

## Embarazo en pacientes con trasplante renal: morbilidad materna y fetal

Juan Fernando Romero Arauz,\* José Antonio Ayala Méndez,\*\* Guillermo Jiménez Solís\*\*\*

Nivel de evidencia: II-1

### RESUMEN

**Antecedentes:** la preeclampsia es un síndrome multisistémico de causa desconocida, cuya característica sobresaliente es la respuesta vascular anormal a la placentación. Las pacientes con trasplante renal retornan a su fertilidad después de 10 meses de la intervención.

**Objetivo:** evaluar la incidencia de preeclampsia y el resultado materno-perinatal en pacientes con trasplante renal.

**Material y método:** estudio comparativo, observacional y retrospectivo en pacientes con trasplante renal y embarazo. El estudio se realizó en el Servicio de Perinatología y Complicaciones Hipertensivas del Embarazo de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala del IMSS, de diciembre de 1999 a abril de 2008. Se utilizaron los criterios de la guía preconcepcional de Davison. Se utilizó estadística descriptiva y la prueba exacta de Fisher.

**Resultados:** se analizaron 30 pacientes, de las cuales 27 cumplieron con los criterios de la guía preconcepcional de Davison; el resto se asoció con resultado materno y perinatal adverso ( $p = 0.001$ ). Quince (50%) pacientes tuvieron preeclampsia. El nacimiento pretérmino ocurrió en 15 (50%) casos y en 6 (20%) hubo restricción del crecimiento intrauterino. Entre las 11 pacientes con antecedente de hipertensión arterial crónica, 8 (72%) tuvieron preeclampsia concomitante y en 9 (82%) se interrumpió el embarazo antes de la semana 37 de gestación. El funcionamiento inadecuado del riñón trasplantado, previo al embarazo, se asoció con resultado materno y perinatal deficiente ( $p = 0.006$ ). No se registraron muertes maternas, sólo una (3%) perinatal.

**Conclusiones:** el embarazo exitoso es posible en pacientes con trasplante renal; sin embargo, hay riesgo elevado de preeclampsia, prematuridad, infección y restricción del crecimiento intrauterino. Es importante la observación de la guía preconcepcional de Davison en el asesoramiento de la paciente con trasplante renal.

**Palabras clave:** preeclampsia, trasplante renal, resultado materno y perinatal.

### ABSTRACT

**Background:** Preeclampsia is a multisystemic syndrome with unknown etiology and characterized by abnormal vascular placental response. Patients with renal transplantation restore their fertility 10 months after the intervention.

**Objective:** To evaluate incidence of preeclampsia and maternal-perinatal outcome in patients with renal transplantation.

**Patients and methods:** Comparative, observational and retrospective study performed in pregnant patients with renal transplantation, from December 1999 to April 2008 at Perinatology of Hypertensive Diseases Department of the Unidad Médica de Alta Especialidad de Ginecoobstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS. Davison's guide, descriptive statistic, and Fischer exact test were used.

**Results:** Thirty patients were analyzed, 27 cases satisfy Davison's recommended guidelines, and the rest did not achieve these criteria ( $p = 0.001$ ). Preeclampsia occurred in 15 cases (50%), preterm delivery in 15 (50%), and fetal growth restriction in 6 (20%). Among the 11 patients with previous chronic hypertension, 8 developed superimposed preeclampsia (72%), and 9 had delivery before 37 weeks of gestation (82%). Malfunction of renal transplantation, before pregnancy, was associated with maternal and perinatal poor outcome ( $p = 0.006$ ). There were no maternal deaths, but one perinatal (3%).

**Conclusions:** Successful pregnancy is possible in patients with renal transplantation, however there is a high risk of preeclampsia, infection, and fetal growth restriction. Patients with renal transplantation must fulfill Davison's pre-pregnancy guidelines.

**Key words:** preeclampsia, renal transplantation, maternal and perinatal outcome.

### RÉSUMÉ

**Antécédents:** la pré-éclampsie est un syndrome multi systémique d'origine inconnue, distingué par réponse vasculaire anormale à la placentation. Les patientes avec greffe du rein rétablissent leur fertilité 10 mois après l'intervention.

**Objectif:** évaluer l'incidence de la pré-éclampsie et le résultat materno-périnatal chez des patientes avec greffe du rein.

**Matériel et méthode:** étude comparative, observationnelle et rétrospective chez des patientes avec greffe du rein et grossesse. L'étude a été faite au Service de Périnatalogie et Complications Hypertensives de la Grossesse de l'UMAE de Gynécologie et Obstétrique Luis Castelazo Ayala de l'IMSS, depuis décembre 1999 jusqu'à avril 2008. On a employé les critères du guide préconceptionnel de Davison. On a employé statistique descriptive et le test exact de Fisher.

