



Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Universitario  
Virgen de las Nieves  
Granada

## TRASPLANTE RENAL Y EMBARAZO

*Miriam Zamorano Nieves*

*31/03/2016*

### INTRODUCCIÓN

En 1958 ocurrió el primer embarazo en una mujer trasplantada. Esta mujer había recibido un riñón de su hermana gemela y dio a luz a un niño totalmente sano. Desde entonces, la experiencia acumulada con este tipo de casos ha ido en ascenso.

La mayoría de gestaciones en mujeres trasplantadas se han documentado en portadoras de un trasplante renal, seguido a mucha distancia y en frecuencia decreciente por el de hígado, corazón, riñón-páncreas, pulmón y pulmón-corazón.

Las mujeres con insuficiencia orgánica terminal, como es el caso de la enfermedad renal crónica, 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. Tanto es así, que las mujeres en edad fértil con enfermedad renal terminal tienen tasas de fecundidad casi 10 veces más bajas que sus homólogos sanos. En los primeros meses tras el trasplante, la función ovárica habitualmente se restablece con lo que la fertilidad se recupera haciendo posible la concepción, aumentando la tasa de fertilidad en aproximadamente cuatro veces en comparación con la diálisis.

Actualmente la gestación es una parte más de los beneficios que aporta el trasplante a la paciente con enfermedad renal crónica. De hecho, el embarazo en la paciente trasplantada renal constituye el máximo exponente de la

normalización del medio interno derivado de la recuperación de la función renal.

Pese a todo ello, las tasas de embarazo y embarazo con éxito (es decir, lo que resulta en nacimientos vivos) siguen siendo inferiores a la población general. Aproximadamente el 25-30 % de embarazos en mujeres trasplantadas finalizan en el primer trimestre, ya sea porque presentan un aborto espontáneo o por una interrupción voluntaria. En más del 90% del resto de casos, el embarazo finaliza con la obtención de un feto viable.

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. Existen tres registros principales; el mayor de ellos es el Registro Nacional de Trasplantes de Estados Unidos que se inició en 1991, otro es el Registro de Reino Unido que recoge información desde 1997 hasta 2002 y otro es el Registro Europeo de Diálisis y Trasplante. Los tres registros sólo han recogido una minoría de los embarazos en trasplantadas. Esto es importante pues estos datos son los que dirigen las actuaciones con las pacientes trasplantadas embarazadas. Se necesitan buenos registros que permitan diseñar estudios prospectivos que permitan establecer los cuidados de las pacientes en base a la evidencia científica.

## **EFFECTOS DEL TRASPLANTE SOBRE EL EMBARAZO**

Las mujeres portadoras de un trasplante renal tienen una incidencia aumentada de complicaciones obstétricas, como consecuencia de la alteración de la función renal y del efecto que pueden tener los fármacos inmunosupresores sobre la gestación y sobre el mismo riñón trasplantado.

Las complicaciones obstétricas más frecuentes en estas pacientes son:

- Parto pretérmino y rotura prematura de membranas. 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.

- Crecimiento intrauterino restringido. La incidencia puede llegar al 30%. Se ha asociado al uso de ciclosporina y al aumento de la frecuencia de preeclampsia en estas pacientes.
- Hipertensión. La preeclampsia, sobreañadida o no, 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. La hiperuricemia no es útil para el diagnóstico diferencial ya que el tratamiento con ciclosporina y/o tacrolimus incrementa sus niveles.  
Se recomienda iniciar tratamiento en valores de TA > 150/90 mmHg, con una terapia más agresiva que en pacientes no trasplantadas. Para HTA leve-moderada se recomienda el inicio con alfametildopa aunque también se aceptan labetalol o nifedipino.
- Embarazo ectópico. La incidencia está aumentada como consecuencia de las adherencias pélvicas secundarias a la cirugía realizada en el trasplante, a la diálisis peritoneal o al incremento de la incidencia de enfermedad pélvica inflamatoria como consecuencia de la inmunosupresión.
- Mayor tasa de cesáreas, 50% según algunas series, debido a complicaciones materno fetales agudas.
- Riesgo incrementado de diabetes gestacional.
- Infecciones víricas. Como consecuencia de la inmunosupresión se observa un incremento de las infecciones víricas especialmente por citomegalovirus. Este incremento tiene lugar sobre todo durante el primer año tras el trasplante y el citomegalovirus se asocia con múltiples malformaciones y defectos congénitos neonatales.
- Infecciones bacterianas: mayor riesgo debido al uso de inmunosupresores. Destacan las infecciones urinarias que se presentan en el 40% de las pacientes trasplantadas, sobre todo en pacientes con pielonefritis crónica o reflujo vesico-ureteral como causa de enfermedad renal primaria. Las gestantes con bacteriuria asintomática deben tratarse durante dos semanas y posteriormente realizar tratamiento antibiótico

