
REVISIÓN

8 B. Sádaba
J. Honorato
E. Caballero
E. Cárdenas
E. García-Quetglas
J.R. Azanza

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria.
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

Tratamiento inmunodepresor en la gestación

Immunosuppressive treatment in pregnancy

Correspondencia:

Dra. B. Sádaba Díaz de Rada.
Servicio de Farmacología Clínica.
Clínica Universitaria de Navarra.
Avda. Pío XII, s/n. 31008 Pamplona.
Correo electrónico: bsadaba@unav.es

Fecha de recepción: 31/7/01

Aceptado para su publicación: 14/11/01

B. Sádaba, J. Honorato, E. Caballero, E. Cárdenas, E. García-Quetglas, J.R. Azanza. Tratamiento inmunodepresor en la gestación. *Prog Obstet Ginecol* 2001;44:468-481.

RESUMEN

En la actualidad son muy numerosos los pacientes en tratamiento inmunodepresor. En mujeres, la necesidad de mantener el tratamiento inmunodepresor para preservar la función del órgano trasplantado añade un factor a considerar durante el embarazo, dado que pueden desencadenarse o agravarse situaciones patológicas asociadas con la gestación o producir efectos teratógenos o tóxicos sobre el feto.

En el presente artículo se repasan los diferentes grupos de fármacos inmunodepresores en relación con la gestación.

En general, son embarazos asociados con una mayor incidencia de prematuridad y de bajo peso del neonato. Es necesario realizar una vigilancia especial en dos aspectos: por una parte, monitorizar más estrechamente las concentraciones sanguíneas, y por otro lado, es importante vigilar la glucemia y la presión arterial, que puede evolucionar hacia una preeclampsia.

De todas formas, no debería suspenderse el tratamiento inmunodepresor, puesto que el riesgo de rechazo del órgano es evidente.

PALABRAS CLAVE

Gestación. Teratogenia. Inmunosupresión.

ABSTRACT

Today there are many patients with immunosuppressor therapy. In women, the need to maintain it to preserve the graft and its function, adds a factor to think about it during pregnancy, because pathological situation can start or get worse and teratogenic or toxic effects can occur in the fetus.

This article is a review of the several immunosuppressor drugs and its relation with pregnancy.

Generally, those pregnancies are associated with prematurity and low birth weight. It is necessary a special surveillance for two aspects: first a closer monitorization of blood drug concentrations, on the other hand, it is important to watch out for glucemia and blood pressure to rule out for pre-eclampsia.

Immunosuppressor therapy should not be stopped because of the graft rejection is a high risk.

KEY WORDS

Pregnancy. Teratogenicity. Inmunosuppressor therapy.

INTRODUCCIÓN

Existen muchas situaciones que requieren un control de la respuesta inmunitaria desencadenada ante diferentes estímulos, bien sea deprimiéndola (fármacos inmunodepresores) o estimulándola (fármacos inmunoestimuladores). El motivo es que no siempre la respuesta inmunitaria es un mecanismo de defensa. Existe un gran número de enfermedades en cuyo origen se ha implicado alguna alteración de este tipo (enfermedades autoinmunes); en otras ocasiones, aunque es una relación adecuada, puede resultar desfavorable, como es el caso de los trasplantes de órganos. En estos 2 tipos de situaciones se emplean fármacos que intentan modular esta respuesta inmunitaria. En el caso de los trasplantes, el tratamiento inmunodepresor es imprescindible para mantener la función del injerto, por lo que, en especial en este grupo de pacientes, un embarazo no supone únicamente la aparición de modificaciones farmacocinéticas que pueden alterar la respuesta a los fármacos, sino que, además, introduce un nuevo factor, la presencia del feto, que puede sufrir las consecuencias de los medicamentos utilizados por la madre. Este tema tiene especial importancia si se consideran las graves consecuencias: teratogenicidad, toxicidad fetal o en el recién nacido cuando se utilizan algunos fármacos durante la gestación o el parto. Además, los efectos adversos de algunos fármacos inmunodepresores pueden desencadenar o agravar algunas situaciones patológicas propias del embarazo, que pasan a considerarse como de alto riesgo.

El primer embarazo en una mujer trasplantada se produjo en 1958, en una paciente que había recibido un trasplante de riñón de una hermana gemela. En la actualidad se han contabilizado más de 7.000 embarazos sólo en mujeres con trasplante renal, en todo el mundo. Cada día se añaden nuevos casos a esta lista, en cualquier tipo de trasplante.

A lo largo de todo este tiempo, todas las mujeres trasplantadas han recibido tratamientos inmunodepresores que han ido evolucionando, pero en ningún caso se han encontrado malformaciones graves en sus hijos. Tampoco se han observado otros problemas importantes a pesar de la concurrencia de factores de riesgo como hipertensión, diabetes o insuficiencia renal, que ocurren con una mayor incidencia en mujeres trasplantadas y que necesitan la administración de otras medicaciones concomitantes.

En esta revisión se intenta hacer una análisis crítico detallado dirigido a diferentes aspectos de la farmacología de los inmunodepresores cuando se utilizan en la situación especial que supone el embarazo. Esta evaluación se hará desde las características farmacológicas generales de estos fármacos, resaltando los aspectos de toxicología y farmacocinéticos desde el punto de vista de la mujer embarazada y de las enfermedades que se asocian con más frecuencia a esta situación.

FÁRMACOS INMUNODEPRESORES

Los fármacos inmunodepresores se dividen en los siguientes grupos:

1. Inhibidores de citocinas: ciclosporina A, FK-506 (tacrolimus), sirolimus.
2. Citostáticos: azatioprina, ácido micofenólico, metotrexato, ciclofosfamida.
3. Anticuerpos anti-CD3 (muromonab-CD3), anti-CD25 (basiliximab, daclizumab), globulina antimicocítica, globulina antilinfocítica.
4. Corticoides.

En general, el tratamiento inmunodepresor no se realiza con un solo fármaco, sino que se recurre a la asociación de dosis más bajas de varios de ellos para alcanzar la máxima eficacia con el mínimo riesgo de efectos adversos. Estos tratamientos inmunodepresores se han establecido la mayoría de las veces sobre la base de resultados empíricos, lo cual ha da-

Tabla 1 Parámetros farmacocinéticos de los principales inmunodepresores

	Ciclosporina A	Prednisona	Azatioprina	Micofenolato mofetil	Tacrolimus	Sirolimus
Biodisponibilidad (%)	34 ± 11	80 ± 11	60 ± 31		5-67	15
Unión proteínas (%)	60% hematíes 40% plasma (90% unido)		30	98,8	60% hematíes 40% plasma (98% unido)	
Volumen distribución (l/kg)	30,5 ± 2,7	0,97 ± 0,11	0,81 ± 0,65	1,8-7,6	5-65	8-13
Metabolización (%)	99 (CYP3A4)	97	98	70	99 (CYP3A4)	> 95
Eliminación renal (%)	3	3	10	< 5	< 1	< 5
Vida media (h)	16 ± 8	3,4 ± 0,4	4 ± 0,5	8,4-37,5	4-41	57
Transferencia placentaria	+	+	+	+	++ (4 veces Cp)	
Eliminación en la leche	+	+	+	+	+	
		(5 ± 25% Cp)				

Cp: concentración plasmática.

do lugar a un número limitado de protocolos terapéuticos y a que éstos apenas puedan ser modificados.