**Résultats:** on a analysé 30 patientes, dont 27 ont réuni les critères du guide préconceptionnel de Davison; les autres ont été associées au résultat maternel et périnatal adverse ( $p = 0.001$ ). Quinze (50%) patientes ont manifesté pré-éclampsie. La naissance avant-terme s'est présentée en 15 (50%) cas et il y a eu restriction de la croissance intra-utérine en 6 (20%) cas. Parmi 11 patientes avec antécédent d'hypertension artérielle chronique, 8 (72%) ont eu pré-éclampsie concomitante et en 9 (82%) la grossesse a été interrompue avant la semaine 37 de gestation. Le fonctionnement inadéquat du rein greffé, préalable à la grossesse, a été associé avec le résultat maternel et périnatal déficient ( $p = 0.006$ ). On n'a pas enregistré de morts maternelles, seulement 1 (3%) périnatale.

**Conclusions:** la grossesse réussie est possible chez des patientes avec greffe du rein; toutefois, il existe haut risque de pré-éclampsie, prématurité, infection et restriction de la croissance intra-utérine. La considération du guide préconceptionnel de Davison est importante dans la surveillance de la patiente avec greffe du rein.

**Mots-clés:** pré-éclampsie, greffe du rein, résultat maternel et périnatal.

## RESUMO

**Antecedentes:** A pré-eclâmpsia é uma síndrome multi-sistêmico de causa desconhecida, distinguido por resposta vascular anormal à placentação. As pacientes com transplante renal restauram sua fertilidade depois de 10 meses de intervenção.

**Objetivo:** Avaliar as incidências de pré-eclâmpsia e o resultado materno-perinatal em pacientes com transplante renal.

**Material e Método:** Estudo comparativo, observacional e retrospectivo em pacientes com transplante renal e gravidez. O estudo foi realizado no Serviço de Perinatologia e Complicações Hipertensivas da Gravidez da UMAE de Ginecologia e Obstetrícia Luis Castelazo Ayala do IMSS, desde dezembro de 1999 até abril de 2008. Foram utilizados os critérios de guia pré-conceitual de Davison. Foram utilizadas estatísticas descritivas e a prova exata de Fisher.

**Resultados:** Foram analisadas 30 pacientes, das quais 27 cumpriam com os critérios da guia pré-conceitual de Davison; o resto se associou com o resultado materno e perinatal adverso ( $p = 0,001$ ). Quinze (50%) pacientes manifestaram pré-eclâmpsia. O nascimento pré-termo ocorreu em 15 (50%) dos casos e em 6 (20%) houve restrição do crescimento intra-uterino. Entre 11 pacientes com antecedentes de hipertensão arterial crônica, 8 (72%) tiveram pré-eclâmpsia concomitante e, em 9 (82%) foi interrompido a gravidez antes da 37ª semana de gestação. O funcionamento inadequado do rim transplantado e gravidez prévia, foi associado com o resultado materno e perinatal deficiente ( $p = 0,006$ ). Não foram registradas mortes maternas, somente 1 (3%) perinatal.

**Conclusões:** A gravidez exitosa é possível em pacientes com transplante renal; entretanto, há um grande risco de pré-eclâmpsia, prematuridade, infecção e restrição do crescimento intra-uterino. É importante a observação da guia pré-conceitual de Davison no assessoramento da paciente com transplante renal.

**Palavras-chave:** Pré-eclâmpsia, transplante renal, resultado materno e perinatal.

La preeclampsia es un síndrome multisistémico de causa desconocida, único en seres humanos, que se distingue por respuesta vascular anormal a la placentação y relacionado con hipoperfusión tisular, aumento de la resistencia vascular, agregación plaquetaria, activación del sistema de coagulación y disfunción endotelial.<sup>1</sup>

El cuadro clínico puede manifestarse como síndrome

materno (hipertensión arterial y proteinuria con o sin anormalidades multisistémicas) o fetal (restricción del crecimiento intrauterino, oligohidramnios, hipoxia, asfisia y muerte perinatal);<sup>1,2</sup> complica entre 5 a 8% de los embarazos y es una de las principales causas de muerte materna en países en vías de desarrollo y de nacimiento pretérmino por indicación médica (15 a 23%). Constituye un factor importante de morbilidad y mortalidad perinatal, ya que se asocia con prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino y desprendimiento prematuro de placenta normoinsera.<sup>1,2</sup>

El trasplante renal restituye la fertilidad y función reproductiva; en 90% de las pacientes la menstruación retorna después de 10 meses y una de cada 20 mujeres logra embarazarse. Debe establecerse un método anticonceptivo, planificación del embarazo y evaluación pregestacional. Estas medidas pueden repercutir positivamente en el resultado materno y perinatal.<sup>3</sup>

La preeclampsia es más frecuente en mujeres con enfermedades preexistentes, tiende a ser más aguda y asociarse con elevada morbilidad y mortalidad materna y perinatal.<sup>1,2</sup>

\* Jefe del Servicio de Complicaciones Hipertensivas del Embarazo.

\*\* Jefe del Servicio de Perinatología.

\*\*\* Director médico.

Unidad Médica de Alta Especialidad Luis Castelazo Ayala, IMSS.

Correspondencia: Dr. Juan Fernando Romero Arauz. Prolongación de Xochicalco 864, colonia Santa Cruz Atoyac, CP 03320, México, DF. E-mail: jfmarauz@hotmail.com  
Recibido: julio, 2008. Aceptado: agosto, 2008.

