



## Artículo de revisión

## Embarazo y trasplante renal

Laura Elizabeth Izguerra-Ochoa,\* Michel Renato-Parra,\*  
Luis Eduardo Morales-Buenrostro†

\* Departamento de Nefrología del Hospital General Regional Núm. 46, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

† Área de Nefrología del Trasplante, Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

## RESUMEN

Al igual que en el resto del mundo, en México la población con enfermedad renal crónica (ERC) y trasplante renal continúa creciendo. La fertilidad se ve afectada por la ERC, pero se recupera rápidamente después del trasplante en la mayoría de los casos en individuos en edad fértil. El embarazo implica cambios tanto anatómicos como funcionales en el riñón y representa riesgo de sensibilización sin que se haya demostrado aumento en los eventos de rechazo o pérdida de la función de los injertos, aunque sí implica incremento de complicaciones obstétricas como preeclampsia, diabetes gestacional, parto pretérmino y bajo peso al nacer. El nefrólogo, con el apoyo del médico de salud reproductiva, debe proponer un esquema de planificación familiar durante el primer año, determinar si las condiciones son óptimas y el tiempo ideal para llevar a cabo un embarazo, así como establecer medidas para reducir al mínimo las complicaciones materno-fetales. Al ser el principal objetivo del trasplante renal integrar al individuo a una vida funcional, es importante atender la fertilidad de la receptora de trasplante renal; sin embargo, la gestación en el contexto de trasplante está sujeta a un mayor riesgo de complicaciones tanto maternas como fetales, riesgos que la paciente y su pareja deben asumir. El nefrólogo juega un papel determinante al brindar información a la pareja y al tomar medidas para reducir riesgos materno-fetales. En la donadora renal parece claro que existe incremento del riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo, sin que ello sea contraindicación para donar. Es responsabilidad del nefrólogo informar claramente dichos riesgos previos a la donación.

**Palabras clave:** Embarazo, lactancia, anticoncepción, trasplante renal, donadora, complicaciones.

## ABSTRACT

*As in the rest of the world, in Mexico the population with chronic kidney disease (CKD) and kidney transplantation is increasingly growing. CKD affects fertility, but it can be recovered quickly after transplantation in most cases in individuals of childbearing age. Pregnancy involves both anatomical and functional changes to the kidneys and represents a risk for sensitization, even though no increase in events of rejection or graft loss has been demonstrated. Pregnancy in kidney transplant recipients increases obstetrical complications such as preeclampsia, gestational diabetes, preterm birth and low birth weight. Nephrologist, with the support of reproductive medicine physician, should propose a birth control method during the first year to determine if conditions are optimal, and the ideal moment for pregnancy. In addition, they should establish measures to minimize maternal and fetal complications. As the main objective of kidney transplant is to integrate individuals into functional life, it is important to address the kidney-transplant recipients' fertility. However, pregnancy in the context of transplantation is subject to an increased risk of developing both maternal and fetal complications; risks that the patient and her partner should assume. Nephrologist plays a decisive role in providing information to the couple and in taking measures to reduce maternal and fetal risks. In kidney donor, it seems clear that there is increased risk of hypertensive disorders of pregnancy with no contraindication to donate. It is responsibility of the nephrologist to inform of these risks prior to donation.*

**Key words:** Pregnancy, lactation, contraception, renal transplantation, donor, complications.

## INTRODUCCIÓN

El primer embarazo en pacientes con trasplante renal fue reportado en 1963 por el Dr. Joseph Murray,<sup>1</sup> desde esa fecha los avances en el conocimiento han dejado atrás la imagen de las receptoras renales como un grupo de muy alto riesgo de complicaciones durante el embarazo, dando paso a una postura de planeación coordinada y responsable de la gestación. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la decisión de la concepción es un asunto que debe discutirse cuidadosamente entre el médico, la paciente y la pareja. Es necesario considerar el estado de salud de la receptora renal y controlar los factores de riesgo particulares.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se ha observado que la enfermedad renal crónica (ERC) ha tenido una alta prevalencia y una acelerada incidencia a nivel mundial en los últimos años. México no es ajeno a dicha problemática, ya que el reporte de United States Renal Data System (USRDS) 2013 informa que ocupamos el primer lugar en incidencia y el quinto en prevalencia de ERC.<sup>2</sup> Se estima que en México la incidencia es de 377 casos por millón de habitantes y la prevalencia de 1,142 por millón de habitantes.<sup>3</sup>

La tasa de trasplantes de riñón ha sufrido un aumento en la última década, dicho fenómeno aunado al incremento de la sobrevida de los injertos renales ha multiplicado la prevalencia de pacientes con injerto renal funcional. Según reportes de USRDS 2013, México ocupa el octavo lugar en prevalencia de injertos renales funcionales.<sup>2</sup> Reportes del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) muestran que la cifra de trasplantes se ha incrementado en las últimas décadas (*Figura 1*), pasando de 476 trasplantes renales en 1994 a 2,610 trasplantes en 2014.

En Estados Unidos en 2011 había 100,000 mujeres con trasplante renal, 50,000 de ellas en edad reproductiva (18-49 años),<sup>4</sup> por lo que la fertilidad en el grupo en cuestión es un asunto de gran importancia para el nefrólogo, desafortunadamente en nuestro país no disponemos de información sobre la prevalencia de receptoras renales en edad fértil, pero es un hecho que, comparado con otros países, en México se trasplanta población más joven.

Según Yildirim Y y Uslu A, 50% de los embarazos en mujeres con trasplante renal se llevan a cabo sin planeación previa,<sup>5</sup> lo cual es alarmante y demuestra que es un asunto que demanda atención urgente.

