotelina 1 que produce la lesión podocitaria [53]

En la PREE, además de la nefropatía típica o “endoteliosis” puede desarrollarse una Glomerulonefritis Focal y segmentaria (GEFS). Esta podría ser una manifestación secundaria a hipertensión sistema severa, e hiperfiltración [54], es autolimitada [55], pero puede persistir proteinuria hasta los 30 meses [56]. El diagnóstico diferencial frente a la GEFS “de novo” no es fácil pero la coexistencia de lesiones histológicas tipo esclerosis global y atrofia túbulo/intersticial, indica que presumiblemente se trate de una lesión glomerular primaria [54].

## TRATAMIENTO DE LA PREECLAMPSIA Y LA HTA DEL EMBARAZO

El tratamiento definitivo de la PE es el parto, el cual es siempre beneficioso para la madre, ya que su prolongación conduce a situaciones de alto riesgo de morbilidad materna y además la PE es un proceso reversible. Por el contrario, el parto puede ser nefasto para el feto y por ello en determinados casos se debe perseguir la maduración fetal (Figura 5).

## Indicación de tratamiento antihipertensivo

La mayor indicación de terapia antihipertensiva en la PE es la prevención del accidente vascular cerebral, ya que la disminución de la TA no modifica la PE puesto que ésta es consecuencia de la disfunción placentaria. Se aconseja iniciar tratamiento antihipertensivo en mujeres con PE con TAS >150 mmHg o TAD > 95-100 mmHg.

Un factor limitante son los posibles efectos sobre el feto. Una amplia revisión de la Cochrane Database Syst Rev 2007 [57] no demuestra que el tratamiento de la HTA moderada condicione mayor mortalidad o prematuridad. Al contrario, otro metaanálisis

encuentra que el tratamiento de la HTA moderada disminuye el crecimiento fetal: cada descenso de 10 mmHg de la TA Media, se asociaba con una disminución de 176 gr de peso al nacer [58].

No existe, por tanto, un consenso para iniciar el tratamiento antihipertensivo, pero la mayoría de los autores coinciden en que el tratamiento antihipertensivo puede ser iniciado en mujeres con PE con síntomas atribuibles a la HTA, tal como cefalea, alteraciones visuales, etc. y en mujeres jóvenes cuya TA basal era baja (< 95/75 mmHg). El objetivo de TA es: TAS 130-150 y TAD 80-100 mmHg, con medicación oral, si no existe ninguna intolerancia.

El tratamiento antihipertensivo en las otras situaciones hipertensivas de la mujer embarazada es (Figura 5):

- HTA Gestacional: Las indicaciones son las mismas que para la mujer con PE.
- HTA Previa o Preexistente: Como ya vimos anteriormente, las mujeres con HTA previa tienen una alta probabilidad de desarrollar PE (10-25%) además de otras complicaciones. Las indicaciones de tratamiento son:

HTA esencial: Diferentes estudios controlados no han demostrado que el tratamiento de la HTA esencial grado 1-2 reduzca el riesgo de PE o Abruption o mejore la situación futura del feto o de la madre [54] aunque si puede descender la incidencia de HTA severa [54]. Teniendo en cuenta estos datos, se sugiere que en la embarazada con HTA previa, Grado 1-2 (sin lesión en órganos diana) se puede suspender la medicación antihipertensiva, al menos durante el primer trimestre, monitorizar la TA y reintroducirla si la TA > 150 / 90-99 mmHg

HTA secundaria: en los subgrupos de mujeres con enfermedad renal, colagenosis, diabetes, historia previa de ictus, mayores de 40 años o con lesión en órganos diana (retinopatía, disfunción ventricular, etc.) se debe mantener el tratamiento anti hipertensivo y el objetivo terapéutico es 140-120/80 mmHg.

- HTA Postparto: La HTA asociada a PE usualmente desaparece entre las semanas 3 y 12 postparto, aunque en algunos casos puede persistir hasta los 6 meses. En estos casos el tratamiento sigue las indicaciones generales de la mujer hipertensa no embarazada.