profiláctico durante el resto del embarazo. Por ello, se recomienda realizar sedimento y urocultivo mensualmente. Además, si hubiera necesidad de realizar procedimientos invasivos como la monitorización fetal con electrodo en el cuero cabelludo o medida de la presión intrauterina mediante catéter, se recomienda iniciar profilaxis antibiótica.

## **FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES UTILIZADOS EN EL TRASPLANTE RENAL**

Ningún fármaco inmunosupresor usado en trasplantadas se incluye como categoría A de la FDA, es decir, no disponemos de estudios prospectivos randomizados 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. Sí se sabe que todos los inmunosupresores atraviesan la barrera placentaria, por lo que el feto está expuesto a la toxicidad de los diferentes fármacos en mayor o menor medida.

1. Corticoides: bloquean la producción de interleucina 1 e interleucina 6 por los macrófagos e inhiben todas las etapas de activación de las células T. Tanto prednisona como prednisolona pueden cruzar la placenta, pero las proporciones en sangre materna-cordón umbilical son aproximadamente de 10 a 1 debido a que el 90% de la dosis es metabolizada en la placenta antes de llegar al feto.
  - a) Efectos adversos maternos: enfermedad ulcerosa péptica, osteoporosis, pancreatitis, hipertensión, necrosis ósea avascular, aumento de peso, retención hídrica e hiperglucemia.
  - b) Efectos sobre el feto: restricción del crecimiento fetal y bajo peso al nacer. Se han descrito casos de insuficiencia suprarrenal e hipoplasia tímica y puede estar asociada con la rotura prematura de membranas. En el humano no se han asociado a incremento en el riesgo de malformaciones. La FDA incluye los corticoides en el grupo B de riesgo gestacional.
  - c) La Academia Americana de Pediatría clasifica prednisona y prednisolona como compatibles con la lactancia materna.

2. Ciclosporina: Inhibidor de la calcineurina que actúa bloqueando la activación y proliferación de los linfocitos T. La ciclosporina atraviesa la placenta en un 30-64%, pudiendo inhibir la proliferación de linfocitos T fetales.

A diferencia de los corticoides y la azatioprina el tratamiento se monitoriza mediante la determinación de los niveles plasmáticos. El metabolismo y el volumen de distribución de la ciclosporina parecen aumentar durante el embarazo, por lo que puede ser necesario aumentar las dosis para mantener los niveles plasmáticos en el rango terapéutico. Pese a ello, no existe consenso en cuanto a si se debe o no incrementar las dosis de ciclosporina en mujeres embarazadas cuyos niveles sean subterapéuticos.

- a) Efectos adversos maternos: nefrotoxicidad, hiperpotasemia, hipomagnesemia, náuseas, vómitos, diarrea, hipertrichosis, hirsutismo, hiperplasia gingival, hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa, infecciones, tumores malignos, hiperuricemia y preeclampsia (en relación con un aumento de la producción de Tromboxanos y Endotelina).
  - b) Efectos adversos fetales: restricción del crecimiento, parto prematuro y bajo peso al nacer. No parece asociarse con teratogenicidad. La FDA incluye la ciclosporina en el grupo C de riesgo gestacional.
  - c) La ciclosporina se excreta en la leche humana, por lo que debería evitarse en la lactancia.
3. Azatioprina: es un antimetabolito de las purinas que inhibe la síntesis de ADN y ARN. La azatioprina es un profármaco que se metaboliza a 6-mercaptopurina. La azatioprina atraviesa la placenta en un 64-93%, pero el hígado fetal inmaduro carece de la enzima inosinato pirofosforilasa necesaria para la conversión de la azatioprina a su metabolito activo, lo que representa una protección relativa frente a su toxicidad y hace que el potencial teratogénico sea bajo.
- a) Efectos adversos maternos: leucopenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos, hepatitis, colestasis, pancreatitis y alopecia.

