

270 V. Benito
A. Rodríguez
A. Arencibia
O. Ramírez
J.A. García

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias.
Avda. Marítima del sur s/n.
35016 Las Palmas de Gran Canaria. España.

Correspondencia:

Dra. A. Rodríguez Zurita.
Unidad de Alto Riesgo Obstétrico.
Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Materno-Infantil de Canarias.
Avda. Marítima del sur, s/n. 35016 Las Palmas de Gran Canaria.
España.
Correo electrónico: aguali@teleline.es

Fecha de recepción: 2/9/02
Aceptado para su publicación: 23/1/03

Embarazo tras un trasplante hepático ortotópico

Pregnancy after orthotopic liver transplantation

V. Benito, A. Rodríguez, A. Arencibia, O. Ramírez, J.A. García.
Embarazo tras un trasplante hepático ortotópico

RESUMEN

El embarazo en una paciente con un trasplante hepático es considerado de alto riesgo obstétrico, y precisa un estrecho control multidisciplinario y un seguimiento coordinado entre los profesionales médicos. Complicaciones maternas como la preeclampsia, el parto pretérmino y el retraso de crecimiento intrauterino son más frecuentes entre estas pacientes. Se evalúa el curso y los resultados de un embarazo en una paciente sometida a un trasplante hepático ortotópico bajo un régimen inmunosupresor basado en tacrolimus y se lleva a cabo una revisión de la bibliografía.

PALABRAS CLAVE

Embarazo. Trasplante hepático ortotópico.
Inmunosupresión. Tacrolimus.

SUMMARY

Pregnancy after liver transplantation is regarded as high risk and is associated with an increased risk for preeclampsia, preterm delivery, and intrauterine growth retardation. Therefore, these pregnancies require careful multidisciplinary monitoring and coordination among medical teams. We report a pregnancy after orthotopic liver transplantation under an immunosuppression regimen based on tacrolimus and provide an update of the literature.

KEY WORDS

Pregnancy. Orthotopic liver transplant.
Immunosuppression. Tacrolimus.

INTRODUCCIÓN

El primer trasplante hepático en seres humanos fue llevado a cabo en 1963 en Denver, EE.UU., por el doctor Thomas Starzl, en una paciente de 3 años de edad con el diagnóstico de atresia de vías biliares¹. Desde entonces, el trasplante hepático se ha establecido como tratamiento efectivo en casos de fallo hepático fulminante, hepatopatías crónicas y ciertas alteraciones metabólicas.

Aproximadamente un 11% de los pacientes receptores de trasplantes hepáticos son mujeres en edad reproductiva y un 15% de ellos son niñas en edad pediátrica que tienen más de un 70% de probabilidades de sobrevivir y alcanzar la vida adulta². Las tasas de supervivencia tanto al año (el 32% en 1979 y el 80% en 1988) como a los 5 años (el 60% en 1979 y el 70% en 1988) han mejorado de forma progresiva³. Si bien un 50% de las pacientes hepatópatas crónicas presentan amenorrea además de otras irregularidades menstruales, que incluyen menorragia y oligomenorrea, un 90% de ellas reanudarán sus menstruaciones y, por tanto, su capacidad reproductiva a los 10 meses tras el trasplante hepático^{4,5}. Por todo ello, cada vez es más común encontrar en nuestros hospitales mujeres en las que se ha realizado un trasplante hepático, en edad y capacidad reproductiva, y con deseos de descendencia.

El primer caso publicado en la bibliografía de una mujer que, tras un trasplante hepático, finalizó de forma exitosa un embarazo se remonta a 1978⁶. Desde entonces hasta 2002 se han descrito más de 135 casos entre 41 centros de trasplantes hepáticos a escala mundial⁷.

El objetivo de este trabajo es aportar nuestra experiencia en el tratamiento y el seguimiento de una gestación en una mujer trasplantada hepática y contrastarla con otros casos descritos en la bibliografía.

CASO CLÍNICO

Presentamos a una paciente de 39 años de edad que precisó un trasplante hepático ortotópico (THO) como consecuencia de un fallo hepático fulminante secundario a una enfermedad de Still del adulto. Aproximadamente 3 años tras el THO, la paciente queda embarazada de forma espontánea. La paciente no sigue control preconcepcional; sin embargo,

acude a revisiones periódicas en la unidad de hepatología, presentando antes de la gestación una función hepática totalmente estabilizada con valores de transaminasas normales y una correcta función del injerto hepático. Como único inmunosupresor recibe tacrolimus.

