

Embarazo y Riñon

Alfonso Otero González^a

^a Servicio de Nefrología. CH Universitario de Ourense . Galicia

Fecha actualización: 02/06/2020

TEXTO COMPLETO

ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO

1. Fisiología Renal en el Embarazo
2. Anatomía de la placenta.
3. Hipertensión Arterial en el Embarazo.
4. Pre Eclampsia
5. Tratamiento de la Pre Eclampsia y la Hipertensión Arterial del embarazo
6. Prevención de la Pre Eclampsia
7. Síndrome de HELLP
8. Embarazo como Factor de Riesgo Vascular
9. Embarazo y Enfermedad Renal Crónica
10. Embarazo y Trasplante Renal
11. Embarazo y Diabetes Mellitus
12. Embarazo y Enfermedades Sistémicas

13. Embarazo y COVID-19

RESUMEN EJECUTIVO 1º.- Los cambios hemodinámicos más importantes del embarazo son:

Aumento de GC (Gasto Cardíaco) un 50% hasta la semana 24, disminución de la TA 10 mmHg hasta el final del 1º trimestre y aumento del VS (Volumen Sistólico) y a término, el volumen total es 100 ml/Kg .

Aumento de la masa de hematíes y volumen sanguíneo, produciendo una *¿Anemia fisiológica¿*, necesaria para disminuir la *¿viscosidad sanguínea¿* y aumentar el FPR (Flujo Plasmático Renal) y placentario. Paralelamente, se producen modificaciones del sistema de coagulación (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) y se produce un estado de hipercoagulabilidad para proteger a la gestante frente a las hemorragias postparto, pero aumenta el riesgo de procesos tromboembólicos.

2º.- Los cambios funcionales del Riñón asociados al embarazo esencialmente son:

Hiperfiltración Renal por aumento del FG un 40-60%, aumento del SRAA pero por aumento de la síntesis de PGE2 y la amplia expansión de volumen, la Angiotensina II a nivel renal y placentario no tiene acción vasoconstrictora.

La **función tubular** se caracteriza por: aumento de la reabsorción de Na⁺ a un ritmo de 20-30 mEq/semana, discreta hiperkaliemia por el efecto antimineralocorticoide de la progesterona.

Discreto aumento de Ca⁺⁺ por aumento de 1,25(OH)2D3, hipouricemia por disminución de la reabsorción tubular, aminoaciduria, glucosuria y pH ligeramente alcalino por hiperventilación.

3º.- El **mecanismo patogénico de la PE** (preeclampsia) es la HIPOXIA, secundaria a la alteración de la transformación del endometrio vascular a endotelio como consecuencia de mayor tasa de sFIT1 (soluble *¿fms-like-tyrosine kinase*) por mayor expresión de AT1AA (anticuerpos agonistas de AT1) y Endoglina que condiciona inhibición de los factores de crecimiento vascular: VEGF (factor de crecimiento vascular) y PIGF (factor de crecimiento placentario).

4º.- El **criterio diagnóstico de PE** es:

TAS > 140 mmHg o TAD > 90 mmHg en dos ocasiones y al menos 4 horas de diferencia después de

la semana 20, y en mujer previamente sin HTA, y proteinuria > 300 mg en 24h ó cociente proteína/creatinina > 0,3 mg/dl

En ausencia de proteinuria, al menos debe tener uno los siguientes factores

- Trombocitopenia < 100.000 / ml
- Insuficiencia renal: Cr(p) > 1,1 mg/dl o doble de creatinina en ausencia de enfermedad renal previa
- Disminución de función hepática: elevación de transaminasas al doble.
- Edema pulmonar
- Cefalea o síntomas visuales

5º.- Diagnóstico precoz de la PE:

Factores de riesgo dependientes de la madre (edad, nuliparidad, PE previa, diabetes, enfermedad renal). (Calidad evidencia : ALTA. Fuerza recomendación: Fuerte).

Medición de TA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA)/48 h y cálculo del Índice Hiperbárico (IHB) antes de las semana 16 (IHB patológico > 12) (Calidad evidencia: ALTA. Fuerza recomendación: Fuerte).

Biomarcadores (PIGF+PAPP-A) y EcoDoppler de la Arteria Uterina (Calidad evidencia : ALTA. Fuerza recomendación: Fuerte).

6º.- La **prevención Primaria de la PE** se debe tratar con AAS 100 mg/día/nocturno, preferiblemente antes de la 16 semana y continuar hasta la semana 36 (Calidad evidencia: ALTA. Fuerza recomendación: Fuerte).

7º.- **El tratamiento de la PE es el parto** y el objetivo terapéutico de la HTA en PE, es la prevención del ACVA en la madre, puesto que la PE no se corrige; y la TA ¿objetivo¿ es 130-150/80-100 mmHg (Calidad evidencia : ALTA. Fuerza recomendación: Fuerte).

8º.- Las **complicaciones hipertensivas** del embarazo pueden considerarse como un posible factor de riesgo cardiovascular futuro.

9º.- El embarazo en situaciones especiales:

En la **ERC moderada** (E1-2) o severa (E3-4) existe alto riesgo de PE, progresión de la enfermedad renal y riesgo fetal. En el E5 el esquema dialítico es diálisis ¿larga nocturna¿.

En el **Trasplante Renal** es aconsejable retrasar el posible embarazo al menos 1 año, y durante el

cual la función renal sea estable y con mínima proteinuria. Otras complicaciones son: La PE aparece en un tercio de las 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, y Azatioprina.

El embarazo es una situación de ALTO RIESGO para COVID 19 , especialmente en 2 y 3º trimestre. Los criterios diagnósticos son iguales a la población general y los test serológicos de ELISA IgM con PCR aumenta la sensibilidad diagnóstica (98%) y no hay contraindicación para la realización de pruebas radiológicas (TAC). No existe transmisión vertical al feto como tampoco por la lactancia. No hay un tratamiento eficaz (esteroides o antipalúdicos) y los antirretrovirales, estarían indicados (lopinavir/ritonavir) si no hay otras opciones para la vida materna.

1. FISIOLÓGÍA RENAL EN EL EMBARAZO 1.1.- Cambios anatómicos

El riñón aumenta un centímetro 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 contribuyen a un aumento de la incidencia de reflujo vesicoureteral, y puede mantenerse hasta las 12 semanas postparto.

1.2.- Cambios Hemodinámicos

Los más importantes son:

a) Gasto Cardíaco (GC): aumenta hasta un 50% en la semana 24 [1] debido al incremento de la precarga por mayor Volumen Sistólico, disminución de la post carga por reducción de las resistencias periféricas (RVS) y aumento de la frecuencia cardíaca materna.

b) 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.

c) 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 semana 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 hemáties 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 postparto, pero el efecto peligroso es el aumento del riesgo de procesos tromboembólicos.

1.3.- Cambios Hemodinámicos renales

a) 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 cardiaco e incremento del FPR. En el primer trimestre el FPR aumenta hasta 809 ml/min y se mantiene alrededor de 695 ml/min en las últimas 10 semanas; y en el posparto desciende hasta 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, y en consecuencia, el GFR no se puede calcular por las fórmulas de estimación [3].

b) 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 debido a una mayor producción por el ovario y la decidua materna [4], como también sucede con la Prorenina y curiosamente la ECA (enzima de

conversión de la Angiotensina) esta disminuida. Todos estos cambios, se producen en un ambiente con amplia expansión del volumen extracelular y mayor carga filtrada de Na⁺ en el túbulo distal, y por tanto no se suprime el eje SRAA. La Angiotensina II (AII), incrementa la síntesis de progesterona y prostaglandina PGE₂ y esta, a su vez aumenta el FPR por lo que, curiosamente, la AII a nivel de circulación renal y placentaria no tendrá acción vasoconstrictora [5].

c) 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, pero es una situación similar al Síndrome de Bartter, en su concepción patogénica clásica: concentraciones elevadas de PG, resistencia a la acción de AII y TA baja o normal [7].

d) 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 está aumentado un 50%, y si la carga filtrada de Na⁺ es 140 mEq/L x 100 ml/min de FG, el Na⁺ filtrado es 20160 mEq/L, pero si el FG aumenta un 50%, el Na⁺ filtrado sería 30240 mEq/L lo que obliga a reabsorber 10000 mEq/L más 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 coloidosmótica.

¿ **Agua:** Las embarazadas mantienen un equilibrio del agua y conservan intacto el mecanismo de concentración y dilución.

¿ **Potasio:** A pesar del aumento de Aldosterona, el K⁺ está discretamente elevado debido al aumento de progesterona y su efecto antiminerlocorticoide [8].

¿ **Calcio:** En el embarazo existe un aumento de Calcidiol (25-OH-D₃), lo cual favorece la absorción intestinal de Ca⁺⁺; 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)2D3 están significativamente elevadas posiblemente debido a que el gen CYP24A1, responsable de la 24-hydroxylasa, está reducido en la placenta, mientras que el gen CYP27B1 de 1-alfa-hydroxilasa está 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, posiblemente por disminución hasta un 25% de la reabsorción tubular. En la fase final del embarazo y coincidente con el descenso del FPR, el ácido úrico vuelve a su tasa normal.

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

¿ **Aminoácidos**: Existe aminoaciduria, excepto para arginina, pero la causa es desconocida.

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

¿ **Vitaminas hidrosolubles**: Existe aumento de excreción de ácido ascórbico.

2.- ANATOMÍA DE LA PLACENTA.

El feto, es un como un trasplante semialogénico, que hace del embarazo un estado inmunológico único. El sistema inmunológico materno debe establecer y mantener la tolerancia al feto alogénico y al mismo tiempo preservar la capacidad de protección contra desafíos microbianos. Por otra parte, los estados inmunológicos maternos se adaptan activamente y cambian con el crecimiento y desarrollo del feto en las diferentes etapas de la gestación.

Inicialmente es un estado proinflamatorio (necesario para la implantación del embrión y placentación) en el primer trimestre, y cambia a un estado antiinflamatorio (útil para el crecimiento fetal) en el segundo trimestre, y finalmente desarrolla un segundo estado proinflamatorio (preparándose para la iniciación del parto) en el tercer trimestre.

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. La placenta tiene una parte fetal y otra materna cuyas funciones y desarrollo se muestran a continuación.

2-1 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, y 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 o 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.

2-2 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, y 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 cual 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 .

Este fenómeno de ¿placentación¿, fenómeno básico para la reproducción humana tiene una paradoja fundamental:es crítica para la supervivencia de la especie, pero el proceso es relativamente ineficiente ya que solamente el 50-60 % de las fecundaciones alcanzan la semana 20 y el 75 % de los embarazos perdidos, son por alteraciones de la implantación.

3.- HIPERTENSION ARTERIAL (HTA) 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 y aumenta en 5 veces la morbi-mortalidad perinatal.

3.1.- Criterios diagnosticos

La definición de HTA en el embarazo es controvertida. Mientras que en la población no gestante, el límite superior de la presión arterial (PA) 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 PA que induce lesión en el feto.

Un valor de consenso es [11]:

>25 mmHg TA sistólica (TAS) / >15 mmHg TA diastólica (TAD) respecto a pre-embarazo ó

PAD > 75 mmHg en 2º Trimestre

PAD > 85 mmHg en 3º Trimestre

3.2.- Clasificación de la HTA en el embarazo:

a) HTA de novo o Gestacional: definida como HTA >140/90 mmHg que aparece después de la semana 20 y se acompaña de proteinuria mínima y se normaliza en el postparto [11]. La HTA Gestacional puede ser un estado ¿Pre Eclampsia (PE) ¿like¿. Se ha descrito alta mortalidad perinatal en gestantes con HTA no proteinúrica [12] y tienen una alta frecuencia de trombopenia y disfunción

hepática [13]. En consecuencia, la HTA Gestacional grave, debe ser manejada como la PE y en términos de riesgo cardiovascular puede ser indistinguible de la misma [14].

b) Pre Eclampsia (PE): HTA que aparece después de semana 20 y proteinuria > 3 gr/24 h: En ausencia de proteinuria, la HTA gestacional con algunos de los factores que se muestran en la (Figura 2), puede ser diagnóstica de PE [15].

c) 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 [16] [17] son:

PE: 10.25%

Abruptio Placentae : 0,7-1,5%

Parto prematuro: 12-34%

Retraso crecimiento fetal: 8-16%

d) HTA Posparto: 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.

4.- PRE ECLAMPSIA

La PE es un síndrome definido por HTA después de la semana 20 de gestación y los criterios establecidos en la (Figura 2) [15], que se desarrolla en embarazadas previamente sin HTA ni proteinuria, o como consecuencia de importantes alteraciones de los factores angiogénicos que regulan la formación de la placenta. Es una importante causa de morbi-mortalidad fetal, debido al bajo peso al nacer o prematuridad; y 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 [16]. Es una enfermedad que solo ocurre en la especie humana, y la PE, si no es tratada, puede progresar a Eclampsia.

4.1.- 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¿. Los factores de riesgo son [15] [17]:

a) Dependientes de la madre

Inherentes

Edad < 20 ó 35-40 años

Nuliparidad

Raza negra

Embarazo múltiple

Antecedentes personales o familiares de PE, o enfermedad cardiovascular

Condiciones médicas

Diabetes Mellitus y Obesidad

Enfermedad Renal Crónica

Hipertensión Arterial

Más de 6 años desde el ultimo embarazo

Ac Anti fosfolipídico primario o enfermedades del tejido conectivo

Trombofilia

Desnutrición calórica

Menor ingesta de calcio

Infección por COVID-19

b) Específicos del embarazo

Gestación multiple

Reproduccion asistida

Infección del tracto urinario

Afectaciones congénitas

Mola hidatiforme

Hydrops fetalis

El riesgo de PE como vimos, es multifactorial, pero en los últimos años los factores genéticos o heredabilidad han adquirido mayor importancia. En 2017 McGinnis y cols [18] identificaron y replicaron un locus (rs4769613; $P = 5.4 \times 10^{-11}$) próximo al gen que codifica Fms-like tyrosine kinase 1, implicado en la patología de la PE [18]. Pero al igual que otras enfermedades complejas, la PE es *poligénica* y futuros estudios contribuirán a un mayor conocimiento patogénico.