- b) Efectos adversos en el feto: parto pretérmino y restricción del crecimiento. Es teratogénico en animales cuando se usa a elevadas dosis (6 mg/kg). También se asocia con mielosupresión fetal dosis dependiente. Se han descrito anomalías como atrofia tímica, aberraciones cromosómicas y reducción de los niveles de inmunoglobulinas. La FDA incluye la azatioprina en el grupo D de riesgo gestacional.
  - c) La lactancia materna no se recomienda durante el tratamiento con azatioprina ya que se excreta en leche materna.
4. Micofenolato mofetilo: Inhibidor de la proliferación tanto de las células B como de las T. Se administra para el mantenimiento de la inmunosupresión y para el tratamiento del rechazo crónico.
- a) Efectos adversos maternos: náuseas, vómitos, diarrea, leucopenia, anemia, trombocitopenia y aumento del riesgo de linfomas y otros tumores malignos.
  - b) Efectos sobre el feto: Se han descrito efectos adversos sobre el desarrollo fetal en animales de laboratorio con dosis de micofenolato de mofetilo inferiores a las utilizadas en la práctica clínica. En humanos se relaciona con un aumento de las pérdidas fetales en el primer trimestre del embarazo y malformaciones congénitas, incluyendo labio leporino y paladar hendido y anomalías de las extremidades distales, corazón, esófago y riñones. La FDA incluye el micofenolato en la categoría D de riesgo gestacional. Su uso está contraindicado durante el embarazo, por ello, se recomienda anticoncepción eficaz cuatro semanas antes del inicio de la terapia, durante la misma y durante seis semanas después. Las receptoras de trasplante renal que deseen concebir deben cambiar el micofenolato por otro inmunosupresor al menos seis semanas antes de intentar la gestación.
  - c) Se debe evitar la lactancia materna ya que no hay dato sobre su paso a la leche materna.
5. Tacrolimus: es un inhibidor de la calcineurina. Durante el embarazo, las enzimas del citocromo P450 hepático pueden ser inhibidas, lo que

puede ocasionar un aumento en suero de los niveles de tacrolimus, aunque el aumento del volumen plasmático asociado a la gestación puede reducir sus niveles. Por consiguiente, su dosis plasmática debe ser monitorizada y variar su dosis durante el embarazo para prevenir la toxicidad.

- a) Efectos adversos maternos: nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hipertensión y diabetes mellitus.
  - b) Efectos sobre el feto: No incrementa el riesgo de malformaciones. Experimentos en animales lo han relacionado con abortos e hiperpotasemia perinatal transitoria y mayor incidencia de diabetes mellitus. La FDA incluye el tacrolimus en el grupo C de riesgo gestacional.
  - c) La lactancia materna no se recomienda debido a que tacrolimus se excreta en la leche materna.
6. Sirolimus: es un inhibidor de la proliferación de células T.
- a) Efectos adversos maternos: trombocitopenia, leucopenia, hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperlipemia.
  - b) Efectos adversos sobre el feto: los estudios en animales han demostrado embriotoxicidad y fetotoxicidad con una mayor mortalidad, reducción del peso fetal y retraso en la osificación, aunque no parece causar malformaciones. Sin embargo, no hay suficientes estudios bien controlados en humanos. Se recomienda cambiarlo por otro inmunosupresor al menos 6 semanas antes en caso de desear gestación y reiniciarlo tras la gestación debido a que previene la nefropatía crónica del injerto al ser menos nefrotóxico que los inhibidores de la calcineurina. La FDA incluye el sirolimus en el grupo C de riesgo gestacional.
  - c) Se recomienda evitarlo en la lactancia en base a la escasez de estudios.
7. Anticuerpo monoclonal antiCD3 (OKT3): es una inmunoglobulina G que induce la depleción de los linfocitos T mediante lisis de los mismos por activación del complemento y fagocitosis. Se usa en el rechazo agudo.

- a) Efectos adversos maternos: disnea, dolor precordial, fiebre, vómitos, diarrea, temblor, cefalea, rigidez muscular, hipo/hipertensión.
- b) Efectos adversos sobre el feto: existen pocos datos sobre ello, aunque se espera que al tratarse de una Ig G sea capaz de atravesar la placenta. La FDA incluye el OKT3 en la categoría C de riesgo gestacional.
- c) Se recomienda evitar en la lactancia.

