

Reproducción asistida en pacientes con trasplante renal. Serie de casos

Assisted reproduction in kidney trasplant patients. Three case histories

Angel Santalla, Juan Fontes, Luis Martínez, M^a Carmen Gonzalvo, Ana Clavero, M^a Setefilla López Criado, Rocío López-Jurado, Jose Antonio Castilla.

Unidad de reproducción. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.
Hospital materno-infantil. Avda fuerzas armadas nº 2. Cp 18014. Granada.

Resumen

Introducción: *Aunque cada vez es más frecuente que pacientes portadores de trasplante renal requieran tratamiento mediante técnicas de reproducción asistida, la experiencia existente al respecto es muy limitada.*

Material y métodos: *Se realiza tratamiento a tres pacientes con trasplante renal que presentaron problemas de esterilidad en la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (España).*

Resultado: *En un caso se realizó ICSI tras estimulación ovárica controlada con FSH y punción única de ovario izquierdo con recuperación ovocitaria escasa. No se realizó transferencia embrionaria. En el caso número 2 se realizó inseminación artificial con semen de donante en vez de ICSI conyugal, obteniéndose embarazo único se acompañó de complicaciones obstétricas graves. En el tercer caso, durante el tratamiento inductor de la ovulación con citrato de domifeno se detectó un adenocarcinoma de endometrio que requirió histerectomía.*

Conclusión: *Aunque los casos publicados muestran resultados favorables, nuestros resultados en estos pacientes no han obtenido un resultado positivo.*

Palabras clave: Trasplante renal. Tratamientos de reproducción asistida.

Summary

Introduction: *Although increasing numbers of cases are arising in which patients who have received a kidney transplant request treatment involving assisted reproduction techniques, clinical experience in this respect is still very limited.*

Correspondencia: Angel Santalla Hernández.

Servicio Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Avda fuerzas armadas s/n

18014 Granada

E-mail: angelsantalla@ono.com

Este trabajo no ha recibido para su elaboración apoyo externo alguno.

Material and Methods: *Treatment was provided to three patients with kidney transplants who presented with infertility problems at the Human Reproduction Unit of the Virgen de las Nieves University Hospital (Granada, Spain).*

Results: *In one case, ICSI was performed following ovarian stimulation controlled with FSH, with a single puncture of the left ovary with little oocyte recovery. No embryo transfer was made. In the second case, artificial insemination was performed, using donor sperm rather than conjugal ICSI; a singleton pregnancy resulted, during which severe obstetric complications developed. In the third case, during an ovulation-inducing treatment with clomiphene citrate, there was observed to be an adenocarcinoma of the endometrium, which required a hysterectomy to be performed.*

Conclusions: *Although previously published cases present favourable results, our own experience with comparable patients did not produce a positive outcome.*

Key words: Kidney transplant. Assisted reproduction treatments.

INTRODUCCIÓN

En 1956 tuvo lugar el primer trasplante renal. Desde entonces, el número de pacientes trasplantadas ha aumentado considerablemente, a la vez que se ha conseguido un mejor control de la enfermedad renal y del injerto, por lo que también se ha incrementado de forma importante el número de pacientes con deseo genésico. En EEUU, el 20% de los receptores de trasplantes son mujeres y aproximadamente, un 10% de ellas se encuentra en edad reproductiva (18 a 45 años) (1).

En la literatura científica sólo hay 6 casos publicados de tratamientos de reproducción asistida en pacientes con trasplante renal por lo que el conocimiento en este sentido es muy limitado basándose sobre todo en supuestos teóricos que condicionan de manera individual la conducta del especialista en reproducción (Tabla 1). En la unidad de Reproducción del hospital Universitario Virgen de las Nieves hemos atendido a 3 pacientes de estas características, lo cual supone una casuística importante dentro de la bibliografía existente hasta el momento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre 1987 y 2009 se ha realizado tratamiento a tres pacientes portadoras de trasplante renal para tratar su infertilidad.

CASO 1

Paciente de 39 años de edad. Antecedentes personales de Porfiria, nefropatía por reflujo y megavejiga que motivaron trasplante renal de cadáver en 2002.

En tratamiento con Ciclosporina, EPO, Prednisona y Micofenolato Mofetilo.

