

## CASO CLÍNICO

---

# Embarazo en mujeres con trasplante de órgano sólido. Reporte de 4 casos clínicos y revisión de la literatura

Miguelina Hernández A<sup>1</sup>, Ricardo Flores M<sup>2</sup>, Alex Ramos C<sup>2</sup>.

### RESUMEN

*El embarazo en receptoras de trasplante de órgano sólido tiene una mayor tasa de complicaciones materno-fetales. Entre éstas destacan: deterioro de la función del injerto, rechazo de aloinjertos, infecciones oportunistas y efectos teratogénicos por el paso de la terapia inmunosupresora a través de la placenta y su excreción por la leche materna. Especialmente receptoras de trasplante hepático presentan una mayor tasa de parto prematuro y receptoras de trasplante renal, por tener enfermedad renal crónica, son más susceptibles a desarrollar hipertensión arterial, preeclampsia, anemia, infecciones urinarias, entre otros. Sin embargo, la monitorización continua y el abordaje multidisciplinario en estas pacientes, y dependiendo del órgano trasplantado, ha permitido lograr buenos resultados materno-perinatales en la mayoría de los embarazos. Se reportan 4 casos de embarazadas postrasplante hepático, atendidas en el Centro de Referencia en Salud (CRS) Peñalolén Cordillera Oriente-Hospital Dr. Luis Tisné Brousse y una revisión de las recomendaciones actuales.*

**Palabras claves:** *Trasplante órgano sólido, terapia inmunosupresora, embarazo.*

### SUMMARY

*Pregnancy in recipients of solid organ transplantation has a higher rate of maternal and fetal complications. These include: impaired function of the graft, allograft rejection, opportunistic infections and teratogenic effects from immunosuppressive therapy pass through the placenta and are excreted in breast milk. Especially liver transplant recipients have a higher rate of premature birth and kidney transplant recipients, having chronic kidney disease, they are more susceptible to developing high blood pressure, preeclampsia, anemia, urinary infections, among others. However, monitoring continues and the multidisciplinary approach to patients, ranging in composition depending on the transplanted organ, has allowed for good maternal and perinatal outcomes in most pregnancies. Four cases of pregnancy after liver transplantation is reported treated at the Health Reference Center (CRH) Peñalolén Cordillera East - Dr. Luis Tisné Brousse Hospital and a review of current recommendations.*

**Key words:** *Solid Organ Transplantation, Immunosuppressive Therapy, Pregnancy.*

---

<sup>1</sup> Centro de Referencia en Salud (CRS) Peñalolén Cordillera Oriente, Docente del Departamento de Obstetricia y Ginecología Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Internos de Medicina, Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

## INTRODUCCIÓN

El embarazo es una etapa crucial en la vida de la mujer, y es deber del equipo de salud cuidar que éste transcurra en las mejores circunstancias posibles, evitando todos los factores que pudiesen empeorar su pronóstico. Uno de éstos es el trasplante de órganos. Aquellas mujeres trasplantadas que buscan un embarazo deben ser controladas cuidadosamente con un equipo compuesto por un especialista en trasplantes, un especialista en medicina materno-fetal y otros que complementen el equipo multidisciplinario. Los receptores de trasplante de órganos necesitan recibir terapia inmunosupresora para prevenir el rechazo del órgano. Estos medicamentos necesitan ser monitorizados cuidadosamente y de forma continua a través del desarrollo del embarazo para evitar los potenciales efectos adversos de la terapia sobre la madre o el feto.

Desde el primer embarazo en una paciente receptora de trasplante de órgano en 1958, el embarazo en receptoras de órganos sólidos se ha vuelto común. El primero exitoso en una receptora de trasplante hepático fue en 1978<sup>1</sup>. El primer embarazo exitoso después de un trasplante de corazón fue reportado en 1988, de un trasplante de pulmón y corazón en 1993 y de un trasplante de pulmón fue en 1996<sup>2-4</sup>. El *National Transplantation Pregnancy Registry* (NTPR), fundado en Estados Unidos en 1991, es el registro más grande de embarazos postrasplante de órganos sólidos. Actualmente se han reportado más de 14.000 trasplantes de órganos sólidos, en su mayoría receptoras renales, con una tasa de embarazos exitosos postrasplante superior al 95%<sup>5</sup>. Específicamente desde 2010 hasta 2014, se han reportado 1.422 embarazos en 886 receptoras de riñón y 292 embarazos en 166 receptoras de hígado<sup>5</sup>.

