

Embarazo y trasplante hepático en pacientes cubanas

Cuban experience in pregnancy and liver transplant

Marcia Samada Suárez^I, Raúl Vasallo Prieto^{II}, Ysis Martínez Changüí^{II}, Hanoi Hernández Rivero^{III}, Janet Domínguez Cordovés^{IV}, Sheyla Moret Vara^{III}

^IEspecialista de II Grado en Gastroenterología. Doctor en Ciencias Médicas. Profesora Titular. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Ginecoobstetricia. Instructor. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

^{III}Especialista I Grado en Cirugía General. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista II Grado en Cirugía General. Instructor. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El embarazo en las mujeres receptoras de un trasplante hepático es exitoso en la mayoría de los casos, aunque se califica como un embarazo de alto riesgo. Los objetivos de este estudio son describir la evolución del embarazo en mujeres sometidas previamente a trasplante hepático y determinar el desarrollo de las complicaciones obstétricas y evolución del injerto hepático. Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de 3 pacientes sometidas a trasplante hepático que culminaron su embarazo entre enero de 2006 y diciembre de 2009. Las variables analizadas fueron: intervalo de tiempo entre el trasplante y el embarazo, antecedentes obstétricos, incidencias obstétricas, tratamiento inmunosupresor durante el embarazo y evolución del injerto. De forma general la evolución de las 3 pacientes durante el embarazo y puerperio fueron satisfactorias, el tiempo entre el trasplante y el inicio del embarazo fue mayor de 2 años, se presentaron incidencias obstétricas leves como hipertensión arterial en una de las pacientes, la finalización del embarazo fue a término en las 3 pacientes con realización de cesáreas por indicaciones obstétricas, los 3 niños presentaron peso y Apgar adecuados al nacer; la función hepática se mantuvo normal en 2 pacientes y en una se elevaron las enzimas hepáticas que se normalizaron adecuando la inmunosupresión. El tratamiento inmunosopresor fue realizado con anticalcineurínicos (tacrolimus o ciclosporina) en monoterapia durante el embarazo. El intervalo postrasplante mayor

de 2 años para el inicio del embarazo y la estabilidad del injerto contribuyeron a la buena evolución de las gestantes.

Palabras clave: Trasplante hepático, embarazo.

ABSTRACT

The pregnancy in women underwent liver transplant is successful in most of cases, although it is qualified as a high risk pregnancy. The objectives of present study are to describe the pregnancy evolution in women previously underwent to liver transplant and to determine the development of obstetric complications and the evolution of liver graft. A retrospective and descriptive study was conducted in 3 patients underwent liver transplant finishing pregnancy between January, 2006 and December, 2009. The variables analyzed were: interval between the transplant and the pregnancy, obstetric backgrounds, obstetric incidences, immunosuppressive treatment during pregnancy and graft evolution. In general, the evolution of the three patients during pregnancy and puerperium were satisfactory, time between the transplant and the pregnancy onset was higher than 2 years, there were slight obstetric incidences as high blood pressure in one of the patients, the end of pregnancy was at-term in the three patients with cesarean section due obstetric indications, the three babies had appropriate weight birth and Apgar scores; the liver function remained normal in two patients and in one of them the liver enzymes were normal adapting the immunosuppression. The immunosuppressive treatment was applied using anticalcineurinic drugs (Tracolumus or Cyclosporine) in monotherapy during pregnancy. The post-transplant interval over 2 years for the onset of pregnancy and graft stability lead to a good evolution of pregnant.

Key words: Liver transplant, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección en las enfermedades hepáticas crónicas en estadios avanzados y en la insuficiencia hepática aguda. Después del trasplante, se observa una notable mejoría de la calidad de vida de los pacientes y una rápida recuperación de las funciones normales del organismo, entre las que se encuentran la función sexual y la fertilidad, ya que en las pacientes con cirrosis hepática en estadios avanzados es común la amenorrea y los trastornos menstruales.^{1,2}

Las pacientes en edad fértil tienen perspectivas diferentes a su estado previo y deben ser informadas adecuadamente sobre la posibilidad de embarazo y los métodos anticonceptivos que deben utilizar.

