

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
FASE III, EPS HOSPITALARIO
CICLO 2000

ESTADISTICA DE MORBILIDAD EN CLINICA DE NIÑO SANO
MES DE DICIEMBRE DE 1999.

Jorge Alberto Aragon Z.
Carnet # 9413789
Docente: Dr. Giovanni Giron.

INTRODUCCION

El siguiente trabajo de estadística consta de la casuística llevada individualmente en una de las clínicas de consulta de Niño Sano, institución perteneciente al departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, encargada de llevar el control de crecimiento y desarrollo, así como seguimiento de casos especiales en la población pediátrica que acude a consulta en dicho establecimiento.

Durante los días hábiles del mes de diciembre, atendí a un total de 291 niños, comprendidos entre las edades de <28 días a 10 años.

En el 100% de los casos se hicieron adecuaciones, para la evaluación de su crecimiento y desarrollo. Asimismo, se atendió consulta general, en la que se observaron algunas patologías las cuales se describen con su frecuencia y porcentaje en la hoja de estadística.

De los 291 niños atendidos, 143 (49.14%) fueron niñas y 148 (50.86%) fueron niños.

Como se observa en la hoja de estadística, 2 de las primeras causas de morbilidad encontradas fueron en su orden: desnutrición proteico-calórica leve y desnutrición proteico-calórica moderada. Lo que nos hace pensar que en nuestro país aún tenemos que afrontar problemas nutricionales para prevenir una gama de secuelas en la población pediátrica, situación que tiene varios componentes, incluyendo sociales, educativos y económicos.

INCIDENCIA DE EMBARAZO EN PACIENTES POST-TRANPLANTE RENAL

ESTUDIO AMBI-ESPECTIVO EN EL HOSPITAL GENERAL DE ENFERMEDAD COMUN DEL INSTITUTO
GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL 1 DE MAYO DE 1986 AL 31 DE MARZO DEL 2000

I. INTRODUCCIÓN

El trasplante renal ha tenido mucho auge en las últimas décadas y ha revolucionado la terapéutica del paciente con insuficiencia renal crónica en estadio final.

Como tratamiento de elección para este tipo de pacientes se ha estado practicando desde hace 14 años en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) y hasta la fecha se han realizado un total de 170 trasplantes entre pacientes de sexo masculino y femenino.

Aunque el trasplante renal como tal, da como resultado una terapia imperfecta tanto para el paciente como para el injerto y los efectos secundarios asociados con la inmunosupresión, sigue siendo una valiosa alternativa para mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen de insuficiencia renal crónica y quienes se someten a este procedimiento alcanzan un nivel de vida casi como el de cualquier persona sana. Se sabe que hasta un 75% de estos pacientes trabajan y realizan labores cotidianas como cualquier persona no enferma. Debido a esto, muchas mujeres en edad fértil quienes se han sometido a trasplante renal desean realizar uno de los principales objetivos de la supervivencia humana: la maternidad. A pesar de los riesgos que el embarazo conlleva en este tipo de pacientes, muchas mujeres han decidido concibir un ser humano.

El presente trabajo enfocó a este último grupo de pacientes quienes particularmente poseen varios factores de riesgo no solo maternos sino fetales, siendo uno de los objetivos de este informe determinar la incidencia de complicaciones de ambos grupos en cuestión así como determinar la incidencia de embarazo en las pacientes post-transplantadas en el período antes descrito.

II. DEFINICIÓN Y ANÁLISIS DEL PROBLEMA

Debido a la cantidad que cada vez va en aumento, de pacientes que se someten a transplante renal en la población afiliada del IGSS y dentro de este grupo a un número significativo de pacientes femeninos en edad fértil (15-44 años) que se benefician de este procedimiento, se hace el siguiente cuestionamiento:

Cuál es la incidencia de embarazo en las pacientes post-transplantadas?

Qué complicaciones maternas y fetales se detectan con mayor frecuencia?

Cuál es el tiempo que transcurre entre el procedimiento y la detección del embarazo?

Qué daños al injerto y función renal se detectan durante y después del embarazo?

Se han reportado complicaciones maternas y fetales en estas pacientes, por lo que se desea detectarlas e identificarlas, pues se sabe que el injerto renal y la inmunosupresión que lo sigue para evitar el rechazo crónico son las causas de estas complicaciones. (38).

III. JUSTIFICACIÓN

Actualmente en Guatemala existe desde hace más de 10 años un equipo multidisciplinario de médicos especialistas que incluye a nefrólogos, urologos, cirujanos especialistas en transplante renal, personal capacitado de enfermería y además, medicamentos inmunosupresivos para evitar el rechazo crónico del injerto renal. En el IGSS, se han transplantado desde el 1 de mayo de 1986 hasta la fecha 170 pacientes, de los cuales, el 62% (105 pacientes) corresponden al sexo masculino, mientras que el 38% (65 pacientes) corresponden al sexo femenino. De este ultimo grupo, todas las pacientes estuvieron en edad fértil al momento de la intervención. (51)

Aunque actualmente el pronóstico de vida del paciente que es sometido a transplante renal ha mejorado notablemente en los últimos años, el embarazo en este tipo de pacientes puede ser un factor de riesgo no sólo para la madre sino para el producto del embarazo.

Existen reportes internacionales en donde se ha llevado el control del embarazo y su producto en este tipo de pacientes y los resultados han sido evoluciones gestacionales con éxito, así como complicaciones, tales como abortos espontáneos, retardo del crecimiento intrauterino, anomalías congénitas del feto, ruptura prematura de membranas y prematuridad para mencionar algunas.

