

OBSTETRICIA

EMBARAZO POST
TRASPLANTE RENAL

Leonardo Jiménez Fernández*

SUMMARY

Fertility rates are affected in patients with renal insufficiency and significantly improve after renal transplantation, as is increasingly common to receive and care for pregnant patients who have undergone this type of transplant. Worldwide guidelines and protocols for care and management of such patients are poor. This article presents a case report and review of the proper management of these patients from the viewpoint of gynecologic and obstetric care.

PRESENTACIÓN DE
CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 30 años de

edad, DAR, estudiante de terapia física, cristiana evangélica, vive en unión libre, sin antecedentes heredofamiliares de importancia; en 1998 se le diagnosticó hipertensión arterial crónica e insuficiencia renal aguda secundaria a glomerulonefritis rápidamente progresiva, mismo año en que fue necesario realizarle un trasplante renal siendo donante la madre de la paciente; dos años después presentó un rechazo del injerto por lo que se realizó un segundo trasplante de un donante sin parentesco con la paciente, dicho injerto fue tolerado satisfactoriamente. Es valorado en servicio de Gineco-Obstetricia a finales del 2009 por 7 semanas de gestación por FUM (acorde con ultrasonido), G1P0A0C0, no tuvo

valoración preconcepcional y no utilizaba métodos anticonceptivos por decisión propia. Al inicio del embarazo se presenta tomando Tacrolimus 7 mg cada 12 horas y Prednisona 25 mg cada día, sin tratamiento antihipertensivo; con creatinina sérica en 0,72 mg/dl y proteinuria de 24 horas en 209 mg/24 horas. Durante el embarazo se valoró cada 3 a 4 semanas, presentando valores de creatinina promedio de 0,7 mg/dl hasta la semana 37; además durante este tiempo mantuvo cifras tensionales promedio de 130/80 mmHg, tamizaje de diabetes gestacional normal y exámenes serológicos negativos (VIH, VDRL, HBsAg). Se diagnosticaron tres episodios de sepsis urinarias durante las se-

* Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital San Juan de Dios.

manas 5,16 y 35, todos por E.Coli multisensible. En la semana 37 presentó una preclampsia sobre-agregada con valores de proteinuria que aumentó hasta alcanzar el valor de 1023 mg/24 hrs. Se realizó cesárea y salpingectomía bilateral por embarazo de término con hipertensión crónica, preclampsia sobre-agregada y desproporción céfalo pélvica, obteniendo producto femenino de 2800 gramos, Apgar 9-9, sin complicaciones transoperatorias. En el postoperatorio inmediato presentó una atonía severa que ameritó el uso de oxitócicos y transfusión de glóbulos rojos empacados; y en el día 2 postoperatorio inició con otro cuadro de sepsis urinaria (por E.Coli multiresistente) que se complica con bacteremia. Producto de sus complicaciones alcanzó niveles de creatinina de 3,2 mg/dl, situación que comprometió severamente su segundo injerto; fue

manejada con meropenem, fluidoterapia y control laboratorios hasta 16 días postparto cuando se observó una recuperación de sus valores de creatinina a niveles preconcepcionales.

REVISIÓN DE TEMA

Antecedentes. Los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan anovulación, amenorrea y por lo tanto la disminución en las tasas de concepción secundarias a variables multifactoriales como aberraciones endocrinológicas, factores medicamentosos y psicológicos. **17.** Se ha documentado un aumento post trasplante en las tasas de embarazo cercanas al 90 % **6**, lo que obliga al personal de salud a familiarizarse con este tipo de pacientes. A pesar de que el primer embarazo exitoso post-trasplante renal fue reportado en 1958 por el Dr. Murray **12**, el día de hoy la can-

tidad de embarazadas con trasplante renal a nivel mundial sigue siendo desconocida, y la mayoría de publicaciones consisten en reportes de casos individuales. Los principales datos con los que contamos hasta la fecha provienen de tres principales fuentes: El Registro Nacional de los Estados Unidos de Embarazos en pacientes Trasplantados **2**. El Registro de la Asociación Europea de Trasplante y Diálisis **18**, y El Registro de pacientes embarazadas trasplantadas del Reino Unido, **19** (ver cuadro 1). El reporte norteamericano, que es el de mayor casuística, presenta en este tipo de pacientes tasas de hipertensión crónica de hasta 70%, preclampsia hasta un 31%, término de los embarazos con edad gestacional promedio de 36 semanas, prematuridad de un 54%, e índices de cesáreas de hasta un 55%.

Cuadro 1. Resumen de registros internacionales de embarazos en pacientes con trasplante renal.

