

EMBARAZO Y TRASPLANTE RENAL

Pregnancy and Kidney Transplantation

Glenda Xiomara Cerrato Rivera,¹ Fernando Arturo Fajardo Leitzelar,²
Heriberto Rodríguez Gudiel.³

¹Medicina General y Cirugía- UNAH. Tegucigalpa. Honduras

²Facultad de Ciencias Médicas- UNAH-UNAM. Hospital Escuela Universitario. Tegucigalpa. Honduras.

³Hospital General San Felipe. Ginecología- Obstetricia y Materno Fetal. UNAH-UNAM. Tegucigalpa. Honduras.

RESUMEN. Antecedentes. La enfermedad renal crónica terminal es una patología asociada a condiciones de vida y hábitos de las personas que aumentará su incidencia a nivel mundial en toda la población incluso en mujeres en edad fértil. El trasplante renal considerado como terapia de sustitución renal, ha permitido a mujeres en edad fértil llevar a buen término la gestación. **Objetivo:** Realizar una revisión exhaustiva de la información más actualizada y relevante sobre trasplante renal y embarazo específicamente la normalidad y desviaciones de salud en la mujer embarazada con trasplante renal y algunas recomendaciones que favorezcan el término satisfactorio de la gestación. **Métodos.** El presente estudio se compuso mediante una búsqueda comprensiva de artículos con menos de siete años de publicación en las bases de datos PubMed, LILACS y Scielo, así como libros de texto de ginecología seleccionándose para su análisis artículos a fin al tema. **Desarrollo y Conclusión.** Si a las mujeres trasplantadas en el embarazo, reciben consejería y vigilancia multidisciplinaria, entonces esto les permitirá que el proceso de la gestación sea un éxito. **Palabras clave:** Embarazo, Trasplante renal, Insuficiencia renal crónica, complicaciones del embarazo.

INTRODUCCIÓN

El embarazo en pacientes con trasplante renal (TR) fue considerado peligroso en el pasado, este es uno de los motivos por el cual el concepto ha sido revisado en los últimos años. El primer embarazo fue reportado en 1963 por el Dr. Joseph Murray, en una mujer que recibió un riñón de su hermana gemela y dio a luz a un niño totalmente sano.¹ Posteriormente, en 1976 Davison propuso la primera guía de consejería para el embarazo programado en este tipo de enfermas, la cual se ha modificado.²

Para comprender lo que significa el trasplante renal y embarazo, en primer lugar debemos definir enfermedad renal crónica (ERC) este es un proceso fisiopatológico de múltiples causas, cuya consecuencia es la pérdida inexorable del número y el funcionamiento de nefronas, y que a menudo desemboca en insuficiencia renal terminal (ESRD).²

A su vez, la ERC es un estado o situación clínica en que ha ocurrido la pérdida irreversible de función renal endógena, de una magnitud suficiente para que el sujeto dependa en forma permanente del tratamiento sustitutivo renal (diálisis o trasplante) con el fin de evitar la uremia que pone en peligro la vida.³ Además las pacientes en edad reproductiva con ESRD presentan alteraciones en el eje hipotálamo hipofisario-gonadal (aumento de FSH, LH y prolactina), alteraciones endocrinológicas, vasomotoras y psicológicas, que les condicionan la fertilidad y se acompañan habitualmente de amenorrea.³

Por tanto, estos pacientes deben tener perspectivas diferentes a su estado previo y deben ser informadas adecuada-

mente sobre la posibilidad de embarazo y los métodos anticonceptivos que deben utilizar.⁴

Es importante mencionar que El TR es el tratamiento preferido para las mujeres con ESRD en comparación con los pacientes tratados con diálisis, ya que los receptores de trasplante renal viven más tiempo, tienen una mejor calidad de vida y consumen menos recursos de atención de la salud.^{4, 5}

Por otra parte es la alternativa terapéutica más eficaz para los pacientes con insuficiencia renal crónica y que permite la recuperación de la función renal, así como el restablecimiento del eje hipotálamo hipofisogonadal y con ello la ovulación llevando a término la gestación exitosamente, tanto para la madre, el neonato y el injerto momento en el cual se abren las posibilidades de concepción.⁶

Se ha documentado un aumento post trasplante en las tasas de embarazo cercanas al 90 %, lo que obliga al personal de salud a familiarizarse con este tipo de pacientes que a pesar de tener una evolución satisfactoria permanece incierto el tiempo óptimo de embarazo después del trasplante; además puede suceder que debido a complicaciones clínicas y riesgos del embarazo, exista un deterioro en el pronóstico de la madre y el feto, por lo cual se requiere conocimiento de algunos aspectos, tales como: la edad gestacional, la salud materna, la transmisión de infecciones, y los riesgos que conllevan estos aspectos.^{7, 8.}

Ahora es más frecuente que en mujeres con enfermedades preexistentes, la exposición de agentes inmunopresores durante la organogénesis predisponga a enfermedades como la preeclampsia, la cual es más aguda, y está asociada con elevada morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Por otra parte también está la hipertensión crónica, anemia, infecciones de las vías urinarias, trabajo de parto prematuro, y la restricción de crecimiento intrauterino.^{9, 10.}

Recibido para publicación 04/2016, aceptado 05/2016

Dirección para correspondencia: Dra. Glenda Xiomara Cerrato Rivera.

