

Síndrome Nefrótico, Síndrome Nefrítico y Embarazo

Dra. Astrid Ojeda Vial

**Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO)
Departamento de Obstetricia y Ginecología,
Hospital Santiago Oriente “Dr. Luís Tisné Brousse”
Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile**

Introducción

- Ambos síndromes responden a patología glomerular en el embarazo
- Incidencias poco claras, sd. Nefrótico 5-8/10000 embarazos (1), injuria renal aguda con necesidad HD 1/20000 embarazos (*uptodate*)
- Pocos estudios aleatorizados sobre sd. nefrótico o nefrítico en el embarazo, mayoría de la literatura disponible en base a reportes de casos, revisiones y opiniones de expertos

Cambios fisiológicos renales en el Embarazo

- Aumento del tamaño renal (vol 30%, 1-1,5cm)
- Dilatación de la pelvis renal, cálices y uréteres (hasta 6-12 sem post parto)
- Aumento de la perfusión sanguínea renal (80%) y del filtrado glomerular (40-65%), secundario al aumento de flujo glomerular
- Disminución de la creatininemia (0,4-0,8 mg/dL) y del BUN (8-10g/dL)

Cambios fisiológicos renales en el Embarazo

- Aumento del óxido nítrico mediado por relaxina
- Leve hiponatremia (disminución 4-5meq/L)
- Aumento relativo de secreción ADH por aumento del catabolismo
- Aumento de la excreción renal de proteínas
- Hipouricemia (hasta 2-3mg/dL a las 22-24 sem)
- Función tubular impar, con disminución parcial de reabsorción de glucosa, aá, betamicroglobulina

• *Renal and urinary tract physiology in normal pregnancy. Ravi Thadhani et cols. Uptodate aug 2016*

• *Renal function during normal pregnancy and preeclampsia Front Biosci. 2007 Jan*

Síndrome Nefrótico

- Conjunto de manifestaciones renales de origen glomerular, correspondientes a una lesión degenerativa, crónica, no inflamatoria
- Proteinuria en rango $>3-3,5$ g/24 horas, asociada a lipiduria, cilindros grasos. Además edema, hipoalbuminemia (<30 g/L) e hipercolesterolemia. Puede haber hematuria microscópica. Hipercoagulabilidad, protrombótico

The management challenges of non-preeclampsia-related nephrotic syndrome in pregnancy.

Anne Marie Coté.

Obstetric Medicine 2011; 4: 133–139

Proteinuria

- Diagnóstico más usado en no embarazadas ratio proteinuria/creatininuria en muestra aislada
- En metanálisis de +-6000 ptes embarazadas se concluye que un ratio $> 0,7\text{mg}$ demuestra proteinuria significativa. $<0,15$ puede ser considerado normal y se recomienda entre $0,15$ a $0,7\text{mg}$ proteinuria 24 horas *Proteinuria in pregnancy: Evaluation and management. Ravi I Thadhani, MD. Uptodate nov 2015*
- Valor aceptado internacionalmente para diagnóstico PE $> 0,26-0,3\text{mg}$ *Visintin C, et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. BMJ 2010; 341:c2207.*

Sd Nefrótico en el Embarazo

- Pctes con proteinuria $<3\text{g}/24$ horas generalmente asintomáticas
- Diagnóstico clínico y de laboratorio, biopsia renal sólo en casos limitados
- Sd nefrótico, en ausencia de insuficiencia renal o hipertensión significativa no afecta el pronóstico renal o fetal *(Strauch BS, Hayslett JP. Kidney disease and pregnancy. Br Med J 1974; 4:578)*
- Riesgo aumentado de trombosis y anasarca en comparación con no embarazadas

Sd Nefrótico en el Embarazo

- Asociado a preeclampsia
- Transitorio del tercer trimestre
- Glomerulonefritis crónica primaria asociada al embarazo, previa o debut durante éste
- Glomerulonefritis crónica secundaria a enfermedad sistémica (LES, nefropatía diabética, etc.)
- Glomerulonefritis asociada a mola hidatidiforme y tumores trofoblásticos

Table 1 Causes of proteinuria

Glomerular diseases

Preeclampsia*

Diabetes (type 1 and 2)[†]

IgA GN[†]

Focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS) (primary and secondary)[†]

Lupus nephritis

Infection-related GN (e.g. HIV, hepatitis B and C, poststreptococcal, visceral abscess, endocarditis, other)

