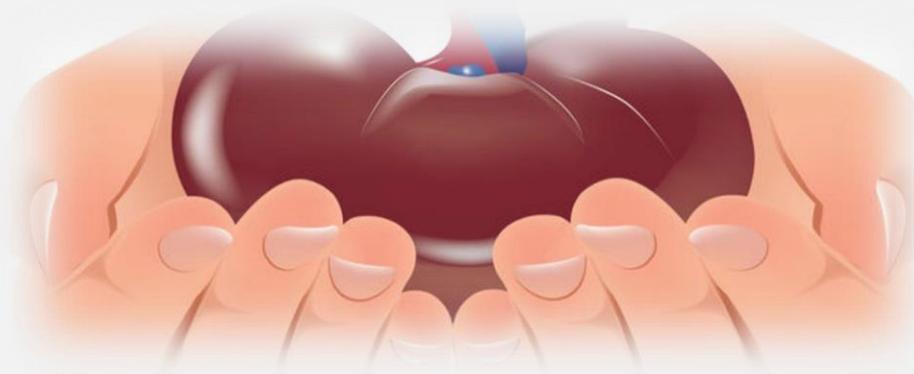


CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Trasplante renal y Embarazo



Dra Franzel Alvarez Hott

Dr. Juan Guillermo Rodríguez, Dra. Daniela
Cisternas, Dra. Francesca Marengo.

Temario



- Introducción
- Fertilidad y sexualidad
- Tiempo óptimo de embarazo
- Efecto del embarazo en el trasplante
- Complicaciones maternas
- Complicaciones fetales
- Predictores de riesgo de efectos adversos
- Tratamiento inmunosupresor
- Criterios para embarazo
- Conclusiones

Introducción



- El trasplante renal es la terapia de elección para pacientes jóvenes con enfermedad renal en etapa terminal → mejora la supervivencia y la calidad de vida en comparación con la diálisis.
- El 40% de los receptores de trasplantes renales son mujeres → 20% son menores de 30 años.
- Ha ido en aumento con el paso de los años, debido al avance en la medicina.



Introducción

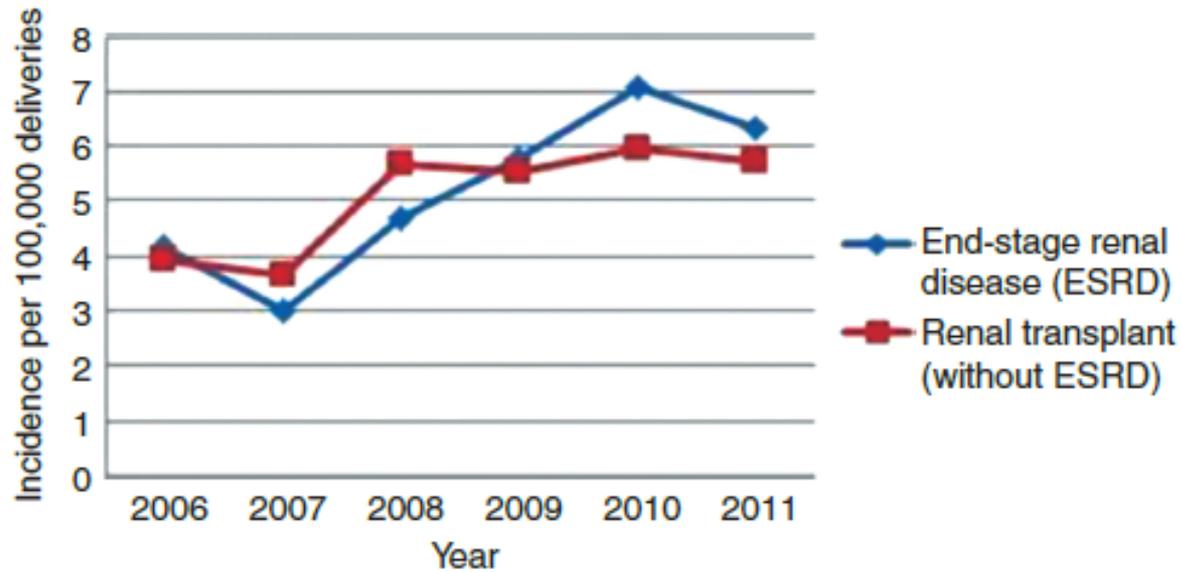


Figure 1: Incidence of end-stage renal disease and renal transplantation over time.

Fertilidad y sexualidad



- Pacientes con ERC en etapa terminal tiene alteración del eje Hipotalamo-hipófisis-ovario (HHO), lo que se traduce en anovulación, amenorrea, disminución de la libido y síntomas similares a menopausia.
- El trasplante renal restaura el eje HHO y a los 6 meses se observa circulación normal de esteroides sexuales.
- Es importante indicar anticoncepción en el periodo post trasplante.