El papel de los factores de riesgo vascular convencionales, como tabaquismo, uso de anticonceptivos orales y antecedentes de enfermedad vascular familiar, sí son significativos [19]. En nuestra experiencia [20] 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 es $RR = 2,81$; el uso previo de anticonceptivos orales es $RR 2,87$ y el ser hipertensa, el RR es 6,39.

Dos factores importantes desde el punto de vista epidemiológico y patogénico, son la diabetes y la obesidad. La gestación normal condiciona una relativa resistencia a la insulina e hiperinsulinemia para lograr una adecuada nutrición fetal, pero en la PE se asocian hiperinsulinemia y acúmulo de glicógeno placentario, provocando una mayor inactivación de factores angiogénicos y en consecuencia mayor riesgo de PE [21].

Finalmente una reflexión sobre la hiperuricemia (HUR). Múltiples autores correlacionaron la HUR con la severidad de la PE [22], la lesión glomerular [23], la morbimortalidad perinatal y la precocidad de la PE [24]. A pesar de todo ello el valor predictivo de la HUR en la PE es muy discutido. En dos recientes revisiones sistemáticas, una concluye [25] 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 [26]. Todo ello se podría explicar a través del manejo 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 [27] y a un

aumento de la reabsorción en el TPx. La administración de Probenecid [22] 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 [28].

4.2.- Criterios diagnósticos

a) TA > 140/90 mmHg (Figura 2) en dos o tres ocasiones antes de la semana 20 de gestación [11] [29]; o TA > 160/110 mmHg [16] 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 [29].

b) Proteinuria > 300 mg/24 o 0,3g/g proteína/creatinina (Figura 2).

c) Tasa plasmática de factores angiogénicos: ratio sFlt1/PlGF, pero su valor predictivo positivo es del 32% en la semana 28 [30].

d) Índice Pulsatil de la Arteria Uterina (UTPi): El uso diagnóstico 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 [31] concluye que el UTPi 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 [32].

La asociación de varios biomarcadores y el UTPUi, mejora la sensibilidad y especificidad diagnóstica, como se mostrara en la ¿Prevención de la PE¿.

4.3.- Mecanismos patogénicos

El fenómeno patogénico básico de la PE es la disfunción endotelial condicionada por un ¿desequilibrio¿ de factores angiogénicos que producen anomalías de la placentación e isquemia placentaria, y desarrollo de un síndrome maternal y alteraciones de la tolerancia inmunológica en la interfase maternal-placentaria. No es un proceso limitado que se resuelva con el parto, ya que la disfunción endotelial puede persistir y convertirse en un factor de riesgo cardiovascular futuro. Los mecanismos patogénicos son:

a) Placentación anormal

b) Alteración maternal

Veamos detenidamente cada uno de ellos :

a) Placentación anormal

El mecanismo básico es la hipoxia como consecuencia de una disregulación de la angiogénesis y un defecto de implantación de la placenta, definido por factores intrínsecos (anomalía del trofoblasto vellosos) y factores extrínsecos que alteran la decidualización. Los hallazgos histológicos placentarios más comunes en la PE son arterioesclerosis, esclerosis de arterias y arteriolas, depósito de fibrina e infartos, hallazgos producidos por hipoperfusión e isquemia, que además se correlaciona con la severidad de la PE [33].

Vamos a revisar como se desarrolla la placentación en la gestante normal y en la PE (Figura 3).

En el **embarazo normal**, como vemos en la imagen "a" de la (Figura 3) el citotrofoblasto supraregula la expresión de metaloproteinasas promoviendo la transformación de epitelio a endotelio, y este citotrofoblasto *invasor*, en las arterias uterinas *downregulate* receptores epiteliales como endotelina, E-Cadherina y alfa 6-beta 4 integrinas, los cuales son sustituidos por moléculas de adhesión endotelial como: PECAM (platelet-endothelial cell adhesion molecule), VE-Cadherina, VCAM 1 (vascular cell adhesion molecule 1) y alfa4 y alfa-beta3 integrinas. Este proceso está controlado por factores proangiogénicos como la familia VEGF o factor de crecimiento vascular (VEGF A-B-C-D-E), y el factor de crecimiento placentario (PIGF) y los factores antiangiogénicos, representados por sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase) .

VEGF: es el más importante promotor angiogénico y es expresado intensamente por las células citotrofoblasticas en las primeras semanas del embarazo, promueve la proliferación y supervivencia de células endoteliales e induce permeabilidad vascular y produce la síntesis de NO 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. Actúa a través de dos receptores presentes en las células endoteliales: KDR (kinasa-insert domain-receptor) y Flt1 (Fms-like tyrosine kinase1). La expresión del gen Flt1 es regulado por la hipoxia a través del HIF-1 (hipoxia inducible factor-1), que en condiciones normales es rápidamente degradado, y en hipoxia, supraregula el gen Flt-1 produciendo la forma soluble sFlt-1.

Las tasas plasmáticas de VEGF, son similares en la gestante normal o en la futura gestante con PE,

excepto que en esta última, desciende de forma significativa 5 semanas *¿antes¿* del desarrollo de PE [34].

Durante la gestación normal, la placenta secreta altas cantidades de PlGF y sFlt-1, este se une a VEGF y PlGF en la circulación materna y reduce así su bioactividad y la unión a receptores, actúa por tanto *¿modulando¿* la disponibilidad de VEGF y evitando los efectos tóxicos locales derivados de su *¿exceso¿*. Por otra parte, PlGF 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 y 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 [34]. En definitiva, VEGF y PlGF, a través de Flt1, vía NOSe, sintetizan ON y realizan la normal transformación de epitelio a endotelio como vemos en la imagen "a" de la (Figura 3).

En la **PE**, como vemos en la imagen "b" de la (Figura 3) el sFlt-1, factor circulante antiangiogénico, está incrementado en la placenta y en el suero, se adhiere a PlGF y VEGF e inhibe la interacción con sus receptores endoteliales y también la activación de NOSe y/o disminución de la vida media de ON, y se produce *¿stress oxidativo¿* e isquemia placentaria [35]. En la gestación normal, la tasa plasmática permanece estable hasta la semana 33-36 que bruscamente aumenta 145 ng/ml/semana hasta el parto, pero en la PE, comienza a elevarse entre la semana 21 a 24 con un *¿brusco¿* ascenso entre la 29 y 32 semana y alcanza valores muy elevados entre la 11 y 9 semana *¿antes¿* de la aparición de PE [34]. La administración de sFlt-1 a ratas produce HTA, proteinuria y endoteliosis glomerular y se correlaciona con la severidad de la PE [35].

Otros factores son:

¿ Las **Angiopoyetinas** (Ang 1 y Ang 2) están involucradas en la formación de vasos durante la angiogenesis, ambas son ligandos de Tie 2 (Tyrosine kinase receptor), que se expresa preferentemente en el endotelio vascular. La Ang-1 se expresa en el cito-sincitiotrofoblasto, mientras que la Ang-2 se expresa predominantemente en el citotrofoblasto. Se complementan con VEGF y 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 [36].

¿ Las **bajas tasas de O₂** estimulan la expresión de VEGF, se inhibe PlGF y aumenta la expresión de Ang2 favoreciendo la amiloidogénesis y el remodelado vascular. Todo esta situación de hipoxia tiene lugar durante el 1º trimestre y al final del mismo, el O₂ aumenta hasta tres veces.

¿ **Deficiencia de vitamina D:** 25(OH)D₃ y 1,25(OH)₂D₃ son potentes moduladores de la respuesta inmune innata y adquirida, incluyendo la supresión de las NK e inhibición de las CD [37] y además regulan el VEGF [38]. En la PE la tasa de Vitamina D esta disminuida lo que contribuye a la disfunción endotelial, vía SRAA y también al desarrollo de HTA [39]. 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 [40].

b) Alteración maternal

Las anomalías de la placenta en la madre condicionan diferentes problemas, pero lo esencial es la disfunción endotelial e hipertensión arterial.

La **HTA** no está mediada por el sistema SRAA puesto que las tasas de renina y aldosterona estan disminuidas comparadas con la gestación normal [41] y es posible que el mecanismo patogénico este mediado por receptores AT1-AAS [42] y el aumento de las resistencias periféricas, aunque las tasas de AII, Angio (1-7) y sus receptores (AT1) sean normales o bajas [40]. No obstante existen diferentes hallazgos llamativos (Figura 3) imagen "b":

En el plasma de la PE, se detectaron anticuerpos agonistas de AT1 (AT1 AA) [43] [44] y persisten posparto contribuyendo así al incremento del riesgo cardiovascular que se observa en la mujeres que han tenido PE.

La respuesta a AII está aumentada en PE pero no a través de AT1 [45] y posiblemente es a través del receptor B2 Bradikinina-AT1s [46]. Los AT1 forman un heterodímero con el receptor B2-bradiquinina, y este complejo AT1/B2 es resistente a la inactivación por ROS y se convierten en "hiperespondedores" a A II.

La Endotelina 1 (ET1) un potente vasoconstrictor, esta elevada en la PE y de forma

experimental se demostró su participación en la PE con sFlt1 y AT1-AAS [47].

La elevada tasa de Endoglina, coreceptor de TGF β 1 y TGF β 3, es una potente proteína antiangiogénica, que actúa secuestrando PIGF y VEGF [48].

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

Los **AT1 AA** son autoanticuerpos capaces de activar el receptor AT1 de angiotensina II del trofoblasto humano [43] 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, y 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 [49]. Existen evidencias [34] [50] de que la disfunción endotelial en la PE se asocia con un incremento de sFlt-1 y que el regulador *in vivo* es AII. En ratas, tras la infusión de AII los niveles de sFlt-1 aumentan más en las preñadas que en los controles, pero 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 [51] y se correlaciona con la severidad de la PE [52].

En la (Figura 4) se muestra un resumen de esta asociación de diferentes factores. En el lado maternal, comparada con la situación de vasodilatación 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). A continuación una breve descripción de sus funciones:

Endotelina 1 (End1) es un potente vasoconstrictor, secretado por el endotelio en respuesta a Angiotensina II y bloqueo de VEGF [53]. Se observó que en cultivo de células endoteliales con plasma de pacientes con PE, aumentaba en comparación con embarazadas normales [51].

Tromboxano A2 (TXA2) es 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 [54].

Prostaglandina I2 (PGI2) es un 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* está muy disminuida [55].

La integración de esta hipótesis se muestra en la (Figura 4) [45] [56] y (Figura 5) [57]. En el lado materno (Figura 4) derecha, el VEGF- Flt1 induce la liberación de Oxido Nítrico (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 sintasa endotelial de óxido nítrico (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-) un potente agente citotóxico. La explicación puede ser que la producción de ON condicione la producción de anión superóxido (O₂⁻) que está regulado por L-Arginina, que a su vez, está disminuida en la placenta de PE, posiblemente por mayor expresión de Arginasa II, sobrerregulada en la PE por la testosterona [58]. En consecuencia se produce mayor síntesis de Radicales Libres de Oxígeno (ROS). A nivel experimental, la administración de un inhibidor de L-Arginina a ratas embarazadas condiciona el desarrollo de una situación de PE [58]. Esta situación de déficit de L-Arginina/ON produce una alteración de la decidualización, y consecuentemente, deficiencias en de implantación, hipoperfusión e isquemia placentaria, que es el mecanismo patogénico básico de la PE.

La **hipoxia**, produce la expresión del factor HIF1, el cual a su vez supraregula la expresión de TGF- β 3 un potente inhibidor de la diferenciación trofoblástica [59] que condiciona anormal invasión trofoblástica (Figura 4). Otro factor, también muy importante en el desarrollo de la hipoxia

placentaria, es catechol-O-methyltransferasa (COMT). Su papel patogénico en la PE no es bien conocido, pero su función es convertir el 17-hidroxiestradiol en 2-metoxiestradiol (2-ME) un inhibidor de HIF-1 α . Es posible que las bajas concentraciones y baja actividad demostrada en la placentas humanas preeclámpticas, pueda ser consecuencia de alteraciones genéticas asociadas a diferentes polimorfismos [60].

Como ya se mencionó con anterioridad, otro factor patogénico importante en el desarrollo de PE, es la alteración de la α tolerancia inmunológica β en la interfase materno-placentaria. Entre los factores mas conocidos destacan:

α Activacion de las células natural killer de la decidua (dNK) que tienen un papel relevante en el remodelado de las arteria espirales [61].

α El trofoblasto fetal expresa moléculas HLA-C que interactúan con receptores KIRs (Killer cell immunoglobulin-like receptors) maternos y en PE ciertos grupos de HLA-C y ciertos haplotipos de KIRs son mas frecuentemente expresados en PE que en el embarazo normal, por lo que para una placentación normal se requiere un alto reconocimiento de KIRs maternal de HLA-C paternal [62].

α La placentación normal tiene un perfil característico de células T y sus respectivas citokinas antiinflamatorias (IL-10) y supresión de las proinflamatorias. En PE existe un desbalance con mayor predominio de células T Helper 1 asociadas a mayor producción de IFN y TNF [63].