Drug-related GN

Other glomerular diseases in young women: minimal change, membranous GN, membranoproliferative GN, other rare glomerular diseases (e.g. amyloidosis, Fabry, Alport)

Other causes of proteinuria[‡]

Renal diseases: reflux nephropathy, congenital anomalies, polycystic kidney disease, interstitial nephritis

Transient causes: exercise, fever and sepsis, congestive cardiac diseases, subarachnoid haemorrhage (SAH) and intracranial haemorrhage, seizures

Non-renal causes: urinary tract infection, contamination (e.g. vaginal bleeding)

GN, glomerulonephritis; IgA, immunoglobulin A

*Most frequent cause of nephrotic syndrome in pregnancy

[†]Frequent causes in pregnancy; prevalence will vary according to geographic location

[‡]Rarely or not causing nephrotic range proteinuria

The management challenges of non-preeclampsia-related nephrotic syndrome in pregnancy.

Anne Marie Coté.

*Obstetric Medicine
2011; 4: 133–139*

Preeclampsia

- Causa más frecuente de sd nefrótico en el embarazo (GNFS)
- Difícil diferenciación entre sd nefrótico secundario a la PE u a otra causa
- En GNC previa, más aún con HTA aumenta el riesgo de PE y se hace más precoz y más severa (II trim)
- En ERC previa aumenta el riesgo de PE (OR 10.36), eclampsia, hipertensión gestacional

Preeclampsia

- En PE sobre GNC-ERC o HTA previa evaluar manifestaciones sistémicas o fetales como trombocitopenia, alteración de enzimas hepáticas, hemólisis, RCIU
- Frente a dudas diagnósticas incluir estudio funcional y de imágenes renales (US)
- PIGF y sFlt 1 podrían distinguir PE de otras causas en proteinuria y sd nefrótico
- Sd nefrótico asociado secundario a PE debería remitir +- 6-12 sem post parto

Sd Nefrótico Transitorio

- Descrito como una manifestación rara y transitoria en el tercer trimestre en diabéticas tipo 1 con proteinuria previa negativa o microalbuminuria
- Más frecuente en pacientes que presentan microalbuminuria y en las mujeres con proteinuria > 500 mg/día. Remite a las 12 sem post parto
- En DM con nefropatía manifiesta (creatininemia > 1.4 mg/dl) e HTA es frecuente la progresión acelerada del sd nefrótico y a insuficiencia renal

Kimmerle R. Diabetología 1995;38:227

Sd nefrótico en el Embarazo

- Las glomerulopatías más frecuentes entre los 15-40 años con sd nefrótico son la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, enfermedad de cambios mínimos, nefropatía membranosa (incluyendo lupus), nefropatía diabética, PE y glomerulopatía post infecciosa
Differential diagnosis and evaluation of glomerular disease. Lee A Hebert et cols. Uptodate, Aug 2016
- La nefropatía por IgA y GN membranosa son las que más se asocian a deterioro de la fx renal durante el embarazo *Jungers P. Am J Kidney Dis 1991;17:116*

Tabla n.º 1. Correlación clinicopatológica de las afecciones glomerulares primarias o idiopáticas

Glomerulopatía	Histopatología	Patogénesis	Presentación clínica usual
Cambios mínimos	No hay lesiones. Fusión de procesos podocitarios	Alteraciones del citoesqueleto y del diafragma de filtración	Síndrome nefrótico
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS)	Esclerosis o hialinosis en algunos glomérulos	Alteraciones del citoesqueleto y del diafragma filtración	Síndrome nefrótico
GN membranosa	Engrosamiento MBG, espículas	Depósitos inmunes subepiteliales	Síndrome nefrótico
GN endocapilar difusa	Proliferación celular con obstrucción de capilares	Depósitos inmunes e inflamación glomerular	Síndrome nefrítico
GN membranoproliferativa tipo I	Proliferación mesangial y doble contorno en las paredes capilares	Depósitos inmunes subendoteliales	Síndrome nefrótico o nefrítico Hipocomplementemia
Enfermedad de depósitos densos	MBG gruesa, proliferación variable	Depósitos inmunes y de material similar a la MBG en su parte central	Síndrome nefrótico y/o nefrítico C3 disminuido
Nefropatía por IgA	Muy variable	Depósitos inmunes de IgA mesangial	Hematuria. Proteinuria variable
GN extracapilar	Proliferación de células en el espacio de Bowman (medialunas)	ANCA, paucimune. Mecanismo poco claro	GN rápidamente progresiva. A veces asociada a vasculitis de pequeños vasos
"GN crónica"	Esclerosis glomerular avanzada	Secundaria a cualquier glomerulopatía	Insuficiencia renal crónica

GN glomerulonefritis MBG membrana basal glomerular. Espículas: proyecciones perpendiculares en la parte externa de las paredes capilares. ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Ver figura N° 1.

