



Enfermedad renal crónica y embarazo

Alejandra Orozco Guillén¹

Resumen

En esta revisión se analiza la evolución de la enfermedad renal crónica (ERC) en el curso del embarazo. La ERC se ha encontrado en el 3-4% de las mujeres en edad reproductiva. El retrasar la maternidad a edades más avanzadas, sobre todo en los países desarrollados, ha incrementado la posibilidad de ERC en la gestación. Además, existe un grupo de mujeres en edad fértil con ERC subclínica que es importante detectar. La ERC asociada a hipertensión arterial, diabetes, enfermedad autoinmune, obesidad, trasplante renal, tabaquismo y otros afecta el pronóstico del embarazo. La ERC se clasifica por la tasa de filtrado glomerular (TFG): leve (estadios 1-2), > 60 mL/min; moderada (estadios 3a y 3b), de 30 a 60 mL/min; y grave (estadio 4), 30 a 15 mL/min; todos corregidos 1.73 m²SC. Todas las mujeres que se embarazan con ERC corren el peligro de un deterioro mayor de la función renal y ameritan un control estricto de la presión arterial y la proteinuria en los meses previos a la gestación; además, deben mantener una función renal estable. Un buen control de la función renal pre- y durante el embarazo evita los partos prematuros y el alumbramiento de productos pequeños, así como preeclampsia y eclampsia en la madre. El empleo de métodos anticonceptivos en la mujer fértil con ERC debe valorarse y realizarse con cautela. Asimismo, la mujer gestante con ERC que amerita diálisis debe ser evaluada y manejada por gente experta.

Palabras clave: Embarazo, daño renal, complicaciones, parto prematuro, preeclampsia.

Summary

This review describes the evolution of chronic kidney disease (CKD) during pregnancy. Three to four per cent of all fertile young women have CKD in different stages. Women in developed countries delay pregnancy and, thus, have an increased risk of CKD. There is a large group of fertile women with subclinical CKD, which is important and difficult to detect. CKD is frequently associated with risk factors such as hypertension, diabetes, autoimmune diseases, obesity, renal transplant and others. CKD is classified according to glomerular filtration rate (GFR) in three stages: mild (stages 1-2), GFR > 60 mL/min; moderate (stages 3a and 3b), GFR 30-60 mL/min; and severe (stage 4), GFR < 30 and > 15 mL/min. All stages corrected for 1.73 m²BS. It is important to comment that all women with CKD are prone to a decrease in the renal function during pregnancy. In these cases, it is important to control the blood pressure and proteinuria, as well as to maintain a constant renal function six months before pregnancy. A good control of these clinical variables before and during gestation prevents premature deliveries, low-weight products, and preeclampsia or eclampsia. Birth control is advised with caution in high-risk patients with CKD. Experts should evaluate and treat pregnant patients in need of dialysis.

Key words: Pregnancy, renal damage, complications, preterm birth, preeclampsia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) previa al embarazo está definida por KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) y KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) como cualquier anomalía en la estructura o función por más de tres meses, con implicaciones en la salud.

El embarazo está asociado con cambios fisiológicos significativos que incluyen dilatación del sistema colector y un incremento pequeño en el tamaño renal. Estas modificaciones son críticas para resultados óptimos en la

¹ Nefróloga del Instituto Nacional de Perinatología.

Correspondencia:
Dra. Alejandra Orozco Guillén
Correo electrónico:

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

gestación. Entender estos cambios fisiológicos esperados es necesario para la apropiada interpretación e identificación de las alteraciones o empeoramiento de la función renal y/o la proteinuria.^{1,2}

Actualmente, se estima que la enfermedad renal crónica afecta a 3-4% de las mujeres en edad reproductiva.³ Desde hace algunos años hay una tendencia a retrasar la maternidad, sobre todo en países desarrollados, lo cual incrementa la prevalencia y posibilidad de enfermedad renal crónica y embarazo. Este grupo de pacientes requiere diagnóstico oportuno y consejería respecto al mejor momento para lograr la gestación; además, precisa una orientación adecuada sobre los riesgos tanto maternos como fetales asociados al embarazo. El nefrólogo, entonces, debe estar familiarizado y entrenado para identificar el espectro de ERC en este grupo. Lograr la gestación en tratamiento para enfermedad renal crónica puede asociarse con un alto porcentaje de depresión postparto.