Fertilidad y sexualidad



- ¿Por qué no embarazo post trasplante?
 - Necesidad de ajuste de dosis para estabilizar el injerto
 - Drogas teratogenicas
 - Estado de inmunosupresión → mayor infección
- El anticonceptivo se elige según preferencia de la paciente y evolución del trasplante.
 - Trasplante complicados: Insuficiencia del injerto (aguda o crónica), rechazo o vasculopatía de aloinjerto cardíaco → contraindicacado estrógenos y DIU.
 - Trasplante no complicado → cualquier ACO, pero por estado inmunosuprimido, no se recomienda DIU Tcu.

Tiempo óptimo de embarazo

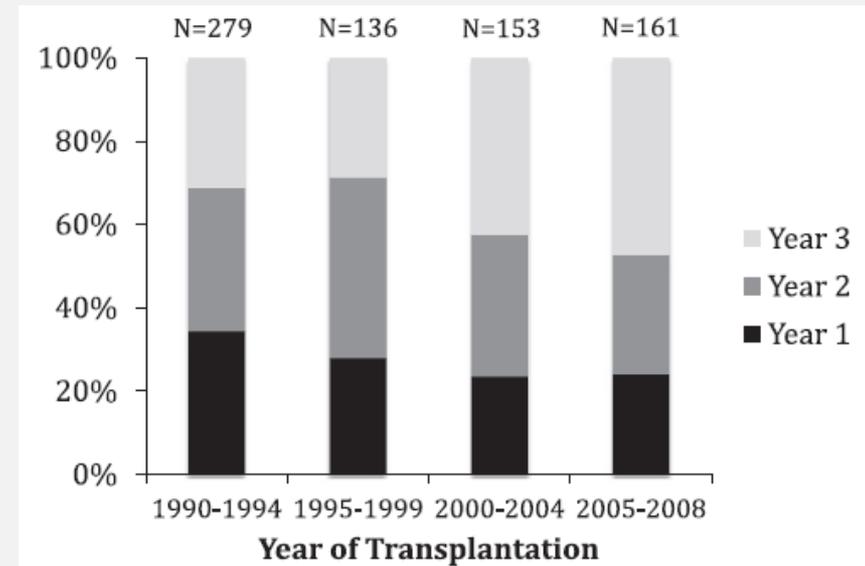


- Según American Society of transplantation: 1 años post trasplante
- Según guías europeas: 2 años
- ¿Cuándo es recomendable?
 - Ausencia de rechazo el último año
 - Función renal adecuada y estable (crea $<1,5\text{mg/dl}$)
 - Evaluar edad y comorbilidades

Tiempo óptimo de embarazo



- Momento del embarazo y riesgo de perdida del injerto por cualquier causa
 - Primer año: HR 1.18
 - Segundo año : HR: 1.15
 - Tercer año: HR: 1.11



Tiempo óptimo de embarazo



American Journal of Transplantation 2011; 11: 2388–2404
Wiley Periodicals Inc.

© Copyright 2011 The American Society of Transplantation
and the American Society of Transplant Surgeons

doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03656.x

Pregnancy Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis

Study mean interval between transplant and pregnancy (years)

	<2 n = 3 ¹	[2–3] n = 10 ¹	[3–4] n = 15 ¹	4+ n = 15 ¹
Mean maternal age	28.5 (28.3–28.7)	27.8 (27.4–28.2)	28.6 (28.4–28.8)	29.4 (29.3–29.5)
Pregnancy outcome				
Live birth	80.1% (77.8–82.4)	64.2% (62.8–65.5)	76.1% (75.8–76.3)	75.4% (74.9–75.8)
Miscarriage	8.3% (7.7–8.9)	9.7% (8.8–10.7)	14.7% (14.4–14.9)	10.9% (10.7–11.1)
Abortion	10.3% (8.3–12.2)	20.8% (19.3–22.3)	6.3% (6.0–6.6)	11.0% (10.7–11.4)
Stillbirth	1.3% (0.8–1.8)	5.3% (4.6–6.1)	2.5% (2.4–2.6)	2.3% (2.2–2.4)
Ectopic pregnancy	0%	0%	0.5% (0.4–0.5)	0.4% (0.3–0.5)
Obstetric complication				
Hypertension	43.9% (40.9–46.8)	44.4% (41.1–47.8)	60.9% (60.5–61.2)	42.0% (40.0–44.0)
Preeclampsia	39.4% (33.0–45.8)	35.5% (31.7–39.3)	30.1% (29.6–30.6)	20.6% (19.5–21.6)
Gestational diabetes	21.1% (19.2–22.9)	6.7% (5.8–7.6)	9.2% (9.1–9.3)	4.3% (3.7–4.8)
Delivery outcome				
Cesarean section	71.7% (67.3–76.0)	49.1% (46.7–51.6)	54.7% (54.1–55.4)	66.1% (64.2–68.1)
Preterm birth	65.4% (62.0–68.7)	33.0% (30.4–35.7)	48.4% (47.9–48.9)	42.1% (40.1–44.0)

¹n represents the number of studies within each category and refers to study-level, not patient-level data.

