

J.M. Rodríguez^a
J. González^a
A. Luque^a
F. García^b
M. Fernández^c
J. Díaz^d

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. ^bUnidad de Gastroenterología. ^cServicio de Urología. ^dServicio de Análisis Clínicos. Hospital Santa Bárbara. Puertollano. Ciudad Real.

Correspondencia:

Dr. J.M. Rodríguez Rodríguez.
Salvador Dalí, 2, esc. izda, 5-C.
28933 Móstoles. Madrid.
Correo electrónico: jrguezr@eresmas.com

Fecha de recepción: 28/5/01
Aceptado para su publicación: 19/3/02

Casos clínicos

Trasplante hepático y gestación

Liver transplantation and pregnancy

*J.M. Rodríguez, J. González, A. Luque, F. García, M. Fernández,
J. Díaz. Trasplante hepático y gestación.*

RESUMEN

El embarazo no aumenta el riesgo de rechazo del injerto. Los resultados perinatales son buenos aunque aumenta la incidencia de parto prematuro debido a hipertensión, preeclampsia y rotura prematura de membranas.

PALABRAS CLAVE

Trasplante hepático. Inmunotolerancia. Rechazo. Corticoides. Azatioprina. Ciclosporina A. Hepatitis. Preeclampsia. Prematuridad.

SUMMARY

Pregnancy does not increase the risk of graft rejection. Perinatal results are good. The incidence of premature delivery increases due to hypertension, preeclampsia and premature rupture of the membranes.

KEY WORDS

Liver transplantation. Immunotolerance. Rejection. Corticoids. Azathioprin. Cyclosporine A. Hepatitis. Preeclampsia. Prematurity.

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de los trasplantes hepáticos en 1963 se han realizado más de 4.000 trasplantes, con tasas de supervivencia a los 5 años del 70-80%. En contraste con el gran número de embarazos en casos de trasplantes renales, se han publicado menos de 40 gestaciones postrasplante hepático. El embarazo *per se* no aumenta el riesgo de rechazo del injerto, aunque sí aumenta el índice de parto pretérmino por hipertensión arterial (HTA), preeclampsia y rotura prematura de membranas (RPM).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 23 años con antecedentes personales de trasplante hepático en 1994 por hepatitis B fulminante. En la actualidad se encontraba en tratamiento inmunodepresor con ciclosporina, 25 mg/12 h. Entre sus antecedentes obstétricos destacaban una gestación y un parto eutócico (varón de 2.860 g) previo al trasplante. Los antecedentes ginecológicos eran menarquía a los 11 años y TM de 7/28.

El seguimiento postrasplante en la consulta de gastroenterología fue mínimo e intermitente y, a pesar de ello y las escasas medidas higienicodietéticas observadas por la paciente, la evolución fue satisfactoria.

La gestación fue controlada en la consulta de obstetricia de nuestro hospital desde las 16 semanas, siendo la primera consulta que la gestante realizó en nuestro servicio. El seguimiento de la paciente se realizó en colaboración y consenso con la unidad de gastroenterología, y su curso fue normal y según el siguiente protocolo:

- Triple cribado (16 semanas, dentro de la normalidad).
- Ecografía de diagnóstico prenatal a las 18-20 semanas. A partir de las 28 semanas, ecografía cada 3 semanas.
- Semanalmente se programó test de función hepática (durante el primer mes), para posteriormente realizar el control cada 2-3 semanas.
- Mensualmente se valoraron la glucemia, el colesterol, la bilirrubina (BRB), el ácido úrico y la creatinina, sedimento de orina y hemograma.
- Se llevó a cabo una serología viral trimestral de citomegalovirus (CMV), parvovirus B-19 y HIV.

Así como otras serologías, como RPR y toxoplasma.

- Las visitas obstétricas se establecieron cada 3 semanas hasta la semana 28 y, posteriormente, cada 2 semanas.
- Control mensual por parte del servicio de Gastroenterología de nuestro hospital.

Habría sido interesante realizar un estudio Doppler en esta paciente y, aunque en aquel momento no disponíamos de él en nuestro servicio, remitimos a la paciente a un hospital de referencia, pero ésta desestimó la cita y no acudió.