Recientemente Deshpande NA y colaboradores realizaron un metaanálisis en el cual se analizaron

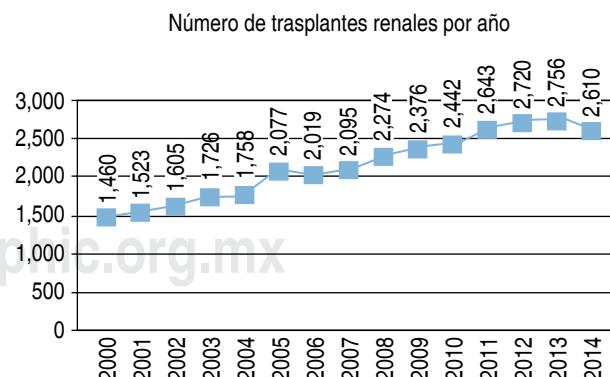
datos de 50 estudios que incluyeron registros de embarazo en receptoras de trasplante renal en diversos países, entre los cuales se encuentra la población de México. Se encontró que de manera global la edad materna de embarazo era de 29 años (28.9-29.1 años), el periodo entre el trasplante y el primer embarazo fue de 3.2 años (3.1-3.3) y la resolución del embarazo fue mediante cesárea en 56.9% (54.9-58.9) de los embarazos.<sup>4</sup>

## EFFECTOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA SOBRE LA FERTILIDAD Y RESTAURACIÓN DE LA FERTILIDAD POSTRASPLANTE

La ERC se asocia a la disminución de la fertilidad de al menos 10 veces en comparación con la población sana y ésta es directamente proporcional a la tasa de filtrado glomerular (TFG).<sup>6</sup> La infertilidad tiene una etiología multifactorial que incluye aspectos endocrinológicos, vasculares, neuropsiquiátricos, farmacológicos y en algunos casos efectos extrarrenales de la causa de la ERC (*Cuadro 1*).

En mujeres con ERC se reporta hasta 80% de disfunción sexual, la cual se reduce a 10% posterior al trasplante.<sup>7,8</sup> Tras el trasplante renal se reanuda la menstruación en promedio a los 5.1 meses (1-12 meses), se recuperan los ciclos regulares en promedio a los 6.9 meses y se reanuda la fertilidad en el primer año,<sup>9-11</sup> sin embargo, un porcentaje persiste con infertilidad. Entre 4-20% de las mujeres sufre falla ovárica prematura posterior al trasplante.<sup>11</sup>

A pesar de los riesgos ginecoobstétricos conocidos en el trasplante renal, de acuerdo con un es-



**Figura 1.** Número de trasplantes renales anuales en México del año 2000 a 2014. Información al 31 de diciembre del 2014, FUENTE: Reporte Nacional de la Donación y Trasplantes, CENATRA.

tudio realizado en San Diego, California por Rafie y colaboradores, las mujeres en edad reproductiva con trasplante de órgano sólido (con menos de dos años postrasplante) que usan en su mayoría el preservativo como método de planificación, manifestaron la necesidad de mayor asesoría en la materia.<sup>12</sup> Según cuestionarios aplicados a mujeres con trasplante renal en China por Xu L y colaboradores, 56% de las mujeres trasplantadas no utiliza ningún método anticonceptivo, la justificación en la mayoría de los casos fue que no se les había informado que la fertilidad se restauraba posterior al trasplante, 20% utilizan método del ritmo y 12% utilizan preservativo.<sup>13</sup>

## ANTICONCEPCIÓN EN TRASPLANTE RENAL

Es universalmente aceptado que la paciente que va a recibir un trasplante renal debe contar con un método de planificación efectivo considerando los riesgos de un embarazo en el primer año postrasplante, como vamos a ver más adelante. La recomendación de las guías KDIGO sugiere el uso de métodos de planificación durante al menos un año postrasplante.<sup>14</sup> En décadas previas se sugería evitar dispositivos intrauterinos por riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica; sin embargo, es claro que la seguridad de métodos naturales como el del ritmo es limitada y con métodos de barrera nos enfrentamos a falta de continuidad en su uso. Actualmente, aparte del preservativo es aceptada la implementación de métodos como dispositivos intrauterinos

**Cuadro 1. Factores de infertilidad en enfermedad renal crónica.**

### Alteraciones endocrinológicas

- Hiperprolactinemia
- Disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-gónada

### Alteraciones neuropsiquiátricas

- Neuropatía autonómica
- Depresión y ansiedad

### Alteraciones cardiovasculares

- Enfermedad vascular (calcificaciones, disfunción vascular)
- Insuficiencia cardíaca (deterioro de la clase funcional)

### Fármacos

- Antihipertensivos
- Antidepresivos
- Inmunosupresores (Ejemplo: agentes alquilantes)

### Comorbilidades asociadas

- Lupus eritematoso sistémico
- Diabetes mellitus
- Vasculitis
- Entre otros

(de cobre y hormonales) que han demostrado seguridad en mujeres con inmunodeficiencia.<sup>15,16</sup> Además los métodos hormonales orales, inyectables y subdérmicos de depósito son confiables y seguros siempre y cuando se individualice la prescripción a las comorbilidades.<sup>17</sup>

## CAMBIOS FISIOLÓGICOS RENALES EN EL EMBARAZO

Es importante considerar los cambios renales del embarazo en condiciones normales (*Cuadro 2*) para entender los efectos y particularidades en el contexto de un trasplante renal.<sup>18,19</sup> Habrá que tomarse en cuenta que en un injerto los mecanismos de adaptación no se llevan a cabo con normalidad en todos los casos, por lo que pueden existir diferencias en el comportamiento adaptativo.<sup>20</sup>