La paciente, tercigesta, con dos embarazos previos normales y partos eutócicos, acude remitida a la consulta de alto riesgo obstétrico (ARO) de nuestro hospital en la semana 11 de gestación para iniciar su control. No presenta antecedentes familiares de interés y como único antecedente personal destaca el citado THO. Desde este momento se decidió control conjunto por profesionales de la unidad de hepatología del hospital de referencia y la unidad de ARO. La paciente fue controlada mensualmente en ambos servicios. A escala digestiva se monitorizaron fundamentalmente los valores plasmáticos del inmunosupresor además del estado de la función hepática mediante estudios analíticos seriados y técnicas de imagen. En relación con la gestación, se solicitaron los análisis habituales del embarazo, además de un estricto registro tensional y estudios ecográficos periódicos, incluyendo la ecografía de cribado de malformaciones de la semana 18-20. Del mismo modo, en la semana 16 se llevó a cabo una amniocentesis descartando cromosomopatías. Durante la gestación la paciente recibió 3 mg de tacrolimus cada 12 h, 5 mg de ácido fólico y 30 mg de hierro diarios.

El control evolutivo puso de manifiesto una función hepática dentro de la normalidad, con valores plasmáticos de tacrolimus en rango terapéutico (5-20 ng/ml) y estudios de imagen abdominales sin hallazgos patológicos. Los análisis realizados durante la gestación no evidenciaron alteraciones, y el control tensional fue adecuado. El cariotipo fue 46 XY. Los test no estresantes llevados a cabo en la unidad de fisiopatología fetal a partir de la semana 34 fueron siempre reactivos. Sin embargo, los estudios ecográficos seriados mostraron, a partir de la semana 24, un crecimiento fetal próximo al percentil 10, dentro de las curvas de crecimiento de nuestra población. En la semana 35 se objetivó que todos los parámetros de crecimiento fetal estaban por debajo del percentil 10, con un estudio Doppler en arteria umbilical prepatológico. Con el diagnóstico de retraso del crecimiento intrauterino simétrico, se decide ingreso hospitalario para control y seguimiento

272 clínico. La paciente permaneció ingresada durante 2 semanas, en las que el feto creció de forma correcta, alcanzando los parámetros biométricos los percentiles adecuados para su edad gestacional y normalizándose los flujos Doppler. Sin embargo, la paciente presenta una discreta elevación de las cifras tensionales (130-140/80-90 mmHg) con respecto a los valores previos gestacionales (120/60 mmHg) pero sin presentar otros datos diagnósticos de preeclampsia.

En la semana 38 del embarazo, la gestante presenta rotura prematura de membranas. En ese momento se cuantifica un test de Bishop de 7, con dinámica uterina instaurada. Se produce, 4 h más tarde, tras un parto eutócico, el nacimiento de un feto varón de 2.330 g, con un test de Apgar 9/10, un pH en arteria umbilical de 7,27 y un pH venoso de 7,44. El recién nacido fue valorado por el servicio de neonatología, y se descartaron anomalías congénitas. Ambos fueron dados de alta del centro hospitalario 48 h más tarde. El puerperio inmediato y tardío transcurrieron dentro de la normalidad, y la paciente recobró sus menstruaciones normales aproximadamente un mes y medio tras el parto.

DISCUSIÓN

En el primer caso descrito de una gestación tras un THO en 1978, los médicos temían que el trasplante hepático pudiera tener un efecto desfavorable en el curso de la gestación, que la medicación inmunosupresora pudiera resultar teratogena para el feto y que el embarazo pudiera precipitar el rechazo del injerto hepático. En aquel momento, la información disponible en relación con las mujeres con trasplante renal sugería que la medicación inmunosupresora se debía continuar durante la gestación y que no existía prácticamente un incremento del riesgo de rechazo del injerto o de malformación fetal⁶. El resultado de esta primera gestación, mantenida con prednisona y azatioprina, fue un feto varón sano, nacido en la semana 40, con un peso de 2.400 g. Desde entonces y hasta la actualidad, se han descrito varias series de gestaciones en mujeres sometidas a THO. La serie más extensa fue publicada en 1999 por el Grupo de Trabajo de la Universidad de Pittsburgh y describe el resultado de 35 gestaciones en 27 mujeres con trasplante hepático⁸.

En la educación sanitaria de la mujer en edad reproductiva que se ha sometido a un trasplante hepático se debe plantear la reproducción, ya que la recuperación de la función reproductiva tras un THO se evidencia por el número, cada vez más frecuente, de casos descritos en la bibliografía a escala mundial^{2,9-12}.