	UK Transplant Registry	European Dialysis and Transplant Registry	National Transplantation Pregnancy Registry (USA)
Años de recolección de datos	1994-2001	1960-1992	1991-2006
Número de embarazos publicados	193	431	1418
Porcentaje de abortos	11	-	12-24
Porcentaje de Prematuridad	51	50	52-54
Porcentaje de niños bajo peso al nacer	54		46-50
Porcentaje de óbitos	2		1-3
Porcentaje de cesáreas			46-55

Fuente: Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. In: Cecka JM, Terasaki PI, eds. Clinical transplants 2004. Los Angeles: UCLA Immunogenetics Center, 2004:103-19.
 Rizzoni G, Ehrlich JH, Broyer M, Wing AJ. Successful pregnancies in women on renal replacement therapy: Report from the European Dialysis and Transplant Association Registry. *Nephrol Dial Transplant* 7: 279-287, 1992
 Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Outcomes of pregnancy after renal transplantation: a report of UK Transplant Pregnancy Registry. *Hypertens Pregnancy* 2004;23:Suppl 1:136.

ABORDAJE INTEGRAL GINECO-OBSTÉTRICO DE LA PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL

El momento peri trasplante no es el indicado para concebir ya que en esta etapa se usan altas dosis de medicamentos feto tóxicos, por lo que debe esperar hasta estar en las condiciones óptimas, las cuales se comentarán más adelante, por lo que el primer tema a tratar de importancia son los métodos anticonceptivos. **11.** El dispositivo intrauterino no es aconsejado en estas pacientes debido a que necesita un sistema inmune intacto para su funcionamiento adecuado **10**; los métodos de barrera han sido usados por muchos años sin embargo se prefiere otro método con mejores tasas de éxito por lo que la primera elección son los anticonceptivos orales siempre y cuando la hipertensión se encuentre controlada. Se deben iniciar desde antes del trasplante renal y se puede utilizar anticonceptivos con estrógenos/progestágenos o progestágenos únicamente. No omitiendo recordar la individualización según los intereses del paciente y del médico tratante.

MOMENTO ÓPTIMO PARA EL EMBARAZO

En términos generales puede quedar embarazada en el momento en que su injerto tenga un nivel de

funcionamiento óptimo, definido como: creatinina menor a 1,5 mg/dl, proteinuria menor a 500 mg/24 hrs, dosis de inmunosupresor estable, ausencia de infección y ausencia de medicamentos feto tóxicos **7**. Estas características tienden a alcanzarse aproximadamente 2 años post trasplante **9**.

RIESGOS MATERNOS

La nefropatía por sí sola es un factor de riesgo para preclampsia, prematuridad y bajo peso; el impacto sobre estas está influenciado por el grado de disfunción renal, la hipertensión arterial pre existente y el grado de proteinuria **5**. Se ha generado cierta controversia en relación a las medidas para disminuir el riesgo de rechazo del injerto durante el embarazo, esto debido a los cambios en la volemia y en la filtración renal que en el embarazo se presenta, lo que ha hecho que algunos sugieran aumentar la dosis del inmunosupresor a todas las pacientes al inicio del embarazo; no obstante el consenso mundial es no aumentar sino mantener la dosis del inmunosupresor y controlar mediante monitorización sérica frecuente **9**. En caso de la hipertensión crónica se debe indicar tratamiento cuando las cifras tensionales superan 150/90 mmHg siendo la meta cifras tensionales menor a 140/90 mmHg. **16**. Como primera línea terapéutica se

utiliza el metildopa y en segunda línea labetalol y nifedipina. La preclampsia se presenta hasta en un 32 % de los casos. Su diagnóstico puede dificultarse debido a que estas pacientes pueden tener proteinuria preexistente, hipertensión pre existente y el ácido úrico puede estar alterado en pacientes con trasplante renal y también en pacientes que utilizan inhibidores de la calcineurina **2**. Otros riesgos maternos a tomar en consideración es el aumento de incidencia de diabetes gestacional de hasta un 10 % por lo que se debe hacer tamizaje cada trimestre, **2**, sepsis urinaria hasta en un 42% por lo que se debe hacer urocultivo mensual y aumento en el riesgo de infecciones propias de la inmunosupresión (citomegalovirus, toxoplasmosis, herpes, hepatitis B y C, HIV). **13**.

RIESGOS FETALES

La prematuridad se presenta de un 50 a un 64 % generalmente secundario al compromiso materno-fetal y no a una labor de parto pretérmino, lo que ha generado la recomendación de algunos autores de aplicar esquemas de maduración pulmonar entre la semana 28-34. **4**. La incidencia de restricción del crecimiento intrauterino de un 30 a 50 % de estas pacientes justifica la realización de ultrasonidos seriados. En cuanto al desarrollo neuropsicológico

de estos niños no se cuentan estudios prospectivos al respecto.**4**

VÍA DE PARTO

A pesar de que los registros comentados previamente indican que es más frecuente la cesárea en estas pacientes, la vía recomendada es la vaginal y se debe realizar cesárea única y exclusivamente por indicaciones obstétricas **9**.