## ¿CUÁL ES EL MEJOR MOMENTO PARA UN EMBARAZO EN LA PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL?

Las recomendaciones de KDIGO sugieren que la planeación de embarazo se difiera de 1 a 2 años posterior al trasplante<sup>14</sup> debido a que la intensa inmunosupresión del primer año se asocia a mayor tasa de efectos secundarios en la misma (teratógenos, infecciosos, metabólicos, entre otros), además de la inconveniencia de reducir la intensidad de inmunosupresión con la conversión de micofenolato de mofetilo a azatioprina durante este periodo de mayor riesgo de complicaciones inmunológicas. Otro punto que no podemos perder de vista es que al incrementarse el tiempo postrasplante más allá de los tres años, se incrementa también el riesgo de disfunción crónica del injerto y eventos inmunológicos con el consecuente deterioro

**Cuadro 2. Cambios renales en el embarazo.**

- Elevación de flujo sanguíneo renal
- Incremento del tamaño renal
- Aumento 1 a 1.5 cm de longitud
- Aumento de 30% del volumen
- Hidronefrosis fisiológica (efecto hormonal y compresión)
- Elevación de la Tasa de Filtrado Glomerular un 40 a 50%
- Descenso de la creatinina entre 0.4 y 0.5 mg/dL
- Descenso del ácido úrico
- Descenso del sodio sérico (entre 4-5 mmol/L)
- Disminución de la osmolaridad (aproximadamente 270 mOsm/kg)
- Hematuria (20%)
- Proteinuria de hasta 300 mg/d
- Incremento de aldosterona y prostaglandinas vasodilatadoras
- Disminución de vasopresina

de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y aumento de la edad materna, lo que implica riesgos obstétricos de manera independiente, por lo que la recomendación actual es que el periodo ideal para planear un embarazo es al término del primer año postrasplante.<sup>21</sup>

En un estudio realizado por Mineiro y colaboradores se observó que las complicaciones fetales se incrementaban después del tercer año postrasplante; sin embargo, la frecuencia de preeclampsia disminuyó en las mujeres con mayor tiempo postrasplante; no obstante, estos resultados son cuestionados por la pequeña cantidad de pacientes en el estudio y la muestra mucho menor en el grupo de receptoras con menos de dos años postrasplante.<sup>22</sup>

Queda aclarada entonces la importancia del tiempo postrasplante para la planeación de un embarazo; sin embargo, la decisión del momento ideal de la concepción es mucho más compleja dado que deberán minimizarse los factores de riesgo para el binomio, de tal modo que diversos grupos de trasplante proponen ciertos criterios a cumplir para considerar la concepción segura en receptoras de trasplante renal, los cuales se enumeran en el cuadro 3.

## INMUNOSUPRESIÓN EN EL EMBARAZO

### Aspectos farmacológicos de los inmunosupresores en embarazo

Durante el embarazo se modifica la farmacocinética de los medicamentos, es preciso recordar que la absorción

**Cuadro 3. Recomendaciones de seguridad para embarazo en mujeres con trasplante renal.**

- Idealmente edad materna menor a 30 años
- Función renal estable y con creatinina < 1.5 mg/dL
- Proteinuria < 500 mg/24 horas
- Ausencia de rechazos en los últimos 6-12 meses
- Ausencia de infecciones agudas que puedan impactar al feto
- Adherencia médica adecuada
- Ultrasonido del injerto renal normal (sin dilatación pielocaliciceal)
- Control de comorbilidades que puedan impactar en la gestación
- Enfermedades autoinmunes (sin actividad immunológica en los últimos seis meses)
- Diabetes mellitus en control
- Presión arterial < 130/80 mmHg (sin IECA, ARA II)
- Inmunosupresión a dosis estables con:

  - Prednisona (dosis <15 mg/dL)
  - Azatioprina (< 2 mg/kg/día)
  - Ciclosporina o tacrolimus (niveles terapéuticos)
  - Contraindicados inhibidores mTOR y MMF

de drogas puede modificarse por alteraciones de la motilidad intestinal además de que en el primer trimestre la presencia de vómito puede comprometer la dosis real ingerida de fármacos; el metabolismo se ve afectado con el incremento de entre 25 y 100% de la actividad intrínseca de enzima CYP3A.<sup>23</sup> La ganancia ponderal de predominio acuosa (62%) y grasa (30%), sumado al descenso de albúmina sérica, determinan importantes alteraciones en el volumen de distribución de fármacos que condicionan la presencia de los valores máximos que disminuyen y los valores mínimos que se incrementan. La eliminación dependerá de la respuesta individual, ya que 59% presenta estabilidad o disminución de la TFG y 41% presenta elevaciones de la misma, por ello la eliminación de drogas como la prednisona es variable.<sup>23,24</sup>

### Clasificación de seguridad para el uso de inmunosupresores durante el embarazo

Las drogas inmunosupresoras representan un mal necesario en el contexto de embarazo en receptoras de trasplante. Como lo muestra el cuadro 4, a excepción de la prednisona, el resto de los fármacos de mantenimiento se clasifican como categoría C o D, respecto a la seguridad asignada por la FDA (Food and Drug Association, por sus siglas en inglés). Existe preocupación por la interferencia teórica que pueden ocasionar en los procesos de división, multiplicación y muerte celular que se llevan a cabo en la gestación; sin embargo, a lo largo de los años se ha obtenido gran experiencia en el uso de inmunosupresores en estos casos.