La paciente trasplantada debe tener claro la necesidad de planificar su reproducción y realizar consulta preconcepcional; por todo ello, el momento óptimo de concepción tras un THO es uno de los puntos más importantes en dicho consejo. La mayoría de los autores aconsejan el embarazo una vez que la función del injerto sea estable sin evidencia de rechazo, los valores de inmunosupresión estén ajustados a dosis adecuadas y cuando las condiciones médicas asociadas, como la hipertensión y la diabetes, estén bien controladas¹³. Debido a la necesidad de inmunosupresión de forma crónica, las infecciones oportunistas son la causa principal de morbilidad y mortalidad en receptores de todo tipo de trasplantes, que aparecen, con mayor frecuencia, durante los primeros meses tras la cirugía, etapa que coincide con el período de máxima inmunosupresión¹⁴. Por todo ello, y dado que el riesgo de resultados adversos maternos y fetales está incrementado durante los primeros 6 meses tras el trasplante, la mayoría de los autores recomiendan evitar la gestación durante el primer año postrasplante; en cambio, hay otros que recomiendan extender este período hasta 2 años^{7,9,11,15}.

El resultado de los trasplantes de órganos ha mejorado de forma espectacular en los últimos años, en gran parte debido a la mejora de la supresión del sistema inmunitario del receptor, evitando así el rechazo. Los agentes inmunosupresores más recientes combinan una mayor especificidad y potencia, reduciendo la toxicidad en el receptor. Los inmunosupresores prototipo, prednisona y azatioprina, son muy inespecíficos, inhibiendo todos los elementos del sistema inmunitario. Sin embargo, agentes más recientes como la ciclosporina y el tacrolimus, entre otros, poseen una mayor especificidad inmunológica. Los principales efectos adversos de estos fármacos sobre la madre y el feto están ampliamente descritos. Cabe destacar que el tacrolimus (FK 506) es un fármaco considerado C por la FDA, y se ha relacionado, en la madre, con nefrotoxicidad, neurotoxicidad, intolerancia hidrocarbonada, hiperpotase-

mia, diarrea y cefaleas. En el feto se ha asociado con estados de hiperpotasemia transitorios¹³.

La incidencia de preeclampsia, manifestada por hipertensión arterial, proteinuria y edemas, está elevada entre receptoras de THO. La prevalencia se ha establecido, en varias series publicadas, entre un 30 y un 50%^{13,16-18}. Este incremento de riesgo podría estar causado por la hipertensión y la insuficiencia renal de base que a menudo se objetiva en esta población, pero también podría estar exacerbado por la disfunción de las células endoteliales, relacionada con el empleo de regímenes basados en ciclosporina, que se especula que interfiere en la producción endógena del óxido nítrico. Dado que éste es un mediador en la relajación del músculo liso, la disminución en su producción podría provocar una hipersensibilidad a los agentes vasoconstrictores y, por tanto, predisponer a la preeclampsia¹⁹. Jain et al observaron una incidencia menor entre las pacientes tratadas con tacrolimus en relación con aquellas tratadas con ciclosporina^{20,21,22}. Este alto riesgo de preeclampsia también se ha descrito en pacientes trasplantadas renales; por tanto, no se trata de un fenómeno órgano-específico cuya etiología es dependiente del fármaco⁷. El tratamiento de la preeclampsia en estas pacientes es idéntico al de las mujeres no trasplantadas.

En general, el embarazo no parece afectar a la función del injerto hepático^{11-13,21,23,24}. Las tasas generales de rechazo son aproximadamente de un 35% en el primer año post-THO y menores al 10% en años sucesivos, siendo máximo el riesgo de rechazo durante los primeros 6 meses posteriores al trasplante¹¹. Se ha descrito, según el Registro Nacional de Trasplantes en el embarazo de los EE.UU. (NTPR), que aproximadamente un 10% de los embarazos en trasplantadas hepáticas se complican por rechazo agudo del injerto^{7,13}. Por otro lado, en caso de que se sospeche rechazo, el embarazo no es una contraindicación para la realización de una biopsia hepática.

Los pacientes en tratamiento con terapia inmunosupresora son especialmente susceptibles frente a diferentes enfermedades infecciosas, en particular infecciones oportunistas. Por tanto, las infecciones causadas por herpesvirus, específicamente citomegalovirus (CMV), son muy comunes y están asociadas con una alta incidencia de rechazo del injerto y morbilidad. La infección activa por CMV tiene

lugar con mayor frecuencia durante los primeros meses tras el trasplante y coincide con el período de máxima inmunosupresión^{12,25}. La infección materna producida por este agente durante la gestación puede conducir a una infección fetal con consecuencias devastadoras²⁶. Las anomalías congénitas más frecuentes, que se presentan en un 10-15% de las gestaciones afectadas, incluyen microcefalia, parálisis cerebral y sordera neurosensorial. La infección gestacional por CMV se ha descrito como la causa principal de muerte neonatal entre pacientes sometidas a THO en varias series de casos publicadas^{8,13,15}. Por otro lado, debido al riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes inmunocomprometidas, algunos autores recomiendan la inducción del parto y el empleo de antibioterapia parenteral de forma profiláctica en todas las pacientes sometidas a un THO y que presenten rotura prematura de membranas (RPM)²⁷.