Inhibidores de citocinas

Ciclosporina A

Es un péptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos, originalmente obtenido de un hongo denominado *Tolyphocladium inflatum*.

El mecanismo de acción fundamental de este fármaco es la inhibición de la producción de linfocinas, incluida la interleucina-2, cuyo papel es fundamental en la diferenciación y proliferación de los linfocitos T citotóxicos (Tc). La ciclosporina A bloquea la transcripción del gen de la interleucina-2. Este fármaco se une con una gran afinidad a una proteína citoplasmática, la enzima ciclofilina. Parece que el complejo ciclosporina-ciclofilina interacciona con un tercer componente para ejercer su efecto supresor. Existe otra proteína, denominada calcineurina, capaz de asociarse a ciclofilina pero sólo en presencia de ciclosporina A; esta unión interfiere en la activación de las células T y en la producción de linfocinas.

Este fármaco se administra por vía intravenosa o por vía oral. Los parámetros farmacocinéticos se expresan en la tabla 1. La biodisponibilidad de la formulación oral desarrollada inicialmente era baja y muy variable (10-70%); la actual, una microemulsión, es un 25-30% mayor y disminuye la variabilidad in-

tra e interindividual, convirtiendo la absorción de ciclosporina A en un proceso independiente de la presencia de sales biliares o de la dieta.

La ciclosporina A circula en sangre unida en un 60% a las células sanguíneas (principalmente glóbulos rojos) y el 40% restante se encuentra en el plasma (el 10% circula libre y el 90% unido a lipoproteínas). La difusión a los tejidos es elevada, como corresponde a su elevada lipofilia.

El aclaramiento se produce principalmente por metabolismo en el hígado mediante procesos de oxidación catalizados por el citocromo P450, preferentemente la isoenzima 3A4. Se conocen 30 metabolitos, algunos de ellos con actividad inmunodepresora y/o tóxica, en general menor que la de la ciclosporina A. Estos metabolitos son eliminados en la bilis y en algunos casos sufren circulación enterohepática. Por inducción o inhibición de estas enzimas hepáticas se producen importantes interacciones farmacocinéticas que modifican el aclaramiento de la ciclosporina A.

Numerosas reacciones adversas se asocian al tratamiento con este fármaco. Las más frecuentes son: nefrotoxicidad aguda y crónica, hipertensión, hepatotoxicidad en forma de colestasis, convulsiones, temblor, parestesias, hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipercolesterolemia, intolerancia hidrocarbonada, hipertricosis e hiperplasia gingival.

Además, la supresión de la respuesta inmune provoca un aumento de la incidencia de infecciones y de neoplasias, principalmente linfomas de células B (en relación con la infección por el virus de Eps-

tein-Barr) y tumores cutáneos (carcinomas y sarcoma de Kaposi). La incidencia de todos estos efectos adversos se reduce notablemente en los pacientes con enfermedades autoinmunes tratados con este fármaco, posiblemente porque los tratamientos son más cortos y, sobre todo, porque las dosis utilizadas son inferiores.

Las grandes variaciones farmacocinéticas, junto con la definición de un rango de concentraciones asociado a eficacia y toxicidad, recomienda la monitorización de este fármaco mediante la determinación de una concentración predosis o a las 2 h. El rango terapéutico depende del tipo de trasplante y del tiempo de evolución.

La ciclosporina A está indicada en la prevención del rechazo en el trasplante de cualquier tipo de órganos. También se utiliza de forma temporal en el trasplante de médula ósea, como profilaxis de la enfermedad del injerto contra el huésped, y en el tratamiento de enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, psoriasis, uveítis endógena, etc.). La dosis utilizada es de 3-10 mg/kg/día, generalmente dividida en 2 administraciones diarias.

FK-506 (*tacrolimus*)

Es un macrólido, denominado tacrolimus, derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*.

El mecanismo de acción es superponible al de la ciclosporina A, aunque el tacrolimus se une a una proteína citoplasmática diferente, denominada FKBP, estructural y funcionalmente parecida a la ciclofilina. La única diferencia es que su potencia inmunodepresora es mayor, entre 10 y 100 veces superior *in vitro*.

El tacrolimus puede administrarse por vía intravenosa u oral. Los parámetros farmacocinéticos se expresan en la tabla 1. La absorción por vía oral es variable, pero menos dependiente del flujo biliar que la de ciclosporina A. Los alimentos reducen su absorción, por lo que se aconseja separar la ingesta al menos una hora de la administración del fármaco. Circula en la sangre unido de forma mayoritaria a los glóbulos rojos, y en el plasma más del 98% se une a las proteínas plasmáticas, tanto a la albúmina como a la α -1-glucoproteína. El aclaramiento se realiza principalmente por metabolización hepática a través del citocromo P-450, isoenzima CYP3A4. Tam-

bién es preciso monitorizar las concentraciones sanguíneas de este fármaco para ajustar la posología.

La mayoría de las reacciones adversas son dependientes de la dosis, y entre ellas destacan la nefrotoxicidad, de características similares a la producida por la ciclosporina A, y las alteraciones neurológicas, especialmente tras la administración intravenosa (afasia, convulsiones, encefalopatía, coma, temblor, cefalea, alteración del sueño, disartria), la hiperpotasemia y la intolerancia hidrocarbonada.

No se ha descrito hipertensión severa, hipertricosis ni hiperplasia gingival.

Se utiliza a dosis entre 0,05-0,2 mg/kg/día, dividida en 2 administraciones diarias en las mismas indicaciones que la ciclosporina A.

Citostáticos

Azatioprina

Es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina, perteneciente al grupo de los análogos de las purinas. Inhibe la síntesis celular y la proliferación de los linfocitos T y B una vez activados por la interleucina 2. Inhibe el primer escalón de la síntesis de las purinas, y lo hace de forma no selectiva sobre todas las células en replicación, de lo que se derivan sus principales efectos adversos. Además, pueden interferir en la función del ADN, inhibir la síntesis de las glucoproteínas de la membrana celular, etcétera.

Los parámetros farmacocinéticos se expresan en la tabla 1. Presenta buena biodisponibilidad por vía oral y su aclaramiento se produce por metabolismo hepático y posterior eliminación renal de los metabolitos. El allopurinol inhibe el metabolismo de la azatioprina, lo que exige una disminución de la dosis de este último fármaco en un 25% cuando se administran ambos de forma concomitante.