El uso de prednisona se ha extendido para numerosos padecimientos además del trasplante (asma, enfermedades autoinmunes), atraviesa en mínimas

**Cuadro 4. Clasificación de riesgo del uso de inmunosupresores en embarazo y lactancia según la FDA.**

Fármaco	Uso en embarazo, Categoría FDA	Uso en lactancia
Prednisona	B	No recomendado
Metilprednisolona	C	Uso con precaución
Ciclosporina	C	No recomendado
Tacrolimus	C	No recomendado
Azatioprina	D	No recomendado
Inhibidores mTOR	C	No recomendado
Micofenolatos	D	No recomendado
Belatacept	C	No recomendado - NE
Timoglobulina	C	No recomendado - NE
Basiliximab	B	No recomendado - NE
Rituximab	C	No recomendado - NE

FDA: Food and Drug Administration; NE: no evidencia suficiente.

cantidades la barrera placentaria manteniendo una relación 8-10:1 entre las concentraciones maternas y las fetales.<sup>25</sup> Aunque los efectos directos al producto no son de importancia, los efectos indirectos no son despreciables, ya que existe incremento de riesgo de diabetes gestacional, hipertensión, infecciones y parto prematuro por lo que no es inocua.<sup>13</sup> Otros corticosteroides sí atraviesan extensamente la barrera placentaria, tal es el caso de la metilprednisolona, hay incluso casos reportados de insuficiencia adrenal fetal e hipoplasia de timo con dosis elevadas de metilprednisolona.<sup>26,27</sup>

Uno de los puntos de mayor controversia es el uso de azatioprina (clasificada como categoría D de la FDA); sin embargo, ha demostrado ser segura en frecuencias de malformaciones que oscila entre 0 y 4% y se ha documentado que en el feto no ocurre el metabolismo de la azatioprina al metabolito activo (6-mercaptopurina) por lo que no produce los efectos secundarios reportados.<sup>28</sup> Estudios realizados por Goldstein y colaboradores compararon de manera prospectiva la tasa de malformaciones en niños expuestos a azatioprina durante la gestación y controles sanos sin observar diferencias significativas.<sup>29</sup>

Con el uso de micofenolato de mofetilo en cambio, se ha reportado una tasa de abortos de hasta 57.7% y malformaciones estructurales en 26.7% de los productos,<sup>30-32</sup> por lo que se contraindica su uso debido a su comprobado efecto teratogénico.

En cuanto a los inhibidores mTOR como sirolimus y everolimus existen reportes que muestran relativamente buen perfil de seguridad;<sup>33-35</sup> sin embargo, la información disponible aún es insuficiente para recomendarlos durante el embarazo. Además, la evidencia actual asocia su uso a un incremento en la generación de anticuerpos donador específico de *novo* y rechazo humorar. Si bien el embarazo se considera una condición tolerogénica, lo antes referido convierte a los mTOR en una alternativa poco atractiva durante el embarazo.

En cuanto al uso de inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), históricamente se ha preferido el uso de ciclosporina. No obstante, evidencia reciente muestra que no existen diferencias en efectos adversos ni en desenlaces obstétricos entre la ciclosporina y el tacrolimus, por lo que ambos pueden utilizarse con seguridad.<sup>36</sup> Una cuestión en discusión es la interpretación de los niveles sanguíneos de dichos medicamentos; se ha mostrado que los niveles de tacrolimus pierden confiabilidad con eritrocitos menores de 3.5 millones/ $\mu$ L (hemoglobina < 11 g/dL) y albúmina menor a 3 g/dL, por lo que las estrategias de manejo

en este caso deben incluir además del monitoreo de los niveles sanguíneos, la vigilancia de datos de toxicidad y se sugiere no subir la dosis hasta que los niveles desciendan 50% por debajo del límite inferior de los niveles meta.<sup>23</sup>

Sobre los inmunosupresores recientemente integrados a la práctica clínica de trasplante renal como el belatacept, no se cuenta con evidencia suficiente para documentar seguridad, por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo.

### Seguridad del uso de inmunosupresores durante la lactancia

En cuanto a la lactancia, no hay estudios que examinen los efectos secundarios con el uso de antiproliferativos, a diferencia del uso de inhibidores de calcineurina. Se ha determinado que los niveles séricos que alcanzan los inhibidores de calcineurina en el lactante son de alrededor del 1% de los niveles séricos de la madre, por lo que ante los claros beneficios de la lactancia, se establece que no existe contraindicación para lactancia por el uso de este grupo de medicamentos. No obstante se han reportado casos aislados en los que se alcanzan concentraciones terapéuticas en el lactante,<sup>37</sup> por lo que deberá tenerse precaución e incluso medir niveles en sangre para evaluar la suspensión de la lactancia. El cuadro 4 muestra las recomendaciones de la FDA en el uso de inmunosupresores durante la lactancia.

### Desenlace del embarazo bajo inmunosupresión

De acuerdo con el metaanálisis realizado por Deshpande y colaboradores, la tasa global de nacimientos logrados es de 73.5% (72.1-74.9) y pérdidas del producto de 14.0% (12.9-15.1); las cifras anteriores son comparables con los desenlaces de la población general de Estados Unidos. Sin embargo, la tasa de productos obtenidos por cesárea fue mayor, reportándose en 56.9% (54.9-58.9); la edad gestacional promedio fue de 35.6 semanas (35.5-35.7) y el peso promedio alcanzado por el recién nacido fue de 2,420 gramos (2,395-2,445), estas últimas cifras fueron menores a las obtenidas en mujeres sanas.<sup>4,38</sup> Cohortes más recientes<sup>24</sup> han coincidido con las cifras de complicaciones fetales encontradas por Deshpande y colaboradores. Por lo que se concluye que en la actualidad la sobrevida de los productos es cercana a la de la población general, aunque se relaciona con bajo peso al nacer y prematuridad.