Al parecer existe alta prevalencia de enfermedad renal crónica que cursa subclínica en mujeres en edad fértil, y al conseguir el embarazo da manifestaciones como proteinuria e hipertensión debido al estrés, tanto por el aumento del volumen circulante como por el control de los electrolitos séricos que representa esta condición para el riñón.¹

Epidemiología

La ERC representa un problema de salud pública que afecta del cinco al 10% de la población mundial. Se estima que la enfermedad renal durante el embarazo es aproximadamente del 3%. La incidencia y prevalencia continúa en aumento, aunque dados los cambios fisiológicos asociados a la gestación, resulta difícil de identificar, sobre todo en estadios tempranos. Algo a considerar es que en este grupo de mujeres existe un incremento en la mortalidad cardiovascular, 1.2 veces cuando la tasa de filtrado glomerular (TFG) es menor a 45 mL/min.

Prepararse para el embarazo

En mujeres con enfermedad renal crónica debe prepararse y planearse el embarazo; la madre debe entender que la gestación no sólo afectará la longevidad renal, sino también que las complicaciones propias de dicha etapa afectarán al recién nacido, ya que embarazarse con ERC tiene una alta incidencia de neonatos prematuros. Aquellas mujeres que desean hacerlo requieren adecuado control de la presión arterial, proteinuria y, al menos, función renal estable. La optimización de estos tres factores previos a la gestación augura una mejor evolución y un mejor pronóstico tanto para la madre como para el bebé.

Factores de riesgo

En mujeres que se conocen con enfermedad renal crónica, los factores de riesgo son historia de hipertensión crónica, diabetes, obesidad (incluida derivación gástrica), litiasis renal, consumo de AINE de manera crónica, uso de tóxicos legales e ilegales como tabaco, cocaína y quimioterapia, así como historia de padecimientos autoinmunes, enfermedad renal familiar (poliquistosis, síndrome de Alport) e infecciones de vías urinarias de repetición.

¿Qué le hace el embarazo a la enfermedad renal?

Existen diversas definiciones para clasificar a la enfermedad renal durante el embarazo; la más antigua muestra ERC leve, cuando la creatinina sérica es menor a 1.4 mg/dL, moderada, cuando la creatinina sérica es mayor a 1.4 mg/dL pero menor a 2.4 mg/dL, y avanzada, cuando la creatinina sérica rebasa 2.5 mg/dL. Estudios recientes usan la tasa de filtrado glomerular (TFG) y clasifican la ERC como moderada cuando está entre 30 y 60 mL/min \times 1.73 m² (estadio 3), y severa con TFG entre 15-30 mL/min \times 1.73 m² (estadio 4), aunque ninguna de estas fórmulas está validada en la gestación. Lo anterior es porque los riesgos asociados a esta etapa empeoran según el estadio de la enfermedad renal con el que la madre se embarace.

En los países en vías de desarrollo, la TFG pregestacional muchas veces no se tiene, ya que en nuestra población, la consulta prenatal suele ser la primera vez que una mujer va al médico. El grado de enfermedad renal es determinante para los resultados perinatales; así pues, aquellas mujeres que se embarazan con estadios moderados o severos tienen mayor probabilidad de perder la función renal.