α La activación del complemento también fue implicado en la patogenia de la PE esencialmente C5a. Esto puede ayudar a explicar el desarrollo de cuadros clínicos graves como Síndrome de HELLP, o MAT (microangiopatía trombótica) o HUSa (Hemolytic Uremic Syndrome) [64].

En conclusión: Factores genéticos, inmunológicos o factores de riesgo preexistentes, producen la hipoxia placentaria, α stress oxidativo β y disfunción endotelial e hipertensión, y las alteraciones en cerebro, hígado y riñón (Figura 5). A nivel renal existe evidencia de necrosis fibrinoide, proliferación de neointima y depósitos de macrófagos y arterioesclerosis (expresión de NF κ B, ROS y Flt-1) [65].

4.4 Nefropatía de la Pre Eclampsia

Es ampliamente considerada como un claro ejemplo de α enfermedad endotelial β o α endoteliosis β entendido como la α hinchazón β de las células endoteliales por la expansión citoplasmática, proliferación de células mesangiales sin engrosamiento de la membrana basal, y depósito de Fibrinógeno (Figura 6). La α endoteliosis β expresa exclusivamente una lesión celular endotelial y la

activación de la coagulación intravascular pero no existe evidencia de lesión inmunológica [66].

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 [67]. La pérdida de Nefrina podría ser debida a una mayor tasa de Endotelina y al descenso de VEGF [68] [69] por un incremento de sFlt-1 circulante (Figura 4); y como consecuencia de la DE, se libera Endotelina 1 que produce la lesión podocitaria [69].

En la PE, 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 [70], es autolimitada [71], pero puede persistir proteinuria hasta los 30 meses postparto [72]. 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 [70].

5.- TRATAMIENTO DE LA PRE ECLAMPSIA 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 morbimortalidad 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 .

5.1.- Indicación de tratamiento antihipertensivo

La mayor indicación de terapia antihipertensiva en la PE es la prevención del accidente vascular cerebral, la insuficiencia cardiaca e isquemia miocárdica ya que la disminución de la TA no modifica la PE, puesto que ésta, como ya se comentó con anterioridad, es consecuencia de la disfunción placentaria. Se aconseja iniciar tratamiento antihipertensivo en mujeres pre eclámpticas 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 [73] 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, así por cada descenso de 10 mmHg de la TA Media, se asocia con una disminución de 176 gr de peso al nacer [74].

No existe, por tanto, un consenso para iniciar el tratamiento antihipertensivo, pero la mayoría de los autores coinciden en que el tratamiento puede ser iniciado en mujeres con PE con síntomas atribuibles a la HTA, tal como cefalea, alteraciones visuales, 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 (Figura 7) en las otras situaciones hipertensivas de la mujer embarazada es:

a) HTA Gestacional: Las indicaciones son las mismas que para la mujer con PE.

b) 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 [73] aunque sí puede descender la incidencia de HTA severa [73]. 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 Mellitus, historia previa de ictus, mayores de 40 años o con lesión en órganos diana (retinopatía, disfunción ventricular, etc.) se debe mantener el tratamiento antihipertensivo y el objetivo terapéutico es 130-150/80-90 mmHg.

c) HTA Postparto: La HTA asociada a PE usualmente desaparece entre las semanas 3 y 12 postparto, pero en algunos casos puede persistir hasta los 6 meses. En estos casos el tratamiento sigue las indicaciones generales de la mujer hipertensa no embarazada. Los antihipertensivos se muestran en la (Figura 8), y 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 existe edema agudo de pulmón)

Sulfato de magnesio: el 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, Diazepan u otras benzodiazepinas (Midazolan, lorazepan, Fenobarbital) pueden ser utilizadas como anticonvulsivantes. No se deben usar conjuntamente con Antagonistas del Calcio.

Nuevas estrategias terapéuticas

Se están ensayando diferentes estrategias terapéuticas, como los ligandos de sFlt1 con VEGF recombinante en ratas que sobre expresan sFlt1 . Su administración disminuye la TA, la nefropatía y no se produce afectación fetal [75], y similares resultados se encontraron con PlGF recombinante [76].

Otro ensayo se realizó con Sildenafil (inhibidor de la 5 fosfodiesterasa) y en diferentes modelos animales, se redujo la TA y aumentó el peso fetal, pero el estudio STRIDER [77] realizado en mujeres con insuficiencia placentaria y retraso de crecimiento del feto, se cerró por desarrollo de lesión pulmonar y muerte fetal. Se realizaron también estudios con Metformina, la cual reduce los factores antiangiogénicos, pero no hay estudios clínicos en prevención de PE [78]. Los ensayos realizados con inhibidores de bombas de protones (PIPs), cuyo mecanismo es bloquear la producción de sFlt1, se demostró este efecto en cultivo celular, pero no in vivo [79].

El uso de Apheresis LDL para remover sFlt1, redujo sFlt1, también la proteinuria, se controló mejor la TA y permitió prolongar la gestación . Tanto las gestantes como los recién nacidos no tuvieron efectos adversos, aunque al no ser una adsorción selectiva, otros factores plasmáticos pueden ser removidos entre ellos el fibrinógeno [80].

6.- PREVENCIÓN DE LA PRE ECLAMPSIA

El primer objetivo del tratamiento de la PE es su diagnóstico precoz. 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 para ello se han utilizado diferentes indicadores como:

sFlt1 5 a 6 semanas antes de PE, índice sFlt1/PIG o PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A, metaloproteinasa secretada por sincitiotrofoblasto y disminuida en PE), Polimorfismo GEN VEGF + 405. Polimorfismos de AII, NOS, MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa) ó IL 6,10, TNF, ADMA (dimetilarginina asimétrica) ¿pero ninguno de ellos aislado tiene la sensibilidad y especificidad necesarias para su uso en la clínica diaria [81], aunque la combinación de varios de ellos y la UTPi [15] [82], puede elevar el índice de detección hasta el 74,8% [82] (Figura 9). Por todo ello, un objetivo importante es conseguir un método diagnóstico rápido, fiable, de fácil aplicación clínica y se planteó utilizar la TA como un valor predictivo. Clásicamente se consideraba que la TA en etapas precoces del embarazo podría servir de detección de PE, y la mayor aproximación era cuando la PAM superaba 90 mmHg, pero en esta situación, solo un tercio de las embarazadas desarrollaban PE [19]. 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 los primeros estudios tampoco fueron concluyentes porque 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 [83], y esto condicionó deficiencias para el diagnóstico de HTA en la gestación.

Por tanto, el primer paso era definir el patrón de TA en la embarazada normal, y en la gestante con PE y con HTA .

En la **gestante normal**, el perfil de TA, es descenso de TAS/TAD hasta la 20 semana, seguido de un incremento de la misma hasta el parto. La ¿variabilidad predecible¿ de la TA a lo largo del embarazo en la gestante normotensa, es un incremento de un 7% en TAS y 9% para TAD [84].

El patrón de TA en mujeres con PE o HTA es diferente, pero 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 [84]. Las diferencias de TA entre embarazada normotensa y embarazada

complicada (PE o HTA gestacional) son detectadas desde el primer trimestre [84] con diferencias significativas en el MESOR circadiano de TAS : 12 mmHg y 7 mmHg en TAD .

Un nuevo concepto, derivado de la MAPA es Índice Hiperbárico (IHB) [85] (Figura 10) definido como área de exceso de presión arterial por encima del límite superior del intervalo de tolerancia \bar{c} , como veremos, es un concepto clave en la prevención primaria de la PE.

Con estos patrones de TA en la gestante normal, como en la hipertensa o la que desarrolla PE, ya se puede utilizar la MAPA como predictor de PE. En un amplio estudio realizado en 92 mujeres con embarazo no complicado y en 60 embarazadas que desarrollaron HTA o PE, Ayala y cols [84] demostraron que el IHB >12 y antes de la semana 12 de gestación tiene un valor predictivo positivo al 96% en todos los trimestres, y la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico precoz de PE es del 99%. En nuestra experiencia [86] y utilizando el IHB como método diagnóstico precoz de riesgo hipertensivo en las gestantes de alto riesgo, la incidencia de PE se redujo un 96% .

6.1.- Prevención Primaria de la PE

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 y no homogéneos, en unos casos, por el uso de dosis bajas y no haber regulado el momento de administración [87] [88], y en otras observaciones, se comparó con otros agentes antiplaquetarios y 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 tampoco, 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, se observó que el efecto preventivo fue mayor a dosis más altas (100 a 150 mg / 24h) en comparación con dosis más bajas (50 a 80 mg / 24 h) [89] [90].

2º.- Se debe comenzar la administración de AAS, antes de la semana 16 [89]. Se justifica porque las mujeres que desarrollan complicaciones hipertensivas del embarazo, se caracterizan por una TA estable hasta la mitad de la gestación y un aumento continuo y lineal de la presión arterial en la segunda mitad del embarazo [91], y las diferencias al final del primer trimestre entre los embarazos normales y las que desarrollan PE, son muy significativas, llegando a 13 mm Hg de diferencia en la PAS.

3º.- El momento de administración de AAS también es relevante. Los resultados de estudios doble ciego, aleatorizados, controlados [9] [93], 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 [94], ya demostró que la inhibición de la síntesis de Tromboxano A2 por AAS era dosis dependiente y cuando se administrada por la noche [89].

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 16, hasta la semana 36 y de administración nocturna.

7.- 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 [95]. 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 un 30% en el postparto [96].

La mortalidad maternal 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 postparto tiene más alta incidencia de edema pulmonar e insuficiencia renal.

7.1.- 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, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia.

7.2.- Criterios diagnósticos

Existen dos tipos de clasificación del Síndrome de HELLP [95]

Tennessee Classification System

Plaquetas $\leq 100.10^9 /L$

AST ≥ 70 IU/L

LDH ≥ 600 UI/L

Misissippi classification, basada esencialmente en el conteo de plaquetas

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

AST o ALT ≥ 70 UI/L

LDH ≥ 600 IU/L

Tipo 2: Plaquetas $= 50.10^9 /L$

AST o ALT ≥ 70 UI/L

LDH ≥ 600 IU/L

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

AST o ALT ≥ 40 UI/L

LDH ≥ 600 IU/L

Para algunos autores es necesaria la presencia de datos clínicos de PE severa [97] mientras que para otros, puede ser incompleto [98]. El diagnóstico diferencial se muestra en la (Figura 11) [95].

7.3.- Complicaciones del Síndrome de HELLP

El síndrome de HELLP puede presentar severas complicaciones maternas y fetales que se muestran en la (Figura 12) [95].

En el síndrome de Microangiopatía Trombótica el cual engloba: AFLP (Acute Fatty Liver Pregnancy), PE, HUS (hemolytic uremic syndrome), S de HELLP y PTT (Purpura thrombotic thrombocytopenica), APS (antiphospholipidic syndrome) el fracaso renal agudo (FRA) es la complicación más frecuente y su substrato morfológico más habitual es la necrosis tubular aguda [99]. Habitualmente surge en el seno del resto de las complicaciones severas, y es necesario el tratamiento mediante diálisis [100]. En la (Figura 13) se muestran las características bioquímicas diferenciales de los cinco cuadros clínicos. [101]:

7.4.- Mantenimiento de la mujer con síndrome de HELLP

El algoritmo del tratamiento de la mujer con síndrome de Hellp se ilustra en la (Figura 14) [95] [102].

7.4.1.-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, por ejemplo:

a) 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.

b) Gestación entre 24 y 34 semanas. Estabilización de la gestante y después de 48 horas reevaluación de la situación y valorar interrumpir la gestación.

c) Gestación < de 34 semanas pero con un estado clínico favorable y anomalías humorales iniciales. Se aconseja ¿actitud expectante¿ y ¿completar¿ las 34 semanas, utilizando los tratamientos disponibles, como:

Antihipertensivos

Esteroides

Plasma fresco vs Plasmaféresis

Anticonvulsivantes

Antiagregantes plaquetarios

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

7.4.2.- Opciones terapéuticas en el Síndrome de HELLP

Las opciones terapéuticas, en el Síndrome de HELLP se muestran en el (Figura 14).

a) Esteroides. El uso de esteroides induce maduración pulmonar fetal [103], pero no existe una clara evidencia de beneficio en la mujer con Síndrome de HELLP. Actualmente no existen datos concluyentes que indiquen que el uso de Dexametasona (10 mg/iv/12h) se asocie a una mejoría evidente de las alteraciones bioquímicas [104]; sin embargo en aquellos casos con severa trombopenia (< 50000 plaquetas), la dexametasona propició una recuperación más rápida de la misma [105]. 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 [106].

b) Plasma fresco vs. plasmaféresis. Aunque controvertido, en situación de hemólisis, trombopenia e hipoproteinemia, el uso de plasmaféresis con plasma fresco y albumina, es eficaz [107].

c) 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. En La mayoría de los pacientes en los que se ha practicado han presentado una evolución satisfactoria [108]. En el AFLP, la indicación principal es la

interrupción del embarazo y de forma excepcional puede ser necesario un trasplante Hepático.

En el HUS, 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 [109] y no esta contraindicado su uso en la paciente gestante [110]. En APS, se recomienda ver capitulo de Gestación y enfermedades sistémicas.

7.5.- Morbilidad-Mortalidad maternal y perinatal

La mortalidad maternal es aproximadamente del 1,1% [111]. 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, es el 8% [112]; la ruptura hepática eleva la mortalidad perinatal hasta el 80%.