## Teratogenicidad de los inmunosupresores

La tasa de malformaciones se ha reportado alrededor de 3-4% con los esquemas de inmunosupresión estándar en embarazo: azatioprina, inhibidores de calcineurina y prednisona. En su mayoría se trata de malformaciones menores tales como labio y paladar hendido, deformidades auriculares, dedos cortos, displasia renal quística, fisura palatina submucosa, anquilosis, estenosis pilórica, ano imperforado, hipospadias<sup>39</sup> y casos aislados de malformaciones graves como tetralogía de Fallot.<sup>40</sup> En embarazos bajo inmunosupresión con micofenolatos se han reportado frecuencias elevadas de malformaciones congénitas de 22.9%.

## Riesgos para la madre

Los riesgos obstétricos maternos han sido advertidos desde que se obtuvieron los primeros embarazos en mujeres con trasplante en las décadas de los años 50 y 60. En el metaanálisis realizado por Deshpande y colaboradores se reportó desarrollo de hipertensión gestacional en 54.2% de los casos (52.0-56.4), preeclampsia en 27% (25.2-28.9) y diabetes gestacional en 8.0% (6.7-9.4); cifras mayores a las observadas en la población general (preeclampsia 3.8% y diabetes gestacional 3.9%).<sup>4</sup>

En cuanto a las complicaciones renales maternas se reportó una tasa de rechazo de 4.2% durante la gestación, la tasa de pérdida del injerto fue de 5.8% un año después del embarazo, 8.1% a los dos años y 6.9% a los cinco años; con dichos datos se descarta la asociación al incremento en el riesgo de rechazo o pérdida del injerto, puesto que las cifras son semejantes a las de pacientes con trasplante renal sin embarazo. Obsérvese que puede existir un sesgo en el análisis debido a que las pacientes en quienes se planeó un embarazo pasaron por un proceso de selección asegurando ausencia de complicaciones del injerto.<sup>4</sup> Con respecto al comportamiento de la creatinina, numerosos estudios han reportado disfunción del injerto en cerca de la mitad de las pacientes; Laís Aivazoglou y colaboradores demostraron elevación de la creatinina en 15 de 28 pacientes, documentando que en su mayoría se asoció a trastornos hipertensivos del embarazo y fue de carácter transitorio.<sup>41</sup> En una cohorte en Reino Unido en la que se analizaron 105 mujeres embarazadas con trasplante renal, se observó que casi 50% de las pacientes no experimentó el descenso fisiológico de la creatinina durante el embarazo, más aún, 41% de ellas experimentó una

elevación > 20% de ésta que afortunadamente no influyó en los resultados obstétricos; además casi una tercera parte de las pacientes desarrolló proteinuria de nueva aparición que no se asoció a la presencia de preeclampsia.<sup>24</sup> Cabe destacar que en este estudio no se dio seguimiento o no se reportaron los valores de creatinina y proteinuria posttrasplante.

Otra de las preocupaciones del embarazo en mujeres con trasplante es la esperada sensibilización por la exposición a antígenos de HLA del feto. Recientemente, Hebra y colaboradores realizaron un análisis en 61 pacientes con embarazo en el que documentaron, mediante la técnica de Luminex, la aparición de anticuerpos anti-HLA donador específico *de novo* en 5.9% de las pacientes.<sup>42</sup>

Otra complicación observada comúnmente en mujeres con trasplante es la anemia, definida como Hb < 11 g/dL en el primer trimestre y < 10.5 g/dL en el tercero.<sup>43</sup> La frecuencia reportada de descenso por debajo de 10 g/dL oscila entre 4-75% y ésta se presenta con mayor frecuencia en el tercer trimestre.<sup>36,44</sup> La etiología de la anemia es multifactorial tanto por hemodilución fisiológica como por efectos de los inmunosupresores que limitan la eritropoyesis normalmente incrementada en el embarazo. Debe tenerse en cuenta que la meta de hemoglobina en el embarazo es de entre 10 y 11 g/dL.<sup>45</sup>

Finalmente otras complicaciones difíciles de pasar por alto son las infecciosas que se reportan hasta en 20-40% de los embarazos.<sup>40</sup> Entre éstas las más comunes son las infecciones de vías urinarias que de por sí es la infección más común en mujeres transplantadas renales y se presentan hasta en 40% de las gestaciones de receptoras con trasplante, por lo que es necesario dar seguimiento con urocultivos mensuales y tratamiento oportuno de eventos de bacteriuria asintomática. En caso de infección urinaria es preciso recordar que el tratamiento de primera elección es con penicilinas o cefalosporinas, lo cual no siempre puede llevarse a cabo ante el incremento de aislamiento de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en la población con trasplante renal.<sup>46</sup>

