

Nefropatía diabética y gestación

Rocío López-Jurado Romero de la Cruz*, José Antonio López Medina**, Claudio José Hornos Hornos***, Juan García-Valdecasas Valverde***, Sebastián Cerezo Morales***

La Diabetes mellitus insulín dependiente complica menos de un 0,5% de todos los embarazos, aunque requiere en su seguimiento grandes esfuerzos por parte de unidades especializadas. Es de destacar que en los últimos años su manejo ha experimentado grandes avances: mientras que en la era pre-insulina la mortalidad fetal y neonatal alcanzaba un 60%, en el momento actual gracias a la mejoría en el cuidado médico y obstétrico, así como a la prevención de las complicaciones, se ha logrado que la mortalidad materna y perinatal sea similar a la de la población general (1). Sin embargo, la morbilidad materno-fetal y la mortalidad perinatal siguen siendo muy elevada en pacientes con nefropatía diabética (2).

Las mujeres con diabetes pueden clasificarse en dos grupos, de acuerdo con la ausencia o presencia de vasculopatía diabética. El primer grupo incluye las clases A, A/B, C y D (sin hipertensión) de White (3) y el segundo grupo consistente en las clases D (con hipertensión), F, FR y H (tabla 1). Las diferencias fundamentales en el seguimiento de los dos grupos consisten en que las pacientes del segundo grupo, que tienen una enfermedad más avanzada, requieren una evaluación y vigilancia más intensa, porque la enfermedad avanzada coloca al embarazo en un mayor riesgo de complicaciones. El seguimiento de las pacientes diabéticas embarazadas se resume en la tabla 2. (4)

La nefropatía diabética es una de las complicaciones más críticas que afectan al pronóstico del embarazo y es la principal causa de muerte en pacientes < 40 años de edad con diabetes. El médico que atiende a la mujer embarazada con nefropatía debe saber si el embarazo altera el curso del daño renal y, a su vez, cómo afecta este daño renal y el grado del mismo a la evolución del embarazo.

* Servicio de Ginecología y Obstetricia
 ** Servicio de Endocrinología y Nutrición
 *** Servicio de Nefrología
 Hospital Clínico "San Cecilio", Granada

TABLA I
CLASIFICACION DE LA DIABETES EN EL EMBARAZO SEGUN WHITE

Clase	Criterio
A	Diabetes química: curva de tolerancia a la glucosa anormal
B	Inicio después de los 20 años, < 10 años de duración
C	Inicio entre los 10 y 20 años, duración 10-20 años
D ₁	Inicio < 10 años, duración > 20 años
D ₂	Duración de la diabetes > 20 años
D ₃	Calcificación de los vasos de las piernas
D ₄	Retinopatía benigna
D ₅	Hipertensión
F	Nefropatía
R	Retinopatía proliferativa
H	Cardiopatía coronaria

La evolución de la nefropatía diabética pasa por diversas fases (5):

1.ª FASE: HIPERFUNCION.

Al establecerse el diagnóstico de diabetes tipo I no se encuentran alteraciones histológicas renales, pero el flujo sanguíneo renal (FR) y la filtración glomerular (FG) están aumentados.

2.ª FASE: LESION GLOMERULAR SIN ENFERMEDAD CLINICA.

Se hacen evidentes los cambios de la nefropatía diabética con el aumento en la matriz mesangial y engrosamiento de la membrana basal glomerular. Por lo general esta fase se hace presente a los tres años de haber comenzado la primera fase.

3.ª FASE: NEFROPATIA INCIPIENTE.

Aparece una fase de microalbuminuria (30 a 300 mg./24 horas). El 30% de las diabéticas tipo 1 tienen nefropatía incipiente a los 10 ó 15 años de haberse diagnosticado la diabetes.

4.ª FASE: NEFROPATIA MANIFIESTA.

A los 15 años de evolución se detecta albuminuria (> 300 mg./día). Este es el signo que nos indica el inicio de la insuficiencia renal progresiva.

5.ª FASE: ETAPA TERMINAL.