Se desconocen las repercusiones a medio y largo plazo que pueden derivarse de haber estado sometido a un tratamiento inmunosupresor en la fase intraútero en nacidos de madre trasplantada renal. Se han señalado disminución de las poblaciones de células T y B en los primeros meses de vida en niños sometidos a tratamiento inmunosupresor intraútero que se normalizan en el transcurso del primer año de vida, desconociéndose las implicaciones que sobre el sistema inmune pueda tener esta situación en seguimientos a largo plazo. Tampoco se conocen las posibles repercusiones que a nivel neurocognitivo y de otros aparatos pueda tener el haber recibido tratamiento con inmunosupresores y diferenciarlo del derivado de una alta prevalencia de prematuridad en la población de niños nacidos de madres con un trasplante renal.

| FÁRMACO      | FDA | EFFECTOS MATERNOS                                                                                                                                                                                                                            | EFFECTOS FETALES                                                                                                           | LACTANCIA                       |
|--------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| PREDNISONA   | B   | Inmunosupresión, úlcera péptica, osteoporosis, pancreatitis, HTA, necrosis ósea <u>avasascular</u> , obesidad, retención hídrica, intolerancia a la glucosa                                                                                  | Puede retrasar el crecimiento fetal y asociarse con bajo peso al nacer                                                     | Segura                          |
| CICLOSPORINA | C   | <u>Nefrotoxicidad</u> , náuseas y vómitos, <u>hiperpotasemia</u> , <u>hipomagnesemia</u> , diarrea, hipertricosis, hirsutismo, hiperplasia gingival, neoplasias, <u>hiperlipemia</u> , intolerancia a la glucosa, infecciones, hiperuricemia | Retraso del crecimiento, parto prematuro y bajo peso al nacer                                                              | Evitar                          |
| AZATIOPRINA  | D   | Leucopenia, trombocitopenia, hepatitis, <u>colestasis</u> , pancreatitis y alopecia                                                                                                                                                          | Retraso del crecimiento, aumenta el riesgo de malformaciones, inmunosupresión neonatal, leucopenia y/o <u>pancitopenia</u> | Evitar                          |
| MICOFENOLATO | D   | Trombocitopenia, anemia, leucopenia y aumenta el riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias                                                                                                                                           | Abortos y malformaciones en ratas. Datos insuficientes en humanos.                                                         | Seguridad desconocida<br>Evitar |
| TACROLIMUS   | C   | <u>Nefrotoxicidad</u> , <u>neurotoxicidad</u> , HTA, diabetes mellitus                                                                                                                                                                       | <u>Hiperpotasemia</u> perinatal transitoria, aumento de incidencia de diabetes                                             | Evitar                          |
| SIROLIMUS    | C   | Trombocitopenia, leucopenia, <u>hipomagnesemia</u> , <u>hiperpotasemia</u> e <u>hiperlipemia</u>                                                                                                                                             | Datos limitados en humanos                                                                                                 | Seguridad desconocida<br>Evitar |
| OKT3         | C   | Sibilancias, disnea, dolor precordial, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea, temblor, cefalea, palpitaciones, rigidez muscular, hipo/hipertensión                                                                                  | Efectos fetales desconocidos, puede atravesar la placenta                                                                  | Evitar                          |

## EFFECTOS DEL EMBARAZO SOBRE EL TRASPLANTE

El embarazo aumenta de forma fisiológica la tasa de filtración glomerular, lo que en teoría, podría conducir a una hiperfiltración y glomeruloesclerosis secundaria. Sin embargo, esta hiperfiltración está relacionada con el aumento

del flujo plasmático, manteniendo una presión intraglomerular normal sin ocasionar daño glomerular.

Asimismo, la proteinuria se hace presente al final del embarazo en el 40% de las gestantes trasplantadas y no tiene repercusión clínica a menos que se asocie a HTA.

Sin embargo, alrededor del 15% de gestantes pueden presentar un deterioro de la función renal que persistirá tras el embarazo.

Además, las receptoras de un trasplante renal suelen asociar comorbilidades como enfermedad cardiovascular y diabetes, que pueden poner en peligro tanto la gestación como la viabilidad del injerto.

Existen dos complicaciones a tener en cuenta en estas pacientes:

- Crisis de rechazo agudo: afectan al 4-6% de los embarazos (incidencia similar a la población no gestante). En estos casos, el diagnóstico de rechazo agudo suele ser difícil, pues no siempre se presenta con los signos característicos (fiebre, oliguria, deterioro de la función renal e incremento del tamaño o sensibilidad del riñón trasplantado). El único método diagnóstico fiable es la biopsia renal bajo control ecográfico. Habitualmente responde a metilprednisolona. De segunda línea se podría usar globulinas antilinfocitarias (OKT3) o rituximab. Como prevención, la Sociedad Americana de Trasplantes recomienda mantener los niveles pregestacionales de inmunosupresores realizando una monitorización frecuente de los niveles de fármaco en sangre para reducir el riesgo de rechazo del injerto.
- Rechazo crónico: no se conoce si el embarazo puede influir sobre el rechazo crónico y tampoco se dispone de marcadores predictivos.