La gestante no precisó en ningún momento apoyo de otros fármacos inmunodepresores, ni tan siquiera aumento de la dosis de ciclosporina; los perfiles hepáticos y renales eran normales, sin aportar en ningún momento signos clínicos de disfunción hepática. La serología, las ecografías y la bioquímica siguieron un curso normal hasta las 34 semanas, cuando se objetivó ecográficamente un ILA (Phelan) de 71 mm y sospecha de CIR asimétrico. Se citó de nuevo a la paciente para control ecográfico a las 2 semanas y se efectuó un test no estresante fetal cada 72 h. El ingreso se produjo en dilatación completa a las 35 + 5 semanas, con la bolsa íntegra. Se produjo rotura artificial de la bolsa, líquido claro. El parto fue eutócico y nació un varón de 2.250 g y Apgar al minuto y a los 5 min de 5 y 7, respectivamente. El peso de la placenta fue de 350 g. El puerperio transcurrió sin incidencias y sin alteración en la inmunotolerancia, instaurándose lactancia artificial. Los controles realizados en la unidad de gastroenterología durante los siguientes 8 meses al parto fueron normales. El seguimiento del recién nacido realizado por el servicio de pediatría hasta los 8 meses fue de curso normal, y actualmente se encuentra en percentiles 25 (peso) y 50 (altura).

DISCUSIÓN

Desde el inicio de los trasplantes hepáticos en 1963 se han realizado más de 4.000 trasplantes, con tasas de supervivencia en torno al 60-70%¹. El primer embarazo postrasplante de riñón se realizó en 1958 y el hepático en 1978.

En contraste con el gran número de embarazadas con trasplante renal, se han publicado menos de 40

400 embarazadas con trasplante hepático, por lo que la experiencia con este tipo de trasplante es mucho más limitada.

El tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la gestación es de 8-60 meses, con una media de 26 meses^{3,4}. En el caso de nuestra paciente fue de 48 meses. Las diferentes etiologías que han sido causa de trasplante han sido las siguientes: cirrosis criptogenética, hepatitis crónica activa, hepatitis fulminante, cirrosis biliar primera, cirrosis biliar segunda y síndrome de Alagille, siendo las más frecuentes la cirrosis criptogenética y la hepatitis fulminante.

Las anomalías menstruales, como amenorrea, oligomenorrea o metrorragias son comunes en mujeres con enfermedad hepática y con frecuencia pueden ser el primer indicador de disfunción hepática. La función menstrual se restablece posteriormente al trasplante, por lo que se debe aconsejar a las pacientes anticoncepción. Si tenemos en cuenta que aproximadamente un 11% de los trasplantes hepáticos ha sido realizado en mujeres en edad reproductiva y deseos genésicos y que, además, la población pediátrica durante los últimos 5 años ha representado el 30% de los pacientes trasplantados y con capacidad de supervivencia del 70%, la incidencia hasta el momento escasa de trasplante hepático y gestación aumentará en el curso de los años y no se limitará a reducidas series o a casos aislados como hasta ahora^{4,7,8}.

La función menstrual y la fertilidad se restablecen frecuentemente con normalidad después del tratamiento en el 82% de las mujeres en edad fértil. El 90% presenta ciclos menstruales a los 7 meses desde el trasplante (sin enfermedad alcohólica)⁵. Las alteraciones menstruales postrasplante pueden corregirse con gestágenos, que no son hepatotóxicos.

La detección del rechazo se objetiva mediante signos clínicos, como asterixis, obnubilación, ictericia, etc., parámetros bioquímicos: aumento de la fosfatasa alcalina, transaminasas y BRB y descenso de albúmina sérica³.

El embarazo *per se* no aumenta el riesgo de rechazo del injerto, así como el trasplante renal o el hepático parecen tener poco efecto sobre el embarazo o el feto⁶. En cuanto a la terapia inmunodepresora, la mayoría de los pacientes recibe uno o más fármacos inmunodepresores: corticoides, azatioprina, ciclosporina A y FK-506. En la serie de Scantelbury⁵ la mayoría de los pacientes recibía una pau-

ta de ciclosporina A y prednisona, algunos eran tratados con azatioprina y prednisona, y tan sólo un paciente recibió triple terapia. En algunos pacientes es preciso disminuir la dosis de ciclosporina A en el segundo y tercer trimestres debido al aumento de su concentración plasmática, deterioro de la función renal o persistencia de hepatitis en la biopsia. El riesgo del tratamiento con prednisona puede producir alteraciones en el feto, como una elevada incidencia de CIR y un bajo peso para la edad gestacional⁵. En la serie de Scantelbury no se encontraron infecciones debido a la exposición crónica a corticoides, aunque exista susceptibilidad aumentada a las mismas. No se ha encontrado teratogenicidad fetal con prednisona. La azatioprina produce anomalías congénitas en animales, ya que atraviesa la placenta desde el inicio del embarazo, y el feto carece de la enzima que la convierte en su metabolito activo¹⁰. A pesar de esto, se han encontrado anomalías en siete de 110 niños de madres que recibieron dosis de azatioprina significativamente más alta (2,64 frente a 2,02 mg/kg) frente a niños normales.