Correo electrónico: xiomaracerrato_rivera@hotmail.com

Conflicto de interés. Los autores declaramos no tener conflictos de interés en relación a este artículo.

También es necesario mencionar, que las guías americanas actuales indican que la concepción puede considerarse tan pronto como un año después del trasplante, mientras que las guías europeas sugieren retrasar el embarazo para un período de 2 años. Una información más precisa acerca de la asociación del embarazo en diferentes momentos después del trasplante con el riesgo de fracaso de un aloinjerto puede informar a la toma de decisiones clínicas y ayudar a maximizar la probabilidad de un embarazo seguro y exitoso.¹⁰

Asimismo existen tres principales datos con los que se cuenta hasta la fecha que provienen de tres fuentes: 1.-

El Registro Nacional de los Estados Unidos de Embarazos en pacientes Trasplantado, este se estableció en 1991 para estudiar los resultados de embarazos en receptores de trasplante en Norteamérica. 2.-El Registro de la Asociación Europea de Trasplante y Diálisis. 3.-El Registro de pacientes embarazadas trasplantadas del Reino Unido.¹¹

El objetivo de esta revisión bibliográfica es comprender, la normalidad y desviaciones de salud en la mujer embarazada con trasplante renal y algunas recomendaciones que favorezcan el término satisfactorio de la gestación.

EPIDEMIOLOGÍA

La ERCD es una patología que de acuerdo a las condiciones de vida y hábitos de las personas se presume que seguirá incrementando su incidencia a nivel mundial en toda la población, incluso en mujeres en edad fértil con posibilidad de embarazo.^{6,7}

Hoy en día la cantidad de embarazadas con trasplante renal a nivel mundial sigue siendo desconocida, y la mayoría de publicaciones consisten en reportes de casos individuales, por lo tanto el problema principal para crear guías de práctica clínica con respecto al manejo de las pacientes trasplantadas embarazadas es la falta de registros exhaustivos que cuantifiquen todos los casos.⁸

En Estados Unidos en 2011 había 100,000 mujeres con trasplante renal, 50,000 de ellas en edad reproductiva (18-49 años), por lo que la fertilidad en el grupo en cuestión es un asunto de gran importancia para el nefrólogo.⁹

Existen tres registros principales; El Registro Nacional de Trasplantes de Estados Unidos, el Registro de Reino Unido que recoge información desde 1997 hasta 2002 y el Registro Europeo de Diálisis y Trasplante.^{12,13} **(Cuadro 1)**

En la actualidad El National Transplantation Pregnancy Registry de USA (NTPR) establecido en 1991 en la Universidad Thomas Jefferson, ha recopilado datos de 1356 embarazos entre 857 receptores de trasplante de riñón de América del Norte. En general, los datos del registro muestran que los receptores

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

	Uk Translant Registry	European Dialysis 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
% de abortos	11	-	- 12-24
%de Prematuridad	51	50	52-54
% de niños bajo peso al nacer	54	-	46-50
Porcentaje de óbitos	2		1-3

Fuentes: El Registro Nacional de los Estados Unidos de Embarazos en pacientes Trasplantados, El Registro de la Asociación Europea de Trasplante y Diálisis , y El Registro de pacientes embarazadas trasplantadas del Reino Unido.¹²

de trasplante renal tienen una buena probabilidad de tener embarazos exitosos pero tienen un mayor riesgo de complicaciones que la población general.^{6,14}

CAMBIOS FISIOLÓGICOS RENALES EN EL EMBARAZO

Existen modificaciones importantes de la función renal de la embarazada, en condiciones normales el riñón posee una reserva funcional de alrededor del 60 %, lo que significa que con una función global del 50 % es capaz de mantener la homeostasis interna.¹⁰

Sin embargo, cuando se agrega algún factor de sobreactividad como es el embarazo, el riñón requiere de toda su capacidad para conservar el equilibrio orgánico; debe mantener el balance entre los factores que contribuyen a la retención de agua y sal y de aquellos que originan su eliminación y a través de esto regula directa e indirectamente la reactividad vascular; debe también mantener una velocidad de flujo sanguíneo adecuada para evitar que el estado de hipercoagulabilidad normal del embarazo afecte sus estructuras vasculares; para lograr todo esto el riñón no solo utiliza todas sus reservas sino que logra una mayor capacidad funcional¹¹. **(cuadro 2)**

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

Durante el embarazo normal se producen modificaciones notables en el aparato urinario, tanto estructurales como funcionales, por tanto es importante, considerar los cambios renales del embarazo en condiciones normales para entender los efectos y particularidades en el contexto de un trasplante renal.⁵