Consulta en 2005 por esterilidad primaria de 3 años de evolución. Se completa estudio básico de esterilidad diagnosticándose la existencia de factor tubárico bilateral y factor masculino. En ese momento presentaba una creatinina sérica de 0,98 mg/dL con una proteinuria inferior a 500 mg/24h.

Se decide tratamiento mediante la realización de ICSI tras estimulación hormonal ovárica suave y punción folicular sólo de ovario izquierdo para evitar la punción del pedículo renal.

La paciente recibe estimulación ovárica con dosis inicial de FSH recombinante de 150 UI/día, completándose la misma tras la administración de una dosis total de 3900 UI de FSH recombinante beta (Puregon, Organon, The Netherlands®) obteniendo 6 folículos mayores de 17 mm.

Tras la administración de HCG (Ovitrelle®) Serono laboratories, Switzerland), se realiza recuperación ovocitaria mediante punción vaginal ecoguiada del ovario izquierdo obteniéndose 2 ovocitos en metafase II, fecundando 1 de ellos. No se realiza transferencia embrionaria por detención del desarrollo.

CASO 2

Paciente de 34 años de edad. Antecedentes personales de nefropatía intersticial. Se somete a un segundo trasplante renal de cadáver por rechazo del primero en 2001. En tratamiento con EPO, Prednisona y Micofenolato Mofetilo. Creatinina sérica = 1,2 mg/dL, proteinuria = 456 mg/24h.

En 2003 consulta por esterilidad primaria de 2 años de evolución. Se completa estudio básico de esterilidad diagnosticándose la existencia de factor factor masculino grave (Oligoastenoteratozoospermia).

Tabla 1
Casos publicados de reproducción asistida en pacientes con trasplante renal

Referencia	Lookwood et al (1995)	Furman et al (1999)	Furman et al (1999)	Khalaf et al (2000)	Tamaki et al (2003)	Fichez et al (2008)
Indicación trasplante	Malformación renal Riñón único	Lupus Eritematoso Sistémico	Glomerulonefritis Insuficiencia renal crónica	Glomerulonefritis IRC	Nefropatía Ig A	Diabetes Mellitus
Edad	36	31	25	28	32	39
Intervalo traspl-TRA**	4 años	1 y 6 años	7 y 9 años	17 meses	10 años	
Tto Reprod Asist	FIV	FIV	1° Espontáneo. 2° HMG	1° espontáneo. 2° FIV	FIV	1° FIV/ICSI 2° FIV 3° FIV
N° ovocitos	2			22	14	20/21/17
Embriones trasfeidos	2			3	3	2/2/2
Gestación	Gemelar	Gemelar	Triple. Reducción embrionaria 2	1° Aborto 2° Gemelar	única	Única
Parto. Semana/peso/vía	Parto 29 semanas	Cesárea 36 s 1541/1658g	Cesárea 36 s 1460/1910g	Gemelar 30 s Parto vaginal	Cesárea 35 semanas 2058g	Cesárea 34 s 1630g
Complicaciones	Trombosis vena renal e ilíaca. Prematuridad	Preeclampsia severa Diabetes Mellitus Fallo renal	Crecimiento Intrauterino Retardado, Preeclampsia	SHO, Prematuridad.	No	Preeclampsia

La paciente opta por tratamiento mediante inseminación artificial con semen de donante en vez de ICSI con semen conyugal para minimizar riesgos derivados de la estimulación y punción ovárica.

La paciente recibe estimulación ovárica con dosis inicial de FSH recombinante de 75 UI/día, completándose la misma tras la administración de una dosis total de 600 UI de FSH recombinante (Gonal®, Serono laboratories, Switzerland) obteniendo 1 folículo mayor de 17 mm.

Se administra HCG (Ovitrelle® Serono laboratories, Switzerland) para inducir la ovulación, realizándose la inseminación artificial 40 horas más tarde.

Se produce un embarazo intrauterino único que cursa normalmente bajo control multidisciplinar por el servicio de Obstetricia y Nefrología hasta la semana 28 en la que aparece un cuadro de hipertensión arterial inducida por el embarazo grave y una restricción

del crecimiento intrauterino con redistribución hemodinámica que obliga a la extracción fetal mediante cesárea abdominal.