Este artículo debe citarse como: Romero AJF, Ayala MJA, Jiménez SG. Embarazo en pacientes con trasplante renal: morbilidad materna y fetal. Ginecol Obstet Mex 2008;76(11):643-51.

La versión completa de este artículo también se encuentra en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Las pacientes con nefropatía manifiestan este síndrome en 25 a 50% y en los embarazos con trasplante renal, en 30% de los casos.<sup>3</sup>

El objetivo de este estudio es evaluar la incidencia de preeclampsia y el resultado materno y perinatal, según la guía preconcepcional de Davison,<sup>4</sup> en mujeres con trasplante renal.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se efectuó un estudio comparativo, observacional y retrospectivo en pacientes con trasplante renal y embarazo en el servicio de Perinatología y Complicaciones Hipertensivas del Embarazo, de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala del IMSS. El periodo de estudio fue diciembre de 1999 a abril de 2008.

Se consideraron los criterios de la guía pregestacional de Davison en pacientes con trasplante renal:

- 1) Buena salud general después dos años de efectuar el trasplante.
- 2) Función renal estable (creatinina sérica  $> 177 \mu\text{mol/L}$  [ $2 \text{ mg/dL}$ ]), de preferencia  $< 133 \mu\text{mol/L}$  [ $< 1.5 \text{ g/dL}$ ].
- 3) Sin episodios recientes de rechazo renal agudo.
- 4) Tensión arterial normal o en tratamiento con antihipertensivos (sólo un fármaco).
- 5) Proteinuria mínima o ausente ( $< 0.5 \text{ g/día}$ ).
- 6) Ultrasonido normal (sin distensión pelvicolícal).
- 7) Inmunosupresión a dosis bajas (ciclosporina:  $< 4 \text{ mg/kg/día}$  o tacrolimus a dosis terapéuticas; azatioprina:  $\leq 2 \text{ mg/kg/día}$ ; y prednisona:  $< 15 \text{ mg/día}$ ).<sup>4</sup>

En caso de cumplir con los criterios, previo al embarazo, se consideró a la paciente con buen pronóstico para obtener un resultado materno-perinatal exitoso y en caso de no cumplir con uno o más criterios, como mal pronóstico.

Se consideró resultado materno y perinatal exitoso, cuando durante el embarazo no se manifestó ninguno de los siguientes desenlaces: rechazo renal agudo, insuficiencia renal con necesidad de hemodiálisis, datos de preeclampsia grave (síndrome HELLP, eclampsia), septicemia, muerte materna, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y muerte fetal o neonatal.

Se definió como restricción del crecimiento intrauterino al peso fetal perinatal menor del percentil 10 para la edad gestacional.<sup>5</sup>

Se consideró rechazo renal agudo cuando la paciente tuvo fiebre (más de  $37.5^\circ\text{C}$ ), oliguria, aumento rápido de creatinina sérica, edema, dolor renal y concentraciones de ciclosporina en la sangre menores de  $150 \text{ mg/dL}$ .<sup>3</sup>

El diagnóstico de preeclampsia leve se estableció cuando tuvieron, después de la semana 20 de gestación, tensión arterial sistólica mayor o igual a  $140 \text{ mmHg}$ , pero menor de  $160 \text{ mmHg}$  y diastólica mayor o igual de  $90 \text{ mmHg}$ , pero menor de  $110 \text{ mmHg}$ , en dos ocasiones con seis horas de diferencia; y proteinuria mayor de  $300 \text{ mg}$ , pero menor de  $2 \text{ g}$  en orina de  $24 \text{ h}$ .<sup>6,7</sup>

Se consideró preeclampsia severa cuando la tensión arterial sistólica y diastólica fue mayor a  $160$  y  $110 \text{ mmHg}$ , respectivamente, en dos ocasiones con seis horas de diferencia; y proteinuria mayor o igual a  $2 \text{ g}$  en orina de  $24$  horas, además de vasoespasmos persistentes (cefalea, náuseas, vómitos, acúfenos), alteraciones visuales o cerebrales (diplopía o visión borrosa), epigastralgia o dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, disfunción hepática (elevación de TGO y TGP al doble de las cifras basales previas), trombocitopenia menor de  $100,000 \text{ mm}^3$  y edema agudo pulmonar espontáneo.<sup>6,8</sup>

El diagnóstico de preeclampsia concomitante, en pacientes con hipertensión crónica, se estableció cuando la tensión arterial se incrementó por arriba de  $30 \text{ mmHg}$  de la sistólica o  $15 \text{ mmHg}$  de la diastólica, sobre las cifras basales previas; y proteinuria mayor de  $300 \text{ mg}$  en orina de  $24$  horas.<sup>6</sup> También se consideró este síndrome con los siguientes datos: vasoespasmos persistentes, epigastralgia o dolor en barra en el hipocondrio derecho, elevación de enzimas hepáticas (TGO, TGP) y plaquetopenia ( $< 100,000 \text{ mm}^3$ ).

