

Embarazo y Trasplante Renal



AUTORES:

Gianserra R, Pomeranz V, Trimarchi H

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

EMBARAZO Y TRASPLANTE RENAL

Autores:

Gianserra R, Pomeranz V, Trimarchi H

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

Contacto: Gianserra Raquel
Email: raquelgianserra@hotmail.com
Tel: (0381) 155427177

RESUMEN

El trasplante renal (TR) reduce la morbilidad y mortalidad, mejora la calidad de vida y restaura la función sexual y la fertilidad en la mayoría de los pacientes con enfermedad renal terminal. La incidencia de embarazos en receptoras de TR se encuentra en crecimiento. Estudios muestran que la tasa de pérdida del injerto durante el embarazo es baja, pero no hay evidencia significativa sobre los efectos a largo plazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática en las bibliotecas Pubmed, Embase y Cochrane hasta Noviembre de 2019.

DISCUSIÓN

El embarazo posterior a un TR debe planificarse para disminuir los riesgos tanto maternos como fetales. El asesoramiento previo al embarazo es obligatorio en hombres y mujeres en edad reproductiva que están esperando un TR, y debe repetirse frecuentemente luego del mismo. Los derivados del ácido micofenólico son teratogénicos y deben suspenderse antes de la concepción. El manejo del embarazo debe realizarse por un nefrólogo y un ginecoobtetra con experiencia en embarazos de alto riesgo. Es necesario monitorizar los niveles de los inhibidores de la calcineurina en las pacientes que se embarazan. La lactancia materna debe aceptarse después del TR.

CONCLUSIONES

Si bien el TR representa una situación de riesgo tanto para el feto como para la madre, cuanto mejor sea la función renal previa al embarazo, menor es el deterioro de ésta durante el mismo y mayor es la sobrevida renal y fetal esperadas. La planificación de la concepción es una parte importante de la consulta del trasplantólogo.

PALABRAS CLAVES

Trasplante renal, embarazo, fertilidad, lactancia

SUMMARY

Kidney transplant (KT) reduces morbidity and mortality, improves quality of life and restores sexual function and fertility in most patients with end-stage renal disease. The incidence of pregnancies in recipients of KT is growing. Studies show that graft loss during pregnancy is low but there is no significant evidence about the long-term effects.

MATERIALS AND METHODS

A systematic search of literature was performed in Pubmed, Embase and Cochrane library up till November 2019.

DISCUSSION

Pregnancy after KT should be planned to reduce both maternal and fetal risks. Pre-pregnancy counseling is mandatory in men and women of reproductive age who are waiting for a KT. It must be repeated frequently after the transplant. Mycophenolic acid is teratogenic and should be discontinued before conception. Pregnancy management should be performed by a nephrologist and a gynecologist with experience in high-risk pregnancies. It is necessary to monitor the levels of calcineurin inhibitors. Breastfeeding should be accepted after KT.

CONCLUSIONS

KT represents a risk situation for both the fetus and the mother, the better the renal function prior to pregnancy, the lower the deterioration during pregnancy, the greater the renal and fetal survival.

KEYWORDS

Kidney transplant, pregnancy, fertility, breastfeeding

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal reduce la morbilidad y la mortalidad, mejora la calidad de vida y restaura la función sexual y la fertilidad en la mayoría de los pacientes con enfermedad renal terminal.¹

El primer embarazo en pacientes con trasplante renal fue reportado en 1963 por el Dr. Joseph Murray. Desde ese momento los avances en el conocimiento han dejado atrás la imagen de las receptoras renales como un grupo incompatible con el embarazo, dando paso a una postura de planificación coordinada y responsable de la gestación. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la decisión de la concepción es un asunto que debe discutirse cuidadosamente entre el médico, la paciente y la pareja. Es necesario considerar el estado de salud de la receptora renal y controlar los factores de riesgo de cada caso en particular.¹