Los estudios han demostrado que el embarazo no parece causar problemas excesivos o irreversibles en el injerto cuando se cumplen las condiciones para adecuar el momento de la gestación y la función del órgano trasplantado es estable antes del embarazo.

El efecto a largo plazo del embarazo sobre la función renal es menos claro. Los datos se basan en gran medida en estudios pequeños retrospectivos, con resultados un tanto contradictorios. Aunque un estudio publicado en 1993 observó que la supervivencia del injerto a los 10 años del trasplante renal era menor en las mujeres que habían quedado embarazadas respecto a las que

no; publicaciones recientes demuestran que la supervivencia del injerto y de las pacientes a los 15 años de seguimiento es igual en las pacientes trasplantadas que estuvieron embarazadas tras el trasplante que en las que no.

### **CONSULTA PRECONCEPCIONAL**

Muchas de las pacientes con enfermedad renal crónica que se van a someter a un trasplante son mujeres en edad fértil, por ello resulta esencial realizar una consulta preconcepcional en la que informar a la paciente de los riesgos y complicaciones que puede comportar un embarazo, realizar una correcta planificación familiar e instaurar una anticoncepción eficaz hasta que llegue el momento óptimo para intentar la gestación.

Para decidir el momento idóneo para un embarazo después de un trasplante es importante reducir al mínimo los riesgos para la madre y el feto. 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:

- La función del injerto sea óptima, definido como una creatinina sérica < 1,5 mg / dl, (132  $\mu$ mol / L) con < 500 mg / 24horas de excreción de proteínas.
- No haya infecciones fetotóxicas concurrentes, tales como el citomegalovirus.
- La paciente no se encuentre con medicación teratogénica o fetotóxica.
- El régimen inmunosupresor esté estable en dosis de mantenimiento.

Aun así, incluso cuando se cumplen estas condiciones, el embarazo presenta riesgo para el feto, la paciente y el injerto.

De una forma más exhaustiva, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia propone los siguientes criterios de aceptabilidad para la concepción con un grado de recomendación B:

1. Buen estado general durante los dos años posteriores al trasplante. Sin embargo, debido a la mejora en la terapia inmunosupresora, en casos individualizados, podría considerarse aceptable un año (período de riesgo para citomegalovirus y mayores dosis acumuladas de inmunosupresores)

En casos muy individualizados podría plantearse un tiempo reducido a 6 meses debido al incremento de edad de las trasplantadas renales hoy día. Cabe destacar, que muchas mujeres con enfermedad renal crónica experimentan una menopausia prematura, unos 4.5 años antes que la población general. Por ello, la edad y el riesgo de menopausia prematura debe considerarse cuando valoramos el momento óptimo para la gestación tras trasplante.

2. Buena estabilidad y función del injerto: creatinina < 2 mg/dl (177  $\mu$ mol/L) y preferiblemente <1,5 mg/dl (133  $\mu$ mol/L). Cifras de creatinina sérica superior a 2 mg/dl pregestacionales se relacionan con elevado riesgo de aborto espontáneo, retraso en el desarrollo fetal, bajo peso al nacer, prematuridad, preeclampsia y deterioro acelerado de la función renal. Una creatinina sérica lentamente ascendente, aun siendo inferior a 1,5 mg/dl o la aparición de hipertensión arterial o proteinuria de novo, aún de baja cuantía, debe alertarnos acerca de la posible existencia de un daño renal evolutivo, que debería ser adecuadamente evaluado y filiado, previamente a que la paciente quedara embarazada.
3. Ausencia de episodios recientes de rechazo agudo.
4. Tensión arterial normal o HTA leve controlada con un sólo fármaco antihipertensivo.
5. Proteinuria ausente o mínima (<500 mg/día).
6. Injerto normal a la exploración ecográfica (ausencia de dilatación pielocalicial).
7. Terapia inmunosupresora estable en dosis de mantenimiento:
  - Prednisona <15 mg/día
  - Azatioprina < 2 mg/Kg/día
  - Ciclosporina o Tacrolimus en niveles terapéuticos.

