

# Trasplante renal y embarazo. Experiencia del Madrid y Trasplante

J Fernández Fernández, C. Sanz, J L. Gallego, D. Sanz Guajardo y J Botella García  
Servicio Nefrología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid

## RESUMEN

*La capacidad sexual y reproductora reaparecen precozmente en las personas con riñón trasplantado normofuncionante. Se ha estimado que 1 de cada 50 mujeres con esta terapéutica podrá concebir en el resto de su vida fértil.*

*Estos embarazos, dados los problemas que pueden presentar la madre y el feto, deben ser considerados de alto riesgo, por lo que es de capital importancia la estrecha colaboración entre nefrólogos, tocólogos y neonatólogos.*

*Analizamos los 50 embarazos en 39 mujeres trasplantadas de riñón de 4 hospitales del Madrid Trasplante desde 1978, en que tuvo lugar el primero, hasta 1995. Revisamos: 1) Los distintos factores del trasplante renal (TR): ubicación del injerto, tipo de donante, presencia de rechazo, función renal, tensión arterial (TA) y tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el momento de la concepción. 2) Período de embarazo: (TA), proteinuria, infecciones urinarias, alteración de la función renal, crisis de rechazo, modificaciones de la medicación inmunosupresora. 3) Finalización del mismo (abortos, prematuridad, terminación por cesárea, malformaciones fetales). 4) Situación actual de las pacientes.*

*El TR fue de cadáver en 25 ocasiones y de donante vivo emparentado en 14. Utilizamos prednisona y azatioprina como medicación inmunosupresora en 23 y en 16 se utilizó triple terapia añadiendo ciclosporina A (CyA). El 48 % de los primeros embarazos tuvieron lugar entre los 12 y 36 meses post-TR.*

*Todas las mujeres continuaron recibiendo tratamiento inmunosupresor; en dos se suspendió la azatioprina y en cuatro de las tratadas con CyA se aumentó la dosis de la misma. Cuatro pacientes, en que empeoró la función renal (FR) durante el embarazo, tuvieron mala evolución posterior.*

*Hubo 3 episodios de rechazo, 2 durante el embarazo y 1 después del parto. Ocho embarazos terminaron en abortos, 15 fueron prematuros y 16 de los 27 que fueron a término tenían bajo peso. La terminación por cesárea fue en 32 ocasiones. Sólo un recién nacido presentó malformación, consistente en una hidronefrosis bilateral.*

*Durante la evolución posterior, 3 mujeres han fallecido, a otras 3 se les ha perdido el seguimiento y 33 están vivas con riñón funcionante. El tiempo medio de seguimiento después del parto es de cuatro años y medio y la cifra media de creatinina en ellas es de 1,4 mg/dl.*

Palabras clave: **Trasplante renal. Embarazo**

## KIDNEY TRANSPLANTATION AND PREGNANCY MADRID TRASPLANTE EXPERIENCE

### SUMMARY

*Sexual and reproductive capabilities are restored early in recipients of a normally functioning Kidney transplant (KT). It is estimated that 1 out of every 50 women subjected to this therapeutic approach is able to conceive during the remainder of her fertile life.*

*Given the problems that the mother and fetus may present, these pregnancies should be considered high risk, making a close collaboration among nephrologists, gynecologists and neonatologists of the utmost importance.*

*We analyzed the 50 pregnancies in 39 KT recipients at 4 hospitals participating in «Madrid Trasplante» since 1978, the year of the first such case, until 1995. We reviewed: 1) The different factors involved in KT (graft location, type of donor, presence of rejection, renal function, arterial pressure and interval between KT and conception); 2) the period of pregnancy (arterial pressure, proteinuria, urinary infections, changes in renal function, rejection episodes, changes in immunosuppressive medication); 3) the outcome of the pregnancy (miscarriage, premature birth, cesarean section, fetal malformation); and the present status of the patients.*

*The KT was from cadaveric donor on 25 occasions and from living-related donor on 14. Prednisone and Azathioprine were used for immunosuppression in 23 cases and triple-drug therapy including Cyclosporine A (CyA) in 16. Among the primiparous recipients, 48 % of pregnancies took place between 12 and 36 months post-RT.*

*All the women continued to receive immunosuppressive therapy; Azathioprine administration was discontinued in two recipients and the CyA dose was increased in four of those on triple-drug therapy. The four recipients whose renal function was compromised during pregnancy presented a poor postpartum course.*

*There were 3 rejection episodes, 2 during pregnancy and 1 postpartum. There were 8 miscarriages, 15 cases of prematurity and 16 of the 27 full-term infants presented low weight at birth. There were 32 cases of cesarean section. Only one infant presented a malformation, consisting of bilateral hydronephrosis.*

*During follow-up, 3 women have died, another 3 have been lost to follow-up and 33 are alive and have functioning kidney grafts. The mean duration of postpartum follow-up is 4.5 years and the mean creatinine concentration in this patient population is 1.4 mg/dl.*

**Key words: Kidney Transplantation. Pregnancy.**

### Introducción

En 1963, Murray y cols. describieron los 2 primeros casos de embarazo a término en una mujer trasplantada de un gemelo univitelino, por lo que no tomaba medicación inmunosupresora<sup>1</sup>.

En 1967, Board publicó el primer embarazo tras un trasplante de vivo, tomando prednisona y azatioprina<sup>2</sup>. Caplan y cols. tuvieron ocasión de atender a la primera trasplantada de cadáver que quedó embarazada; el niño, aunque prematuro, sobrevivió, no ocurriendo lo mismo con la madre, ya que presentó empeoramiento de la función renal, aspergiloma pulmonar, y falleció un año después<sup>3</sup>.