El embarazo per se también puede ocasionar algunos cambios en el injerto renal, pudiendo estos cambios ser agravantes de la función renal y provocar disfunción del órgano transplantado, llevando a la paciente nuevamente a la insuficiencia renal crónica con su gama de manifestaciones y secuelas.

En nuestro medio no se tienen datos estadísticos de los embarazos en pacientes post-transplante renal ni de la evolución tanto del producto, así como de la evolución del injerto renal durante y después del embarazo, por lo que es necesario determinar la calidad del embarazo y del

feto, detectar las complicaciones maternas y fetales durante y después del embarazo, así como determinar la función remanente del tejido injertado en el curso gestacional y posterior a éste. Los resultados de este estudio pueden ser de gran utilidad para identificar y detectar las complicaciones en este grupo de pacientes.

IV. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL:

Determinar la incidencia de embarazo en las pacientes que han sido sometidas a transplante renal.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar el intervalo de tiempo transcurrido entre el transplante renal y la detección del embarazo.
- Identificar las complicaciones maternas en las pacientes embarazadas post-transplante renal.
- Identificar las complicaciones fetales en las pacientes embarazadas post-transplante renal.
- Determinar la evolución del injerto renal durante y después del embarazo (función del injerto).

V. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

A. HISTORIA.

Durante los pasados 40 años, el transplante renal ha dejado de ser un proyecto casi sin esperanzas a ser un servicio clínico altamente efectivo y amplio. Se ha convertido en el tratamiento de elección para pacientes con enfermedad renal en estadio final. (38)

- Heterotransplante (xenotransplante):

Los primeros intentos conocidos de transplante renal se llevaron a cabo en Francia y Alemania entre 1906 y 1923, siendo los donadores especies animales como cerdos, ovejas y primates. Si bien la barrera biológica para obtener el éxito no estaba bien comprendida, la aplicabilidad de las técnicas de sutura vascular (hechas por Alexis Carrel) e incluso la posibilidad de usar sitios de implantación pélvicos fueron observados y practicados. De esa época en adelante no se siguió haciendo transplantes de animales en humanos hasta 1963, cuando estudios sistemáticos exitosos y sorprendentes se llevaron a cabo en riñones de chimpanzés y mandriles. (16,50,32,45,3,6,38)

- Homotransplante (Alotransplante):

En 1951, el francés Rene Kuss et.al llevaron a cabo una serie de transplantes renales cadavéricos de donadores convictos después de su ejecución en la guillotina. El siguiente año, el fisiólogo francés Jean Hamburger trabajando con el urólogo Louis Michon del Hospital Necker en París, reportaron un transplante renal de un donador voluntario vivo. El riñón fue donado a un joven varón, recibido de su madre y funcionó bien por 3 semanas antes de ser rechazado por el paciente no inmunosupreso. (15,17,11,24,38)

El procedimiento del transplante renal fue originalmente desarrollado por Kuss y otros cirujanos franceses y es el que hasta la fecha se ha realizado a cientos de miles de pacientes. (22,38)

Sin embargo, ninguno de los esfuerzos tanto europeos como americanos de esa época tuvieron un impacto duradero sobre el pronóstico del paciente post-transplantado, porque se desconocían los ingredientes principales tales como la inmunosupresión, compatibilidad tisular y la procuración y preservación de órganos donados. (38)

- **El Concepto de Inmunosupresión:**

En 1958, se llevaron a cabo algunos transplantes renales, seguidos de irradiación corporal total. Aunque en un reporte, 11 de 12 pacientes transplantados irradiados murieron en un intervalo de 0-28 días, el sobreviviente quien obtuvo un transplante siendo el donador su hermano gemelo, tuvo una adecuada función renal desde el procedimiento en 1959 hasta que murió por enfermedad coronaria aterosclerótica en 1979, 20 años más tarde. En Francia, Kuss usó 6-mercaptopurina y esteroides. Goodwin et.al en 1960, provocaron una supresión profunda de médula ósea con metotrexate y ciclofosfamida en una paciente quien recibió el riñón transplantado de su madre. Este fué el primer ejemplo de un injerto de riñón con una función renal prolongada con tratamiento inmunosupresivo. En junio de 1960, Calne se mudó de Londres a Boston donde desarrolló la conversión de 6-mercaptopurina a su análogo azatioprina. Luego se descubrieron agentes inmunosupresivos de mayor peso tales como la ciclosporina y el tacrolimus (FK 506). Sin embargo, antes del aparecimiento de estas dos drogas, los agentes que se utilizaron para inducir la inmunosupresión fueron el suero antilinfocito y la globulina antilinfocítica, los cuales en un principio, fueron agentes policlonales.

(25,26,23,18,14,4,5,44,37,38)

En 1963, la Universidad de Colorado en USA, realizó un descubrimiento crucial para el pronóstico del paciente post-transplante renal: el sinergismo encontrado entre la azatioprina y la prednisona. Ambas drogas son utilizadas hoy en día como esquema de inmunosupresión. (21)

Aunque la inmunosupresión ha mejorado, el dogma terapéutico central para el transplante de órganos sólidos que surgió en 1963, ha cambiado muy poco en más de 30 años. La terapéutica se basa en la toma diaria de una o dos drogas base y la modulación inmune con dosis altas de esteroides adrenocorticales o según el nivel que se necesite para adquirir una función del injerto renal lo más estable posible. (39,40)

Dogma terapèutico central

Agente -base principal

Terapia con drogas-base

Azatioprina

Ajustes secundarios con esteroides con o sin

Agentes antilinfoides

Ciclofosfamida

Error potencial o fallo en la terapéutica

Ciclosporina

Tacrolimus (FK 506)

