

11230



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

3 lej

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA Y METABOLISMO
MINERAL

EFFECTO DEL EMBARAZO SOBRE LA FUNCION Y
SOBREVIDA DEL INJERTO A LARGO PLAZO EN
RECEPTORAS DE TRASPLANTE RENAL

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

N E F R O L O G I A

P R E S E N T A D A P O R :

DRA. ROSA ELIANA DINA JIMENEZ

TUTOR: DR. RICARDO CORREA-ROTTER.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1998

268546



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradezco a **Dios** por ser tan generoso conmigo....

...me dio la vida... a través de **Miguel y Eliana**, padres incomparables y dignos de imitar...
a **Miguelito y Ricardo**, hermanos de sangre....**Josefina y Somalia**, hermanas de vida. Por
sembrar en mi el fruto de la vida y darme a **Eliana Inés** en un momento en que pensé que
no podría...eres mi principal estímulo para seguir adelante...

...Por darme a **Ascanio**, excelente compañero , gracias por tu contribución en éste trabajo y
en todo.

A dos grandes pilares de mi vida.... **Tía María y Tía Bien**.

A los **Mexicanos** y en especial al **Dr. Ricardo Correa**, por darme la gran oportunidad de
mi vida. A **Alfredo Chew-Wong** por enseñarme tantas cosas, por tenerme tanta paciencia y
por echarle tantas ganas. A la **Jefa Alberú, Dr. Gamba y al Dr. Cueto** por la supervisión
prestada, por la enseñanza y el tiempo dedicado a nosotros. A **Xochitl, Humberto,**
Eduardo, Gerardo y Liliana por el apoyo y el cariño. A el personal paramédico, claro,
incluyendo las **dos Josefinas**.

A mis **pacientes**, por permitirme aprender de ellos.

A mi familia en México: **Antonio Aguilar y familia, Eneida López y familia, Flia**
Rangel Sánchez y a Marisela y Gloria.

A mis **compatriotas**, en especial a **Pia, Juan, Anita y Julián**, por darnos refugio.

...Si alguna vez percibieras la **grandeza del infinito universo, cualquier otra grandeza**
resultará pequeña....

Gracias.... los llevo en mi corazón.

INDICE

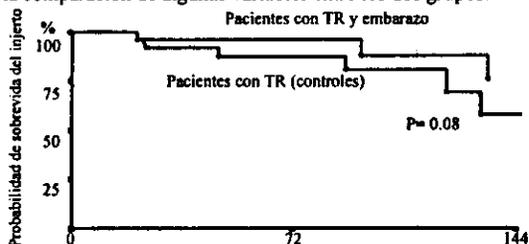
Resumen.....	2
Introducción.....	3
Cambios renales y del tracto urinario durante el embarazo.....	3
Cambios Morfológicos.....	3
Cambios Funcionales.....	4
Hemodinámicos.....	4
Función tubular.....	5
Homeostasis de volumen y sodio.....	7
Sistema renina angiotensina aldosterona.....	8
Péptido natriurético atrial.....	8
Factores físicos.....	9
Presión Arterial.....	9
Consecuencias Clínicas.....	9
Efecto del Embarazo en Injertos Renales.....	10
Rechazo.....	11
Terapia inmunosupresora.....	12
Hipertensión arterial y preeclamsia.....	12
Recomendaciones preconcepción.....	13
Manejo obstétrico y del recién nacido.....	14
Justificación.....	15
Material y Métodos.....	16
Hipótesis y objetivos.....	17
Variables.....	18
Criterios de inclusión y exclusión.....	19
Análisis Estadístico.....	20
Recursos.....	20
Resultados.....	21
Discusión.....	28
Conclusiones.....	32
Anexo.....	33
Bibliografía.....	34

RESUMEN

Después del trasplante renal (TR), las pacientes que presentaban insuficiencia renal crónica termina (IRCT) recuperan su función reproductiva. En virtud de la controversia existente en cuanto al efecto del embarazo sobre la función del injerto en mujeres con trasplante renal, decidimos realizar este estudio.

PACIENTES Y METODOS: Estudio retrospectivo y observacional de casos y controles. Se revisaron los expedientes clínicos de todas las pacientes receptoras de trasplante renal (RTR) e identificamos las que tenían por lo menos un embarazo. De la cohorte de RTR en edad fértil elegimos al azar *p* cruzadas por histocompatibilidad un control por cada injerto de RTR con embarazo. Se recabaron las siguientes variables: edad al momento del TR, causa de la IRCT, tipo de donador, histocompatibilidad, historia de rechazo agudo (RA) y crónico (RC) corroborados por biopsia. Las variables de seguimiento registradas fueron: hipertensión arterial (HAS), esquema de inmunosupresión, creatinina sérica (CrS) y episodios de RA y se recolectaron en las consultas de 1 a 3 meses antes del embarazo, 1, 3 y 6 meses durante el embarazo, en el puerperio y en la última consulta (UC). Forma de resolución del embarazo, complicaciones maternas, viabilidad, edad gestacional y peso del producto. El análisis estadístico se efectuó con la prueba de Friedman de muestras repetidas, chi cuadrada, *t* no pareada y análisis de Kaplan-Meier con prueba de Lok-Rang. Se consideró significativa una *p* < 0.05. **RESULTADOS:** De 1967 a 1996 se realizaron un total de 433 trasplantes renales, de los cuales 173 (40%) fueron efectuados en mujeres. De estos, 133 fueron en mujeres de edad fértil. Encontramos 28 RTR con 34 embarazos pero para fines de estudio incluimos 26 RTR con 27 injertos y 31 embarazos. En la tabla se muestra la comparación de algunas variables entre los dos grupos.

	Casos	Control	<i>p</i>
n injerto	27	27	
Edad años	22±4.45	25±4.5	0.008
T de seg	108.4±66	96.4±57	0.471
HAS	29.6%	59%	0.028
RA	11%	25%	0.161
RC	19%	44%	0.006
CrS	1.67±1.32	2.2±1.7	0.198



La etiología de la IRCT fue: desconocida en 17 pacientes (55%), glomerulonefritis membranoproliferativa en 8 (26%) y lupus en 3 (6.4%). El 97% de los injertos provino de donador vivo relacionado y el 3% de cadáver; el 49% compartía un haplotipo con su donador, el 38% compartía dos haplotipos, el 3% no compartía haplotipos y en un 10% de las pacientes se desconoce. El tiempo entre fecha del trasplante y la fecha del embarazo fue de 52 meses (rango 4-209). Al momento del embarazo, todas las pacientes estaban recibiendo doble esquema inmunosupresor a base de azatioprina 2mg/Kg y prednisona 0.25mg/Kg. Al comparar la cifra de presión arterial media pregestacional con la registrada durante el seguimiento, no se observó diferencia significativa. Al comparar la CrS pregestacional con la CrS al seguimiento sólo encontramos diferencias significativas con la CrS al 3 y 6 meses (*p*<0.05). Ninguna paciente presentó episodio alguno de rechazo agudo durante el embarazo ni en la etapa del puerperio. El 30% de los embarazos terminó en aborto y en el 70% los productos fueron viables, de los cuales el 83% se resolvieron por cesárea. Todos los productos nacieron vivos con un peso de 2642 ± 526.02 grs. La edad gestacional fue de 37.42 ± 2.73 semanas. Las complicaciones maternas que se presentaron fueron: preeclampsia en 7 pacientes (27%), 2 presentaron ruptura prematura de membranas (7%) y una paciente falleció en el puerperio con injerto funcionante debido a insuficiencia hepática aguda. EL tiempo entre fecha del TR y última consulta fue de 91.3 meses (rango 10.2-290). Con los datos de la última consulta, se registran 20 pacientes (76%) con injerto funcionante (CrS < 5mg/dl.), 3 (11.5%) perdidas, 2 (7.6%) en diálisis y una finada (3%).

CONCLUSIONES: No se observó deterioro de la función del injerto durante el embarazo ni en el puerperio; en el 3er y 6º mes del embarazo hubo una disminución significativa de los niveles de CrS. En el embarazo, como en el puerperio, no se evidenció episodio algún de rechazo agudo en nuestras pacientes. Con respecto a la presión arterial media, en promedio no se presentó un incremento significativo durante seguimiento. El porcentaje de productos viables, la discreta disminución en la edad gestacional, el bajo peso del producto al nacer y las complicaciones maternas durante el embarazo no difieren de lo reportado por otros estudios en pacientes trasplantadas.

INTRODUCCION

Después del trasplante renal, las pacientes con insuficiencia renal crónica terminal recuperan rápidamente su función reproductiva. Una de cada 50 pacientes en edad fértil se embarazaran después del trasplante¹.

En 1958 se registró el primer embarazo exitoso en una paciente que recibió un trasplante de riñón de una gemela idéntica². En 1966 se informó el primer embarazo en una paciente trasplantada de donador vivo relacionado y en 1970 de un donador cadáver^{3,4}. Desde esta fecha, mas de 2000 embarazos han sido informados en pacientes con trasplante renal^{5,6}.

