

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas  
UNAM a imprimir en formato digital el contenido  
contenido de esta tesis.

11217  
768

1

NOMBRE: Roxana Malinali Toledano Cuebas

FECHA: 10 Jul 03

FIRMA: Roxana M. Toledano C.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO EN INVESTIGACION**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA "LUIS CASTELAZO AYALA"**

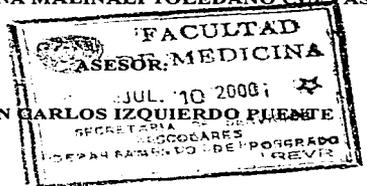
**"MORBILIDAD MATERNA Y PERINATAL EN PACIENTES  
EMBARAZADAS CON TRANSPLANTE RENAL"**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y  
OBSTETRICIA**

**PRESENTA**

**DRA. ROXANA MALINALI TOLEDANO CUEVAS**



**DR. JUAN CARLOS IZQUIERDO PUENTE**



**MEXICO D.F.**

**1998.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

2003



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.

2

**HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA "LUIS CASTELAZO AYALA"**

**"MORBILIDAD MATERNA Y PERINATAL EN PACIENTES EMBARAZADAS  
CON TRANSPLANTE RENAL"**

**T E S I S**

DIRECTOR DE LA UNIDAD



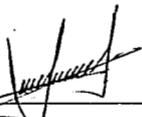
DR. FERNANDO ALFONSO RIOS MONTIEL

JEFE DE LA DIVISION DE  
EDUCACION MEDICA E  
INVESTIGACION



DR. MARTIN SERGIO PEÑA SANDOVAL

ASESOR



DR. JUAN CARLOS IZQUIERDO PUENTE

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

3

**DEDICATORIA:**

**A mis padres: Alonso y Rosa María.**

**A mi hermana Diana Vanesa**

**A Jesús Ramiro**

FALLA DE ORIGEN

**AGRADECIMIENTO:**

Al Dr. Juan Carlos Izquierdo Puente por su apoyo incondicional para la elaboración de este trabajo.

Al Dr. Angel García Alonso por sus sugerencias y comentarios.

GRACIAS.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**"MORBILIDAD MATERNA Y PERINATAL EN PACIENTES  
EMBARAZADAS CON TRANSPLANTE RENAL"**

**INDICE**

	<b>Página</b>
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	10
TABLAS	12
DISCUSION	23
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFIA	27

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

### OBJETIVOS:

Evaluar la morbilidad materna y perinatal, la función renal y la influencia de los inmunosupresores sobre el recién nacido en pacientes embarazadas con trasplante renal.

### TIPO DE ESTUDIO:

Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

### MATERIAL Y METODOS

Se analizaron los resultados de 32 embarazos en pacientes receptoras de trasplante renal que acudieron para su control al servicio de Perinatología del HGO "Luis Castelazo Ayala" en un periodo de 20 años.

En todas las pacientes se evaluó la función renal y la presión arterial previa, durante el embarazo y en el puerperio inmediato. La función renal se evaluó mediante la determinación de creatinina sérica (CrS), depuración de creatinina (DCr) y proteinuria. Se analizó en cada uno de los casos la edad de la paciente, paridad, intervalo entre el trasplante y el embarazo, tipo de donador, dosis y tipo de medicamentos inmunosupresores utilizados, duración del embarazo, vía de interrupción, peso y complicaciones de los neonatos.

### RESULTADOS

No se observó deterioro significativo de la función renal durante el embarazo y el puerperio. Se encontró hipertensión arterial previa al embarazo en 11 casos y en 14 casos durante el embarazo y puerperio inmediato pero sin ser esta significativa. Hubo preclampsia sobreagregada en 4 casos. Cuatro embarazos terminaron en abortos del primer trimestre, 11 partos y 17 cesáreas. Se presentó retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU) en 4 casos, prematuridad en 4, malformaciones congénitas con muerte neonatal en 1 caso y apgar menor de 7 en 2 casos.

### CONCLUSIONES

No se observó incremento significativo en la morbilidad materna y perinatal ni deterioro de la función renal en este grupo de pacientes. Los buenos resultados son el reflejo de las condiciones previas al embarazo y de cumplir los criterios establecidos para el buen pronóstico por Davidson.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCION

El trasplante renal es el tratamiento de elección para la insuficiencia renal terminal en pacientes menores de 55 años (1,2). Las pacientes con insuficiencia renal crónica cursan con anovulación, irregularidades menstruales y amenorrea. Este patrón menstrual anormal en conjunto con la uremia dan como resultado supresión hipotalámica e hipogonadismo hipogonadotrópico cuando la depuración de creatinina está por debajo de 4 ml por minuto (3). Después de un trasplante renal existoso la restitución de un estado hormonal adecuado permite que la función ovárica retorne a la normalidad con lo que la sexualidad y la fertilidad mejoran notablemente haciendo posible un embarazo (4).

Se ha reportado que después de un trasplante renal exitoso y el retorno de una función renal relativamente normal los ciclos ovulatorios retornan poco después, usualmente entre uno y 12 meses, con una media de 4.6 a 6 meses después del trasplante (5). El nivel de la función renal alcanzada con el trasplante y la frecuencia y severidad de los episodios de rechazo se correlacionan bien con la recuperación de la función menstrual y la ovulación (4,5).