Se ha identificado un porcentaje de parto pretérmino de hasta un 70% en pacientes trasplantadas hepáticas^{2,5,9,15,27}. Las causas principales que lo justifican son intervenciones médicas por complicaciones maternas (30%) y acontecimientos impredecibles, como la RPM y el parto prematuro (40%)^{11,12}. Una terapia inmunosupresora a largo plazo basada en glucocorticoides favorece la RPM, debilitando el tejido conectivo y reduciendo la resistencia local a la infección. Además, la tasa de cesáreas está elevada en pacientes con THO previo de forma que, incluso en los centros donde sólo se realiza cesárea por rigurosa indicación obstétrica, esta tasa es superior al 50%^{13,21}.

El riesgo de retraso del crecimiento intrauterino (CIR) entre pacientes sometidas a un THO es superior a un 50%^{11,15,21,26}. Esta cifra refleja los altos porcentajes de hipertensión y preeclampsia en esta población y es más común entre aquellas mujeres que comienzan la gestación con disfunción renal (creatinina > 1,3 mg/dl) o hipertensión arterial incontrolada²⁶. También se ha postulado que la depresión del sistema inmunitario materno podría conducir al CIR por viremias fetales transitorias no diagnosticadas¹¹. En general, los resultados fetales y neonatales que se han obtenido en pacientes sometidas a un THO han sido buenos, y no se ha identificado un incremento del riesgo de anomalías congénitas^{12,26,28}. Aunque no se dispone de datos a largo plazo de la descendencia de estas pacientes, los datos entre mujeres trasplantadas renales aseguran un buen resultado.

En conclusión, un alto porcentaje de pacientes sometidas a un THO recobran sus menstruaciones, y subsecuentemente la fertilidad, en pocos meses tras el trasplante hepático. Se debe aconsejar a estas pacientes el empleo de anticoncepción, preferiblemente métodos de barrera, desde el momento de reiniciar sus relaciones sexuales incluso aunque las menstruaciones no hayan comenzado. Hay autores que recomiendan evitar el embarazo al menos durante el primer año postrasplante, debido al alto riesgo de rechazo del injerto hepático y de infección oportunista, fundamentalmente CMV, y por ser el período idóneo para llevar a cabo los ajustes necesarios en la terapia inmunosupresora. Se debe realizar un control pregestacional que asegure una función hepática y renal adecuada y unos valores de inmunosupresión estables. El embarazo en una paciente trasplantada es considerado de alto riesgo obstétrico, y el control gestacional debe ser multidisciplinario, por lo que requiere una vigilancia rigurosa y un seguimiento coordinado entre los profesionales médicos. No se ha demostrado que los agentes inmunosupresores utilizados en la actualidad sean fármacos teratógenos, y es imprescindible mantener el tratamiento habitual a lo largo de la gestación, monitorizando de forma periódica los valores plasmáticos y asegurando