## VIGILANCIA MÉDICA

### Manejo preconcepcional

Una vez cumplidos los criterios de seguridad previamente descritos para recomendar un embarazo y analizados sus riesgos por el médico en conjunto con la receptora renal e idealmente incluyendo a su pareja, deberá procederse a acondicionar a la paciente para la

concepción. En caso de que la paciente se encuentre en tratamiento con micofenolatos o inhibidores mTOR, deberán sustituirse por azatioprina. Se recomienda realizar el cambio 3-6 meses antes de la concepción o al menos seis semanas previas a dicho evento. Deben suspenderse estatinas, IECA o ARA II en caso pertinente, aparte de solicitar serologías para toxoplasmosis y si ésta es negativa, se sugiere solicitar PCR. Para descartar infección silente por citomegalovirus (CMV), idealmente se solicitará PCR o como alternativa antigenemia para CMV, además de un urocultivo y prueba de compatibilidad de Rh en caso de receptoras Rh negativas. Deberá enviarse a ginecoobstetricia de alto riesgo para valoración preconcepcional y seguimiento posterior durante todo su embarazo.<sup>20,47</sup>

## Seguimiento nefrológico

La periodicidad de las consultas con el nefrólogo se sugiere cada 2 o 4 semanas. En cada visita se evaluará el registro de presión arterial (diaria) y el mantenimiento de niveles de inmunosupresores a dosis terapéutica.

cas, se vigilará la aparición de efectos secundarios a los mismos y se monitorearán datos de disfunción del injerto. En el cuadro 5 se muestra el esquema de monitoreo sugerido.<sup>45,47</sup> La biopsia del injerto se realizará de acuerdo con las indicaciones habituales, por disfunción del injerto de causa no explicada. Las biopsias protocolizadas son cuestionables en esta circunstancia.

## Seguimiento obstétrico

Dado que se trata de un embarazo de alto riesgo, el seguimiento debe llevarse en un centro especializado de ginecoobstetricia con capacidades de atender potenciales complicaciones ginecoobstétricas y del neonato. En el cuadro 5 se enumera el esquema de seguimiento por parte del ginecoobstetra. Se sugiere que una vez diagnosticado el embarazo y ante la frecuencia tan elevada de preeclampsia en esta población, se inicie dosis baja de aspirina como medida de prevención, idealmente antes de la semana 16 de gestación,<sup>48,49</sup> más aún si la paciente tiene lupus eritematoso sistémico independientemente de la

**Cuadro 5. Esquema de vigilancia de la receptora renal durante el embarazo.**

### Atención preconcepcional

- Suspensión de micofenolatos, inhibidores mTOR y/o belatacept de 1.5 a 6 meses antes y cambio a esquema a base de inhibidor de calcineurina/azatioprina/prednisona
- Suspensión de IECA, ARA II y estatinas
- Solicitar: detección de infección por toxoplasmosis (IgG, IgM y PCR) y citomegalovirus (antigenemia o PCR), urocultivo
- Determinación de Rh paterno si la madre es Rh negativa
- Valoración por ginecoobstetricia de tercer nivel
- Iniciar suplementos de ácido fólico 3 meses antes

### Atención nefrológica

Presión arterial ambulatoria	Diario
Consulta médica	Cada 2-4 semanas (según criterio médico)
Biometría hemática, urea, creatinina, general de orina, albuminuria	Cada consulta
Urocultivo	Cada 4 semanas
Niveles de inhibidor de calcineurina	Cada consulta
Pruebas de función hepática	Cada 2 meses
IgM para toxoplasmosis	Cada 3 meses si es negativa
Antigenemia o PCR para citomegalovirus	Cada 3 meses si es negativa (tratándose de receptoras con más de un año posttrasplante)

### Atención obstétrica

Consulta médica (manejo en tercer nivel)	< 20 semanas: cada 2-4 semanas 20-28 semanas: cada 2 semanas > 28 semanas: cada semana Al menos cada 4 semanas
Ultrasonido obstétrico	Escrutinio de malformaciones fetales (semanas 11-14) Doppler de arterias uterinas (semana 20-24)
Perfil biofísico y prueba sin estrés	Semana 30
Curva de tolerancia a la glucosa	Cada 3 meses

coexistencia de síndrome antifosfolípido. Además, por ser población de alto riesgo de preeclampsia se sugiere realizar ultrasonido Doppler<sup>50</sup> de arterias uterinas entre la semana 20-24 como predictor de preeclampsia (sensibilidad de 80%, especificidad 95%, VPN: 99%, VPP: 18%).<sup>51</sup>

En cuanto a la terminación del embarazo, debemos aclarar que un trabajo de parto no tiene repercusiones en la función del injerto a pesar de la situación anatómica del mismo. Las indicaciones de cesárea son las mismas que en la población general.<sup>21</sup>

### **IMPLICACIONES OBSTÉTRICAS PARA LA DONADORA RENAL**

Una de las principales controversias en materia de trasplantes en los últimos años han sido las cuestiones éticas de la donación de mujeres jóvenes sin paridad satisfecha, argumentando el incremento de las complicaciones durante la gestación en mujeres con un solo riñón. La recomendación de las guías del foro de Ámsterdam declaran la donación en este grupo de mujeres como inocua para la función renal y sugieren simplemente que se difiera la concepción al menos dos meses después de la donación.<sup>52</sup>