Debido a que la mayoría de las pacientes que estan en programa de trasplante renal se encuentran en edad reproductiva y a que existen controversias en cuanto al efecto del embarazo a corto y largo plazo sobre la función del injerto, decidimos realizar éste estudio.

CAMBIOS RENALES Y DEL TRACTO URINARIO DURANTE EL EMBARAZO

Cambios morfológicos:

El tamaño y peso de los riñones aumentan durante el embarazo , principalmente por aumento del volumen intersticial y vascular. Mediante urografía excretora se ha estimado un aumento de aproximadamente 1cm de longitud^{7,8}. Sin embargo el cambio morfológico más importante ocurre en el sistema colector, donde la dilatación de los cálices, pelvis y ureteros se observa desde el primer trimestre de embarazo y puede persistir 3 a 4 meses postparto⁹. La causa de la dilatación es controversial y se ha atribuido a cambios

hormonales y mecánicos. Por ejemplo, el aumento de la progesterona tiene un efecto relajante directo en el músculo liso del uréter ¹⁰.

Cambios funcionales

Hemodinámicos:

Durante la gestación, tanto la filtración glomerular (FG) como el flujo plasmático renal efectivo (FPR) aumentan un 30-50%. El aumento de la FG se inicia desde el retraso menstrual, alcanza su pico en el segundo trimestre y se mantiene así hasta llegar a término; algunos autores describen una disminución de la FG durante las últimas semanas de embarazo ^{11,12,13}.

Los factores condicionantes de este aumento de la hemodinámica renal durante el embarazo no están claros, pero existen algunas hipótesis. Es de interés la información derivada de estudios en animales, en los cuales por medio de micropunción se ha demostrado que la vasodilatación gestacional envuelve una reducción del tono de las arteriolas pre y postglomerular, así que la presión intraglomerular se mantiene constante ¹⁴.

Esta vasodilatación se ha implicado a el aumento de la producción de prostagandinas vasodilatadores, en especial prostaciclina. Sin embargo, existen estudios en los cuales se administran inhibidores de la cicloxigenasa a ratas embarazadas encontrándose los mismos cambios hemodinámicos que en las ratas que no se le administró ¹⁵. Por lo anterior otros autores están vinculando a la prolactina como responsable de los cambios hemodinámicos renales producidos por el embarazo ¹⁶. Además, el aumento del flujo renal también está condicionado a un aumento del 30-40% del gasto cardíaco. A pesar de la vasodilatación renal condicionada por el embarazo, la respuesta renal a la hemorragia o a la expansión de

volumen es similar a la de las mujeres no embarazadas y la retroalimentación tubuloglomerular se conserva intacta ¹⁷.

Los cambios de la hemodinámica renal durante el embarazo tienen importancia clínica adicional. Debido a que la FG aumenta sin alteración en la producción de creatinina y nitrógeno uréico, los niveles séricos de ambos productos disminuyen con relación a las mujeres no embarazadas. Por esto, los valores considerados normales en mujeres no embarazadas pueden reflejar una alteración sustancial de la función renal durante el embarazo. Una concentración de creatinina mayor de 0.8 mg/dl y de nitrógeno uréico mayor a 13mg/dl necesitan evaluación minuciosa.

El aumento de la FG y del FPR explican el incremento de la excreción de proteínas, aminoácidos y vitaminas liposolubles. Por ejemplo, durante el embarazo se considera normal una proteinuria de 300-500 mg/día, mas del doble de lo aceptado en pacientes no grávidas. Por esto, un aumento de la proteinuria en una paciente con enfermedad renal previa al embarazo no implica necesariamente deterioro de la función renal. Además, durante el embarazo existe un incremento de la carga filtrada de aminoácidos con una disminución de la reabsorción de los mismos, resultando en una excreción normal de aminoácidos de hasta 2gr/día ¹⁶.

Función tubular:

Manejo del agua: Durante el embarazo el manejo tubular del agua esta conservado, así como las capacidades máximas de dilución y concentración . Sin embargo, las pacientes presentan normalmente una disminución de 5meq en el sodio sérico y de 10 mOsm/Kg/H₂O en la osmolalidad sérica. Esto es debido probablemente a que durante el embarazo las

pacientes tienen un umbral osmótico menor para desencadenar la secreción de vasopresina (ADH).

En mujeres no embarazadas el umbral es de 285 mOsm/Kg/H₂O, mientras que durante el embarazo disminuye a 276 mOsm/Kg/H₂O. Además, las embarazadas tienen un umbral para desencadenar el reflejo de la sed de 280 mOsm/Kg/H₂O, que es menor que el 290 mOsm/Kg/H₂O encontrado en mujeres no embarazadas ^{18,19}.

Glucosa: Existen cambios importantes en cuanto al manejo renal de la glucosa durante el embarazo debido a un incremento en la FG y una disminución de la reabsorción de la misma. Mujeres no embarazadas excretan alrededor de 100mg/d, valor que aumenta desde 1gr/d hasta 10gr/d durante el embarazo, recuperando el estado no glucosúrico en el postparto inmediato. Debido a que la glucosuria es intermitente y la correlación entre glucosuria y glucosa sérica es inconsistente, las mediciones de glucosurias no tiene utilidad en diabéticas embarazadas. El aumento de la excreción de glucosa durante el embarazo favorece la infección de vías urinarias en éstas pacientes ¹⁷.

Acido úrico: Los niveles séricos de uratos disminuyen al inicio del embarazo con valores promedios de 2.5-4.0mg/dl comparado con un valor de 4-6mg/dl en mujeres no embarazadas. Esta disminución es secundaria al aumento de la FG y a la disminución de la reabsorción tubular. La medición de los niveles de ácido úrico son útiles durante el tercer trimestre del embarazo en las pacientes con hipertensión de etiología desconocida. Niveles elevados apoyan el diagnóstico de preeclampsia pura o sobreagregada mientras que valores normales son compatibles con otras causas de hipertensión ^{17,20}.

Excreción de ácido: El embarazo normal se acompaña de alcalosis respiratoria y acidosis metabólica. Lo primero es debido a un aumento en la ventilación alveolar. Lo último es

probablemente por un incremento del aporte de la carga de hidrogeniones por el feto y una alteración de umbral renal para la reabsorción de bicarbonato. Por esto, el embarazo normal cursa con los siguientes valores promedios: PaCO₂ 31 mmHg , pH de 7.44 y un bicarbonato hasta de 18mEq/L ²¹.

HOMEOSTASIS DE VOLUMEN Y SODIO

El volumen de fluido extracelular aumenta aproximadamente de 6 a 7 litros durante el embarazo normal. El volumen plasmático aumenta aproximadamente 40%. Estos cambios en el volumen plasmático y el volumen de líquido extracelular se asocian a una retención de sodio, que al final del embarazo llega a ser de 900 mmol ²²⁻²⁴ .

Este fenómeno de retención de sodio es compleja y está sólo parcialmente estudiado. Existe evidencia de una mayor preferencia de ingesta de sal durante el embarazo²⁵. El sodio filtrado aumenta en la sexta semana gestación, pero no existe pérdida de sodio por la orina. La fracción excretada de sodio se reduce discretamente a la semana once, lo que refleja un aumento de la reabsorción tubular. Además, existe considerable estimulación de la aldosterona, que podría condicionar una reabsorción tubular distal incrementada. A pesar de los finos balances entre los factores que promueven la excreción de sodio y los que favorecen la retención del mismo, el efecto neto es la acumulación. Algunos grupos han determinado que la natriuresis posterior a la administración de solución salina es similar en mujeres embarazadas y no embarazadas. Weinberger y colaboradores encontraron que las embarazos presentan mayor natriuresis en estas condiciones ²⁶.

Tradicionalmente se ha aceptado que los cambios de volumen son secundarios a la retención de sodio descritos arriba. Baylis y Munger demostraron que ratas mantenidas con

cero ingesta de sodio, también presentaban incremento del volumen plasmático bajo el efecto de prolactina ²⁷.

Sistema renina angiotensina aldosterona

Estudios realizados en monos por Elegant demuestran que la resistencia vascular sistémica disminuye tempranamente en el embarazo con estimulación del sistema renina-angiotensina- aldosterona , seguido posteriormente de un aumento del volumen sanguíneo ^{28,29}. Ehrlich administró RO-18307 (fármaco que disminuye la secreción de aldosterona) a tres embarazadas en el tercer trimestre, observando una pérdida de sodio urinario entre 142-400 mmol. Por esto se cree que la aldosterona juega un papel importante en la retención de sodio durante el embarazo ³⁰.