Las reacciones adversas más importantes son toxicidad sobre la médula ósea (principalmente leucopenia y trombocitopenia, que son reversibles), hepatitis y fenómenos urticariformes. La toxicidad medular limita la utilización de este fármaco.

La azatioprina está indicada en la prevención del rechazo agudo en el trasplante de órganos y en el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes. Se utiliza a dosis de 0,5-1,5 mg/kg/día, en una única administración diaria.

2 Ácido micofenólico (micofenolato de mofetil)

Es un inhibidor de la inosin-monofosfato-deshidrogenasa (IMP), que altera el metabolismo de las purinas, y secundariamente la síntesis de ADN en los linfocitos.

Produce una inhibición potente, no competitiva y reversible de la síntesis de ADN, en especial la síntesis *de novo* de las purinas. Los linfocitos B y T dependen de una manera decisiva para su proliferación de esta síntesis, por lo que la acción se ejerce fundamentalmente sobre estas células. Otras células pueden utilizar otras vías de síntesis, por lo que no resultan tan afectadas.

Como consecuencia de su mecanismo de acción este fármaco produce inhibición de la proliferación de los linfocitos T y B una vez activados, sin alteración de interleucina 2, e inhibición de la proliferación del músculo liso, importante en el rechazo crónico de algunos órganos. A través de estos efectos se controla el rechazo mediado por células y la formación de anticuerpos, por lo que previene el rechazo agudo y crónico.

Se administra en forma de éster, micofenolato de mofetilo, que es rápidamente hidrolizado a ácido micofenólico, para aumentar su biodisponibilidad. Éste es el compuesto activo, que sufre un efecto de primer paso hepático. Se metaboliza en un derivado glucuronizado, su metabolito principal, que es inactivo. Éste es parcialmente excretado por la bilis, desconjugado por la flora bacteriana intestinal y reabsorbido nuevamente en forma de ácido micofenólico (circulación enterohepática). La eliminación se produce fundamentalmente por vía renal en forma de su derivado glucurónido. Los parámetros farmacocinéticos se expresan en la tabla 1.

Es un fármaco bien tolerado. Puede producir náuseas, vómitos, gastritis, meteorismo, anorexia y diarrea, en relación con la dosis administrada. Ocasionalmente se ha descrito leucopenia, anemia y pancitopenia.

Es útil en la prevención del rechazo agudo; en principio, parece un sustituto de azatioprina en la clásica triple pauta inmunodepresora, junto con corticoides y ciclosporina A. Además, parece ser eficaz en el tratamiento del rechazo agudo refractario y en la prevención del rechazo crónico. Se utiliza a dosis de 2-3 g diarios, en 2 administraciones diarias, dependiendo de la tolerancia digestiva.

Anticuerpos

Muromonab-CD3

Se trata de anticuerpos monoclonales (inmunoglobulina purificada) de origen animal frente a la glucoproteína CD3, molécula de los linfocitos humanos asociada al complejo específico de las células T, capaz de reconocer el antígeno. La unión del anticuerpo y la glucoproteína CD3 impide la unión del antígeno a su complejo específico. El resultado es una disminución inicial importante del número de células T circulantes en la sangre, que cuando reaparecen carecen de la glucoproteína CD3 y del complejo específico. Se ha descrito la aparición de anticuerpos contra este fármaco tras 18-22 días de tratamiento, lo cual impediría su utilización durante períodos largos de tiempo, o en diferentes tandas de tratamiento.

Puede provocar efectos adversos de carácter agudo como fiebre, escalofríos, disnea, dolor torácico, vómitos y náuseas, diarrea y temblores, cuya incidencia es elevada. Se han descrito casos graves, aunque poco frecuentes, en general tras las primeras dosis de tratamiento, de edema agudo de pulmón y un cuadro de meningitis aséptica cuya evolución es benigna. Para disminuir la aparición de todos estos fenómenos se recomienda la administración del fármaco en embolada y con filtro, y la asociación de un corticoide, antihistamínico y paracetamol antes de su administración.

Su potente actividad inmunodepresora, al menos en teoría, haría necesario valorar el aumento del riesgo de infecciones y neoplasias.

Está indicado en el tratamiento del rechazo agudo de órganos resistente a otros fármacos y en la profilaxis de este mismo proceso, de forma temporal, en pacientes con problemas iniciales para utilizar otros inmunodepresores.

Otras inmunoglobulinas

Existe también una globulina antimicocítica y otra antilinfocítica, ambas de origen animal. Estos anticuerpos contra linfocitos T destruyen estas células en presencia de complemento. Su selectividad celular queda cuestionada por la aparición de anemia y trombopenia, y su utilización, en general, ha quedado

Tabla 2 Cambios fisiológicos durante el embarazo y sus consecuencias sobre los diferentes procesos de disposición de fármacos

Proceso cinético	Cambios fisiológicos durante el embarazo	Cambios farmacocinéticos secundarios
Absorción	↓ Vaciado gástrico ↑ pH gástrico ↓ Motilidad gastrointestinal ↑ Flujo sanguíneo en piel, mucosas y músculo	Retraso de la absorción ↓ Absorción fármacos ácidos ↓ $C_{\text{máx}}$
Distribución	↑ Agua corporal total ↑ Grasa subcutánea ↓ Concentración de proteínas	↑ Biodisponibilidad tópica e intramuscular ↑ Volumen de distribución de fármacos hidrofílicos y lipofílicos ↑ Volumen de distribución y de la fracción de fármaco no unido a proteínas
Metabolismo	↓ o ↑ de capacidad enzimática	Poca afectación en los inmunodepresores
Eliminación renal	↑ Filtración glomerular y flujo sanguíneo = función tubular	↑ Aclaramiento renal y ↓ vida media de eliminación No afecta a fármacos inmunodepresores

$C_{\text{máx}}$: concentración máxima.

do relegada por los fenómenos de anafilaxia derivados y por la aparición de otros fármacos inmunodepresores eficaces y menos tóxicos. De la misma manera, han sido relegadas las inmunoglobulinas inespecíficas. Actualmente, la investigación en este campo va dirigida al desarrollo de anticuerpos específicos frente a determinantes antigenicos propios de los linfocitos, como es el caso del CD25, basiliximab y daclizumab.

Corticoides

Su actividad inmunodepresora es el resultado de la alteración de la función de los macrófagos y linfocitos sobre la capacidad quimiotáctica, el procesamiento y la presentación del antígeno, y la síntesis y liberación de interleucina-1 y de otras citocinas que activan a los linfocitos. Interfieren así con la capacidad del linfocito T_H activado para producir interleucina-2 y, por tanto, impiden la propagación de la respuesta inmunológica. Sin embargo, aunque la interleucina-1 participa en la activación de los linfocitos B, los corticoides tienen poco efecto sobre la producción de anticuerpos.