Se obtiene un recién nacido varón de 820 g. Test de APGAR 4/7 y pH arteriovenosos normales que fallece a los 20 días por problemas relacionados con la prematuridad.

CASO 3

Paciente de 36 años de edad. Antecedentes personales de nefropatía por reflujo y megavejiga que motivaron trasplante renal de cadáver en 2002. En tratamiento con Tacrolimus, EPO, Prednisona y Micofenolato Mofetilo. Presenta creatinina sérica de 1,32 mg/dL con una proteinuria inferior a 500 mg/24h.

Consulta en 2005 por esterilidad secundaria tras 2

abortos, no consigue embarazo tras 2 años de relaciones sexuales sin protección. Se completa estudio de abortabilidad que es negativo y estudio básico de esterilidad diagnosticándose la existencia de factor endocrino.

Se decide tratamiento con citrato de clomifeno (Omiñ®) 100 mg al día y la realización de coitos dirigidos. En los controles ecográficos se aprecia imagen hiperecogénica endometrial sospechosa, que finalmente se decide biopsiar mediante microgrado informado el examen anatomopatológico de adenocarcinoma endometrial por lo que, de acuerdo con la paciente, se realiza histerectomía total con doble aneختomía.

DISCUSIÓN

España es líder en donación y realización de trasplantes de distintos órganos desde hace 17 años (2) por lo que la presencia de pacientes trasplantadas gestantes o con deseo genésico es cada vez más frecuente en nuestros hospitales. Este hecho ha motivado que de forma paralela al desarrollo de las técnicas de trasplante e inmunosupresión, se haya perfeccionado el seguimiento obstétrico de estas pacientes a fin de minimizar las posibles complicaciones sobre el feto, la madre y el injerto. Entre las consideraciones especiales de la gestación en una paciente trasplantada renal que se han descrito cabe destacar (3): la posibilidad de transmisión de la enfermedad que motivó el trasplante, la aparición de cambios hemodinámicos derivados del embarazo, parto y puerperio, el posible efecto teratogénico de fármacos inmunosupresores y la especial susceptibilidad al contagio de infecciones derivado del estado de inmunosupresión y posible efecto sobre la gestación de las mismas.

Pese a ello, el análisis de los datos recogidos de los diferentes registros permite establecer que actualmente, más del 80% de las gestaciones posteriores a un trasplante alcanzan un resultado perinatal favorable. (4).

Entre las complicaciones más frecuentes de este tipo de gestaciones se encuentran la prematuridad: (40%-50 %), hipertensión arterial: (40%- 70%), crecimiento intrauterino retardado (20%) y teratogénesis.

Las pacientes trasplantadas además están expuestas a otros riesgos derivados de su estado de inmunosupresión como infecciones y tumores. (5). De ellos, uno de los más frecuentes son cervix y endometrio como acontece en el caso número 3.

En este tipo de pacientes, además de los condicionantes generales (edad materna, causa y duración de

esterilidad) también se debería considerar el estado del órgano trasplantado y su tratamiento secundario para decidir el momento más adecuado para realizar la técnica de reproducción asistida (TRA). Se debería aprovechar la fase de mantenimiento del tratamiento inmunosupresor, aproximadamente al final del primer año desde el trasplante. Desde un punto de vista práctico los parámetros que establece la Sociedad Americana de Trasplantes que indican una función renal adecuada y, por lo tanto, no contraindicarían la gestación son unos niveles de creatinina sérica menor de 1,5 mg/dL con una proteinuria inferior a 500 mg/24h (6). Las contraindicaciones para recibir tratamiento mediante TRA desde el punto de vista renal son las mismas que contraindican el embarazo. Las tres pacientes que recibieron tratamiento en nuestra unidad presentaban una función renal normal y contaban con el visto bueno expreso de su nefrólogo para recibir tratamiento. En los casos publicados, siempre habían transcurrido más de 12 meses después del trasplante. Los resultados no parecen relacionarse con el tiempo transcurrido desde el injerto. Probablemente las pacientes no intentan satisfacer sus deseos genésicos hasta que la función renal y su estado general mejora tras el trasplante, apareciendo entonces el problema de fertilidad que motiva la consulta.