También se tendrán en cuenta factores como la etiología de la enfermedad primaria que llevó a la paciente a una enfermedad renal crónica así como el riesgo de recurrencia de la misma, características del donante (tipo de donante, edad, causa de muerte), la presencia de rechazo crónico del injerto, enfermedades cardiovasculares, HTA, DM, obesidad o infecciones maternas.

Cabe destacar que tampoco se recomienda retrasar la búsqueda de embarazo muchos años después del trasplante. Tras 5 o más años después del mismo, el embarazo puede dar lugar a un deterioro persistente de la función renal tras el parto, probablemente en relación con una mala tolerancia al estrés del embarazo por un riñón debilitado por el rechazo crónico.

Dentro del estudio preconcepcional, deberemos de comprobar la compatibilidad Rh entre receptor y donante, realizar serologías de hepatitis B, C, herpes simple, citomegalovirus, toxoplasma y rubéola (ésta última debería determinarse antes del trasplante, ya que en aquellos casos de negatividad debería vacunarse a la paciente antes del mismo puesto que la vacuna es de virus vivos, estando contraindicada durante el tratamiento inmunosupresor)

La paciente debe ser vacunada contra la hepatitis B, Streptococcus pneumoniae, tétanos y gripe también preferiblemente antes del trasplante. Si no ha sido posible, la paciente debe vacunarse antes del embarazo. También realizaremos control de la glucemia y suspenderemos los fármacos contraindicados por sus posibles efectos teratogénos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), micofenolato mofetilo, sirolimus/everolimus... Así mismo, iniciaremos suplementación farmacológica con ácido fólico desde antes del comienzo del embarazo y también es aconsejable iniciar desde el principio del embarazo la administración de aspirina a dosis de 100 mg/día, administrada preferentemente por la noche, como prevención de preeclampsia.

### **CONTROL PRENATAL**

El embarazo en una mujer trasplantada conlleva que la gestación sea de alto riesgo y deba ser controlada en un hospital de tercer nivel por un equipo multidisciplinar, constituido por un obstetra, un especialista en trasplante (en este caso un nefrólogo) y un neonatólogo.

Los objetivos del control prenatal pasan por asegurar la correcta función del injerto, adecuando las dosis de los fármacos inmunosupresores durante el embarazo e inmediatamente posparto. Desde el punto de vista obstétrico los objetivos serán optimizar la salud materna, asegurar un entorno metabólico normal (normoglucemia), minimizar las complicaciones asociadas al parto

pretérmino, detectar y tratar las complicaciones hipertensivas, en especial la preeclampsia y controlar el crecimiento fetal. Para ello se deberán realizar una serie de controles clínicos, analíticos, ecográficos y del bienestar fetal.

- a) Controles clínicos: La frecuencia de las visitas debe ser mayor en estas pacientes, aconsejándose controles cada 2-4 semanas hasta las 28-30 semanas, cada 1-2 semanas hasta la 36 y semanal hasta la 40 semana. Es importante que la primera visita se realice lo más precoz posible (grado de recomendación B).
- En la primera visita se debe revisar la historia clínica, realizar exploración obstétricaginecológica, toma para citología cérvico-vaginal si no se ha realizado en el año anterior a la visita, ecografía para confirmar la gestación, ubicación intrauterina y constatar la vitalidad, normalidad y la edad del embarazo. Además se le indicará a la paciente que realice control ambulatorio diario de la tensión arterial hasta el final del embarazo.
  - Controles posteriores: con la periodicidad y objetivos antes citados. Estos controles deben realizarse tanto por el obstetra como por el especialista en trasplantes y aumentar su frecuencia en cuanto se detecten alteraciones, actuando en consecuencia a las mismas.
- b) Controles analíticos: Se deben realizar los mismos controles analíticos recomendados en el protocolo de control del embarazo normal de la SEGO, pero además en este grupo de pacientes se realizará (grado de recomendación B):
- Cada 2-4 semanas: hemograma completo, glucosa, función hepática (GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina), creatinina y aclaramiento de creatinina, electrolitos y proteinuria en orina de 24 horas, niveles de ciclosporina, tacrolimus y/o azatioprina y urocultivo.
  - Cada trimestre: serologías de toxoplasma y citomegalovirus (IgG e IgM) en todas las gestantes seronegativas. En el último trimestre es aconsejable estudiar la posible seroconversión para herpes simple en aquellas gestantes seronegativas.
  - Cribado de aneuploidías: el cribado del segundo trimestre (beta-hCG libre y alfa-feto proteína) presenta en estas pacientes un incremento

significativo de los falsos positivos como consecuencia de la alteración en la función renal de estas pacientes. En relación al cribado combinado del primer trimestre (beta-hCG libre, PPAP-A y translucencia nucal) no existe información sobre la tasa de falsos positivos por lo que sus resultados se deben interpretar con precaución. En estas pacientes se ha sugerido la utilización de marcadores ecográficos del primer y segundo trimestre para el despistaje de aneuploidias o la corrección de los valores de beta-hCG libre en relación a los niveles de creatinina.