En el estudio de Ibrahim y colaboradores se identificó que las donadoras renales al comparar gestaciones predonación y postdonación presentaron significativamente más eventos de hipertensión gestacional (5.7 versus 0.6%), preeclampsia (5.5 versus 0.8%), más pérdidas fetales (19 versus 11%) y diabetes gestacional (2.7 versus 0.7%).<sup>53</sup> Reisæter AV comparó la frecuencia de complicaciones obstétricas en donadoras renales versus el registro nacional de embarazo de Noruega sin encontrar diferencias en desenlaces. En una reciente revisión sistemática realizada por Ahmad AR y colaboradores, concluyen que la evidencia con respecto a complicaciones obstétricas no es suficiente para rechazar a donadoras renales jóvenes con paridad no satisfecha.<sup>54</sup> Sin embargo, en una cohorte reciente realizada por Garg AX y colaboradores en la que se comparó a donadoras renales con controles: sanas pareadas por edad, residencia y número de embarazos previos, se encontró significativamente más hipertensión gestacional o preeclampsia en donadoras renales (11 versus 5%; RM: 2.5 para hipertensión gestacional y 2.4 para preeclampsia) sin diferencia en otros desenlaces obstétricos,<sup>55</sup> siendo éste el estudio con menos riesgo de sesgos. La evidencia sugiere que existe un incremento de riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo; sin embargo, como se mencio-

na en la Conferencia de Consenso sobre las mejores prácticas de donación en vida de riñones, publicado este año,<sup>56</sup> la importancia de conocer la evidencia referida consiste en brindar información completa sobre los riesgos a la potencial donante, sin que el hecho de ser mujer joven sin paridad satisfecha sea una contraindicación para la donación.

### **EL PADRE CON TRASPLANTE RENAL: ¿EXISTEN RIESGOS OBSTÉTRICOS?**

Existen efectos conocidos de los inmunosupresores en la espermatogénesis, por lo que anteriormente se creía que tal hecho podría asociarse a un incremento de malformaciones en hijos de hombres con trasplante renal y hasta hace unos años era un territorio poco explorado. Recientemente, un estudio poblacional realizado en Noruega que incluyó 2,463 padres con trasplante renal (4,614 tuvieron hijos antes del trasplante y 474 posterior al mismo) demostró un incremento en la frecuencia de preeclampsia (RM: 7.4, 95% IC: 1.1-51.4) y no se documentó incremento en la incidencia de malformaciones congénitas en comparación con la población general.<sup>57</sup> No obstante, para aclarar la asociación con preeclampsia se requieren estudios prospectivos en el futuro. Por el momento no hay motivos para retrasar la concepción en hombres después de recibir un trasplante renal.

### **CONCLUSIONES**

El nefrólogo participa activamente en los cuidados de salud reproductiva de las potenciales receptoras de trasplante renal, incluso mucho antes del trasplante; debe proponer y derivar a la paciente para integrarse a un programa de planificación familiar durante el primer año; determina si las condiciones son óptimas y el tiempo ideal para llevar a cabo un embarazo con los criterios ya mencionados, establece medidas para minimizar complicaciones materno-fetales y una vez establecido el embarazo, realizará una vigilancia más estrecha desde el punto de vista integral. Consideramos conveniente un trabajo en equipo con los servicios de ginecoobstetricia, siendo el nefrólogo el orquestador del plan de seguimiento.

En cuanto a los riesgos en la donadora, parece claro que existe incremento de riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo sin que esto sea contraindicación para donar, pero es importante que el nefrólogo asuma la responsabilidad de informar con claridad los riesgos en materia de fertilidad antes de obtener el consentimiento de donación.