CUIDADOS PRECONCEPCIONALES

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 pos trasplante.¹²

La recomendación de las guías (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) KDIGO sugiere el uso de métodos de planificación durante al menos un año postrasplante.¹⁴

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.^{12,13} Actualmente, aparte del preservativo es aceptada la implementación de métodos como dispositivos intrauterinos (de cobre y hormonales) que han demostrado seguridad en mujeres con inmunodeficiencia.¹⁹

Momento ideal para un embarazo en la paciente con trasplante renal

Para reducir el mínimo de riesgos para la madre y el feto, se recomiendan los siguientes puntos para tener un embarazo satisfactorio principalmente en pacientes con trasplante de riñón, esto mejorara la función renal, funciones endocrinas; lo cual conducirá a restablecer la fase del ciclo menstrual y los ciclos ovulatorios; y por ende la fertilidad en la mayoría de las mujeres.²

El consenso de la Sociedad Americana de Trasplantes establece que la paciente puede proceder a intentar la gestación con seguridad cuando cumpla las siguientes condiciones.^{6,13} (cuadro 3)

Cuadro 3. Condiciones ideales para el embarazo en la paciente trasplantada renal

1. Idealmente edad materna menor a 30 años
2. Función renal estable y con creatinina < 1.5 mg/dL
3. Proteinuria < 500 mg/24 horas
4. Ausencia de rechazos en los últimos 6-12 meses
5. Ausencia de infecciones agudas que puedan impactar al feto
6. Adherencia médica adecuada
7. Ultrasonido del injerto renal normal (sin dilatación pielocalicelial)
8. Control de comorbilidades que puedan impactar en la gestación
9. Enfermedades autoinmunes (sin actividad inmunológica en los últimos seis meses)
10. Diabetes mellitus en control
11. Presión arterial < 130/80 mmHg (sin IECA, ARA II)
12. Inmunosupresión a dosis estables con:
13. Prednisona (dosis <15 mg/dL)
14. Azatioprina (< 2 mg/kg/día)
15. Ciclosporina o tacrolimus (niveles terapéuticos)

Idealmente, el embarazo en la paciente trasplantada debería acontecer en presencia de una función renal conservada, con una creatinina sérica inferior a 1.5 mg/dl, ausencia de proteinuria y con una tensión arterial normal. Proteinuria mínima, inferior a 0,5 gramos al día, que no se haya incrementado en los meses previos, en ausencia de tratamiento con antiproteinúricos, IECA o ARAII, o bien la presencia de hipertensión arterial leve que se controla (TA < 130/80) con un solo antihipertensivo.

CUIDADOS Y RIESGOS A TENER EN CONSIDERACIÓN DURANTE LA GESTACIÓN

Todas las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas ante la posibilidad de embarazo y los riesgos del embarazo después de trasplante de riñón, que derivan fundamentalmente de la presencia de una función renal disminuida, incluida la detección de proteinuria y de hipertensión arterial en el momento del embarazo y del efecto que pueden tener los fármacos inmunosupresores sobre la gestación y sobre el mismo riñón trasplantado.^{2,15}

Aunque el embarazo después del riñón trasplante es factible, las complicaciones son relativamente altas y esto debe incluirse en el asesoramiento y la toma de decisiones clínicas.²

Vía de parto recomendada

La vía de parto a elegir es la vía vaginal, y por lo general el riñón trasplantado no sufre ninguna lesión, reservando la cesárea para las mismas indicaciones que cualquier otro embarazo, a pesar de la localización pélvica del riñón trasplantado, raramente produce distocias, y generalmente no hay daño mecánico del órgano durante el parto vaginal.^{15,22}

COMPLICACIONES MATERNAS Y DEL RECIEN NACIDO

Complicaciones maternas

Las mujeres portadoras de un trasplante renal toleran adecuadamente el embarazo y el pronóstico es favorable, sin comprometer la función del injerto pero también existen riesgo de complicaciones tanto maternas como fetales.²⁴

Es importante recomendar la utilización de algún método anticonceptivo en los pacientes con trasplante renal, principalmente por la presencia de una función renal disminuida, incluida la detección de proteinuria y de hipertensión arterial en el momento del embarazo y así evitar complicaciones como la preeclampsia, parto pre término e infecciones que a continuación se detallan.¹⁵

Parto pre término (PP) y rotura prematura de membranas

El manejo conservador para la ruptura prematura de membranas está contraindicado por el riesgo de infecciones. La incidencia varía entre el 45-60%. La mayoría de los partos prematuros se deben a compromiso materno y/o fetal que obliga a finalizar la gestación más que debido a una dinámica de parto prematuro espontánea. Una mala función renal y el uso de corticoides actúan así mismo como factores de riesgo.^{13,15}