En 1982, Lewis y cols. describieron el primer caso de embarazo postrasplante tomando ciclosporina A como único medicamento inmunosupresor<sup>4</sup>.

Actualmente se han descrito en el mundo más de 2.600 casos de embarazos en mujeres trasplantadas<sup>5</sup>.

Los embarazos en estas pacientes, representan ciertos riesgos tanto para la madre como para el feto, que la mujer debe conocer de una forma clara, así como ser consciente de que la expectativa de vida por su patología de base puede ser menor.

Una vez que la mujer ha decidido el embarazo, aunque no está totalmente claro el tiempo óptimo que debe transcurrir entre el TR y la concepción, pa-

rece que la mayoría de los centros aconsejan una espera mínima de 1 o mejor 2 años<sup>6</sup>. En este momento, la función renal está más estabilizada, la dosis de medicación inmunosupresora es la mínima de mantenimiento y la posibilidad de que la función renal sea buena a los 5 años es grande<sup>7</sup>.

Otros factores a tener en cuenta antes de la concepción son: ausencia de HTA importante, ausencia o mínima proteinuria, no evidencia de rechazo, no existencia de dilatación pielocalicial y creatina plasmática inferior a 2 mg/dl o preferiblemente menor de 1,5 mg/dl<sup>7</sup>.

De los embarazos post-TR, 40 % no pasarán del primer trimestre, terminando en abortos espontáneos o terapéuticos; sin embargo, más del 90 % de los que continúan, acabarán satisfactoriamente<sup>7</sup>.

Durante el embarazo se deben realizar revisiones frecuentes para monitorizar la función renal, diagnosticar y tratar precozmente los rechazos, controlar TA, diagnosticar y prevenir la anemia, tratar cualquier infección y asegurarse de la viabilidad del feto.

La medicación inmunosupresora no se suele modificar, sobre todo respecto a prednisona y azatioprina<sup>8</sup>.

La prematuridad es frecuente (20-40 %) <sup>6,9</sup>, ocurriendo más comúnmente si existe insuficiencia renal o HTA. En estas pacientes es mayor el porcentaje de crecimiento intrauterino retardado<sup>10</sup>, con lo que son más los niños con bajo peso para su edad gestacional.

La ubicación del injerto en las fosas ilíacas no suele representar ningún problema para que el parto tenga lugar por vía vaginal. Aunque muchos autores consideran esta vía como adecuada salvo que existan indicaciones obstétricas, la verdad es que el porcentaje de cesáreas en los distintos trabajos es alto (45-59 %) <sup>10,11</sup>.

Alrededor de un 40 % de los recién nacidos tendrán una o más complicaciones durante el período neonatal<sup>12</sup>.

A largo plazo, la función renal de mujeres embarazadas en una serie fue similar a un grupo control a los 24 y 36 meses<sup>13</sup>, mientras que en otra la supervivencia del injerto fue peor a los 10 años postparto (69 vs. 100 %) <sup>14</sup>.

## Material y método

Analizamos los embarazos post-TR en 4 Hospitales del Madrid-Trasplante (Virgen de la Arrixaca, de Murcia; Fundación Jménez Díaz, Hospital Gregorio Marañón y Clínica Puerta de Hierro, de Madrid, desde marzo de 1978 a diciembre de 1994.

Los parámetros estudiados incluyen datos generales como edad, enfermedad renal, tiempo en hemodiálisis (HD), intervalo entre TR y embarazo, ubicación del injerto y tipo de donante, tratamiento inmunosupresor, rechazos, función renal y TA pregestación.

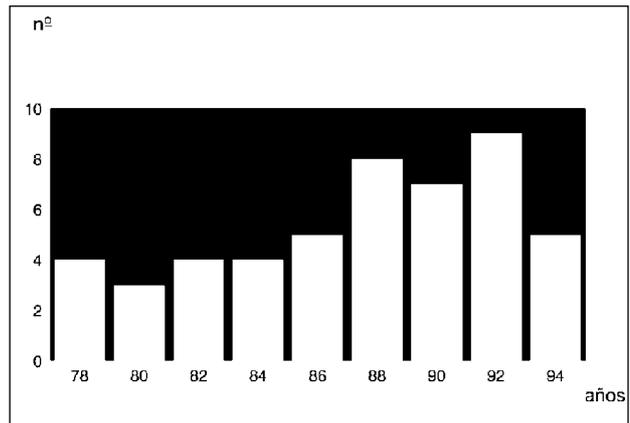


Fig. 1. -Número de embarazos cada dos años.

Durante el embarazo: función renal, TA, presencia de rechazo, infecciones urinarias, presencia de proteinuria y modificaciones en el tratamiento inmunosupresor. Datos relacionados con el parto: abortos espontáneos o terapéuticos, prematuridad vs. término, parto vaginal o por cesárea, sexo, peso e incidencias del recién nacido. Estado actual de las pacientes, con especial referencia a la TA y función renal.

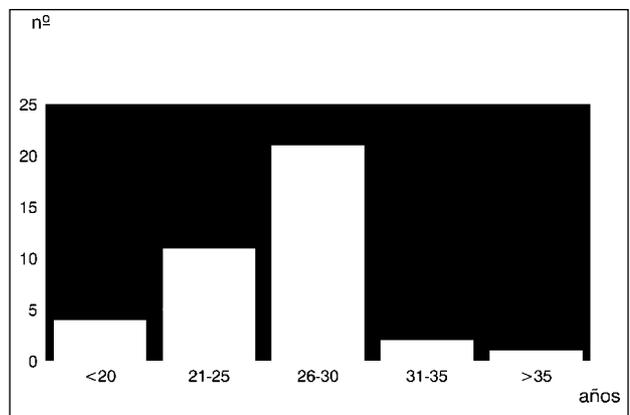


Fig. 2. -Edad en TR.