El primer embarazo exitoso en una paciente con trasplante renal ocurrió en 1958 en una receptora de un riñón donado por su gemela idéntica. La madre no recibió tratamiento inmunosupresor y se resolvió por medio de cesárea. Dos años más tarde la paciente tuvo un segundo embarazo encontrándose función cardiovascular y renal normal (6). En 1966 se reportaron embarazos en pacientes con donador vivo no relacionado (DVNR) tratadas con prednisona (PDN) y azatioprina (AZA). En 1970 se reporta el primer embarazo en una receptora de donador cadáver (7).

Con la mejora en el manejo de las complicaciones transoperatorias y el uso de nuevos agentes inmunosupresores, la tasa de sobrevivida de mujeres jóvenes con trasplante renal se ha incrementado (8).

El embarazo en estas pacientes también se ha incrementado en estas pacientes. En la literatura mundial se han reportado alrededor de 2 300 embarazos después de un trasplante renal (9). Se calcula que aproximadamente 1 de cada 50 pacientes en edad fértil se embarazan después de un trasplante renal (4,5).

Sin embargo, la influencia del embarazo sobre la función renal del injerto no se ha establecido con claridad. Existen datos que indican que el embarazo podría afectar el periodo de vida del injerto y otros estudios describen solo un riesgo limitado del embarazo sobre los riñones transplantados (9,10).

Es conveniente un adecuado asesoramiento preconcepcional en estas pacientes para poder establecer el pronóstico materno fetal. Entre las consideraciones que deben tomarse en cuenta se encuentran (7):

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 1.- La etiología de la insuficiencia renal que llevó a la paciente a requerir el trasplante ya que en el caso de alteraciones genéticas se tiene el riesgo de transmitir a la descendencia.
- 2.- El tipo de donador (vivo relacionado, vivo no relacionado o cadáver) ya que la sobrevida del injerto es de 60-80% y de 40 a 50% a 5 años respectivamente.
- 3.- El estado de la función renal.
- 4.- El uso de fármacos inmunosupresores.

Si la función del trasplante renal es adecuada antes del embarazo (creatinina sérica  $\leq 2$  mg/dl), la tasa de filtración glomerular por lo general se mantiene durante todo el embarazo con poco o ningún deterioro. De hecho, a pesar de que el riñón transplantado es ectópico, denervado y se encuentra potencialmente dañado por la isquemia previa y es inmunológicamente diferente tanto de la receptora como del feto, la tasa de filtración glomerular por lo general se incrementa al inicio del embarazo (tal como ocurre en los embarazos normales) y este aumento es más significativo en aquellas con función renal estable previa al embarazo. Puede ocurrir una disminución transitoria de la tasa de filtración glomerular durante el tercer trimestre pero se ha observado lo mismo en embarazos normales de término (3.7).

Se observa proteinuria en alrededor del 40% de las receptoras embarazadas cerca de término, y en el 30% ésta persiste durante el puerperio y posteriormente desaparece, sin embargo en ausencia de hipertensión es poco significativa (10). La elevación de la presión intraglomerular debida a la hiperfiltración inducida por el embarazo puede contribuir al daño no mediado por inmunidad (11).

En alrededor del 15% de las pacientes se puede desarrollar deterioro significativo de la función renal durante el embarazo y puede persistir después del nacimiento; sin embargo, debido a que puede ocurrir una disminución gradual de la función renal en pacientes no embarazadas, es difícil culpar al embarazo cuando esto ocurre durante la gestación (3.7).

Davidson ha propuesto los siguientes criterios de buen pronóstico para estas pacientes (7):

- 1.- Buena salud general por lo menos durante dos años después del trasplante
- 2.- Estatus compatible con un adecuado resultado obstétrico.
- 3.- Ausencia de proteinuria o proteinuria mínima
- 4.- Ausencia de hipertensión (si la hay, esta debe ser leve y de fácil control).
- 5.- No evidencia de rechazo agudo del injerto.
- 6.- Función renal estable con creatinina plasmática menor de 2.0 mg/dl.
- 7.- Dosis de inmunosupresores estables en niveles de mantenimiento (15 mg/día o menos de prednisona y 2 mg/kg/día de azatioprina o menos).
- 8.- Intervalo entre el trasplante y el embarazo mayor de dos años y menor de 5.
- 9.- Ausencia de dilatación pielocalicial en una urografía excretora.
- 10.- No evidencia de rechazo crónico (proteinuria menor de 0.3g por día).

El rechazo agudo se establece en las primeras semanas postransplante o años después y se caracteriza por una disminución rápida de la función renal que puede recuperarse la ma--

por parte de las veces si se trata en forma adecuada lo más temprano posible. Los signos de rechazo son fiebre, disminución del gasto urinario y aumento de las cifras de creatinina sérica. Se asocia también aumento de tamaño y dolor del injerto. Debe hacerse el diagnóstico por medio de biopsia renal para hacer la diferenciación con pielonefritis aguda o glomerulopatía recurrente. Histológicamente se caracteriza por cambios intersticiales y vasculares: nefritis tubulointersticial con edema e infiltración focal y cortical de linfocitos, linfoblastos, células plasmáticas y eosinófilos; inflamación y edema fibrinoide de arterias; trombosis en glomérulos y capilares peritubulares y focos de necrosis tubular con infiltración de la pared tubular (12,13).