Hipertensión

Las mujeres receptoras de trasplante tienen un mayor riesgo de hipertensión durante el embarazo. Esta complicación, también denominada hipertensión no controlada, puede afectar la cantidad de sangre y nutrientes que recibe el feto o producir un parto prematuro, una preeclampsia o toxemia del embarazo. Hoy día se dispone de diferentes fármacos antihi-

pertensivos cuya administración es segura durante la gestación.¹⁸

En caso de hipertensión crónica se debe indicar tratamiento cuando las cifras tensionales superan 150/90 mmHg siendo la meta cifras tensionales menor a 140/90 mmHg.¹⁹

Como primera línea terapéutica se utiliza la metildopa, recomendada por varios estudios para el tratamiento de la hipertensión leve, ya que es bien tolerada y, no altera la hemodinámica uteroplacentaria o fetal y en segunda línea labetalol y nifedipina. Para HTA leve-moderada se recomienda el inicio con alfametildopa aunque también se aceptan labetalol o nifedipino.¹⁸

Pre eclampsia-eclampsia (P-E) sobreañadida

La nefropatía por sí sola es un factor de riesgo para preeclampsia; esta se produce en el 25- 35% de gestantes trasplantadas. Su diagnóstico es muchas veces difícil, sobre todo en aquellas pacientes con hipertensión crónica, ya que es frecuente la aparición de proteinuria durante el tercer trimestre en las pacientes trasplantadas.¹³

Además, por ser población de alto riesgo de preeclampsia se sugiere realizar ultrasonido Doppler de arterias uterinas entre la semana 20-24 como predictor de preeclampsia (sensibilidad de 80%, especificidad 95%, VPN: 99%, VPP: 18%).¹³

La hiperuricemia no es útil para el diagnóstico diferencial ya que el tratamiento con ciclosporina y/o tacrolimus incrementa sus niveles. 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.^{14,15}

Infecciones

Si bien el riesgo de infección es elevado en todos los receptores de trasplante, durante el embarazo son más comunes las infecciones del tracto urinario (ITU). Otras infecciones que son frecuentes en los receptores de trasplante durante el embarazo son el herpes, la hepatitis, la toxoplasmosis y el citomegalovirus (CMV).¹⁶

Riesgo de rechazo

Uno de las principales dudas en las mujeres receptoras de trasplante es si el embarazo puede producir el rechazo del órgano.¹⁷ En general, en las pacientes con una buena función del injerto y ausencia de hipertensión grave, el embarazo no afecta a la función del órgano ni a la supervivencia de la paciente. Sin embargo, para reducir los riesgos para el niño, suele ser necesario el ajuste de la medicación habitual durante el embarazo y después del mismo.¹⁸

Complicaciones fetales

A la hora de analizar las complicaciones fetales, destaca el riesgo de prematuridad y de bajo peso al nacer, mayor del 50% y el retraso del crecimiento intrauterino mayor del 20% según las diferentes series.¹⁸

Todos los inmunosupresores atraviesan la barrera placentaria, por lo que el feto está expuesto a la toxicidad de los diferentes fármacos. En el caso de la prednisona, el 90% de la

dosis es metabolizada en la placenta antes de llegar al feto, no obstante se han reportado casos de supresión adrenal en el feto.²⁰ En el caso de los anticalcineurínicos se han detectado niveles plasmáticos en el feto, aunque en una concentración inferior a la de la madre.²¹

Prematuridad

Se presenta de un 50 a un 64 % generalmente secundario al compromiso materno-fetal y no a una labor de parto pre término, lo que ha generado la recomendación de algunos autores de aplicar esquemas de maduración pulmonar entre la semana 28-34.^{12,22}

Restricción del crecimiento fetal (RCF): La incidencia puede llegar al 30%. Se ha asociado al uso de ciclosporina y al aumento de la frecuencia de preeclampsia en estas pacientes.²³

Además pueden presentar sufrimiento fetal agudo (SFA), sufrimiento fetal crónico, insuficiencia respiratoria, necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), malformaciones congénitas y mortalidad.⁸

EFFECTOS DE ERC SOBRE LA RESTAURACIÓN DE LA FERTILIDAD POS TRASPLANTE

Uno de los muchos beneficios percibidos del trasplante renal ha sido la restauración de la función hipófisis-ovario y fertilidad en mujeres en edad reproductiva. El asesoramiento prenatal para mujeres con riñón funcional post trasplante se ha basado principalmente en datos obtenidos de la investigación observacional en las tasas de nacidos vivos alcanzados en esas mujeres.¹⁶

Existen riesgos que las mujeres con insuficiencia renal terminal pueden presentar, y son una serie de trastornos reproductores como resultado de las distintas alteraciones, fundamentalmente hormonales, que la uremia ocasiona. Pueden desarrollar trastornos sexuales, pérdida de libido, sangrado vaginal anovulatorio o amenorrea y niveles altos de prolactina.¹⁷