## Resultados

Treinta y nueve mujeres con TR tuvieron 50 embarazos durante el período estudiado. En la figura 1 se puede observar el número de embarazos cada 2 años, pareciendo existir un aumento progresivo de los mismos como consecuencia del aumento del número de trasplantes.

La edad en el momento del TR osciló entre 17 y 37 años, con una media de 26,07 años (fig. 2), estando entre 19 y 38 años en el momento del embarazo (fig. 3).

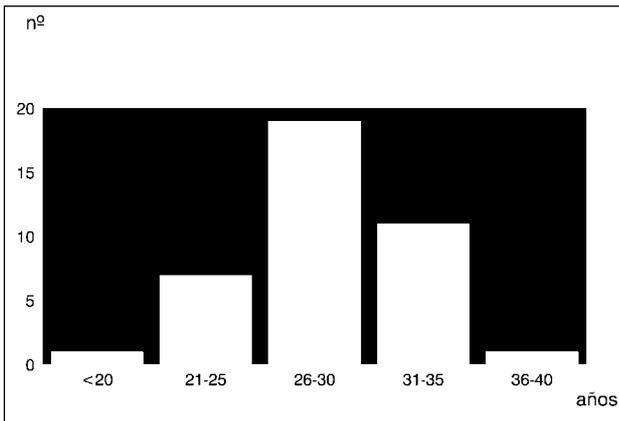


Fig. 3. –Edad en embarazo.

La enfermedad renal (tabla I) fue en 21 casos glomerulonefritis crónicas, en 7 pielonefritis crónicas, en 3 lupus eritematoso sistémico, 3 fueron hipoplasias renales, 3 no filiadas, una nefropatía por reflujo y 1 Wegener.

Tabla I. Enfermedad de base.

• Pacientes .....	39
• Embarazos .....	50
• Enfermedad renal:	
– GNC .....	21
– PNC .....	7
– LES .....	3
– Hipoplasias .....	3
– No filiadas .....	3
– Wegener .....	1
– Reflujo .....	1

(GNC: Glomerulonefritis; PNC: Pielonefritis crónica; LES: Lupus eritematoso sistémico).

El tiempo en HD osciló entre 6 meses y 10 años con una media de 3,02 años.

Todos los injertos se ubicaron en fosa ilíaca. El donante, en 25 casos, fue cadáver, 8 se trasplantaron con riñón de la madre, 4 de un hermano y en 2 ocasiones procedía del padre (tabla II).

Tabla II. Datos del TxR.

• Donante:	
– Cadáver .....	25
– Madre .....	8
– Hermano .....	4
– Padre .....	2
• Inmunosupresión:	
– Pred. + Azat. ....	23
– Pred. + CyA .....	16

Tabla III. Trasplantes y embarazos.

• Número de TxR. preembarazo:	
– 1 TxR .....	35
– 2 TxR .....	3
– 3 TxR .....	1
• Número de embarazos:	
– 1 embarazo .....	31
– 2 embarazos .....	6
– 3 embarazos .....	1
– 4 embarazos .....	1

En 23 casos la inmunosupresión se realizó con prednisona y azatioprina y en 16 pacientes se utilizó la triple terapia (prednisona, azatioprina y ciclosporina A).

Doce trasplantes de cadáver y 2 de madre tuvieron rechazos precoces, respondiendo bien al tratamiento.

El embarazo en 35 mujeres fue después del primer TR, en 3 fue tras 2 TR y después del tercer TR se quedó una mujer embarazada.

Treinta y un pacientes tuvieron primer embarazo, 6 presentaron 2 y 2, se quedaron embarazadas en 3 y 4 ocasiones respectivamente (tabla III).

Dos pacientes con antígeno de superficie de la hepatitis B tuvieron 2 embarazos cada una. Un caso terminó con 2 abortos espontáneos y el otro acabó con dos partos a término, pero con bajo peso de los recién nacidos.

El intervalo entre el TR y el primer embarazo fue de 6 a 94 meses, con una media de 37,4. El 48 % de los embazos se produjeron entre 12 y 36 meses post-TR (fig. 4).

Todas las pacientes continuaron recibiendo tratamiento inmunosupresor y 33 estuvieron con la misma dosis durante todo el embarazo. En 2 ocasiones, estando con prednisona y azatioprina, se suspendió esta última, y en las 4 pacientes de un centro en que estaban con la triple terapia, entre 1992 y 1994, se aumentó la dosis de CyA.

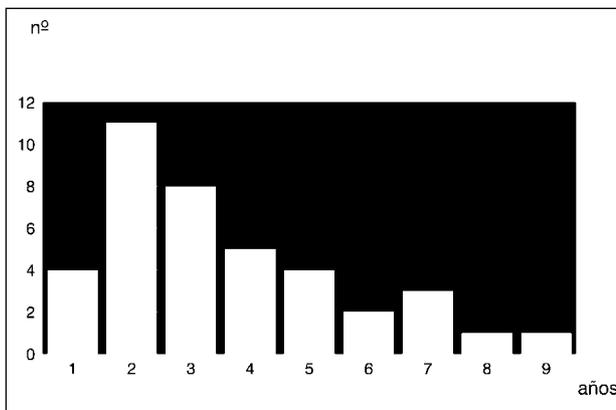


Fig. 4. –Tiempo entre TR y embarazo.