- Cariotipo: dado que las gestantes trasplantadas no tienen un mayor riesgo de cromosopatías, se seguirán a este respecto las mismas pautas que en la población general.

c) Controles ecográficos: Ya se ha comentado la necesidad de establecer un diagnóstico precoz de la gestación y de la viabilidad fetal, por lo que la primera ecografía se realizará en la primera visita.

Posteriormente y siempre que no aparezcan complicaciones se realizarán los siguientes controles (grado de recomendación B):

- Semana 11-14: valoración de la translucencia nucal y estudio morfológico fetal.
- Semana 20-22: estudio morfológico fetal.
- A partir de la 24ª semana: ecografía mensual para la determinación seriada de biometrías fetales, volumen del líquido amniótico y de las características placentarias y Doppler de las arterias umbilicales.
- En caso de aparición de complicaciones (amenaza de parto pretérmino, preeclampsia, CIR...) se aplicará el protocolo de seguimiento específico.

d) Valoración del bienestar fetal: Si todo es normal no existe evidencia de cuándo hay que iniciar el control del bienestar fetal, ni qué métodos son los más adecuados, por lo que las recomendaciones se derivan del consenso:

- Estudio cardiotocográfico (test basal): semanal a partir de las 36 semanas.
- Al igual que en el apartado ecográfico, la aparición de cualquier complicación obstétrica hará que se modifique este esquema de control, aplicándose el protocolo específico de la complicación.

| TEST/VISITA                                                                                                                                                                                                                                                                  | CUÁNDO/INTERVALO MÍNIMO                                                                                                                                                  | RAZÓN PRINCIPAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Evaluación <u>pregestacional</u> :<br>- Rubeola<br><br>- Compatibilidad Rh entre <u>receptor/donante</u><br><br>- VHB, VHC, VHS, CMV, HIV, toxoplasma                                                                                                                        | Antes del trasplante                                                                                                                                                     | - La vacuna es de virus vivo, no posible administrar después del trasplante.<br>- Si el paciente es Rh negativo y el riñón Rh positivo, la paciente podría sensibilizarse lo que puede ocasionar problemas si el feto es Rh positivo.<br>- Administrar vacuna de VHB, disminuir riesgo de transmisión de VIH...                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Evaluación durante la gestación:<br>- Medida TA<br>- Visitas médicas                                                                                                                                                                                                         | - Diario<br>- Cada 2-4 semanas hasta la 28-30 SG, cada 1-2 semanas hasta la 36 SG y semanales tras ello                                                                  | - Realizable en casa por la paciente<br>- Gestación de alto riesgo, con aumento de las tasas de parto <u>pretérmino</u> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Test de laboratorio:<br>- Cultivos de orina y sedimento<br>- Hemograma<br><br>- BUN, creatinina, aclaramiento de creatinina, proteinuria<br>- Calcio y fósforo<br>- BQ hepática<br><br>- Test de tolerancia a la glucosa<br>- Dosis de inhibidores de la <u>calcineurina</u> | - En cada visita<br>- Cada 2-6 semanas<br><br>- Cada 2-4 semanas<br><br>- Al inicio y según resultados<br>- Cada 6 semanas<br><br>- Cada trimestre<br>- Cada 2-4 semanas | - Riesgo de bacteriuria asintomática y <u>pielonefritis</u> .<br>- Riesgo de neutropenia y trombocitopenia por inmunosupresores. Riesgo de anemia por déficit de EPO.<br>- La <u>preeclampsia</u> y el rechazo agudo son difíciles de diagnosticar.<br><br>- Riesgo de hiperparatiroidismo terciario en trasplantadas renales.<br>- Mayor riesgo de <u>hepatotoxicidad por azatioprina</u> en embarazo.<br>- Mayor riesgo por ingesta de corticoides e inhibidores de la <u>calcineurina</u> .<br>- Su metabolismo varía con el embarazo. Riesgo de rechazo agudo del injerto. |
| - <u>Ig M toxoplasma</u><br>- <u>Ig M CMV</u>                                                                                                                                                                                                                                | Cada trimestre si seronegativa                                                                                                                                           | Riesgo de infección congénita                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Biopsia renal                                                                                                                                                                                                                                                                | Disminución inexplicable de la función del injerto                                                                                                                       | Difícil diagnosticar la disfunción del injerto y distinguir el rechazo agudo de la toxicidad por inhibidores de la <u>calcineurina</u> , <u>preeclampsia</u> y <u>pielonefritis</u> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## **FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN**