Péptido natriurético atrial

Una de las observaciones más sorprendentes durante el embarazo, es que a pesar del gran incremento del volumen plasmático, no existe incremento en las concentraciones de péptido natriurético atrial . Estas observaciones están en duda debido a que la diferencia observada puede ser por utilizar ensayos poco sensibles, ensayo en plasma no extraído o diferentes posiciones de las pacientes a la hora de la toma de la muestra. Un hallazgo importante es la presencia de cambios en las concentraciones de péptido natriurético atrial con la modificación de sal en la dieta y sin producirse modificación de la presión intraauricular. Esto sugiere que durante un embarazo normal, el PNA actúa como una hormona regulada por sodio mas que por estiramiento atrial ³¹ .

Prostaglandinas vasodilatadoras (PGE,PGI2) aumentan tanto en suero como en orina durante el embarazo, lo que puede aumentar la excreción de sodio por el efecto de las mismas en la FG , FPR y el manejo tubular de solutos ²³. Interacciones complejas entre las

cero ingesta de sodio, también presentaban incremento del volumen plasmático bajo el efecto de prolactina ²⁷.

Sistema renina angiotensina aldosterona

Estudios realizados en monos por Elegant demuestran que la resistencia vascular sistémica disminuye tempranamente en el embarazo con estimulación del sistema renina-angiotensina- aldosterona , seguido posteriormente de un aumento del volumen sanguíneo ^{28,29}. Ehrlich administró RO-18307 (fármaco que disminuye la secreción de aldosterona) a tres embarazadas en el tercer trimestre, observando una pérdida de sodio urinario entre 142-400 mmol. Por esto se cree que la aldosterona juega un papel importante en la retención de sodio durante el embarazo ³⁰.

Péptido natriurético atrial

Una de las observaciones más sorprendentes durante el embarazo, es que a pesar del gran incremento del volumen plasmático, no existe incremento en las concentraciones de péptido natriurético atrial . Estas observaciones están en duda debido a que la diferencia observada puede ser por utilizar ensayos poco sensibles, ensayo en plasma no extraído o diferentes posiciones de las pacientes a la hora de la toma de la muestra. Un hallazgo importante es la presencia de cambios en las concentraciones de péptido natriurético atrial con la modificación de sal en la dieta y sin producirse modificación de la presión intraauricular. Esto sugiere que durante un embarazo normal, el PNA actúa como una hormona regulada por sodio mas que por estiramiento atrial ³¹ .

Prostaglandinas vasodilatadoras (PGE,PGI2) aumentan tanto en suero como en orina durante el embarazo, lo que puede aumentar la excreción de sodio por el efecto de las mismas en la FG , FPR y el manejo tubular de solutos ²³. Interacciones complejas entre las

cero ingesta de sodio, también presentaban incremento del volumen plasmático bajo el efecto de prolactina ²⁷.

Sistema renina angiotensina aldosterona

Estudios realizados en monos por Elegant demuestran que la resistencia vascular sistémica disminuye tempranamente en el embarazo con estimulación del sistema renina-angiotensina- aldosterona , seguido posteriormente de un aumento del volumen sanguíneo ^{28,29}. Ehrlich administró RO-18307 (fármaco que disminuye la secreción de aldosterona) a tres embarazadas en el tercer trimestre, observando una pérdida de sodio urinario entre 142-400 mmol. Por esto se cree que la aldosterona juega un papel importante en la retención de sodio durante el embarazo ³⁰.

Péptido natriurético atrial

Una de las observaciones más sorprendentes durante el embarazo, es que a pesar del gran incremento del volumen plasmático, no existe incremento en las concentraciones de péptido natriurético atrial . Estas observaciones están en duda debido a que la diferencia observada puede ser por utilizar ensayos poco sensibles, ensayo en plasma no extraído o diferentes posiciones de las pacientes a la hora de la toma de la muestra. Un hallazgo importante es la presencia de cambios en las concentraciones de péptido natriurético atrial con la modificación de sal en la dieta y sin producirse modificación de la presión intraauricular. Esto sugiere que durante un embarazo normal, el PNA actúa como una hormona regulada por sodio mas que por estiramiento atrial ³¹ .

Prostaglandinas vasodilatadoras (PGE,PGI2) aumentan tanto en suero como en orina durante el embarazo, lo que puede aumentar la excreción de sodio por el efecto de las mismas en la FG , FPR y el manejo tubular de solutos ²³. Interacciones complejas entre las

prostanglandinas y el sistema renina-angiotensina, bradiquininas y catecolaminas puede tener efectos importantes en el manejo renal del sodio³².

Factores físicos

Una disminución de la resistencia vascular renal y un incremento del flujo plasmático renal durante el embarazo son factores que pueden aumentar la natriuresis. En la mayoría de los estudios, el flujo plasmático renal aumenta más que la FG, así que la fracción de filtración disminuye. Esto produce una disminución de la presión oncótica postglomerular, lo que disminuye la reabsorción del filtrado del túbulo proximal. La postura de pie disminuye la natriuresis en mujeres normales y éste efecto antinatriurético se exagera durante el embarazo.

PRESION ARTERIAL

Los cambios en la presión arterial durante el embarazo están relacionados a una disminución de las resistencias vasculares periféricas. Una reducción discreta en la presión sistólica de 10-15 mmHg se acompaña de una disminución significativa en la presión diastólica de 20-25 mmHg, que resulta en una presión de pulso amplia durante el embarazo. Estos cambios son máximos hacia la mitad del embarazo y retornan a valores normales hacia el final del embarazo³².

CONSECUENCIAS CLINICAS

- 1- El ultrasonido renal demuestra aumento de tamaño de los riñones y dilatación de la pelvis renal, particularmente el derecho.
- 2- Las infecciones del tracto urinario son mas frecuente durante el embarazo.

prostaglandinas y el sistema renina-angiotensina, bradiquininas y catecolaminas puede tener efectos importantes en el manejo renal del sodio³².

Factores físicos

Una disminución de la resistencia vascular renal y un incremento del flujo plasmático renal durante el embarazo son factores que pueden aumentar la natriuresis. En la mayoría de los estudios, el flujo plasmático renal aumenta más que la FG, así que la fracción de filtración disminuye. Esto produce una disminución de la presión oncótica postglomerular, lo que disminuye la reabsorción del filtrado del túbulo proximal. La postura de pie disminuye la natriuresis en mujeres normales y éste efecto antinatriurético se exagera durante el embarazo.

PRESION ARTERIAL

Los cambios en la presión arterial durante el embarazo están relacionados a una disminución de las resistencias vasculares periféricas. Una reducción discreta en la presión sistólica de 10-15 mmHg se acompaña de una disminución significativa en la presión diastólica de 20-25 mmHg, que resulta en una presión de pulso amplia durante el embarazo. Estos cambios son máximos hacia la mitad del embarazo y retornan a valores normales hacia el final del embarazo³².

CONSECUENCIAS CLINICAS

- 1- El ultrasonido renal demuestra aumento de tamaño de los riñones y dilatación de la pelvis renal, particularmente el derecho.
- 2- Las infecciones del tracto urinario son mas frecuente durante el embarazo.

prostaglandinas y el sistema renina-angiotensina, bradiquininas y catecolaminas puede tener efectos importantes en el manejo renal del sodio³².

Factores físicos

Una disminución de la resistencia vascular renal y un incremento del flujo plasmático renal durante el embarazo son factores que pueden aumentar la natriuresis. En la mayoría de los estudios, el flujo plasmático renal aumenta más que la FG, así que la fracción de filtración disminuye. Esto produce una disminución de la presión oncótica postglomerular, lo que disminuye la reabsorción del filtrado del túbulo proximal. La postura de pie disminuye la natriuresis en mujeres normales y éste efecto antinatriurético se exagera durante el embarazo.

PRESION ARTERIAL

Los cambios en la presión arterial durante el embarazo están relacionados a una disminución de las resistencias vasculares periféricas. Una reducción discreta en la presión sistólica de 10-15 mmHg se acompaña de una disminución significativa en la presión diastólica de 20-25 mmHg, que resulta en una presión de pulso amplia durante el embarazo. Estos cambios son máximos hacia la mitad del embarazo y retornan a valores normales hacia el final del embarazo³².

CONSECUENCIAS CLINICAS

- 1- El ultrasonido renal demuestra aumento de tamaño de los riñones y dilatación de la pelvis renal, particularmente el derecho.
- 2- Las infecciones del tracto urinario son mas frecuente durante el embarazo.

- 3- La creatinina sérica disminuye por el aumento de la FG. Valores normales pueden ser anormales en mujeres embarazadas.
- 4- Es normal la presencia de proteinuria de hasta 300mg.
- 5- Los valores séricos de sodio, potasio y bicarbonato están ligeramente disminuidos con relación a la población no embarazada debido a la dilución.
- 6- El hematócrito y la albúmina sérica disminuyen por la expansión plasmática.
- 7- Los niveles de ácido úrico disminuyen con respecto a valores en no embarazadas debido a dilución y al aumento del aclaramiento renal.
- 8- La glucosuria es frecuente.