El rechazo crónico puede ser un estado que sigue al rechazo subclínico cuando la inmunosupresión no es adecuada o bien puede ser el resultado del daño tisular después del rechazo agudo. En el rechazo crónico se observa una disminución paulatina y progresiva de la función renal que puede aparecer desde los primeros meses o después de varios años. Es la causa más frecuente de pérdida del injerto a largo plazo, además de la disminución de la filtración glomerular, la proteinuria y la hipertensión son hallazgos comunes (12,13)

Se ha sugerido que la proteinuria diaria puede ser un marcador útil del rechazo crónico subclínico, pero las mujeres con injertos renales que planean un embarazo debieran ser sometidas a una biopsia renal para evaluar el estado del injerto (12). Histológicamente los glomérulos se encuentran atrofiados con engrosamiento de la membrana basal, hialinización focal y trombosis intracapsular. Los cambios en las arterias intrarrenales muestran proliferación en la íntima con necrosis y depósitos de fibrinógeno, inmunoglobulinas y factores del complemento (12).

Los episodios de rechazo ocurren en alrededor del 9% de los casos y la mayoría en el tercer trimestre (12,13).

Las pacientes que presentan deterioro del injerto posterior al nacimiento, tienen una proteinuria previa al embarazo mayor que en aquellas pacientes en las que la función renal se mantiene sin cambios. Estas pacientes "inestables" desarrollan características de rechazo crónico (10,12)

En presencia de una función renal estable, el embarazo no parece tener un efecto adverso en la función del injerto o un incremento en la pérdida del mismo. La creatinina sérica elevada, la disfunción del injerto y el rechazo, parecen ser factores predictores de la pérdida del injerto. Parece existir un aumento en la pérdida del injerto en el grupo de pacientes con hipertensión bajo tratamiento farmacológico (8,14).

Los riesgos maternos en estas pacientes incluyen una incidencia elevada de preeclampsia, parto pretermino, disminución en el número de partos espontáneos y aumento en la tasa de cesáreas (15). La incidencia de obitos y abortos terapéuticos es similar a la de la población general. Sin embargo, hay un aumento en la incidencia de recién nacidos prematuros y con peso bajo al nacimiento en comparación con la población general. El retardo en el crecimiento intrauterino es probablemente secundario a una

función renal reducida, a la presencia de hipertensión y a la administración de fármacos inmunosupresores (2). Algunos reportes indican que existe una incidencia mayor de retardo en el crecimiento intrauterino en las pacientes tratadas con ciclosporina A (CsA) (16,17).

Cuando se compara con las pacientes no tratadas con CsA, los factores maternos asociados que están presentes en el grupo tratado con CsA incluyen: (a) mayor incidencia de hipertensión que requiere de tratamiento farmacológico, (b) aumento en la incidencia de diabetes materna y (c) un intervalo entre el trasplante y el embarazo menor. Estos factores sugieren que el grupo de pacientes tratado con CsA es distinto del grupo que no recibe este fármaco. Se ha demostrado que un intervalo corto entre el trasplante y el embarazo es uno de los predictores de bajo peso al nacimiento. Con un intervalo entre el trasplante y el embarazo mayor se observa una disminución en la incidencia de nacimientos pretermino, recién nacidos de bajo peso y muertes neonatales y un incremento en el número de resultados satisfactorios (16,17).

Se diagnostica preeclampsia clínicamente en alrededor del 30%. La aparición de hipertensión y proteinuria en el tercer trimestre y su relación con el deterioro de la función renal, a patología crónica subyacente o a preeclampsia es difícil de evaluar. Los estudios de biopsia en mujeres con enfermedad renal parenquimatosa demuestran que el diagnóstico de preeclampsia sobregregada puede ser erróneo hasta en un 50% de los casos (20,23,24). A diferencia del embarazo normal, los cambios en excreción urinaria de proteínas, los niveles de ácido úrico, la cuenta plaquetaria o las pruebas de función hepática en las pacientes con trasplante renal no son marcadores útiles del inicio o severidad de la preeclampsia (25).

Se ha demostrado que la diabetes materna y la hipertensión pueden afectar de manera adversa al recién nacido. En algunas series de pacientes con CsA los neonatos han tenido un peso al nacimiento de 1596 g en comparación con un peso de 2111 g cuando estos factores no están presentes (18).

Se ha reportado una incidencia elevada de prematuridad en los recién nacidos de las pacientes tratadas con CsA así como en las tratadas con azatioprina. Algunos estudios han demostrado que no existe una diferencia significativa en la incidencia o grado de prematuridad en relación al tipo de régimen de inmunosupresores (16,19).

Se reporta una incidencia de parto pretermino de aproximadamente 45-60%. La causa de parto pretermino se atribuye a la administración crónica de esteroides que debilitan el tejido conectivo de las membranas provocando ruptura prematura de membranas y por lo tanto requiriendo interrupción del embarazo (2).

La influencia de las drogas inmunosupresoras sobre el desarrollo fetal no está claro. La lista de posibles complicaciones fetales producidas por la combinación de la prednisona, azatioprina y ciclosporina A incluyen prematuridad, retardo en el crecimiento, malformaciones, hipertensión y supresión suprarrenal. Algunos estudios sugieren que la administración de CsA puede llevar a autoinmunidad de los neonatos (17,19).

Los inmunosupresores más utilizados atraviesan la barrera placentaria. Después de su absorción gastrointestinal, la azatioprina se convierte en ácido tioúrico y 6-mercaptopurina

quese metabolizan por vía hepática, en el neonato puede condicionar trombocitopenia y leucopenia. Se han detectado alteraciones cromosómicas en los linfocitos de los recién nacidos que desaparecen a los dos o tres años de edad (29).