Sd nefrótico en el Embarazo

- En sd nefrótico secundario a glomerulopatías por enfermedades crónicas es importante el grado de falla renal al momento de la concepción
- Deterioro de la fx renal en 0-10% de las pctes con crea inicial $<1,5\text{mg/dL}$
- Riesgo de pérdida irreversible de la filtración glomerular del 50% en crea inicial $>2\text{mg/dL}$ o en hipertensión no controlada

Pregnancy in women with underlying renal disease. Phyllis August et cols. Uptodate, Feb 2016

Cuadro V. Clasificación de la falla renal pregestacional.

Clasificación	Creatinina sérica
Falla renal leve	< 1.4 mg/dL
Falla renal moderada	1.4 a 2.8 mg/dL
Falla renal severa	> 2.8 mg/dL

Modificado de Davison JM, Lindheimer MD. Renal Disorders in Maternal-Fetal Medicine, 4a Ed. RK Creasy, R Resnik. Philadelphia: WB Saunders. 1999:873-892.

Cuadro VI. Embarazo y falla renal: estado y pronóstico.

	Falla renal		
	Leve	Moderada	Severa
Buen resultado obstétrico	96%	90%	51%
Complicaciones tardías	< 3%	25%	53%

Modificado de Davison JM, Lindheimer MD. Renal Disorders in Maternal-Fetal Medicine, 4a Ed. RK Creasy, R Resnik. Philadelphia: WB Saunders. 1999:873-892.

Enfermedades renales y embarazo. Artículo de revisión

Cynthia Lorena Durán Alcaraz

*Rev Hosp Gral Dr. M Gea González Vol 7, No. 2
Mayo-Agosto 2006
Págs. 82-89*

Nefritis Lúpica

- Se debe evitar el embarazo mientras ptes se encuentren con actividad lúpica. Seis meses después de la remisión se puede intentar embarazo, lo que mejora el pronóstico de la madre y el del feto
- El riesgo de desarrollar falla renal es 2 veces+ si se inicia el embarazo con glomerulonefritis activa
- Pctes que comienzan el embarazo durante una remisión de glomerulonefritis también pueden presentar recaída e insuficiencia renal con deterioro progresivo hasta la fase terminal

Nefritis Lúpica

- Las pctes que tienen recaídas en el embarazo son las que se embarazan antes de seis meses de remisión, hipertensas mal controladas, con SAAF asociado, con falla renal crónica moderada o grave y las que desarrollan preeclampsia-eclampsia.
- Las recaídas se presentan en el segundo y tercer trimestres y en el puerperio

Glomerulonefritis y embarazo. Revisión de tema jorge mario gómez jiménez,

Iatreia / vol 21/no. 2 / junio / 2008

Tabla n.º 2. Diagnóstico diferencial entre preeclampsia grave y nefritis lúpica

Hallazgos clínicos	Preeclampsia	Nefritis lúpica
Anti ADN	Negativo	Positivo
C3 – C4	Normales	Bajos
Función hepática	Alterada	Normal
Proteinuria/24 hs	Masiva	Masiva
Inicio de la proteinuria	Brusco	Insidioso
Cilindros hemáticos	Raros	Frecuentes
Hiperuricemia	Presente	Presente
Hipertensión	Presente	Presente

Manejo Sd Nefrótico

- Anamnesis con énfasis en historia nefrourológica, propia y familiar, y examen físico completo
- Control multidisciplinario de la madre y la Unidad Fetoplacentaria
- Control de los efectos secundarios al sd nefrótico
- Buscar dirigidamente complicaciones al ex: Ingurgitación yugular, derrame pleural, ascitis, TVP, infecciones
- Cuantificación proteinuria, hemograma, perfil lipídico, crea, BUN, albúmina, glucosa, ELP