EFFECTO DEL EMBARAZO EN INJERTOS RENALES

En estudios retrospectivos en pacientes con trasplante renal se ha encontrado que durante el embarazo se presenta un aumento de la filtración glomerular en forma similar a lo observado en mujeres normales embarazadas. Estos cambios aparecen, a pesar que el trasplante es ectópico, denervado e independiente de la edad y sexo del donador ³³. El aumento de la FG se observa hacia al final del primer trimestre. En el tercer trimestre se observa una disminución de la filtración glomerular, similar a lo observado en la población general de mujeres embarazadas sin trasplante renal, sin embargo, un 15% de las pacientes trasplantadas permanecerán con ésta disminución después del parto ³⁴.

La proteinuria aparece en 40% de las pacientes y desaparece en el puerperio. Si la proteinuria no está acompañada de hipertensión su presencia no es significativa ³³.

Después del trasplante, el injerto está sometido a hiperfiltración, con aumento de la presión intracapilar, que puede causar pérdida progresiva de la función por

- 3- La creatinina sérica disminuye por el aumento de la FG. Valores normales pueden ser anormales en mujeres embarazadas.
- 4- Es normal la presencia de proteinuria de hasta 300mg.
- 5- Los valores séricos de sodio, potasio y bicarbonato están ligeramente disminuidos con relación a la población no embarazada debido a la dilución.
- 6- El hematócrito y la albúmina sérica disminuyen por la expansión plasmática.
- 7- Los niveles de ácido úrico disminuyen con respecto a valores en no embarazadas debido a dilución y al aumento del aclaramiento renal.
- 8- La glucosuria es frecuente.

EFFECTO DEL EMBARAZO EN INJERTOS RENALES

En estudios retrospectivos en pacientes con trasplante renal se ha encontrado que durante el embarazo se presenta un aumento de la filtración glomerular en forma similar a lo observado en mujeres normales embarazadas. Estos cambios aparecen, a pesar que el trasplante es ectópico, denervado e independiente de la edad y sexo del donador ³³. El aumento de la FG se observa hacia al final del primer trimestre. En el tercer trimestre se observa una disminución de la filtración glomerular, similar a lo observado en la población general de mujeres embarazadas sin trasplante renal, sin embargo, un 15% de las pacientes trasplantadas permanecerán con ésta disminución después del parto ³⁴.

La proteinuria aparece en 40% de las pacientes y desaparece en el puerperio. Si la proteinuria no está acompañada de hipertensión su presencia no es significativa ³³.

Después del trasplante, el injerto está sometido a hiperfiltración, con aumento de la presión intracapilar, que puede causar pérdida progresiva de la función por

glomeruloesclerosis. Teóricamente la adición de la hiperfiltración del embarazo, puede ser aún mas deletérea para el injerto. En una revisión de la literatura se estima que 11% de las mujeres con trasplante y embarazo tendrán más deterioro de la función del injerto después del embarazo, pero es difícil precisar si estos problemas son relacionados al tiempo o al embarazo ³⁵.

Si la función renal es normal a los 2 años postrasplante, la sobrevivida a 5 años es del 80%.

Rechazo

La incidencia de rechazo agudo durante el embarazo no difiere de la existente en la población general de pacientes trasplantadas no embarazadas, alrededor del 9% posterior al primer trimestre. Esto no es lo esperado debido al estado de privilegio inmunológico del embarazo. Los rechazos postparto pueden ser debidos al retorno al estado inmunológico normal, pero no existe ningún factor predecible para saber que paciente desarrollará un episodio de rechazo agudo ³⁶.

El rechazo agudo es difícil de diagnosticar durante el embarazo y con cualquier dato (fiebre, oliguria, deterioro de la función renal, aumento de tamaño o dolor en área del injerto) la posibilidad debe sospecharse. El ultrasonido renal puede ser útil pero sin una biopsia renal el rechazo puede ser indistinguible de una pielonefritis aguda, recurrencia de glomerulopatía de base, preeclampsia severa o incluso toxicidad por ciclosporina A. La biopsia renal está indicada antes de iniciar cualquier terapia antirechazo .

El rechazo crónico es un problema en todas las pacientes, ya que tiene un curso subclínico progresivo. Sin embargo, no se sabe si el embarazo modifica el curso del

rechazo crónico. Algunos han hipotetizado una contribución no inmunológica al rechazo crónico por la hiperfiltración en las nefronas remanentes, condicionada por el embarazo ³⁷.

Terapia inmunosupresora

Usualmente la terapia inmunosupresora se mantiene a las mismas dosis de mantenimiento que las utilizadas antes del embarazo. Cuando el recuento de leucocitos maternos está dentro de lo normal, idealmente por arriba de 8500/cc , el neonato nace con valores normales. La toxicidad hepática por azatioprina responde a disminución de la dosis. El método más sensible para monitorizar los niveles y biodisponibilidad de azatioprina es la medición en los glóbulos rojos de los nucleótidos de 6-thioguanina, que es el metabolito de la azatioprina y la 6-mercaptopurina ^{38,39}.

No existe mucha información sobre el uso de ciclosporina. Se han utilizado dosis habituales de 5mg/kg/d. En algunos estudios retrospectivos se ha encontrado que las pacientes tratadas con ciclosporina presentan mayor incidencia de bajo peso del producto, infecciones durante el embarazo y operación cesárea ⁴⁰⁻⁴².

Hipertensión arterial y preeclampsia

La aparición de hipertensión en el tercer trimestre, con deterioro de la función renal y la posibilidad de una patología de base vs. preeclampsia son problemas diagnósticos importantes. Si la hipertensión aparece antes de las 20 semanas, la posibilidad de una hipertensión previa al embarazo son altas.

La complicación materna más frecuentes en pacientes embarazadas con trasplante renal es la preeclampsia, con una incidencia de 30% en las series reportadas, a diferencia de una 15% en la población general mexicana. Si la hipertensión arterial aparece antes de

las 28 semanas, la probabilidad de un desenlace perinatal adverso es alto, que podría ser secundario a los cambios vasculares que acompañan o agravan la hipertensión arterial crónica ⁴².

Sturgiss y colaboradores publicaron en 1992 una serie que incluye a 22 pacientes con trasplante renal y embarazo y 26 pacientes controles con trasplante renal sin embarazo. No encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, mostrando que el embarazo no afecta la predisposición a largo plazo para hipertensión arterial en pacientes con trasplante renal y embarazo ³⁵.

Recomendaciones preconcepción

Todas las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas acerca del embarazo desde el momento en que entran a un programa de trasplante renal. Las parejas que desean un hijo necesitan saber todas las implicaciones, incluyendo la sobrevida materna por su enfermedad de base. Si el injerto funciona adecuadamente, se recomienda un tiempo de espera de 2 años ya que la paciente está recuperada de la cirugía y la inmunosupresión de mantenimiento es mínima ^{44,45}.

De acuerdo a la literatura previa, las pacientes que desean un embarazo idealmente deben reunir ciertas condiciones:

- 1-Buenas condiciones generales los 2 años siguientes al trasplante.
- 2-Buenas condiciones maternas desde el punto de vista obstétrico.
- 3-Proteinuria negativa o mínima.
- 4-Ausencia de hipertensión.
- 5-Ausencia de historia de rechazo o episodio de rechazo agudo.

6-Sin dilatación pielocalicial en estudios recientes

7-Creatinina sérica por debajo de 2mg/dl o idealmente 1.5 mg/dl.

8-Terapia inmunosupresora de mantenimiento a dosis mínimas adecuadas.

Manejo obstétrico y del recién nacido

Las pacientes con trasplante renal y embarazo deben ser monitorizadas como embarazos de alto riesgo. Se requiere atención de la función renal, diagnóstico y tratamiento de rechazo, control de la presión arterial, prevención de la anemia, tratamiento de cualquier infección y un abordaje meticuloso sobre el desarrollo del producto.

Con la amplia difusión del trasplante renal para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal, las pacientes con diabetes mellitus juvenil pueden embarazarse después de recuperar su función renal. Las complicaciones ocurren dos veces más frecuentemente en este grupo de pacientes en comparación con lo observado en no diabéticas trasplantadas, probablemente secundariamente a patología cardiovascular⁴⁶. Es mandatorio un monitoreo cuidadoso del balance hídrico, del estado cardiovascular y de la temperatura de la madre. Es esencial para cualquier procedimiento el empleo de técnicas asépticas y profilaxis antibiótica; por ejemplo, la amniotomía y la episiotomía requieren cubrirse con antibióticos y se aumenta las dosis de esteroides a dosis de estrés. La realización de cesárea es necesaria en caso de indicación obstétrica, pero una valoración obstétrica prenatal es indispensable ya que ocasionalmente las pacientes presentan osteodistrofia pélvica por la insuficiencia renal previa y el uso crónico de esteroides.

Alrededor de 50% de los neonatos no tienen problemas pero el parto pretérmino es común (45-60%). El 20-30% de los recién nacidos presentan retraso del crecimiento.