El diagnóstico de hipertensión gestacional se efectuó cuando hubo hipertensión arterial sin proteinuria después de la semana 20 de gestación.<sup>2</sup>

Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central, porcentajes y la prueba exacta de Fisher.

## RESULTADOS

Se analizaron 30 pacientes durante nueve años, de las cuales 27 cumplieron con los criterios de la guía preconcepcional de Davison.

El promedio de la edad materna fue de  $27 \pm 5$  años (rango de 18 a 38). Se registraron 2 (7%) pacientes menores de 20 años de edad, 17 (56%) de 20 a 30 años y 11 (37%) mayores de 30.

En cuanto a la paridad, hubo 24 pacientes (80%) primigrávidas, 4 (13%) secundigrávidas y 2 (7%) multigrávidas (tres o más embarazos previos).

El cuadro 1 muestra la enfermedad por la cual requirieron el trasplante renal. Se realizaron 26 (87%) trasplantes de donador vivo y 4 (13%) de cadáver.

**Cuadro 1.** Enfermedad que condicionó el trasplante renal

Enfermedad	n	%
Glomerulonefritis	18	60
Hipoplasia renal	9	30
Síndrome de Alport	2	6
Nefropatía lúpica	1	4

El intervalo entre la fecha en que se efectuó el trasplante renal y el inicio del embarazo, fue mayor y menor a dos años en 29 (97%) y 1 (3%) pacientes, respectivamente (promedio cinco años; límite de 1 a 12).

En lo que a cifras de tensión arterial respecta, previo al embarazo: se registraron 19 pacientes (63%) con tensión arterial normal y 11 con antecedente de hipertensión arterial crónica; de éstas, 10 (33%) correspondieron a tensión leve y 1 (4%) a severa ( $\geq 160/110$  mmHg), con datos clínicos de rechazo renal crónico.

Sólo dos pacientes tuvieron, previo al embarazo, creatinina sérica mayor de 2 mg/dL (ambas con datos de rechazo renal crónico y creatinina de 5.7 y 2.4 mg/dL, que se incrementó durante el embarazo a 8.6 y 3.6 mg/dL, respectivamente). El resto tuvo creatinina menor de 2 mg/dL, previo al embarazo, y únicamente dos pacientes con incremento de la misma a 2.2 mg/dL; cuadro 2).

**Cuadro 2.** Resultados de laboratorio previo y durante el embarazo

Determinación	Previo al embarazo n (%)	Durante el embarazo n (%)
Creatinina sérica < 2 mg	28 (93)	26 (87)
Creatinina sérica > 2 mg	2 (7)	4 (13)
Proteinuria negativa	26 (86)	18 (60)
< 500 mg/24 h	3 (10)	1 (3)
> 500 mg/ 24 h	1 (4)	11 (37)

En relación con la proteinuria, sólo una paciente resultó con más de 500 mg en orina de 24 h, previo al embarazo, evolucionó a síndrome HELLP y tuvo óbito fetal a las 22 semanas de gestación. Sólo en 8 (27%) casos se encontraron menos de 50 mL/min de depuración de creatinina durante el embarazo, y en el resto más de 50 mL/min.

De las 11 (36%) pacientes con antecedente de hipertensión arterial crónica, previa al embarazo, 8 (72%) tuvieron preeclampsia concomitante. En las 19 (64%) restantes, sin antecedente de hipertensión arterial crónica, 7 (36%) evolucionaron a preeclampsia (cuatro con severa y tres leve). Además, 4 (21%) mujeres manifestaron hipertensión gestacional, es decir, 11 (57%) de 19 casos tuvieron preeclampsia o hipertensión gestacional durante el embarazo (cuadro 3).

**Cuadro 3.** Tensión arterial durante el embarazo

Tensión arterial	n	%
Normal	8	27
Hipertensión crónica leve	2	7
Hipertensión crónica con preeclampsia	8	27
Preeclampsia severa	4	13
Hipertensión gestacional	4	13
Preeclampsia leve	3	10
Hipertensión crónica severa	1	3

En total, 15 (50%) de las 30 pacientes tuvieron complicaciones por la preeclampsia. Hubo un solo caso con síndrome HELLP y ninguna muerte materna.

El tratamiento inmunosupresor prescrito con mayor frecuencia durante el embarazo fue la combinación de ciclosporina, azatioprina y prednisona (25 casos). En 28 pacientes la dosis de mantenimiento de inmunosupresores se encontraba baja y sólo en dos, en dosis altas debido al rechazo renal crónico previo, que se agudizó durante el embarazo (cuadro 4).

**Cuadro 4.** Tratamiento inmunosupresor

Tratamiento	n	%
Ciclosporina + azatioprina + prednisona	25	83
Tacrolimus + azatioprina + prednisona	3	11
Ciclosporina + prednisona	1	3
Prednisona	1	3

Las complicaciones maternas más frecuentes fueron: preeclampsia (50%), infección de vías urinarias (46%) y rotura prematura de membranas. Una paciente evolucionó a corioamnionitis, cuyo tratamiento consistió en antibióticos con resultados satisfactorios. Todas las pacientes que tuvieron rotura prematura de membranas permanecieron en tratamiento con prednisona. Dos iniciaron el embarazo con rechazo renal crónico, agudizado durante el mismo, y se asoció con resultado materno y perinatal adverso (cuadro 5).