Al parecer las malformaciones congénitas no se incrementan significativamente con estos fármacos (2). Las malformaciones congénitas más comunmente asociadas con la azatioprina son anomalías de las extremidades (polidactilia) y cardiopatías congénitas como estenosis pulmonar (19,32).

Se han empleado otros fármacos inmunosupresores en pacientes con trasplante renal como el FK 506 (tacrolimus) y se ha reportado una eficacia similar a la CsA con una función renal satisfactoria en 80% de las pacientes a un año. Este fármaco no ha demostrado actividad teratogénica o aberraciones cromosómicas en animales de experimentación; sin embargo, se han reportado pocos embarazos en humanos para determinar su efecto sobre el neonato (31).

Se ha reportado el aborto terapéutico en un 28% de los embarazos en receptoras de trasplantes renales fundamentalmente debido a un embarazo no planeado, problemas psicosociales, incertidumbre sobre la sobrevida a largo plazo de la madre, deterioro de la función renal, enfermedad renal hereditaria o hipertensión severa durante el embarazo. Se ha reportado aborto espontáneo en aproximadamente 14-16% de las pacientes, lo que es similar a la población general. De este modo, se considera que alrededor del 40% de los embarazos en estas pacientes terminan en el primer trimestre, sin embargo, de los embarazos que continúan, aproximadamente el 80-90% terminan exitosamente (3,23,24).

Las pacientes con trasplante renal son más susceptibles a todo tipo de infecciones por el estado de inmunosupresión y los gérmenes oportunistas son frecuentes en esta población. La incidencia de infecciones de vías urinarias es de alrededor del 40%. Las infecciones por citomegalovirus, herpes y hepatitis (7).

El manejo prenatal de estas pacientes incluye la evaluación seriada de la función renal, diagnóstico y tratamiento del rechazo y la hipertensión, prevención y diagnóstico oportuno de anemia, tratamiento de cualquier tipo de infección y evaluación fetal meticulosa (10,25)

Las consultas prenatales deberán ser cada dos semanas hasta la semana 32 de gestación y posteriormente semanalmente. Cada visita además de los cuidados prenatales de rutina, se debe complementar con: a) biometría hemática completa, b) urea sérica, electrolitos y pruebas de función hepática, c) depuración de creatinina y determinación de proteínas en orina de 24 horas, d) examen general de orina y urocultivo, e) cultivo de secreciones cervicovaginales, f) proteínas plasmáticas y niveles de calcio y fósforo, por lo menos cada 6 semanas. A las mujeres Rh negativas se les solicitará determinación de anticuerpos anti-Rh de forma seriada para detectar la presencia de autoanticuerpos (25-27).

Las dosis de inmunosupresores se mantienen en los niveles previos pero se deberan hacer los ajustes necesarios en caso de que ocurra disminuci3n de la cuenta leucocitaria o plaquetaria (4).

Se deber1 realizar una vigilancia fetal estrecha mediante la realizaci3n ultrasonido, cardiocografia y perfil biofisico para identificar la presencia de retardo en el crecimiento intrauterino o deterioro fetal sobre todo en aquellas pacientes con funci3n renal inestable (25)

A menos de que existan indicaciones para la inducci3n del trabajo de parto, es conveniente esperar al inicio espont1neo del mismo. La v1a vaginal es la m1s recomendable, ya que no hay riesgo de da1o mec1nico del ri1n transplantado u obstrucci3n del canal de parto. Durante el trabajo de parto se debe monitorizar cuidadosamente el estado cardiovascular, el balance de l1quidos y la temperatura. Es conveniente la administraci3n de antibi3ticos profil1cticos, se debe incrementar la dosis de esteroides para cubrir el parto y el puerperio inmediato y se debe proveer de analgesia adecuada (4.7).

La ces1rea debe indicarse 1nicamente por causas obst1tricas, se reporta una incidencia de ces1rea de 25 a 85% seg1n diversas series (8,23,25).

La valoraci3n neonatal se encaminar1 fundamentalmente a la b1squeda de hipoglicemia, linfopenia, trombocitopenia, hipocalcemia, hipocalcemia, insuficiencia suprarenal, as1 como tambi1n a la detecci3n de infecciones y malformaciones cong1nitas asociadas al uso de los agentes inmunosupresores. Deber1 realizarse estudio de los cromosomas para identificar alteraciones num1ricas o estructurales (19, 30, 32).

En t1rminos generales la lactancia no est1 contraindicada, aunque existe poca informaci3n acerca de las concentraciones de los inmunosupresores y sus metabolitos en la leche materna (25,29). A pesar de los beneficios de la lactancia, se requiere de mayor informaci3n para recomendar ampliamente su uso (25).

Las pacientes embarazadas con paridad satisfecha deber1n recibir orientaci3n hacia un m1todo quir1rgico definitivo. Los anticonceptivos orales o inyectables pueden agravar la hipertensi3n o el riesgo de tromboembolismo y tambi1n pueden provocar cambios sobre el sistema inmune por lo que no se recomiendan. Los dispositivos intrauterinos pueden incrementar el riesgo de enfermedad p1lvica inflamatoria, endometritis, abscesos tuboov1ricos y sepsis en estas pacientes inmunocomprometidas (25).