Efecto del embarazo en el trasplante



- El aloinjerto renal puede adaptarse a los cambios fisiológicos del embarazo
- Aumento en el clearance de creatinina de aproximadamente el 30% en el primer trimestre y vuelve a niveles preembarazo en tercer trimestre
- Aumento de clearance de creatinina en mujeres sanas vs trasplantadas a las 10 semanas → 38% vs 34%

Efecto del embarazo en el trasplante



- Hay una mayor excreción de proteínas en 24 horas que se triplican en el tercer trimestre (> 500 mg vs 200 mg en mujeres sanas). Regresa a nivel normal 3 meses post parto.
- Aumento presión arterial a las 20 semanas es frecuente.
- En presencia de proteinuria se deben descartar las comorbilidades comunes como la infección del tracto urinario y la preeclampsia.

Complicaciones maternas



- Hipertensión y preeclampsia:
 - HTA en trasplante renal: 52-69%
 - Preeclampsia: 24-38% con 6 veces mas riesgo.
 - Difícil diferenciar aumento de presión, preeclampsia y rechazo agudo del injerto.
 - Hiperuricemia mal marcador por uso de inhibidores de la calcineurina (↑ ac urico)
 - Rechazo agudo de injerto: HTA + Proteinuria.
 - Iniciar antihipertensivos si la PA es >140/90mmhg → metildopa o hidralazina.

Complicaciones maternas



- Función del trasplante:
 - Sin diferencia en la tasa de fracaso entre mujeres trasplantadas embarazada sin factores de riesgo vs no embarazadas (19% vs 21%)
 - Factores de riesgo:
 - Antecedentes de hipertensión tratada con medicamentos
 - Creatinina antes del embarazo ≥ 1.4 mg / dL
 - Proteinuria (>500 mg).
 - La crea >1.6 mg/dl \rightarrow 7.4 veces mas riesgo de perdida del injerto

Complicaciones maternas



- Riesgo de rechazo y tratamiento
 - El embarazo es un estado de inmunosupresión que crea tolerancia al feto y puede beneficiar al injerto renal.
 - Existe posibilidad que el estímulo antigénico dado por el feto genere rechazo al injerto.
 - La tasa de rechazo varía entre 1 y 14,5% similar a receptores de trasplante sin embarazo

Complicaciones maternas



- Riesgo de rechazo y tratamiento
 - Los factores de riesgo
 - Crea sérica alta
 - Rechazo antes del embarazo
 - Niveles cambiantes de fármacos inmunosupresores
 - Ante sospecha de rechazo de aloinjerto → Biopsia de aloinjerto guiada por ultrasonido.
 - Tratamiento: Las dosis altas de esteroides tratamiento de primera línea.

Complicaciones maternas



- Infecciones:
 - Mayor riesgo de infecciones, especialmente de ITU y pielonefritis aguda, debido al uso de medicamentos inmunosupresores.
 - ITU hasta en el 40% → hacer exámenes c/ 1 mes
 - BA → tratamiento por 14 días y mantener con profilaxis.
- Otras complicaciones
 - Índice cesárea: 43-64%
 - DM no aumenta.

Complicaciones fetales



- Tasa nacidos vivos: 71-79%
- Parto prematuro: 40-60% (13v mas riesgo)
- RCIU: 30-50% (5v mas riesgo)
- PEG: 42-46% (12v mas riesgo)
- Aborto espontaneo: 11-26%

Predictores de riesgo de efectos adversos



- Predictores de riesgo
 - Hipertensión
 - Creatinina pre-embarazo elevada ≥ 1.4 mg / dL
 - Proteinuria
 - Antecedentes de ≥ 2 trasplantes renales.
- 6 veces mas riesgo de resultados adversos fetales.
- Predictores de buenos resultados
 - Creatinina antes del embarazo ≤ 1.4 mg / dL
 - Ausencia de hipertensión
 - Proteinuria mínima < 500 mg antes

Tratamiento inmunosupresor



- Todos los fármacos inmunosupresores cruzan la circulación materno-fetal.

TABLE 1: Common immunosuppressive drugs use in transplantation.