La trombocitopenia aparece entre el 15% y 30% de los casos y es especialmente complicada por la aparición de hemorragia intraventricular [105]. El futuro de los nacidos de madres con Síndrome de HELLP es controvertido, aunque es posible que muchas de la diferencias existentes en los distintos estudios sean más dependientes de los cuidados postparto que derivados del propio síndrome de HELLP, es posible, que los neonatos tengan un futuro normal [95].

8.- EMBARAZO COMO FACTOR DE RIESGO VASCULAR

En una revisión sistemática de Bellamy y cols [113] que incluye 3.488.160 mujeres, de las cuales 198.252 sufrieron PE y 29.495 diferentes eventos cardiovasculares, encuentran que el riesgo relativo para HTA era 3,70 después de 14 años del parto; de cardiopatía isquémica 2,16 a los 11,7 años, de ictus 1,81 a los 7 años; para la mortalidad general el riesgo relativo era de 1,49 a los 14,5 años, y no había mayor riesgo relativo de cáncer.

En otra amplia revisión, Garovic y cols [114] 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 mayor riesgo futuro de enfermedad cardiovascular.

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 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 [115] 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 maternal lo que la predispone en un futuro a desarrollar enfermedad arterioesclerótica, y es posible que sea extrapolable al feto.

Matsuyama y cols [51] en 30 pacientes con PE valoraron la relación de los factores inductores de la PE como sEndo, VEGF, PlGF; sFlt1, y su relación con Leptina, adiponectina y resistencia a Insulina. Evidentemente las tasas de sEndo son significativamente más elevadas que en el grupo control ($60,9 \pm 28,8$ ng/ml vs $11,2 \pm 4$ ng/ml) y existe una correlación significativa entre sEndo y factores determinantes de la angiogénesis como así mismo con Leptina, Adiponectina y HOMA.

9.- EMBARAZO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

En la actualidad, la mayor prevalencia de ERC, juntamente con el mayor retraso de la maternidad y los avances tecnológicos hacen que cada día sea mayor la posibilidad de gestación en el seno de la ERC, por tanto, es necesario establecer algunas condiciones para el desarrollo y seguimiento del embarazo, como son los cuidados ¿antenatales¿ o la ¿optimización preembarazo¿.

Los datos bibliográficos son amplios y contradictorios, pero en base al grado de función renal, se puede establecer el riesgo de embarazo y progresión de la ¿disfunción renal¿ [116].

En la gestante, como ya se comentó con anterioridad, no es aconsejable la utilización de formulas de eGFR ya que infraestiman la función renal [3], y es más útil usar la creatinina plasmática (Cre). Una clasificación de la función renal en la gestante, sería: ERC mínima (Cre 2,0 mg/dl). Veamos las

circunstancias clínicas de cada estadio :

1º.- ERC E1-2. Se define como Cre 70 ml/min ó E 1-2 e incluye diferentes grados de proteinuria. Sobre las complicaciones del embarazo, los datos son contradictorios. En el estudio italiano [117] de forma significativa se describe mayor tasa de parto prematuro, aunque estos datos no fueron confirmados en el HUNT II [118]. La gestación en estos estadios con moderada insuficiencia renal y TA controlada, tendrá un embarazo ¿normal¿ con muy bajo riesgo de progresión de la ERC [116].

2º.- ERC moderada (E 2-3) y severa (E3-4). Los datos son escasos pero se puede asegurar que solo las mujeres con eGFR 1gr/24 h tiene riesgo significativo de progresión de la insuficiencia renal [116].

Las incidencias durante la gestación, en este grupo de pacientes, tienen mayor tasa de cesárea (70%), parto prematuro (89%) antes de la semana 37 y 25% antes de la 34 semana, y mayor riesgo neonatal (70%) [117].

3º ERC E5. En este estadio de ERC, es muy raro un embarazo, aunque en pacientes en Hemodiálisis se documentó una frecuencia entre menos del 1% a 7% [119] y en diálisis peritoneal todavía es mas infrecuente .Pero las nuevas técnicas de diálisis han posibilitado una mayor incidencia de gestación. En el Registro Australiano y de Nueva Zelanda de Diálisis y Trasplante (ANZDATA) se registró un aumento de la incidencia que varió de 0 en 1976 a 3,3 /1000 personas/años en 1996 a 2008 [120] y en el registro canadiense [121] la tasa de embarazo aumentó de 15% a 20% en pacientes en terapia dialítica nocturna, posiblemente por ¿normalización¿ del eje hipotálamo-hipofisario.

La evolución del embarazo es dependiente del esquema dialítico y la supervivencia del feto es < 48% en mujeres con tiempo en hemodiálisis < 20 horas/semana y 75% en aquellas cuyo tiempo en hemodiálisis es entre 21 y 36 horas/semana [121]. La tasa de PE es un 18% y en el 44% de las gestaciones, el feto tiene un peso < 2.500 g y el 6% es menor de 1.500 g [121].

Por tanto, el esquema dialítico más adecuado, seria la hemodiálisis nocturna [117]: 5-7 noches x 7-8 horas/sesión; Qb: 300 a 400 ml/min y Qd: 500 a 750 ml/min.

10.- EMBARAZO Y TRASPLANTE RENAL (TX)

En el postrasplante el eje hipotálamo-hipofisario se recupera rápidamente. Algunos autores [122]

documentan que durante el primer año postrasplante, las complicaciones obstétricas y del injerto son similares a las de las embarazadas con trasplante renal de más larga evolución, por el contrario, para otros, el riesgo es mayor [123]. Las complicaciones más frecuentes son:

Perdida fetal 45% [123]

La PE se desarrolla en un tercio de las mujeres con TX renal [124]

Mayor tasa de diabetes gestacional [125] e infecciones del tracto urinario [125]

Las infecciones por Polyomavirus puede ser transmitido verticalmente [126]

A pesar de todo ello, es aconsejable retrasar el embarazo al menos 1 año desde el Tx y que se cumplan los criterios siguientes : Ningún dato de rechazo en ese año, función renal estable, y mínima proteinuria [127]. El rechazo durante la gestación es raro (< 4,2%) [125].

Los inmunosupresores utilizados y el riesgo fetal se muestran en la (Figura 15) [126]. Durante el Tx, los anticonceptivos no están contraindicados, como tampoco la lactancia, pero no están definidos con claridad los niveles de los agentes inmunosupresores en la leche materna [124], y el Ganciclovir no se puede utilizar por sus efectos teratogénos [128]. Ante la posibilidad de embarazo en ERC o Tx, es conveniente optimizar estrategias para el buen desarrollo. En la (Figura 16) se muestran los cuidados pregestación y en la (Figura 17) los cuidados antenatales de la mujer con ERC [116].

11.- EMBARAZO Y DIABETES MELLITUS

Las mujeres con nefropatía diabética y embarazo tienen un peor curso clínico y los riesgos son [129]:

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 igual que en embarazada no diabética.

12.- EMBARAZO Y ENFERMEDADES SISTEMICAS

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

12.1.- Lupus Eritematoso Sistémico

Véase [Lupus Eritematoso sistémico](#)

Es un embarazo de ALTO RIESGO [130] y las siguientes características condicionan alta mortalidad materno-fetal [131]:

Hipertensión pulmonar severa (> 50 mmHg)

Enfermedad pulmonar restrictiva

Insuficiencia cardiaca

Enfermedad Renal Crónica (Cre > 2 mg/dl)

Neuropatía Lúpica activa

Historia de PE o Síndrome de HELLP

Accidente vascular cerebral 6 meses antes del embarazo

Tasa elevada de Anticuerpos Antifosfolípidicos (AFL) especialmente Anticardiolipina (aCl) IgG

La reactivación de LED durante el embarazo, parece ligada a un desbalance entre Linfos Th1/Th2 [132] y la incidencia 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 aparecer hasta en el 60% de las gestantes [131]. La mayoría son exacerbaciones leves, solamente un 20 % son graves y usualmente son más frecuentes al final del embarazo y en el puerperio. El diagnostico diferencial puede plantear alguna duda con la PE, pero la coexistencia de Anti-DNA elevado, hipocomplementemia, sedimento activo y acido 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, empeora en el

50-60% de los casos [133] y con mayor probabilidad en las Nefropatías Tipo III é IV [134].

El tratamiento del LED en la gestante, debe ser el mismo que fuera del embarazo (Figura 18) y una consideración especial, es que al recién nacido de madre tratada con altas dosis de glucocorticoides, se deberá controlar porque puede desarrollar insuficiencia suprarrenal.

Las complicaciones fetales más relevantes son: La tasa de aborto espontáneo es del 20% y la prematuridad oscila entre el 20-50% (rotura prematura de membranas, oligohidroamnios, PE, o síndrome de HELLP) y son consecuencia de la enfermedad renal y/o la coexistencia de anticuerpos antifosfolípidicos (AFL). En aquellas embarazadas portadoras de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, la aparición de LES neonatal o bloqueo auriculoventricular es más frecuente [135]. Aunque estas complicaciones fetales son muy infrecuentes (menos del 2%) se recomienda evaluar el ritmo fetal para el diagnóstico precoz del bloqueo AV y si existe, se recomienda el tratamiento con betametasona (atravesando la barrera placentaria) o implantar un marcapaso fetal si fuera preciso [131] [135].

12.2.-Situaciones especiales en mujeres con criterios de síndrome antifosfolípido (APS)

- a) Mujeres con trombosis previas: Mujeres con criterio diagnóstico de APS e historia previa de trombosis arterial o venosa: se aconseja tratamiento con HBPM (heparina de bajo PM) y continuar en postparto.
- b) Mujeres con pérdida fetal tardía: Mujeres con pérdida fetal después de 10 semanas de gestación, se aconseja la administración conjunta de AAS y HBPM.
- c) 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 [136].
- d) 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.
- e) En mujeres con Anticuerpos Anticardiolipina o Anticoagulante Lúpico positivo pero sin APS. El 50% de estas pacientes desarrollan la gestación sin incidencias y sin medicación específica [137].

f) 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.

h) En 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 [138].

i) 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 trombóticos. 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%) [139].

Hidroxicloroquina: No hay datos de superioridad frente al no tratamiento.

12.3.- 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 [140].

12.4.- Esclerosis sistémica.

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

12.5.- Enfermedad de Behcet.

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

12.6.- Vasculitis y Miopatías.

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

13.- EMBARAZO Y COVID-19

El coronavirus (CoV) es un virus ARN betacoronavirus, de la familia de Coronaviridae que causa desde el resfriado común hasta formas más severas de enfermedad como la Severe Acute Respiratory Syndrome (SRAS) cuya tasa de letalidad es aproximadamente del 10,5% y el Middle East Respiratory Syndrome (MERS) con una letalidad de 34,4%. Hacia finales del año 2019, se identificó una nueva mutación de CoV (etiquetada como SARS-COV-2) en Hubei (China) como causante de una enfermedad respiratoria grave, llamada COVID-19.

La enfermedad tiene esencialmente tres fases. La primera, es la infección temprana (desde el 1 al 8 días) es un período de incubación con síntomas leves e inespecíficos, es la fase de multiplicación del SARS.Cov-2 y se une a su receptor (ECA2) localizado esencialmente en las células alveolares tipo II y epitelio intestinal. En la segunda fase o inflamatoria (7 a 11 días) se desarrolla una neumonía viral con tos, fiebre e hipoxia y finalmente un pequeño porcentaje de pacientes evolucionan a la fase más grave de la enfermedad, que se caracteriza por el desarrollo de un síndrome de inflamación sistémica extrapulmonar (SIRS). Son población de alto riesgo, los pacientes con comorbilidad asociada (cardiovascular, inmunodeprimidos) y los mayores de 65 años. La mujer gestante, no es una persona inmunodeprimida en el concepto clásico, pero es bien sabido que las adaptaciones fisiológicas de la madre al embarazo predisponen a las mujeres embarazadas a una mayor susceptibilidad a patógenos intracelulares, especialmente virus, bacterias y parásitos, lo cual se traduce en una mayor morbilidad materna y fetal .

En una reciente revisión sistemática [141] que incluyen a 79 mujeres de las cuales 41 (51,9%) estaban infectadas por COVID- 19, 12 (15,2%) por MERS y 26 (32,9%) por SARS. Los síntomas más comunes fueron fiebre (82,6%), tos (57,1%) y disnea el 27,0%. Las incidencias obstétricas en todas las infecciones por CoV, fueron: aborto espontáneo en el 32,1%, parto prematuro (< 37 semana) el 24,3%, rotura de membranas 20,7%, PE el 16,2%, retraso de crecimiento fetal el 11,7% y el 84% fueron partos por cesárea y la tasa de muerte perinatal fue el 11,1%. En las gestantes afectas de COVID-19, la complicación obstétrica más frecuente fue el parto prematuro (< 37 semanas) en el 41% de los casos y la tasa de muerte perinatal fue el 7%, y en ninguno de los 41 recién nacidos se demostró la transmisión vertical del virus.

El diagnóstico de infección y clasificación clínica, sigue las normas generales [142] pero es preciso

hacer algunas consideraciones especiales en la mujer embarazada :

1º.- Cada gestante debe ser considerada de alto riesgo por la mayor susceptibilidad debido a una respuesta inmune alterada, especialmente en segundo trimestre. Todas las mujeres embarazadas y para prevenir infecciones, deben tener amplias medidas preventivas como higiene de manos, desinfección de superficies con etanol 60% y adherirse estrictamente a las medidas de distanciamiento social.

2º.- Con la evidencia actual disponible, las mujeres embarazadas parecen tener un curso similar de la enfermedad, a la población general. Sin embargo, brotes anteriores con virus respiratorios similares (SARS, MERS) han demostrado que esta población, era más vulnerable en el segundo y tercer trimestre. Por lo tanto, hasta que se disponga de más datos, las embarazadas con edad gestacional mayor de 24 semanas, deben estar estrictamente protegidas contra la infección.