El tratamiento antihipertensivo se muestra en la (Tabla 1)

En las emergencias hipertensivas, las opciones terapéuticas son:

- Labetalol perfusión: 200 mg /200 ml de SSF 0,9% a 60-120 ml/hora
- Urapidil perfusión: 30 a 60 mg/hora
- Furosemida i.v. (si edema agudo de pulmón)
- Sulfato de magnesio: cuyo efecto anticonvulsivante se explica por qué bloquea la transmisión neuromuscular al disminuir la liberación de acetilcolina y reduce la sensibilidad de la placa motora terminal. Los efectos secundarios más llamativos son la depresión respiratoria y la hiporeflexia o prolongación de PR y ensanchamiento del complejo QRS. La desaparición del reflejo rotuliano se observa cuando la tasa plasmática alcanza los 8 a 10 mEq/L. En situación de Hipermagnesemia el antídoto es gluconato cálcico 10 ml al 10% (IV) a la dosis de: 4 a 6 gr al 20% (IV) seguidos de 1 a 2 gr/hora.

Otras drogas como Fenitoina, Diazepam u otras benzodiazepinas (Midazolan, lorazepan, Fenobarbital) pueden ser utilizadas como anticonvulsivantes. No se deben usar conjuntamente con Antagonistas del Calcio

## PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA

El primer objetivo del tratamiento de la PE es su prevención. Un cuidado prenatal adecuado con especial vigilancia de la ganancia de peso, y la monitorización de la TA y el control de la proteinuria, pueden reducir la incidencia y gravedad de la PE. Pero es preciso disponer de algún método de diagnóstico precoz y se han utilizado diferentes indicadores como:

- sFTL1 5 a 6 semanas antes de PE
- Polimorfismo GEN VEGF + 405
- Polimorfismos de AII, NOS, MTHFR
- IL 6, 10, TNF, ADMA

Ninguno de ellos tiene la sensibilidad y especificidad necesarias para su uso en la clínica diaria. Por contra, los factores de riesgo vascular convencionales [12]: tabaquismo, uso de anticonceptivos orales y los antecedentes de enfermedad vascular familiar, si son significativos [18].

Pero el problema se plantea con el valor predictivo de la TA. Clásicamente se consideraba que la TA en etapas precoces del embarazo podría servir de detección de PE, pero la mayor aproximación era cuando la PAM superaba 90 mmHg y un tercio de las embarazadas desarrollaban PE [59]. Estos pobres resultados de la medida estática de la PA eran consecuencia de utilizar el umbral que define la HTA esencial. Se trató de superar este problema utilizando la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) pero se deben tener en cuenta una serie de consideraciones:

El diagnóstico de HTA en el embarazo con MAPA de 24 h se basó en el uso del umbral que define la HTA esencial, usualmente 130/80 mmHg [60], y esto condiciona deficiencias para el diagnóstico de HTA en la gestación.

El patrón de TA en la embarazada normal es descenso de TAS/TAD hasta la 20ª semana, seguido de un incremento de la TA hasta el parto. La variabilidad predecible de la TA a lo largo del embarazo en la normotensa es un incremento de un 7% en TAS y 9% para TAD

El patrón de TA en mujeres con PE o HTA es diferente y predecible también. La TAS en la primera mitad del embarazo es ligeramente más elevada en la PE que en las mujeres con HTA gestacional y en la segunda mitad la elevación también es mayor en las que desarrollan PE que en la HTA gestacional [61]. Las diferencias de TA entre embarazada normotensa y embarazada complicada (PE o HTA gestacional) son detectadas desde el primer trimestre [62] con diferencias significativas en el MESOR circadiano de TAS : 120 mmHg y 70 mmHg en TAD

El "exceso" del umbral de TA es conocido como Índice Hiperbárico (IHB) o área de exceso de presión arterial por encima del límite superior del intervalo de tolerancia y tiene una alta sensibilidad y especificidad para la identificación temprana de la hipertensión posterior en el embarazo [63]. Los valores predictivos positivo y negativo fueron superiores al 96% en todos los trimestres. Un ejemplo de la práctica clínica diaria de nuestro servicio, se muestra en la (Figura 6).