En cuanto a la vía de finalización del embarazo, 25 (83%) mujeres requirieron cesárea y 4 (14%) parto normal. El caso restante requirió histerotomía, indicada por síndrome HELLP, porque su embarazo fue de 22 semanas de gestación. El peso promedio de los recién nacidos fue de  $2,468 \pm 783$  g (rango entre 1,150 a 3,550 g).

La prematuridad fue de 50%, porque en la mitad de las pacientes se interrumpió el embarazo antes de la semana 37 de gestación. Esta variable fue más alta en las pacientes con antecedente de hipertensión crónica previa al embarazo, ya que en 9 (82 %) finalizó antes del tiempo

establecido. En el cuadro 6 se muestran las principales causas de prematuridad.

Veintinueve pacientes tuvieron recién nacido vivo. Al egresar de hospitalización no se registró ninguna muerte neonatal; únicamente hubo un óbito (paciente con embarazo de 22 semanas y rechazo renal crónico agudizado que evolucionó a síndrome HELLP). Se registraron 6 (20%) casos con restricción del crecimiento intrauterino; no se documentó ninguna malformación congénita (cuadro 7).

Este estudio demostró que 27 de las 30 pacientes reunieron los criterios de la guía preconcepcional de Davison para trasplante renal; en el resto se conjuntaron todos los criterios de mal pronóstico (cuadro 8).

En lo que a complicaciones maternas y perinatales respecta, dos de tres pacientes que no cumplieron con los criterios tuvieron datos de rechazo renal crónico, dosis altas de inmunosupresores y creatinina sérica mayor de 2 mg/dL antes del embarazo. Una de ellas (caso 1) inició el embarazo con hipertensión arterial aguda ( $> 160/110$  mmHg) y tenía menos de un año de haberse efectuado el trasplante. Requirió hemodiálisis desde la semana 15 del embarazo y para la semana 29 se detectó hígado graso y pielonefritis, que evolucionó a septicemia durante el puerperio. La otra paciente (caso 2) tuvo preeclampsia concomitante en la semana 31 del embarazo, concomitante con desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (40%). El tercer caso correspondió a la única paciente con proteinuria mayor de 500 mg/24 h previo al embarazo, evolucionó a síndrome HELLP en la semana 22 del em-

**Cuadro 5.** Complicaciones

Complicaciones	Buen pronóstico (n = 27)	Mal pronóstico (n = 3)	Total (n = 30)
Preeclampsia	13	2	15%
Infección de vías urinarias bajas	11	3	14%
Rotura prematura de membranas	5	-	17%
Rechazo renal crónico agudizado	-	2	6%
Pielonefritis y septicemia	-	1	3%
Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera	-	1	3%
Hígado graso durante el embarazo	-	1	3%
Síndrome HELLP	-	1	3%
Insuficiencia renal que requirió hemodiálisis	-	1	3%
Corioamnionitis	1	-	3%
Inversión uterina y choque hipovolémico	1	-	3%



**Cuadro 6.** Causas de prematuridad

<i>Causa</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Preeclampsia	7	46
Rotura prematura de membranas	3	20
Trabajo de parto	2	13
Hipertensión gestacional	1	7
Hígado graso del embarazo	1	7
Afectación fetal	1	7

barazo y tuvo óbito fetal por restricción del crecimiento intrauterino. Estas pacientes tuvieron complicaciones maternas más graves y resultados perinatales adversos, en comparación con el resto de las pacientes, que cumplieron con los criterios de la guía preconcepcional de Davison ( $p = 0.001$ ; cuadro 9).

La función inadecuada del riñón trasplantado, en las dos pacientes con rechazo renal crónico previo al embarazo, se asoció con resultado materno y perinatal deficiente ( $p = 0.006$ ), en comparación con las que no tuvieron complicaciones renales.

## DISCUSIÓN

El primer embarazo con trasplante renal se reportó en 1958 y desde entonces se han descrito más de 7,000 en todo el

mundo. Cada año se incrementa la variedad de órganos trasplantados (hígado, páncreas, corazón y pulmón) en mujeres en edad reproductiva.<sup>3,9</sup>

Davison reportó la serie más grande en la bibliografía, pues incluyó 3,382 embarazos en 2,409 mujeres con trasplante renal (14% de abortos espontáneos). Observó que cuando la creatinina sérica fue menor de 2 mg/dL ( $< 1.5$  mg/dL), después del primer trimestre, se obtenían embarazos exitosos (94%), pero elevado porcentaje de parto pretérmino (50%) y restricción del crecimiento intrauterino (20%).<sup>10</sup>

En este estudio 93% de las pacientes tuvo creatinina sérica menor a 2 mg/dL, previo al embarazo, con resultados maternos y perinatales exitosos, pero elevada frecuencia de prematuridad (50%) y retraso del crecimiento intrauterino (20%).