A las causas habituales de infertilidad en la población general, en este grupo de pacientes se suman las derivadas de su patología y del tratamiento inmunosupresor. El gran deterioro funcional de los distintos órganos lleva a una alteración del eje hipotálamo hipófisis gonadal que condiciona la aparición de anovulación, aunque normalmente, estas alteraciones se corrigen tras el trasplante. También en el varón se ha demostrado este efecto con los niveles hormonales, la función sexual y calidad espermática, que se normaliza tras el trasplante renal en pacientes hemodializados (7). Algunos autores han propuesto que el trastorno autoinmune primario o el uso de inmunosupresores como corticoides o azatioprina, podría afectar a la calidad de las células germinales, aunque esto no parece tener una importancia suficiente como para determinar por sí misma la aparición de esterilidad.

Respecto al uso de fármacos, no se ha demostrado que la posible menor función renal existente en este tipo de pacientes condicione una alteración en el metabolismo de los fármacos habitualmente utilizados en las pautas de estimulación ovárica controlada (anticonceptivos orales combinados, agonistas de la GnRH, gonadotrofinas) (8). En los 6 casos publicados y en los nuestros, se ha utilizado distinta medicación: FSH recombinante y HMG sin haberse apreciado alteración alguna en su metabolismo o efecto.

En los casos en los que hemos realizado FIV/ICSI hemos procurado una estimulación a baja dosis, intentando evitar que el ovario desarrolle un tamaño tal que pudiera comprimir el pedículo vascular del riñón pélvico condicionando el fallo del mismo. Además se monitorizó ecográficamente el crecimiento ovárico y su relación con el pedículo vascular del injerto renal. En este tipo de pacientes, se recomienda un control multidisciplinar durante la estimulación ovárica como se realizó en nuestros tres casos. En el caso publicado por Khalaf, como consecuencia del aumento del volumen ovárico en el contexto de un síndrome de hiperestimulación ovárica, se produjo una compresión del pedículo renal que provocó un deterioro de la función renal, el resto de fenómenos fisiopatológicos, que normalmente acompaña a este cuadro como la hemoconcentración, se pudieron controlar con tratamiento médico sin repercutir en el estado de la paciente.

En la única paciente de nuestra serie que llegó a punción folicular, se decidió la punción exclusiva del ovario izquierdo ante el temor de provocar una lesión del pedículo vascular o del riñón pélvico durante la punción. Esta complicación, aunque se recoge en todos artículos relacionados con este tema (8), no se ha descrito en la práctica en ningún caso. En el caso 1, esta decisión unida a la estimulación con baja dosis realizada, podrían haber condicionado el mal resultado obtenido.

En nuestra serie no se ha producido ningún caso de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). El SHO es una complicación grave aunque poco frecuente de la inducción de la ovulación, que produce un aumento de la permeabilidad vascular con hemoconcentración y hipercoagulabilidad secundaria. El tratamiento consiste fundamentalmente en sueroterapia para reducir la hemoconcentración y profilaxis con HBPM para evitar las complicaciones tromboembólicas, lo cual puede ser más complicado en pacientes posiblemente menos tolerantes con la sobrecarga de volumen. En ocasiones, la ascitis a tensión condiciona disnea y compresión de vasculatura renal requiriendo la realización de paracentesis repetidas para su evacuación.

Las técnicas de reproducción asistida se asocian a una alta tasa de embarazos múltiples. Este tipo de embarazo se asocia con más frecuencia a la aparición de complicaciones como preeclampsia y prematuridad, así como a una mayor finalización del parto mediante cesárea. Los trastornos hemodinámicos se acentúan en las gestaciones múltiples sobrecargando el órgano trasplantado. Resulta llamativo que 4 de los 6 casos notificados en la bibliografía correspondan a embarazos gemelares, uno de ellos incluso triple que

requirió una reducción embrionaria. Todos notifican complicaciones durante el embarazo como preeclampsia o prematuridad, probablemente debidas a ello aunque posiblemente también influya la existencia de patología materna (uno de los casos de embarazo único cursó con preeclampsia y el otro no). El embarazo que nuestro grupo consiguió tras la inseminación cursó con preeclampsia grave, que no se pudo controlar hasta varios meses tras el parto, cuyo origen se achacó a la patología materna. En este grupo de pacientes deberían evitarse especialmente los embarazos múltiples por el riesgo añadido que suponen, siendo por ello candidatas a estimulaciones suaves (9) o políticas de transferencia de un único embrión (10).