## Prevención Primaria de la Preeclampsia

En la PE, como consecuencia del daño isquémico placentario se produce una activación de las plaquetas y del sistema de coagulación que produce un desbalance entre la síntesis de prostaciclina y la de tromboxano A2. En función de ello surgieron múltiples estudios sobre la utilidad de los agentes antiagregantes en la prevención primaria de la PE.

El primer agente estudiado fue el ácido acetil salicílico (AAS), pero los resultados iniciales fueron muy contradictorios; en unos casos, por el uso de dosis bajas el no haberse regulado el momento de administración [64] [65]; en otras observaciones, se comparó con otros agentes antiplaquetarios pero el riesgo relativo de desarrollar preeclampsia fue de 0,90 (IC95%:0,84-0,97;  $p=0,004$ ), el de presentación de un parto muy precoz (antes de la semana 34) de 0,90 (IC95%: 0,83-0,98;  $p=0,01$ ) y el de padecer un embarazo con complicaciones graves (incluida muerte fetal o materna) de 0,90 (IC 95%: 0,85-0,96;  $p=0,001$ ). El AAS no mostró efectos significativos sobre la mortalidad fetal o el nacimiento de niños con bajo peso para su edad gestacional. No existió un mayor número de incidentes hemorrágicos en la madre o el feto y no hubo ningún subgrupo de mujeres donde el beneficio fuera más destacado.

El problema que se plantea es ¿Qué dosis? ¿Cuándo empezar? ¿A qué hora?

1º.- En cuanto a la dosis de AAS, el efecto preventivo fue mayor a dosis más altas (100 a 150 mg / d) en comparación con dosis más bajas (50 a 80 mg/d) [66].

2º.- Respecto al cuándo, las mujeres que desarrollan complicaciones hipertensivas del embarazo se caracterizan por una TA estable hasta la mitad de la gestación y por un aumento continuo y lineal de la presión arterial con la edad gestacional en la segunda mitad del embarazo [67]; las diferencias al final del primer trimestre entre los embarazos normales y los complicados son muy significativas: 13 mm Hg en la PAS, lo que justifica el uso de AAS antes de la semana 17.

3º.- El momento de administración de AAS también es relevante. Los resultados de estudios doble ciego, aleatorizados, controlados [68] [69], sobre la influencia de dosis bajas de AAS en la presión arterial en mujeres embarazadas indican un efecto altamente significativo ( $P < 0,001$ ) en función del momento de administración. No hubo efecto del AAS sobre la presión arterial cuando se administraba al despertar (en comparación con el placebo), pero el descenso de la PA fue estadísticamente significativo cuando se administró el AAS 8 horas después de despertar y, en mayor medida, cuando se administraba al acostarse. Un clásico estudio [70], ya demostró que la inhibición de la síntesis de Tromboxano A2 por AAS era dosis dependiente y administrada por la noche.

En conclusión, la prevención se establece además de por la presencia de los factores de riesgo convencionales, por un IHB  $> 12$ . La prevención primaria es con AAS a dosis altas entre 100-300 mg, antes de la semana 17, y de administración nocturna.

## SÍNDROME DE HELLP

Una variante de la PE es el Síndrome de HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low-Platelet count) aparece en el 0,5 a 0,9% de todos los embarazos y en el 10 a 20% de las PE (70) [71]. El 70% se desarrolla preparto entre las semanas 27 y 37 (un 10% antes de la semana 27 y un 20% después de la 37 semana) y esencialmente son mujeres multíparas, y 30% postparto [72].

La mortalidad materna es del 1 % y la morbilidad incluye: coagulación intravascular diseminada (21%), desprendimiento prematuro de placenta (16%), insuficiencia renal aguda (7,7%), edema pulmonar (6%), hematoma subcapsular del hígado (0,9%), y desprendimiento

de retina (0,9%). La "Abruptio placentae" está fuertemente correlacionado con el desarrollo de la coagulación intravascular diseminada (CID), insuficiencia renal aguda, y edema pulmonar. El síndrome de HELLP posparto tiene más alta incidencia de edema pulmonar e insuficiencia renal.