Entre 4 y 5 años después del inicio de la proteinuria, aproximadamente un 50% de los pacientes tendrán disminución del FG a la mitad, los cuales progresan a insuficiencia renal crónica terminal en un periodo de los tres años posteriores. (6)

Microalbuminuria y embarazo

La Microalbuminuria puede describirse como la excreción de albumina en orina de 20 a 200 mg por minuto, o bien de 30 a 300 mg. en 24 horas (7). Durante el embarazo, la excreción urinaria de albúmina (EUA) aumenta, de forma fisiológica, sobre todo en el tercer trimestre, tanto en mujeres diabéticas como en no diabéticas (8). McCance y cols observan cómo en las gestantes diabéticas los niveles de microalbuminuria son mayores que en las controles (9,37 vs 3,52 mg/min.), aunque sin obtener mayor número de complicaciones ni de preeclampsia en un grupo respecto al otro.

Combs y cols (9) discrepan de las conclusiones anteriores y sugieren un mayor riesgo de preeclampsia y prematuridad si antes de la semana 20 se observa una microalbuminuria con rango superior a 190 mg/24 h. Con lo cual introduce este umbral como factor pronóstico.

TABLA II
SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES DIABÉTICAS EMBARAZADAS

Clases A y A/B	<ul style="list-style-type: none">• Determinaciones semanales de glucemia• Visitas cada 2 semanas hasta la semana 34, luego cada semana• Ecografía cada 4-6 semanas, en el tercer trimestre• Prueba sin estrés en la semana 34, luego cada semana• No se requiere HbA_{1c}• Evaluar los movimientos fetales diariamente
Clases B y C	<ul style="list-style-type: none">• Automonitorización de la glucosa diariamente• Visitas cada 2 semanas hasta la semana 34, luego cada semana• Ecografía: nivel II - semana 20, luego seguimiento cada 4-6 semanas• HbA_{1c} cada mes• Prueba sin estrés en la semana 33, luego cada semana• Evaluación oftalmológica, seguimiento según hallazgos• Orina de 24 h., inicialmente cada trimestre• Cuenta de movimientos fetales diariamente
Clases D-FR	<ul style="list-style-type: none">• Igual que arriba más ECG, ácido úrico, pruebas de función hepática, fibrinógeno, productos de la degradación de la fibrina inicialmente: se pueden repetir cada trimestre.
Momento del parto	<ul style="list-style-type: none">• Clases A y B: ≤ semana 42 de gestación• Clases C-FR: a término o con madured pulmonar
Parto	<ul style="list-style-type: none">• Mantener Glucosa sanguínea ≤ 100 mg/dl.• Solución intravenosa glucosada al 5% en solución salina 1/2 normal y 10 UI de insulina rápida (-1 U insulina/h)• Solución lucosada al 5% en solución salina 1/2 normal conectada con la solución que contiene la insulina para ajustar la glucemia• Determinaciones de glucosa sanguínea digital cada hora

No se ha observado a largo plazo diferencias significativas en la prevalencia de microalbuminuria en madres diabéticas insulín-dependientes respecto a mujeres nulíparas. Pero la prevalencia de macroalbuminuria parece ser más alta en nulíparas. Las razones de estos datos, inesperados en principio, se fundamentan en que el control y la supervisión especializada de las mujeres que han tenido embarazos previos ha sido más exhaustivo (10).

Todavía hoy no está aclarado el significado de la microalbuminuria en la gestación, aunque existen indicios de que puede predisponer a la preeclampsia (11). El control glucémico estricto con insulina durante la etapa de microalbuminuria puede prevenir el desarrollo de nefropatía diabética (12). La identificación de la microalbuminuria representa un evento crucial en el tratamiento de la nefropatía diabética ya que la intervención en esta fase, con un control glucémico estricto, con el adecuado control de la presión arterial y tras finalizar el embarazo con un seguimiento reglado puede detener la progresión de la nefropatía.

Nefropatía diabética manifiesta y embarazo

Se acepta como diagnóstico de nefropatía diabética una proteinuria mayor de 300 mg/24h. en la primera mitad del embarazo en ausencia de infección de las vías urinarias. (13). La mujer diabética está predispuesta a la nefropatía por aterosclerosis, infecciones del tracto urinario y necrosis papilar; sin embargo, es la lesión glomerular la principal causa de daño en la función renal.