- **Abastecimiento y preservación renales:**

No existió protección contra la isquemia térmica (caliente) hasta en 1962. La hipotermia para proteger el homoinjerto renal estuvo acompañada por la contraproducente y peligrosa inmersión del donador vivo en una tina llena de cubos de hielo. Este método fué reemplazado rápidamente por el

enfriamiento intravascular del riñón, introduciendo soluciones frías por la arteria renal del riñón nefrectomizado usando lactato de Ringer. Otra alternativa fué la de preservar al riñón con instilaciones especiales como las derivadas del plasma. Sin embargo la introducción de la solución de la Universidad de Wisconsin fué el primer paso importante para la preservación del riñón.(41,42)

- **Compatibilidad y tipificación tisular:**

La complejidad del sistema de histocompatibilidad humano ha jugado un papel contraproducente entre la unión perfecta de un riñón cadavérico injertado a una persona sin parentesco y sin similitud de histocompatibilidad alguno con el donador. Asimismo, se tiene que tener presente la compatibilidad de grupo sanguíneo, puesto que se han visto casos de reacción cruzada. El rechazo hiperagudo es una complicación catastrófica que fué identificada por primera vez en donadores ABO incompatibles y ninguna de las medidas disponibles hoy en día puede prevenir la destrucción renal que producen los anticuerpos humorales preformados. (49,36,43)

B. EMBARAZO DESPUÉS DEL TRANSPLANTE RENAL

Han habido mejorías en la sobrevida y función reproductiva, así como la reversión de la infertilidad relativa que ocurre a pesar del mantenimiento de pacientes con hemodiálisis. Es sabido que la insuficiencia renal crónica está asociada con disfunción sexual y para muchas mujeres infertilidad e irregularidades menstruales. La concepción es rara para mujeres sometidas a diálisis y ocurre a una frecuencia de 1 en 200 pacientes. Existen pocos reportes de embarazos en pacientes sometidas a diálisis y en la mayoría de los casos, el aborto ha sido recomendado debido a los riesgos

de exacerbación de la hipertensión arterial y preeclampsia. Los nacimientos vivos con éxito han ocurrido en menos del 20% de estos pacientes. (33,31,10)

La insuficiencia renal se asocia frecuentemente con hipogonadismo hipogonadotrópico, el cual es la causa principal de la baja incidencia de embarazos exitosos. (48)

Desde que en 1963 se dió el primer caso de embarazo exitoso 5 años después del trasplante renal, han habido cientos de embarazos exitosos reportados en este singular grupo de pacientes. (28,9)

A pesar de los adelantos y mejorías, el embarazo después del trasplante renal sigue siendo un factor de riesgo y se necesita una colaboración de nefrólogos, cirujanos, obstétricas y del paciente para minimizar las complicaciones a corto y largo plazo tanto maternos como del producto de la concepción. (38)

- **Antecedentes:**

El primer reporte exitoso de embarazo en una paciente post-trasplante renal fué el caso de una paciente que recibió un riñón de su hermana gemela idéntica, procedimiento realizado en 1958 (35). Sin embargo, el primer embarazo exitoso de una receptora de trasplante renal cadavérico no ocurrió hasta 1970. El uso de agentes inmunosupresivos que sigue al trasplante renal y la necesidad continua del uso de éstos durante el embarazo ha incrementado la preocupación a cerca de los efectos secundarios de tales drogas sobre el producto de estas pacientes. (38)

Los efectos de los corticosteroides y la azatioprina en el embarazo son relativamente bien conocidos. Los esteroides pueden estar implicados en la alta frecuencia de ruptura prematura de membranas (RPMO) y pueden agravar la hipertensión materna. Se sospecha que el uso de

azatioprina y esteroides puedan ocasionar insuficiencia renal en el recién nacido. Sin embargo los esteroides no deben ser omitidos durante el embarazo. (29,20)

El uso de la azatioprina se ha asociado con leve incremento de la frecuencia de anomalías congénitas en el feto. La incidencia de prematuridad ha sido alta, con porcentajes que van del 20-60% de los embarazos. De los recién nacidos, un 20-50% han sido pequeños para edad gestacional y en el 3% se han observado anomalías congénitas.

Se han reportado leucopenia y trombocitopenia, pero reduciendo la dosis a 1-2mg/kg la incidencia de estas complicaciones es menor. (8)

En 1982 se dió el primer embarazo exitoso en una paciente post-transplante renal que usó ciclosporina. Desde entonces, cientos de pacientes han sobrellevado embarazos exitosos con el uso de ciclosporina. Sin embargo, algunos reportes documentaron bajo peso al nacer similar a aquellas que usaron inmunosupresión con azatioprina, pero se observó que la incidencia de recién nacidos vivos había incrementado. Se le ha implicado a la ciclosporina retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), por lo que se cree que la ciclosporina tiene un efecto directo sobre el crecimiento fetal. Casi el 50% de los infantes tienen retraso del crecimiento y la incidencia es mayor si hay presencia de disfunción renal e hipertensión. Este efecto directo de la ciclosporina se piensa que está relacionada con la dosis, por lo que es necesario mantener los niveles de ciclosporina lo más bajo posibles durante el embarazo. (7,19,30)

La ciclosporina no es conocida por ser mutagénica o carcinogénica, cruza la barrera uteroplacentaria pero no hay evidencia que provoque daño directo hacia el feto. (51)

El tacrolimus (FK 506) también se ha utilizado en el embarazo y hasta la fecha no se le conoce por causar anomalías en el feto. (13)