El embarazo en las mujeres receptoras de un TH es exitoso en la mayoría de los casos, la experiencia acumulada indica que aunque se califica como un embarazo de alto riesgo, es un proceso razonablemente seguro y deben tenerse en cuenta 4

aspectos fundamentales que son: el tratamiento inmunosupresor, el pronóstico del estado materno, la función del órgano trasplantado y el resultado perinatal.²

Es necesario mantener el tratamiento inmunosupresor lo más estable posible durante este período. El tacrolimus, la ciclosporina y la azatioprina son fármacos ampliamente estudiados y no incrementan el riesgo de malformaciones congénitas, a diferencia del micofenolato de mofetilo que debe suspenderse previo al embarazo por estar relacionado con el aumento de malformaciones fetales. Hay poca experiencia con nuevos fármacos como el sirulimus y anticuerpos monoclonales como el basiliximab y daclizumab.²⁻⁴

En relación con el pronóstico del estado materno puede ocurrir una amplia variedad de complicaciones obstétricas en las mujeres con antecedentes de trasplante de órganos sólidos, estas se incrementan en las que previo al embarazo presentan hipertensión arterial o disfunción renal y cuando el embarazo se produce antes de los 6 meses de realizado el trasplante.⁵ Las complicaciones más frecuentes son hipertensión arterial y la preeclampsia, con mayor asociación al uso de ciclosporina que al tacrolimus.^{5,6}

En la gestante trasplantada existe mayor incidencia de prematuridad, de bajo peso al nacer y de abortos en el primer trimestre.^{2,7,8} La lactancia materna no se aconseja ya que todos los fármacos inmunosupresores se excretan por la leche materna, algunos autores plantean que el uso de tacrolimus no la contraíndica y según opiniones de expertos no debe ser absolutamente contraindicada.^{1,4,9}

Debe existir una función estable del injerto y ausencia de rechazo en el año anterior a la concepción del embarazo.³ El 70 % aproximadamente de las mujeres trasplantadas mantienen una función hepática estable durante el embarazo y el puerperio,² el 30 % restante puede presentar aumento de enzimas hepáticas y colestasis, reversible en la mayoría de las pacientes al finalizar el embarazo, el rechazo agudo puede presentarse en el 10 % y debe ser diagnosticado precozmente con realización de biopsia hepática si fuera necesario para confirmarlo y ajustar la inmunosupresión, su mayor frecuencia se asocia al corto tiempo entre el trasplante y el embarazo.^{2,3} La monitorización de la inmunosupresión es esencial para prevenir la disfunción del injerto.⁹

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de 3 pacientes sometidas a trasplante hepático que culminaron su embarazo entre enero de 2006 y diciembre de 2009 en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Las variables analizadas fueron: tiempo entre el trasplante hepático y el inicio del embarazo, antecedentes obstétricos, incidencias obstétricas, tratamiento inmunosupresor y evolución del injerto.

RESULTADOS

1ra. paciente: Edad 25 años, con antecedentes de trasplante hepático por cirrosis hepática autoinmune en diciembre de 2001 y evolución satisfactoria del injerto.

Tiempo entre el trasplante y el embarazo: 4 años y 3 meses.

Antecedentes obstétricos: Embarazo 2, abortos 1 (provocado por inmunosupresión de riesgo), parto 1 (cesárea).

Incidencias obstétricas: Inicia embarazo en marzo de 2006, presentó oligoamnios que motivó la cesárea a término sin complicaciones con edad gestacional de 39 sem. Peso del recién nacido de 2 800 g, Apgar 9,9.

Tratamiento inmunosupresor: Monoterapia con Tacrolimus (FK-506).

Evolución del injerto: Función del injerto estable con enzimas hepáticas normales durante el embarazo y puerperio.

2da. paciente: Edad 36 años, con antecedentes de trasplante hepático por cirrosis hepática autoinmune en noviembre de 2005 y evolución satisfactoria del injerto.

Tiempo entre el trasplante y el embarazo: 2 años y 6 meses.