En el momento del trasplante el injerto desarrolla hipertrofia renal compensatoria, que resulta en hiperfiltración. Durante el embarazo, se producen cambios fisiológicos en el riñón y el sistema cardiovascular, incluyendo vasodilatación y aumento de la tasa de filtración glomerular. Este aumento de presión y/o flujo plasmático durante el embarazo, además de la hiperfiltración ya existente, puede causar pérdida progresiva de la función del injerto debido a esclerosis glomerular.²

En 2011 se han reportado más de 11.000 nacimientos después de un trasplante renal en todo el mundo.³

El embarazo en trasplantadas renales debe considerarse de alto riesgo. La tasa de natalidad después de un trasplante renal en EEUU está entre 72% y 80%.⁴

En comparación con la población general de los Estados Unidos, embarazos después de un trasplante renal se asocian con tasas más altas de cesáreas (56,9% frente a 31,9%), partos prematuros (45,6% frente a 12,5%) y bajo peso al nacer.⁵ Además se informan mayores tasas de complicaciones maternas: hipertensión y proteinuria, con un riesgo de desarrollar preeclampsia de 27% frente a 3%. La incidencia de pérdida del injerto reportada en la literatura es de un 8% a los 2 años posterior al embarazo, 7% a los 5 años y 19% a los 10 años.³

Actualmente se sugiere que el momento óptimo para buscar un embarazo después del trasplante sea luego del primer año del trasplante renal, con un intervalo de más de 1 año entre el último episodio de rechazo. Además, los niveles séricos de creatinina (SCr) deben ser inferiores a 1,5 mg/dl, la proteinuria de 24 horas debe ser negativa o casi nula (menor a 0.5 g/día), no debe haber infecciones y los dosajes de la medicación deben ser estables.⁶

En la bibliografía actual hay muy pocos estudios que describan qué efecto tiene el embarazo en la supervivencia del injerto a largo plazo.

OBJETIVOS DE ESTA REVISIÓN

El objetivo de esta revisión es evaluar el efecto del embarazo en la supervivencia del injerto renal y servir como guía para el asesoramiento preconcepcional.

Se abordarán algunos problemas no resueltos e incertidumbres respecto a la terapia inmunosupresora y la

salud reproductiva en los trasplantados renales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en las bibliotecas Pubmed, Embase y Cochrane para identificar todos los estudios sobre embarazo en receptores de trasplante renal desde Julio hasta Noviembre de 2019.

PALABRAS CLAVES

Trasplante renal, embarazo, fertilidad, lactancia.

DISCUSIÓN

La incidencia de pérdida del injerto renal más allá de los 10 años después del embarazo es limitada. Esto debe tenerse en cuenta durante en la entrevista previa a la concepción.⁷

En cuanto a los factores de riesgo de pérdida del injerto, si la función renal antes del embarazo es buena probablemente lo siga siendo luego del mismo.⁷

En un trabajo de revisión a largo plazo se observa que la incidencia de pérdida del injerto a los 2 años post embarazo es del 9,4% alcanzando un total de 38,5% a los 10 años. Estas cifras son similares a lo que se observa en las pacientes trasplantadas que no se embarazan.⁷

Todo paciente que se encuentra en lista de espera de trasplante renal debe recibir asesoramiento previo a la concepción, tanto en hombres como en mujeres. Debe repetirse en la fase de post-trasplante inmediato y en forma anual para todos los que se encuentren en edad reproductiva.⁸

Se deben informar los riesgos de los inmunosupresores durante el embarazo y lactancia, y la posibilidad de cambio de los esquemas si se deseara concebir.⁸

También se debe comunicar el hecho de que algunos receptores seguirán siendo infértiles a pesar del trasplante renal.⁹

Se describen a continuación los aspectos más relevantes del manejo del paciente trasplantado en cada período, hasta la concepción.