- **Función del tejido injertado (Graft function):**

Si bien el embarazo puede causar un incremento en el índice de filtración glomerular, lo cual podría teóricamente llevar a una hiperfiltración y a una glomerulosclerosis resultante, la hiperfiltración del embarazo puede estar relacionada al flujo, sin incremento concomitante de la presión glomerular. La hipertensión glomerular, por otro lado, puede causar glomerulosclerosis. (46)

En algunas pacientes tratadas con ciclosporina se encontró que la disfunción del injerto después del embarazo fué observada en pacientes con niveles séricos altos de creatinina pero bajas dosis de ciclosporina antes de la concepción. Por lo que se supuso que el incremento de creatinina pudo haber ocasionado prontamente una reducción en la concentración sérica de ciclosporina, lo cual pudo haber sido contraproducente para las pacientes. (1)

La hipertensión y la deficiente función renal puede ocasionar a la paciente riesgo de pérdida del tejido injertado y también bajo peso al nacer al recién nacido. El éxito del embarazo y del trasplante está relacionado a la buena función del tejido transplantado antes de la concepción, la ausencia de hipertensión arterial y un intervalo de tiempo desde el trasplante a la concepción de por lo menos 2-3 años. Por otra parte, esperar 5 o más años puede resultar en daño a la función renal en el período post-parto, la cual tarda en recuperarse, debido al deterioro gradual de la función renal secundario al rechazo crónico. (38)

Existe evidencia que sugiere que la sobrevivencia del injerto renal a largo plazo en pacientes que han cursado con embarazo es inferior al de pacientes que no se embarazan. Salmela reportó 29

embarazos en 22 receptoras de transplante renal, la mayoría de las cuales tuvieron inmunosupresión con azatioprina. Aunque solo una paciente perdió su injerto 1 mes post-parto, 7 (32%) pacientes perdieron su injerto después del año; en 4 pacientes la pérdida del injerto debido al rechazo crónico se observó después de 3-11 años después del parto. (35)

Armenti reportó que la incidencia de disfunción del injerto durante el embarazo fué más alta bajo inmunosupresión con ciclosporina comparada con la terapia basada con azatioprina. Davison sugiere que el rechazo crónico puede ocurrir con un curso subclínico progresivo, el cual puede o no estar basado inmunológicamente. El rechazo es frecuentemente difícil de diagnosticar, pero debe sospecharse si hay algún deterioro en la función renal. (1,8)

La función renal comprometida antes de la concepción puede estar asociada con una mayor posibilidad de disfunción renal irreversible en el período post-parto. Mientras los reportes muestran que la existencia de hipertensión antes de la concepción puede llevar a resultados adversos significativos tales como muerte neonatal, mortinatos y retardo del crecimiento severo, los niveles de creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina en 24 horas en estas pacientes no difirió cuando se comparó con embarazos exitosos. Esto sugiere que la existencia de hipertensión antes del embarazo, aún tratada adecuadamente, o bien hipertensión que ocurre antes de la 28 semana de gestación puede contribuir a encubrir cambios microvasculares que podría comprometer el desarrollo de la circulación útero-placentaria. (47)

En USA, existe el Registro Nacional de Embarazos en pacientes post-transplantados y funciona por medio del Hospital Universitario Thomas Jefferson en Filadelfia. La persona a cargo es el Dr. Vincent Armenti, quien junto con sus colaboradores, indicaron que a pesar de la incidencia de

prematurez (58%) y el bajo peso al nacer (38%) entre las pacientes post-transplante renal es significativamente más alto que el de la población general, el porcentaje de sobrevivencia anticipada de estos pacientes es mayor del 90%. (1,2)

La prematurez y el bajo peso al nacer parecen estar más relacionados con el transplante renal en si que por el uso de medicamentos inmunosupresivos para mantener un injerto estable. (1,2)

Grado de prematurez (en semanas), visto con diferentes protocolos inmunosupresivos

PROTOCOLO	% < 37 SEMANAS	% < 33 SEMANAS
Ciclosporina, azatioprina y esteroides	57%	16%
Ciclosporina y esteroides	61%	17%
Azatioprina y esteroides	58%	19%
Ciclosporina únicamente	50%	0
Azatioprina únicamente	50%	0
Esteroides únicamente	67%	13%
TOTAL	59%	17%

Un número de mujeres, reportadas en este registro, desarrollaron complicaciones durante el período antenatal tales como: hipertensión, pielonefritis y distonía uterina. Además de estos desórdenes, se observó también Diabetes Mellitus, epilepsia, encefalopatía e hiperparatiroidismo

secundario. Las complicaciones neonatales inmediatas incluyen ictericia, trombocitopenia, leucopenia, hipoglicemia y algunas veces leve coagulación intravascular diseminada que resuelven espontáneamente. Se observan también asfixia en combinación con hemorragia intracerebral en pacientes prematuros.

El desarrollo post-natal del bebé parece no tener mayor relevancia, excepto el distrés respiratorio que se desencadena en aquellos infantes quienes fueron prematuros o de bajo peso al nacer. La incidencia de anomalías congénitas ha sido del 6%, la cual no difiere estadísticamente de la población general. Se ha demostrado que la hipertensión, preeclampsia, función renal inadecuada, infecciones, retardo del crecimiento fetal y el parto prematuro ocurren con mayor frecuencia en pacientes que reciben una terapia convencional de inmunosupresivos después del trasplante renal que en pacientes embarazadas normales. Se ha observado que los niños nacidos de papás post-trasplantados esencialmente están sin riesgo de desarrollar anomalías congénitas y su desarrollo post-natal es como el de cualquier niño producto de padres normales. (1,2)

- **Infecciones:**

La infección viral más frecuente es la del citomegalovirus (CMV). El riñón donado es el que se sabe ser la fuente mayor de citomegalovirus en infecciones primarias. Existe el riesgo de una infección congénita de CMV en el feto de una madre embarazada post-transplantada. El primer caso fué reportado en 1975. Con el uso de ciclosporina, no han habido reportes de un incremento en la incidencia de infección congénita por CMV como causa de muerte neonatal o abortos espontáneos. (12)

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

A. METODOLOGÍA:

Estudio ambi-espectivo con estadística descriptiva.