Estos fármacos tienen gran cantidad de efectos sobre el metabolismo de diferentes componentes del organismo, lo que hace que puedan ocasionar gran cantidad de reacciones adversas, desde intolerancia hidrocarbonada, atrofia muscular, osteoporosis, retraso y alteración del desarrollo o retención hidrosa-

lina e hipertensión arterial. Además, pueden producir un síndrome de Cushing si las dosis administradas son elevadas durante mucho tiempo e inducir una crisis adisoniana en el neonato de mujeres en tratamiento con estos fármacos. También pueden dar lugar al desarrollo de úlcera gástrica o a alteraciones psiquiátricas. Por todo ello, la tendencia actual es la reducción de la dosis de corticoides, lo cual es posible gracias a la asociación de otros fármacos inmunodepresores.

Los corticoides se utilizan en la prevención y en el tratamiento del rechazo agudo en el trasplante de órganos, por vía intravenosa u oral. En el primer caso, el fármaco más utilizado es la metilprednisolona, a dosis elevadas de 0,5-1 g diario, durante cortos espacios de tiempo, tanto como tratamiento de inducción en el postrasplante inmediato o como tratamiento de los episodios de rechazo. Como prevención del rechazo en la terapia de mantenimiento suelen utilizarse dosis bajas, mejor toleradas, de prednisona o prednisolona, entre 5-20 mg/día. También se incluye este grupo de fármacos dentro de las alternativas terapéuticas de las enfermedades autoinmunes.

MODIFICACIONES FARMACOLÓGICAS DURANTE EL EMBARAZO

En el embarazo hay que considerar fundamentalmente dos modificaciones farmacológicas, depen-

- 4 dientes por una parte de las modificaciones farmacocinéticas que este estado conlleva, y de otra, de la presencia del embrión o feto, que puede sufrir las consecuencias de la medicación.

Modificaciones farmacocinéticas

En el embarazo se producen cambios fisiológicos paulatinos que se traducen en modificaciones farmacocinéticas importantes (tabla 2). Uno de los hechos más característicos en la presencia de un nuevo espacio, en el que están incluidos el feto, la placenta y el líquido amniótico.

Absorción

Durante la gestación, y como consecuencia del aumento de progesterona, se produce un retraso en el vaciamiento gástrico y una reducción de la motilidad intestinal y la secreción gástrica. Estos hechos pueden condicionar un retraso en la absorción gastrointestinal de algunos fármacos y una reducción de sus concentraciones plasmáticas. Además, el aumento del pH gástrico supone una reducción en la absorción de fármacos ácidos.

Por otra parte, la transferencia de fármaco a través de las membranas gastrointestinales está aumentada debido a que hay un mayor flujo sanguíneo local durante el embarazo, lo cual se traduce en un gradiente de concentración importante que favorece la absorción de los fármacos. Estos dos mecanismos se compensan y, por tanto, como consecuencia, la absorción apenas se modifica.

Durante el parto la absorción gastrointestinal se encuentra reducida¹ porque en esta circunstancia el retraso en el vaciado gástrico es más pronunciado, y suele asociarse la aparición de vómitos.

Distribución

El volumen de agua corporal total aumenta en el último trimestre del embarazo, entre 6 y 8 l, un 60% debido a la placenta, líquido amniótico y feto, y un 40% distribuido entre los tejidos maternos. Como consecuencia, el volumen plasmático aumenta un 50% al final del embarazo y el gasto cardíaco un 30%.

En conjunto, se produce un importante aumento del volumen de distribución de fármacos hidrosolubles, que alcanza el máximo entre las semanas 30 y 34². El incremento tiene lugar sobre todo en el espacio extracelular.

Durante el embarazo también se produce un aumento de la grasa corporal de un 25%, sobre todo en el tejido celular subcutáneo, por lo que se acumulan los fármacos lipofílicos, lo que condiciona que sus concentraciones plasmáticas disminuyan³.

La existencia de una menor concentración de proteínas plasmáticas durante el embarazo da lugar a un aumento de la fracción libre de los fármacos, potenciada por su menor afinidad debido a la mayor presencia de sustancias endógenas, como ciertos ácidos grasos libres que pueden desplazar a los fármacos de su unión a estas proteínas. La relevancia de las modificaciones en el porcentaje de fármaco libre depende del grado de unión a las proteínas y de las alteraciones que también se producen en la eliminación del fármaco. Estas modificaciones disminuyen hasta valores normales después del parto, entre las 5 y 7 semanas posteriores⁴.

Globalmente, el volumen de distribución de los inmunodepresores se encuentra aumentado, sobre todo en el caso de los fármacos más liposolubles, la ciclosporina A, el tacrolimus o el sirolimus. Esto implica que las concentraciones sanguíneas sean más reducidas, lo cual debería llevar a una pérdida de eficacia de estos fármacos, hecho que no se constata durante el embarazo. No se han encontrado explicaciones a este hecho, aunque probablemente tenga que ver con que los inmunodepresores se utilizan en dosis más altas de las que en realidad serían necesarias, o incluso que se produzca una secreción de sustancias endógenas inmunodepresoras por parte de la placenta⁵.

La mayoría de los fármacos que atraviesan la placenta lo hacen por difusión pasiva, según un gradiente de concentración⁶, incluidos todos los inmunodepresores. Este paso depende del tamaño de las moléculas, del período de gestación y también de si la gestación se desarrolla normalmente o no. Sólo las moléculas pequeñas pueden atravesar la placenta por un mecanismo pasivo y se admite comúnmente que el límite de peso molecular para poder atravesar la placenta es de 600 daltons. El paso a través de la placenta, además, es proporcional a la superficie de intercambio entre la sangre materna y la

sangre fetal. Por eso, la capacidad de transferencia aumenta con la edad gestacional. En la difusión pasiva a través de la placenta la velocidad también depende del gradiente de concentraciones a ambos lados de la misma y de la capacidad que tiene un fármaco de crear uniones hidrogenadas en el interior de la membrana placentaria. Debido a estas uniones, no toda la fracción de fármaco que desaparece de la sangre materna alcanza la circulación fetal, puesto que una parte del fármaco queda unida a la membrana placentaria.

Desde el compartimento fetal, los fármacos son excretados al líquido amniótico, desde donde son eliminados muy lentamente por la madre y por el propio feto^{7,8}. En el feto, la concentración de proteínas plasmáticas aumenta desde valores muy bajos al principio hasta valores semejantes a los del adulto al final del embarazo; en cambio, en la madre se produce una reducción progresiva de la concentración de proteínas plasmáticas. Esto da lugar a que la unión a las proteínas plasmáticas sea diferente, dependiendo del tiempo de gestación⁷. Durante el parto, la exposición fetal a fármacos varía, debido a un mayor aporte sanguíneo y a la acidosis que se desarrolla, aunque todavía queda estudiar en qué medida estas circunstancias afectan a la farmacocinética fetal de fármacos.