Se han reportado algunos estudios realizados en mujeres con nefropatía por IgA, los cuales muestran la prevalencia de esta enfermedad en mujeres jóvenes.^{4,7} En aquellas con función renal preservada, la posibilidad de perder la función renal sólo es mayor cuando tienen cambios histológicos o hipertensión.⁵ Lo mismo sucede en mujeres con diabetes,^{8,9} enfermedad poliquística u otras enfermedades glomerulares.

Piccoli y sus colaboradores¹⁰ incluyeron a 370 mujeres en estadio 1 de ERC y observaron un 7.6% de progresión. En otro trabajo en el que incluyó a 127 mujeres, Piccoli reportó un incremento del 0.62 mg/dL por encima de la creatinina basal.

Aquellas con creatininas séricas > 1.4 mg/dL pueden sufrir una pérdida significativa de la función renal durante el embarazo en el 43%, o bien, hasta seis meses postparto (23%). En el estudio antes mencionado, sólo el 16.2% de las mujeres gestantes con ERC en estadio 3 y 20% de aquellas con ERC estadios 4 y 5 progresaron a un estadio más

avanzado o requirieron diálisis.¹¹ En general, las mujeres con función renal preservada deben saber que el control de la presión arterial y la proteinuria antes del embarazo definirán los resultados perinatales.

¿Qué efectos tiene la enfermedad renal en los resultados perinatales?

Las complicaciones durante la gestación con enfermedad renal son múltiples; las mujeres con ERC que se embarazan tienen mayor riesgo de cesárea o parto pretérmino.¹² En el trabajo italiano antes mencionado, que incluyó 127 pacientes, se mostró una incidencia igual de recién nacidos con restricción del crecimiento intrauterino versus pequeños para edad gestacional. En otro estudio escandinavo que incluyó 5,655 embarazos, se reportó una incidencia del 70% de cesáreas, 89% de recién nacidos pretérmino menores de 37 semanas de gestación (SDG) y 44% menores de 34 SDG; menos de 10% eran pequeños para su edad gestacional y casi el 70% requirió vigilancia o manejo en terapia intensiva neonatal.¹³ Por otro lado, Fisher y su grupo reportaron resultados adversos para la madre casi cuatro veces más si padece enfermedad renal previa y casi tres veces mayor riesgo si sufre diabetes. Respecto a los resultados fetales adversos, es mucho más factible que sucedan si la madre padece hipertensión crónica, 3.83 IC 95% (2.18-6.73); preeclampsia, IC 95% 3.68 (2.71-5.0); y eclampsia, IC 95% 4.44 (2.12-9.29).¹²

¿Cómo planear un embarazo en mujeres con ERC?

Todas las mujeres jóvenes que planean una gestación requieren ser informadas sobre el riesgo/beneficio de lograr el embarazo; en caso de requerirlo, deberá lograrse un adecuado control de la tensión arterial y la proteinuria e intercambio de la medicación antihipertensiva al menos seis meses antes de conseguir la gestación. La intensificación del bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona antes de realizar la concepción es más apropiado en otras formas de ERC como nefropatía diabética o nefritis hereditaria. En los casos en los que se sospeche nefritis deberá realizarse biopsia renal previamente al embarazo, con el fin de escoger el medicamento inmunosupresor menos teratogénico.

¿Cómo estimar la función renal durante el embarazo?

Hay estudios escasos sobre cómo estimar la función renal durante la gestación. Como sabemos, el estándar de oro para medir la función renal en mujeres no embarazadas es el aclaramiento de inulina o iotalamato. Es muy importante la estimación del filtrado glomerular para el diagnóstico

de enfermedad renal durante la preñez. Hoy en día, uno de los métodos más usados para estimar la función renal es el aclaramiento de creatinina mediante la recolección de orina de 24 horas. Las ecuaciones no están validadas en el embarazo.¹⁴⁻¹⁶ En un estudio realizado en mujeres gestantes, MDRD demostró que infraestima la función renal en ese grupo.¹⁶ Masuyama y sus colegas realizaron una correlación en 90 mujeres embarazadas con enfermedad renal, entre la tasa de filtrado glomerular y el aclaramiento de creatinina por recolección de orina de 24 horas ($r = 0.83$).¹⁷