- Sujeto de estudio:

Pacientes de sexo femenino en edad fértil quienes han cursado con embarazo(s) después del trasplante renal en el IGSS.

- Población o muestra de estudio:

Muestra: 40 pacientes de sexo femenino en edad fértil al momento del trasplante Renal (23% de la población) (51).

- Criterios de Inclusión:

Se incluyeron en el estudio a las pacientes que reunieron las siguientes condiciones y características:

Pacientes en edad fértil quienes se sometieron a trasplante renal y después del procedimiento tuvieron embarazo(s) desde mayo de 1986 hasta el 31 de marzo del año 2000 en el IGSS.

- Criterios de Exclusión:

No se excluyó a ninguna paciente, pues todas quisieron colaborar con la investigación.

B. VARIABLES:

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medida
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento	Tomado del expediente	Razón	Años
Tiempo	Intervalo de tiempo transcurrido entre el trasplante y la detección del embarazo	Tomado del expediente clínico	Razón	Meses Años
Complicaciones maternas	Evento nocivo que se presenta durante el tiempo de la gestación y después de ésta	Tomado del expediente clínico	Nominal	Vasculares, obstétricos
Complicaciones fetales	Evento nocivo que sufre el feto durante el tiempo de la gestación	Tomado del expediente clínico	Nominal	Fisionómicos, congénitos, adquiridos
Función del injerto renal	Funcionalidad del riñón trasplantado durante y después del embarazo	Tomado del expediente clínico	Nominal	Niveles séricos de creatinina y depuración de creatinina en orina de 24 horas

C. EJECUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

Se revisaron las historias clínicas papelería de las pacientes de la Unidad de Trasplante Renal, quienes cursaron con embarazo(s) después del procedimiento. Los datos se trasladaron a la boleta de recolección de datos (ver Anexo # 1).

Asimismo, se localizaron a todas las pacientes que aceptaron colaborar con el estudio y se les formuló una entrevista en la que se recolectaron datos a cerca de la salud durante y después del embarazo y la condición social actual en la que viven.

D. ASPECTOS ÉTICOS:

Para la realización del estudio, se solicitó la autorización del paciente y se le explicó en forma individual y confidencial que los datos personales recolectados sirvieron únicamente para cumplir los con los objetivos de la investigación antes descritos.

E. RECURSOS:

1. Humanos:

- Pacientes de la Unidad de Transplante Renal del IGSS, ciudad capital.

2. Físicos:

- Hospital de Enfermedad Común del IGSS.
- Papelería almacenada en archivo.
- Archivo.

VII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados de la investigación:

a. Referente a la población.

- Pacientes transplantados por sexo en el IGSS desde mayo de 1986 hasta marzo del 2000.

SEXO	NÚMERO	PORCENTAJE
MASCULINO	113	63.13
FEMENINO	66	36.87
TOTAL	179	100

- Pacientes embarazadas post-transplante renal:

	NÚMERO	PORCENTAJE
Pacientes embarazadas post-transplante	8	12.12

- Otros datos:

	NÚMERO
Pacientes entrevistadas	5
Pacientes que residen en el extranjero	2
Pacientes no localizadas pero investigadas	1
TOTAL	8

b. Referente al ámbito obstétrico.

	NÚMERO
Pacientes que cursaron con preeclampsia	6
Pacientes que cursaron con desprendimiento prematuro de placenta normo-inserta	1
Pacientes en quienes se realizó Cesárea segmentaria transperitoneal	5
Pacientes que cursaron con múltiples embarazos post-transplante	3
Intervalo de tiempo promedio entre el transplante y la detección del embarazo	4 años

c. Referente a la inmunoterapia durante el embarazo.

	NÚMERO
Pacientes que tomaron prednisona 10mg/día	8
Pacientes que tomaron azatioprina 100-150 mg/día	5
Pacientes que tomaron ciclosporina 100-200 mg/día	3
Pacientes que tomaron azatioprina 100-150 mg/día y ciclosporina 100-200 mg/día	2

d. Referente al ámbito neonatal y pediátrico.

	NÚMERO
Total de niños nacidos de pacientes post-transplantadas renales	11
Total de recién nacidos prematuros	9
Niños nacidos con anomalías congénitas (mielomeningocele)	1
Niños nacidos con problemas renales	0
Recién nacidos pequeños para edad gestacional	6

e. Referente a la función del injerto renal y vías urinarias durante y después del embarazo.

	NÚMERO
Pacientes que cursaron con infección del tracto urinario	3
Pacientes que cursaron con rechazo agudo del injerto	0
Pacientes con rechazo crónico severo del injerto que se someten a hemodiálisis indicada por insuficiencia renal crónica	1
Pacientes que se sometieron a retransplante renal por rechazo crónico severo	1

VIII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

a. Referente a la población.

De los ocho casos investigados, cinco fueron entrevistadas en su domicilio, y se confirmó de manera objetiva su estabilidad clínica, es decir que al momento de la entrevista y del exámen físico no mostraron alteración alguna y no se observaron manifestaciones clínicas propias de insuficiencia renal crónica.