3º.- El parto prematuro, la rotura prematura de membranas (PPROM) y el sufrimiento fetal intrauterino son las posibles complicaciones de la infección materna por COVID-19, posiblemente causadas por hipoxemia materna. Las tasas de cesáreas son mucho más altas que en la población gestante general, y por causas todavía no conocida.

4º.- El retraso del crecimiento intrauterino podría ser una posible complicación a largo plazo en pacientes que se recuperan de la infección por COVID-19. Por lo tanto, es necesario el seguimiento del crecimiento fetal en pacientes embarazadas infectadas con COVID-19, con evaluaciones periódicas en las semanas 24-28-32-36.

5º.- El momento del parto depende de las condiciones de la gestante, la edad gestacional y las condiciones fetales. La transmisión vertical a través del canal de parto es poco probable, pero los datos son escasos. Por lo tanto, si la condición materna lo permite y se puede garantizar una buena vigilancia fetal, se prefiere el parto vaginal.

6º.- El diagnóstico al igual que en la población general. Serán los métodos bioquímicos y test serológicos. La tasa de detección positiva aumentó significativamente (98,6%) al combinar el ensayo ELISA IgM con PCR, en comparación con una sola prueba PCR (51,9%).

No existe contraindicación para la realización de estudios radiológicos. La dosis de radiación para el feto en una Rx de torax es 0,0005-0,01 mGy y la de un TAC pulmonar o angiotac es 0,01-0,66 mGy. Los efectos secundarios graves fetales por irradiación, son con dosis > 610 mGy [142].

7º.- Hasta ahora, la transmisión vertical intrauterina no se ha demostrado con COVID-19, al menos cuando la infección ocurre entre las 25 y las 39 semanas de embarazo. Las complicaciones del primer trimestre y los datos sobre teratología aún no están documentados, pero basándose en el supuesto de que las células en la interfaz fetal-materna son menos susceptibles a la infección por COVID-19, se estima que el riesgo de complicaciones en el primer trimestre es bajo, Por lo tanto, se recomienda que a las embarazadas que se les informe sobre los riesgos bajos o inexistentes de infección intrauterina por el virus COVID-19.

8.- La transmisión postnatal de los padres o cuidadores al neonato es posible, por lo tanto, se recomiendan medidas estrictas de higiene, incluidas máscaras, higiene de manos y distanciamiento social (en la medida de lo posible).

9º.- La transmisión vertical a través de la leche materna parece poco probable pero los recién nacidos podrían ser más vulnerables a desarrollar complicaciones (graves) de COVID-19 teniendo en cuenta su sistema inmune inmaduro y se han propuesto dos alternativas:

¿ las ventajas de la vinculación madre-hijo y la lactancia materna (con medidas preventivas como el uso de una máscara quirúrgica, la higiene de manos y la desinfección de los pezones antes de amamantar) superan el posible riesgo de infección neonatal (con los datos limitados actuales que sugieren un curso de la enfermedad bastante leve en neonatos).

¿ El recién nacido se aísla en una sala de neonatología durante 10-14 días para vigilancia, y permanecer separado de su madre hasta que la enfermedad clínica remita y se levanten las medidas de precaución. Dado que la transmisión a través de la leche materna parece poco probable, se puede extraer leche materna y alimentar con biberón .Es una alternativa basada en las experiencias adquiridas en las epidemias de SARS y MERS. .

Dependiendo de la disponibilidad de evidencia adicional, los riesgos y beneficios de ambos enfoques deben ofrecerse y explicarse a los padres para una decisión conjunta.

10º.- Hospitalización: los criterios para la hospitalización de la mujer embarazada se basan en Modified Early Obstetric Warning Score (MEOWS) (Figura 19).

a) No hospitalización

¿ Gestantes con moderada enfermedad y sin comorbilidades (Figura 20) esencialmente con

ausencia de disnea y signos vitales estables, puede ser seguida en domicilio y la indicación de ingreso sería través de los criterios MEOWS ([Figura 19](#))

b) Hospitalización en Obstetricia

La indicación sería en gestantes con moderada enfermedad o moderada enfermedad con comorbilidades ([Figura 20](#)):

¿ Neumonía aguda ¿ adquirida en la comunidad¿ con necesidad de oxigenoterapia.

¿ Desaturación ≥ 21 respiraciones /min o evidencia clara de disnea.

¿ Signos de infección respiratoria con comorbilidades ([Figura 20](#)).

c) Hospitalización en UCI

La indicación sería enfermedad severa con $FR > 30$ /min, $P_{O_2}/F_{iO_2} < 300$ mmHg o enfermedad crítica : shock séptico, refractaria hipoxemia ¿

11.-Tratamiento: Como todavía no se ha establecido un tratamiento para COVID-19, todos los ensayos farmacológicos deben considerarse experimentales, y esto debe explicarse a los pacientes y a su pareja.

¿ Los corticosteroides solo tienen un lugar en la prevención de la hipoplasia pulmonar neonatal, la enterocolitis necrótica y la hemorragia interventricular debido a la prematuridad.

¿ Los antipalúdicos (hidroxi-cloroquina) tiene un perfil de seguridad razonable en el embarazo, pero se deben tomar precauciones generales. Las dosis son :

¿ cloroquina 600 mg en el momento del diagnóstico y 300 mg/12 h 1º día y seguido de 300mg hasta el día 5, o fosfato de cloroquina 1000 mg al diagnóstico y 500 mg 12 h, el 1º día, seguido de 300 mg dos veces al día hasta el día 5.

¿ Hydroxychloroquine 400 mg en el momento del diagnóstico, y 400 mg c/12 h el 1º día y seguido de 200 mg cada/12 h hasta el día 5.

Los posibles efectos adversos de los antipalúdicos, son la prolongación del QT o la aparición de cataratas. La interacción con otras drogas se pueden ver en la siguiente URL:

<http://www.covid19-druginteractions.org> [143].

¿ Los antirretrovirales no tienen indicación terapéutica en el embarazo a menos que no existan otras opciones de tratamiento para la vida materna . La dosis de lopinavir/ritonavir 400/100 mg (200/50 mg) /12 h durante 14 días)..No hay datos bibliográficos sobre el uso de Remdesivir y Tocilizumab en la gestante con COVID-19.

En la Guía ISIDOG [\[142\]](#) aporta una amplia documentación sobre la organización, cuidados y medicación que se puede utilizar en el parto de la gestante con COVID-19.

Figura 1: Anatomía de la Placenta

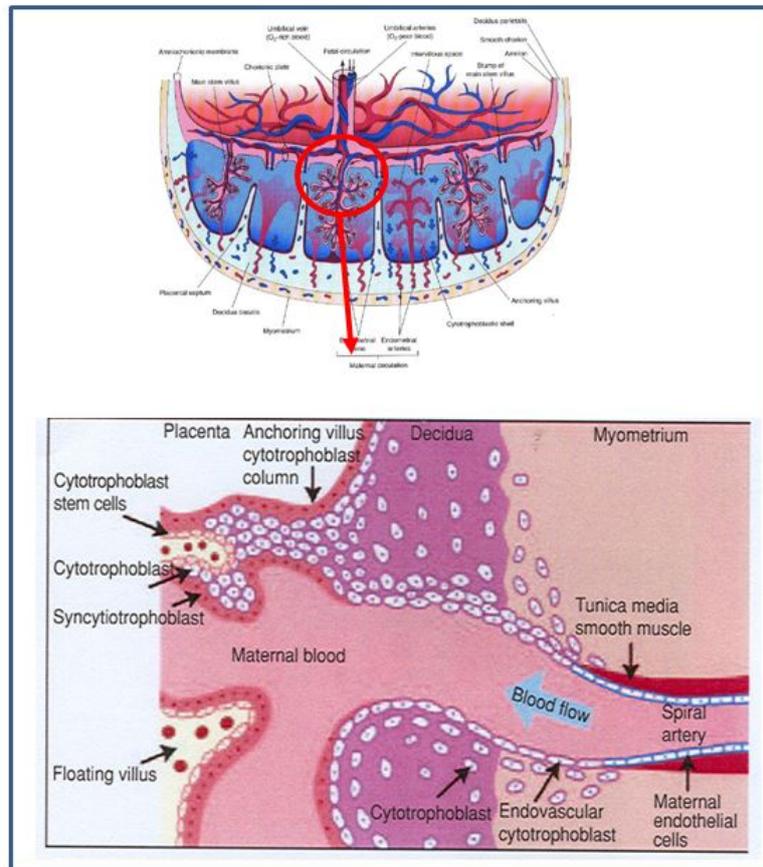


Figura 1.

Criterios diagnósticos de Preeclampsia

Tension Arterial

- TAS > 140 mmHg o TAD > 90 mmHg en dos ocasiones y al menos 4 horas de diferencia después de la semana 20 y en mujer previamente sin HTA
- TAS > 160 mmHg o TAD > 110 mmHg .

y Proteinuria

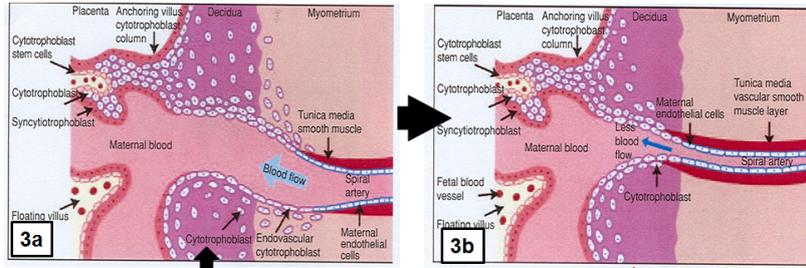
- 300 mg o mas en 24h ó
- Proteína / creatinina > 0,3 mg/dl

En ausencia de proteinuria, al menos de uno los siguientes factores:

- Trombocitopenia < 100.000 / microliter
- Insuficiencia renal: Cr(p) > 1,1 ng/dl o doble de creatinina en ausencia de enfermedad renal previa
- Disminucion de función hepática :elevación de transaminasas al doble
- Edema pulmonar
- Cefalea o síntomas visuales

Figura 2.

Figura 3.- Placentación normal y PE



- 8 a 12 s : "invasión" del sincitiotrofoblasto en las arterias uterinas y transformación de **Epitelio a Endotelio**
- 18 a 20 s : Expresión de Moléculas de Adhesión (PECAM, VE-Cadherina, VCAM1) por VEGF y formación de arterias de alta capacidad

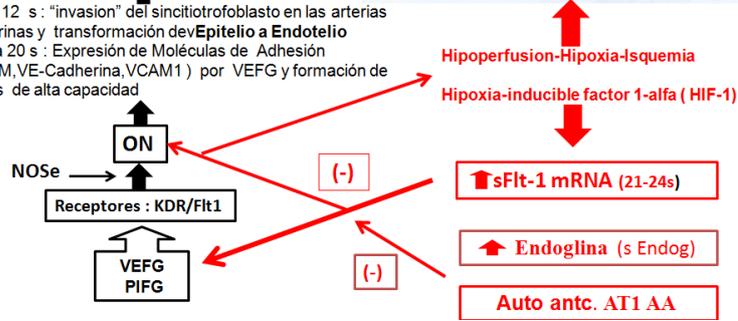


Figura 3.

Figura 4.- Hipótesis patogénica de PE/E [45]

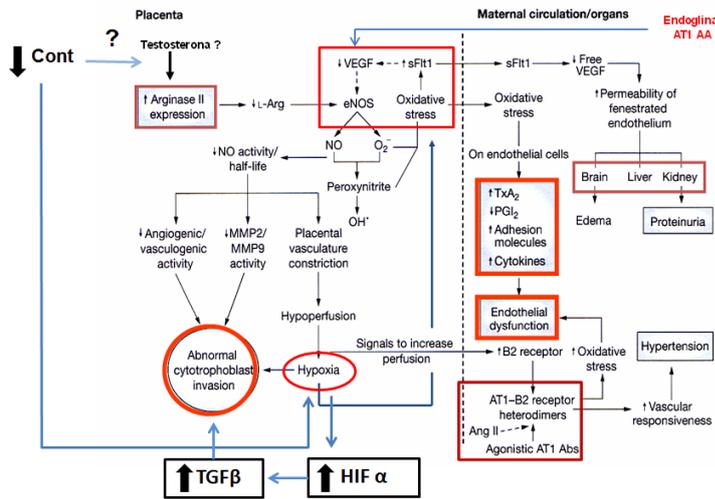


Figura 4.

Figura 5.- Patogénesis de Preeclamsia [57]

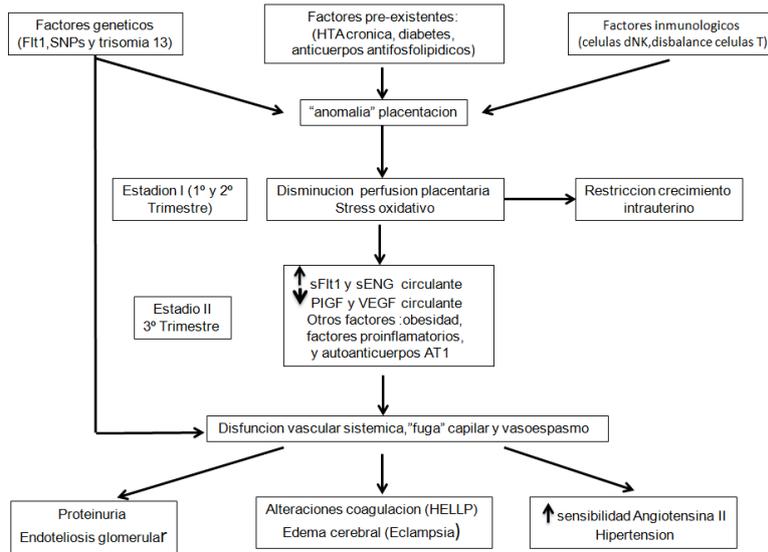


Figura 5.