Fertilidad

La insuficiencia renal inhibe la función gonadal, por lo que la mayoría de hombres y mujeres con enfermedad renal terminal son infértiles.¹⁰

Durante los primeros meses después del trasplante renal, los niveles de hormonas sexuales tienden a normalizarse, la función sexual mejorara, la menstruación regresa y los espermatozoides recuperan su motilidad por lo que se re establece la fertilidad en la mayoría de los pacientes.⁶

En los estudios realizados por Guazzelli et al y Eide et al, se demostró que menos del 10% de las trasplantadas

en edad reproductiva utilizan métodos anticonceptivos reversibles de acción prolongada, y el 45% de las pacientes no recordó haber recibido consejo sobre el uso de anticonceptivos por parte de la atención médica.¹⁰⁻¹¹

Métodos anticonceptivos

Se debe informar a los pacientes sobre métodos anticonceptivos ya sean mecánicos (profiláctico) u orales con microdosis. Estos últimos no están contraindicados, pero podrían causar o agravar la hipertensión arterial, el tromboembolismo y aumentar el riesgo de infección urinaria.¹²

Embarazo y lactancia

Durante el embarazo la actividad del citocromo P450 está aumentada, lo que aumenta el metabolismo de los CNI con la consecuente disminución de los niveles plasmáticos. El volumen plasmático aumenta y los niveles de glóbulos rojos y albúmina que unen los medicamentos son más bajos, lo que lleva a una disminución en su conjunto de la concentración del fármaco en sangre.¹³

Es necesario monitorear los niveles de los CNI frecuentemente en el embarazo, sobre todo durante el primer trimestre.¹³

En cuanto a la lactancia no existe contraindicación, 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 tanto se debe alentar a las trasplantadas a realizar lactancia materna.¹⁴ Pueden usarse corticoides, azatioprina y CIN.

Medicación inmunosupresora

Las mujeres embarazadas están excluidas de los ensayos clínicos en fármacos inmunosupresores, por lo que los datos se limitan a estudios en animales. Las recomendaciones del uso de medicamentos inmunosupresores se establecen con un nivel bajo de evidencia.⁸

Los esquemas habituales incluyen Corticoides, Azatioprina y los CNI que muestran un mejor perfil de seguridad.⁸

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INMUNOSUPRESORES MAS RELEVANTES ⁸

CORTICOIDES	Osteoporosis y debilitamiento del tejido conectivo (ruptura uterina). Atraviesan la placenta y se convierten en prednisolona, pudiendo producir insuficiencia suprarrenal en el neonato.
INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA	Aumentan el riesgo de HTA y dislipemia Nefrotoxicidad y hepatotoxicidad Infecciones como virus BK.
ACIDO MICOFENOLICO	Las guías KDIGO aconsejan suspender y reemplazarlo antes de considerar el embarazo. Puede causar abortos espontáneos. En el recién nacido malformaciones: paladar hendido, micrografía, hipertelorismo, colopatías, agenesia del cuerpo calloso, malformaciones cardíacas y diafragmáticas.
AZATIOPRINA	Leucopenia y trombocitopenia.

Los Inmunosupresores absolutamente contraindicados en el embarazo son los inhibidores del mTOR (Sirolimus y Everolimus) y el Ácido Micofenólico y sus derivados, que deben ser suspendidos antes de planificar el embarazo y deben ser reemplazados por Azatioprina y CIN.⁸

Paternidad

Los derivados del Ácido Micofenólico (MM) son teratogénicos y la exposición paterna a MM en el tiempo de concepción podría teóricamente representar una amenaza para el feto. La Agencia Europea de Medicamentos recomienda que los hombres sexualmente activos con MM deben usar un método anticonceptivo de barrera y asesorar a sus parejas femeninas a utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces.⁸

Sin embargo, Jones et al. informaron un 94% de tasa de natalidad viva en hijos de trasplantados varones en tratamiento con MM en el momento de la concepción, y sólo un 3% presentaron malformaciones congénitas (similar a la población general).¹⁶

En la revisión de Morken et al se reportan tasas más frecuentes de preeclampsia en embarazos de padres trasplantados.¹⁷

Sin embargo, no se encuentran en la bibliografía datos epidemiológicos contundentes que respalden estas aseveraciones, y el efecto del Ácido Micofenólico sería predominantemente sobre la motilidad espermática.