Dos pacientes residen en el extranjero, se obtuvo información de una de ellas a través del archivo del IGSS, ya que fué imposible obtener información por los medios de comunicación; ella cursó con una gesta post-transplante renal, el producto nació con mielomeningocele, una posible causa lo explicaría el uso de medicamentos inmunosupresores durante la gestación, sin embargo, ella tomó ciclosporina y prednisona y éstos no son conocidos por ser causantes de anomalías congénitas del tubo neural . (7,19,30,51).

La segunda paciente que reside actualmente en el extranjero se contactó por medio del correo electrónico, informó de dos gestas después de su primer transplante y, hace aproximadamente un año fué retransplantada en un hospital de Canadá, debido a la pérdida paulatina de la función del injerto renal, lo que condujo a la insuficiencia renal crónica nuevamente; esto se atribuye al número de embarazos post-transplante, pues existe evidencia que sugiere que la sobrevida del injerto renal a largo plazo en pacientes que cursan con uno o más embarazos es inferior al de pacientes que no se embarazan. (35).

De la octava paciente solo pudimos obtener datos del expediente clínico para completar los datos en la boleta de recolección de los mismos.

Cuatro de las pacientes entrevistadas pertenecen a un nivel socio-económico bajo por lo que necesitan trabajar y una de ellas tiene riesgo laboral ya que es Trabajadora Social de un hospital nacional, lo cual conlleva riesgos de padecer infecciones nosocomiales debido a la inmunosupresión terapéutica en la que se encuentra. Ella padeció recientemente de varicela, la cual se manifestó severamente y estuvo convalesciente por más de tres semanas.

b. Respecto al ámbito obstétrico:

Cinco de las ocho pacientes estudiadas presentaron preeclampsia durante el embarazo, y su gestación se resolvió por cesárea antes de las 38 semanas de embarazo. La preeclampsia puede causar daño en la función del injerto renal, pues la hipertensión arterial y glomerular inducen a una glomerulosclerosis del riñón transplantado, deteriorando así su función. (46,38).

De las cinco pacientes con preeclampsia, dos perdieron la función del injerto renal debido a las lesiones irreversibles del rechazo crónico del mismo, una de ellas es lapaciente retransplantada en un hospital de Canadá como se describió anteriormente. La otra paciente se encuentra en lista de espera en esta institución (IGSS) para ser retransplantada. Ambas pacientes tuvieron el antecedente de gozar de una función estable del injerto renal en un período de ocho a diez años post-transplante y cursaron con dos embarazos después del transplante, por lo que se considera que a pesar que la preeclampsia puede provocar daños irreversibles a la función del injerto renal, éstos se producen paulatinamente.

El tiempo prudente para cursar con embarazo después del transplante renal es de dos a tres años. Se comprobó en este estudio que ninguna de las pacientes contó con tales requisitos, ya que cuatro de ellas resultaron embarazadas entre cinco y diez años y las otras cuatro entre cuatro y dieciseis meses post-transplante; ambos extremos son riesgos que predisponen al deterioro de la

función del injerto renal, debido a los efectos secundarios de los inmunosupresores en el período mediato después del trasplante o al deterioro gradual de la función renal debido al rechazo crónico. (38).

En una paciente se confirmó desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y su embarazo fue resuelto por cesárea, esta complicación es atribuida al uso de inmunosupresores. (29,20). Dentro de otras complicaciones se señala la presencia de infección del tracto urinario en 3 pacientes, la cual tiene una relación casuística atribuida al embarazo y no causal por el uso de inmunosupresores o secundarias al trasplante renal.

c. Respecto a la inmunoterapia durante el embarazo.

Sin excepción alguna, todas las pacientes tomaron medicamentos inmunosupresivos durante el embarazo.

Todas tomaron prednisona 10 mg/día, cinco tomaron azatioprina a dosis de 100-150 mg/día y tres tomaron ciclosporina 100-200 mg/día. Dos pacientes tomaron azatioprina (100-150 mg/día) y ciclosporina (100-200 mg/día) juntas. Los esteroides están implicados en la alta frecuencia de ruptura prematura de membranas y pueden agravar la hipertensión materna, pero al mismo tiempo confieren madurez pulmonar al feto. (29,20). Esto explica la elevada incidencia de preeclampsia en cinco de las pacientes estudiadas.

El uso de azatioprina se asocia con leve incremento de la frecuencia de anomalías congénitas del tubo neural en el feto, tales como meningocele, mielomeningocele, espina bífida y anencefalia.

Se le implica a la ciclosporina retardo del crecimiento intrauterino, por lo que se cree que la ciclosporina tiene un efecto directo sobre el crecimiento fetal. No es conocida por ser mutagénica o carcinogénica, cruza la barrera uteroplacentaria pero no hay evidencia que provoque daño directo

hacia el feto. (7,19,30,51) Una de las las pacientes, quien tomó ciclosporina a dosis de 200 mg/día, tuvo un producto con anomalías congénitas del tubo neural (mielomeningocele), sin embargo no se puede relacionar este problema con que sea dosis-dependiente de ciclosporina ya que otros factores condicionantes como la carencia de ácido fólico y vitamina B12 influyen en su incidencia.

Existe en el mercado un nuevo medicamento inmunosupresivo usado en otros países con mujeres embarazadas y se comprobó que no tiene efectos nocivos hacia el feto, se llama tacrolimus o FK 506 (13) y que el IGSS no lo incluye en el protocolo de inmunosupresión en estas pacientes.

d. Respecto al ámbito neonatal y pediátrico.

De las 8 pacientes que cursaron con embarazo(s) post-transplante, se obtuvieron 11 productos viables, no se reportó muerte fetal, perinatal ni natal.