CONSIDERACIONES MATERNO FETALES DE LOS FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

En términos generales todos cruzan la placenta en grados diferentes, muchos de los aspectos fármacocinéticos y farmacodinámicos siguen desconocidos, por lo que se desconoce con exactitud la biodisponibilidad, eliminación y distribución de estos fármacos durante el embarazo. **20**.

Cortico esteroideos. Fármacos categoría B de la FDA con efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, que forma parte de la mayoría de los esquemas utilizados (inducción, anti rechazo, mantenimiento), con bajo riesgo de teratogenicidad. Los efectos adversos son diabetes mellitus, necrosis aséptica articular y ulceras pépticas. **20**.

Azatioprina. Fármaco categoría D de la FDA, inhibidor del metabolismo de las purinas, que sufre conversión hepática a metabolitos

como la 6 mercaptoperina, la cual se ha encontrado presente en sangre de cordón umbilical, no obstante el feto se encuentra protegido en ausencia de inosinato pirofosforilasa, enzima que convierte la 6 mercaptoperina a componentes que actúan a nivel del ADN en especial el ácido fosfórico. La dosis recomendada es de 0,5 a 1,5 mg/kg/día. Se han reportado casos de neonatos con atrofia de timo, leucopenia, anemia, trombocitopenia y aberraciones cromosómicas. Su uso se ha descontinuado con la aparición de nuevos agentes.**14**.

Ciclosporina. La ciclosporina es un péptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos que induce la inmunosupresión inhibiendo la primera fase de la activación de las células T, mediante la inhibición de la calcineurina, por lo que afecta los linfocitos sin depresión de la médula ósea ni disminución del conteo leucocitario. Fármaco categoría C de FDA. En modelos animales, la ciclosporina ha mostrado ser embriotóxica y feto tóxica con las dosis que eran tóxicas para las madres, no obstante a las dosis clínicas utilizadas no ha demostrado alteraciones del desarrollo neurológico ni morfológico, **3**. En casos de sobredosis puede presentarse nefrotoxicidad, hipertensión, tremor y dislipidemia. La ciclosporina se excreta en la leche materna, debiéndose evitar la lactancia.**8**.

Tacrolimus. Fármaco categoría C, antibiótico macrólido más potente en la inhibición de la calcineurina que la ciclosporina, metabolizado por la enzima P450, la cual aumenta durante el embarazo, por lo que si biodisponibilidad puede estar afectada en esta etapa. La dosis recomendada es 0,16 mg/kg/día. Comparado con la ciclosporina tiene como ventajas menor incidencia de hipertensión y dislipidemia y como desventaja una mayor incidencia de diabetes mellitus e hiperkalemia del recién nacido. **20**.

Micofenolato. Fármaco categoría C de la FDA. Antimetabolito no recomendado durante el embarazo, que bloquea la síntesis de novo de purinas, tiene un metabolismo hepático, y en estudios a dosis clínicas se ha reportado casos de óbito, abortos, restricción del crecimiento intrauterino, microtia, paladar hendido, labio leporino, micrognatia, hernia diafragmática, malformaciones cardíacas y dedos hipoplásicos. **15**.

Sirolimus. Fármaco categoría C, antibiótico macrólido sin efecto en la actividad de la calcineurina, que inhibe las citokinas y la proliferación de los linfocitos. Se recomienda una dosis de 2 mg/día. Los datos definitivos en el embarazo aún no están disponibles pero al administrarla en conjunto con ciclosporina en animales se ha observado un aumento de reabsorción fetal y óbitos, lo que

sugiere un aumento en la toxicidad. **15.** Con respecto a la lactancia materna, está contraindicada en pacientes que toman

ciclosporina, no está recomendada en pacientes tratadas con tacrolimus y azatioprina y puede practicarse sin contraindicaciones para

pacientes tratados con corticosteroides **1.**

PROTOCOLO DE ATENCIÓN PROPUESTO GINECO/OBSTETRICO

PREVIO Y POST TRANSPLANTE	Valorar los riesgos de un posible embarazo en conjunto con la paciente. Anticoncepción óptima. Optimizar función del injerto
PRECONCEPCIONAL	Documentar compatibilidad Rh con donante Adecuar terapia inmunosupresora
PROGRAMACIÓN DE CITAS DURANTE EMBARAZO	0 a 20 semanas: cada 2 a 3 semanas 20 a 28 semanas: cada 2 semanas 28 a término: semanal