En pacientes nefrópatas la función renal durante el embarazo permanece estable en la mayoría de los casos. Pero entre el 20-40% presentan una disminución permanente o temporal de la función renal, observándose un descenso en el aclaramiento de creatinina. (14,15)

El aclaramiento de creatinina preconcepcional es el parámetro más importante como indicador pronóstico. Aclaramientos por debajo de 50 ml/min. se han asociado con una alta prevalencia de hipertensión y pérdida fetal (14,16). Otros factores pronósticos son la presión diastólica en el primer trimestre y la Hb A1c elevada. Ambos se asocian con una mayor tasa de embarazo pretérmino y niños de bajo peso.

Otros autores sostienen que si el aclaramiento de creatinina, la presión arterial y el control metabólico son buenos se obtiene incluso una mejoría de la función renal durante el embarazo. La mayoría de las mujeres con nefropatía diabética no presentan durante la gestación una aceleración de su daño renal (17).

Hay que aceptar que la caída de la función o aclaramiento renal varía considerablemente de unas nefrópatas a otras y parece claro que ante aclaramientos muy bajos o en gestantes con trasplante renal el pronóstico es infausto (18).

Complicaciones asociadas a la Nefropatía diabética en el embarazo

La hipertensión se asocia en un 50% de las pacientes con nefropatía diabética. La excreción de albúmina en orina se incrementa de forma progresiva desde el primer al tercer trimestre (19), también la presión arterial diastólica se correlaciona con la proteinuria (14).

Para gestantes no diabéticas con hipertensión crónica, no albuminúrica, la evolución materna y fetal permite iniciar el tratamiento médico cuando la presión arterial diastólica excede los 105 mm. Hg. (20). Sin embargo parece que en las mujeres embarazadas con nefropatía diabética el tratamiento de su hipertensión debería iniciarse en valores más bajos, para prevenir una pérdida masiva de proteínas y evitar la hipoalbuminemia. La hipoalbuminemia puede provocar descenso del volumen intravascular que contribuiría a la bajada del flujo útero-placentario que hoy día se postula como causante de la preeclampsia (21).

Otras complicaciones presentes en la gestantes diabética con nefropatía son la anemia y la afectación ósea. El grado de anemia se ha correlacionado con la gravedad de la nefropatía (22). Hoy en día la eritropoyetina humana recombinante es una opción terapéutica alternativa a la transfusión (23). En la población diabética insulín-dependiente está elevado el riesgo de tener una densidad mineral ósea reducida (24). Si a este hecho añadimos la osteodistrofia renal que se presenta en toda insuficiencia renal, cabe señalar que esta población puede considerarse de alto riesgo para desarrollar enfermedad metabólica ósea.

Morbimortalidad fetal

El pronóstico fetal en la nefropatía diabética ha mejorado progresivamente con tasas de supervivencia perinatal por debajo del 70% en los años 60 hasta alcanzar tasas de hasta el 90% (22). En trabajos recientes la supervivencia perinatal ha alcanzado el 100% (25). Sin embargo hasta un 30% de los recién nacidos es pretérmino con una edad gestacional de aproximadamente 34 semanas, y alrededor de un 25% presenta distres respiratorio. A largo plazo los hijos de madres con nefropatía diabética presentan en un 25% de los casos retraso psicomotor y de desarrollo (14). Si comparamos las gestantes con nefropatía diabética con gestantes diabéticas sin nefropatía, no existe en las primeras mayor incidencia de abortos espontáneos, ni de malformaciones congénitas, pero sí mayor riesgo de muerte súbita intraútero. También existe doble riesgo de muerte neonatal que en gestantes sin nefropatía y mayor frecuencia de ictericia neonatal (36% versus 20%).

Es decir aunque ha mejorado la supervivencia, la morbilidad sigue siendo alta.

Conclusiones

Con un adecuado control glucémico y de presión arterial, así como una atención especializada perinatal pueden en la actualidad equiparar la mortalidad fetal en pacientes con nefropatía diabética a la de la población general. La morbilidad perinatal y las complicaciones a largo plazo siguen siendo especialmente altas en esta población y serán precisos más estudios para solventar estos problemas. El seguimiento por una unidad especializada y la adecuada información preconcepcional a la gestante con diabetes tipo I y nefropatía pueden prevenir los riesgos del embarazo.