La exposición paterna a Corticoesteroides, Ciclosporina A, Tacrolimus y Azatioprina no aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas o malformaciones congénitas.¹⁵

Fertilidad asistida

Existen reportes de casos de partos a término y sin deterioro de la función del injerto. Sin embargo, 4 de cada 5 casos se complicaron por hipertensión gestacional, preeclampsia, ruptura prematura de membranas y parto prematuro.¹⁸

Además, la fertilización asistida se asocia con embarazos múltiples, lo que aumenta aún más el riesgo de complicaciones obstétricas.¹⁸

Adopción

Los pacientes trasplantados tienen menor acceso a los servicios de adopción porque tienen mayor morbilidad y esperanza de vida más corta.¹⁹

Seguimiento nefrológico

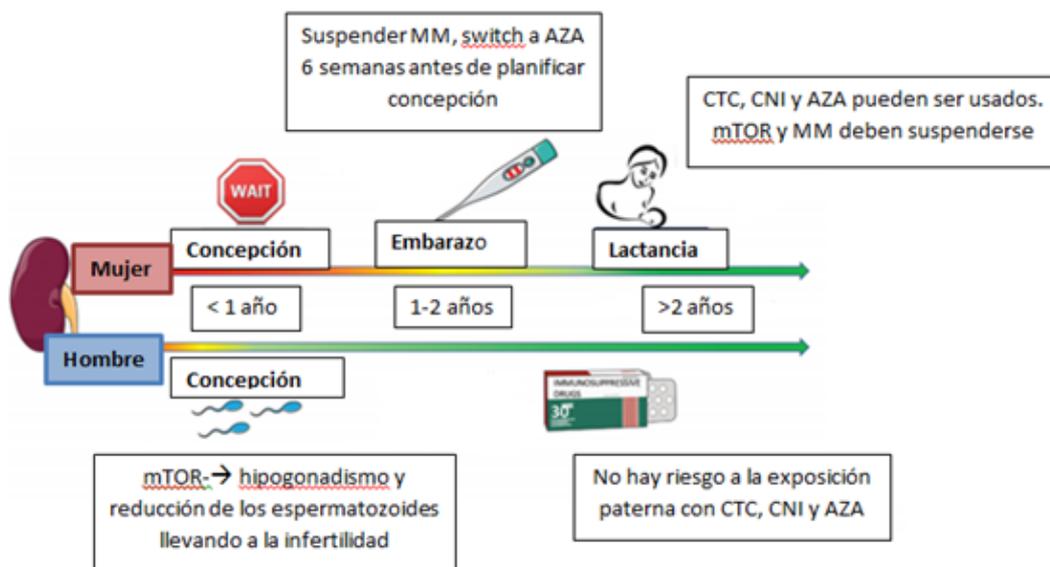
La periodicidad de las consultas con el nefrólogo se sugiere cada 2 o 4 semanas. En cada visita se evaluará el registro de presión arterial (diaria) y el mantenimiento de niveles de inmunosupresores a dosis terapéuticas, se vigilará la aparición de efectos secundarios a los mismos y se monitorearán datos de disfunción del injerto.⁶

Atención previa a la concepción⁶

- Suspender Micofenolato, inhibidores de mTOR y/o Belatacept de 1.5 a 6 meses antes
- Suspender IECA, ARA II y estatinas
- Solicitar detección de Toxoplasmosis y CMV y urocultivo
- Iniciar suplemento de Ácido Fólico 3 meses antes
- Valoración por ginecoobtetra especializado

Atención nefrológica durante el embarazo⁶

- Control frecuente de presión arterial ambulatoria
- Consulta médica cada 2 a 4 semanas (según criterio médico)
- Laboratorio con parámetros de hemograma, urea, creatina, orina completa, proteinuria en cada consulta
- Urocultivo cada 4 semanas
- Dosaje de CNI en cada consulta



CONCLUSIONES

Debido a que el trasplante renal representa una situación de riesgo para el feto y para madre, cuanto mejor sea la función renal previa al embarazo, menor es el deterioro de ésta durante el mismo y mayores las tasas de supervivencia renal y fetal.