Existen pocos estudios que validen el uso de CKD-EPI durante la gestación; aparentemente, esta fórmula también infraestima la función renal en esta etapa. Respecto a la cistatina C, se ha propuesto como un buen marcador de la función renal durante el embarazo; hacen falta estudios por trimestre que muestren los valores normales. Además, hay evidencia que sugiere que la placenta es una fuente de cistatina C, sobre todo como respuesta a la isquemia, por lo que en preeclampsia, el valor de cistatina C puede estar alterado.¹⁸

Por lo tanto, las ecuaciones no deben ocuparse para evaluar la función renal en el embarazo. La recolección de orina de 24 horas con aclaramiento urinario de creatinina es el método preferido para medir la función renal durante este periodo, aunque debe considerarse que es inexacto, ya que está sometido a muchos errores de recolección y es operador-dependiente.

Evaluación de la proteinuria durante el embarazo

Uno de los puntos más importantes a evaluar antes de lograr el embarazo es la proteinuria. La tira reactiva es fácil de conseguir; sin embargo, tiene una gran cantidad de falsos positivos durante la gestación. Si se tiene una tira reactiva positiva, deberá comprobarse con recolección de orina de 24 horas.¹⁹ Un estudio reveló un rango de error de entre 13 y 54% cuando se cuantificó la cantidad de creatinuria según el peso pregestacional. El *spot* en orina proteína/creatinina tiene una alta correlación positiva con la recolección de orina de 24 horas.^{11,20,21} No hay ningún dato que valide el uso de cualquier método para el seguimiento de la proteinuria en mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica.

Problemas específicos de las pacientes con enfermedad crónica

Pérdida acelerada de la función renal

En mujeres embarazadas con ERC previa, el daño renal puede progresar rápidamente; en particular cuando la creatinina sérica rebasa 1.4 mg/dL.

En un estudio de cohorte longitudinal multicéntrico que incluyó a 49 mujeres gestantes, tener una proteinuria > 1 g/24 horas asociada a un filtrado glomerular disminuido < 40 mL/min se vinculó a pérdida rápida de la función renal después de la concepción.¹⁰

Anemia

En la gestación normal se experimenta una disminución de la hemoglobina (por dilución); el hematocrito incrementa del 18 al 30%, mientras que el volumen plasmático se expande del 40 al 50%. La disminución referida puede estar acentuada en las mujeres embarazadas con ERC. El embarazo *per se* es una causa de resistencia a eritropoyetina. Esta reducción se nota mucho más durante el primer trimestre. Los agentes estimulantes de eritropoyetina (ESA) son clasificados según la FDA como categoría C durante el embarazo. Los ESA son utilizados en pacientes en diálisis que desean lograr la gestación. Durante la misma, los requerimientos de eritropoyetina aumentan casi al doble para mantener la hemoglobina en niveles aceptables.

Sugerimos mantener la hemoglobina por arriba de 10 mg/dL, además de la suplementación de hierro y ácido fólico.

Enfermedad ósea

La información acerca de cómo manejar a una mujer embarazada con trastornos del metabolismo óseo y mineral propios de la ERC es escasa; incluso hace falta literatura que describa cómo se comporta con exactitud el perfil mineral durante el embarazo.

Se sabe que en la ERC, el hiperparatiroidismo secundario es la enfermedad más prevalente en esta población; sin embargo, no se han hecho estudios sobre cuál es el tratamiento correcto, sobre todo en estadios tempranos. Se sugiere vigilar el perfil mineral por trimestre, incluyendo los niveles de vitamina D, calcio, fósforo y hormona paratiroides.