Receptoras embarazadas de trasplante de órgano sólido pueden experimentar empeoramiento de la función del injerto, rechazo de aloinjertos, e infecciones oportunistas. Además, el tratamiento médico después del trasplante puede generar teratogenicidad a medida que pasan los inmunosupresores a través de la placenta y se excretan en la leche materna<sup>6</sup>. Especialmente aquellas con trasplante hepático, que tienen un alto riesgo de cesárea y una alta tasa de prematuridad en esta población. Sin embargo, recientes reportes sugieren que con monitorización continua y un enfoque multidisciplinario, la mayoría de estas pacientes llevarán un embarazo exitoso<sup>7</sup>. Por otro lado se ha visto que en receptoras de trasplante renal, el potencial de fertilidad rápidamente mejora los primeros 6 meses. Además se debe considerar que las pacientes trasplantadas renales tienen enfermedad renal crónica, lo que las hace más susceptibles a desarrollar hipertensión arterial (HTA) y preeclampsia (PE), anemia, infecciones urinarias, entre otros, por lo que

presentan con más frecuencia complicaciones durante el embarazo, como factor de riesgo independiente de la terapia inmunosupresora<sup>8</sup>. Los resultados neonatales para las trasplantadas renales son generalmente buenos. Los resultados adversos más frecuentes son parto prematuro (50%-54%), bajo peso al nacer (33%-45%) y mortalidad neonatal (1%-3%), comparado con la población general (12,3%, 5% y 0,68% respectivamente)<sup>9</sup>. Se debe tener en cuenta los riesgos materno-fetales que implica el embarazo postrasplante de órgano y la importancia de un adecuado control de estos casos para obtener buenos resultados materno-perinatales.

En esta revisión se dan a conocer cuatro casos de embarazadas postrasplante hepático, atendidas en el Centro de Referencia en Salud (CRS) Cordillera Oriente - Hospital Dr. Luis Tisné Brousse y una revisión de las recomendaciones actuales.

*Caso clínico 1*

Paciente de 22 años, multípara de 1, con antecedente de trasplante hepático de donante cadáver el año 2006 por daño hepático crónico por hepatitis autoinmune. En tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y prednisona, usuaria de anticonceptivos orales combinados. Luego de 8 años, cursa embarazo con edad de gestación dudosa de 26 semanas  $\pm$  21 días, e inicia controles en la Unidad de Feto de Alto Riesgo Obstétrico (FAR) de Complejo CRS Cordillera, donde acude cada 2 semanas, y Servicio de Gastroenterología del Hospital del Salvador. El embarazo evoluciona favorablemente, cursando con HTA gestacional. Los exámenes de control realizados periódicamente (función renal, glicemia, bilirrubinemia y prueba de tolerancia a la glucosa oral, etc.) dentro de rangos normales. Las ecografías de control no evidencian alteraciones. Consulta a las 36<sup>+5</sup> semanas al servicio de urgencias por cuadro compatible con rotura prematura de membranas (RPM) de cinco horas de evolución. Hospitalizada en la unidad de alto riesgo obstétrico (ARO) por siete días, se intenta conducción oxitócica, pero dada pobre respuesta se decide realizar cesárea a la 37<sup>+5</sup> semanas, resultando en RN vivo de sexo masculino, peso 2.630 g, talla 47 cm, APGAR 8-9. Se indica suspensión de lactancia, administrándose bromocriptina. RN sin morbilidad, con estadía en puerperio de dos días. Dado buena evolución clínica, se indica alta. La madre evoluciona en buenas condiciones. Alta.