Se ha descrito que el embarazo no afecta la función del riñón trasplantado ni su supervivencia, siempre cuando se mantenga estable antes de la gestación. Las mujeres con creatinina sérica mayor a 2.5 mg/dL tienen tres veces más riesgo de sufrir rechazo renal durante el embarazo, no así cuando es menor de 1.5 mg/dL.<sup>3</sup>

En este estudio se observó que las dos pacientes con rechazo renal tuvieron más de 2.5 mg/dL de creatinina sérica previa al embarazo.

**Cuadro 7.** Resultado perinatal

<i>Resultado perinatal</i>	<i>Buen pronóstico (n = 27)</i>	<i>Mal pronóstico (n = 3)</i>	<i>Total n (%)</i>
Recién nacidos vivos	27	2	29 (97 %)
Prematuridad	12	3	15 (50 %)
Restricción del crecimiento intrauterino	5	1	6 (20 %)
Complicaciones fetales	2	1	3 (11 %)
Apgar menor de 7 a los cinco minutos	2	-	2 (7 %)
Óbito fetal	-	1	1 (3 %)
Malformaciones congénitas	-	-	-

**Cuadro 8.** Criterios de la guía preconcepcional de Davison previos al embarazo

<i>Cumplimiento de los criterios: n (%)</i>	<i>Sin cumplimiento de los criterios: n (%)</i>
Creatinina sérica $< 2$ mg: 28 (93%)	Creatinina sérica $> 2$ mg: 2 (7%)
Intervalo del trasplante $> 2$ años: 29 (97%)	Intervalo de trasplante $< 2$ años: 1 (3%)
Tensión arterial normal o leve: 29 (97%)	Tensión arterial severa: 1 (3%)
Proteinuria $< 500$ mg/24 h: 29 (97%)	Proteinuria $> 500$ mg/24 h: 1 (3%)
Inmunosupresores a dosis bajas: 28 (93%)	Inmunosupresores a dosis altas: 2 (7%)
Sin rechazo renal crónico: 28 (93%)	Con rechazo renal crónico: 2 (7%)

**Cuadro 9.** Resultados maternos y perinatales adversos en pacientes que no cumplieron con los criterios de la guía preconcepcional de Davison.

Caso	Previo al embarazo			Durante el embarazo		Resultado materno y perinatal
	Creatinina sérica	Depuración de creatinina	Tensión arterial	Creatinina sérica	Tensión arterial	
1 Rechazo renal crónico agudizado	5.7 mg	-	150/110 mmHg	8.6 mg	160/110 mmHg	Cesárea en la semana 29 de gestación. Peso del neonato: 1,150 g; Apgar 7/8. Hígado graso. Pielonefritis. Septicemia. Hemodiálisis a las 15 semanas del embarazo
2 Rechazo renal crónico agudizado	2.4 mg	27 mL	130/90 mmHg	3.6 mg	160/110 mmHg	Cesárea por complicación fetal a las 31 semanas de gestación. Peso neonatal: 1,200 g; Apgar 7/8. Hipertensión arterial crónica y preeclampsia concomitante. Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera de 40%
3 Hipertensión arterial crónica. Proteinuria (1 g/24 h)	1.9 mg	28 mL	140/90 mmHg	2.2 mg	140/110 mmHg	Histerotomía en la semana 22 del embarazo. Óbito de 250 g; retraso en el crecimiento intrauterino. Hipertensión arterial crónica y preeclampsia concomitante con evolución a síndrome HELLP

Davison reporta que el embarazo no complica, a largo plazo, la función del trasplante renal; sin embargo, es conveniente esperar de uno a dos años antes de la concepción, para permitir el funcionamiento renal adecuado y estabilización de los agentes inmunosupresores a dosis bajas de mantenimiento.<sup>9,11</sup>

La proteinuria previa al embarazo debe ser menor de 500 mg/24 horas, ya que las concentraciones mayores se asocian con riesgo elevado de aborto espontáneo, prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino y mortalidad perinatal.<sup>4</sup> En este estudio, sólo una paciente tuvo proteinuria de 1 g/24 horas, evolucionó a síndrome HELLP en la semana 22 del embarazo, y tuvo óbito fetal por restricción del crecimiento intrauterino grave.

Las 27 pacientes que cumplieron con los criterios de la guía preconcepcional de Davison para trasplante renal se asociaron con embarazo exitoso y el resto, con resultado

materno y perinatal adverso ( $p = 0.001$ ); por tanto, es importante la observación de esta guía de asesoramiento a la paciente con trasplante renal.