Ácido úrico

La hiperuricemia es un hallazgo común en el embarazo con preeclampsia. Las concentraciones de ácido úrico están influenciadas por la dieta (alta ingesta de proteínas y fructuosa), el consumo de alcohol y el incremento en el recambio titular, así como las modificaciones en el metabolismo de la xantina oxidada en la función renal alterada. Al parecer, el ácido úrico tiene efectos deletéreos sobre la vasculatura materna y la placenta. En la gestación, las concentraciones de ácido úrico inicialmente caen del 25 al 35% debido a los efectos de los estrógenos, la expansión

del volumen plasmático y el incremento en el filtrado glomerular; sin embargo, las concentraciones aumentan de forma lenta alrededor del tercer trimestre del embarazo hasta el término.⁸

En un estudio retrospectivo donde se analizó una cohorte de 1,880 mujeres embarazadas sin hipertensión o enfermedad renal, con hiperuricemia primaria (sin proteinuria u otros datos de preeclampsia), la hiperuricemia se asoció a un incremento en el riesgo de nacer pequeño para la edad gestacional (OR 2.5; 95% IC 1.3-4.8) y prematuro (OR 3.2; 95% IC 1.4-7.2), mientras que no se vinculó a resultados maternos adversos.

Sin embargo, cuando se asoció el nivel de ácido úrico con los resultados maternos adversos en mujeres con hipertensión gestacional o preeclampsia, se vio un aumento significativo en el riesgo, OR 2.0 (95% IC 1.6-2.4); así como resultados adversos fetales, OR 1.8 (95% IC 1.5-2.1). Lo anterior muestra que el ácido úrico puede ocuparse como un marcador para identificar a mujeres de alto riesgo para desenlaces adversos tanto maternos como fetales.⁹

Enfermedad renal crónica y resultados maternos y perinatales adversos

Todas las mujeres embarazadas con una disminución moderada en el filtrado glomerular (FG) tienen un incre-

Resumen de dos estudios que informan de resultados adversos maternos y fetales asociados con daño renal crónico.

Resultados	Kendrick, 2015	Piccoli et al
Maternos	OR (95% IC)	OR (95% IC)
Parto pretérmino	1.52 (1.16-1.99)	
Extremadamente pretérmino	10.00 (1.28-78.11)	
Pretérmino temprano	4.30 (2.16-8.56)	1.20 (0.35-4.10)
Pretérmino tardío	1.04 (0.77-1.40)	0.55 (0.18-1.67)
Nacidos por cesárea	1.33 (1.06-1.66)	
Preeclampsia/eclampsia	1.13 (0.76-1.68)	
Muerte materna	1.13 (0.43-2.92)	
Fetales		
Bajo peso al nacer < 2,500 g	2.38 (1.64-3.44)	
Pequeño para edad gestacional	1.37 (0.94-2.00)	
Admisión a UCIN	1.80 (1.22-2.65)	
Muerte neonatal	0.50 (0.05-5.51)	

mento en el riesgo de eventos adversos comparadas con mujeres sanas.²

La magnitud de este riesgo es desconocida porque existen pocos estudios, las definiciones de ERC-E son múltiples y muchos trabajos no reportan resultados específicos sobre la mortalidad materna. Muchas de estas investigaciones no describen las condiciones de morbilidad asociadas, lo cual puede resultar confuso entre el embarazo con enfermedad renal y sus resultados.²²

En los últimos años se ha analizado el tema en múltiples ocasiones. En 2015 se publicó un estudio retrospectivo que incluyó a 778 mujeres con criterios de ERC-E, resultados maternos y fetales, incluyendo la muerte.² En un trabajo prospectivo de 2010 donde se incluyeron 91 mujeres de riesgo, se concluyó que los resultados tanto maternos como fetales de ERC-E son peores que en embarazos sanos: 44% de partos pretérmino versus 5%, 44% de cesáreas y 26% de admisiones a la UCIN.