*Caso clínico 2*

Paciente de 18 años, primigesta, con antecedente de trasplante hepático de donante cadáver el año 2006 por atresia de vías biliares. En tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y prednisona, no usuaria de ningún método

anticonceptivo. Después de 9 años, cursa embarazo de 21<sup>+2</sup> semanas según amenorrea, e inicia controles multidisciplinarios en la Unidad FAR de CRS Cordillera, donde acude cada 2 semanas, y Servicio de Gastroenterología del Hospital del Salvador. El embarazo evoluciona favorablemente, cursando con colestasia intrahepática moderada (CIE), cuadro que responde favorablemente a ácido ursodeoxicólico; con exámenes de control dentro de rangos normales. Las ecografías de control no evidencian alteraciones. Ingresa a la unidad de ARO para interrupción programada del embarazo a las 37<sup>+2</sup> semanas, y se realiza inducción de su parto con misoprostol dosis parcializada total de 125 µg y conducción oxitócica. Por fracaso de la inducción se realiza cesárea electiva a las 37<sup>+6</sup> semanas. La cesárea evidencia circular reductible de cuello, resultando en RN vivo de sexo femenino, peso 3.185 g, talla 47 cm, Apgar 9-9. Se indica suspensión de lactancia, administrándose bromocriptina. RN sin morbilidad, con estadía en puerperio de dos días. Dado buena evolución clínica, se indica alta de ambos.

### *Caso clínico 3*

Paciente de 25 años, primigesta, con antecedente de trasplante hepático de donante cadáver el año 2008 por falla hepática aguda idiopática. En tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y prednisona, usuaria de anticonceptivos orales combinados. Después de 7 años, cursa embarazo de 36 semanas según amenorrea, inicia controles multidisciplinarios en la Unidad FAR de Complejo CRS Cordillera, donde acude cada 2 semanas, y Servicio de Gastroenterología del Hospital del Salvador. El embarazo cursa con HTA gestacional. Los exámenes de control dentro de rangos normales. Las ecografías de control sin alteraciones. Ingresa a la unidad de ARO para interrupción del embarazo a las 39<sup>+6</sup> semanas, realizándose conducción oxitócica; paciente evoluciona con registro fetal intraparto no tranquilizador, por lo que se indica cesárea de urgencia que pesquiza líquido amniótico con meconio. El feto presenta circular en banda presidencial, RN de sexo femenino, peso 3.190 g, talla 49,5 cm, Apgar 5-8. Requiere aspiración de secreciones con meconio para su esfuerzo respiratorio. Se indica suspensión de lactancia, administrándose bromocriptina. Madre hospitalizada en puerperio por tres días. Datos de alta ambos por su buena evolución clínica.

### *Caso clínico 4*

Paciente de 22 años, segundigesta, con antecedente atresia de vías biliares y cirugía de Kasai con posterior trasplante hepático de donante cadáver el año 2003 y patología mamaria benigna controlada. En tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y prednisona, no usuaria

de ningún método anticonceptivo. Después de 13 años, cursa embarazo de 12<sup>+3</sup> semanas según FUR operacional por eco precoz, inicia controles multidisciplinarios en la Unidad FAR de CRS Cordillera, donde acude cada 4 semanas, y Servicio de Gastroenterología del Hospital del Salvador. El embarazo evoluciona favorablemente, a partir de las 33 semanas cursa con CIE moderada, la cual responde parcialmente a ácido ursodeoxicólico. Exámenes de control alterados con aumento de transaminasas hasta 227 de GPT sin aumento de la bilirrubina. Las ecografías de control no evidencian alteraciones. Recibe dos dosis de betametasona para maduración pulmonar en FAR. Ingresa a la unidad de ARO para interrupción programada del embarazo a las 34<sup>+2</sup> semanas, realizándose maduración cervical con misoprostol el día 09.05.16, a las 34<sup>+6</sup> semanas e iniciando inducción oxitócica que fracasa, por lo que es sometida a cesárea, obteniendo un RN masculino de 2.600 g Apgar 9 y 9. Ambos evolucionan en buenas condiciones hasta su alta.