## Cuadro clínico

Los síntomas típicos son dolor epigástrico, con náuseas o vómitos, cefalea y en un 20% visión borrosa o síntomas inespecíficos como síndrome viral-like que pueden exacerbarse por la noche y se reducen durante el día.

Los datos bioquímicos cardinales son: anemia hemolítica microangiopática (MAHA), elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia

## Criterios diagnósticos

Existen dos tipos de clasificación del Síndrome de HELLP [\[71\]](#)

### Tennessee Classification System

Plaquetas  $\leq 100.10^9 /L$

AST  $\geq 70$  IU/L

LDH  $\geq 600$  UI/L

### Misissippi classification, basada esencialmente en el conteo de plaquetas

Tipo 1 : Plaquetas  $\leq 50.10^9 /L$

AST o ALT  $\geq 70$  UI/L

LDH  $\geq 600$  IU/L

Tipo 2 : Plaquetas  $\leq 100.10^9 /L > 50.10^9 /L$

AST o ALT  $\geq 70$  UI/L

LDH  $\geq 600$  IU/L

Tipo 3 : Plaquetas  $\leq 150.10^9 /L$

AST o ALT  $\geq 40$  UI/L

LDH  $\geq 600$  IU/L

Para algunos autores es necesaria la presencia de datos clínicos de PE severa [\[73\]](#) mientras que para otros puede ser incompleto [\[74\]](#).

El diagnóstico diferencial y las complicaciones se muestran en la [\(Tabla 2\) \[71\]](#) las complicaciones más serias son las englobadas en el Síndrome de Micoangiopatía Trombótica

## Complicaciones del Síndrome de HELLP

El síndrome de HELLP puede presentar severas complicaciones maternas y fetales que se muestran en la [\(Tabla 3\) \[71\]](#).

En el síndrome de Microangiopatía Trombótica que engloba degeneración grasa del hígado (AFLP), PE y SHU, S de HELLP y PTT, el fracaso renal agudo (FRA) es la complicación más frecuente y su substrato morfológico más habitual es la necrosis tubular aguda [\[75\]](#). Habitualmente surge en el seno del resto de las complicaciones severas, pudiendo precisarse la terapia renal sustitutiva mediante diálisis [\[76\]](#). Se recupera en el posparto. En la [\(Tabla 4\)](#) se muestran las características bioquímicas diferenciales de los cinco cuadros clínicos [\[77\]](#).

## Mantenimiento de la mujer con síndrome de HELLP

En la [\(Figura 7\)](#) se describe el mantenimiento de la mujer con Síndrome de HELLP [\[71\] \[78\]](#)

### Preparto

Objetivos del tratamiento

- Prevención de las convulsiones.
- Control de la tensión arterial.
- Control de los trastornos de la coagulación.
- Control y reposición de volúmenes.
- Evaluación del estado materno-fetal.
- Interrupción de la gestación.

El tratamiento de estas pacientes depende del tiempo de gestación y el estado materno-fetal.

- Gestación > de 34 semanas pero con disfunción multiorgánica, coagulación intravascular diseminada, infarto o hemorragia hepática, fallo renal agudo, hematoma retroplacentario con o sin sufrimiento fetal agudo, se debe interrumpir la gestación inmediatamente.
- Gestación entre 24 y 34 semanas Estabilización de la gestante y después de 48 horas reevaluación de la situación y valorar interrumpir la gestación.
- Gestación < de 34 semanas pero con un estado clínico favorable y anomalías humorales iniciales. Se aconseja “actitud expectante” y “completar” las 34 semanas :

Antihipertensivos,

Esteroides

Plasma fresco. Plasmaféresis

Anticonvulsivantes,

Antiagregantes plaquetarios

Si empeora la situación materna, está indicada la realización de cesárea

## Opciones terapéuticas en el Síndrome de HELLP

Las opciones terapéuticas en el S. de HELLP se muestran en el [\(Figura 7\)](#).