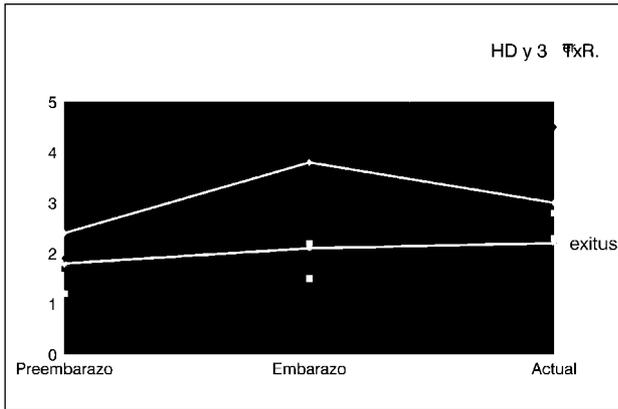


Fig. 5. –Pacientes con variación Crp en embarazo.

La creatinina previa al embarazo fue de 1,3 mg/dl. de media para las pacientes con doble terapia y de 1, 2 mg/dl para las de triple. Las receptoras de riñón de cadáver tenían una media de 1,35 mg/dl frente a 1,14 para los TR de vivo. Durante el primer embarazo, en 34 ocasiones, la creatinina prácticamente no se modificó, variando solamente en 5 pacientes (fig. 5), pasando de 1,3 a 2,2, de 1,9 a 3,5, de 2,5 a 3,8 y en dos ocasiones de 1,8 a 1,5 y 2 mg/dl respectivamente. La situación actual de estas 5 pacientes puede verse en la figura 5, apreciándose que uno fallece al año por sepsis, otra vuelve a HD y posteriormente se le realiza un tercer TR; en dos existe empeoramiento de la función renal y un caso vuelve a los valores preembarazo.

Asimismo, de 33 pacientes con creatinina inferior a 1,4 mg/dl previamente a la gestación, 26 continúan teniendo una cifra similar en el momento actual, a 3 se les ha perdido el seguimiento y otras 2 presentan 2 y 2,4 mg/dl; sin embargo, de 6 que tenían cifras de creatinina superiores a 1,5 mg/dl, 3 han fallecido, 1 se incluyó en HD y se volvió a trasplantar y 2 tienen creatininas de 2,6 y 2,9 mg/dl (tabla IV).

Tabla IV. Creatinina y preembarazo.

• Creatinina < 1,4 mg/dl preembarazo.....	33
– Cr. P < 1,4.....	26
– Pérdidas.....	3
– Cr. P: 1,6-2,4.....	4
• Creatinina < 1,5 mg/dl preembarazo.....	6
– Exitus.....	3
– HD y TxR.....	1
– Cr. P: 2,6 y 2,9.....	2

De 8 mujeres que tuvieron embarazos múltiples, en 5 no hubo alteraciones de la función renal, existiendo en 2 empeoramiento de la misma durante las sucesivas gestaciones; posteriormente, una fallece y otra presenta

actualmente creatinina de 1,8 mg/dl. Otra paciente que no presentó empeoramiento en los 2 embarazos, posteriormente perdió la función renal, precisando HD; desconocemos la situación actual de esta paciente.

### Rechazos (tabla V)

Tres pacientes presentaron episodios de rechazo durante la gestación. Una lo presentó a las 32 semanas de embarazo, tratándose con metilprednisolona; dio a luz un prematuro que sobrevivió con ligero retraso motor por sufrimiento en el parto. En la actualidad la madre presenta una creatinina de 2,4 mg/dl 2 años después del parto. Otra paciente lo tuvo a los 6 meses de embarazo después del segundo TR, precisando HD para suplementar la FR; tuvo 2 prematuros y a los 15 días del parto comenzó HD de forma definitiva. cuatro años después recibió un 3.º TR, estando bien a los 5 años. La tercera lo presentó a los 4 meses postparto, no respondiendo a la medicación inmunosupresora, por lo que reinició HD, falleciendo un año después.

Tabla V. Rechazos en embarazos.

Cr. P Pretr mg/dl	Pre mmHg	Fecha semanas	Parto	Evoluc. Cr. P
13	140/80	32	Prematuro	2,4
19	130/90	24	Prematuro	HD, 3.º TxR
16	140/80	16 post	Termino	HD. Exitus

### Tensión arterial:

Previo al embarazo, sólo 2 mujeres presentaban cifras superiores a 140/90. De éstas, una continuó con HTA durante los 2 embarazos que tuvo, terminando ambos en abortos espontáneos; un año después del último, falleció por sepsis. En la otra paciente se normalizó la TA en el embarazo, acabando la gestación con un prematuro.

Durante el embarazo, 10 gestantes tomaban dosis bajas de medicación antihipertensiva con buen control de sus cifras. Otras 6 pacientes se hicieron hipertensas en el tercer trimestre; de ellas, sólo una presentó preeclampsia. Cuatro de las seis tuvieron partos prematuros. En el momento actual, excepto una que se ha perdido para el seguimiento, las cinco restantes están normotensas, cuatro con creatinina inferior a 1,5 y una con 2,4 mg/dl.

### Proteinuria

En 4 casos se detectó una cifra superior a 1 g/24 h durante el embarazo. Una presentaba síndrome nefrótico florido, uno sufrió preeclampsia, uno se com-

plizó con una pielonefritis aguda y en la cuarta sólo se trató de una alteración analítica.

### Infecciones urinarias

Nueve mujeres la tuvieron durante el embarazo. Una presentó una pielonefritis aguda y fue en ésta en la que únicamente se deterioró la función renal, quedando estable en las 8 restantes. En 3 casos se produjeron partos prematuros.

### Final del embarazo (tabla VI):

De los 50 embarazos, 8 terminaron en abortos (7 espontáneos y 1 terapéutico). Quince de los 42 restantes fueron prematuros y 27 a término; de estos últimos, 16 fueron considerados de bajo peso (menor de 2.500 g).