## DISCUSIÓN

### *Periodo entre trasplante y embarazo adecuado*

Mujeres con trasplante renal que presentan períodos más prolongados entre la cirugía y la concepción presentan menor incidencia de prematuridad y bajo peso al nacer<sup>10</sup>. El embarazo debe esperar por lo menos 1 a 2 años después del trasplante para minimizar los riesgos para el aloinjerto y procurar el bienestar fetal<sup>11</sup>. Se aconseja el uso de un método anticonceptivo posterior al trasplante, para evitar los potenciales efectos adversos que implican la concepción posterior a esta cirugía, especialmente durante el primer año<sup>12</sup>.

La literatura destaca que el embarazo es posible desde 9-12 meses después del trasplante hepático, sin embargo aún no hay consenso respecto al intervalo óptimo entre el trasplante y la concepción<sup>13</sup>.

En los casos clínicos analizados, los períodos entre el trasplante y el embarazo fueron de 8, 9 y 7 años respectivamente, por lo que no es una muestra adecuada para la evaluación de éste ámbito.

### *Anticoncepción*

Hay poca evidencia respecto al método anticonceptivo más adecuado para pacientes receptoras de trasplante de órgano sólido, para prevenir un embarazo en los primeros dos años posteriores a la cirugía, sin embargo los métodos de barrera proveen las tasas más bajas de interacciones y complicaciones. Hay estudios en trasplante de órganos sólidos que no evidencian mayores complicaciones al usar ACO combinados o parches

transdérmicos, incluso en trasplantadas hepáticas<sup>13</sup>. Se informa de un aumento de la tasa de embarazos al usar DIU, probablemente por interferencia de la terapia inmunosupresora<sup>14</sup>.

En los casos analizados, dos pacientes eran usuarias de ACO combinados, y una de ellas no usaba ningún tipo de anticoncepción.

### *Control prenatal*

Un número creciente de embarazos ocurre en mujeres que recibieron un trasplante hepático en los últimos años, principalmente por el éxito creciente de esta cirugía<sup>15</sup>. Las pacientes trasplantadas presentan con mayor frecuencia algunas complicaciones durante el embarazo, como la PE, por ejemplo. Además, debido al incremento de la volemia materna durante el embarazo, los niveles de la terapia inmunosupresora pueden descender, produciendo riesgos para el órgano trasplantado, por lo que se recomienda la vigilancia de su actividad uterina<sup>11</sup>. De allí la importancia de llevar a cabo un seguimiento estricto de estas pacientes, tanto antes de la concepción, durante el embarazo y posterior al parto.

La gran mayoría de los embarazos en trasplantadas hepáticas han sido exitosos tanto para la madre como para el hijo<sup>16</sup>. No obstante, todos los estudios actuales son basados en muestras pequeñas.

En la experiencia del CRS Cordillera, los embarazos en trasplantadas hepáticas han sido exitosos, llegando todos a término, resultando en RN vivos y sin complicaciones mayores. Se realizaron controles periódicos de laboratorio y ecográficos, resultando todos en rangos normales. Además, pacientes se controlaban en el Hospital del Salvador, para monitorización del órgano trasplantado y los niveles de inmunosupresores.

### *Terapia inmunosupresora*

Reportes del Registro Nacional de Mujeres Trasplantadas (NTPR) muestra que terapia inmunosupresora durante el embarazo se asocia a aborto, prematuridad, restricción del crecimiento y bajo peso de nacimiento<sup>17</sup>. Específicamente, con el uso de tacrolimus (clase C) se ha visto hasta 60% de partos prematuros y 4% de malformaciones congénitas en las usuarias<sup>18</sup>; con ciclosporina A (clase C) se han reportado casos de parto prematuro, bajo peso al nacer, hiperkalemia neonatal y elevación de creatinina sérica<sup>18</sup>; con el uso de prednisona (clase B) se ha descrito un mayor riesgo es el paladar hendido, RPM y la restricción del crecimiento fetal<sup>18</sup>; finalmente el micofenolato mofetil (clase C) tiene un efecto potencialmente teratogénico<sup>18,19</sup>. En cuanto a la lactancia, es relevante saber que los inmunosupresores