Antecedentes obstétricos: Embarazo 1, abortos 0, parto 1 (cesárea).

Incidencias obstétricas: Inicia embarazo en mayo de 2008, presentó alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal con malas condiciones obstétricas (Bishop 4) más rotura prematura de membrana con edad gestacional de 39 sem, motivo por lo que se realiza cesárea de urgencia. Peso del recién nacido de 2 790 g, Apgar 8,9.

Tratamiento inmunosupresor: Monoterapia con Tacrolimus (FK-506)

Evolución del injerto: La función del injerto fue estable con enzimas hepáticas normales durante el embarazo y el puerperio.

3ra. paciente: Edad 33 años, antecedentes de trasplante hepático por fallo hepático subfulminante por toxicidad medicamentosa relacionada con la ingestión de ketoconazol en septiembre de 2005. Evolución estable del injerto.

Tiempo entre el trasplante y el embarazo: 3 años y 6 meses.

Antecedentes obstétricos: Embarazos 2, abortos 1 (asociado a sepsis urinaria), parto 1 (cesárea).

Incidencias obstétricas: Inicia embarazo en marzo de 2009, presentó hipertensión arterial en el 3er trimestre del embarazo con rotura prematura de membrana y malas condiciones cervicales a las 39 sem lo que motivó la realización de cesárea de urgencia. El peso del recién nacido fue de 2 600 g con un Apgar de 9,9.

Tratamiento inmunosupresor: Monoterapia con Ciclosporina Neoral.

Evolución del injerto: Esta paciente presentó elevación discreta de las enzimas hepáticas (ALAT y GGT menos de 100 u/l) en el 2do trimestre, que normalizaron al aumentar la dosis de ciclosporina, un mes después del parto se elevan nuevamente las enzimas que se normalizan después de añadir otro inmunosupresor (Micofenolato).

En ninguna de las pacientes hubo sangrados importantes en el transoperatorio ni en el puerperio, no se presentaron otras complicaciones. Los tres niños gozan de buena salud.

DISCUSIÓN

Como se sugiere por la mayoría de los autores,¹⁰⁻¹² las pacientes del presente estudio tenían más de 2 años de trasplantadas cuando planificaron el embarazo, lo que pudo estar relacionado con la finalización a término del embarazo en las 3 pacientes y las pocas complicaciones obstétricas, así como una adecuada función del injerto hepático.

No hay consenso en relación con el tiempo óptimo de la concepción en las pacientes trasplantadas, la mayoría de los expertos recomiendan esperar por lo menos 1 año,⁴ aunque otros recomiendan 2.¹⁰⁻¹² Después de este tiempo, la función del injerto es estable con menos dosis de inmunosupresores, existe menos riesgo de rechazo, menos riesgo de infecciones oportunistas y mejor control de condiciones médicas que pueden estar asociadas como la diabetes y la hipertensión arterial.¹³

La tasa de aborto se relaciona con el poco tiempo del trasplante, *Nagy S* y otros¹⁴ reportan que 86 % (6/7) de las embarazadas con menos de un año del trasplante presentaron abortos espontáneos o terapéuticos en el 1er trimestre, mientras que las que tenían más de 2 años postrasplante presentaron 22 % (5/23). Una de nuestras pacientes presentó un aborto espontáneo en la gestación precedente que se asoció a una sepsis urinaria como posible causa del aborto, considerada una etiología frecuente de pérdida de la gestación.

En las pacientes de este estudio, las incidencias obstétricas fueron de poca severidad, se considera que la complicación más frecuente es la hipertensión arterial con una frecuencia de 34 % *versus* 4-10 % en relación con la población normal,^{4,15} que se relaciona con el régimen inmunosupresor y con mayor riesgo en las pacientes que toman la ciclosporina.¹⁶ En nuestro estudio tuvimos 1 paciente con esas características.