En el caso de ciclosporina, se ha medido el paso a través de la placenta mediante la obtención de muestras del cordón umbilical en el momento del parto, además de muestras sanguíneas de la madre. Según estos datos se ha observado que no se produce un paso importante de fármaco, dado que la concentración de ciclosporina A en el cordón (60 ng/ml) era casi una quinta parte de la observada en ese momento en la sangre materna (265 ng/ml)⁹. En otro estudio en el que se midieron concentraciones en diferentes tejidos de un feto de 10 semanas, se observó una concentración elevada de ciclosporina A en la placenta (1.420 ng/ml), aunque en el líquido amniótico únicamente se alcanzaron los 30 ng/ml. Se constató, además, acumulación en el hígado (55.680 ng/g), el intestino (468 ng/g) y en el cerebro (354 ng/g) fetales, con unos cocientes superiores a uno respecto a la concentración mínima observada en la madre (250 ng/ml), que recibía 270 mg diarios divididos en 3 dosis, como pauta de mantenimiento¹⁰.

En el caso de tacrolimus, se ha observado un cociente medio entre la concentración plasmática ma-

terna y el cordón, en el momento del parto, de 0,36. En cambio, en la placenta las concentraciones observadas oscilaban entre 2 y 56 veces por encima de la del cordón, y una media de 4 veces superior a la hallada en el plasma materno¹¹.

Metabolismo

Se han descrito tanto fenómenos de inducción hepática atribuidos a la acción de la progesterona como efectos inhibidores secundarios a los estrógenos. Apenas se modifica el flujo hepático, por lo que la velocidad de metabolismo de fármacos con alta extracción hepática no se altera. Con los fármacos que presentan una extracción hepática baja, el incremento de la fracción libre supone un incremento en el aclaramiento hepático.

La placenta tiene una capacidad metabólica que no afecta a los fármacos. En cambio, el feto es capaz de metabolizar fármacos desde las 7-8 semanas de gestación. El sistema enzimático P450 acaba de completarse entre las semanas 11 y 18, aunque su capacidad metabólica es mucho menor que la del adulto⁷. En los niños en los que se midieron las concentraciones de tacrolimus en los días siguientes al nacimiento se observaron cómo éstas se reducían rápidamente, lo cual demuestra la capacidad metabólica del neonato¹¹.

Eliminación

La función renal también sufre modificaciones durante el embarazo, de forma gradual, de manera que tanto el flujo sanguíneo como la filtración glomerular llegan a elevarse un 50% al final del primer trimestre⁴. Como consecuencia, se incrementará el aclaramiento de los fármacos cuya eliminación se produce predominantemente por filtración glomerular renal, de forma más importante en aquellos con una unión a proteínas elevada, que presentan en el embarazo concentraciones de fármaco libre más altas. Esta modificación no tiene demasiada repercusión en la farmacocinética de los inmunodepresores debido a que la mayoría utilizan la vía metabólica para su eliminación, aunque sí puede repercutir en el aclaramiento de algunos metabolitos.

Tabla 3 Efectos tóxicos de diferentes fármacos inmunodepresores en estudios animales

Fármaco	Teratogenicidad	Mutagenicidad	Carcinogenicidad
Azatioprina	Aborto espontáneo, retraso del crecimiento intrauterino, mielotoxicidad, linfopenia (ratas), malformaciones esqueléticas y viscerales (ratón, conejo)	Esterilidad, muerte fetal de la segunda generación	No se ha observado
Ciclosporina A	Nefrotoxicidad, hepatotoxicidad (rata, mono), hipertrofia gingival (perro, rata, ratón)	No se ha observado	No se ha observado
Prednisona	Toxicidad gástrica, insuficiencia suprarrenal (conejo, ratón, 2,5 mg/kg/día)	No se ha observado	No se ha observado
Murmonab CD3	No hay datos	No se ha observado	No se ha observado
Micofenolato de mofetilo	Prematuridad, hipotrofia (ratas 4,5 mg/kg, conejo 90 mg/kg)	No se ha observado	No se ha observado
Sirolimus	Prematuridad, hipotrofia	No se ha observado	No se ha observado
Tacrolimus	Prematuridad, hipotrofia (ratas 3,2 mg/kg)	No se ha observado	No se ha observado

Dosificación de los inmunodepresores durante el embarazo

Como consecuencia de las modificaciones farmacocinéticas descritas, puede esperarse que las dosis utilizadas de manera habitual sean insuficientes durante el embarazo. En el caso de fármacos que se suelen monitorizar, como ayuda para optimizar el tratamiento, los resultados han sido contradictorios.

En cuanto a las concentraciones de ciclosporina, se ha descrito una reducción de un 26% en el primer trimestre, de un 39% en el segundo y del 35% en el tercero, a pesar de incrementos de dosis de hasta un 50%¹².

En muchos casos se ha creído conveniente realizar incrementos de dosis de este inmunodepresor durante el embarazo¹³, aunque también se han descrito casos en los que no ha sido necesario modificar la dosis¹⁴, o incluso ésta se ha reducido, principalmente por su toxicidad. En un estudio de 32 embarazos en pacientes con trasplante cardíaco, en la mayoría de las que recibían tratamiento con triple terapia –azatioprina, corticoides y ciclosporina– fue necesario incrementar la dosis de ciclosporina, debido a que las concentraciones sanguíneas eran bajas, en el 41% de las embarazadas¹⁵.

Durante el embarazo, en un estudio en 27 mujeres transplantadas fue necesario incrementar la dosis de tacrolimus en 5 mujeres, mientras que en seis de ellas hubo que reducir la dosis¹⁵.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INMUNODEPRESORES EN EL EMBRIÓN Y FETO

El condicionante más importante de la utilización de fármacos durante el embarazo procede de la toxicidad que pueden ejercer sobre el feto, donde la teratogenia es su mayor exponente (tabla 3). En los estudios de toxicidad de un fármaco se intenta identificar su teratogenicidad. Estos datos se obtienen exclusivamente en estudios animales en los cuales se utilizan dosis, duraciones de tratamiento y vías de administración diferentes, incluyendo las que corresponderían a su uso en las personas.

De estos estudios se obtienen los datos de toxicidad, incluyendo si esta toxicidad es dependiente de la dosis o no. La extrapolación de estos resultados al hombre debe hacerse siempre con precaución. El hecho de que un fármaco produzca alteraciones importantes en el feto de forma repetida en diversas especies animales contraindica su utilización durante el embarazo. Por el contrario, el hecho de que no se detecte ninguna alteración fetal en los modelos animales no debe ser interpretado como una garantía de que no se vayan a producir efectos tóxicos o teratógenos en las personas. Entre estos dos extremos pueden existir muchos matices.