se excretan en la leche materna, y no existe información suficiente para recomendarla<sup>18</sup>. Es así como retrasar el embarazo 1 ó 2 años después del trasplante de órgano minimiza la exposición fetal a altas dosis de inmunosupresores, con los potenciales efectos adversos que esto implica<sup>7</sup>.

En los casos clínicos previamente descritos, las pacientes durante el embarazo recibieron tacrolimus y prednisona, dentro de cuyos efectos adversos presentados destacan HTA gestacional en dos de ellas y RPM en uno de los casos. Se suspendió la lactancia en todas las pacientes, recibiendo bromocriptina.

### *Vía de parto recomendada*

La vía de parto a elegir es la vía vaginal, reservando la cesárea para las mismas indicaciones que cualquier otro embarazo<sup>1</sup>.

A pesar de la localización pélvica del riñón trasplantado, raramente produce distocias, y generalmente no hay daño mecánico del órgano durante el parto vaginal<sup>20</sup>.

En el caso de las pacientes del CRS Cordillera, se privilegió siempre la vía de parto vaginal. En los 2 primeros casos las pacientes recibieron conducción oxitócica, pero al no responder favorablemente, se recurrió a la cesárea. En el tercer caso, en contexto de registro fetal intraparto con alto riesgo hipóxico se indicó cesárea de urgencia. El cuarto caso inducida por su CIE, fracasa la inducción por lo que se somete a cesárea.

### *Resultados maternos*

Trasplante hepático o renal no aumentan mortalidad materna ni la diabetes gestacional, pero sí la HTA gestacional y PE. No hay aumento de rechazo de trasplante durante el embarazo<sup>21,22</sup>.

En los casos analizados, sólo hubo desarrollo de HTA gestacional en dos pacientes y CIE en dos, tratadas con ácido ursodeoxicólico, sin otras complicaciones.

### *Resultados fetales*

Trasplante hepático o renal están asociados a aumento de tasa de abortos, partos prematuros y bajo peso al nacer. No aumenta riesgo de malformaciones<sup>21</sup>. No hay mayores complicaciones hasta 5 años posparto, sin embargo no hay estudios más prolongados.

En los casos clínicos analizados, sólo un caso presentó un estado fetal no tranquilizador secundario a una circular en banda presidencial. Todos los RN evolucionaron de forma favorable, sin otras complicaciones, al igual que las madres.

## CONCLUSIONES

Respecto a los casos clínicos y a la revisión de la literatura, podemos plantear algunas conclusiones al respecto.

1. Posterior al trasplante de órgano sólido, no es recomendable el embarazo antes de 1 año, idealmente no antes de 2, por los mayores riesgos de complicaciones, tanto maternas como fetales, asociadas al uso de inmunosupresores.
2. Para evitar el embarazo durante este periodo, el uso de anticoncepción hormonal es más efectivo que los métodos de barrera, por lo que son de elección. Usar estos últimos como método único sólo en caso de contraindicación o efectos adversos de anticonceptivos hormonales.
3. El embarazo no presenta efectos adversos para el órgano trasplantado, sin embargo, debe ser considerado de alto riesgo por las mayores tasas de complicaciones maternas y perinatales asociadas.
4. Inhibidores de calcio (ciclosporina A, tacrolimus) y corticoides son seguros durante el embarazo, por lo que no deben ser suspendidos. Micofenolato, por otro lado, no debería ser usado durante el embarazo.
5. Es necesario monitorizar niveles de inmunosupresores durante el embarazo para mantener niveles terapéuticos.
6. Es necesario la monitorización de la presión de estas pacientes durante el embarazo, por riesgo aumentado de HTA gestacional y PE.
7. Preferir vía vaginal en trasplantes hepáticos y renales. Recurrir a la cesárea según indicaciones similares al resto de los embarazos.
8. Abordaje multidisciplinario de la paciente, variando la composición del equipo dependiendo del órgano trasplantado.