Desde la introducción de la ciclosporina A en el trasplante hepático se ha producido un marcado incremento en las tasas de supervivencia de los trasplantados¹². Este fármaco es nefrotóxico, alrededor del 40% de los pacientes presentan hipertensión (HTA)¹⁵ y el 56% CIR en el trasplante renal y 50% en el hepático¹³. El tratamiento con prednisona permite disminuir la dosis de ciclosporina A⁶. En ratas de experimentación se ha demostrado la relación, dependiente de la dosis, con el retraso de crecimiento¹⁶. A pesar de que la ciclosporina A atraviesa la placenta, no se han observado anomalías cromosómicas en animales. Las concentraciones de este fármaco en el cordón y la placenta son hasta un 65% del valor en la sangre materna^{9,20}. Se ha descrito algún caso de muerte fetal intraútero asociada con el uso de ciclosporina A^{14,20,25}.

Las dosis de 2 mg/kg de peso/día de azatioprina o dosis menores de 20 mg/día de prednisona no han demostrado un aumento significativo de las complicaciones. La ciclosporina A, a baja dosis, y la prednisona son los fármacos inmunodepresores más utilizados, aumentando la supervivencia del trasplante hepático.

Con FK-506 disponemos de una información todavía limitada, aunque puede producir nefrotoxicidad, intolerancia a la glucosa, y también se ha descrito algún caso de hiperpotasemia transitoria.

Desde que en 1978 se publicó el primer embarazo con trasplante, los resultados del embarazo, tanto maternos como perinatales, han sido buenos, aumentando la incidencia de parto prematuro debido a hipertensión, preeclampsia y rotura pretérmino de membranas⁵. En una de las series más amplias, Ville et al describen, sobre 19 embarazos, la existencia de 3 abortos terapéuticos y 4 abortos espontáneos. Nacieron 11 niños sanos sin parto prematuro y con un peso normal para la edad gestacional en 10 de los 11 casos, con una media de 2.990 ± 370 g, la complicación principal fue la hipertensión en 3 pacientes. En controversia con lo anterior se encuentra la serie de Laifer et al, en la que de 12 embarazos procedentes de 11 pacientes los resultados fueron los siguientes: un paciente decidió finalizar la gestación, de los restantes 11 embarazos, 9 nacieron antes de las 37 semanas. Las causas del nacimiento pretérmino fueron: RPM⁴, preeclampsia³, pielonefritis recurrente en un caso y *abruptio placentae* en un caso de consumo de cocaína.

La mayoría de las series aporta una media de peso del recién nacido en torno a 2.500 g, ya que la mayoría son pretérmino. A diferencia de la serie de Ville et al, donde la media fue de 2.990 g, la incidencia de recién nacidos pequeños para la edad gestacional es estable, en torno al 10-40% en el tras-

plante renal¹⁷ y por encima del 60% en los trasplantes hepáticos^{1,4,6,8,13,18,19}.

Según Scantelbury, un hallazgo significativo fue las cesáreas (63%), con tasas de prematuridad del 83% y una edad media gestacional de 34 semanas. Aun así, el trasplante hepático no contraindica el parto por vía vaginal e incluso para algunos autores debería ser la vía de elección.

En cuanto a la lactancia materna, debería ser desaconsejada porque los fármacos inmunodepresores pasan a la leche.