En las gestantes trasplantadas la tasa de cesáreas es mayor que en la gestante normal, no obstante, la vía de elección para el parto es la vaginal siempre que no exista una indicación obstétrica para la cesárea.¹⁷

Según un estudio reciente¹⁸ donde analizan una base de datos administrativos de todo EE. UU., que incluyó 206 ingresos obstétricos en este tipo de pacientes (146 partos) y

4 060 controles entre 1993 y el 2005, los autores concluyen que pese a que la mayor parte de los embarazos en pacientes trasplantadas evolucionan de manera favorable, tanto las madres como sus hijos tienen un mayor riesgo de complicaciones obstétricas. El trasplante hepático aumenta de manera significativa el riesgo materno-fetal, pero lo hace de manera discreta (2-3 veces), dicho riesgo podría ser perfectamente asumible y matizable si las pacientes se controlan en centros de trasplante de manera multidisciplinaria.¹⁸

Se concluye que el intervalo postrasplante mayor de 2 años para el embarazo y la estabilidad del injerto contribuyeron a la buena evolución de las gestantes con pocas complicaciones obstétricas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Monleón Sancho J, Aixalá Gelonch J, Perales Marín A. El trasplante hepático en la mujer. Sexualidad y gestación. En: Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Actualizaciones en Trasplantes 2008. Ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío; 2008. p. 158-62.
2. Cundy TF, O'grady JG, Williams R. Recovery of menstruation and pregnancy after liver transplantation. *Gut*. 1990;31:337-8.
3. McKay DB, Josephson MA. Reproduction and Transplantation: Report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2005;5:1592-9.
4. Surti B, Tan J, Saab S. Pregnancy and liver transplantation. *Liver International*; 2008:1200-6.
5. Armenti VT, Herrine SK, Radomski JS, Moritz MJ. Pregnancy After Liver Transplantation. *Liver Transplantation*. 2000;6(6):671-85.
6. Jabiry-Zieniewicz Z, Kaminski P, Pietrzak B, Cyganek A, Bobrowska K, Ziolkowski J, et al. Outcome of Four High-Risk Pregnancies in Female Liver Transplant Recipients on Tacrolimus Immunosuppression. *Transplantation Proceedings*. 2006;38:255-7.
7. Davison JM, Bailey DJ. Pregnancy following renal transplantation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2003;29(4):227-33.
8. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, McGrory CH, Coscia LA. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2003:131-41.
9. Nagy S, Bush MC, Berkowitz R, Fishbein TM, Gomez-Lobo V. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol*. 2003;102(1):121-8.
10. Ville Y, Fernandez H, Samuel D, Bismuth H, Frydman R. Pregnancy in liver transplant recipients: Course and outcome in 19 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168:896-902.
11. Molmenti EP, Jain AB, Marino N, Rishi NK, Dvorchik I, Marsh JW. Liver transplantation and pregnancy. *Clin Liver Dis*. 1999;3:163-74.
12. Laifer SA, Darby MJ, Scantlebury VP, Harger JH, Caritis SN. Pregnancy and liver transplantation. *Obstet Gynecol*. 1990;76:1083-8.
13. McKay DB, Josephson MA. Reproduction and transplantation: report on the AST consensus conference on reproductive issues and transplantation. *Am J Transpl*. 2005;5:1592-9.
14. Nagy S, Bush MC, Berkowitz R, Fishbein TM, Gomez-Lobo V. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol*. 2003;102:121-8.
15. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Gulati R, McGrory CH, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2005;69-83.

16. Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl.* 2006;12:1138-43.

17. Monleón Sancho J, Perales-Puchalt A, Diago Almela VJ. Función sexual, menopausia y gestación en la mujer con trasplante hepático. En: *Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Actualizaciones en Trasplantes 2010.* Ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío; 2010.p. 224-9.

18. Coffin CS, Shaheen AA, Burak KW, Myers RP. Pregnancy outcomes among liver transplant recipients in the United States: a nationwide case-control analysis. *Liver Transplantation.* 2010;16:56-63.

Recibido: 3 de noviembre de 2010.

Aprobado: 18 de noviembre de 2010.

Dra. *Marcia Samada Suárez* . Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Calle 216 esq 11 B, Reparto Siboney, Playa. La Habana. Correo electrónico: marcia.samada@infomed.sld.cu hanoihr@infomed.sld.cu