Esto 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). La ovulación ocurre en no más de una de cada 200 pacientes en diálisis, sin embargo la realización de trasplante de riñón exitoso determina el retorno de la fertilidad, y por lo general se produce después del sexto mes de la intervención. La infertilidad tiene una etiología multifactorial que incluye aspectos endocrinológicos, vasculares, neuropsiquiátricos, farmacológicos y en algunos casos efectos extrarrenales.^{8,16}

En el 2007 hubo casi 75,000 mujeres registradas en la lista de espera para trasplante renal a través de la *Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)*. La tasa de supervivencia del injerto al año es de 95% para aquellos procedentes de donador vivo y 89% para los procedentes de cadáver. Las tasas de supervivencias casi se duplicaron entre el 1988 y 1996 debido a gran parte a la ciclosporina y el muromonab-CD3 (anticuerpo monoclonal OKT3) para prevenir y tratar el rechazo de órganos.¹⁷

El 12% de las mujeres con un trasplante renal en edad fértil consigue quedarse embarazada. La tasa de éxito de embarazo es de más del 90% tras el primer trimestre, siendo más baja a medida que las mujeres que se trasplantan se aproximan al final de su edad reproductiva.^{5, 8} Por eso es importante que el inicio de la función renal después del trasplante restablezca rápidamente la fecundidad en mujeres en edad reproductiva. Desde entonces el micofenolato mofetilo y el tacrolímús, han disminuido aún más la crisis de rechazo agudo; la experiencia con estos nuevos fármacos en el embarazo es limitada.¹⁷

Algunos estudios han demostrado que aumenta la incidencia de abortos, de partos pre términos, infecciones, restricción en el crecimiento intrauterino e hipertensión. Sin embargo, las pacientes toleran bien el embarazo si la función renal es adecuada y no existe hipertensión; generalmente son tratadas con azatioprina y prednisona antes del embarazo; mismo tratamiento que deben llevar durante la gestación. En caso de administrarse ciclosporina, deberá cambiarse a azatioprina, por los probables efectos teratogénicos.¹⁵

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 3, a excepción de la prednisona, (clase B) 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).⁶

Reportes del Registro Nacional de Mujeres Trasplantadas (NTPR) muestra que terapia inmunosupresora durante el embarazo se asocia a aborto, prematurez, restricción del crecimiento y bajo peso de nacimiento. Específicamente, con el uso de tacrolímús (clase C) se ha visto hasta 60% de partos prematuros y 4% de malformaciones congénitas en las usuarias; con ciclosporina A (clase C) se han reportado casos de parto prematuro, bajo peso al nacer, hiperkalemia neonatal y elevación de creatinina sérica; finalmente el micofenolato mofetil (clase C) tiene un efecto potencialmente teratogénico.²²

Ningún fármaco inmunosupresor usado en trasplantadas se incluye como categoría A de la FDA, es decir, no se dispone de estudios prospectivos que demuestren la seguridad de este tipo de fármacos, ni tampoco datos completos sobre la biodisponibilidad, eliminación, actividad y distribución de los transportadores de los mismos entre la placenta y el feto durante el embarazo y en la leche materna durante la lactancia.¹³

En términos generales todos cruzan la placenta en grados diferentes, muchos de los aspectos farmacocinéticas y farmacodinámicos siguen desconocidos, por lo que se desconoce con exactitud la biodisponibilidad, eliminación y distribución de estos fármacos durante el embarazo.¹² (cuadro 4)

Cortico esteroideos: categoría B de la FDA con efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, que forma parte de la mayoría de los esquemas utilizados (inducción, anti rechazo, manteni-

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

Fármaco	Categoría FDA	Uso en lactancia	Uso en embarazo
Prednisona	B	No recomendado	
Metilprednisolona	C	Uso con precaución	
Ciclosporina	C	No recomendado	
Tacrolímús	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	

Como lo muestra el cuadro 4, a excepción de la prednisona, y el Basiliximab 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 Administration; NE: no evidencia suficiente¹²

miento), con bajo riesgo de teratogenicidad. Los efectos adversos son diabetes mellitus, necrosis aséptica articular y úlcera péptica.¹²

Ciclosporina: categoría C 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.⁹ En la madre produce nefrotoxicidad, náuseas y vómitos, hipototasemia, hipomagnesemia, diarrea, hipertricosis, hirsutismo, hiperplasia gingival, neoplasias, hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa, infecciones, en el feto produce retraso del crecimiento, parto prematuro y bajo peso al nacer. Este medicamento aumenta la producción de tromboxano y endotelina, implicados en la patogénesis de la preeclampsia.¹³

Azatioprina: 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. La dosis recomendada es de 0,5 a 1,5 mg/kg/día.^{6,12}

Tacrolímús. 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 su 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.^{12,13}

Sirolímús: categoría C, antibiótico macrólido sin efecto en la actividad de la calcineurina, que inhibe las citocinas y la proliferación de los linfocitos. Se recomienda una dosis de 2 mg / día. Los efectos maternos producen trombocitopenia, leucopeni-

nia, hipomagnesemia, hiperpotasemia, e hiperlipemia. En el feto datos limitados en humanos, en lactancia se debe de evitar.^{12,13}