Los m1todos de barrera se pueden emplear con seguridad pero tienen tasas elevadas de falla (25)

Las pacientes que reciben inmunosupresores tienen un riesgo estimado de desarrollar una neoplasia maligna 100 veces mayor que la poblaci3n general. Esta asociaci3n se relaciona probablemente a factores como la p1rdida de la inmunidad. La inmunosupresi3n

crónica permite la proliferación tumoral y/o la estimulación antigénica prolongada del sistema reticuloendotelial. La evaluación ginecológica regular es esencial para detectar en forma oportuna las neoplasias del tracto genital, esta evaluación deberá incluir siempre una citología cervico-vaginal (3.7).

El objetivo de este trabajo fue evaluar la morbilidad materna y perinatal, la función renal y la posible influencia de los agentes inmunosupresores de 32 embarazos en pacientes con trasplante renal que acudieron para su control prenatal al servicio de Perinatología del Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala".

### MATERIAL Y METODOS

Se analizaron los resultados de 32 embarazos en pacientes receptoras de trasplante renal que acudieron para su control al servicio de Perinatología del Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" en un periodo de 20 años.

En todas las pacientes se evaluó la tensión arterial (TA) y la función renal previa al embarazo, durante el embarazo y en el puerperio inmediato.

Se consideró como hipertensión arterial a la elevación de la tensión arterial diastólica por arriba de 90 mmHg en dos tomas consecutivas con un intervalo de 6 horas, a la presencia de elevación de la tensión arterial diastólica de 30 mmHg o de la sistólica por arriba de 15 mmHg de los valores basales previos, o bien a una tensión arterial media por arriba de 105.

La función renal se evaluó mediante la determinación de creatinina sérica (CrS), depuración de creatinina (DCr) y proteinuria. Se consideró a la función renal como estable cuando los valores de Crs fueron menores de 2 mg/dl y la proteinuria menor de 1 g/L.

En cada caso se analizó la edad de la paciente, paridad, intervalo entre el trasplante y el embarazo, tipo de donador, dosis y tipo de medicamentos inmunosupresores utilizados, duración del embarazo, vía de interrupción, peso y complicaciones de los neonatos y complicaciones maternas durante el embarazo.

Se definió como preeclampsia la presencia de hipertensión arterial, proteinuria y edema después de la semana 20 de gestación.

Se denominó preeclampsia sobregregada a la presencia de edema y proteinuria en una paciente con hipertensión crónica.

Se considero recién nacido prematuro a los nacidos antes de la semana 37 de gestación.

Se denominó retardo en el crecimiento intrauterino cuando el peso al nacimiento se encontró por debajo de la décima percentila de acuerdo a la edad gestacional.

## RESULTADOS

En este análisis de 32 embarazos en pacientes con transplante renal se encontró que la tensión arterial fue normal en 21 (66%) casos previo al embarazo y en 11 (34%) casos hubo hipertensión la cual fue leve en 8 (25%) casos y severa en 3 (9%) casos. Durante el embarazo se encontró TA normal en 18 (56%) casos, en 10 (31%) casos hipertensión arterial leve y preeclampsia sobrecargada en 4 (13%) casos.

No se observó deterioro significativo de la función renal durante el embarazo y el puerperio en este grupo de pacientes. La creatinina sérica (CrS) fue menor de 2 mg/dl en 30 pacientes (94%) previa al embarazo y mayor de 2 mg/dl en dos casos (6%). Durante el embarazo la CrS se mantuvo en niveles por debajo de 2 mg/dl en 31 pacientes (97%) y en una paciente (3%) por arriba de dicha cifra. Se encontró que 17 (53%) pacientes no tuvieron proteinuria antes del embarazo, en 12 (38%) se encontró proteinuria menor de 1 g/L y en 3 pacientes (9%) proteinuria mayor de 1 g/L. Durante el embarazo no se encontró proteinuria en 5 casos (16%), hubo proteinuria menor de 1 g/L en 23 casos (72%) y mayor de 1 g/L en 4 casos (12%). [Tabla 1]

En cuanto a la edad de las pacientes se encontró que una (3%) paciente tenía menos de 20 años, 25 (78%) pacientes se encontraban entre 20 y 30 años y 6 (19%) tenían más de 30 años. [Tabla 2]

Con respecto a la paridad, 19 pacientes (59%) fueron primigestas, 12 (38%) fueron secundigestas y una (3%) fue multigesta. [Tabla 3].

La enfermedad que condicionó el transplante fue glomerulonefritis en 24 casos (75%), hipoplasia renal en 6 casos (19%), disgenesia renal bilateral en un caso (3%) y diabetes mellitus en un caso (3%). [Tabla 4]

El intervalo entre el transplante y embarazo fue de 47 meses en promedio (rango de 2 a 163 meses). En 4 casos (12%) el intervalo entre el embarazo y el transplante fue menor de un año, en 6 casos (19%) el intervalo fue entre uno y dos años y en 22 casos (69%) el intervalo fue mayor de 2 años. [Tabla 5]

El tipo de donador fue vivo relacionado (DVR) en 29 casos (91%), vivo no relacionado (DVNR) en 2 casos (6%) y de cadáver en un caso (3%). [Tabla 6]

Todas las pacientes recibieron prednisona (100%), 30 pacientes (94%) recibieron azatioprina y 6 pacientes (19%) recibieron ciclosporina. [Tabla 7].