LABORATORIOS DURANTE CONTROL PRENATAL

PRECONCEPCIONAL	HPV DNA Hemograma, glicemia ayunas, pruebas de función hepática y función renal, proteinuria 24 horas, Citomegalovirus, toxoplasma, serología por hepatitis y HIV, urocultivo, grupo y Rh,
CADA TRIMESTRE	Tamizaje diabetes IgG IgM toxoplasma y Citomegalovirus HbSAg, HIV, HSV Niveles séricos de inmunosupresor
CADA 2 A 4 SEMANAS	Hemograma complete BUN, Creatinina Proteinuria Aclaramiento Creatinina Pruebas de función hepática Calcio- Fosforo Urocultivo
DIARIO	Presión arterial con registro.

CONCLUSIONES

1. Existe actualmente muchas preguntas por responder, con datos limitados y retrospectivos sobre secuelas materno fetales.
2. Tanto el médico como la paciente deben considerar los riesgos que un embarazo representa.
3. Idealmente cada caso debería reportarse a un registro nacional común de pacientes embarazadas portadoras de trasplante.
4. Debemos informar a nuestras pacientes de lo que sabemos hasta la fecha y más aún de los que no se conoce todavía.

RESUMEN

Las tasas de fertilidad se ven afectadas en pacientes con insuficiencia renal y mejoran considerablemente después del trasplante renal, por lo que cada día es más frecuente recibir y atender pacientes embarazadas que han sido sometidas a este tipo de trasplante. A nivel mundial las guías y protocolos de atención y manejo de este tipo de pacientes son deficientes. El siguiente artículo presenta un caso clínico y una revisión del manejo adecuado de este tipo de pacientes desde el punto de vista ginecológico y obstétrico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 93: 137-150, 2005
- 2) Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. In: Cecka JM, Terasaki PI, eds. *Clinical transplants* 2004. Los Angeles: UCLA Immunogenetics Center, 2004:103-19.
- 3) Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71(8):1051-5
- 4) Cruz Lemini MC, Ibarguenoitia ,MA: Perinatal outcome following renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet* 96: 76-79, 2007
- 5) Ghanem ME, El-Baghdadi LA, Badawy AM, Bakr MA, Sobhe MA, Ghoneim MA: Pregnancy outcome after renal allograft transplantation: 15 years experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 121: 178-181, 2005
- 6) Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 235-252
- 7) Josephson MA, McKay DB: Considerations in the medical management of pregnancy in transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis* 14: 156-167, 2007.
- 8) Lindholm A, Kahan BD. Influence of Cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:205-18.
- 9) McKay b. Pregnancy in Recipients of Solid Organs —Effects on Mother and Child. *N Engl J Med* 354;12, 2006
- 10) McKay D, Josephson M: Reproduction and transplantation: Report on the American Society of Transplantation consensus conference on reproductive issues and transplantation. *Am JTransplant* 5: 1-8, 2005
- 11) Miller BW, Howard TK, Goss JA, Mostello DJ, Holcomb WL Jr, Brennan DC: Renal transplantation one week after conception. *Transplantation* 60: 1353-1354, 1995
- 12) Murray JE, Reid DE, Harrison JH, Merrill JP. Successful pregnancies after human renal transplantation. *N Engl J Med* 1963; 269:341.
- 13) Oliveira LG, Sass N, Sato JL, Ozaki KS, Medina Pestana JO : Pregnancy after renal transplantation: A five-yr singlecenter experience. *Clin Transplant* 21: 301-304, 2007
- 14) Ostensen M. Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy. *Lupus* 2004;13:746-50.
- 15) Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, Sáenz P, Roma E, Poveda JL, et al. In utero exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype?. *Am J Med Genet A* 2008;146A(1):1-7.
- 16) Podymow T, August P: Hypertension in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 14: 178-190, 2007
- 17) Reddy SS, Holley JL: Management of the pregnant chronic dialysis patient. *Adv Chronic Kidney Dis* 14: 146-155, 2007.
- 18) Rizzoni G, Ehrlich JH, Broyer M, Wing AJ: Successful pregnancies in women on renal replacement therapy: Report from the European Dialysis and Transplant Association Registry. *Nephrol Dial Transplant* 7: 279-287, 1992
- 19) Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Outcomes of pregnancy after renal transplantation: a report of UK Transplant Pregnancy Registry. *Hypertens Pregnancy* 2004;23:Suppl 1:136.
- 20) Umans JG: Medications during pregnancy: Antihypertensives and immunosuppressives. *Adv Chronic Kidney Dis* 14: 191-198, 2007