Debido a la carencia de información en cuanto a la eliminación de los inmunosupresores por la leche materna, la práctica de la lactancia no se recomienda ⁴⁰. Algunos estudios calculan que el 10% de las pacientes morirán en los 7 años siguientes al embarazo y el 50% a los 15 años ⁴⁷.

No existe información amplia sobre el seguimiento a largo plazo de las pacientes trasplantadas que se embarazan. El embarazo puede causar una disminución irreversible de causa no precisada de la FG. Sin embargo, el consenso actualmente es que el embarazo, en una paciente trasplantada que reúna los criterios y requisitos de seguridad antes descritos, no tiene efecto deletéreo sobre la función y sobrevida del injerto. Muchas mujeres eligen la maternidad en un esfuerzo para reestablecer una vida normal.

JUSTIFICACION

La mayoría de las pacientes que reciben un trasplante de riñón en nuestro Instituto estan en edad reproductiva y una de las principales interrogantes es si el embarazo tiene algún efecto deletéreo sobre la función del injerto renal. Debido a que no conocemos la experiencia de nuestro grupo a éste respecto decidimos realizar éste trabajo, que permitirá ofrecer elementos de juicio para proponer conductas, normas y criterios sobre quienes y cuando puede autorizarse el embarazo en pacientes con trasplante renal.

Debido a la carencia de información en cuanto a la eliminación de los inmunosupresores por la leche materna, la práctica de la lactancia no se recomienda ⁴⁰. Algunos estudios calculan que el 10% de las pacientes morirán en los 7 años siguientes al embarazo y el 50% a los 15 años ⁴⁷.

No existe información amplia sobre el seguimiento a largo plazo de las pacientes trasplantadas que se embarazan. El embarazo puede causar una disminución irreversible de causa no precisada de la FG. Sin embargo, el consenso actualmente es que el embarazo, en una paciente trasplantada que reúna los criterios y requisitos de seguridad antes descritos, no tiene efecto deletéreo sobre la función y sobrevida del injerto. Muchas mujeres eligen la maternidad en un esfuerzo para reestablecer una vida normal.

JUSTIFICACION

La mayoría de las pacientes que reciben un trasplante de riñón en nuestro Instituto estan en edad reproductiva y una de las principales interrogantes es si el embarazo tiene algún efecto deletéreo sobre la función del injerto renal. Debido a que no conocemos la experiencia de nuestro grupo a éste respecto decidimos realizar éste trabajo, que permitirá ofrecer elementos de juicio para proponer conductas, normas y criterios sobre quienes y cuando puede autorizarse el embarazo en pacientes con trasplante renal.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional de casos y controles en que se revisaron todos los expedientes clínicos de las pacientes con trasplante renal de 1967 a 1996. De aquellas que se embarazaron, fueron revisados sus expedientes obstétricos en el Instituto Nacional de Perinatología (lugar donde se siguió el embarazo). Se seleccionó al azar y pareadas por histocompatibilidad y nivel de función renal, a una paciente control por cada injerto en paciente receptora de trasplante renal que se embarazó. El parrear las pacientes por histocompatibilidad se basó en la relevancia que ésta implica en la frecuencia de rechazo y sobrevida del injerto. Las pacientes controles debían de tener creatinina sérica menor a 2mg/dl en el tiempo promedio entre trasplante renal y embarazo del grupo estudio. Los datos fueron colectados en una forma especial para el procedimiento (ver anexo 1).

Se definió como:

* Preeclampsia: Elevación de la presión arterial de 140/90 mmHg o 30 mmHg en la presión sistólica y 15 mmHg en la diastólica (en dos tomas diferentes con mas de seis horas de diferencia), acompañada de edema y proteinuria mayor a 1gr en muestra aislada después de las 20 semanas de embarazo, en ausencia de hipertensión arterial previa al embarazo.

*Hipertensión arterial crónica: Presión arterial igual o mayor a 140/90 mmHg antes de las 20 semanas de embarazo.

*Preeclampsia sobreagregada: Paciente con diagnóstico de hipertensión arterial crónica en quien se le agrega edema y proteinuria después de las 20 semanas de gestación.

*Hipertensión gestacional: Elevación de la presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg sin edema ni proteinuria, que se resuelve en los primeros 10 días del puerperio.

- *Pretérmino: Producto con edad gestacional menor a 37 semanas.
- *Bajo peso: Peso menor de 2500 gramos al nacimiento.
- *Viabilidad del producto: Productos que alcanzaron las 30 semanas de gestación.
- *Injerto funcionante: creatinina sérica menor de 5mg/dl.
- *Pérdida al seguimiento : Paciente que tiene más de 2 años sin acudir a la consulta externa.
- *Edad fértil : Pacientes con edad entre 15-40 años.
- *Fin de seguimiento: CrS mayor de 5mg/dl, inicio de diálisis o muerte.
- *Rechazo agudo: Elevación de azoados con corroboración histológica.
- *Rechazo crónico: Diagnóstico histológico de rechazo crónico.

Hipótesis

- 1-El embarazo no tiene efecto deletéreo sobre la función de los injertos en receptoras de trasplante renal.
- 2-El embarazo no aumenta la frecuencia de episodios de rechazo agudo.
- 3-Las complicaciones maternas no son mayores que en la población de trasplantadas renales pero si que en la población general.
- 4-El embarazo no condiciona un incremento significativo en la presión arterial media.
- 5-La sobrevida del injerto a largo plazo es similar en las pacientes que se embarazaron con respecto a sus controles.

Objetivos

- 1-Identificar el número de pacientes con trasplante renal y embarazo del INNSZ.
- 2-Conocer si el embarazo afecta la función del injerto.

3-Conocer el número de episodios de rechazo agudo presentados durante el embarazo y el puerperio en este subgrupo de pacientes.

4-Conocer las características de las variables maternofetales.

5-Conocer las condiciones de las pacientes en la última consulta.

Variables:

Las siguientes variables fueron recolectadas de los expedientes clínicos de las pacientes con trasplante renal y embarazo, así como de sus controles.

Variables de inicio

Edad al momento del trasplante renal

Causa de la insuficiencia renal crónica terminal

Tipo de donador : Vivo relacionado

Vivo no relacionado

Cadáver

Histocompatibilidad

Historia de rechazo agudo

Historia de rechazo cónico

Esquema de inmunosupresión al momento del embarazo.

Variables al seguimiento:

Recolectadas a los meses 1 a 3 antes del embarazo, 1^{er}, 3^{er} y 6^{to} meses del mismo, puerperio y última consulta.

Creatinina sérica (CrS)

Presión arterial media (PAM)

Presencia de episodios de rechazo agudo

Variables materno-fetales:

Viabilidad del producto

Resolución del embarazo

Edad gestacional

Peso del producto

Complicaciones maternas

Criterios de Inclusión

- 1-Todas las pacientes con trasplante renal realizado en el Instituto.
- 2-Injerto funcionando por lo menos tres meses posterior al trasplante renal.
- 3-Seguimiento completo.
- 4-Embarazo durante la evolución de su trasplante renal (grupo estudio)
- 5-Las pacientes del grupo control: trasplante renal sin embarazo, con creatinina sérica menor a 2mg/dl.

Criterios de Exclusión

- 1-Paciente con trasplante renal fuera del Instituto.
- 2-Seguimiento incompleto.
- 3-No disponibilidad de expediente obstétrico

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se realizó con prueba de Chi², prueba de t de student, prueba de Friedman, análisis de sobrevida de Kaplan-Meir con prueba de Log-Rank y análisis de regresión logísticos de Cox. Se consideró significativa una p menor de 0.05.

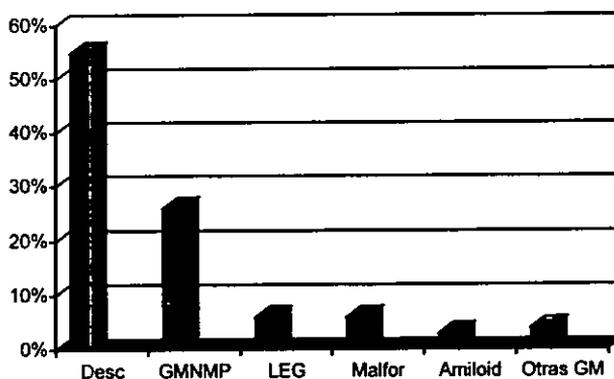
RECURSOS

El estudio fue realizado con recursos humanos y financieros del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral y el Departamento de Trasplante del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán y con la colaboración del Instituto Nacional de Perinatología.

RESULTADOS

De 1967 a 1996 se han realizados un total de 444 trasplantes renales de los cuales, 271 fueron realizados en hombres y 175 en mujeres. De éstos últimos, 133 fueron realizados en mujeres en edad fértil. Se registraron 34 embarazos en 28 pacientes. Para fines del estudio se incluyeron 26 pacientes con 27 injertos (una paciente con dos trasplantes) y 31 embarazos.