Micofenolato: categoría D, está contraindicado durante el embarazo está asociado con una alta incidencia de malformaciones, incluyendo uñas hipoplásicas y dedos cortos acodados, microtias y labio leporino y paladar hendido los efectos maternos que produce es trombocitopenia, anemia, leucopenia, y aumenta el riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias, se debe evitar en la lactancia.^{2,13}

Para evitar rechazos agudos, el nivel de fármaco debe ser monitoreado de cerca y la dosis debe ser modificada para alcanzar la dosis recomendada debido a su efecto teratogénico, Micofenolato de mofetil (MMF) y sirolimus (SRL) deben ser retirados 6 semanas antes de la concepción planificada. El útero gravídico puede obstruir el uréter de injerto (efecto de masa); Sin embargo, rara vez es causa de disfunción de aloinjerto en el embarazo.⁶

SEGURIDAD DEL USO DE INMUNOSUPRESORES DURANTE LA LACTANCIA

Se debe evaluar el riesgo potencial que para el recién nacido trae la medicación recibida por la madre contra no amamantar o exponer al lactante a los medicamentos. La secreción de fármacos en la leche materna, se lleva a cabo a través de varios transportadores los cuales pueden presentar diferentes polimorfismos genéticos, lo que eventualmente podría incrementar o inhibir el paso de los fármacos a través de la leche materna.¹⁴

Actualmente no hay estudios que evalúen los efectos secundarios con el uso de anti proliferativos, 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.¹⁵

CUIDADOS POSTRASPLANTE

Un trasplante renal exitoso con función renal estable, sin proteinuria y control de la tensión arterial es el mejor momento para una mujer en edad fértil con ERC planificar su gestación, expresión de la normalización alcanzada con el mismo. Se debe intercambiar con la paciente trasplantada sobre esta posibilidad a fin de evitar toda gestación no deseada.²⁰

De efectuarse, se sugiere esperar al menos un año en caso de donante vivo relacionado (DVR) y de 2 años en el caso de un donante vivo no relacionado, para estar convencidos de la estabilidad de la función renal post injerto sin presencia de signos de rechazo crónico.²¹

Se recomienda asimismo la ausencia de HTA (hipertensión arterial) o un régimen antihipertensivo mínimo (una sola droga), proteinuria ausente o mínima (< 0,5 g/día), ultrasonido renal normal sin dilatación pielocalicial. Al igual se vigilara la función renal y la tasa de filtración glomerular, que suele aumentar de 20 a 25%.¹⁷

Si se detecta un aumento significativo en la creatina sérica, debe precisarse su causa. Las posibilidades son rechazo agudo, toxicidad de la ciclosporina, preclamsia e infección y obstrucción de las vías urinarias. La presencia de datos de pielonefritis o rechazo de injerto debería dar lugar al ingreso hospitalario para su tratamiento intensivo.^{20,21}

Los estudios de imagen y la biopsia renal tal vez estén indicados. Se vigila a la mujer cuidadosamente en cuanto la aparición o empeoramiento de una hipertensión subyacente y en especial, la preeclampsia agregada.¹⁷

El tratamiento con ciclosporina o tacrolimus, con o sin cortico esteroideos o azatioprina, puede prescribirse durante el embarazo. El mofetil micofenolato y sirolimus no se recomiendan en esta etapa. Debe vigilarse la concentración sérica de estos fármacos debido a los cambios hemodinámicos durante el embarazo. Los agentes inmunosupresores contribuyen al mantenimiento de la función del trasplante y supervivencia materna. La combinación de éstos produce efectos sinérgicos y disminuye la toxicidad.⁹

VIGILANCIA MATERNO-FETAL

El control prenatal debe ser estricto, cada 2 semanas, ya que las pacientes trasplantadas presentan con mayor frecuencia algunas complicaciones durante el embarazo, como la preclampsia.²²

Además, debido al incremento de la volemia materna durante el embarazo, los niveles de la terapia inmunosupresora pueden descender, produciendo riesgos para el órgano trasplantado, por lo que se recomienda vigilancia.

Se deben realizar pruebas para citomegalovirus, herpes y hepatitis cada trimestre, si los resultados iniciales son negativos, ya que este tipo de infecciones son frecuentes.¹⁵

De allí la importancia de llevar a cabo un seguimiento estricto de estas pacientes, tanto antes de la concepción, durante el embarazo y posterior al parto.²²

SEGUIMIENTO NEFROLOGICO

La periodicidad de las consultas con el nefrólogo se sugiere cada 2 ó 4 semanas. En cada visita se evaluará el registro de presión arterial (diaria) y el mantenimiento de niveles de inmunosupresores a dosis terapéuticas, se vigilará la aparición de efectos secundarios y se monitorearán datos de disfunción del injerto.