En cuanto a los esquemas de tratamiento, una paciente recibió sólo prednisona (3%), 25 pacientes recibieron prednisona + azatioprina (78%), 5 pacientes recibieron esquema con prednisona + azatioprina + ciclosporina (16%) y una paciente recibió prednisona + ciclosporina (3%). [Tabla 8].

Cuatro embarazos (12%) terminaron en abortos del primer trimestre. Se obtuvieron 28 recién nacidos vivos con una edad gestacional entre 31 y 39 semanas. De estos, 24 recién nacidos fueron de término (75%), hubo prematuridad en 4 casos (14%), RCIU en 4 casos (14%), Apgar menor de 7 en dos casos (7%) y un caso (3.6%) de malformaciones congénitas múltiples (Tetralogía de Fallot, costillas supernumerarias y espina bifida) con muerte neonatal. [Tablas 9 y 10].

La vía de interrupción del embarazo fue legrado uterino instrumental (LUI) en 4 casos (12%), parto en 11 casos (40%) y cesárea en 17 casos (60%) [Tabla 11].

En 6 casos (19%) se presentó infección de vías urinarias durante el embarazo y en un caso se presentó tuberculosis renal que recibió tratamiento antifímico durante el embarazo.

## FUNCION RENAL Y TENSION ARTERIAL

	Condiciones Previas y Durante el Embarazo		Previas No. de Casos	Durante el Embarazo No. de Casos
	TA	Normal	21	21
Hipertensión		<90mmHg	8	10
		>90mmHg	3	4
Creatinina Sérica	<2mg/dl		30	31
	>2mg/dl		2	1
Proteinuria	Negativa		17	5
	<1g/L		12	23
	>1g/L		3	4

Tabla 1

## EDAD DE LAS PACIENTES

Edad (años)	No. Casos
<20	1
20-30	25
>30	6
TOTAL	32

Tabla 2

## PARIDAD

No. de Embarazos	No. Casos
I	19
II	12
>III	1
TOTAL	32

Tabla 3

## INDICACIÓN DEL TRANSPLANTE

<b>Etiología</b>	<b>No. Casos</b>
Glomerulonefritis	24
Hipoplasia renal	6
Disgenesia renal bilateral	1
Diabetes mellitus	1
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>

Tabla 4

## INTERVALO ENTRE EL TRANSPLANTE Y EL EMBARAZO

<b>Tiempo</b>	<b>No. Casos</b>
<1 año	4
1-2 años	6
>2 años	22
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>

## TIPO DE DONADOR

<b>Tipo</b>	<b>No.Casos</b>
Donador vivo relacionado	29
Donador vivo no relacionado	1
Cadáver	2
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>

Tabla 6

## TRATAMIENTO MÉDICO

<b>Fármaco</b>	<b>No. Casos</b>
Prednisona	32
Azatioprina	30
Ciclosporina	6

Tabla 7

## ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

- 19 -

	No.Casos
Prednisona	1
Prednisona + Azatioprina	25
Prednisona + Ciclosporina	1
Prednisona + Azatioprina + Ciclosporina	5
TOTAL	32

Tabla 8

## RESULTADOS PERINATALES

- 20 -

	No. Casos
Peso adecuado para la edad gestacional	20
RCIU	4
Prematurez	4

Tabla 9

## RESULTADOS PERINATALES

	No. Casos
Apgar >7	2
Malformaciones congénitas	1
Muerte neonatal	1

Tabla 10

## RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO

	No. Casos
Abortos	4
Parto	11
Cesárea	17
TOTAL	32

Tabla 11

### DISCUSION

El trasplante renal se considera como la mejor terapia de sustitución en pacientes con insuficiencia renal terminal. La restitución del estado hormonal después de un trasplante renal exitoso brinda a estas pacientes la oportunidad de un embarazo con lo que el número de embarazos en estas pacientes se ha incrementado notablemente en las dos últimas décadas (1,25,28).

El embarazo en estas pacientes debe considerarse como un evento de alto riesgo por varias razones. En primer lugar, el impacto del embarazo sobre la función renal no se ha definido con claridad, además, la lista de las posibles complicaciones producidas por las diversas combinaciones de prednisona, azatioprina y CsA incluyen mayor incidencia de abortos terapéuticos, prematuraz, RCIU, hipertensión, malformaciones y supresión adrenal (15-17,19).

Las pacientes requieran de un adecuado consejo preconcepcional así como información acerca de los posibles riesgos a corto y a largo plazo (23).

Es por esto que se han establecido criterios de buen pronóstico con los que se debe cumplir para aconsejar el embarazo en este grupo de pacientes, estos criterios de acuerdo con Davidson (7) son:

- 1.- Buena salud general por lo menos durante dos años después del trasplante
- 2.- Estructura compatible con un adecuado resultado obstétrico.
- 3.- Ausencia de proteinuria o proteinuria mínima
- 4.- Ausencia de hipertensión (si la hay, esta debe ser leve y de fácil control).
- 5.- No evidencia de rechazo agudo del injerto.
- 6.- Función renal estable con creatinina plasmática menor de 2.0 mg/dl.
- 7.- Dosis de inmunosupresores estables en niveles de mantenimiento (15 mg/día o menos de prednisona y 2 mg/kg/día de azatioprina o menos).
- 8.- Intervalo entre el trasplante y el embarazo mayor de dos años y menor de 5.
- 9.- Ausencia de dilatación pielocalicial en una urografía excretora.
- 10.- No evidencia de rechazo crónico (proteinuria menor de 0.3g por día).

