

Embarazo a término en receptora de trasplante simultáneo de riñón y páncreas

P. Gutiérrez¹, I. Martín-Mederos², L. Pérez-Tamajón³, M. Coloma², A. Alarcó⁴, A. Bravo⁴ y J. M. González-Posada³

Servicios de Urología¹, Obstetricia y Ginecología², Nefrología³ y Cirugía General⁴. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

Nefrología 2008; 28 (2) 218-221

RESUMEN

Los efectos del embarazo en receptoras de un trasplante renal han sido ampliamente descritos aunque su impacto sobre el injerto, el receptor o en el feto es aún motivo de debate. La experiencia en el trasplante simultáneo de riñón y páncreas es escasa debido al limitado número de casos publicados lo que incrementa la incertidumbre sobre la pauta a seguir en esta situación. Se describe un caso de embarazo a término en una receptora de trasplante simultáneo de riñón y páncreas de 35 años de edad a los 34 meses del implante. Tras modificaciones en el tratamiento inmunosupresor, el embarazo evoluciona favorablemente dando a luz la paciente, mediante cesárea de urgencia por sufrimiento fetal, a las semanas 38 de gestación. A los 5 meses del parto ambos injertos funcionan normalmente siendo el desarrollo del niño totalmente normal.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Insuficiencia renal crónica. Trasplante simultáneo de riñón y páncreas. Embarazo.

SUMMARY

The effects of pregnancy on kidney transplant recipients have been widely described, although its impact on the mother, the fetus and the graft is still debated. Experience in simultaneous kidney-pancreas transplantation is limited, with few reported cases, which increases uncertainty about guidelines to follow in this situation. We describe a case of successful pregnancy in a 35 year-old patient who underwent simultaneous pancreas-kidney transplantation 34 months before delivery. After modifications in immunosuppressive therapy (with tacrolimus and mycophenolate, the latter being switched to azathioprine), pregnancy evolved favourably. Delivery was by caesarean section due to fetal distress at 38 weeks of gestational age. Five months after delivery the child shows normal development while both pancreas and kidney grafts show normal function.

Key words: Diabetes mellitus. Chronic renal failure. Simultaneous kidney-pancreas transplantation. Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La posibilidad de un embarazo a término, es uno de los beneficios obtenidos en mujeres después del trasplante de un órgano sólido. La disfunción gonadal, que produce la insuficiencia renal o de otro órgano, es revertida en pocos meses tras el normal funcionamiento del injerto¹⁻³. La información existente sobre embarazo y trasplante de órganos sólidos ha sido obtenida de registros voluntarios, casos clínicos y estudios hospitalarios retrospectivos, siendo los primeros los que han permitido un mejor conocimiento sobre este tema¹⁻³. La experiencia acumulada en el trasplante renal¹⁻⁶, contrasta con el limitado número de casos publicados o reportados a los registros en el trasplante simultáneo de riñón y páncreas (TSRP)^{1-3,6,7}. Existen riesgos comunes en ambos tipos de trasplante tanto para el feto (aborto, parto prematuro o malformaciones), la madre (hipertensión arterial, preeclampsia y aumento de infecciones) y el injerto renal (rechazo agudo y deterioro de función renal)¹⁻³, siendo menos claro, en el TSRP, el efecto del embarazo sobre la función del injerto pancreático y los problemas ante la existencia de dos órganos a nivel pélvico. En el presente artículo, reportamos un embarazo a término en una receptora de TSRP, que ha mantenido una adecuada función de ambos injertos post-parto, actualizando los aspectos de interés sobre este tema.

Correspondencia: José Manuel González-Posada
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario de Canarias
Ofra, s/n
38320 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España
jmgposada@hotmail.com

Tabla I. Datos clínicos y analíticos de la paciente previamente al embarazo, en el primer, segundo y tercer trimestre del mismo y a los 3 meses post-parto

	3 meses Pre-embarazo	1 ^{er} trimestre	2 ^o trimestre	3 ^{er} trimestre	3 meses Pos-parto
Hipotensores	No	No	No	No	No
Tensión arterial sistólica	140	130	120	130	124
Tensión arterial diastólica	80	78	69	80	70
Dosis tacrolimus (mg/día)	6	6	6	5,5	5
Niveles tacrolimus (ng/ml)	5,8	6,4	8,2	9	6,8
Dosis MMF (mg/día)	1.000	0	0	0	1.000
Dosis azatioprina (mg/día)	–	75	75	75	0
Creatinina plasmática (mg/dl)	0,9	0,8	0,8	0,9	0,8
Ácido úrico (mg/dl)	6	4,8	5,6	5,5	4,9
Proteinuria 24 h (mg)	176	30	–	56	
Glucemia (mg/dl)	106	95	87	67	89
Hemoglobina glicosilada (%)	4,3	4,8	4,8	4,9	4,9