Diversas series reportan preeclampsia en 13 a 38% de las pacientes con trasplante renal.<sup>4</sup> En este estudio, la frecuencia de preeclampsia fue de 50%, principalmente en las pacientes con antecedente de hipertensión arterial crónica (72%). Bar señala que la ausencia de hipertensión arterial crónica, previa al embarazo, es un factor pronóstico relacionado con resultado materno y perinatal exitoso.<sup>12</sup> Por el contrario, su presencia se asocia con resultado perinatal adverso y riesgo relativo cinco veces mayor de padecer preeclampsia en pacientes con trasplante renal.<sup>4</sup>

Davison sugiere que los peores resultados durante el embarazo se expresan en pacientes con disfunción del riñón trasplantado e hipertensión arterial previa al embarazo.<sup>10</sup>

En esta investigación, las dos pacientes que iniciaron el embarazo con datos de rechazo renal crónico fueron las que tuvieron las complicaciones maternas más graves y cuyo resultado perinatal fue adverso. Una de éstas fue el único caso que inició su embarazo con hipertensión arterial severa ( $> 160/110$  mmHg).

Basaran menciona que la función renal adecuada, sin evidencia de hipertensión arterial ni proteinuria previas al embarazo, no se afecta con el embarazo y suele relacionarse con resultado materno y perinatal satisfactorio; sin embargo, el riesgo de preeclampsia, prematuridad y restricción del crecimiento intrauterino es elevado.<sup>13</sup>

Dado el riesgo elevado de preeclampsia en pacientes con hipertensión arterial crónica, debe vigilarse diariamente la tensión, y la función renal, proteinuria y peso materno cada dos a cuatro semanas, con especial atención durante el tercer trimestre. La circulación uteroplacentaria puede evaluarse con flujometría Doppler entre las 12 y 24 semanas de gestación para pronosticar la preeclampsia. Los antihipertensivos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y receptores de angiotensina II están contraindicados durante el embarazo.<sup>4,5,14</sup>

Debido al elevado riesgo de restricción del crecimiento intrauterino (20 a 30%) y complicaciones fetales, se recomienda efectuar el ultrasonido mensualmente a partir de la semana 24 de gestación; vigilancia fetal con prueba sin estrés desde de la semana 32 (una o dos veces por semana), perfil biofísico a partir de la viabilidad fetal, en caso de preeclampsia o retraso en el crecimiento intrauterino, y velocimetría Doppler de la arteria umbilical.<sup>4,5,9</sup>

En este estudio se encontró prematuridad de 50%, lo que coincide con la bibliografía<sup>4</sup> y se relaciona, principalmente, con preeclampsia, rotura prematura de membranas y trabajo de parto pretérmino. El nacimiento pretérmino fue mayor en pacientes con hipertensión arterial crónica (82%), originada por la preeclampsia concomitante.

Las pacientes con trasplante renal tienen riesgo elevado de infección, específicamente de las vías urinarias (40%), y pielonefritis aguda que puede evolucionar a septicemia.<sup>4</sup> En el trabajo aquí realizado se observó que 46% de las pacientes tuvo infección urinaria y sólo una pielonefritis que evolucionó a septicemia. Se recomienda efectuar mensualmente el urocultivo y tratar inmediatamente las infecciones. También es conveniente la vigilancia de infecciones provocadas por citomegalovirus, herpes simple y toxoplasmosis.<sup>4,9,11,14</sup>

Los agentes inmunosupresores contribuyen al mantenimiento de la función del trasplante y supervivencia materna.<sup>9</sup> La combinación de éstos produce efectos sinérgicos y disminuye la toxicidad. El tratamiento con ciclosporina o tacrolimus, con o sin corticoesteroides o azatioprina, puede prescribirse durante el embarazo. El mofetil micofenolato y sirolimus no se recomiendan en esta etapa.<sup>4,9,14</sup>

Debe vigilarse la concentración sérica de estos fármacos debido a los cambios hemodinámicos durante el embarazo.<sup>4,9</sup> Las malformaciones fetales no se incrementan (3 a 5%) ni existe un patrón definido asociado.<sup>9</sup> Este estudio no registró ninguna malformación congénita. Diversas investigaciones a largo plazo reportan que la mayoría de los niños tiene desarrollo normal.<sup>11</sup>

La ciclosporina es un fármaco que se asocia, desde 1980, con hipertensión arterial previa al embarazo en 50% de los casos, y se incrementa de 62 a 70% durante el mismo. También se relaciona con hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, diabetes gestacional y restricción del crecimiento intrauterino. Este medicamento aumenta la producción de tromboxano y endotelina, implicados en la patogénesis de la preeclampsia. La ciclosporina o tacrolimus elevan, también, la concentración de ácido úrico en la sangre.<sup>3,4,9,11</sup>

En este estudio 25 pacientes (83%) recibían ciclosporina, de las cuales 11 padecían hipertensión arterial crónica (37%).