La FDA americana ha establecido una clasificación, aceptada por todo el mundo, según la cual los fármacos se dividen en 5 categorías, dependiendo del riesgo de toxicidad fetal^{14,16}. La categoría A in-

cluye fármacos seguros, debido a que en estudios controlados en mujeres no han demostrado riesgo. La categoría B comporta un riesgo ligeramente mayor pero también pueden utilizarse con relativa seguridad. Son fármacos que no han demostrado teratogenicidad en los estudios animales, pero con los que no se han realizado estudios controlados en mujeres. También se incluyen en este caso los fármacos sin riesgo en estudios controlados en mujeres, con teratogenicidad observada en los estudios animales. La categoría C engloba un gran número de fármacos, no estudiados en mujeres, así como los que han demostrado teratogenicidad animal no confirmada en estudios controlados en mujeres. La categoría D incluye fármacos con riesgo fetal confirmado. En estos dos últimos casos deben utilizarse únicamente si el beneficio supera al riesgo. Los fármacos contraindicados constituyen la categoría X, puesto que su beneficio en ningún caso supera el riesgo fetal.

Entre los fármacos inmunodepresores, los corticoides pertenecen a la categoría B, mientras que el resto pertenecen a la categoría C, con excepción de azatioprina, considerada en la categoría D.

La azatioprina es teratógena en conejos y ratones cuando se administran dosis de 5 mg/kg/día. Las malformaciones descritas afectan al sistema musculoesquelético y a algunas vísceras. En niños nacidos de madres trasplantadas en tratamiento con este inmunodepresor únicamente se ha observado un caso de polidactilia preaxial (200 + 20 mg de prednisona). Incluso en un estudio se ha sugerido que durante el primer mes del embarazo el embrión está protegido contra el efecto teratógeno de azatioprina por el hecho de que le falta una enzima, la inosinato pirofosforoilasa, que es responsable de la transformación del metabolito mecaptoperúna en los componentes que actúan sobre el ADN en las células en división¹⁵.

Azatioprina se ha asociado a depresión temporal en la espermatogénesis en ratones, con dosis 10 veces superiores a las utilizadas en humanos, efecto que no se produce con 5 mg/kg/día, y a alteraciones en la fertilidad de los descendientes femeninos en ratones cuyas madres habían tomado dosis bajas de mecaptoperúna¹⁵.

A pesar de los estudios animales y de las comunicaciones ocasionales, en las que se asocia la aparición de alteraciones fetales con la administración de azatioprina durante el embarazo, el consenso ge-

neral basado en miles de embarazos es que no existen malformaciones específicas que puedan atribuirse a azatioprina.

Existen estudios animales en los que se ha observado teratogenicidad con dosis de micofenolato de mofetilo que estaban dentro del rango terapéutico. Es un fármaco de comercialización reciente y, por tanto, todavía hay pocos datos epidemiológicos. En la actualidad se ha descrito algún caso de embarazo en mujeres en tratamiento con micofenolato de mofetilo, en las que se ha constatado parto prematuro, pero sin malformaciones¹⁵.

La ciclosporina A es embriotóxica en ratas y conejos cuando se utilizan dosis muy superiores a las recomendadas en humanos. Cuando estas dosis son del orden de 30-100 mg/kg/día se produce retraso en el desarrollo óseo en ratas y conejos, así como alteraciones en las células tubulares renales en ratas, mientras que con dosis de 17 y 30 mg/kg/día, respectivamente, no se observaron estos efectos¹⁷. No existen estudios controlados en mujeres embarazadas en tratamiento con ciclosporina, pero no se han descrito malformaciones en niños nacidos de madres que recibían este fármaco.

El tacrolimus también produce malformaciones en el embrión o el feto de ratas y conejos a dosis superiores a las utilizadas habitualmente en el hombre, aunque tampoco se han descrito malformaciones en hijos de mujeres a las que se administraba tacrolimus¹⁷. Los estudios de toxicidad animal han demostrado que la utilización de este fármaco a dosis altas de 1,28 mg/kg/día por vía intramuscular produce la muerte de todos los fetos, mientras en su empleo a dosis más bajas, del 0,16 mg/kg/día, todos los fetos sobreviven y no aparecen alteraciones diferentes a las observadas en los animales control.

Se ha descrito algún caso de paladar hendido en niños nacidos de mujeres que recibieron corticoides durante el embarazo. Se han realizado estudios sobre la teratogenicidad de estos fármacos en animales, en los que también se ha asociado en algún caso la aparición de paladar hendido en los nacidos de animales que estaban en tratamiento con cortisona. Sin embargo, se ha descrito en la bibliografía una serie de 468 mujeres expuestas a cortisona, en cuyos hijos se observó un 3,5% de malformaciones fetales, dato que no difiere de la población general¹⁵.

Ha podido observarse que la capacidad de producir embriotoxicidad o teratogenicidad o retardar el

Tabla 4 Características de algunos embarazos en mujeres trasplantadas con diferentes regímenes inmunodepresores

Trasplante	Tratamiento	Embarazos (mujeres)	Edad media (años)	Tiempo medio tras trasplante (años)	Edad gestacional media (semanas)	Peso medio al nacer (g)	Referencia bibliográfica
Renal	69% CyA + Azt + Cort	201 (141)	28,1	2,36	35,9	2.430	22
	29% CyA + Cort						
	2% CyA + Azt						
Renal	58% Aza + Cort	33 (22)	26,3 ± 6,2	51,7 ± 29,7 meses	26,1 ± 2,7	2.533 ± 840	23
	42% CyA + Aza + Cort						
Renal, MO, hígado, corazón, páncreas, pulmón	100 CyA	629	28,5		35,5		24
Hepático		23 (16)		43,1 meses	38,1 ± 2,2	2.876 ± 589	25
Hepático	63% CsA	19 (16)	27,9	33 meses	39	2.900	26
	37% FK						
	62% FK						
Hepático	22% FK + Cort	27 (21)	28,1 ± 5,2	46,3 ± 27,2 meses	36,6 ± 3,3	2.638 ± 781	11
	4% FK + Azt						
Cardíaco		47 (35)		2,7 ± 2,1	37 ± 4	2.543 ± 696	18
	64% CyA + Azt + Cort						
	16% CyA + Cort		19 (17)	32	32,6 ± 19,1	35,2 ± 2,2	2.150 ± 680
Páncreas	10% CyA + Azt						
	2 CyA, 1 FK		3 (3)	28,7	2	30-37	1.616-2.665
Renal, hepático páncreas, corazón		94 (75)	30,1 ± 5,2	4,2 ± 2,3	36 ± 3,1	2.400 ± 600	27

CyA: ciclosporina; Azt: azatioprina; FK: tacrolimus; Cort: corticoides.

crecimiento del feto dependiente de la dosis, lo cual ha llevado a la conclusión errónea de que es necesario utilizar dosis más bajas de inmunodepresores durante el embarazo.

Los niños nacidos de madres trasplantadas en tratamiento con inmunodepresores, presentan cierto grado de insuficiencia renal transitoria en los primeros días de vida, con cifras de creatinina en sangre más elevadas que en los hijos de madres no transplantadas. Este hecho se ha puesto en relación con la presencia de concentraciones terapéuticas de algunos inmunodepresores (ciclosporina A, tacrolimus) en la sangre del feto y neonato, aunque algunos autores defienden que la creatinina observada corresponde a la materna y no a que exista daño renal fetal¹¹.