Figura 6.- Esquema de nefropatía de PE/E

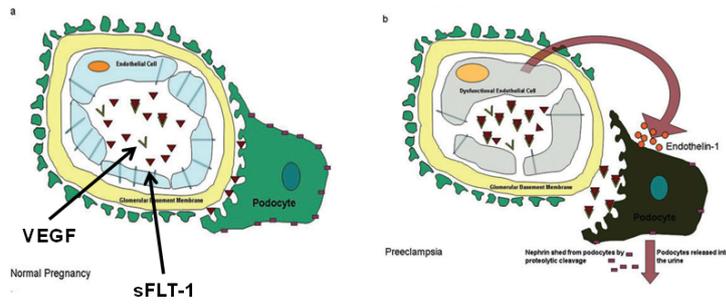


Figura 6.

Figura 7.- Tratamiento antihipertensivo

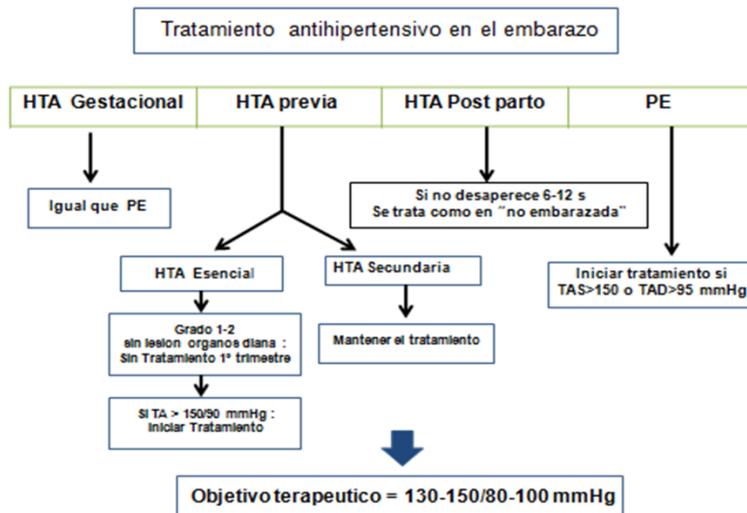


Figura 7.

Figura 8.- Medicación antihipertensiva

Medicación antihipertensiva		
FARMACO	Semana 1-25	Semana 25-Final
alfa Metildopa	Seguro y eficaz	Seguro y eficaz
Hidralazina	Dudosa seguridad	Seguro y eficaz
Beta- Bloqueantes	NO USAR	Seguros y eficaces *
Labetalol	NO USAR	Eficaz y probable seguridad
Alfa- Bloqueantes	NO USAR	Feocromocitoma
Nifedipino	NO USAR	Seguro y eficaz
Otros calcioantagonistas	NO USAR	NO USAR
IECAs	NO USAR	NO USAR
Antagonistas All	NO USAR	NO USAR
Diuréticos	MEJOR NO USAR	Insuficiencia cardíaca

+ = Preferentemente Labetalol

Figura 8.

Figura 9.- Detection Rate (DR) de PE : factores maternos, biomarcadores y su combinación

PE : preeclampsia, MAP :mean arterial pressure, UTPI : Uterin arterial pulsatility index; PAPP-A:pregnancy associated plasma protein-A; ; PLGF: placental growth factor

	Risk cut-off	PE Pretermino		PE a termino	
		AUC	DR % (95% CI)	AUC	DR % (95% CI)
Factores riesgo maternal	1 en 62	0,788	44.8(40.5-49.2)	0.735	33.5(31.0-36.2)
Factores de riesgo maternal					
MAP (basal)	1 en 61	0,841	50.5(46.1-54.9)	0.776	38.2(35.6-40.9)
UTPI	1 en 60	0,853	58.4 (54.0-62.7)	0.733	35.2(32.6-37.8)
PAPP-A	1 en 61	0,810	48.5(44.1-52.9)	0.734	35.2(32.7-37.9)
PLGF	1 en 62	0,868	60.6(56.3-64.9)	0.745	34.5(32.0-37.2)
MAP,UTPI	1 en 61	0,891	68.4(64.1-72.3)	0.772	41.4(38.8-44.2)
MAP,PAPP-A	1 en 60	0,855	55.8(51.4-60.1)	0.774	39.1(36.4-41.8)
MAP,PLGF	1 en 65	0,895	66.1(61.8-70.2)	0.777	39.3(36.7-42.0)
UTPI,PAPP-A	1 en 60	0,861	59.2(54.8-63.5)	0.735	36.3(33.7-39.0)
UTPI,PLGF	1 en 62	0,892	66.9(62.7-70.9)	0.744	36.9(34.3-39.6)
PLGF,PAPP-A	1 en 62	0,869	63.5(59.2-67.6)	0.745	35.7(33.1-38.4)
MAP,UTPI,PAPP-A1	1 en 61	0,896	68.2(63.9-72.1)	0.773	40.6(37.9-43.3)
MAP,PAPP-A,PLGF	1 en 65	0,896	67.3(63.1-71.3)	0.777	39.3(36.7-42.0)
MAP,UTPI,PLGF	1 en 65	0,915	74.8(70.8-78.5)	0.776	41.0(38.3-43.7)
UTPI,PAPP-A,PLGF	1 en 66	0,892	68.2(63.9-72.1)	0.745	36.9(34.3-39.6)
MAP,UTPI,PAPP-A,PLGF	1 en 63	0,916	74.8(70.8-78.5)	0.777	41.3(38.7-44.1)

Figura 9.

Figura 10.- MAPA de gestante normal (a) y con riesgo de PE/E (b)

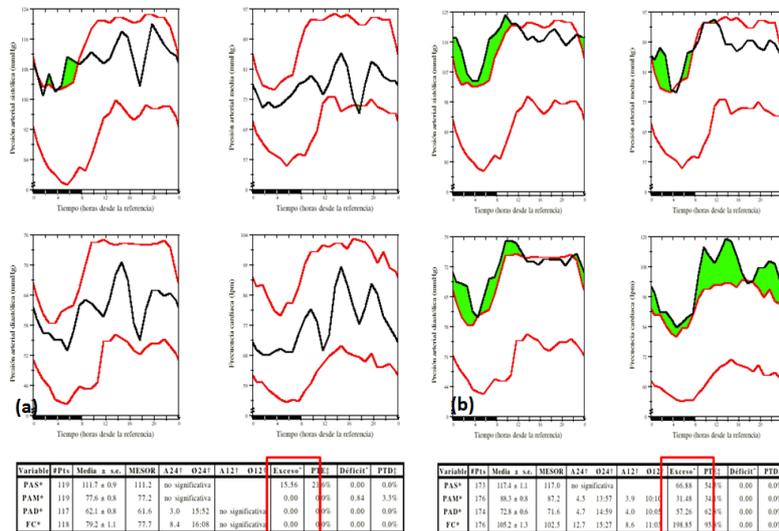


Figura 10.

Figura 11.- Diagnostico diferencial del S. de HELLP
<p>Enfermedades relacionadas con el embarazo</p> <ul style="list-style-type: none"> o Trombocitopenia benigna del embarazo o Degeneración grasa aguda del hígado (AFLP) <p>Enfermedades inflamatorias e infecciosas no específicas</p> <ul style="list-style-type: none"> o Hepatitis vírica o Colangitis o Colecistitis o Infección urinaria. Tracto superior vs pielonefritis o Úlcera gástrica o Pancreatitis aguda <p>Trombocitopenia</p> <ul style="list-style-type: none"> o Trombocitopenia autoinmune (ITP) o Deficiencia de folato o Lupus eritematoso Sistémico (LES) o Síndrome antifosfolípido primario (APS) <p>Enfermedades que pueden simular S. de HELLP</p> <ul style="list-style-type: none"> o Síndrome hemolítico urémico (SHU) o Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT)

Figura 11.

Figura 12: Complicaciones Síndrome de HELLP	
Complicaciones maternas	Frecuencia (%)
Eclampsia	4-9
Abruptio Placentae	9-20
CID	5-56
FRA	7-36
Edema cerebral/ Pulmonar	1-10
Hematoma subcapsular hepático	0,9
Ruptura hepática	1,8
Infarto hepático	
Recurrente trombosis	
Hemorragia cerebral	1,5-40
Muerte materna	1-25
Complicaciones fetales	
Muerte perinatal	
Parto prematuro	7,4-34
Trombocitopenia neonatal	15-50

Figura 12.

Figura 14: Algoritmo de tratamiento de Síndrome de HELLP

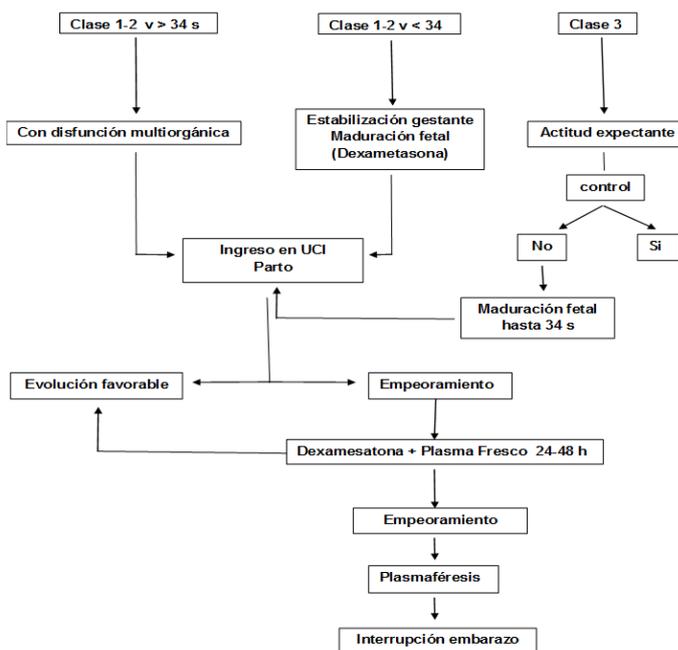


Figura 14.

Figura 15 Medicación inmunosupresora en Trasplante Renal

Medicación	Categoría FDA
Inhibidores de Calcineurina	
• Ciclosporina	C
• Tacrolimus,FK 506	C
Agentes antiproliferativos	
• Mycofenolato Mofetil	D
• Azatioprina	D
• Rapamicina	C
• Sirolimus	C
• Leflunomide	X
Corticoides	
• Prednisona	B

C= riesgo fetal, D=Evidencia de riesgo fetal ,B= Sin riesgo.X= No definido

Figura 15.



Figura 16: Cuidados Preembarazo en mujer con ERC [116]

Figura 16.

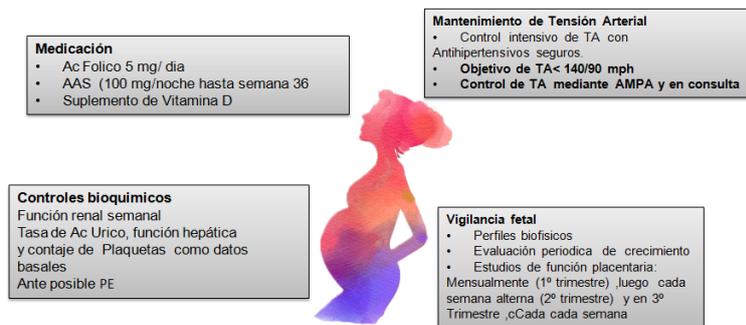


Figura 17: Cuidados “antenatales” en mujer con ERC [116]

Figura 17.

Figura 18: Medicación en LED y Embarazo		
Drogas	Compatibles	Incompatibles
Heparina Dicumarínicos	si Excepcional 2º y 3º trimestre	
AINES	Los dos primeros meses	Después de la s 34
AAS	si	si
Inmunosupresores • Corticoides	6-metilprednisolona, prednisona Azatioprina Ciclosporina	MTX Ciclofosfamida Micofenolato

Figura 18.

Figura 19. Criterios de hospitalización de la mujer embarazada basados en Modified Early Obstetric Warning Score (MEOWS)

Modified early obstetric Warning Score (MEOWS)							
MEOW SCORE	3	2	1	0	1	2	3
S02	<85	86-89	90-95	>96		21-29	
FR/min		<10		10-14	15-20	110-129	>30
FC/min		<40	41-50	51-100	101-110	100-109	>130
TAS mmHg	<70	71-80	81-100	101-139	140-149		>160
TAD mmHg			<49	50-89	90-99		>110
Diuresis (ml/h)	0	<20	<35	35-200	>200		
SNC			agitada	alerta	Respuest a verbal	Respuesta dolor	No respuesta
Tª		<35	35-36	36-37,4	37,5-38,4	>38	
MEOWS 0-1	Normal						
MEOWS 2-3	Anormal pero estable						
MEOW ·S 4-5	Anormal e inestable, Evaluación cada 30 min						
MEOWS >6	Anormal y crítica. Evaluación cada 10 min						

Figura 19.