La finalización del embarazo fue por cesárea en 32 ocasiones y por vía vaginal en 10.

**Tabla VI**

• Finalización del embarazo	
– Abortos .....	8 (1 terapéutico)
– Prematuros .....	15
– Término .....	27 (bajo peso 16)
– Cesáreas .....	32/42

### Neonatos

Veinticinco recién nacidos fueron niños y 18 niñas. Una paciente con dos TR preembarazo, tuvo mellizos; ésta, posteriormente, perdió el riñón, recibiendo un tercer TR. Sólo un recién nacido presentó una anomalía, consistente en hidronefrosis bilateral.

### Situación actual (tabla VII):

En enero de 1995 se encuentran vivas y con riñón funcional 33 mujeres; una de ellas recibió un tercer TR, 3 se han perdido para el seguimiento y hubo 3 exitus (a los 12, 18 y 48 meses por sepsis, cirrosis en HD y gammopatía monoclonal).

El tiempo transcurrido desde el parto al final del estudio va de 1 mes a 14,5 años, con media de 4,5 años. La creatinina media en estas 33 mujeres en el momento actual es de 1,4 mg/dl.

### Discusión

Con el TR se normaliza en la mujer su capacidad reproductora, correlacionándose la recuperación de las reglas con el grado de función renal y con la frecuencia y severidad de los episodios de rechazo<sup>15</sup>. Normalmente éstas reaparecen entre los 3 y 12 meses post-TR<sup>8</sup>. No son infrecuentes los ciclos anovulatorios y las hemorragias funcionales, particularmente

**Tabla VII**

• Situación actual:	
– Vivas con riñón funcional .....	32
– Vivas con nuevo TxR .....	1
– Exitus .....	3
– No seguimiento .....	3
• Tiempo desde el parto (1 mes-168 meses).	
• Cr.P: 1,4 mg/dl de media.	

cuando la función renal no es óptima<sup>15</sup>. Las reglas pueden ser irregulares al principio, lo que en épocas pasadas podía representar un problema para calcular el tiempo de gestación, cuando era necesario inducir el parto y el feto podía no ser todavía viable<sup>15</sup>.

Actualmente, con la ecografía, no es necesario saber el momento de la concepción para conocer con exactitud la edad gestacional.

Todos los autores consideran los embarazos en estas pacientes de alto riesgo, ya que son más frecuentes las complicaciones que se pueden presentar en la madre y en el niño. Esta situación debe ser conocida por la pareja, así como la posibilidad de menor supervivencia de la madre por su TR<sup>9</sup>. Una vez decidido el futuro embarazo, parece prudente esperar un cierto tiempo desde el TR. Hasta esa fecha es aconsejable la utilización de métodos anticonceptivos, valorando en cada caso el más conveniente. Cabe recordar que los anticonceptivos orales tienen el riesgo de empeorar la HTA o favorecer el tromboembolismo, máxime en estas pacientes en tratamiento con esteroides. Los dispositivos Intrauterinos (DIU) pueden incrementar el riesgo de infecciones pélvicas al estar inmunodeprimidas<sup>9</sup>. Hay que recordar también que la eficacia de los DIU es menor en mujeres tomando inmunosupresores y antiinflamatorios<sup>4,7</sup>. Una de nuestras pacientes quedó embarazada a pesar de tener colocado un DIU. En ocasiones se recomiendan otros tipos de anticonceptivos.

Es importante conocer el riesgo de embarazos no planificados que existen en estas pacientes. En una serie de 6 gestaciones post-TR, sólo 2 fueron planeadas<sup>16</sup>, un caso se diagnosticó a los 6 meses<sup>17</sup> y en otro se descubrió el embarazo en el momento del TR, a las 13 semanas de gestación, transcurriendo posteriormente sin problemas<sup>18</sup>.

La mayoría de los autores consideran prudente esperar uno o mejor dos años desde el TR hasta el embarazo. En ese momento la función renal está estabilizada, la medicación inmunosupresora es mínima y las posibilidades de tener buena función renal a los 5 años es grande<sup>7</sup>. Por otro lado, después de 2 años parece disminuir el porcentaje de prematuros. En una serie<sup>6</sup>, el 46 % de embarazos en el primer año fueron a término, frente al 82 % después de 2 años. Otros factores a tener en cuenta previo a la concepción son: ausencia de HTA importante, proteinuria

ausente o mínima, no evidencia de rechazo, no dilatación pielocalicial, creatinina inferior a 2 mg/dl y preferiblemente menor de 1,5 mg/dl. <sup>7, 19</sup>

Algunos autores han observado que la existencia de rechazos agudos durante el año previo a la gestación incrementa la posibilidad de empeoramiento de la función renal después del parto <sup>20</sup>.

El 48 % de nuestras pacientes tuvo el primer embarazo entre los 12 y 36 meses post-TR. En 37 casos, la creatinina previa al embarazo fue menor de 2 mg/dl y en 32 estuvo por debajo de 1,5 mg/dl.

Durante el embarazo es fundamental un estrecho seguimiento para detectar y tratar precozmente las complicaciones que puedan surgir y asegurarse de la perfecta viabilidad del feto.

En este período el embarazo y el injerto pueden influirse recíprocamente, por lo que es fundamental tener en cuenta una serie de aspectos importantes, como son las infecciones urinarias, proteinuria, HTA, función renal, aparición de rechazos y posibles modificaciones en el tratamiento inmunosupresor.