que permanezcan durante todo el embarazo en rango terapéutico. Complicaciones maternas como la preeclampsia y la hipertensión son más frecuentes entre pacientes sometidas a un THO que entre la población gestante sana, pero no lo son más que las que suceden en pacientes sometidas a otro tipo de trasplante visceral. Se ha objetivado que la disfunción renal, una consecuencia directa de la medicación inmunosupresora, confiere un mayor riesgo de estas complicaciones, y que las gestantes con una función renal normal previa a la gestación están exentas de este riesgo. El empleo de la ciclosporina está más a menudo relacionado con una alteración de la función renal normal, en comparación con el tacrolimus, aunque éste, como ya se ha mencionado, tiene un efecto diabetógeno. Por ello, a pesar de que la experiencia en el uso del tacrolimus es limitada, se recomienda como fármaco inmunosupresor de primera elección. En estas gestaciones existe también un riesgo incrementado de parto pretérmino, CIR y cesárea, y no se ha objetivado que exista un incremento del riesgo de rechazo del injerto hepático ni de anomalías congénitas fetales. Con el seguimiento multidisciplinario adecuado, el resultado de una gestación en una paciente sometida a un THO es satisfactorio en la mayoría de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Starzl TE, Marchioro TL, Van Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:659-76.
2. Scantlebury VP, Gordon R, Tzakis A, Konezu B, Bowman J, Hazzaferro V, et al. Childbearing alter liver transplantation. *Transplantation* 1990;49:317-21.
3. Bismuth H, Castaing D, Ericzon BG, Olte JB, Rolles K, Ringe B, et al. Hepatic trasplantation in Europe. First report of the European liver transplant registry. *Lancet* 1987;2:674.
4. Beam AG, Kunkel HG, Slater RJ. The problem of chronic liver disease in young women. *Am J Med* 1956;21:3-15.
5. Cundy TF, O'Grady JG, Williams R. Recovery of menstruation and pregnancy after liver transplantation. *Gut* 1990;31:337-8.
6. Walcott WO, Derick DE, Jolley JJ, Zinder DL, Schmid R. Successful pregnancy in a liver transplant patient. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:340-1.
7. Armenti VT, Herrine SK, Radomski JS, Moritz MJ. Pregnancy after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:671-85.
8. Molmenti EP, Jain AB, Marino N, Rishi NK, Dvorchik I, Marsh JW. Liver transplantation and pregnancy. *Clin Liver Dis* 1999;3:163-74.
9. Hill NCW, Morris NH, Shaw RW, Mathur S, Rolles K, Burroughs AK. Pregnancy after orthotopic liver transplantation. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:719-21.
10. Jorgensen FS, Bock JE, Hansen BA, Kirkegaard P. Successful pregnancy after liver transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:678-80.

11. Ville Y, Fernandez H, Samuel D, Bismuth H, Frydman R. Pregnancy in liver transplant recipients: Course and outcome in 19 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:896-902.
12. Wu A, Nashan B, Messner U, Schmidt HHJ, Guenther H-H, Niesert S, et al. Outcome of 22 successful pregnancies after liver transplantation. *Clin Transplantation* 1998;12:454-64.
13. Casele HL, Laifer SA. Pregnancy after liver transplantation [review]. *Semin Perinatol* 1998;22:149-55.
14. Brayman K, Stephanian E, Matas AJ. Analysis of infectious complications occurring after solid-organ transplantation. *Arch Surg* 1992;127:38-48.
15. Laifer SA, Darby ML, Scantlebury VP, Harger JH, Caritis SN. Pregnancy and liver transplantation. *Obstet Gynecol* 1990;76:1083.
16. Pruvot FR, Declercq N, Valat-Rigot AS, Gambiez L, Canva V, Labatte M, et al. Pregnancy after liver transplantation: focusing on risks to the mother. *Transplant Proc* 1997;29:2470-1.
17. Patapis P, Irani S, Mirza DE, Gunson BK, Lupo L, Mayer AD, et al. Outcome of graft function and pregnancy following liver transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:1565-6.
18. Raakow R, Neuhaus R, Buscher U, Schmidt S, Rayes N, Glanemann M, et al. Parenthood following liver transplantation. *Transplant Proc* 2001;33(1-2):1450-2.
19. Casele HL, Laifer SA. Association of pregnancy complications and choice of immunosuppressant in liver transplant patients. *Transplantation* 1998;65:581-3.
20. Jain A, Venjataramanan R, Fung JJ, Gartner JC, Lever J, Balan V, et al. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 1997;64:559-65.
21. Rayes N, Neuhaus R, David M, Steinmuller 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.
22. Safadi R, Ilan Y, Schenker J, Galun E, Ashur Y, Eid A. Pregnancy after liver transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:1899-900.
23. Pruvot FR, Declercq N, Valat-Rigot AS, Gambiez L, Canva V, Labalette M, et al. Pregnancy after liver transplantation: focusing on risks to the mother. *Transplant Proc* 1997;29:2470-1.
24. Miller JC, Mastrobattista JM, Katz AR. Obstetrical and neonatal outcome in pregnancies after liver transplantation. *Am J Perinatol* 2000;17:299-302.
25. Dunn DL, Najarian JS. New approaches to the diagnosis, prevention, and treatment of cytomegalovirus infection after transplantation. *Am J Surg* 1991;161:25-55.
26. Riely CA. Contraception and pregnancy after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7(11 Suppl 1):S74-6.
27. Penn I, Makowsky EL, Harris P. Parenthood following renal and hepatic transplantation. *Transplantation* 1980;30:397-400.
28. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Philips LZ, McGrory CH, Coscia LA. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2000;123-34.
29. Kirk EP. Organ transplantation and pregnancy. A case report and review. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1629-33.