Las mujeres con enfermedad renal que ya tenían hipertensión y proteinuria previas a la gestación correlacionaron con resultados adversos, obteniendo RR = 4.16 (1.05-16.46) para hipertensión, RR = 7.25 (2.30-22.79) para parto pretérmino, RR = 5.70 (1.69-19.24) para cesárea, y parto prematuro RR = 7.24 (2.30-22.79).

Asociación de la enfermedad renal crónica con resultados adversos maternos y fetales

Manejo integral

En el contexto de la mujer con enfermedad renal crónica que logra el embarazo, es importante considerar dos escenarios para la toma de decisiones sobre el tratamiento. El primero es el de aquella que está en diálisis y logra la gestación. El segundo es en quienes, con daño renal crónico grave, se embarazan y, por deterioro acelerado de la función renal, son candidatas a terapia de sustitución renal. En qué momento iniciar la diálisis en estas enfermas es siempre una decisión difícil, que debe ser sopesada y analizada por los expertos; sin embargo, una o más de las siguientes son indicaciones puntuales de diálisis: un FG menor de 10 mL/min, hipercalemia, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial grave, encefalopatía urémica. El tratamiento, aun cuando complejo, si es bien llevado, evitará las múltiples complicaciones que aparecen en este tipo de enfermas, lo que permitirá la supervivencia de la madre y el producto.

La mayoría de los estudios publicados sobre hemodiálisis y embarazo se refieren a la primera condición, por lo que ya en diálisis, la sugerencia más importante es intensificar la dosis de diálisis para mejorar los resultados perinatales.⁷

La diálisis peritoneal puede ser una opción en centros donde no se cuenta con hemodiálisis, debido a que es más asequible y parece ser más fisiológica, no requiere heparinización y, en algunos estudios, se reporta menor incidencia de polihidramnios; sin embargo, su uso sigue siendo controversial.

En el caso de las pacientes que no se conocían con ERC y en quienes esta enfermedad se diagnostica durante la gestación, la decisión de inicio de diálisis durante esta etapa representa un desafío tanto para el obstetra como para el nefrólogo.

El médico que se enfrenta al reto de tener una mujer con ERC *de novo* con un embarazo en el primero, segundo o tercer trimestre debe tomar la decisión de ingreso a diálisis con base en el curso clínico y la opinión de un equipo multidisciplinario apoyado en literatura con un muy bajo nivel de evidencia, con el fin de optimizar las condiciones actuales de la paciente, teniendo como meta obtener resultados perinatales aceptables.

Anticoncepción

El consejo anticonceptivo es un punto crítico en las mujeres con enfermedad renal crónica. Se sabe que la píldora oral anticonceptiva estimula al sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) y puede generar alteraciones hemodinámicas y fisiológicas, que incluyen incremento en la resistencia vascular renal, con un aumento en la fracción de filtración; algunas mujeres pueden sufrir descontrol hipertensivo y, además, aumentar su riesgo cardiovascular.^{23,24} Los estrógenos orales deben usarse con cautela, ya que en poblaciones de riesgo como diabetes o en pacientes que tienen microalbuminuria pueden elevar el riesgo cardiovascular. Los anticonceptivos transdérmicos pueden multiplicar el riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolismo venoso.^{24,25} No hay evidencia de un aumento en el riesgo de infecciones en pacientes con enfermedad renal que usan dispositivos intrauterinos; sin embargo, cada caso deberá individualizarse y evaluarse tanto por el ginecólogo como por el nefrólogo.

REFERENCIAS

1. Cietak KA, Newton JR. Serial qualitative maternal nephrosonography in pregnancy. *Br J Radiol.* 1985; 58 (689): 399-404.
2. Rasmussen PE, Nielsen FR. Hydronephrosis during pregnancy: a literature survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1988; 27 (3): 249-259.
3. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63 (5): 713-735.
4. Abe S. Pregnancy in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1991; 40 (6): 1098-1102.