*Fuentes de financiamiento:* El autor declara no tener ninguna fuente de financiamiento, ni conflicto de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. WALCOTT WO, DERICK DE, JOLLEY JJ, SNYDER DL. Successful pregnancy in a liver transplant patient. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 340-1.
2. LOWENSTEIN BR, VAIN NW, PERRONE SV, ET AL. Successful pregnancy and vaginal delivery after heart transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158(3 Pt 1): 589-90.
3. WAGONER LE, TAYLOR DO, OLSEN SL, ET AL. Immunosuppressive therapy, management, and outcome of heart transplant recipients during pregnancy. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12(6 Pt 1): 993-9.
4. DONALDSON S, NOVOTNY D, PARADOWSKI L, ET AL. Acute and chronic lung allograft rejection during pregnancy. *Chest* 1996; 110(1): 293-6.
5. COSCIA LA, CONSTANTINESCU S, MORITZ MJ, ET AL. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2010; 65-85.
6. THAKRAR MV, MORLEY K, LORDAN JL, MEACHERY G, FISHER AJ, PARRY G, CORRIS PA. Pregnancy after lung and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33(6): 593-8.
7. HAMMOUD GM ET AL. Liver transplantation in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2013; 19(43): 7647-51.
8. JOSEPHSON MA, MCKAY DB. Pregnancy in the renal transplant recipient. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010; 37: 211-22.
9. MAYNARD SE, THADHANI R. Pregnancy and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 14-22
10. GORGULU N, YELKEN B, CALISKAN Y. Does pregnancy increase graft loss in female renal allograft recipients? *Clin Exp Nephrol* 2010; 14: 244-7.
11. KHEMAT H, ALAVIAN SM, TAHERI S. Pregnancy after renal transplantation: prospects and concerns. *Ann Transplant* 2009; 14(2): 55-60.
12. DAVISON JM, LIND T, ULDALE PR, ET AL. Planned pregnancy in a renal transplant recipient. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83(7): 518-27.
13. JABIRY-ZIENIEWICZ Z, BOBROWSKA K, KAMINSKI P, WIELGOS M, ZIENIEWICZ K, KRAWCZYK M. Low-dose hormonal contraception after liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 1530-2.
14. PAULEN ME, FOLGER SG, CURTIS KM, JAMIESON DJ. Contraceptive use among solid organ transplant patients: A systematic review. *Contraception* 2010; 82: 102-12.
15. ALSTON PK, KULLER JA, MCMAHON MJ, ET AL. Pregnancy in transplant recipients. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56(5): 289-95.
16. CHRISTOPHER V, HENEGHAN MA, AL-CHALABI T, ET AL. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006; 12(7): 1138-43.
17. COSCIA LA, CONSTANTINESCU S, MORITZ MJ, FRANK AM, RAMIREZ CB, MALEY WR, DORIA C, MCGRORY CH, ARMENTI VT. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2010; 65-85.

18. HENEGHAN MA, SELZNER M, YOSHIDA EM, MULLHAUPT B. Pregnancy and sexual function in liver transplantation. *J Hepatol* 2008; 49: 507-19.
19. MASTROBATTISTA JM, GÓMEZ-LOBO V. Pregnancy after solid organ transplantation. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 919-32.
20. SHRESTHA BM, THROSSELL D, MCKANE W, RAFTERY AT. Injury to a transplanted kidney during caesarean section: a case report. *Exp Clin Transplant* 2007; 5(1): 618-20.
21. KS Parhar, PS gibson, CS Coffin. Pregnancy following liver transplantation: review of outcomes and recommendations for management. *Can J Gastroenterol* 2012; 26(9): 621-6.
22. Katherine Richman, Reginald Gohh. Pregnancy after renal transplantation: a review of registry and single-center practices and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3428-34.