También se ha descrito hiperpotasemia en neonatos de madres trasplantadas, pero esta circunstancia no parece asociada a los inmunodepresores, puesto que no es una situación anormal en el resto de neonatos, debida a la inmadurez renal.

Tanto la hiperpotasemia como la insuficiencia renal podrían perpetuarse debido a la lactancia, pues-

to que los inmunodepresores se eliminan en concentraciones elevadas en la leche materna, próximas a las observadas en sangre. En cualquier caso, se ha comprobado que las concentraciones de ciclosporina en el lactante son bajas, por debajo de 30 ng/ml¹⁵.

PECULIARIDADES DURANTE EL EMBARAZO ASOCIADAS AL TRATAMIENTO CON INMUNODEPRESORES

Los diferentes estudios en mujeres embarazadas en tratamiento inmunodepresor por algún tipo de trasplante dan como resultado un 69-74% de embarazos a término, con nacimiento de niños vivos¹⁸.

Estos embarazos se caracterizan por una elevada incidencia de prematuridad (edad gestacional menor de 37 semanas) y con el nacimiento de niños con bajo peso. También se asocian con una mayor incidencia de rotura de membranas prematura, infecciones neonatales, anemia o aborto en el primer trimestre del embarazo¹⁹. En las tablas 4 y 5 se exponen las alteraciones más descritas en diferentes series de embarazos en mujeres trasplantadas.

Tabla 5 Problemas observados en embarazos de mujeres con diferentes trasplantes, en tratamiento con inmunodepresores

Trasplante	Tratamiento	Embarazos (mujeres)	Problemas durante el embarazo asociados al tratamiento inmunodepresor (n.º de acontecimientos)	Referencia bibliográfica
Renal	69% CyA + Azt + Cort	201 (141)	28,8% preeclampsia, 54% prematuridad, 49% bajo peso al nacer	22
	29% CyA + Cort			
Renal	2% CyA + Azt	33 (22)	42,4% prematuridad, 29% bajo peso al nacer, meningocele (1), hexadactilia (1)	23
	58% Aza + Cort			
Renal, hígado, corazón, páncreas, pulmón, MO	42% CyA + Aza + Cort	629	44,5% prematuridad, 44,3% bajo peso al nacer, 3% malformaciones	24
	100 CyA			
	22 (16)			
Hepático	63% CsA	19 (16)	13,6% preeclampsia	25
	37% FK			
Hepático	61% Cort + Aza + CyA	14 (13)	5% prematuridad, 3% retraso en el crecimiento intrauterino, 26% hipertensión arterial, 10% preeclampsia	26
	39% Cort + FK			
	62% FK			
	22% FK + Cort			
Cardíaco	4% FK + Azt	47 (35)	IR 57%; HTA 43%; preeclampsia 31%; diabetes gestacional 8%; rotura prematura de membranas 31%	19
	27 (21)			
Páncreas		19 (17)	20% preeclampsia, 40% prematuridad, 8% anemia, 45 insuficiencia renal, 4% rotura prematura de membranas	18
Renal, hepático, páncreas, corazón		94 (75)	Catarata bilateral (1), doble arco aórtico (1), 72% prematuros	12
			62,5% prematuridad (20), 8% bajo peso, diabetes mellitus insulinodependiente (1), transmisión de hepatitis (2), canal arterial torácico (1)	27

CyA: ciclosporina; Azt: azatioprina; FK: tacrolimus; Cort: corticoides.

La incidencia de prematuridad es alrededor de un 10% más elevada que en mujeres no trasplantadas¹⁸.

El bajo peso del neonato de madres con trasplante renal, se ha asociado, además de a la hipertensión arterial, a valores de creatinina por encima de 1,5 mg/dl antes del embarazo¹⁵. Los niños de peso más bajo se han observado en madres a las que se había trasplantado el páncreas y el riñón.

La rotura prematura de membranas se asocia particularmente al tratamiento con corticoides²⁰.

Entre las mujeres trasplantadas en tratamiento con inmunosupresores destaca una alta incidencia de hipertensión arterial que requiere tratamiento farmacológico. Esta situación añade dos nuevos factores de riesgo durante el embarazo en este tipo de pacientes. Por una parte, la necesidad de nuevos fármacos supone aumentar el número de factores de posible toxicidad fetal y, por otra, es conocida la asociación de hipertensión arterial con niños de bajo peso al nacer. La incidencia de preeclampsia es algo más elevada que en el caso de embarazos de mujeres no trasplantadas, entre un 5 y un 10% mayor¹⁸,

aunque es rara la evolución hacia la eclampsia²⁰. En mujeres con trasplante hepático existe un riesgo más elevado de preeclampsia cuando la creatinina sérica es superior a 1,3 mg/dl. También se observa más riesgo cuando en el tratamiento inmunodepresor se utiliza ciclosporina. De igual forma, se ha observado una asociación entre disfunción renal, ciclosporina y bajo peso al nacer¹⁹.

Tanto ciclosporina como tacrolimus son fármacos que inducen una reducción en la producción de óxido nítrico, mediador de la relajación del músculo liso. Por tanto, puede esperarse que el déficit de esta sustancia conlleve una mayor sensibilidad al efecto de otros vasoconstrictores y, por tanto, una predisposición a la preeclampsia más elevada.

En el trasplante cardíaco, durante el embarazo los antihipertensivos de elección son los antagonistas del calcio. En general, durante el embarazo están contraindicados los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina, que se asocian con anuria en el neonato²¹, y los antagonistas de la angiotensina II por falta de suficiente experiencia.

0 Según los datos obtenidos del Registro Nacional de Embarazos en pacientes trasplantadas de los EE.UU. se puede concluir que las mujeres con trasplantes renales que reciben tacrolimus presentan una menor incidencia de hipertensión en comparación con aquellas que reciben ciclosporina (el 27 frente al 61%); en cambio, la prevalencia de diabetes mellitus es mayor (el 27 frente al 6%)¹⁵.

El parto por vía vaginal es posible, aunque en muchos casos se recurre a la cesárea, hasta en un 80% de las mujeres trasplantadas²⁰. Este hecho está cambiando, con un incremento en el número de partos vaginales a medida que los equipos encargados de estas pacientes trasplantadas tienen mayor experiencia.

FUNCTION DEL ÓRGANO TRASPLANTADO DURANTE EL EMBARAZO

La viabilidad del órgano transplantado no resulta afectada en las mujeres con una función normal antes del embarazo. De igual forma, no se observa una modificación de la incidencia de rechazo durante el embarazo, incluso se considera que este estado es una situación privilegiada, puesto que la respuesta inmunológica está deprimida como consecuencia de sustancias segregadas por la placenta. La incidencia de rechazo durante el embarazo se ha cifrado en un 5-10%, aunque no todos los casos se demostraron con biopsia del órgano^{18,20}.