### Esteroides

El uso de esteroides induce maduración pulmonar fetal [\[79\]](#), pero no existe una clara evidencia de beneficio en la mujer con Síndrome de HELLP.

Actualmente no existen datos concluyentes de que el uso de Dexametasona (10 mg/iv/12h) se asocie con una mejoría evidente de las alteraciones bioquímicas [\[80\]](#); sin embargo en aquellos casos con severa trombopenia (< 50000 plaquetas) el uso de dexametasona propició una recuperación más rápida de la trombopenia [\[81\]](#). Otros autores aconsejan, y sobre todo entre la 24 y 34 semanas, la administración de dexametasona (6 mg/iv/12h) y 24 horas más tarde inducir el parto [\[82\]](#).

### Plasma fresco vs. plasmaféresis

Aunque controvertido, en situación de hemólisis, trombopenia e hipoproteinemia, el uso de plasmaféresis con plasma fresco y albumina, es eficaz [\[83\]](#)

### Trasplante hepático

Se recurre a esta terapéutica como tratamiento alternativo para aquellos casos con complicaciones graves como la hemorragia hepática descontrolada, necrosis hepática e insuficiencia hepática severa o ruptura.

La mayoría de los pacientes en los que se ha practicado han presentado una evolución satisfactoria [\[84\]](#)

En el AFLP, la indicación principal es la interrupción del embarazo y de forma excepcional puede ser necesario un trasplante Hepático. En el SHU, las opciones fundamentales son la terapia plasmática (infusión de plasma fresco y plasmaferesis) y el tratamiento específico con Eculizumab, anticuerpo IgG2/4kappa monoclonal humano el cual inhibe la actividad de la proteína C5 del complemento (84) [\[85\]](#) y no está contraindicado su uso en la paciente gestante [\[86\]](#).

7.5.- Morbilidad-Mortalidad maternal y perinatal La mortalidad maternal es aproximadamente del 1,1% [\[87\]](#). La mortalidad perinatal oscila entre el 7,4% y el 34%, y aumenta en función del tiempo de gestación: antes de la 34 semana es del 34% y después de la 32 semana del 8% [\[88\]](#); la ruptura hepática eleva la mortalidad perinatal al 80%.

La trombocitopenia aparece entre el 15% y 30% de los casos y es especialmente complicada por la aparición de hemorragia intraventricular [\[81\]](#). El futuro de los nacidos de madres con síndrome de HELLP es controvertido aunque es posible que muchas de las diferencias existentes en los distintos estudios sean más dependientes de los cuidados posparto que derivados del propio síndrome de HELLP y que los neonatos tengan un futuro normal [\[71\]](#).

## EMBARAZO COMO FACTOR DE RIESGO VASCULAR



En una revisión sistemática de Bellamy y cols [89] que incluye 3.488.160 mujeres, de las cuales 198.252 sufrieron PE y 29.495 diferentes eventos cardiovasculares encuentran que el RR para HTA era 3,70 después de 14 años; de cardiopatía isquémica 2,16 a los 11,7 años; de ACVA 1,81 a los 7 años; y no había mayor RR de cáncer y para la mortalidad general el RR era de 1,49 a los 14,5 años.

En otra amplia revisión, Garovic y cols [90] encuentran que las alteraciones hipertensivas del embarazo, juntamente con otras alteraciones como tabaquismo, parto prematuro, bajo peso del feto, o mayor edad en el momento del embarazo afecto, pueden identificar a mujeres con un riesgo incrementado futuro de ECV.

Todas las hipótesis sobre la fisiopatología de la PE coinciden en que el proceso es consecuencia de un fallo de implantación y de la deficiente remodelación de las arterias espirales uterinas vs decidualización que ocasionan una mala perfusión y, consecuentemente, isquemia placentaria, liberándose desde estas zonas isquémicas hacia la circulación materno-fetal diversos factores que, consecuentemente, provocan daño vascular demostrándose una vez más que el sustrato es la disfunción endotelial vs arterioesclerosis.