La edad fue de 22 ± 4.4 en el grupo de estudio y de 25.5 ± 4.5 en el grupo control con una $p = 0.008$. La causa de la IRCT fue similar en ambos grupos, siendo desconocida en 55% de los casos, glomerulonefritis membrano proliferativa en 26% y lupus en el 6% (Gráfica 1).



Gráfica 1: Etiología de la insuficiencia renal crónica terminal en el grupo de pacientes con trasplante renal y embarazo.

La procedencia del injerto fue: donador vivo en 97% del grupo de embarazadas y 85% en grupo de no embarazadas. Las pacientes que se embarazaron compartían en 49% 1 HLA, 38% 2 HLA, 3% 0 HLA y en 10% se desconoce desconocía. Cuando analizamos la

histocompatibilidad del grupo de pacientes embarazadas contra la población general de mujeres en edad fértil con trasplante renal se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos, siendo mayor la histocompatibilidad dentro del grupo que se embarazó (ver tabla 1). Encontramos que a mayor histocompatibilidad mayor frecuencia de embarazo ($p = 0.013$).

Histocompatibilidad	RTR con embarazo (n=26)	RTR sin embarazo (n=81)
0 HLA	27%	3%
1 HLA	42%	49%
2HLA	16%	38%
HLA desconocidos	15%	10%

Tabla 1: Comparación de la histocompatibilidad entre el grupo de receptoras de trasplante renal (RTR) en el grupo de embarazadas y las RTR en edad fértil.

El tiempo entre trasplante y embarazo fue de 52 meses (rango 4-209 meses) El tiempo de seguimiento fue 108 meses \pm 67 para el grupo estudio y 74 \pm 74 en el grupo control, sin encontrarse diferencias entre ambos grupos (ver tabla 2).

N de pacientes	26
N de injertos	27
N de embarazos	31
Edad	22 + 4.4
Tiempo entre trasplante y embarazo	52 meses (4-209)
Tiempo de seguimiento entre trasplante y última consulta	91 meses (10.2-290)
Inmunosupresión al momento del embarazo	Prednisona + Azatioprina

Tabla 2: Características generales de las pacientes con trasplante renal y embarazo

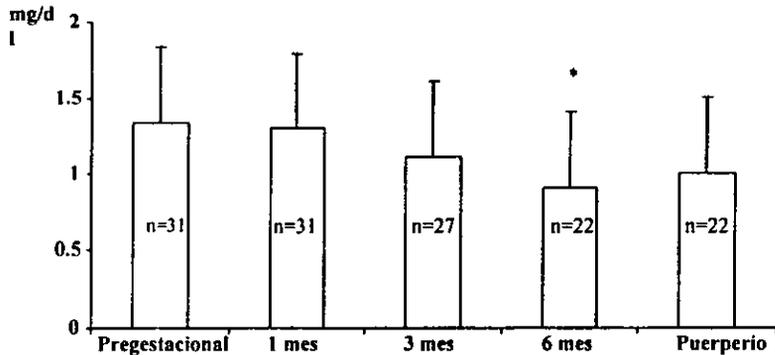
Todas las receptoras de trasplante renal que se embarazaron estaban recibiendo doble esquema inmunosupresor al momento del embarazo a base de azatioprina 2mg/Kg/d y prednisona 0.15mg/Kg/d.

El 16% de las pacientes con trasplante renal y embarazo tenían historia de rechazo agudo, mientras que 25% tenían éste antecedente en el grupo control, ($p = 0.161$). Así mismo, las pacientes con embarazo tenían evidencia de rechazo crónico demostrado por biopsia en 19% y en el grupo control fue de 44% ($p = 0.006$). En cuanto a la presencia de hipertensión arterial, encontramos que las pacientes del grupo de estudio tenían esta alteración con frecuencia de 29.6% y en el grupo control de 59%, con una diferencia estadísticamente significativa (p de 0.028) (ver tabla 3).

	Casos	Controles	p
Número de injertos	27	27	
Edad en años	22±4.45	25±4.5	0.008
Tiempo de Seguimiento	108.4±66	96.4±57	0.471
Hipertensión arterial	29.6%	59%	0.028
Rechazo agudo	11%	25%	0.161
Rechazo crónico	19%	44%	0.0006
Creatinina sérica mg/dl.	1.67±1.32	2.2±1.7	0.198

Tabla 3: Comparación de algunas de las variables estudiadas entre el grupo de receptoras de trasplante renal con y sin embarazo (grupo control).

Durante el embarazo encontramos una disminución significativa entre la creatinina sérica pregestacional y la creatinina sérica en el 6to. mes de gestación. No encontramos



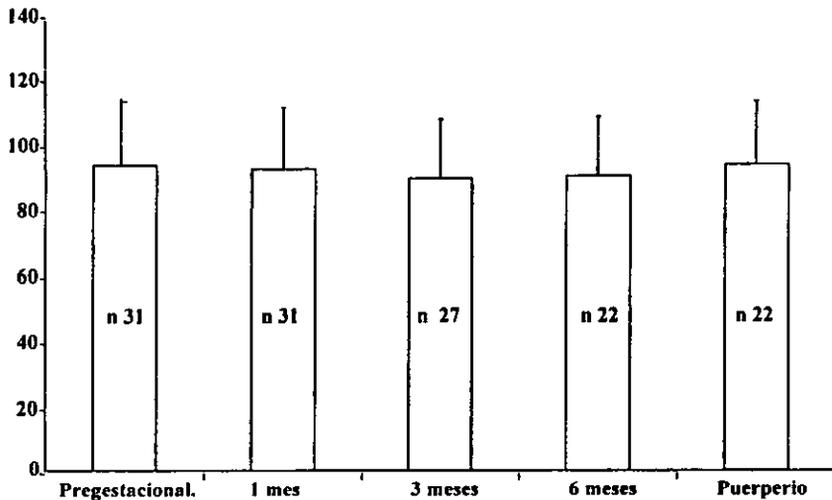
Gráfica 2: Evolución de la creatinina sérica durante el embarazo. * $p < 0.05$

diferencias entre la creatinina sérica del puerperio y la creatinina sérica pregestacional (ver gráfica 2). Así mismo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la presión arterial media en ningún punto de seguimiento en relación al embarazo (ver gráfica 3).

El 70% de los embarazos fueron viables y un 30% presentaron aborto espontáneo del primer trimestre. La finalización del embarazo fue por cesárea en 83% de los casos.

Todos los productos nacieron vivos con una edad gestacional de 37.4 ± 2.7 semanas y un peso de 2642 ± 526 gramos. No se encontró ningún caso de malformación congénita ni de leucopenia en los recién nacidos.

En cuanto a las complicaciones maternas, un 27% de las pacientes presentaron preeclampsia. De éstas pacientes, cinco presentaron hipertensión en el embarazo y dos eran hipertensas crónicas. El 7% tuvieron ruptura prematura de membranas y una paciente falleció en el puerperio inmediato por insuficiencia hepática aguda.



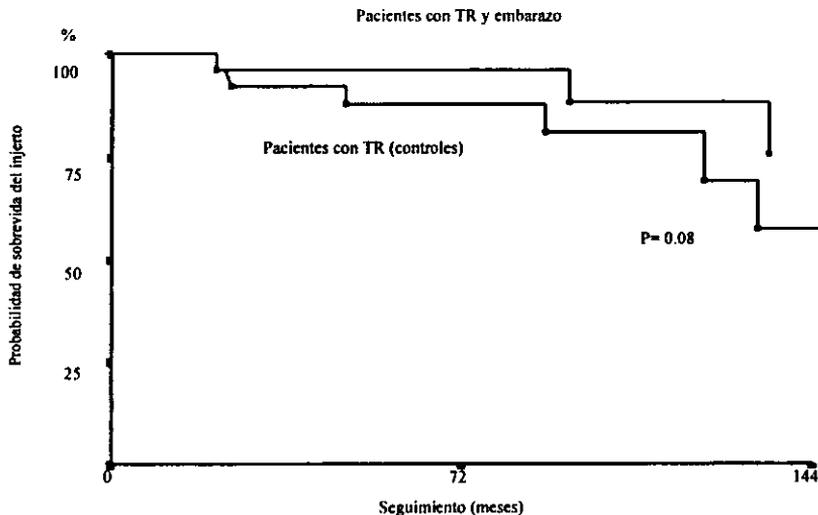
Gráfica 3: Evolución de la presión arterial media durante el embarazo

Esta última paciente tenía virus de hepatitis C positivo con alteraciones de sus pruebas de funcionamiento hepático desde antes del embarazo. Nuestros resultados de las variables materno-fetales son similares a lo observado en otras series publicadas, como la del Registro Nacional de Trasplante y Embarazo de Estados Unidos. En la tabla 4 se muestran los resultados de la serie norteamericana, de embarazo en pacientes que no utilizaban ciclosporina, condición similar a nuestra serie.