En cambio, si existe disfunción o rechazo crónico antes del embarazo, estas mujeres tienen mayor riesgo de perder el órgano transplantado¹⁵.

En alguna ocasión se ha descrito el cese voluntario del tratamiento inmunodepresor, asociado con depresión posparto, lo cual llevó a la muerte de la madre. Por tanto, es importante vigilar esta posibilidad¹⁸.

En el caso de las pacientes con trasplante cardíaco, el incremento del volumen sanguíneo y de la

presión venosa central no supone un factor de riesgo para la función del injerto. El principal problema es el control de la hipertensión arterial crónica.

CONCLUSIONES

El embarazo en una mujer trasplantada en tratamiento con fármacos inmunodepresores presenta menos riesgos si se produce después de transcurridos 2 años desde el trasplante y con una buena función del injerto. En cualquier caso, son embarazos asociados con una mayor incidencia de prematuridad y de bajo peso del neonato, aunque los riesgos maternos son bajos. Es necesario realizar una vigilancia especial respecto al tratamiento inmunodepresor en dos aspectos. Por una parte, monitorizar más estrechamente las concentraciones de fármacos, como ciclosporina o tacrolimus, para ajustar la dosis, en previsión de una posible pérdida de eficacia causada por las modificaciones farmacocinéticas, que pueden dar lugar a concentraciones más bajas. Por otro lado, es importante vigilar algunos efectos adversos de estos fármacos, que pueden empeorar y aumentar el riesgo de estos embarazos, fundamentalmente en lo relativo a la intolerancia hidrocarbonada y a la hipertensión arterial, que puede evolucionar hacia una preeclampsia.

Entre los fármacos, ciclosporina o tacrolimus parecen presentar cierta ventaja frente a los demás, dado que es posible monitorizarlos. En el momento actual existen pocos datos respecto a micofenolato de mofetilo, muromonab-CD3, anti-CD25 o inmunoglobulinas antimicocíticas.

De todas formas, en ningún caso debería suspenderse el tratamiento inmunodepresor, considerando, además, que el embarazo no parece ser la mejor situación para realizar cambios en la medicación, en busca de fármacos supuestamente más seguros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krauer B, Krauer F. Drug kinetics in pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 1977; 2: 167-181.
2. Green TP, Mirkin DL. Clinical pharmacokinetics: pediatric considerations. En: Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio JG, editores. *Pharmacokinetic basis for drug treatment*. Nueva York: Raven Press, 1984; 269-282.
3. Parker WA. Effects of pregnancy on pharmacokinetics. En: Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio JG, editores. *Pharmacokinetic basis for drug treatment*. Nueva York: Raven Press, 1984; 249-268.
4. Armijo JA, Navarro FA, Benítez J. Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. En: Flores J, editor. *Farmacología humana*. Madrid: Masson-Salvat, 1992; 99-121.
5. Albengres E, Le Louet H, Tillement JP. Immunosuppressive drugs and pregnancy: experimental and clinical data. *Transplant Proc* 1997; 29: 2461-2466.
6. Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 235-269.
7. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. En: Speight TM, Holford HG, editores. *Avery's drug treatment*. (4.^a ed.). Nueva Zelanda: ADIS, 1997; 75-126.
8. Heikkilä A, Erkkola R. Review of β -lactam antibiotics in pregnancy. The need for adjustment of dosage schedules. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 49-62.
9. Bourget P, Fernández H, Bismuth H, Papiernik E. Transplacental passage of cyclosporine after liver transplantation. *Transplantation* 1990; 49: 663.
10. Bourget P, Fernández H, Delouis C. Accumulation of cyclosporine in the conceptus during the first trimester of pregnancy after liver transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 1302-1303.
11. Jain A, Venkataraman R, Fung JJ, Gartner JC, Lever J, Balan V et al. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 1997; 64: 559-565.
12. Barrou BM, Gruessner AC, Sutherland DER, Grussner RWG. Pregnancy after pancreas transplantation in the cyclosporine era. *Transplantation* 1998; 65: 524-527.
13. Armenti VT, Gentner GS, Eisenberg JA, McGrory CH, Moritz MJ. National transplantation pregnancy registry: outcomes of pregnancies in lung recipients. *Transplant Proc* 1998; 30: 1528-1530.
14. Pruvot FR, Declerck N, Valat-Rigot AS, Gambiez L, Canva V, Labalette M et al. Pregnancy after liver transplantation: focusing of risk to the mother. *Transplant Proc* 1997; 29: 2470-2471.
15. Armenti VT, Moritz MJ, Davison JM. Drug safety issues in pregnancy following transplantation and immunosuppression. Effects and outcomes. *Drug Safety* 1998; 19: 219-332.
16. Serrano JS, Serrano MI, Rodríguez JN. Uso de medicamentos durante el embarazo. *Tratado de Medicina Interna*. Medicine, 1991; 92: 3607-3616.
17. AHFS 96. American Hospital Formulary Service. Drug information. Gerald K McEvoy, Pharm D, editor. Bethesda, USA 1996.
18. Branch KR, Wagoner LE, McGrory CH, Mannion JD, Radomski JS, Moritz MJ et al. Risk of subsequent pregnancies on mother and newborn in female heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 698-702.
19. Casele HL, Laiper SA. Association of pregnancy complications and choice of immunosuppressant in liver transplant patients. *Transplantation* 1998; 65: 581-583.
20. Touraine JL, Audra P, Lefrançois N, Garnier JL, Dargent D, Martin X et al. Pregnancy in renal transplant patients: 45 case reports. *Transplant Proc* 1997; 29: 2472-2474.
21. Delforge C, Kartheuser R, De Plaen JF, Goenen M, Hubinont C. Pregnancy after cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 2481-2483.
22. Armenti VT, Ahlsweide KM, Ahlsweide BA, Cater JR, Jarrell BE, Moritz MJ et al. Variables affecting birthweight and graft survival in 197 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59: 476-479.
23. Rieu P, Neyrat N, Hiesse C, Charpentier B. Thirty-three pregnancies in a population of 1725 renal transplant patients. *Transplant Proc* 1998; 29: 2459-2460.
24. Lamarque V, Leleu MF, Monka C, Krupp P. Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with Sandimmun. *Transplant Proc* 1997; 29: 2480.
25. Wu A, Nashan B, Messner U, Schmidt HH, Guenther HH, Niesert S et al. Outcome of 22 successful pregnancies after liver transplantation. *Clin Transplant* 1998; 12: 454-464.
26. Rayes N, Neuhaus R, David M, Steimuller T, Bechstein WO, Neuhaus P. Pregnancies following liver transplantation. How safe are they? A report of 19 cases under cyclosporine A and tacrolimus. *Clin Transplant* 1998; 12: 396-400.
27. Ourahma S, Sylla C, Barrou B, Mouquet C, Luciani J, Tallier M et al. Future of children of transplanted mothers: results of a multicenter study. *Transplant Proc* 1998; 30: 2808.