Manejo sd Nefrótico

En búsqueda de causa, descartando PE:

- Eco renal
- Bicarbonato, Mg, Ca, PTH, urea, ácido úrico, HbA1c
- PCR, VHS, C3, C4, ANA, serología viral hep B, C, HIV, ANCA

Indicaciones de biopsia renal durante el embarazo

- Nefritis lúpica de reciente aparición
- Deterioro inexplicado de la función renal
- Síndrome nefrótico severo con edema marcado, proteinuria masiva e hipoalbuminemia marcada
- 7% complicaciones en emb en manos expertas

The management challenges of non-preeclampsia-related nephrotic syndrome in pregnancy. Anne Marie Coté.

Obstetric Medicine 2011; 4: 133–139

Hipercoagulabilidad

- La causa no está bien definida, se han descrito varias anomalías como disminución de la antitrombina y plasminógeno, aumento de la activación plaquetaria, hiperfibrinogenemia e inhibición de la activación del plasminógeno. Además de hipovolemia relativa por tercer espacio y poca movilización asociada al edema
- Una concentración baja de albúmina, pero no el grado de proteinuria, predice independientemente un evento tromboembólico

Renal vein thrombosis and hypercoagulable state in nephrotic syndrome. Jai Radhakrishnan, MD. Uptodate, jun 2014

Hipercoagulabilidad

- Los lugares más comunes de trombosis incluyen las venas renales, las EEII, con más compromiso que el habitual hacia venas iliacas y cava, TEP
- El embarazo y postparto hasta 6 sem mantiene un riesgo trombótico elevado, por lo que se recomienda trombopprofilaxis, especialmente en reposo, cesárea y otros factores de riesgo
- Durante el embarazo se recomiendan medias y HBPM, en puerperio medias y HBPM, HNF o warfarina, compatibles con lactancia

Table 5 Anaemia in nephrotic syndrome

Contributing causes

- Physiological anaemia of pregnancy
- Inflammation of acute and/or chronic disease
- Decreased intestinal absorption of iron, B₁₂ and folate
- Renal loss of transferrin
- Decreased erythropoietin production if GFR significantly decreased (usually <50 mL/minute)
- Gastrointestinal loss and other sources of bleeding

Baseline work-up

- Blood smear, reticulocytes
- Iron stores (total iron, saturation, ferritin)
- Vitamin B₁₂, folate
- Inflammation markers (C-reactive protein, sedimentation rate)
- Erythropoietin level when GFR <50 mL/minute
- Haemolysis tests (haptoglobin, LDH, unconjugated bilirubin)
- Haemoglobinopathies screen (haemoglobin electrophoresis)

GFR, glomerular filtration rate; LDH, lactate dehydrogenase

Vitamina D

- Valores $<30\text{ng/ml}$
- Tratamiento con 5000-10.000 IU/día por 2-4 semanas
- Luego 1.000 IU/día (monitorizando calcemia y niveles de Vit D mensualmente)
- Aporte de calcio por dieta o suplementos

Medicamentos

- Estatinas y antiproteínúricos deben ser suspendidos previo al embarazo
- Furosemida y tiazidas no son teratogénicos, pero su uso debe limitarse a edemas severos y manejo caso a caso, cuidando no producir hipovolemia e hipoperfusión placentaria, con balance hidroelectrolítico diario
- Los inmunosupresores pueden ser usados caso a caso con supervisión, con la menor dosis posible, como azatioprina, tacrolimus, ciclosporina. El micofenolato está contraindicado

Proteinuria in pregnancy: Evaluation and management. Ravi I Thadhani, MD. Uptodate nov 2015

Pregnancy in women with underlying renal disease. Phyllis August et cols. Uptodate, Feb 2016

Edema

- Elevación de piernas
- Restricción de sal a 100 mmol/día (2.3 g)
- Restricción hídrica a 1.5 L/día
- Furosemida, oral o ev, iniciar con bajas dosis 5–10 mg y titular según respuesta y balance hídrico, con un objetivo de balance negativo no más de 0,5-1L/día
- Uso de coloides y albúmina controversial, no demostrado

The management challenges of non-preeclampsia-related nephrotic syndrome in pregnancy. Anne Marie Coté.