Bibliografía

1. Matheson D, Efanist J. Diabetes and pregnancy: need and use of intensive therapy. *Diabetes Ed* 1989; 15: 242-248.
2. Wägner AM, Corcoy R. Nefropatía diabética y gestación. *Av Diabetol*, 1996; 12: 177-183.
3. White P: Diabetes mellitus in pregnancy. *Clin perinatal*. 1974; 1: 331-347.
4. Reece EA, Homko C: Tratamiento de la paciente diabética embarazada. En Lebovitz HE. *Tratamiento de la Diabetes Mellitus y sus Complicaciones*. 2.ª Edición. American Diabetes Association. Medical Trends, S.L. Barcelona. 1994.
5. Mogensen CE, Chistensen CK, Vittinghus E: the stage in diabetic renal disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983 supp. 2: 64.
6. De Fronzo RA: Incipient Diabetic Nephropathy: Etiologic and Therapeutic Considerations. Pawling, NY. Caduceus, 1993. p. 1-30.
7. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 2: 1430-1432.
8. McCance DR, Traub AI, Harley JMG, Haden DR, Kennedy L. Urinary albumin excretion in diabetic pregnancy. *Diabetología* 1989; 32: 236-239.
9. Combs CA, Rosenn B, Kitzmiller JL, Khouty JC, Wheeler BC, Miodovnik M. Early-pregnancy proteinuria in diabetes related to preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 802-807.
10. Chatuverdi N, Stephenson JM, Fuller JH and EURODIAM IDDM Complications Study Group. The Relationship Between Pregnancy and Long-term Maternal Complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetic Medicine* 1995; 12: 494-499.
11. Garner P. Type I diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet*. 1995; 346: 157-161.
12. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1003; 329: 977-86.
13. Healy K, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Pancreatic disorders of pregnancy: pregestational diabetes. *Endocrinol Metab Clin North America* 1995; 24: 73-101.
14. kimmerle R, ZaB R-P, Cupisti S, Somville T, Bender R, Pawlowski B, Berger M. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. *Diabetologia* 1995; 38: 227-235.
15. Purdy LP, Hantsch CE, Molitch ME, Metzger BE, Pheps RL, Dooley SL, Hou SH. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care* 1996; 19: 1067-1074.
16. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, et al: Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 453-459.
17. Jovanovic-Peterson L, Peterson M: Diabetes and pregnancy: Management of nephropathy and retinopathy. *Proc Int Diabetes Fed* 1985; 2: 194-200.
18. Ogburn PL, Kitzmiller JL, Hare JW. Pregnancy following transplantation in class T diabetes mellitus. *JAMA* 1986; 255: 911-915.
19. Reece EA, Coustan DR, Hayslett JP et al. Diabetic nephropathy: pregnancy performance and fetomaternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 159: 56-66.
20. Cunningham GF, Lindheimer MD. Hipertension in pregnancy. In: Desforjes JF (ed) *Current concepts*. *NEJM*. 1992; 326: 927-932.
21. Soffronoff EC, Kaufmann BM, Connaughton JFF. Intravascular volume determinations and fetal outcome in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1977. 127: 4-9.
22. Kitzmüller JL, Brown ER, Phillippe M, Stark AR, Acker D, Kaldany A, Singh S, Hare JW. Diabetic nephropathy and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 741-752.
23. Yankowitz J, Piraino B, Laifer SA, Frassetto L, Gavin L, Kitzmiller JL, Crombleholme W. Erythropoietin in pregnancies complicated by severe anemia of renal failure. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 485-488.
24. Kanis JA: "Osteoporosis". Oxford: Blackwell Science Ltd. 1996. p. 103-104.
25. Valdes Amador L, Márquez Guillén A, Santana Bacallao O, Rodríguez Anzardo B. Nefropatía diabética y embarazo. Morbimortalidad materna en 52 pacientes. *Av Diabetol* 1993; 6: 111-118.