La biopsia del injerto se realizará de acuerdo con las indicaciones habituales, por disfunción del injerto de causa no explicada.⁶

Las biopsias protocolizadas son cuestionables en esta circunstancia, en pacientes con trasplante renal han mostrado ya desde etapas precoces, en el primer año pos trasplante, una elevada prevalencia de daño renal crónico, atribuible a nefrotoxicidad por los inhibidores de la calcineurina, y en menor medida de causa inmunológica, y que dicho daño es progresivo, no teniendo una traducción precoz en los valores analíticos de referencia como son la creatinina o la proteinuria.⁷

SEGUIMIENTO OBSTETRICO

Aquellas mujeres trasplantadas que buscan un embarazo deben ser controladas cuidadosamente con un equipo compuesto por un especialista en trasplantes, un especialista en medicina materno-fetal y otros que complementen el equipo multidisciplinario, 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 ginecoobstetricias y del neonato.^{6,22.}

PROTOCOLO DE ATENCIÓN PROPUESTO GINECO/ OBSTETRICO

Previo y post trasplante

Valorar los riesgos de un posible embarazo en conjunto con la paciente. Anticoncepción óptima. Optimizar función del injerto.⁶

Preconcepción

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

REFERENCIAS

- Vázquez-Rodríguez J, Ríos-Chavarría A. Complicaciones perinatales en mujeres con trasplante renal. *Nefrolog (Madrid)* [Internet]. 2012 [citado 2 Abril 2016];32(2):639-646. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952012000700011
- Hirachan Padam, Bragas Sadip, Chhetri Ramesh, Joshi Aditya, Kharel Tirtha. *Trasplante Renal y Embarazo*. Arab J Nephrol Transplant [Internet]. 2012 [citado 2 Abril 2016];5(1):41-6. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/ajnt/article/viewFile/74305/64950>
- Gill J, Zalunardo N, Rose C, Tonelli M. The Pregnancy Rate and Live Birth Rate in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2009 [citado 2 Abril 2016];9(7):1541-1549. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-6143.2009.02662.x/full>
- Barrios Araya S, Ximena Concha M. ¿Que nos señala la literatura en relación al trasplante renal y embarazo? *Rev chil obstet ginecol* [Internet]. 2014 [citado 2 Abril 2016];79(5):443-449. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262014000500014
- Argüelles Salido E, Cruz Navarro N, González Resina R, Montaña Medina P. Fertilidad y Trasplante renal. En: Pérez Bernal JB, coordinador. *Actualizaciones en trasplantes*. Sevilla: Hospitales Universitarios Virgen del del Rocío 2005. [Internet]. [citado 2 Abril 2016]. Disponible en: www.sld.cu/guerras/pdf/sitios/trasplante/embarazo-txrenal.pdf
- Izguerra-Ochoa L, Renato-Parra M, Morales-Buenrostro L. Embarazo y trasplante renal. *Rev Mex Traspl* [Internet]. 2015 [citado 3 Abril 2016];4(1):20-29. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/trasplantes/rmt-2015/rmt151d.pdf>
- Pallardó LM, Crespob JF. Embarazo y trasplante renal: luces y sombras. *Nefrolog (Madr)* [Internet]. 2008 [citado 3 Abril 2016];28(2):148-150. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-embarazo-trasplante-renal-luces-sombras-X0211699508033056>
- Barroso Zimmermann J, Sanders Pinheiro H, Azevedo Andrade A, Falcão Gama G, Mitsuo Mituiassu A. Pregnancy after kidney transplantation: when is the best time?. *Acta Scient Health Sciences* [Internet]. 2012 [citado 3 Abril 2015];34:309-313. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/08/1478/10554-79495-1-pb.pdf>
- Romero Arauz J, Ayala Méndez J, Jiménez Solís G. Embarazo en pacientes con trasplante renal: morbilidad materna y fetal. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2008 [citado 3 Abril 2016];76(11):643-651. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2008/gom0811c.pdf>
- Rose C, Gill J, Zalunardo N, Johnston O, Mehrotra A, Gill J. Timing of Pregnancy After Kidney Transplantation and Risk of Allograft Failure. *American J Transplant* [Internet]. 2016 [citado 3 Abril 2015];16(8):2360-2367. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajt.13773/full>
- Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Hecker WP, Lavelanet A, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): Outcomes of Pregnancy after Transplantation [Internet]. California: *Clinical Transplants Cecka and Terasaki*, Eds. UCLA; 2004. [citado el 20 de mayo 2015]. Disponible en: <http://citeserx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.454.8563&rep=rep1&type=pdf>
- Fernández Jiménez Leonardo. *Embarazo Post Trasplante Renal*. Revista médica de costa rica y Centroamérica. [Internet]. 2011 [citado el 20 de mayo 2015]; IXVIII (597) 149-145. Disponible en: www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/597/art4.pdf
- Zamorano Nieves M. *Trasplante renal y embarazo* [Internet]. Granada: Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves; 2016. [citado febrerol 2017] Disponible en: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/actividad_docente_e_investigadora/clases_residentes/2016/calse2016_trasplante_renal.pdf
- Chi-Lovillo D, Hernández-Aguirre L, Molina-Prior P, Soto-Cid A, Valenzuela-Limón O, Herrera-Huerta E. ¿Qué sabe usted acerca de los fármacos excretados por leche materna?. *Rev mex cienc farm* [Internet]. 2014 [citado 10 agosto 2016];45(3):86-88. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1870-01952014000300010&script=sci_arttext&lng=_
- Durán Alcaraz C, Reyes-Paredes N. Enfermedades renales y embarazo. *Rev Hosp Gral Dr M Gea González* [Internet]. 2006 [citado 3 Abril 2016];7(2):82-89. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/h-gea/gg-2006/gg062g.pdf>
- Levidiotis V, Chang S, McDonald S. Pregnancy and Maternal Outcomes Among Kidney Transplant Recipients. *JASN* [Internet]. 2009 [citado 3 junio 2015];20(11):2433-2440. Disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/content/20/11/2433.short>
- Cunningham G, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. *Embarazo y Trasplante Renal*. En: Cunningham G, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. *Williams Obstetricia*. [Internet] 23ª ed. McGraw-Hill; 2011. pp.1042. [citado el 12 de marzo 2015] Disponible en: <https://books.google.com/books?isbn=1456235338>
- Kovács D, Szabó L, Jenei K, Fedor R, Zádori G, Zsom L, et al. Pregnancy management of women with kidney transplantation. *Interventional Medicine and Applied Science* [Internet]. 2015 [citado 3 Abril 2016];7(4):161-165. Disponible en: <http://akademai.com/doi/abs/10.1556/1646.7.2015.4.5>
- Giray B, Karageyim Karşıdağ A, Esim Büyükbayrak E, Parmaksız E, Meşe Özdiil M, Bicik Bahçebaşı Z. Pregnancy after renal transplantation: five cases. *Perinatal Journal* [Internet]. 2016 [citado 3 Abril 2016];24(1):20-25. Disponible en: <http://www.perinataljournal.com/Files/Archive/en-US/Articles/PJ-33424ae2-e5d0-4f59-9c26-dab434f8d77a.pdf>
- Pérez-Oliva Díaz J, Cantarero Hernández R, Diagnóstico, Díaz Mayo J, Oviedo Rodríguez RA, Tamayo Pérez R. Evaluación y manejo de la enfermedad renales en el embarazo. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2016 [citado el 23 de febrero 2016];15(5): Disponible en: www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/1262/1292
- Estrada Rodríguez J, Amargós Ramírez J, Despaigne Yant M, Chaos Correa T, Perera Salcedo E. Prevención de la enfermedad renal crónica