5. Abe S. The influence of pregnancy on the long-term renal prognosis of IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 1994; 41 (2): 61-64.
6. Liu Y, Ma X, Lv J, Shi S, Liu L, Chen Y et al. Risk factors for pregnancy outcomes in patients with IgA nephropathy: a matched cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64 (5): 730-736.
7. Limardo M, Imbasciati E, Ravani P, Surian M, Torres D, Gregorini G et al. Pregnancy and progression of IgA nephropathy: results of an Italian multicenter study. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56 (3): 506-512.
8. Young EC, Pires ML, Marques LP, de Oliveira JE, Zajdenverg L. Effects of pregnancy on the onset and progression of diabetic nephropathy and of diabetic nephropathy on pregnancy outcomes. *Diabetes Metab Syndr.* 2011; 5 (3): 137-142.
9. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, Mathiesen E, Svenningsen A, Rossing P et al. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2002; 45 (1): 36-41.
10. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Maxia S, Lepori N et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26 (8): 2011-222.
11. Haas DM, Sabi F, McNamara M, Rivera-Alsina M. Comparing ambulatory spot urine protein/creatinine ratios and 24-h urine protein measurements in normal pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003; 14 (4): 233-236.
12. Fischer MJ, Leherer SD, Hebert JR, Parikh CR. Kidney disease is an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43 (3): 415-423.
13. Munkhaugen J, Lydersen S, Romundstad PR, Widerøe TE, Vikse BE, Hallan S. Kidney function and future risk for adverse pregnancy outcomes: a population-based study from HUNT II, Norway. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24 (12): 3744-3750.
14. Koetje PM, Spaan JJ, Kooman JP, Spaanderman ME, Peeters LL. Pregnancy reduces the accuracy of the estimated glomerular filtration rate based on Cockcroft-Gault and MDRD formulas. *Reprod Sci.* 2011; 18 (5): 456-462.
15. Côté AM, Lam EM, von Dadelszen P, Mattman A, Magee LA. Monitoring renal function in hypertensive pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2010; 29 (3): 318-329.
16. Smith MC, Moran P, Ward MK, Davison JM. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG.* 2008; 115 (1): 109-112.
17. Masuyama H, Nobumoto E, Okimoto N, Inoue S, Segawa T, Hiramatsu Y. Superimposed preeclampsia in women with chronic kidney disease. *Gynecol Obstet Invest.* 2012; 74 (4): 274-281.
18. Kristensen K, Larsson I, Hansson SR. Increased cystatin C expression in the pre-eclamptic placenta. *Mol Hum Reprod.* 2007; 13 (3): 189-195.
19. Côté AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199 (6): 625.e1-625.e6.
20. Kyle PM, Fielder JN, Pullar B, Horwood LJ, Moore MP. Comparison of methods to identify significant proteinuria in pregnancy in the outpatient setting. *BJOG.* 2008; 115 (4): 523-527.
21. Leañós-Miranda A, Márquez-Acosta J, Romero-Arauz F, Cárdenas-Mondragón GM, Rivera-Leaños R, Isordia-Salas I et al. Protein: creatinine ratio in random urine samples is a reliable marker of increased 24-hour protein excretion in hospitalized women with hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Chem.* 2007; 53 (9): 1623-1628.
22. Piccoli GB, Conijn A, Attini R, Biolcati M, Bossotti C, Consiglio V et al. Pregnancy in chronic kidney disease: need for a common language. *J Nephrol.* 2011; 24 (3): 282-299.
23. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation.* 1996; 94 (3): 483-489.
24. Monster TB, Janssen WM, de Jong PE, de Jong-van den Berg LT; Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease Study Group. Oral contraceptive use and hormone replacement therapy are associated with microalbuminuria. *Arch Intern Med.* 2001; 161 (16): 2000-2005.
25. Sidney S, Cheatham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception.* 2013; 87 (1): 93-100.