Figura 20. Criterios de ALTO RIESGO y severidad de COVID-19	
Personas mayores de 65 años	
Personas que viven Residencias de la 3ª edad	
Personas con disfunción orgánica	
	Enfermedad pulmonar crónica
	Enfermedad cardiovascular
	Enfermedad Renal Crónica en Terapia Renal Sustitutiva
	Enfermedad hepática severa (Cirrosis hepática E4)
	Diabetes mellitus con micro-macroangiopatía
	Obesidad severa (IMC>40)
	Cáncer con metástasis
Personas inmunodeprimidas	
	Inducido por drogas (uso crónico de esteroides u otros agentes que suprimen inmunidad)
	Trasplante de órganos e inmunosupresión
	Enfermedades hematológicas
	Cáncer en tratamiento activo (quimioterapia)
	HIV con CD4 < 200/mm
Mujeres Embarazadas	

Figura 20.

Figura 13: Características bioquímicas HELLP-AFLP-TTP-SHU-APS					
	HELLP	AFLP	TTP	HUS	APS
Hemolisis	+ a ++	0 a +	+++	++ a +++	++ a +++
Esquistocitos	+ a ++	0 a +	+++	++ a +++	++ a +++
LDH elevada	++ a +++	+ a ++	+++	++ a +++	++ a +++
Enzimas hepáticas elevadas	++ a +++	++ a +++	0 a +	0 a +	
Trombopenia	N o	+ a ++	+++	++ a +++	
Factor V	N o	N	N	N	0 a ++++
Bilirrubina Total	+ ↓	↓ ↓	+ a ++	+ a ++	N
Proteinuria	+++	++ a +++	+ a ++	+ a ++	+ a ++
Insuficiencia renal	0 a ++	+	0 a ++	++ a ++++	++ a +++
CID	+ a ++	+	0	0	++ a +++
Hipoglucemia	0 a +	+ a +++	0	0	++ a +++
ADAMTS 13	Detectable	+ a +++	Indetectable	Detectable	0
Fiebre	0	NA	++	0	Detectable (*)
Anticardiolipina (ACC)	NA	+	NA	NA	0
		NA			+++

HELLP (Hemolysis,Elevated Liver enzymez,Low Platelet count) AFLP Acute Fatty Liver of Pregnancy) TTP (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura).HUS (Hemolytic Uremic Syndrome) APS (Antiphospholipidsyndrome)

Figura 13.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Swiet M: The cardiovascular system In Hytten FE, Chamberlain GVP (eds) Clinical Physiology in Obstetrics. Oxford .Blackwell Scientific Publications 1980. [Pubmed]
2. Davison JM,Dunlop W. Renal hemodynamic to renal and tubular function in normal human pregnancy.Kidney Int. 1980;18(2):152 [Pubmed]
3. Alper AB, Yi Y Webber LS, Pridjan G, Mumuney AA, Saade G, Morgan J, Puschett J: estimation of glomerular filtration rate in preeclampsptic patients .Am J Perinatol 2007, 24:569-574. [Pubmed]
4. Brown MA, Zammit VC, Adsett D: Stimulation of active renin releaase in normal and hypertensive pregnancy .Clin Sci 1990;79;505 [Pubmed]

5. Franklin GO, Dowd AJ, Caldwell BV. The effect of angiotensin II intravenous infusion on plasma renin activity and prostaglandins A1,E,and F levels in the uterine vein of the pregnant monkey .Prostaglandins 1974;6;271 [Pubmed]
6. Remuzzi G, Marchesi D, Mecca G. Reduction of fetal vascular prostacyclin activity in preeclampsia.Lancet 1980 ;2:310 [Pubmed]
7. Gill JR. Bartter` s síndrome .Annu Rev Med 1980,31:405 [Pubmed]
8. Ehrlich EN, Lindheimer MD: effect of administration mineralocorticoid or ACTH in pregnant women:Attenuation of kaliuretic influence of mineralocorticoid during pregnancy.,J Clin Invest 1972;51(6) :1301-1309 [Pubmed]
9. Novakovic B, Sibson M, Ng HK, Manuelpillai U, Rakyan V, Down T, Beck S, Fournier T, Evain-Brion D, Dimitriadis E, Craig JM, Morley R, Saffery R. Placenta-specific methylation of the vitamin D 24-hydroxylase gene: implications for feedback autoregulation of active vitamin D levels at the fetomaternal interface.Biol Chem. 2009 ; 29;284(22):14838-48 [Pubmed]
10. Beer A. Immunology of normal pregnancy. Immunology and allergy .Clinics of North America 1998;18.249-327 [Pubmed]
11. Gifford RW, August PA, Cunningham G; Green LA, Linhidheimer MD, McNellis D. Report of the National High blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy .Am J Obstet Gynecol 2000; 183: S1-S22 [Pubmed]
12. Thorntn CE; Makris A, Ogle RF, Tooher JM, Hennessy A.role of proteinuria in defining pre-eclampsia:clinical outcomes for women and babies.Clin Exp Pharmacol Physiol 2010;37:446-70 [Pubmed]
13. Homer CS,Brown MA; Mangos G, Davies GK,Non-proteinuric pre-eclampsia :a novel risk indicator in women with gestational hypertension J Hypertension 2008;26:295-302 [Pubmed]
14. Willians D. Longterm complications of preeclampsia Semin Nephrol 2011;31:111-22 [Pubmed]
15. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens.2018;13:291-310 [Pubmed]
16. Villar K. Eclampsia and pre-eclampsia a health problema for 2000 years .In Preeclampsia . H . Cristchley, A McLean and L Poster .Eds.,pag 189-207 RCOG press; London UK,2003 [Pubmed]
17. Duckitt K and Harrington D Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies.BMJ 2005; 330: 565 [Pubmed]
18. McGinnis, R; Steinhorsdottir, V; Williams, NO; Thorleifsson, G; Shooter, S; Hjartardottir, S; Bumpstead, S; Stefansdottir, L; Hildyard, L; Sigurdsson, JK.Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia Nat Genet. 2017 Aug;49(8):1255-1260. [Pubmed]
19. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study.BMJ. 2007 ;10;335 [Pubmed]
20. Borrajo M;Santos Nores J;Novoa Fernandez E,Blanco Garcia E; Conde Rivera O; Blanco S; Bravo JJ; Otero Glz A. .Factores de riesgo como predictors de Preeclampsia /eclmampsia en embarazadas con Indice Hiperbarico patologico XXXVIII Congreso Nacional de la SEN Donostia 2008. Nefrologia 2008; 128,S4,17 [Pubmed]

21. Thadhani, R. et al. Insulin resistance and alterations in angiogenesis: additive insults that may lead to preeclampsia. *Hypertension* 2004, 43, 988-992 [Pubmed]
22. Moran P, M.D. Lindheimer & J.M. Davison: The renal response to preeclampsia. *Seminars in Nephrol* 2004, 24(6), 588-95 [Pubmed]
23. Pollack VE & J.B. Nettles: The kidney in toxemia of pregnancy: A clinical and pathologic study based on renal biopsy. *Medicine* 1960, 39, 469-526 [Pubmed]
24. Sagen N, K. Haram & S.T. Nilsen: Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1984, 63(1), 71-75 [Pubmed]
25. Cnossen JS, H De Ruyter-Hanhiharvi, J.A.M. Van Der Post, B.W.J. Mol, K.S. Khan & G. Ter Riet: Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006, 85, 519-525 [Pubmed]
26. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS; Tests in Prediction of Preeclampsia Severity review group. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of preeclampsia: a systematic review. *BJOG*. 2006 Apr; 113(4):369-78. [Pubmed]
27. Hayashi TT, D. Gillo, H. Robbins & R.E. Sabbagha: Simultaneous measurement of plasma and erythrocyte oxypurines. I. Normal and toxemic pregnancy. *Gynecol Invest* 1972, 3(5), 221-36 [Pubmed]
28. Hayashi T. Uric acid and endogenous creatinine clearance studies in normal pregnancy and toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1956. 71: 859-870 [Pubmed]
29. Levine RJ et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of \geq 15 mm Hg in association with proteinuria?. [Pubmed]
30. Sovio, U. et al. Prediction of preeclampsia using the soluble fms-like tyrosine kinase 1 to placental growth factor ratio: a prospective cohort study of unselected nulliparous women. *Hypertension* 2017, 69, 731-738. [Pubmed]
31. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008; 178(6):701 [Pubmed]
32. Papageorgiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004; 18(3):383-12 [Pubmed]
33. Hecth JL, Zsengeller ZK, Spiel M; Karumanchi SA & Rosen S. Revisiting decidual vasculopathy. *Placenta*. 2016; 42, 37-43. [Pubmed]
34. Levine RJ, Maynard SE; Cong Qian MS, Kee-Hal Lim; England LJ; et al. Circulating angiogenic factors and the risk of Preeclampsia. *N Engl J Med* 2004, 350, 672-83 [Pubmed]
35. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003; 111(5):600-2. [Pubmed]
36. Burton GJ, Charnock-Jones DS; Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta. *Reproduction* 2009, 138, 895-902 [Pubmed]
37. Evans KN, Nguyen L, Chan J, Innes BA, Bulmer JN, et al. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells. *Biol Reprod*. 2006; 75(6):816-22 [Pubmed]

38. Grant WB Role of vitamin D in up-regulating VEGF and reducing the risk of pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2009 ;116(12):871. [Pubmed]
39. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002 1;110(2):229-38 [Pubmed]
40. Elsheikh A, Creatas G, Mastorakos G, Milingos S, Loutradis D, Michalas S. The renin-aldosterone system during normal and hypertensive pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2001, 264: 182-185 [Pubmed]
41. Saleh, L., Verdonk, K., Visser, W., van den Meiracker, A. H. & Danser, A. H. The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis*. 2016;10, 282-293 [Pubmed]
42. Verdonk, K., Visser, W., Van Den Meiracker, A. H. & Danser, A. H. The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia: the delicate balance between good and bad. *Clin. Sci*. 2014, 126, 537-544 [Pubmed]
43. Xia Y, Zhou C; Ramin SM, Kellens RE. Angiotensin receptors, autoimmunity, and preeclampsia. *The journal immunology* 2007,179,3391-3395 [Pubmed]
44. Hubel CA, Wallukat G, Wolf M, et al. Agonistic angiotensin II type 1 receptor autoantibodies in postpartum women with a history of preeclampsia. *Hypertension*. 2007;49(3):612 [Pubmed]
45. Norris M; Perido N, Remuzzi G. Mechanism of disease :pre-eclampsia *Nature clinical practice nephrology* 2005,2,2,96-114 [Pubmed]
46. Quitterer U, Fu X, Pohl A, Bayoumy KM, Said A. Beta-Arrestin1 Prevents Preeclampsia by Downregulation of Mechanosensitive AT1-B2 Receptor Heteromers. *Cell* 2016,176,612-617 [Pubmed]
47. George EM, Granger JP Endothelin: Key Mediator of Hypertension in Preeclampsia. *Am J Hypertens* 2011,24;964-969 [Pubmed]
48. Tjoa ML, Levine RJ, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Front Biosci*. 2007 ;1;12:2395-402. [Pubmed]
49. Walther T, Wallukat G, Jank A, Bartel S, Schultheiss HP, et al. Angiotensin II type 1 receptor agonistic antibodies reflect fundamental alterations in the uteroplacental vasculature. *Hypertension*. 2005 ;46(6):1275-9. [Pubmed]
50. Cissy Chenyi Zhou, Shakil Ahmad, Tiejuan Mi, Lingwei Xia, Shahrzad Abbasi, et al. Angiotensin II Induces Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 Release via Calcineurin Signaling Pathway in Pregnancy. *Circulation Research* 2007,100:88 [Pubmed]
51. Masuyama H, Nakatsukasa H, Takamoto N, Hiramatsu Y. Correlation between soluble endoglin, vascular endothelial growth factor receptor-1, and adipocytokines in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 1;92(7):2672-9. [Pubmed]
52. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al; CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006 ; 7;355(10):992-1005. [Pubmed]
53. Lankhorst, S., Danser, A. H. & van den Meiracker, A. H. Endothelin-1 and antiangiogenesis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2016;310, R230-R234 [Pubmed]
54. Fitzgerald DJ, Rocki W, Murray R. Thromboxane A2 synthesis in pregnancy is induced

hypertension. *Lancet* 1990;335:751-754 [Pubmed]

55. Paarlberg KM, de Jong CL, van Geijn HP. Vasoactive mediators in pregnancy-induced hypertension disorders: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1559-1564 [Pubmed]

56. Noris M L-arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species. *Hypertension* 2004, 43: 614-622 [Pubmed]

57. Phipps EA ; Thadhani R, Benzing T and Karumanchi SA . Pre- eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies volume 15 MAY 2019 [Pubmed]

58. Radi R .Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys* 1991;288: 481-487 [Pubmed]

59. Caniggia I .Hypoxia-inducible factor-1 mediates biological effects of oxygen in human trophoblast differentiation through TGF 3. *J Clin Invest* 2000, 105: 577-587 [Pubmed]

60. Vivek Shenoy, Keizo Kanasaki and Raghu Kalluri Pre-eclampsia: connecting angiogenic and metabolic pathways *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2010; 21,9 :529-536 [Pubmed]

61. Ratsep, M. T. et al. Uterine natural killer cells: supervisors of vasculature construction in early decidua basalis. *Reproduction* 2015; 149, R91-R102 [Pubmed]

62. Deen ME, Ruurda LG, Wang J, Dekker G Risk factors for preeclampsia in multiparous women: primipaternity versus the birth interval hypothesis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006 Feb;19(2):79-84. [Pubmed]

63. . Sasaki Y, Darmochwal-Kolarz D, Suzuki D, et al. Proportion of peripheral blood and decidual CD4(+) CD25(bright) regulatory T cells in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol.* 2007;149(1):139 [Pubmed]