Las infecciones urinarias leves suelen responder adecuadamente al tratamiento convencional <sup>21</sup> y se deben tratar precozmente, puesto que este período puede ser más propicio para el desarrollo de pielonefritis aguda. Una paciente en nuestra serie presentó esta complicación, con empeoramiento de la función renal.

Proteinuria ocurre hasta en el 40 % de estas mujeres cerca del parto, desapareciendo en el puerperio y no teniendo ninguna significación en ausencia de HTA <sup>7</sup>.

Cuatro pacientes tuvieron proteinuria superior a 1 g/24 h una presentó síndrome nefrótico florido, en otra fue un dato más de preeclampsia y en las dos restantes constituyó solamente un dato analítico. En el momento actual, tres de las cuatro están bien y con buena función renal.

Gran número de mujeres trasplantadas presentan HTA ésta no representará problema en el embarazo si se controla con los fármacos adecuados. La HTA en el embarazo se ha asociado con mayor porcentaje de abortos y prematuridad. Una de nuestras pacientes hipertensas durante la gestación tuvo 2 abortos.

Representa un problema diagnóstico la aparición de HTA en el tercer trimestre, ya que puede resultar difícil diferenciar su efecto deletéreo sobre la función renal, ser la consecuencia de la patología del injerto (rechazo agudo o crónico) o aparecer como un dato más de preeclampsia <sup>7</sup>. De las 6 pacientes con HTA en el tercer trimestre, una presentó una rechazo y otra una preeclampsia; 4 embarazos, incluidos estos 2, terminaron prematuramente; las 2 restantes tuvieron partos a término con bajo peso de los neonatos. Actualmente, las 5 que siguen revisándose tienen creatinina normal.

En cuanto a la función renal, varias consideraciones se deben tener en cuenta <sup>7</sup>: 1) el aumento de la

filtración glomerular visto en embarazadas no trasplantadas también se produce en éstas, a pesar de su ubicación ectópica, estar el riñón denervado, proceder en ocasiones de un hombre y haber sufrido previamente insultos isquémicos e inmunológicos. Este aumento será mayor si existió función renal inmediata post-TR y cuanto mejor sea la función renal pregestacional. 2) Reducciones transitorias pueden verse en el tercer trimestre, sin que signifique deterioro permanente. 3) En el 15 % se puede observar una disminución progresiva durante el embarazo, que puede continuar después del parto. Dado que este deterioro también puede observarse en personas trasplantadas no embarazadas, puede resultar difícil saber cuál es el papel jugado por la gestación.

En 5 de 22 embarazos, la función renal se deterioró, dando lugar a una pérdida definitiva en 3 <sup>22</sup>. La creatinina al año del parto fue superior en pacientes con elevación de la misma durante la gestación que en aquellas en que se mantuvo normal <sup>22</sup>.

En 4 de nuestras pacientes existió empeoramiento de la función renal durante el embarazo; de éstas, una fallece, otra recibe nuevo TR y en una tercera la creatinina se ha deteriorado más.

En algunas series los embarazos sucesivos parecen tener efecto negativo sobre la creatinina; en dos series <sup>14, 22</sup>, en 3 de 7 con 2 embarazos tuvieron una insuficiencia renal mayor después del segundo.

De 8 pacientes que presentaron embarazos múltiples, en 2 observamos deterioro de la función renal durante las sucesivas gestaciones. En el seguimiento, una ha fallecido y otra presenta una creatinina de 1,8 mg/dl. Por otra parte, una mujer que no tuvo alteración de la función renal en sus dos embarazos, posteriormente precisó ser tratada con HD, sin saber actualmente su evolución.

En este momento no existe acuerdo sobre si la CyA es más nefrotóxica en estas pacientes. Algunos autores cambian en este período este fármaco por azatioprina basados únicamente en datos anecdóticos. Salmela y cols. no encuentran diferencias en la función renal, independientemente del tipo de inmunosupresión <sup>22</sup>.

Debemos tener en cuenta otros factores distintos a los inmunológicos e inmunosupresores en las variaciones de la función renal, como pueden ser el reflujo, infecciones urinarias o factores mecánicos inducidos por el útero.

El embarazo constituye un período privilegiado para el TR respecto al rechazo, ya que existe una reactividad antigénica menor durante el mismo; por esta razón, algunas mujeres con disminución o incluso cese de la medicación inmunosupresora no presentaron deterioro de la función renal <sup>11</sup>. En la literatura se considera un porcentaje del 9 % de rechazos en este período <sup>6</sup>, algo elevado teniendo en cuenta la mayor tolerancia inmunológica. En alguna serie, el 70 % se dan durante la

gestación y el resto en el puerperio<sup>6</sup>; para Whetham y cols. 4 de los 5 rechazos que tuvieron ocurrieron en el puerperio<sup>16</sup>. La aparición en el postparto puede deberse al retorno del estado inmunológico normal o a un efecto de rebote del estado gestacional<sup>7</sup>.

Tuvimos 3 rechazos, dos durante el embarazo y otro postparto. Actualmente, una presenta creatinina de 2,4 mg/dl y las otras dos volvieron a HD; de éstas, falleció una y la tercera recibió un tercer TR.

Desde un punto de vista práctico es importante tener en cuenta que: 1) El rechazo es difícil de diagnosticar. 2) Se debe considerar si existe algún dato clínico (fiebre, oliguria, agrandamiento del injerto, dolor). 3) Sin biopsia renal no se puede diferenciar de pielonefritis aguda, recidiva, posible preeclampsia severa o nefrotoxicidad por CyA, por lo que la biopsia está indicada antes de embarcarse en el tratamiento antirrechazo<sup>7</sup>.