## REFERENCIAS

- Murray JE, Reid DE, Harrison JH, Merrill JP. Successful pregnancies after human renal transplantation. *N Engl J Med.* 1963; 269 (7): 341-343.
- Collins AJ, Foley RN, Chavers B et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63 (1 Suppl): A7.
- Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia-Yáñez T, Muñoz-Montes A, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial Traspl.* 2010; 31 (1): 7-11.
- 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 (11): 2388-2404.
- Yildirim Y, Uslu A. Pregnancy in patients with previous successful renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005; 90 (3): 198-202.
- Anantharaman P, Schmidt RJ. Sexual function in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007; 14 (2): 119-125.
- Navaneethan SD, Vecchio M, Johnson DW et al. Prevalence and correlates of self-reported sexual dysfunction in CKD: a meta-analysis of observational studies. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56 (4): 670-685.
- Pertuz W, Castaneda DA, Rincon O, Lozano E. Sexual dysfunction in patients with chronic renal disease: does it improve with renal transplantation? *Transplant Proc.* 2014; 46 (9): 3021-3026.
- Pezeshki M, Taherian AA, Gharavy M, Ledger WL. Menstrual characteristics and pregnancy in women after renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004; 85 (2): 119-125.
- Chakhtoura Z, Meunier M, Caby J et al. Gynecologic follow up of 129 women on dialysis and after kidney transplantation: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 187: 1-5.
- Delesalle AS, Robin G, Provôt F et al. Impact of end-stage renal disease and kidney transplantation on the reproductive system. *Gynecol Obstet Fertil.* 2015; 43 (1): 33-40.
- Rafie S, Lai S, Garcia JE, Mody SK. Contraceptive use in female recipients of a solid-organ transplant. *Prog Transplant.* 2014; 24 (4): 344-348.
- Xu L, Yang Y, Shi JG et al. Unwanted pregnancy among Chinese renal transplant recipients. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2011; 16 (4): 270-276.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9 (Suppl 3): S1-155.
- Stringer EM, Kaseba C, Levy J et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (2): 144.e1-8.
- Morrison CS, Sekadde-Kigondu C, Sinei SK, Weiner DH, Kwok C, Kokonya D. Is the intrauterine device appropriate contraception for HIV-1-infected women? *BJOG.* 2001; 108 (8): 784-790.
- Krajewski CM, Geetha D, Gomez-Lobo V. Contraceptive options for women with a history of solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013; 95 (10): 1183-1186.
- Prakash J. The kidney in pregnancy: A journey of three decades. *Indian J Nephrol.* 2012; 22 (3): 159-167.
- Davison JM. The kidney in pregnancy: a review. *J R Soc Med.* 1983; 76 (6): 485-501.
- Hou S. Pregnancy in renal transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013; 20 (3): 253-259.
- 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 (7): 1592-1599.
- Miniero R, Tardivo I, Curtoni ES et al. Pregnancy after renal transplantation in Italian patients: focus on fetal outcome. *J Nephrol.* 2002; 15 (6): 626-632.
- Hebert MF, Zheng S, Hays K et al. Interpreting tacrolimus concentrations during pregnancy and postpartum. *Transplantation.* 2013; 95 (7): 908-915.
- Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8 (2): 290-298.
- Beitins IZ, Bayard F, Annes IG, Kowarski A, Migeon CJ. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr.* 1972; 81 (5): 936-945.
- Anderson GG, Rotchell Y, Kaiser DG. Placental transfer of methylprednisolone following maternal intravenous administration. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 140 (6): 699-701.
- Blanford AT, Murphy BE. In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 1977; 127 (3): 264-267.
- Josephson MA, McKay DB. Pregnancy in the renal transplant recipient. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010; 37 (2): 211-222.
- Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007; 79 (10): 696-701.
- Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation.* 2006; 82 (12): 1698-1702.
- Merlob P, Stahl B, Klinger G. Tetrad of the possible mycophenolate mofetil embryopathy: a review. *Reprod Toxicol.* 2009; 28 (1): 105-108.
- Pérgola PE, Kancharla A, Riley DJ. Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy: immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus, and prednisone. *Transplantation.* 2001; 71 (7): 994-997.
- Jankowska I, Oldakowska-Jedynak U, Jabiry-Zieniewicz Z, et al. Absence of teratogenicity of sirolimus used during early pregnancy in a liver transplant recipient. *Transplant Proc.* 2004; 36 (10): 3232-3233.
- Chu SH, Liu KL, Chiang YJ, Wang HH, Lai PC. Sirolimus used during pregnancy in a living related renal transplant recipient: a case report. *Transplant Proc.* 2008; 40 (7): 2446-2448.
- Framarino dei Malatesta M, Corona LE, De Luca L et al. Successful pregnancy in a living-related kidney transplant recipient who received sirolimus throughout the whole gestation. *Transplantation.* 2011; 91 (9): e69-71.
- Perales-Puchalt A, Vila Vives JM, López Montes J, Diago Almeida VJ, Perales A. Pregnancy outcomes after kidney transplantation-immunosuppressive therapy comparison. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25 (8): 1363-1366.
- Moretti ME, Sgro M, Johnson DW et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation.* 2003; 75 (12): 2144-2146.
- Sahay M. Pregnancy in chronic kidney disease. *Indian J Nephrol.* 2015; 25 (4): 199-200.
- Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2004; 103-114.
- Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2008; 89-105.

41. Aivazoglou L, Sass N, Silva HT Jr, Sato JL, Medina-Pestana JO, De Oliveira LG. Pregnancy after renal transplantation: an evaluation of the graft function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 155 (2): 129-131.
42. Hebral AL, Cointault O, Connan L et al. Pregnancy after kidney transplantation: outcome and anti-human leucocyte antigen alloimmunization risk. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29 (9): 1786-1793.
43. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008; 112 (1): 201-207.
44. Magee LA, von Dadelzen P, Darley J, Beguin Y. Erythropoiesis and renal transplant pregnancy. *Clin Transplant.* 2000; 14 (2): 127-135.
45. Concepcion BP, Schaefer HM. Caring for the pregnant kidney transplant recipient. *Clin Transplant.* 2011; 25 (6): 821-829.
46. Pinheiro HS, Mituiaissu AM, Carminatti M, Braga AM, Bastos MG. Urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2010; 42 (2): 486-487.
47. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3 (Suppl 2): S117-S125.
48. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2014; 160 (10): 695-703.
49. Roberge S, Villa P, Nicolaides K et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012; 31 (3): 141-146.
50. Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus.* 2012; 21 (12): 1271-1283.
51. Sáez N, Carvajal J. Tamizaje y prevención de pre-eclampsia guiado por Doppler de arterias uterinas: revisión sistemática de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012; 77 (3): 235-242.
52. Ethics Committee of the Transplantation Society. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. *Transplantation.* 2004; 78 (4): 491-492.
53. Ibrahim HN, Akkina SK, Leister E et al. Pregnancy outcomes after kidney donation. *Am J Transplant.* 2009; 9 (4): 825-834.
54. Ahmadi AR, Lafranca JA, Claessens LA et al. Shifting paradigms in eligibility criteria for live kidney donation: a systematic review. *Kidney Int.* 2015; 87 (1): 31-45.
55. Garg AX, Nevis IF, McArthur E et al. Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med.* 2015; 372 (2): 124-133.
56. LaPointe Rudow D, Hays R, Baliga P et al. Consensus conference on best practices in live kidney donation: recommendations to optimize education, access, and care. *Am J Transplant.* 2015; 15(4): 914-922.
57. Morken NH, Diaz-Garcia C, Reisaeter AV et al. Obstetric and neonatal outcome of pregnancies fathered by males on immunosuppression after solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2015; 15 (6): 1666-1673.

*Correspondencia:*

**Dr. Luis Eduardo Morales-Buenrostro**

Área de Nefrología del Trasplante, Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Vasco de Quiroga Núm. 15, Col. Sección XVI, 14080, Del. Tlalpan, Ciudad de México, Distrito Federal. Tel. +52 (55) 5513-5827  
E-mail: luis\_buenrostro@yahoo.com