64. Lynch AN, Gibbs RS, Murphy JR, Byers, T, Neville MC, Giclas PC, Salmon, JE, Van Hecke, BS; Holers, VM. Complement activation fragment Bb in early pregnancy and spontaneous preterm birth *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:354.e1-354 [Pubmed]

65. Dechend R, Gratz P, Wallukat G, Shagdarsuren E, Plehm R, et al Agonistic autoantibodies to the AT1 receptor in a transgenic rat model of preeclampsia. *Hypertension.* 2005 ;45(4):742-6. [Pubmed]

66. Hennessy A, Markis A. Preeclamptic nephropathy . *Nephrology* 2011,134-143 [Pubmed]

67. Garovic VD, Wagner SJ, Petrovic LM. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin is decreased in kidney section from women with preeclampsia. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22;1136-43 [Pubmed]

68. Collino F, Bussolati B, Gerbaudo E et al. Preeclamptic sera induce nephrin shedding from podocytes through endothelin-1 release by endothelial glomerular cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008;294: F1185-94. [Pubmed]

69. Maharaj AS, Saint-Geniez M, Maldonado AE, DiAmore PA. Vascular endothelial growth factor localization in the adult. *Am. J. Pathol.* 2006;168:639-48. [Pubmed]

70. Nochy D, Heudes D, Glotz D, Lemoine R, Gentric D, Bruneval P, Bariéty J Preeclampsia associated focal and segmental glomerulosclerosis and glomerular hypertrophy: a morphometric analysis. *Clin Nephrol.* 1994 Jul;42(1):9-17. [Pubmed]

71. Nishimoto H, Shiiki H, Nishino T, Kimura T, Sasaki Y, Yamasaki M, Morikawa H, Fujimoto S, Dohi K. Glomerular hypertrophy in preeclamptic patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*

1999; 51: 209-219 . [Pubmed]

72. Shiiki H, Kazuhiro D, Hanatani M, Fuji Y, Sanai H, Ichijo M, Shimamoto I, Ishikawa H, Watanabe T. Focal and segmental glomerulosclerosis in preeclamptic patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1980;10: 205-212. [Pubmed]

73. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ . Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 ; 24 (1) [Pubmed]

74. von Dadelszen P, Magee LA Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis *Obstet Gynaecol Can.* 2002 ;24(12):941-5. [Pubmed]

75. Li Z, Zhang Y, Ying Ma J, et al. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia. *Hypertension.* 2007;50(4):686-692. [Pubmed]

76. Makris A, Yeung KR, Lim SM, et al. Placental Growth Factor Reduces Blood Pressure in a Uteroplacental Ischemia Model of Preeclampsia in Nonhuman Primates. *Hypertension.* 2016;67(6):1263-1272. [Pubmed]

77. Pels A, Kenny LC, Alfirevic Z, et al. STRIDER (Sildenafil Therapy in dismal prognosis early onset fetal growth restriction): an international consortium of randomised placebo-controlled trials. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):440. Published 2017 Dec 28. [Pubmed]

78. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):356.e1-356.e15. doi:10.1016/j.ajog.2015.12.019 [Pubmed]

79. Cluver, C. A., Hannan NJ, van Papendorp E, Hiscock R, Beard S, Mo BWL, Theron GB, David R, Hall, Decloedt EH, Stander M, Adams KT, Rensburg M, Schubert P, Walke SP, Stephen Tong S. Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomised placebo controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 219, 388. e1-388.e17 . [Pubmed]

80. Thadhani R, Henning T, Bossung V, Noack S, Schaarschmidt W, Jank A, Kribs A, Cornely OA, Kreyszig C, Hemphill L, Rigby AC, Khedkar S, Lindner TH, Mallmann P, Stepan H, Karumanch SA, Benzing T; Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation* 2011; 124, 940-950 . [Pubmed]

81. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MMJ, Ris-Stalpers C, Bossuyt PMM, van der Post JAM, von Dadelszen P, Mol BWJ Pajkrta E for the EBM CONNECT Collaboration. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis *BJOG* 2012, 119 (7), 778-87

82. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):186-195. [Pubmed]

83. O'Brien E, Staessen J. Normotension and hypertension as defined by 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press* 1995;4:266-282. [Pubmed]

84. Ayala DE, Hermida R. Ambulatory blood pressure monitoring for the early identification of Hypertension in pregnancy. *Chronobiology Int* 2013;30(1-2):233-239 [Pubmed]

85. Hermida R, Mojon A, Fernandez JR, Alonso I, Ayala DE. The tolerance hyperbolic test: a chronobiologic approach for improved diagnosis of hypertension. *Chronobiol Int* 2002;19,6 (1183-1211) [Pubmed]

86. Otero Gonzalez A, Uribe Moya S, Arenas Moncaleano IG, Garcia Garcia MJ, Lopez Sanchez L. Indice

hiperbarico (IHB) en la prevencion primaria de las complicaciones hipertensivas del Embarazo de alto riesgo.. Nefrologia 2015;3 5(6):572&577 [Pubmed]

87. Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9,364 pregnant women. Lancet. 1994;343:619-29 [Pubmed]

88. Caritis S, Sibai BM, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. N Engl J Med. 1998;338:701-5 [Pubmed]

89. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis Am J Obstet Gynecol. 2017 Feb;216(2):110-120. [Pubmed]

90. Leitich H, Egarter C, Husslein P, Kaidler A, Schemper M. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. Br J Obstet Gynecol. 1997;104:450&459 [Pubmed]

91. Ayala DE, Hermida RC, Mojón A, Fernández JR, Silva I, et al. Blood pressure variability during gestation in healthy and complicated pregnancies. Hypertension. 1997;30:611&618 [Pubmed]

92. Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M, Mojón A, Silva I, et al. Time-dependent effects of low-dose aspirin administration on blood pressure in pregnant women. Hypertension. 1997;30:589&595 [Pubmed]

93. Hermida RC, Fernández JR, Ayala DE, Mojón A, Iglesias M. Influence of aspirin usage on blood pressure: dose and administration time-dependencies. Chronobiol Int. 1997;14:619&637 [Pubmed]

94. Weksler BB, Pett SB, Alonso D, Richter R, Stelzer P, Subramanian V, Gay W. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. N Engl J Med 1983;308:800-5 [Pubmed]

95. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. BMC Pregnancy and Childbirth 2009, 9,8 [Pubmed]

96. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol. 1994 170(6):1838-9. [Pubmed]

97. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2000 ;183(2):444-8. [Pubmed]

98. Chabra S, Qureshi A, Datta N. Perinatal outcome with HELLP/partial HELLP complicating hypertensive disorders of pregnancy. An Indian rural experience. J Obstet Gynaecol. 2006 ;26(6):531-3 [Pubmed]

99. Ganesan C, Maynard SE. Acute kidney injury in pregnancy. the thrombotic microangiopathies. J Nephrol 2011;24(5) 554-63 [Pubmed]

100. Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. Am J Obstet Gynecol. 2002 Feb;186(2):253-6 [Pubmed]

101. Pourrat A, Coudroy R, Pierre F. Differentiation between severe HELLP syndrome and thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura and other imitators O. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2015. 189, 68&72 [Pubmed]

102. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004 May;103(5 Pt 1):981-91. [Pubmed]
103. Jobe AH, Soll RF: Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatment *Am J Obstet Gynecol* 2004;190;878-307 [Pubmed]
104. Fonseca JE, Mendez F; Castro C, Arias F: Dexametasona treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193;1591-1598 [Pubmed]
105. Woudstra DM, *Cochrane Database Syst Rev* 2010 [Pubmed]
106. Ertan AK, Wagner S, Hendrik HJ, Tanriverdi HA, Schmidt W: Clinical and biophysical aspects of HELLP-syndrome. *J Perinat Med* 2002, 30:483-489. [Pubmed]
107. Eser B, Guven M, Unal A, Coskun R, Altuntas F, et al . The role of plasma exchange in HELLP syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2005 ;11(2):211-7 [Pubmed]
108. Alkemade FE, Gittenberg-de Groot AC, Schiel AE, Van Munsteren JC, Hogers B, et al . Intrauterine exposure to maternal atherosclerosis risk factors increase the susceptibility to atherosclerosis in adult life. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;2228-35 [Pubmed]
109. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Miguel Blasco, Espinosa L, Espinosa M, Grinyó JM, Macía M, Mendizábal S, Praga M, Román E, Torra R Valdés F, Vilaltac R ;Rodríguez de Córdoba S; Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología* 2013;33(1):27-45 [Pubmed]
110. Burwick RM Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome *Placent* 2012.11.014 [Pubmed]
111. Mayer SA; Aledort LM: Thrombotic microangiopathy : differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic strategies. *Mt Sinai J Med* 2005; 72,166-175 [Pubmed]
112. Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Ozdemir A, Ceylan Y: Perinatal outcomes in severe preeclampsia-eclampsia with and without HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2005, 59:113-118.73. [Pubmed]
113. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;10;335(7627):974. [Pubmed]
114. Garovic VD; Hayman SR hypertension in pregnancy : an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(11):613-22. [Pubmed]
115. Valdivia-Silva JE, Cardenas A; Medina S Expresion de factores inflamatorios e incremento del grosor mediointimal en preeclampsia : evidencia de riesgo arterioesclerotico materno y neonatal. *Clin Invest Arterioscl* 2009, 21(5) 221-31 [Pubmed]
116. Michelle A. Hladunewich, Nir Melamed and Kate Bramham. Pregnancy across the spectrum of chronic kidney disease *Kidney International* 2016; 89, 995-1007; [Pubmed]
117. Piccoli GB, Fassio F, Attini R, et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(suppl 3):iii111-iii118. [Pubmed]
118. Munkhaugen J, Lydersen S, Romundstad PR, et al. Kidney function and future risk for adverse pregnancy outcomes: a population-based study from HUNT II, Norway. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3744-3750. [Pubmed]

119. Toma H, Tanabe K, Tokumoto T, et al. Pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in Japan: a nationwide survey. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1511-1516 [PubMed]
120. 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;18:276-284 [PubMed]
121. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1103-1109. [PubMed]
122. Kin HW, Seok HJ, Kim TH, Han DJ, Yang WS, Park SK. The experience of pregnancy after renal transplantation :pregnancies even within postoperative 1year may be tolerable. *Transplantation* 2008;85:141-9 [PubMed]
123. Gill JS, Zalunardo N, Rose C, Tonelli M. The pregnancy rate and live birthrate in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:1541-1549 [PubMed]
124. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, McGrory CH, Coscia IA;Report from the National Transplantation Pregnancy registry (NTPR) outcomes of pregnancy after transplantation .*Clin Transplant* 2003,131-141 [PubMed]
125. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2011;11:2388-2404. [PubMed]
126. Pietropaolo K, Di TC; Degener AM. Transplacental transmission of human polyomavirus BK. *J Med Virol* 1998,56371-6 [PubMed]
127. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5:1592-1599 [PubMed]
128. Puliyananda DP, Silverman NS, Lehman D, et al. Successful use of oral ganciclovir for the treatment of intrauterine cytomegalovirus infection in a renal allograft recipient. *Transpl Infect Dis*. 2005;7:71-74. [PubMed]
129. Powe C; Thadhani R. Diabetes and the kidney in pregnancy. *Seminars in Nephrology* 2011,31,1.59-61 [PubMed]
130. Ruiz-Irastorza G; Khamashta MA. Lupus and pregnancy :ten questions and some answers .*Lupus* 2008;17-416 [PubMed]
131. Cervera R, Font J, Carmona F, Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmunity Reviews*. 2002;1:354-9 [PubMed]
132. Wilder RL. Hormones, pregnancy and autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci* 1998;840:45-50 [PubMed]
133. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus*.2005;14:89-94. [PubMed]
134. Carmona F, Font J, Moga I, Lázaro I, Cervera R, et al .Class III-IV proliferative lupus nephritis and pregnancy: a study of42 cases. *Am J Reprod Immunol*.. 2005;53: 182-8. [PubMed]
135. Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. En: Lahita RG, editor. *Systemic lupus erythematosus*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2004. p.449-84 [PubMed]

136. Bates SM, Greer IA, Pabinger I. Venous,thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy:American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice guidelines .Chest 2008;133:844S [Pubmed]
137. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF. The prevalence and biologic significance of Lupus anticoagulant and cardiolipin antibodies in a general obstetric population. Am J Obstet Gynecol 1989;161:369 [Pubmed]
138. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M. Antiphospholipid antibodies anr risk of myocardial infartion and ischemic stroke in Young womwn in the RATIO study; a case control study.Lancet 2009,8:998 [Pubmed]
139. El-Haieg DO. Plasmapheresis and pregnancy a outcome in patients with antiphospholipid syndrome. Int J Gynaecol Obstet 2007;99;236 [Pubmed]
140. Julkunen H. Fetal outcome in woman with primary Sjogren síndrome .A retrospective case-control study.Clin Exp Rheumatol 1995.13:65-7 [Pubmed]
141. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020;100107. [Pubmed]
142. Donders F, Lonnee-Hoffmann R, Tsiakalos A, Mendling W, Martinez de Oliveira J, Judlin P, Fengxia X, Donders G,ISIDOG recommendations concerning COVID-19 and pregnancy. Diagnostics 2020, 10, 243 [Pubmed]
143. <http://www.covid19-druginteractions.org> [Pubmed]
144. Poon LC, Shennan A, Hyett JA; Kapur A;Hadar E, Divakar H, McAuliffe F;da Silva Costa F,von Dadelszen P, McIntyre HD; Kihara AB, Di Renzo GC,| Romero R, D'Alton M,Berghella V, Nicolaides KH Hod M..The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention Int J Gynecol Obstet 2019; 145 (Suppl. 1): 1¿33 [Pubmed]
-