El tratamiento inmunosupresor se mantiene durante la gestación y generalmente a las mismas dosis, particularmente para la prednisona y azatioprina. En cuanto a la CyA, parece que aumentan los requerimientos. Se ha observado que a pesar de incrementar la dosis, disminuyen las concentraciones sanguíneas durante el segundo trimestre, quizás debido a un aumento del metabolismo o a una distribución tisular alterada. La CyA atraviesa la placenta y se encuentra en la circulación fetal en una concentración que oscila entre el 10 y 50 % de la existente en la madre<sup>10</sup>. En cuanto a la azatioprina, algunos autores no encuentran en la sangre del cordón umbilical 6-mercaptopurina, metabolito de la azatioprina<sup>8</sup>.

En 2 pacientes en tratamiento con prednisona y azatioprina se suspendió ésta durante el embarazo. En 4 de las 16 tratadas con CyA se aumentó la dosis durante la gestación.

Referente a los efectos secundarios de los inmunosupresores, se han descrito malformaciones fetales en animales, pero con dosis mucho más elevadas que las utilizadas en el TR. En estas pacientes sí parece más frecuente el porcentaje de abortos, prematuros y con bajo peso. Con los esteroides se han descrito menor viabilidad, menor tamaño, mayor frecuencia de paladar hendido<sup>23</sup>, supresión o deficiencia adrenocortical. Con la Azatioprina se han reseñado falta de desarrollo de los huesos craneales, paladar hendido, disminución del tamaño del timo, anemia y depresión hematopoyética<sup>23</sup>, así como aberraciones cromosómicas en linfocitos periféricos que desaparecieron a los pocos meses<sup>24</sup>. Queda planteada la duda de si en otras células no examinadas pueden persistir estas anomalías, sobre todo en las germinales, lo que daría lugar a posibles aberraciones cromosómicas en generaciones futuras<sup>9, 24</sup>.

Sólo hemos tenido una malformación congénita, consistente en una hidronefrosis bilateral.

Pocos datos existen actualmente de los posibles efectos de la CyA. En un estudio se ha visto que los recién nacidos tenían un peso menor comparado con los de madres recibiendo prednisona y azatioprina, aunque sin ser estadísticamente significativo<sup>10</sup>.

Con la ubicación del riñón en la fosa ilíaca en no deben existir interferencias para el parto vaginal<sup>8</sup>, siendo esta vía considerada de elección salvo que existan indicaciones obstétricas<sup>23</sup>. No obstante, el porcentaje de cesáreas en las distintas series es elevado, 19,6 % en la de Penn<sup>9</sup>, 45 % en la de Rifle<sup>11</sup> y 59 % en la de Muirhead<sup>10</sup>. En la nuestra subió hasta el 76 %. Este elevado porcentaje en los distintos centros se puede atribuir al hecho de que muchos equipos practican esta intervención sistemáticamente, para evitar posibles obstáculos al parto vaginal, debido a la posición del injerto o a que éste pueda sufrir durante el parto. También hay que tener en cuenta la gran frecuencia de prematuros y con bajo peso en estos embarazos, por lo que el sufrimiento que representa el parto vaginal puede suponer un riesgo sobreañadido para su supervivencia.

La prematuridad es frecuente en estas pacientes, oscilando en la literatura entre un 20-49 %<sup>6, 9</sup>. En nuestra casuística, el 35,7 % de los embarazos que no terminaron en abortos fueron prematuros. Los factores puestos en relación con esta complicación han sido la insuficiencia renal, la HTA, preeclampsia y los corticoides al favorecer estos últimos la ruptura precoz de la membrana vitelina<sup>21</sup>. También se ha relacionado con el menor tiempo transcurrido desde el TR hasta el momento del embarazo<sup>8</sup>.

Se calcula que el 30 % de neonatos tendrán una o más complicaciones durante este período. Las más frecuentemente reseñadas son: distrés respiratorio, insuficiencia adrenocortical, infecciones, hiperviscosidad, disfunción hepática y convulsiones<sup>9</sup>. Por otro lado, un 50 % de los recién nacidos no tendrán ningún problema<sup>7</sup>. Un neonato presentó leve retraso motor secundario a sufrimiento durante el parto.

Se conoce poco en cuanto a la excreción de la azatioprina y sus metabolitos en la leche materna y si las concentraciones alcanzadas en la misma son importantes o no. Asimismo, existe escaso conocimiento respecto a la CyA, salvo que las cifras encontradas son incluso superiores a las existentes en la sangre materna; por estas razones, parece lógico contraindicar la lactancia natural en estas pacientes<sup>7</sup>.

Finalmente, en cuanto a la supervivencia de las madres a largo plazo, en los dos últimos años han aparecido series con puntos de vista algo distintos. En el estudio de la EDTA, con 490 embarazos, se sugiere que una gestación sin problemas no afecta negativamente la función renal si ésta era buena y estable previa a la gestación. A los 24 y 36 meses los cambios en la creatinina eran similares a un grupo control. Reconocen los autores que no es un tiempo

suficientemente prolongado de seguimiento y que no se contemplan embarazos con función renal deteriorada previa a los mismos<sup>13</sup>. Por otra parte Salmela y cols. observan un deterioro mayor en la cifra de la creatinina a los 3 meses y 1 año postparto en relación a un grupo control, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Al final del estudio, todas las pacientes estaban vivas, pero la supervivencia del injerto fue peor a los 10 años (69 % vs. 100 %) <sup>14</sup>.

En nuestra casuística en el momento actual, 33 mujeres se encuentran vivas y con riñón funcionando, 3 han fallecido y 3 se han perdido para el seguimiento. La cifra media de creatinina en las 33 mujeres es de 1,4 mg/dl y el tiempo de seguimiento desde el parto es de cuatro años y medio.