No se encontró deterioro significativo de la función renal durante el embarazo y el puerperio en este grupo de pacientes. Estos resultados pueden atribuirse a las condiciones previas al embarazo ya que 30 (94%) de las 32 pacientes tenían niveles de CrS por debajo de 2 mg/dl y durante el embarazo sólo una paciente mantuvo las cifras de CrS por arriba de estos niveles. El 84% de las pacientes presentó proteinuria durante el embarazo, cifra mayor a la reportada en la literatura (40%) pero de estas pacientes sólo el 16% tuvo proteinuria significativa y ésta estuvo asociada a hipertensión severa en 4 casos.

La incidencia de preeclampsia en estas pacientes fue de 13% lo que contrasta con el 30% reportado en varias series (15,26-28).

La glomerulonefritis crónica continua siendo la principal causa de insuficiencia renal crónica terminal como indicación de trasplante renal, con menor frecuencia se observan las enfermedades hereditarias y las malformaciones congénitas renales así como la diabetes mellitus.

Varios reportes sugieren que el pronóstico es más favorable cuando el intervalo es entre 2 y 5 años, ya que se presume que la función renal se ha estabilizado y mantenido con el régimen con inmunosupresores y al parecer también se ha demostrado disminución en la incidencia de complicaciones como parto pretérmino, RCIU y muerte neonatal (18,21,26,27). Después de 5 años del trasplante se observa incremento en las complicaciones y mayor incidencia de episodios de rechazo (1,18). En este grupo de pacientes se encontró que el intervalo entre el trasplante y el embarazo fue mayor de 2 años en la mayoría de los casos 22 (69%), con una media de 47 meses.

El tipo de donador fue vivo relacionado en el 91% de las pacientes lo que implica un mejor pronóstico a largo plazo ya que se reporta una sobrevida del injerto a 5 años del 60-80% con este tipo de trasplante, en comparación con un 40-60% en caso de donador cadáver (10).

La incidencia de abortos espontáneos fue de 12%, que es similar a las cifras reportadas previamente por diversos autores de aproximadamente 16% (23-25,28).

En cuanto la vía de nacimiento se encontró 60% de nacimientos por cesárea y 40% por vía vaginal, la cual se ha considerado como la vía óptima de nacimiento en este tipo de pacientes ya que con frecuencia puede ser difícil el abordaje quirúrgico debido al antecedente de diálisis y cirugía urológica previa con adherencias peritoneales (3-5).

En esta serie se obtuvieron 28 recién nacidos vivos entre 31 y 39 semanas con un peso promedio de 2 630 g (rango 1500 a 3450 g). Se encontró prematuridad sólo en 4 casos (14%), sin embargo en la literatura mundial se reporta hasta un 45-60% parto pretérmino. En cuanto al RCIU se encontró en 4 casos (14%) y al parecer no tuvo relación con el esquema de inmunosupresores empleados. Se ha reportado recién nacidos con pesos bajos al nacimiento con mayor frecuencias (hasta un 30%) en pacientes tratadas con CsA en comparación con las que emplean azatioprina (20%), sin embargo la asociación de otras patologías como diabetes o hipertensión se observó con mayor frecuencia en pacientes tratadas con CsA (16,18,19).

Se encontró solamente un caso de muerte neonatal secundaria a malformaciones congénitas múltiples (tetralogía de Fallot, espina bífida y costillas supernumerarias), las cuales pudieran estar asociadas al uso de inmunosupresores. En este caso, la paciente recibió un esquema con prednisona + azatioprina.

La evolución de los demás recién nacidos fue satisfactoria aunque no se realizaron estudios de seguimiento a largo plazo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 25 -

El resultado perinatales en términos generales pueden considerarse satisfactorios ya que no se encontró deterioro significativo de la función renal en estas pacientes y la incidencia de complicaciones encontradas fue menor que la reportada en varias series (3-5,23,24,28), probablemente debido a que la mayoría de las pacientes cumplió con los requisitos para un buen pronóstico establecidos por Davidson (7).

### CONCLUSIONES

El embarazo en las pacientes con transplante renal es un evento que debe considerarse de alto riesgo, ya que el impacto del embarazo sobre la función renal no está bien definida y la morbilidad tanto materna como perinatal está incrementada. Es frecuente la asociación con otras patologías como hipertensión arterial crónica y diabetes mellitus. Además el empleo de inmunosupresores en forma crónica implica un riesgo mayor de presentar infecciones y sobre el recién nacido conllevan a un riesgo incrementado de linfopenia, trombocitopenia, prematurez, RCIU y malformaciones congénitas.

Es indispensable el asesoramiento preconcepcional y un control prenatal estricto en estas pacientes.