Dado que la fertilidad se recupera de modo rápido tras el trasplante, las pacientes no deberían quedar gestantes en un período mínimo de 12 meses. La anticoncepción es un tema importante en el tratamiento de estas pacientes; los métodos de barrera son eficaces y seguros; por el contrario, los DIU se encuentran desaconsejados debido al tratamiento inmunodepresor y el riesgo aumentado de infección de algunas pacientes. Los ACO no deberían ser prescritos en pacientes con historia de enfermedad tromboembólica, así como enfermedad hepática activa o HTA. Los implantes de progesterona intramuscular o subdérmica no han sido suficientemente contrastados en estas pacientes (aunque se podrían usar en HTA o enfermedad tromboembólica). En pacientes con deseos genésicos completos debería considerarse la esterilización permanente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bismuth H, Castaing D, Ericzon BG, et al. Hepatic transplantation in Europe. First report of the european liver transplant registry. *Lancet* 1987;2:674-6.
2. Walcott WO, Derick DE, Jolley JT, Snyder DL. Successful patient in a liver transplant patient. *Am J Obstet Gynecol* 1987;132:340-1.
3. Ville Yves, Fernández H, Samuel D, Bismuth H, Frydman R. Pregnancy in liver transplant recipients: course and outcome in 19 cases. *Am J Obst Gynecol* 1993;168:896-902.
4. Scantelbury V, Gordon R, Tzaquis A, et al. Childbearing after liver transplantation. *Transplantation* 1990;49:317-21.
5. Laifer SA, Guido RS. Reproductive function and outcome of pregnancy after liver transplantation in women. *Mayo Clin Proc* 1995;70:388-94.
6. Newton ER, Turskoy N, Kaplan M, Reinhold R. Pregnancy and liver transplantation. *Obstet Gynecol* 1998;71:499-500.
7. Sciarra JJ, Toledo-Preyra LH, Bendel RP, Simmons RL. Pregnancy following renal transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123:411.
8. Penn I, Makowsky EL, Harris P. Parenthood following renal and hepatic transplantation. *Transplantation* 1980;30:397.

9. Venkataramanan R, Koneru B, Wang CP, Burckart GJ, Caritis SN, Starzl TE. Cyclosporine and its metabolites in mother and baby. *Transplantation* 1988;46:468.
10. Saarikowski S, Seppala M. Immunosupresion during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:1100-6.
11. Gugenheim J, Samuel D, Saliba F, Castaing D, Bismuth H. The use of flexible triple drug immunosuppressive therapy in liver transplantation. *Transplant Proc* 1987;19:3805-7.
12. Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S. Experience in 1000 liver transplants under Cyclosporin steroid therapy: a survival report. *Transplant Proc* 1988;20(Suppl 1):498-504.
13. Hill NCW, Morris NH, Shaw RW, Mathur S, Rolles K, Burroughs AK. Pregnancy after orthotopic liver transplantation. Case report. *Br J Obstet Gynecol* 1991;98:719-21.
14. Cundy TF, O'Grady JG, Williams R. Recovery of menstruation and pregnancy after liver transplantation. *Gut* 1990;31:337-8.
15. Winter H, Mackenzie WE, Newton JR. Succesful pregnancy following liver transplantation in a patient taking cyclosporin. *J. Obstet Gynecol* 1990;10:396-7.
16. Mason RJ, Thompson AW, Whiting PH, et al. Cyclosporin induced fetotoxicity in the rat. *Transplantation* 1985;39:9-12.
17. Hamid AH. Pregnancy in a renal transplant recipients: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41:264-71.
18. Myers RL, Schidm R, Newton JJ. Childbirth after liver transplantation. *Transplantation* 1980;29:432-4.
19. Fair J, Klein AS, Feng T, Merrith WT, Burdick JF. Intrapontum orthotopic liver transplantation with successful outcome of pregnancy. *Transplantation* 1990;50:534-5.
20. Burrows DA, O'Neil TJ, Sorrells TL. Successful twin pregnancy after renal transplant maintained on Cyclosporin a immuno-suppression. *Obstet Gynecol* 1988;72:459-61.
21. Decker GA, Sibai BM. Low-dose aspirin in the prevent preeclampsia and fetal growth retardation: rationale medical an clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:214-27.
22. Cundy TF, O'Grady JG, Williams R. Recovery of menstruation and pregnancy after liver transplantation. *Gut* 1990;31:337-8.
23. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Branch KR, McGrory CH, Coscia L. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transplant* 1997;27:101-12.
24. Armenti VT, Herrine SK, Radomski JS, Moritz MJ. Pregnancy after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:671-85.
25. Wu A, Nashan B, Messner U, Schmidt HH, Guenther HH, Niesert S, Pichmayr R. Outcomes of 22 successsful pregnancies after liver transplantation. *Clin Transplant* 1998;12:454-64.