La arterioesclerosis y su relación con el embarazo se demuestran en varias observaciones. Recientemente y en relación a la dieta materna [81] se observó una susceptibilidad incrementada para el desarrollo de arterioesclerosis en arterias de adultos que habían sido expuestas a riesgos maternos en su etapa intrauterina; Valdivia-Silva [91] en 16 gestantes sanas y 24 con PE, encuentran que las tasas elevadas de sVEGF-1/sFlt-1 se correlacionan con la expresión de HIF-2 alfa y CD40L en células endoteliales, estando aumentado el espesor de Intima-Media. En definitiva, las moléculas implicadas en el proceso de arterioesclerosis están aumentadas en la vasculatura periférica con un incremento del espesor de la intima arterial materno lo que la predispone en un futuro a desarrollar enfermedad arterioesclerótica, lo que también es posible que sea extrapolable al feto.

Matsuyama y cols [92] en 30 pacientes con PE valoraron la relación de los factores inductores de la PE: sEng, VEGF, PlGF; sFLT-1, y su relación con Leptina, adiponectina y resistencia a Insulina. Evidentemente las tasas de Eng son significativamente más elevadas que en el grupo control ( $60,9 \pm 7$  ng/ml vs  $11,2 \pm 4$  ng/ml) y existe una correlación significativa entre Eng y factores determinantes de la angiogénesis como así mismo con Leptina, Adiponectina y HOMA

## EMBARAZO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

El embarazo no parece alterar el curso natural de la enfermedad renal pero sí aumenta la probabilidad de PE o HTA, así como de proteinuria y ésta aumenta la tasa circulante de sFlt1. Evidentemente condiciona un peor pronóstico [93] dependiendo de la función renal previa. Con  $Cr > 2,0$  mg/dl el 70 % tienen retraso de crecimiento fetal y la incidencia PE llega al 60%.

Para la estimación de la función renal en la paciente embarazada no es aconsejable la utilización de formulas de FGe ya que infraestiman la función renal (3), por lo que es más aconsejable usar la Cr plasmática: ERC mínima ( $Cr < 1,4$  mg/dl); Moderada ( $Cr 1-4$  a  $2.0$  mg/dl) y severa ( $Cr > 2.0$  mg/dl).

La terapia renal sustitutiva más adecuada es la HD nocturna [94] con un esquema dialítico de Td 5 - 7 noches x 7-8 horas; Qb: 300 a 400 ml/min; Qd: 500 a 750 ml/min.

## EMBARAZO Y TRASPLANTE RENAL

En el postrasplante el eje hipotálamo-pituitaria-ovario se recupera rápidamente. Aunque para algunos autores (94) [\[95\]](#) durante el primer año post-trasplante las complicaciones obstétricas y del injerto son similares a las de las embarazadas con trasplante renal de más larga evolución, para otros, analizando los datos de USRDS, el riesgo es mayor (95) [\[96\]](#)

- PE se desarrolla en un tercio de las mujeres con TX renal [\[97\]](#)
- Las infecciones por Polyomavirus pueden ser transmitido verticalmente [\[98\]](#)
- Los inmunosupresores utilizados y el riesgo fetal se muestran en la [\(Tabla 5\) \[99\]](#)
- Los anticonceptivos no están contraindicados
- La lactancia no está contraindicada, pero no están definidos con claridad los niveles de los agentes inmunosupresores en la leche materna [\[100\]](#)

## EMBARAZO Y DIABETES MELLITUS

Las mujeres con nefropatía diabética y embarazo tienen un peor curso clínico y las variaciones son [\[99\]](#):

Parto prematuro: 29-91%

Bajo peso al nacer: 15%

PE: 27-69% y se asocia con los niveles de HbA1c

Deterioro de la función renal

El uso de antihipertensivos es el del régimen general de la embarazada

## EMBARAZO Y ENFERMEDADES SISTÉMICAS

La enfermedad autoinmune que más compromete el embarazo, es el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y uno de los mayores riesgos es la reactivación de la enfermedad.