Debido a lo anterior, es difícil establecer el diagnóstico de preeclampsia en pacientes con trasplante renal, que permanecen en tratamiento con ciclosporina, especialmente con hipertensión arterial crónica y rechazo renal crónico. El diagnóstico diferencial de preeclampsia se realiza con rechazo renal agudo, pielonefritis, glomerulonefritis recurrente, síndrome hemolítico urémico y nefrotoxicidad por ciclosporina. Debe considerarse esta última cuando la concentración de ciclosporina es mayor de 200 mg/mL. La disminución de la dosis de este fármaco se asocia con mejor funcionamiento renal, pero si ésta no ocurre en tres días, se requerirá una biopsia renal para efectuar el diagnóstico definitivo de toxicidad por ciclosporina vs preeclampsia severa.<sup>3,4,9</sup>

El resultado materno y perinatal en pacientes con preeclampsia depende de la edad gestacional, gravedad del proceso, número de fetos y enfermedades preexistentes. Las pacientes con riesgo elevado de morbilidad y mortalidad son quienes tienen embarazo menor de 33 semanas,



preeclampsia severa, embarazo múltiple y enfermedades preexistentes.<sup>1,2</sup>

La preeclampsia se distingue por hallazgos clínicos heterogéneos y cuya patogénesis varía según los factores de riesgo preexistentes. En la actualidad se considera que los criterios clínicos para definir esta enfermedad son inconsistentes y arbitrarios.<sup>15</sup> Por tal motivo, siguen investigándose marcadores bioquímicos maternos, como la prolactina, endoglina y factores circulantes angiogénicos para pronosticar, confirmar e identificar a las pacientes con riesgo de resultados maternos y fetales adversos, principalmente aquellas con nefropatía y trasplante renal, en el que el diagnóstico de preeclampsia es difícil de establecer.<sup>15,16</sup>

El tratamiento de pacientes con trasplante renal requiere un equipo multidisciplinario. El parto no daña mecánicamente el trasplante y la cesárea debe efectuarse por indicaciones obstétricas. Es importante prescribir antibióticos profilácticos e hidrocortisona (100 mg) por vía intravenosa cada 6 a 8 h, durante el trabajo de parto y en las primeras 24 a 48 h del puerperio, para prevenir el rechazo renal agudo posparto.<sup>9,11,14</sup>

Los episodios de rechazo renal agudo son comunes (9-14.5%) y pueden ocurrir después del parto; por tanto, las dosis de inmunosupresores deben ajustarse inmediatamente después del mismo.<sup>3,4</sup> En este trabajo y el estudio de Toledano, que incluyó 32 embarazos de nuestra unidad hospitalaria<sup>17</sup>, no se encontraron casos de rechazo renal agudo renal durante el embarazo o puerperio. Los dos casos que ocurrieron en este estudio correspondieron a rechazo renal crónico y con estas características iniciaron el embarazo, lo que dañó la función renal durante el mismo.

## CONCLUSIONES

El embarazo exitoso es posible en pacientes con trasplante renal; sin embargo, el riesgo de preeclampsia, prematuridad, infección y restricción del crecimiento intrauterino es elevado. El funcionamiento inadecuado del riñón trasplantado, previo al embarazo, se asocia con resultado materno y perinatal deficiente. Es importante considerar la guía preconcepcional de Davison para el asesoramiento de la paciente con trasplante renal. En este estudio, las tres pacientes que no cumplieron con dichos criterios se asociaron con resultado desfavorable en el embarazo desfavorable.

## Reconocimientos

Con especial atención al Dr. Juan Carlos Martínez Chequer, Jefe de la División de Investigación de la Unidad Médica de Alta Especialidad Luis Castelazo Ayala del IMSS, por su apoyo en la realización de este trabajo.

## REFERENCIAS

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365:785-798.
2. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-92.
3. Alston PK, Kuller JA, McMahon MJ. Pregnancy in transplant recipients. *Obstet Gynecol Survey* 2001;56:289-95.
4. EBP Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:50-55.
5. Maulik D. Management of fetal growth restriction: an evidence based approach. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:320-34.
6. Lineamiento Técnico. Prevención, diagnóstico y manejo de la preeclampsia/eclampsia. Secretaría de Salud. México, 2007.
7. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practice Bulletin No 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99:159-67.
8. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists). The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. Green-Top Guideline No. 10(A). London RCOG; 2006.
9. Mastrobattista JM, Katz AR. Pregnancy after organ transplant. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004;31:415-28.
10. Davison JM, Milne JE. Pregnancy and renal transplantation. *Br J Urol* 1997;80:29-32.
11. Cardonick E, Moritz M, Armenti V. Pregnancy in patients with organ transplantation: a review. *Obstet Gynecol Survey* 2004;59:214-22.
12. Bar J, Ben-Rafael Z, Pados A, Orvieto R, et al. prediction of pregnancy outcome in subgroups of women with renal disease. *Clin Nephrol* 2000;53:437-44.
13. Basaran O, Emiroglu R, Secme S, Moray G, Haberal M. Pregnancy and renal transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:122-4.
14. Lessan-Pezeshki M. pregnancy after renal transplantation: points to consider. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2002;17:703-7.
15. Sibai BM. Biomarker for hypertension-preeclampsia: are we close yet? *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:1-2.
16. Leañón A, Marquez J, Cárdenas GM, Chinolla ZL, et al. Urinary prolactin a reliable marker for preeclampsia its severity and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2492-9.
17. Toledano RM, Izquierdo JC, García Alonso A, Jiménez G, Figueroa S. Morbimortalidad materna y perinatal en pacientes embarazadas con trasplante renal. *Ginec Obstet Mex* 1999;67:516-21.