- en la comunidad. *AMC* [Internet]. 2012 [citado 22 julio 2015];16(6):1704-1717. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000600007 Prevención de la enfermedad renal crónica en la comunidad.
22. Hernández M, Flores R, Ramos A. Embarazo en mujeres con trasplante de órgano sólido. Reporte de 4 casos clínicos y revisión de la literatura. *Rev Obstet Ginecol* [Internet]. 2016 [citado 3 Abril 2016];11(1):43-48. Disponible en: <http://www.revistaobgin.cl/articulos/ver/721>
23. Richman K, Gohh R. Pregnancy after renal transplantation: a review of registry and single-center practices and outcomes. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 2012 [citado 12 mayo 2015];27(9):3428-3434. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article/27/9/3428/1861681/Pregnancy-after-renal-transplantation-a-review-of>
24. Bernasconi A, Voto L, Waisman R, Heguilen R, Casadei D. TRASPLANTE RENOPÁNCREAS: UNA NUEVA REALIDAD EN LA NEFRO-OBSTETRICIA. *nefr diál traspl* [Internet]. 2014 [acceso 3 Abril 2016];34(2):87-93. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/nefro/v34n2/v34n2a07.pdf>

ABSTRACT. Background. End-stage renal disease is a pathology associated with living conditions and habits of people that will increase its incidence worldwide in the entire population even in women of childbearing age. Renal transplantation considered as renal replacement therapy has allowed women of childbearing age to successfully complete gestation. **Objective.** It is intended to perform a comprehensive review of the most up-to-date and relevant information on renal transplantation and pregnancy specifically the normality and health deviations in the pregnant woman with renal transplantation and some recommendations that favor the satisfactory termination of gestation. **Methods.** The present study consisted of a comprehensive search of articles with less than seven years of publication in PubMed, LILACS and Scielo databases, as well as textbooks in gynecology, selecting 20 articles for analysis. **Development and Conclusion.** If women transplanted in pregnancy receive multidisciplinary counseling and surveillance, then this will allow the gestation process to be a success.

Keywords: Pregnancy, Renal transplantation, Chronic renal failure, complications of pregnancy.