### Lupus Eritematoso Sistémico

Es un embarazo de ALTO RIESGO [\[101\]](#) y las siguientes características condicionan alta mortalidad materno-fetal [\[102\]](#):

- Hipertensión pulmonar severa ( > 50 mmHg)
- Enfermedad pulmonar restrictiva
- Insuficiencia cardíaca
- Enfermedad Renal Crónica (Cr > 2 mg/dl)
- Neuropatía Lúpica activa
- Historia de PreEclampsia o S de HELLP

- Accidente vascular cerebral 6 meses antes del embarazo
- Tasa elevada de Anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) especialmente anticardiolipina (AAC) IgG

Reactivación del LED: La reactivación de LED durante el embarazo, parece ligada a un desbalance entre Linfos Th1/Th2 [103]. Oscila entre 13% y 60% de las pacientes si el LES está controlado, pero si el embarazo coincide con un periodo de actividad los brotes pueden desarrollarse en el 60% de las gestantes [102]. La mayoría son exacerbaciones leves, solamente un 20 % son graves y usualmente son más frecuentes al final del embarazo y en el puerperio. El diagnóstico diferencial puede plantear alguna duda con la Preeclampsia, pero la coexistencia de Anti-DNA elevado, hipocomplementemia, sedimento activo y ácido úrico normal, permite diferenciar el cuadro clínico.

La nefropatía lúpica puede empeorar en el 5-10% de las embarazadas con LED controlado antes de la gestación, pero en las que coincide el embarazo con una crisis lúpica, la nefropatía lo hace en el 50-60% de los casos [104] y con mayor probabilidad en las Nefropatías Tipo III - IV [106].

Complicaciones fetales: La tasa de aborto espontáneo es del 20% y la prematuridad oscila entre el 20-50% (rotura prematura de membranas, oligohidroamnios, Preeclampsia, o síndrome de HELLP) y son consecuencia de la enfermedad renal y/o la coexistencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF). En aquellas embarazadas portadoras de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, la aparición de LES neonatal o bloqueo auriculoventricular es más frecuente [106]. El tratamiento de elección es dexametasona (4 mg/día)

Las recomendaciones terapéuticas se describen en la [Tabla 6](#)

## Situaciones especiales en mujeres con criterios de síndrome antifosfolípido (APS)

- Mujeres con trombosis previas

Mujeres con criterio diagnóstico de APS e historia previa de trombosis arterial o venosa: se aconseja tratamiento con HBPM y continuar en postparto

- Mujeres con pérdida fetal tardía

Mujeres con pérdida fetal después de 10 semanas de gestación: se aconseja la administración conjunta de AAS y HBPM

- Mujeres con abortos repetidos (< 10 semanas de gestación)

Hay pocos datos en la literatura, pero se sugiere empezar con AAS al inicio del embarazo y una vez confirmado éste, empezar con HBPM [107]

- Mujeres con PE severa o retraso de crecimiento fetal

Bajas dosis de ASS iniciado de forma precoz y seguir todo el embarazo. Si se detecta fracaso de la terapia con ASS o existe vasculopatía y/o trombosis de la placenta, iniciar tratamiento con HBPM

- Mujeres con aCL (Anticuerpos Anticardiolipina) o Anticoagulante Lúpico positivo pero sin APS

El 50% de estas pacientes desarrollan la gestación sin incidencias y sin medicación específica [\[108\]](#)

- Mujeres sometidas a fertilización in vitro (IVF)

Los datos son escasos y controvertidos; no existe una actitud definida y por ahora es una decisión individual del médico, en función de cada paciente.

- Postparto

Se aconseja el uso de anticoagulación. Aquellas mujeres que en el embarazo ya estaban tratadas con HBPM, deben continuar, reanudando la terapia 12 horas post cesárea ó 6 horas post parto vaginal, y durante 6 semanas. Se debe evitar el uso de anticonceptivos orales por el elevado riesgo de ACVA o IAM [\[109\]](#).