Nueve de los 11 niños fueron prematuros y seis fueron pequeños para la edad gestacional. Cuando la madre toma azatioprina o ciclosporina, la prematurez y el ser pequeño para edad gestacional es más frecuente, por lo que se relacionan estas características con ser dosis dependiente de cualquiera de estos dos medicamentos inmunosupresivos. (8,7,19,39).

No obstante, a pesar de que la mayoría de niños fueron prematuros, no se observó ningún caso de síndrome de membrana hialina, pues todos tuvieron buena maduración pulmonar secundario al uso crónico de prednisona por la madre.

A excepción del caso de mielomeningocele, todos los niños de estas pacientes tienen un crecimiento y desarrollo comparable con niños de la población general.

IX. CONCLUSIONES:

1. En la Unidad de Transplante Renal del IGSS, la incidencia de embarazo en las pacientes post-transplantadas es baja, ascendiendo al doce por ciento, si se toma en cuenta que 66 pacientes en edad fértil fueron transplantadas en un lapso de tiempo de catorce años.
2. Los efectos farmacológicos secundarios de los medicamentos inmunosupresores provocan complicaciones obstétricas en el setenticinco por ciento de los casos, tales como preeclampsia y desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, las cuales ponen en riesgo la función del riñón transplantado.
3. Las anomalías fetales tales como mielomeningocele en las pacientes post-transplantadas e inmunosuprimidas en este estudio, tiene más una relación casual que causal.

X. RECOMENDACIONES:

1. Al considerar el alto índice de complicaciones maternas debido a los efectos secundarios de los medicamentos inmunosupresores en las pacientes transplantadas, no se recomienda el embarazo después del trasplante renal, ya que el uso de estas drogas ponen en riesgo la viabilidad del riñón transplantado y el bienestar fetal.
2. En los casos en los que la paciente post-transplantada curse con un embarazo deben ser consideradas como de alto riesgo obstétrico, por lo que recomendamos la vigilancia estrecha por parte de los especialistas en el campo de la obstetricia.

RESÚMEN

El estudio fué ambi-espectivo con estadística descriptiva para determinar la incidencia de embarazo y sus complicaciones obstétricas y neonatales en pacientes quienes cursaron embarazo(s) post-transplante renal en el Hospital General de Enfermedad Común del IGSS. Se estudiaron ocho casos de embarazo post-transplante renal de la Unidad de Transplante Renal del IGSS en un período de catorce años. Entre los objetivos del estudio destacaron el determinar la incidencia de embarazo en este grupo de pacientes, la misma es del doce por ciento, así como determinar las principales complicaciones obstétricas, calidad del producto y sus complicaciones neonatales. En total se analizaron 8 expedientes, se entrevistaron a únicamente 5 pacientes pues dos se encuentran en el extranjero y una paciente no se pudo localizar.

Cinco de las pacientes padecieron de preeclampsia durante el embarazo, por lo tanto tuvieron que evacuar el producto por cesárea.

La prematurez y ser pequeños para edad gestacional fueron las complicaciones neonatales más frecuentes. Ambos eventos se atribuyen a que las madres tomaron azatioprina y ciclosporina durante la gestación. Se encontró un caso de mielomeningocele, la única anomalía congénita encontrada en un total de 11 embarazos, pues 3 de las pacientes estudiadas tuvieron un segundo embarazo después del transplante. De estas 3 pacientes, 2 tuvieron rechazo crónico y pérdida de la función del injerto, lo que hace deducir que los embarazos múltiples post-transplante influyen en la pérdida de la función renal del injerto.

Todos los niños a excepción del caso de mielomeningocele llevan vidas normales y su crecimiento y desarrollo físico e intelectual es comparable con niños de la población general.

Este tipo de pacientes necesitan un seguimiento especial multidisciplinario para que puedan desenvolverse como cualquier persona en nuestra sociedad, ya que el transplante renal les ayuda a llevar una vida casi normal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede A, et al: National transplantation pregnancy registry outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 579(4):502-506, 1994.
2. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede A, et al: Variables affecting birthweight and graft survival in 197 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 59(4):476-479, 1995.
3. Bailey L, Nehlsen-Cannarella S, Concepcon W, Jolley W: Baboon to human cardiac xenotransplantation in a neonate. *JAMA* 254:3321-3329, 1985.
4. Calne RY, Murray JE: Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by Burroughs Wellcome 57-222. *Surgical Forum* 12:118, 1961.
5. Calne Ry, Murray JE: Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs with purine analogues. *Transplant Bulletin* 28:445, 1961.
6. Carrel A: The operative technique for vascular anastomoses and transplantation of viscera. *Lyon Medical* 98:859, 1902.
7. Cockburn I, Krupp P, Monka C: Present experience of sandimmun in pregnancy. *Transplantation Procedure* 21(4):3730-3732, 1989.
8. Davison JM, Dellagrammatikas H, Parkin JM: Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. 92:233-239, 1985.
9. Davison JM: Dialysis, transplantation, and pregnancy. *American Journal of Kidney Diseases* 17(2):127-132, 1991.
10. Davison JM: Pregnancy in renal allograft recipients: Prognosis and management. *Balliere's Clinical of Obstetrics and Gynecology* 1:1027-1045, 1987.
11. Dubost C, Oeconomos N, Nenna A, Milliez P: Resultants d'une tentative de greffe renale. *Bull Soc Med Hop Paris* 67:1372-1382, 1951.
12. Evans TJ, McCollum JP, Valdimarsson H: Congenital cytomegalovirus infection after maternal renal transplantation. *Lancet* 1:1359, 1975.
13. Farley DE, Shelby J, Alexander D, Scott JR: The effect of two new immunosuppressive agents, FK 506 and Didemmin B in murine pregnancy. *Transplantation* 52(1):106-110, 1991.
14. Goodwin WE, Kaufman JJ, Mims MM, et al: Human renal transplantation. I. Clinical experience with six cases of renal homotransplantation. *J Urol* 89:13-24, 1963.
15. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW: Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest* 34:327-382, 1955.
16. Jaboulay M: Greffe du reins au pli du coude par sodes arterielles et veineuses. *Lyon Med* 107:575-577, 1906.
17. Kuss R, Legrain M, Mathe G, et al: Homologous human kidney transplantation experience with six patients. *Postgrad Med J* 38:528-531, 1962.
18. Kuss R, Teinturier J, Milliez P: Quelques essais de greffe rein chez l'homme. *Mem Acad Chir* 77:755-764, 1951.