Las complicaciones más frecuentes para la madre son la hipertensión arterial y la preeclampsia sobreimpuesta. Sin bien aproximadamente el 50 % de los recién nacidos no poseen trastornos neonatales, pueden aparecer partos prematuros, retardo del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. Las mujeres que deseen quedar embarazadas y sus parejas deben conocer los riesgos y beneficios detallados para poder programar y adoptar las medidas más convenientes e individualizadas.

Hace falta un mayor conocimiento sobre el impacto de la exposición a los mTOR y Belatacept, además del manejo de los dosajes de CNI y el impacto de la exposición paterna al MM en el feto y la embarazada.

El asesoramiento previo a la concepción es obligatorio, y se debe fomentar la toma de decisiones en forma compartida, respetando la autonomía del paciente, y manteniendo como objetivo primordial que el embarazo sea planificado.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bramham K. Pregnancy in renal transplant recipients and donors. *Semin Nephrol.* 2017;37:370–377.
2. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2011;11:2388–2404.
3. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al. Pregnancy Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2388- 2404
4. Transplant Pregnancy Registry International (TPR). 2017 Annual Report. Philadelphia, PA: Gift of Life Institute; 2018
5. Stoumpos S, McNeill SH, Gorrie M, et al. Obstetric and long-term kidney outcomes in renal transplant recipients: a 40-yr single-center study. *Clin Transplant.* 2016;30(6):673-681
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(Suppl 3): S1–S157.
7. Van Buren, Marleen C. et al. Long term graft survival and graft function following pregnancy in kidney transplant recipients a systematic review and meta-analysis. *Transplantation: October 21, 2019 - Volume Online First*
8. Chandra A, Midtvedt K, MD et al. Immunosuppression and Reproductive Health After Kidney Transplantation. *Transplantation* 2019;103: e325–e333
9. Ong S and Vineeta K. Pregnancy in a Kidney Transplant Patient *CJASN* 14: ccc–ccc, 2019
10. Guazzelli CA, Torloni MR, Sanches TF, et al. Contraceptive counseling and use among 197 female kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2008;86:669–672
11. Eide IA, Rashidi F, Lønning K, et al. Contraceptive choices and counseling in Norwegian female renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2019;51:470–474.
12. Rupley DM, Janda AM, Kapeles SR, et al. Preconception counseling, fertility, and pregnancy complications after abdominal organ transplantation: a survey and cohort study of 532 recipients. *Clin Transplant.* 2014;28:937–945
13. Hebert MF, Zheng S, Hays K, et al. Interpreting tacrolimus concentrations during pregnancy and postpartum. *Transplantation.* 2013;95:908–915
14. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation.* 2003; 75 (12): 2144-2146.

15. Vijayana, M and Pavlakis, M Pregnancy and the kidney transplant recipient. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017, 26:494–500
16. Jones A, Clary MJ, McDermott E, et al. Outcomes of pregnancies fathered by solid-organ transplant recipients exposed to mycophenolic acid products. *Prog Transplant*. 2013;23:153–157.
17. Morken NH, Diaz-Garcia C, Reisaeter AV, et al. Obstetric and neonatal outcome of pregnancies fathered by males on immunosuppression after solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2015;15:1666–1673
18. Nouri K, Bader Y, Helmy S, et al. Live birth after in vitro fertilization and single embryo transfer in a kidney transplant patient: a case report and review of the literature. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28:351–353.
19. Cabiddu G, Spotti D, Gernone G, et al. Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology: A best-practice position statement on pregnancy after kidney transplantation: Focusing on the unsolved questions. *J Nephrol* 31: 665–681, 2018