CASO CLÍNICO

Primigesta de 35 años afecta de diabetes mellitus tipo 1 e insuficiencia renal, portadora de TSRP desde 2003. El injerto pancreático fue implantado intra-peritoneal en fosa iliaca derecha con derivación entérica y el injerto renal en fosa ilíaca izquierda extra-peritoneal. Recibió inmunosupresión con Tymoglobulina, tacrolimus, micofenolato mofetil (MMF) y esteroides, suspendiéndose estos a los 6 meses. A los 26 meses del trasplante la paciente plantea la posibilidad de quedar embarazada, estando en ese momento en tratamiento con tacrolimus, MMF y estatinas, con tensiones arteriales normales sin medicación, sin proteinuria patológica y con función normal de ambos injertos. Tras informar de los riesgos del embarazo, se suspende el tratamiento con estatinas y MMF añadiéndose azatioprina. Tras quedar embarazada, la gestación es controlada en la consulta de embarazo de alto riesgo de Obstetricia y en Nefrología, cursando sin complicaciones salvo un episodio de bacteriuria asintomática. La paciente ingresa en la semana 38, iniciándose el parto de forma fisiológica. A las dos horas se produce bradicardia fetal mantenida que no se recupera, por lo que el equipo médico de guardia indica cesárea urgente por sospecha de pérdida del bienestar fetal, extrayéndose un recién nacido varón de 2.980 g, que es valorado por el equipo de Neonatología de guardia, no reportando anomalías de interés. El postoperatorio transcurre de manera favorable para la madre y el niño. Se realiza inhibición de la lactancia por tratamiento inmunosupresor materno y dada la excelente evolución se decide su alta a los 4 días. En la tabla I se muestran diversos parámetros de interés pre-embarazo, en los tres trimestres del mismo y a los 5 meses post-parto.

DISCUSIÓN

De los cientos de casos de embarazo y trasplante de órganos publicados o reportados a los diferentes registros, más del 75% son trasplantes renales, seguido del trasplante hepático o cardiaco siendo en el TSRP menos del 5%¹⁻³. Ello explica que las guías clínicas publicadas, tanto americanas como europeas⁸⁻¹⁰, hacen referencia principalmente al trasplante renal. Aunque el embarazo ha de considerarse de alto riesgo, este se considera bajo si se cumplen los criterios de la tabla II^{1,9,10}.

Un mayor riesgo de aborto, parto prematuro (< 37 semanas) y bajo peso al nacer (< 2.500 g) se ha descrito en los diferentes tipos de trasplante, con una mayor frecuencia de prematuridad y bajo peso en el TSRP y trasplante renal que en el trasplante hepático^{1,2}. Por otro lado, las receptoras de TSRP presentan con mayor frecuencia hipertensión arterial, pre-

Tabla II. Criterios a considerar en embarazo y trasplante renal

- Esperar al menos 1 año post-trasplante.
- Ausencia de rechazo del injerto durante el año previo.
- Función renal estable (creatinina < 1,5 mg/dL) (FGR adecuado está por definir).
- Proteinuria ausente o mínima (valor límite está por definir).
- Tensión arterial normal o necesidad mínima de hipotensores.
- Inmunosupresión a dosis estables.
- Considerar siempre como embarazo de alto riesgo.
- Parto por cesárea indicado sólo por razones obstétricas.

FGR = filtrado glomerular renal. Modificado de referencias 9 y 10.

Tabla III. Resultados y complicaciones del embarazo en diferentes tipos de trasplantes

	Trasplante renal	Trasplante hepático	Trasplante simultáneo riñón y páncreas
Aborto espontáneo	12-24%	19%	14%
Aborto terapéutico	1-8%	6%	5%
Prematuro (< 37 semanas)	53%	36%	78%
Bajo peso al nacer (< 2.500 g)	46-50%	34%	63%
Cesárea	46-55%	46%	55%
Hipertensión arterial	58-72%	35%	75%
Diabetes	3-12%	5%	2%
Infección	22-34%	27%	55%
Preeclampsia	29-31%	23%	34%
Rechazo agudo	2-4%	8%	6%
Pérdida injerto a 2 años	4-13%	7%	16%

Datos tomados de Armenti y cols.².

clampsia e infecciones con una incidencia similar de rechazo agudo² (tabla III). En nuestro caso la paciente evolucionó sin ninguna complicación salvo la bacteriuria asintomática ya comentada. El embarazo fue a término y con peso normal al nacer lo cual ha de achacarse a la función renal normal y ausencia de hipertensión y proteinuria patológica antes y durante el embarazo. En este sentido, un estudio reciente muestra que la función renal alterada (creatinina plasmática > 1,69 mg/dl) y el uso de hipotensores pre-embarazo son factores de riesgo independiente de prematuridad, siendo esta debida a cesárea electiva, indicada por hipertensión, preeclampsia o deterioro de la función renal, en la mayoría de los casos³.