19. Lewis GJ, Lamont CA, Lee HA, Slapak M: Successful pregnancy in renal transplant recipient taking cyclosporine A. *British Journal of Medicine* 286:603, 1983.
20. Lower GD, Stevens LE, Najarian JS, Reemtsma K: Problems from immunosuppressives during pregnancy. *Communications in Brief* 111(8):1120-2212, 1971.
21. Marchioro TL, Axtell HK, La Via MF, et al: The role of adrenocortical steroids in reversing established homografts rejection. *Surgery* 55:412-417, 1964.
22. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR: Successful homotransplantation of the human kidney between non-identical twins. *New England Journal of Medicine* 262:1251-1260, 1960.
23. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR: Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 160:277-282, 1956.
24. Michon L, Hamburger J, Oecononmos N, et al: Une tentative de transplantation renale chez l'homme: aspects médicaux et biologiques. *Presse Med* 61:1419-1423, 1953.
25. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, et al: Kidney transplantation in modified Recipients. *Annals of Surgery* 156:337-355, 1962.
26. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, et al: Study of transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. *Surgery* 48:272-284, 1960.
27. Murray JE, Reid DE, Harrison JH, et al: Successful pregnancies after human renal transplantation. *New England Journal of Medicine* 269:346, 1963.
28. Penn I, Makowski EL, Harris P: Parenthood following renal and hepatic transplantation. *Transplantation* 30:397, 1980.
29. Penn I, Madowski EL, Harris P: Parenthood following renal transplantation. *Kidney Int* 18:221, 1980.
30. Pickrell MD, Sawers R, Michael J: Pregnancy after renal transplantation: Severe intrauterine growth retardation during treatment with cyclosporine A. *British Journal of Medicine* 296:825, 1988.
31. Pregnancy after renal replacement (Editorial). *British Medical Journal* 1:733-734, 1976.
32. Reemtsma K, McCracken BH, Sclegel JU, et al: Renal heterotransplantation in man. *Annals of Surgery* 160:384-410, 1964.
33. Rizzoni G, Ehrlich JHH, Broyer M, et al: Successful pregnancies in women on renal replacement therapy: Report from the EDTA Registry. *Nephrology, Dialysis and Transplantation* 7:279-287, 1992.
34. Rosada Barreno, Iván Federico: Complicaciones post-quirúrgicas en el trasplante renal, USAC 1999.
35. Salmela KT, Kyllonen LEF, Holmberg C, Gronhagen-Riska C: Impaired renal function after renal pregnancy in renal transplant recipients. *Transplantation* 56(6):1372-1375, 1993.
36. Salvatierra O Jr: Optimal use of organs for transplantation. *New England Journal of Medicine* 318:1329-1331, 1988.

37. Scanfield I, Wolf JS, Wren SF, et al: Mechanism of permanent survival of canine renal allografts following a limited course of ALS treatment. *Transplant Proc* 5:533-534, 1973.
38. Shapiro Ron, Simmons Richard, Starzl Thomas: **RENAL TRANSPLANTATION**, capítulos 2 y 16, Appleton and Lange, 1997.
39. Starzl TE, Brittain RS, Stonington OG, et al: Renal transplantation in identical twins. *Archives of Surgery* 865:600-607, 1963.
40. Starzl TE, Marchioro TL, Prter KA, et al: The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet* 124:301-318, 1967.
41. Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR: The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surgical, Gynecology and Obstetrics* 117:385-395, 1963.
42. Starzl TE: Donor nephrectomy. In: *Experience in Renal Transplantation*. Philadelphia, Saunders, 1964:68-71.
43. Starzl TE: *Experience in Renal Transplantation*. Philadelphia Saunders, 1964.
44. Starzl TE: *Experience in Renal Transplantation*. Philadelphia Saunders, 1964:262-298,345-359.
45. Starzl TE: Patterns of permissible donor-recipient tissue transfer in relation to ABO blood groups. In: *Experience in Renal Transplantation*. Philadelphia Saunders, 1964:37-47.
46. Sturgiss SN, Davison JM: Effect of pregnancy on long-term function of renal allografts *American Journal of Kidney disease* 19(2): 167-172, 1992.
47. Sturgiss SN, Davison JM: Perinatal outcome in renal allograft recipients: Prognostic significance of hypertension and renal function before and during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 78(4): 573-577, 1991.
48. Tagatz GE, Simmons RL: Pregnancy after renal transplantation. *Annals of Internal Medicine* 82:113, 1975.
49. Tatemoto S, Terasaki PI, Cecka JM, et al: Survival of nationally shared HLA-matched kidney transplant from cadaveric donors. *New England Journal of Medicine* 327:834-839, 1992.
50. Unger E: Nierentransplantation. *Wien Klin Wochenshr* 47:47:573-578, 1910.
51. Venkataramanan R, Koneru B, Chung-Chiee PW, et al: Cyclosporine and its metabolites in mother and baby. *Transplantation* 46(3):468-469, 1988.