Variables	INNSZ	RNTE Sin CsA
N de pacientes	26	146
No de embarazos	31	238
Edad gestacional	37.4 sem.	36.2 sem.
Peso del producto	2642 gr	2684gr
Viabilidad del producto	70%	83%
Operación cesárea	83%	63.4%
Preeclampsia	27%	20.7%
Injertos perdidos en el embarazo y puerperio	0%	0%
Rechazo Agudo	0%	5.7%

Tabla 4: Resultados de las variables materno fetales en nuestra serie comparados con la serie de Armenti et al publicada en Transplantation 57; 3: 502-506, 1994. Se aplicó prueba de Chi cuadrada y no se encontró diferencia con significancia estadística entre los dos grupos.

La creatinina sérica de la última consulta en las pacientes con embarazo fue 1.6 ± 1.32 mg/dl. y en el grupo control 2.2 ± 1.7 mg/dl $p = 0.198$. No encontramos diferencias estadísticamente significativa entre los dos grupos.



Gráfica 4: Análisis de supervivencia a 144 meses entre el grupo de receptoras de trasplante renal con y sin embarazo. No encontramos diferencias entre ambos grupos. $p = 0.08$

Al realizar el análisis de supervivencia no encontramos diferencias entre el grupo de receptoras de trasplante renal que se embarazaron y las que no (grupo control) ($p < 0.08$) (ver gráfica 4).

En el análisis de regresión logística múltiple, la única variable que de forma independiente se asoció a pérdida del injerto a largo plazo fue el rechazo crónico.

Variable	Significancia	RM
Edad	0.1987	0.90
Hipertensión arterial	0.1545	4.5
Embarazo	0.3054	3.13
Rechazo crónico	0.0001	27

Tabla 5: Análisis de regresión logística multivariado. El rechazo crónico es la única variable que de forma independiente se asocia a pérdida del injerto a largo plazo.

Discusión

La controversia acerca del efecto del embarazo en la función del injerto en receptoras de trasplante renal continua. A pesar de que el trasplante renal se ha utilizado ampliamente en los últimos 30 años para el manejo de las pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, existen pocas series que estudien el efecto a corto y largo plazo sobre la función del injerto y la evolución del embarazo mismo en este grupo de pacientes.

En nuestro estudio, una de cada cinco pacientes en edad fértil, se embarazó posterior al trasplante renal, frecuencia mayor a la reportada en la literatura por Lau¹, que es de una por cada cincuenta.

La mayoría de las series publicadas, como la de Sturgiss³⁵, son en receptoras de donador cadavérico. En nuestra serie tenemos un 80% de receptoras de injerto de donador vivo relacionado con un 38% de las pacientes compartiendo 2 HLA con su donador. Este porcentaje es mas alto que el observado, en este tipo de histocompatibilidad, dentro del Instituto, que es del 25%.

Sturgiss y Davison³⁵ publicaron en 1992 una serie de casos y controles en la cual se siguieron 36 receptoras de trasplante renal, de las cuales 18 se embarazaron. No encontraron diferencias entre la creatinina sérica, la filtración glomerular, la presión arterial media y en sobrevida del injerto de las pacientes entre ambos grupos. Así mismo, la Asociación Europea de Diálisis y Trasplante⁴⁸ y el Registro Nacional de Trasplante de Estados Unidos⁴¹ informan resultados similares. En 1995 Firt⁴⁹ y colaboradores informan un estudio en donde compararon la evolución de la función renal a largo plazo entre 18 receptoras de trasplante renal con embarazo, 26 receptoras sin embarazo y 23 receptores

masculinos de trasplante renal, sin encontrar diferencias en la sobrevida a largo plazo entre los tres grupos. Estos resultados son similares a los nuestros, donde tampoco encontramos diferencias en la sobrevida a largo plazo (140 meses) entre el grupo de receptoras de trasplante renal con y sin embarazo.

Por otro lado, Davison⁴⁵ ha estimado que el 11% de las receptoras de trasplante renal que se embarazan tendrán nuevos problemas médicos posterior al embarazo, pero es difícil precisar si este es un fenómeno asociado al embarazo o dependiente del tiempo. Salmeda⁵⁰ y colaboradores informan en 1993 un mayor incremento en la creatinina sérica después del embarazo y una menor sobrevida a 10 años en 22 pacientes que se embarazaron al compararla con las que no se embarazaron.

Estudios de Davison³³ reportan un incremento de la filtración glomerular de los injertos de las mujeres embarazadas en forma similar a lo que ocurre en la población general, lo que podría producir aumento de la presión intracapilar, mayor teorías no han podido ser confirmadas. Durante el embarazo, nuestras pacientes presentaron una disminución de la creatinina sérica con diferencia estadística ($p=0.005$) en el 6to mes de embarazo; esto podría expresar la hiperfiltración condicionada por el embarazo, luego las pacientes presentaron normalización de la creatinina sérica en el puerperio con relación a los niveles previos al embarazo.

Durante el seguimiento en el embarazo y el puerperio de nuestras pacientes no encontramos cambios significativos en la presión arterial media. Esto es similar a lo reportado por Armenti⁴² en 1994 y Barrow⁵¹ en 1996.

En cuanto a la terapia inmunosupresora, todas nuestras pacientes estaban en esquema de prednisona y azatioprina al momento del embarazo. Esto es debido a : 1) en las

pacientes con 2 HLA no utilizamos ciclosporina y 2) en el inicio del uso de ciclosporina, en nuestro Instituto se utilizaron diferentes esquemas de retiro a los 3, 6, 9 y 12 meses (siempre que no existiera evidencia histológica de rechazo agudo).

Davison¹³ revisó 2309 embarazos en 1594 receptoras de trasplante renal y reportó que el 40% no pasaba del primer trimestre, lo cual es similar a lo observado en nuestro Instituto (30%). Otros estudios como el de First y colaboradores ⁴⁹ reportan un 16% de abortos del primer trimestre, esto es similar a la frecuencia de aborto en la población general. Los embarazos que rebasan el primer trimestre tienen 90% de probabilidad de ser exitosos.

La preeclampsia fue la complicación materna mas común, con un frecuencia de 27%, similar a lo descrito en otras series de trasplantadas renales⁴⁵ pero muy superior a la población general (8-15%). La frecuencia de resolución del embarazo por operación cesárea es mayor que lo informado. Esto probablemente esta vinculado a que los obstetras realizan cesáreas electivas con mayor frecuencia en este grupo de pacientes.

El 40% de los recién nacidos presentaban prematuridad y el 35% bajo peso, lo cual es similar a lo reportado por Jungers en 1997 y el Registro Nacional de Trasplante y Embarazo de Estados Unidos⁴⁵. No encontramos ningún caso de malformación congénita o leucopenia.

En nuestra serie no tenemos ninguna pérdida del injerto durante el embarazo o el puerperio. Estos resultados son similares con otras series en donde las pacientes emplearon ciclosporina A, pero mucho menor que en las series de las pacientes que tomaban ciclosporina. Esto podría ser explicado porque probablemente las paciente que utilizan

ciclosporina son receptoras de trasplante cadavérico y necesitan ajuste de la dosis durante el embarazo⁴⁵⁻⁴⁶.

En cuanto al análisis de los factores de riesgos para pérdida del injerto a largo plazo, el embarazo no presentó significancia estadística. Solamente el rechazo cónico es el único que de forma independiente se asocia a pérdida del injerto. El rechazo crónico se encuentra tanto en receptoras de trasplante renal con y sin embarazo. Estos datos no los pudimos comparar ya que no encontramos series que estudiaran estos factores de riesgos.

En resumen, la información disponible acerca del efecto del embarazo a corto y largo plazo sobre la función del injerto es controversial. En nuestros estudios no encontramos efecto deletéreo del embarazo sobre la función del injerto a corto a largo plazo, pero estudios más extensos y controlados son necesarios.

CONCLUSIONES

- 1- En nuestra serie, una de cada cinco paciente se embarazaron posterior al trasplante. La frecuencia de embarazo en nuestra serie es mayor que la reportada por otros autores.
- 2- El embarazo condicionó una disminución transitoria de la creatinina sérica, que probablemente es secundaria a hiperfiltración del injerto, en forma análoga a lo que ocurre en los riñones nativos de las pacientes embarazadas sin trasplante renal.
- 3-El embarazo no produjo incremento significativo en la presión arterial en nuestra serie.
- 4- En la presente serie, las pacientes que se embaraza se encuentran en mejores condiciones clínicas : fueron más jóvenes, con menor frecuencia de hipertensión arterial y menos evidencia de rechazo crónico.
- 5-La incidencia de rechazo agudo durante el embarazo y el puerperio, en nuestra serie, es menor a lo descrito por otras series.
- 6-Las complicaciones maternas son similares a lo descrito por otras series de pacientes con trasplante renal pero mayores que la población general.
- 7-Las variables fetales son similares a lo reportado previamente en trasplantadas renales.
- 8-A largo plazo, la sobrevida del injerto es similar entre las receptoras de trasplante renal que se embarazaron y su grupo control pareadas por histocompatibilidad y función renal..