En el momento actual, el consenso general es que el embarazo no tiene efecto sobre la supervivencia de la madre ni sobre la función del injerto siempre que la función renal pregestacional sea buena y estable, hecho que hemos podido constatar en esta revisión.

## CONCLUSIONES

A la vista de lo publicado en la literatura y de los casos analizados, podemos concluir:

1. Parece prudente esperar desde el TR un año y medio o mejor dos años antes de la concepción.
2. Se deben considerar estos embarazos de alto riesgo, por lo que es fundamental la estrecha colaboración entre nefrólogos, tocólogos y neonatólogos.
3. No es necesario por el embarazo modificar las dosis de prednisona y azatioprina. Los niveles de CyA son menores durante la gestación, por lo que puede ser conveniente aumentar su dosis.
4. Aunque el parto vaginal es posible, dadas las características de los neonatos y los problemas que pueden concurrir en la madre, la cesárea puede ser de elección para finalizar el parto.
5. Con una función renal buena y estable preembarazo no parece existir riesgo a largo plazo para el injerto y la madre.
6. Se debe desaconsejar la gestación a mujeres que tengan alteración funcional del injerto, instruyéndolas para una adecuada anticoncepción.
7. Parecen poco aconsejables los embarazos múltiples.
8. Está contraindicada la lactancia natural.
9. Existen pocos riesgos de malformaciones fetales con las dosis de inmunosupresores utilizadas actualmente en el TR.

## Bibliografía

1. Murray JE, Reid DE, Harrison JH y Merrill JP: Successful pregnancies after human renal transplantation. *The New Engl J Med* 269:341-343, 1963.

2. Board JA, Lee HM y Drapper DA: Pregnancy following kidney homotransplantation from a non twin: report of a case with concurrent administration of azathioprine and prednisone. *Obstet Gynec* 29:318-323, 1966.
3. Caplan RM, Dossetor JB y Maughan GB: Pregnancy following cadaver kidney homotransplantation. *Am J Obstet Gynec* 106:644-648, 1970.
4. Lewis GJ, Lamont CA, Lee HA y Slapak M: Successful pregnancy in a renal transplant recipient taking Cyclosporin. *A. Br Med J* 286:603, 1983.
5. Ha J, Kim SJ y Kim ST: Pregnancy following renal transplantation. *Proc* 26:2117-2118, 1994.
6. Rudolph JE, Schweizer RT y Bartus SA: Pregnancy in renal transplant patients. *Transplantation* 27:26-29, 1978.
7. Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D y Ritz E: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford, Oxford University Press, 1992, vol. 2, pp. 1949-1952.
8. Penn I, Makowski E, Droegemueller W, Halgrimson CG y Starzl TE: Parenthood in renal homograft recipients. *JAMA* 216:1755-1761, 1971.
9. Penn I, Makowski EL y Harris P: Parenthood following renal and hepatic transplantation. *Transplantation* 30:397-400, 1980.
10. Muirhead N, Sabharwal AR, Rieder MJ, Lazarovits AI y Holmby DJ: The outcome of pregnancy following renal transplantation. The experience of a single center. *Transplantation* 54:429-432, 1992.
11. Rifle G y Traeger J: Pregnancy after renal transplantation. An international survey. *Transplant Proc* 7:723, 1975.
12. Henahan J: Pregnancy in kidney transplant recipients seems successful. *JAMA* 249:2287-2288, 1983.
13. Rizzoni G, Ehrich JH, Broyer M y Brunner FP: Successful pregnancies in women on renal replacement therapy: Report from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 7:279-287, 1992.
14. Salmela KT, Kyllonen LE, Holmberg C y Gronhagen-Riska C: Impaired renal function after pregnancy in renal transplant recipients. *Transplantation* 56:1372-1375, 1993.
15. Merkatz IR, Schwartz GH, David DS, Stenzel KH, Riggio RR y Whitsell JC: Resumption of female reproductive function following renal transplantation. *JAMA* 216:1749-1754, 1971.
16. Whethan JC, Cardella C y Harding M: Effect of pregnancy on graft function and graft survival in renal cadaver transplant patients. *Am J Obstet Gynecol* 145:193-197, 1983.
17. Levine MG, Miodovnik M, Siddigi T, First MR y Knowles HC: A successful pregnancy in a juvenile diabetic with a renal transplant complicated by preeclampsia. *Transplantation* 35:498-499, 1983.
18. Burlison RL, Sunderju SG, Aubry RH, Clark DA y Lagraff S: Renal allotransplantation during pregnancy. Successful outcome for mother, child and kidney. *Transplantation* 36:334-335, 1983.
19. Waltzer WC, Coulam CB, Zincke H, Sterioff S y Frohnert PP: Pregnancy in renal transplantation. *Transplant Proc* 12:221-226, 1980.
20. Cararach V, Carmona F, Monleón FJ y Andreu J: Pregnancy after renal transplantation: 25 years experience in Spain. *British J Obstet Gynaecol* 100:122-125, 1993.
21. Rivera Hernández F, Plaza Pérez JJ, González Medel J y Hernando Avendaño L: Trasplante renal funcionante y gestación a término. Descripción de un caso. *Rev Clin Esp* 160:59-61, 1981.
22. Salmela K, Kyllonen L y Holmberg C: Renal transplantation and parenthood. *Transplant Proc* 24:1744, 1992.
23. Lower GD, Stevens LE, Najarian JS y Keemtsma K: Problems from immunosuppressives during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 111:1120-1121, 1971.
24. Leb DE, Weisskopf B y Kanovitz BS: Chromosome aberrations in the child of a kidney transplant recipient. *Arch Intern Med* 128:441-444, 1971.