Obstetric Medicine 2011; 4: 133–139

Control PA

- En sd nefrótico fuera del embarazo, el objetivo en PA es 130/80 para disminuir la proteinuria y el daño renal. *Campbell NR, et al. Canadian Hypertension Education Program. 2010 recommendations: Can J Cardiol 2010;26:236–40*
- Se ha propuesto tener como objetivo en el embarazo 130/80 en sd nefrótico severo, tratando de no disminuir más de 110/70 mmHg. *The management challenges of non-preeclampsia-related nephrotic syndrome in pregnancy. Anne Marie Coté. Obstetric Medicine 2011; 4: 133-139*

Infecciones

- Aumento del riesgo de infecciones por pérdida urinaria de gammaglobulinas
- No se justifica antibiótico-profilaxis a menos que haya una situación clínica infecciosa, como ITU recurrente, o con dosis altas de inmunosupresores, por ej. en la nefritis lúpica
- Se recomienda vacuna contra la influenza

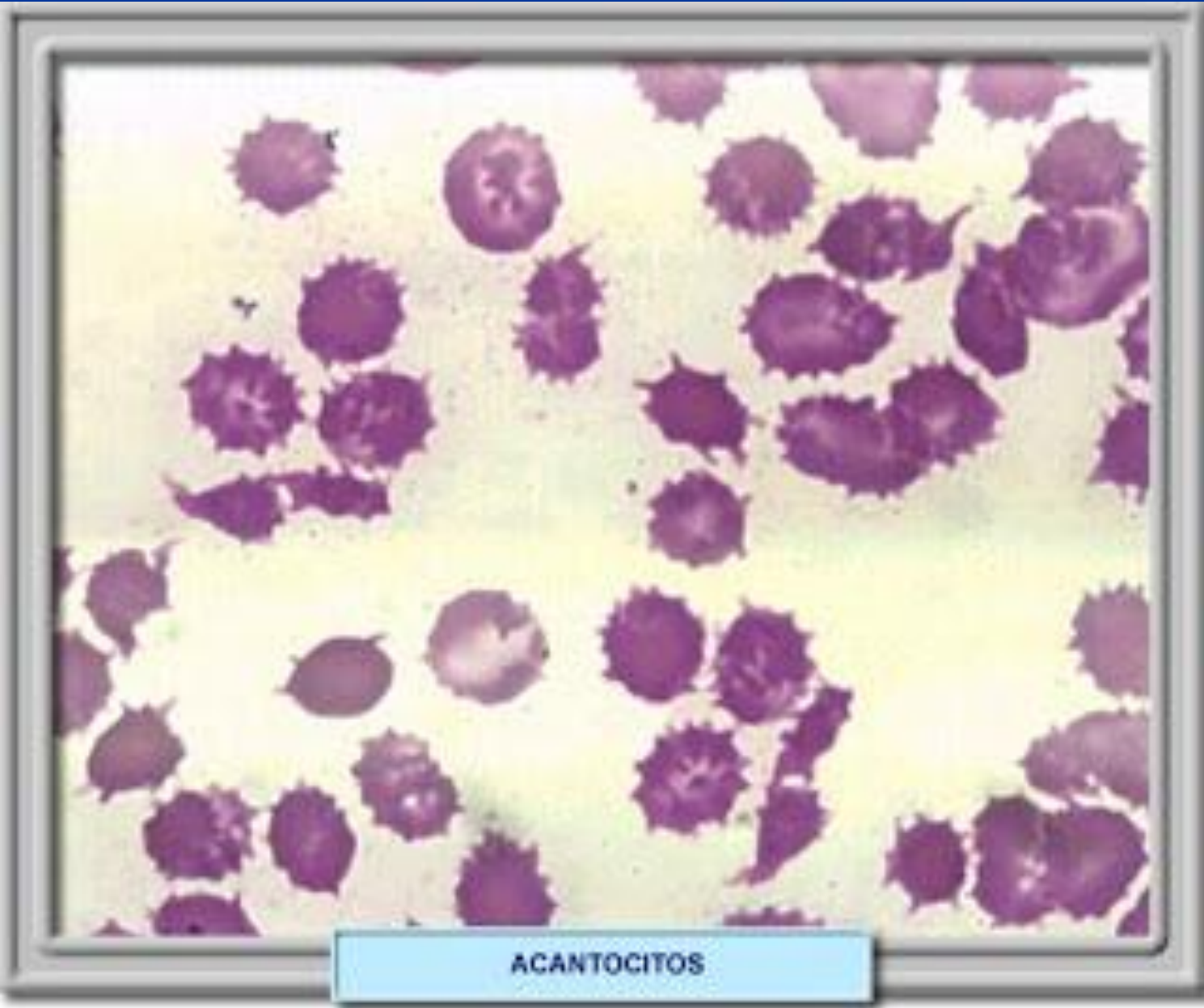
Efectos en el Feto

- Algunas de las complicaciones descritas son la RCIU, prematuridad, aborto y óbito fetal, anasarca fetal y PHA
- La transmisión hereditaria de un sd nefrótico es rara, se han descrito casos en en la enf. de cambios mínimos, GNFS (transitorio por 3 sem) y GN membranosa *The management challenges of non-preeclampsia-related nephrotic syndrome in pregnancy. Anne Marie Coté. Obstetric Medicine 2011; 4: 133-*

Síndrome Nefrítico

- Conjunto de manifestaciones que corresponden a una lesión glomerular de tipo inflamatoria, primaria (gralmente. autoinmune) o secundaria, en un contexto agudo o subagudo
- Triada clásica hipertensión arterial, edema y hematuria. Caracterizado por presencia urinaria de cilindros hemáticos, de glóbulos rojos y/o blancos, acantocitos, proteinuria en rango desde normal a nefrótica

Differential diagnosis and evaluation of glomerular disease. Lee A Hebert et cols. Uptodate, Aug 2016



ACANTOCITOS

Síndrome Nefrítico

Causas según gravedad de Glomerulonefritis:

1. Leve

- Sd nefrítico, con VFG normal, sin sd nefrótico asociado
- Causas 15-40 años: Nefropatía por IgA, enfermedad de la membrana basal fina, nefritis lúpica, nefritis hereditaria, GN mesangial proliferativa