Si el estado materno-fetal es bueno se puede esperar que el parto se inicie de forma espontánea. La vía del parto de elección será la vaginal. Las indicaciones de cesárea serán las mismas que para la población obstétrica general. No obstante, debido a la alta frecuencia de aparición de complicaciones, la tasa de cesáreas en este grupo puede elevarse hasta más del 50%. La localización del riñón pélvico no dificulta por lo general la realización de la cesárea, sin embargo se debe prestar atención al curso del uréter trasplantado entre el riñón pélvico y la vejiga, cerca del segmento uterino inferior. Para ello, es esencial revisar la hoja quirúrgica del procedimiento de trasplante para confirmar la ubicación del aloinjerto y el uréter. Una ecografía renal también puede ayudar para precisar la localización.

Durante el parto es necesaria la monitorización continua de la FCF y de la dinámica uterina (grado de recomendación C).

No existen contraindicaciones para la utilización de anestesia loco-regional para el control del dolor en el parto.

Durante el parto debe controlarse de forma estricta el balance hídrico, el estado hemodinámico (tensión arterial) y la temperatura. Debemos ser cuidadosos en estas pacientes por el riesgo de sobrecarga hídrica secundaria al uso de oxitocina.

Si fueran necesarios procedimientos invasivos, incluidos la amniorrexis y la episiotomía, además de practicar dichos procedimientos con unas medidas de asepsia adecuadas, es preciso realizar profilaxis antibiótica.

En aquellas pacientes en tratamiento con corticoides es necesario incrementar la dosis para tratar el estrés inducido por el parto y prevenir el rechazo posparto. Se recomienda la administración de hidrocortisona 100 mg o metilprednisolona 10 mg cada 6 horas durante el trabajo de parto y el expulsivo.

## **PUERPERIO Y LACTANCIA**

Los rápidos cambios hemodinámicos que tienen lugar durante el puerperio hacen que este período sea probablemente el de mayor riesgo de rechazo, por lo que es necesario un control estricto que debe acompañarse del ajuste en las

dosis de los inmunosupresores con el fin de mantener unos niveles plasmáticos adecuados.

Todos los inmunosupresores pasan a la leche en diferentes proporciones. Aunque no existe una contraindicación absoluta para la lactancia materna, la mayoría de las guías no establecen una recomendación firme sobre ella. Dada la falta de consenso en este aspecto, la decisión última debe dejarse a los padres después de una adecuada información sobre los posibles riesgos (grado de recomendación C).

### **RIESGOS EN EL EMBARAZO DE DONANTES DE RIÑÓN**

Existen pocos estudios sobre la evolución del embarazo en donantes de riñón pues clásicamente se ha centrado la atención en la receptora del mismo. En la reunión de 2006 de la Sociedad Americana de Nefrología se planteó la posibilidad de que la donación puede aumentar el riesgo de preeclampsia en futuros embarazos. Sin embargo, se necesitan más datos y estudios antes de sacar cualquier conclusión firme.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Trasplante y embarazo. Protocolos Asistenciales en Obstetricia. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). 2008.
2. Rose C, Gill J, Zalunardo N, Johnston O, Mehrotra A, Gill JS. Timing of Pregnancy After Kidney Transplantation and Risk of Allograft Failure. *Am J Transplant*. 2016 Mar 4 [Epub ahead of print].
3. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2011 Nov;11(11):2388-404.
4. Lessan-Pezeshki M. Pregnancy after renal transplantation: points to consider. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 May;17(5):703-7.
5. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;3(2):117-125.

6. Chandraker A. Overview of care of the adult kidney transplant recipient [monografía en Internet]. Brennan DC: UpToDate; 2014 [acceso marzo 2016] Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
7. August P, Vella J. Pregnancy in women with underlying renal disease [monografía en Internet]. Lockwood CJ: UpToDate; 2016 [acceso marzo 2016] Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
8. Ahmad M. Transplantation and Pregnancy [monografía en Internet]. Shapiro R: Medscape; 2014 [acceso marzo 2016] Disponible en: <http://www.medscape.com/>