En resumen, los casos publicados ofrecen en general resultados positivos desde el punto de vista genésico, pero a costa de la presencia de complicaciones maternas y fetales cuya repercusión final desconocemos. Asimismo, no podemos descartar la existencia de más intentos de aplicación de técnicas de reproducción asistida en estos pacientes no publicados por no haber obtenido éxito. Nuestra casuística no nos permite ser optimistas respecto a las posibilidades reales de cumplir el deseo genésico de estas pacientes y confirma que el tratamiento reproductivo y obstétrico en estos casos es complejo, requiriendo un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinar especializado.

BIBLIOGRAFÍA

1. **The organ procurement and trasplantation Network-Transplant data 1988-1995.** UNOS, Richmond, VA, and de division of organ tansplantation, bu reau of health resources and services administration, US. Departament of health and Human services, Bethesda, MD.
2. **Boletín estadístico internacional.** Organización Nacional de Trasplantes. Disponible en www.ont.es.
3. **Cararach V and Gimeno R.:** Cuidados preconcepcionales y control gestacional de la paciente trasplantada sometida a TRA. In: García Velasco J. Reproducción asistida en pacientes con complicaciones médicas II. Cuadernos de medicina reproductiva Vol 12. Adalia Farma. Madrid. 2006. Spain.
4. **Cardonick E, Moritz M and Armenti V.:** Pregnancy in patients with organ transplantation: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2004; 59: 214-22.
5. **Sheil A.:** Cancer in organ trasplant recipients: part of an induced inmuno deficienci syndrom. *BMJ.* 1984; 288: 659-662.
6. **Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Hecker WP, Lavelanet A, McGrory CH and**

- Coscia LA.:** Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2004; 15: 103-14.
7. **Zeyneloglu HB, Oktem M and Durak T.:** Male infertility after renal transplantation: achievement of pregnancy after intracytoplasmic sperm injection. *Transplant Proc.* 2005; 37: 3081-4.
 8. **Castillón G, Gimeno R, Sánchez I et al.:** Técnicas de reproducción asistida en situaciones especiales: Trasplantes. In: Remohí J, Bellver J, Domingo J, Bosch E, Pellicer A.: *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana.* Mc Graw Hill interamericana. Madrid. 2008. Spain.
 9. **Fauser BC, Devroey P, Yen SS, Gosden R, Crowley WF Jr, Baird DT and Bouchard P.:** Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. *Hum Reprod.* 1999; 14: 2681-6.
 10. **Sunde A.:** Significant reduction of twins with single embryo transfer in IVF. *Reprod Biomed Online.* 2007; 17: 82-7.
 11. **Lockwood GM, Ledger WL and Barlow DH.:** Successful pregnancy outcome in a renal transplant patient following in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1995; 10: 1528-30.
 12. **Furman B, Wiznitzer A, Hackmon R, Gohar J and Mazor M.:** Multiple pregnancies in women after renal transplantation. Case report that rises a management dilemma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999; 84: 107-10.
 13. **Khalaf Y, Elkington N, Anderson H, Taylor A and Braude P.:** Ovarian hyperstimulation syndrome and its effect on renal function in a renal transplant patient undergoing IVF treatment: case report. *Hum Reprod.* 2000; 15: 1275-7.
 14. **Tamaki M, Ami M, Kimata N, Tsutsui T, Watanabe Y, Saito T, Muto J, Kumagai N, Shimizu A, Saito K and Takahashi K.:** Successful singleton pregnancy outcome resulting from in vitro fertilization after renal transplantation. *Transplantation.* 2003; 75: 1082-3.
 15. **Fichez A, Labrousse C, Fromajoux C, Bordes A, Hadj S, Audra P and Salle B.:** Successful pregnancy outcome after in vitro fertilization in a pancreas-kidney recipient. *Fertil Steril.* 2008; 90: 849.