Síndrome Nefrítico

2. Moderada a severa
 - Sd nefrítico con VFG disminuida y/o sd nefrótico
 - Causas 15-40 años: GN postinfecciosa, nefritis lúpica, GN rápidamente progresiva, nefropatía por IgA, GN fibrilar, GN membranoproliferativa

Differential diagnosis and evaluation of glomerular disease. Lee A Hebert et cols. Uptodate, Aug 2016

Diagnóstico

- Misma aproximación inicial que en sd nefrótico
- Se debe actuar rápido porque deterioro puede ser importante, dependiendo del grado de injuria renal
- Frente a patrón nefrítico se deben explorar causas: LES, vasculitis (ANCA), antic antiestreptocócicos, inf. Bacterianas (endocarditis, SHU) y virales (hep B-C, VIH), antic anti membrana basal glomerular, C3-C4

Sd Nefrítico

- Manejo según causa y control hidroelectrolítico
- Uso de drogas inmunosupresoras
- Manejo en causas infecciosas
- Según gravedad y viabilidad fetal, interrupción del embarazo
- Plasmaféresis en SHU y PTT
- Diálisis

Cuadro III. Objetivos del tratamiento en la insuficiencia renal aguda.

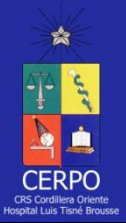
- Control de líquidos
 - Modificaciones en la dieta
 - Controlar la tensión arterial
 - Mantener el nivel de electrolitos séricos
 - Control de azoados
 - Corregir las alteraciones del metabolismo ácido-base
 - Ajustar la dosis de fármacos
 - Controlar las alteraciones hematológicas
 - Diálisis peritoneal, hemodiálisis o hemofiltración
-

Modificado de: Reyes-Paredes N, Beltrán MJ, Nuñez RM. Insuficiencia renal aguda en Obstetricia. Revista de Perinatología 1996;11(2):7-10.

Indicaciones de Diálisis

- Potasio sérico 6.5 meq/L y que no mejora con gluconato de calcio, bicarbonato de sodio, insulina y glucosa
- Congestión circulatoria, secundaria a sobrecarga hídrica
- Síntomas urémicos
- Nitrógeno ureico en sangre mayor de 120 mg/dL o incremento diario de 30 mg/dL en ptes con sepsis o necrosis tubular
- Acidosis metabólica, sin respuesta a manejo médico
- Fármaco tóxico o veneno dializable

Reyes-Paredes N, Beltrán MJ. Nefropatía crónica y embarazo. Revista de Perinatología. 1995;10(3):11-18.



Gracias