El equilibrio entre riesgo de rechazo agudo y efecto teratogénico de los fármacos sobre el feto es otro aspecto importante a considerar. Se ha sugerido que el embarazo produce un estado de inmunosupresión pero la evidencia actual indica que el útero es un «lugar inmunoprivilegiado», mientras la madre mantiene un sistema inmunológico competente^{1,9,10}. Por lo tanto una inmunosupresión inadecuada puede conducir a un rechazo agudo del injerto¹. Aunque en la actualidad existe un amplio número de fármacos inmunosupresores, el régimen adecuado en cuanto a asociaciones y dosis está por definir^{1,2,11}. La FDA clasifica los fármacos en cinco categorías según el riesgo teratogénico (en estudios en animales y/o en humanos) que puede resumirse de la siguiente forma: A = posibilidad remota; B = no riesgo evidente en humanos; C = no puede descartarse riesgo en humanos (valorar riesgo/beneficio); D = riesgo evidente en humanos (su beneficio puede hacerlo aceptable); y X = totalmente contraindicado¹. La mayoría de los inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y MMF) han sido clasificados clásicamente en el grupo C, mientras que la azatioprina corresponde al grupo D^{1,2}. Sin embargo, recientemente (octubre de 2007), la FDA ha modificado la clasificación del MMF de categoría C a D¹². En nuestro caso la paciente estaba libre de esteroides y se decidió mantener tacrolimus en rango terapéutico, cambiando el MMF por azatioprina. Esta modificación se hizo, en aquel momento, siguiendo las guías europeas que contraindican el

MMF y recomiendan la azatioprina¹⁰, quizá debido a una experiencia más amplia con azatioprina. Por otra parte, un estudio reciente observa una mayor incidencia de anomalías estructurales en el niño en trasplantadas en tratamiento con MMF frente a otras terapias¹². Este hecho, junto al cambio de categoría por la FDA hace mantener ciertas reservas, con respecto al uso de MMF, en pacientes trasplantadas que desean quedarse embarazadas, como se ha sugerido por otros autores^{1,9}.

En conclusión, aunque la experiencia en embarazo y trasplante simultáneo de riñón y páncreas es limitada, creemos que si se cumplen los requisitos conocidos en el trasplante renal y se mantiene una inmunosupresión similar a los meses previos evitando, si es posible, aquellos fármacos con los que existe una menor experiencia, los riesgos para la receptora, los órganos y el niño aunque existentes pueden ser asumibles.

BIBLIOGRAFÍA

- McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs. Effects on mother and child. *N Engl J Med* 2006; 354: 1281-93.
- Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ y cols. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcome of pregnancy after transplantation. En: Cecka JM, Terasaki PI, eds. *Clinical Transplant* 2004. Los Angeles: UCLA Immunogenetics Center, 2004: 103-19.
- Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge C. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant Pregnancy Registry. *Transplantation* 2007; 83: 1301-1307.
- Yassae F, Moshiri F. Pregnancy outcome in kidney transplantation patients. *Urol J* 2007; 4: 14-7.
- Oliveira LG, Sass N, Sato JL, Ozaki KS, Medina Pestana JO. Pregnancy after renal transplantation. A five years single center experience. *Clin Transplant* 2007; 21: 301-4.
- Jain AB, Shapiro R, Scantlebury VP, Potdar S, Jordan ML, Florh J, Marcos A, Fung JJ. Pregnancy after kidney and kidney-pancreas transplantation under tacrolimus: a single center's experience. *Transplantation* 2004; 77: 897-902.
- Zivný J, Adamec M, Parížek T, Hájek Z, Cindr J, Saudek J, Vitko S. Pregnancy and labor after combined pancreas-kidney transplantation in Czech Republic. *Ceska Gynekol* 2005; 70: 362-6.

8. Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 235-52.
9. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT y cols. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1592-9.
10. EBPG Expert Group in Renal transplantation. European best practice guide-lines for renal transplantation. Section IV.10. Long-term management of the transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: Supl. 4: 50-5.
11. Armenti VT, Moritz MJ, Cardonock EH, Davison JM. Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health. *Drugs* 2002; 62: 2361-75.
12. www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/safety07.htm
13. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Morits MJ, Armenti VT. Pregnancy in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006; 82: 1698-1702.