BIBLIOGRAFIA

- 1-Lau J, Scott JR: Pregnancy following renal transplantation. *Clin Obstet Gynecol* 28:339-35, 1983.
- 2-Murray JE, Reid DE, Harrison JH, et al: Successful pregnancies after human renal transplant. *N Engl J Med* 26 9:341-343, 1963.
- 3-Home DM, Lee HM, Williams GM et al: Comparative results of cadaver and related donor renal homograft in man and immunological implications of the outcome of second and paired transplant. *Ann Surg* 64:352-392, 1966.
- 4-Caplan R, Dossenton J, Maughan G: Pregnancy following cadaver kidney homotransplantation. *Am J Obstet Gynecol* 106: 644-648, 1970.
- 5-Gauder FI, Santiago J, Delphine E, Rivera J: Pregnancy after renal transplantation *Surg Gynecol Obstet* 167:533-543, 1980.
- 6-Hou S: Pregnancy in organ transplant recipient. *Med Clin North Am* 73:667-683 1989
- 7- Davison JM: Pregnancy in renal allograft recipients: Prognosis and management. *Baillier's Clin Obstet Gynaecol* 11: 1027-1045, 1987.
- 8-Bailey R, Rolleston GL: Kidney length and ureteric dilatation in the puerperium. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 78-85 1971.
- 9-Dure-Smith P: Pregnancy dilatation of the urinary tract. The iliac sing and its significance. *Radiology* 96: 545-548 1970.
- 10-Rasmussen PE, Nielsen FR : Hydronephrosis in pregnancy: A literature survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 27:249,1988.

- 11-Lindherme MD, Katz AL : The kidney in pregnancy In: Brenner BM Rector FC Jr Eds. *The Kidney* 6 edition Philadelphia PA Saunders 1996.
- 12-Baylis C : Glomerular filtration and volume regulation in a gravid animal model *Clin Obstet Gynecol* 1:789, 1987.
- 13-Davison JM, Hytten F: Glomerular filtration rate during and after pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 81:558-595,1974.
- 14-Rosebarm R, Hruska K, Anderson C et al: Inulin: an inadequate marker of glomerular filtration rate in kidney donors and transplant recipients. *Kidney Int* 16:179-186,1979.
- 15-Conrad KP, Colpoys MJ: Evidence against the hypothesis that prostaglandins are vasodepressor agents of pregnancy. Serial studies in chronically instrumented, conscious rats. *J Clin Invest* 77 2376, 1986.
- 16-Walker J, Garland M: Single nephron function during prolactin-induced pseudopregnancy in the rat. *J Endocrinol* 107: 127, 1985.
- 17-Gleicher N: *Medical Therapy in Pregnancy* Appleton-Lange Second Edition 1992.
- 18-Lindhermer MD, Barron WM, Davison JM: Osmotic and volume in the regulation of vasopressin release during pregnancy in the rat. *J Clin Invest* 73:923, 1984.
- 19-Davison JM, Shiells EA, Philips PK et al: Influence of humoral and volumen factors on altered osmoregulation of normal human pregnancy. *Am J Physiol*, 258 F 900, 1990.
- 20- Dunlop W, Davison JM: The effect of normal pregnancy upon the renal handling of uric acid. *Br J Obstet Gynaecol* 84: 13, 1977.

- 21-Limr S, Katz A, Lindhermer M: Acid-base regulation in pregnancy *Am J Physiol* 231:1764, 1976.
- 22-Hytten FE: Weight gain in pregnancy. In Hytten F, Chamberlain G editors. *Clinical Physiology in Obstetric*. Oxford. Blackwell Scientific Publications 193, 1981.
- 23- Chesley LC: Plasma and red cell volume during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 112:440-450, 1972.
- 24-Brown MA: Sodium and plasma volume regulation in normal and hypertensive pregnancy: A review of physiology and clinical implications. *Clin Exp Hypertens* B7:265-282, 1988.
- 25-Brown JE, Toma RB: Taste changes during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 43:414-418, 1986.
- 26- Brown MA, Broughton P, Symonds E : The effects of intravenous angiotensin II upon sodium and urate excretion in human pregnancy. *J Hypertens* 6:457-464, 1988.
- 27-Weinberger M, Kramer N, Grim E: The effect of posture and saline loading on plasma renin activity and aldosterone concentration in pregnant, non-pregnant, and estrogen-treated women. *J Clin Endocrinol Metab* 44:69-77, 1977.
- 28-Baylis C, Munger K: Persistence of maternal plasma volume expansion in midterm pregnant rat maintained on zero sodium intake. Evidence that early gestational volume expansion does not require renal sodium retention. *Clin Exp Hypertens* B: 237-247, 1990.
- 29-Phippard A, Horvath J: Circulatory adaptation to pregnancy. Serial studies of haemodynamics, blood volume, renin and aldosterone in the baboon. *J Hypertens* 4:773-779, 1986.

- 30-Ehrlich E: Heparinod-induced inhibition of aldosterone secretion in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 109:963-970, 1971.
- 31-Lowe S, Macdonald G: Acute and chronic regulation of ANP in human pregnancy. A longitudinal study. *J Hypertens* 23, 1243-1246, 1997.
- 32-Brown M: Sodium and plasma volume regulation in normal and hypertensive pregnancies. A review of the literature and clinical implications. *Clin Exper Hypertens*. B7:265, 1988.
- 33-Davison JM: The effect of pregnancy on kidney function in renal allograft recipients. *Kidney Int* 27:74-79, 1985.
- 34-Lederer ED, Suki WN, Truong LD: Postpartum renal failure in a renal transplant patient. *Transplantation* 47:717-719, 1989.
- 35-Sturgiss S, Davison J: Effect of pregnancy on long-term function of renal allografts. *Am J Kidney D* XIX 2: 167-172, 1992.
- 36-Hadi HA: Pregnancy in renal transplant recipients: A review. *Obstet Gynecol Surv* 41:264-271, 1986.
- 37-Feehally J, Bennet SE, Harris P: Is chronic renal trasnplant rejection a noimmunological phenomenon . *Lancet* 2:245, 1986.
- 38-Lennard L, Van Coon J, Lilleyan A et al : Thiopurine pharmacogenetic in leukemia. Correlation of erythrocyte thiopurine methyl-transferase activity and 6-thiopurine nucleotide concentration. *Clin Pharnal Ther.* 41:18, 1987.

- 39-Davison JM, Dellagrammatikas H, Parkin JM: Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in babies of renal allograft patients. *Br J Obstet Gynaecol* 92:233-239, 1985.
- 40-Flechner SM, Katz AR, Roers AJ et al: The presence of cyclosporine in body tissues and fluids during pregnancy. *Am J Kidney Dis* 5:60-63, 1985.
- 41-Gaughan W, Morittz J, Radomski J. et al: National Transplantation Pregnancy Registry: Report on outcomes in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients with a interval from transplant to pregnancy greater than five years. *Am J Kidney Dis* 28 2: 266-269, 1986.
- 42-Artemti V, Ahlswede K, Ahlswede B et al: National Transplantation Pregnancy Registry. Outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 57: 502-506, 1994.
- 43-Sturgiss SN, Davison JM: Perinatal outcome in renal allograft recipients: Pronostic significance of hypertension and function before and during pregnancy. *Obstet Gynaecol* 78:573, 1991.
- 44-Davison JM Lind T, Uldall PR: Planned pregnancy in a renal transplant recipient. *Br J Obstet Gynaecol* 83: 517-527, 1976.
- 45-Davison J: *Dialysis, Transplantation and Pregnancy*. XVII 2: 127-132, 1996.
- 46-Calne R, Bross E, Williams P et al: Succesfull pregnancy after paratopic segmental pancreas and kidney transplant. *Brit Med J* 98: 1709, 1988.
- 47-Crespigny P, D Apice A: Parenthood after renal transplant. *Aust N Z J Med* 16: 24, 1986.

48-Registration Committee of the European Dialysis and Transplantation. Successful pregnancies in women on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 7:279, 1992.

49-First R, Combs A, Weiskittel P et al: Lack of effect of pregnancy on renal allograft survival or function. *Transplantation* 59, 472-476, 4, 1995.

50-Salmeda K, Kyllonen L, Holmberg C et al: Impaired renal function after pregnancy in renal transplant recipient. *Transplantation* 56, 1372-1375, 6, 1993.

51-Barrow B, Sylla S, Ourahma H et al: Pregnancy after renal transplantation: Impact on Graft Function. *Transp Proc* 28, 5:2835, 1996.

52-Jungers P: Effect of Pregnancy in renal disease. *Kidney Int* 52:871-885, 1997.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**