- Fallo terapéutico

En algunas mujeres fallan los tratamientos descritos y existen datos sobre otras opciones, aunque datos escasos y pueden condicionar mayor morbilidad.

Inmunoglobulina IV: 0,4 gr/Kg/ día durante 5 días, cada mes en el próximo embarazo. Su eficacia no está demostrada.

Plamaféresis: Los datos existentes son derivados de casos aislados aunque no se describe muerte materna o eventos tromboticos. El feto nació vivo en el 100% de los casos y los efectos adversos documentados fueron: parto prematuro (22%) oligohidramnios y distress fetal (16%), retraso de crecimiento fetal (11%), PE (5%) y trombocitopenia (5%) [\[110\]](#).

Hidroxicloroquine: No hay datos de superioridad frente al no tratamiento

## Síndrome de Sjogren

Existe poca experiencia habida cuenta que es una enfermedad que aparece por encima de los 40 años. Puede haber mayor prevalencia de bajo peso y/o bloqueo cardiaco congénito [\[111\]](#).

## Esclerosis sistémica

La incidencia es escasa; se debería desaconsejar el embarazo en pacientes con esclerodermia y afectación pulmonar, cardiaca o renal

## Enfermedad de Behcet

No es una enfermedad infrecuente, pero no tiene repercusión en el embarazo.

## Vasculitis y Miopatías

Suelen aparecer en mujeres de más de 40 años por lo que no es frecuente su aparición en el embarazo

## CONCLUSIONES 1. Los cambios funcionales del Riñón asociados al embarazo son esencialmente:

Disminución de la PA y RVP en el 1º trimestre pero progresivamente vuelven al estado basal

El VS aumenta un 50% en el 1º trimestre y también la masa de hematíes, por lo que se produce "Anemia fisiológica", lo que unido a las alteraciones de la coagulación evitan los fenómenos tromboembólicos.

Hiperfiltración

## 2. En la Placenta los procesos fundamentales son:

La Decidualización o el mecanismo de tolerancia materno-fetal debido a la inhibición de la NK y aumento de linfos Th2

La alteración de la transformación del endometrio vascular a endotelio como consecuencia de mayor tasa de sFIT1 por mayor expresión de AT1AA y Endoglina que condiciona menor expresión de factores de crecimiento vascular: VEGF y PIGF.

**3. La definición de HTA en el embarazo es controvertida.** Mientras que en la población no-gestante, el límite superior de la Presión Arterial viene dado por la evidencia epidemiológica de desarrollo de enfermedad vascular, en el embarazo este criterio no es válido y lo relevante es el nivel de TA que induce lesión en el feto. Se considera que una TA  $> 125/75$  mmHg antes de la semana 32 y superior a 125/75 después de esa semana, se asocia a mayor riesgo fetal .

**4. El tratamiento de la PE** es el parto y el objetivo del terapéutico de la HTA en PE, es la prevención del ACVA en la madre, puesto que la PE no se corrige; la TA "objetivo" es 130-150/80-100 mmHg

5. La prevención primaria de las complicaciones hipertensivas del embarazo-PE se puede realizar mediante el cálculo del Índice Hipertérmico antes de la semana 12. La opción terapéutica es AAS 100 mg/ nocturno. El EcoDoppler de la Arteria Uterina no tiene utilidad en el diagnóstico precoz de la PE

6. Las complicaciones hipertensivas del embarazo pueden considerarse como un posible FRCV futuro

7. El embarazo en situaciones especiales:

En la ERC no se modifica la evolución pero si existe mayor incidencia de PE

En el Trasplante Renal las complicaciones son:

La PE aparece en un tercio de la mujeres

Las infecciones por Poliomavirus se transmiten verticalmente

Los inmunosupresores son teratogénicos.

En Diabetes Mellitus es más frecuente el parto prematuro y el deterioro de la función renal.

Entre las enfermedades sistémicas, la más representativa es el LED.

El embarazo es un factor de reactivación

El uso de anticoagulantes está restringido a heparina y los inmunosupresores no teratogénicos son Prednisona, Azatioprina y Ciclosporina