	FDA pregnancy category
<i>Induction</i>	
Basiliximab	B
Alemtuzumab	C
Antithymocyte globulin	C
Methylprednisolone	C
<i>Maintenance</i>	
Azathioprine	D
Cyclosporine	C
Tacrolimus	C
Mycophenolate mofetil	D
Sirolimus, rapamycin	C
Prednisone	B
Belatacept	C
Leflunomide	X
<i>Treatment of rejection</i>	
Antithymocyte globulin	C
Basiliximab	B

Tratamiento inmunosupresor



- Inhibidores de la calcineurina:
 - Tacrolimus y ciclosporina: seguros en el embarazo
 - Prevalencia de malformación congénita 4-5% vs 3-4% población normal
 - Ciclosporina aumenta producción tromboxanos y endotelina → ↑ PE y RCIU. También puede generar células T inmadura en RN y bajo número de linfocitos B.
 - Lo niveles de ciclosporina disminuyen y varían durante el embarazo
 - Recomendación: medir niveles frecuentemente.
 - 1er y 2º trimestre → cada 2 semanas
 - Tercer trimestre → Semanal
 - Cuidado con anemia o hipoalbuminemia (Tacrolimus)

Tratamiento inmunosupresor



- Azatioprina:
 - Se metaboliza rápidamente a 6-mercaptopurina y es seguro para usarse como inmunosupresión en el embarazo
 - Hígado fetal carece de la enzima que metaboliza la 6-mercaptopurina, por lo tanto, el feto está protegido de sus efectos adversos.
 - Hubo reporte de malformaciones congénitas que no pudo ser comprobado en estudios posteriores.
 - Es indetectable en la leche materna.

Tratamiento inmunosupresor



- Corticoides
 - Uso común en los receptores de trasplante renal
 - Prednisona → categoría B
 - Metilprednisolona → categoría C.
 - El 90% de la dosis materna se metaboliza en la placenta antes de que llegue al feto.
 - Los casos de inmunosupresión suprarrenal fetal, hipoplasia tímica y paladar hendido se han notificado en dosis de más de 20 g / día.
 - Podrían aumentar el riesgo de rotura prematura de membranas e hipertensión materna durante el embarazo.
 - El tratamiento del rechazo de aloinjerto con esteroides si está justificado durante el embarazo no está contraindicado.

Tratamiento inmunosupresor



- Micofenolato Mofetilo.
 - Fármaco de categoría D
 - Está asociado con un mayor riesgo de aborto espontáneo (49%) y malformación congénita (23%).
 - Las anomalías faciales y de las extremidades son las formas congénitas más comunes → microtia, uñas hipoplásicas, quinto dedo acortado, labio y paladar hendido, hernia diafragmática congénita y defectos cardíacos congénitos.
 - El micofenolato mofetilo está contraindicado en el embarazo y debe suspenderse 6 semanas antes de la concepción

Tratamiento inmunosupresor



- Sirolimus
 - Categoría C
 - En animales → aumento de la mortalidad fetal, disminución de los pesos fetales y retraso en la osificación de la estructura esquelética.
 - Los datos son limitados en la exposición humana, por lo que está contraindicado durante el embarazo y debe interrumpirse 6 semanas antes de la concepción



Criterios para embarazo

- Al menos 6 meses después del trasplante.
- Creatinina <1.4 mg / dL
- Sin episodios recientes de rechazo agudo.
- Presión arterial $\leq 140 / 90$ mmHg
- No hay o mínima proteinuria ≤ 500 mg / 24 horas
- Prednisona ≤ 15 mg / día
- Azatioprina ≤ 2 mg / kg / día
- Detener el micofenolato mofetilo y el sirolimus 6 semanas antes de la concepción

Conclusiones



- Es importante la asesoría antes del embarazo sobre los riesgos potenciales para permitir una la planificación del embarazo y ayudar a los padres a tomar una decisión informada.
- El esencial el abordaje multidisciplinario: nefrólogo y la medicina materno-fetal.

Bibliografía



- M.-T. Saha, H. H. T. Saha, L.K.Niskanen, K. T. Salmela, and A. I. Pasternack, “Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation,” *Nephron*, vol. 92, no. 3, pp. 735–737, 2002.
- Shah S et al. Overview of Pregnancy in Renal Transplant Patients. *Int J Nephrol*. 2016.
- Vijayan M, Pavlakis M. Pregnancy and the kidney transplant recipient. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017 Nov;26(6):494-500
- Sara Saliem et al. Pregnancy outcomes among renal transplant recipients and patients with end-stage renal disease on dialysis. *J. Perinat. Med*. 2015; aop.
- Rose C, Gill J, Zalunardo N et al. Timing of Pregnancy After Kidney Transplantation and Risk of Allograft Failure. *American Journal of Transplantation* 2016; 16: 2360–2367