Las condiciones previas al embarazo son el factor más importante para poder establecer un pronóstico en cuanto a los resultados perinatales así como de la función renal a largo plazo, ya que cuando se cumple con estas condiciones se observa que el embarazo no tiene un efecto significativo sobre el deterioro de la función renal y las complicaciones asociadas se presentan con menor frecuencia.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Koslowska-Boszko B, Wierzbicki P, Lis K, Gaciong Z, Lao M, Sicinska J, Górski A. Pregnancy following kidney transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 262-265.
2. Framarino di Malatesta ML, Poli F, Preruci F, et al. Pregnancy and kidney transplantation: clinical problems and experience. *Transplant Proc* 1993; 25(3):2188-2189.
- 3.- Davidson JM, Lidheimer MD. Pregnancy in renal transplant recipients. *J Rep Med* 1982; 27(10): 613-621.
- 4.- Davidson JM. Dialysis, Transplantation and Pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1991; 17(2):127-132.
- 5.- Ha J, Kim ST. Pregnancy following renal transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26(4):2117-2118.
- 6.- Murray JE, Reid DE, Harrison H, Merrill JP. Successful pregnancies after human renal transplantation. *N Eng J Med* 1963; 269(7):341-343.
- 7.- Davidson JM. Renal transplantation and pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1987; 94(4):374-380.
- 8.- Sturgiss SN, Davidson JM. Perinatal outcome in renal allograft recipients: Prognostic significance of hypertension and renal function before and during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78(4):573-577.
- 9.- Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, Cater JR, Moritz MJ, Burke JF: National Transplantation Pregnancy Registry: Analysis of Outcome/Risks of 394 pregnancies in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 1994; 26(5):2535.
- 10.- Lindheimer MD, Katz AJ. Pregnancy in the renal transplant patient. *Am J Kidney Dis* 1992; 19(2):173-176.
- 11.- Salmella KT, Kyllönen LEJ, Holmberg C, Grönhagen-Riska CV, Impaired renal function after pregnancy in renal transplant recipients. *Transplantation* 1993; 56(6):1372-1375.
- 12.- Kozlowska-Baszko B, Lao M, Gaciong Z, Sicinska J, Durluk M, Marcycka M, Szmiedt J. Chronic rejection as a risk factor for deterioration of renal allograft function following pregnancy. *Transplant Proc* 1997; 29:1522-1523.
- 13.- Barrou B, Sylla C, Ourahma S, et al. Pregnancy after renal transplantation: Impact on graft function. *Transplant Proc* 1996; 28(5):2835.

- 14.- First MR, Combs A, Weiskittel P, Miodovnik M. Lack of effect of pregnancy on renal allograft survival or function. *Transplantation* 1995; 59(4):472-4
- 15.- Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, Jarrel BE, Moritz MJ, Burke JF. National Transplantation Pregnancy Registry-Outcomes of 154 patients in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57(4):502-506.
- 16.- Armenti VT, Jarrel BE, Rudomski JS, McGrory CH, Gaughan WJ, Moritz MJ. National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): Cyclosporine dosing and pregnancy outcome in female renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1996; 28(4):2111-2112.
- 17.- Classen JB, Shevach EM. Evidence that cyclosporine treatment during pregnancy predisposes offspring to develop autoantibodies. *Transplantation* 1991; 51(5):1052-1057.
- 18.- Gaughan WJ, et al. National Transplantation Pregnancy Registry: Report of outcomes in cyclosporine treated female kidney transplant recipients with an interval from transplant to pregnancy of greater than five years. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(2):226-269.
- 19.- Davidson JM, Dellagrammatikas H, Parkin JM. Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92:233-239.
- 20.- Nojima M, Ihara Y, Ichikawa N, et al. Influence of pregnancy on graft function after renal transplatation. *Transplant Proc* 1996; 28(3): 1582-1585
- 21.- Tanabe K, Kobayashi C, Takahashi K, et al. Long-term renal function after pregnancy in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1997; 29:1567-1568.
- 22.- Fischer T, Schibel H, Barenbrock M. Specific inmune tolerance during pregnancy after renal transplantation. *Eur J Obstet Gynecol* 1996; 70:217-219.
- 23.- Haugen G, Fauchald P, Sodal G, Leivestad T, Moc N. Pregnancy outcome in renal allograft recipients in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73:541-546.
- 24.- Touraine JL, Audra P, Lefroncois N, Garnier JL, Dargent D, Martin X, Guérard A. Pregnancy in renal transplant patients: 45 case reports. *Transplant Proc* 1997; 29:2472-2474.
- 25.- Gaudier FL, Santiago-Delpin E, Rivera J, Gonzales Z. Pregnancy after renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167:533-543.
- 26.- Sturgiss SN, Davidson JM. Effect of pregnancy on the long term function of renal allografts. *Am J Kidney Dis* 1992; 19(2):167-172.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 29 -

- 27.- Sturgiss SN, Davidson JM. Effect of pregnancy on the long term function of renal allografts: An update. *Am J Kidney Dis* 1995;26(1):54-56.
- 28.- Santamaria Saber LT et al. Pregnancy and kidney transplantation: experience in a developing country. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(3):465-470.
- 29.- Leb DE, Weisskopf B, Kanovitz BS. Chromosome aberrations in the child of a kidney transplant recipient. *Arch Int Med* 1971; 128:441-444.
- 30.- Pilariski LM, Yaeyshyn BR, Lazarovits AI. Analysis of peripheral blood lymphocyte populations and immune functions from children exposed to cyclosporine or to azathioprine in utero. *Transplantation* 1994; 57(1): 133-144.
- 31.- Resch B, Mache CJ, Windhager T, Holtzer H, Leitner G, Müller W. EK 506 and successful pregnancy in a patient after renal transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30:163-164.
- 32.- Williamson RA, Karp LE. Azathioprine teratogenicity: review of the literature and case report. *Obstet Gynecol* 1981; 58:247-249.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA