

# Embarazo y Fármacos en las Enfermedades Reumáticas

N. Fernández-Llanio Comella<sup>(1)</sup>, C. Chalmeta Verdejo<sup>(2)</sup>, R. Hortal Alonso<sup>(3)</sup>, J.J. Alegre Sancho<sup>(4)</sup>, J. Ivorra Cortés<sup>(2)</sup>, J. Román Ivorra<sup>(2)</sup>, E. Beltrán Catalán<sup>(5)</sup>.

<sup>(1)</sup>Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

<sup>(2)</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

<sup>(3)</sup>Sección de Reumatología. Hospital Francesc de Borja. Gandía.

<sup>(4)</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

<sup>(5)</sup>Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario. Valencia.

## CONCEPTO

Hasta hace 20 años el consejo general que se daba a las mujeres con enfermedades reumáticas era evitar el embarazo dada la elevada morbi-mortalidad tanto materna como fetal. Sin embargo, planificando el embarazo y con una supervisión estrecha, los riesgos disminuyen en gran medida. Como norma general se desaconseja la gestación durante un brote de la enfermedad. Son deseables al menos 6 meses de remisión clínica antes de planificar un embarazo, especialmente en enfermedades de reciente comienzo. Igualmente es importante el seguimiento de la gestación, manteniendo la medicación apropiada para disminuir la posibilidad de brotes durante la misma.

## ESCLEROSIS SISTÉMICA

La mayoría de los datos proceden de análisis retrospectivos, hay algunos estudios prospectivos y muy pocos metaanálisis o ensayos clínicos randomizados.

### Fertilidad

La esclerosis sistémica (ES) no se asocia a una disminución de la fertilidad<sup>(1)</sup>. Aunque la sequedad vaginal, la dispareunia y las alteraciones menstruales son bastante comunes, no se han identificado anomalías anatómicas y únicamente en los casos más graves puede haber amenorrea. El principal factor de riesgo para infertilidad es la exposición a fármacos.

### Efectos del embarazo en la enfermedad materna

El embarazo no parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de ES<sup>(2)</sup>. La ES puede aparecer por primera vez durante el embarazo o postparto, pero no suele empeorar durante el mismo si la enfermedad está estable en el momento de la concepción<sup>(3)</sup>.

Los síntomas musculoesqueléticos como el túnel carpiano, calambres en las piernas, artralgias,

meralgia parestésica y lumbalgia, así como la astenia y los edemas pueden exacerbarse de la misma manera que en cualquier mujer embarazada sana.

Los síntomas que más empeoran durante el embarazo, son el reflujo gastroesofágico y los síntomas cardiopulmonares como la disnea de esfuerzo, particularmente durante el tercer trimestre. El síndrome de Mallory-Weiss se ha descrito en casos con afección esofágica y vómitos al principio o final del embarazo, puede asociarse con sangrado grave, por lo que los vómitos recurrentes necesitan tratamiento precoz hospitalario. Las pacientes con afección miocárdica podrían empeorar por los cambios cardiovasculares fisiológicos del embarazo.

Se desaconseja el embarazo en mujeres con hipertensión pulmonar ya que existe un riesgo demasiado elevado de mortalidad para la paciente.

El fenómeno de Raynaud generalmente mejora, sobre todo en la segunda mitad del embarazo, por el aumento del gasto cardíaco que ocurre en este periodo. Puede empeorar después del embarazo o en el parto.

Las lesiones cutáneas de esclerodermia pueden aparecer durante el embarazo o empeorar en el postparto en las formas difusas, aunque es poco frecuente.

El riesgo importante en el embarazo para la madre y el feto es la crisis renal con hipertensión severa aguda, si bien el embarazo no parece aumentar su incidencia. Debe diferenciarse de la preeclampsia y del síndrome HELLP porque el manejo es diferente. La trombocitopenia puede ocurrir en ambas. El incremento de creatinina y la ausencia de proteinuria en los estadios precoces orientan hacia una crisis renal, mientras que la alteración de la bioquímica hepática y la proteinuria con edemas son más comunes en la preeclampsia y síndrome HELLP. La crisis renal es más frecuente en pacientes con forma difusa precoz (menos de 5 años desde el comienzo de los síntomas)<sup>(4)</sup>, inde-

pendientemente del embarazo. Puede presentarse antes que los cambios cutáneos, si bien es raro<sup>(5)</sup>. Aunque los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) no se aconsejan normalmente en el embarazo por su asociación con anomalías congénitas fetales (sobre todo renales), son esenciales para controlar la hipertensión y la crisis renal en pacientes embarazadas con ES<sup>(4,6)</sup>. En contraste con la preeclampsia, el parto no afecta a la hipertensión o a la disfunción renal. En pacientes con enfermedad estable e historia de crisis renal previa, la hipertensión puede tratarse con nifedipino, pero si la tensión arterial comienza a subir, debe instaurarse de forma precoz el tratamiento con IECAs, tras informar adecuadamente a la madre de los riesgos/beneficios. Con un manejo cuidadoso, la historia previa de crisis renal no es una contraindicación para futuros embarazos si la enfermedad ha permanecido estable durante varios años.

### Efectos de la enfermedad materna en el feto

El principal determinante del resultado fetal es el grado de actividad de la enfermedad en la concepción, y los principales problemas que podemos encontrar son el parto prematuro y la pérdida fetal. No hay evidencia de ES neonatal hereditaria.

### Manejo del embarazo

Las pacientes con ES difusa de menos de 4 años de evolución, y las que tienen anticuerpos antitopoisomerasa, presentan mayor riesgo que las pacientes con más tiempo de evolución y anticuerpos anticentrómero positivos<sup>(3)</sup>. Cuando hay afección grave, como miocardiopatía (fracción de eyección <30%), afección pulmonar severa (capacidad vital forzada <50%), malabsorción o insuficiencia renal, la decisión de continuar el embarazo debe basarse en los riesgos para la madre y el feto. El manejo durante el embarazo incluye<sup>(3)</sup>:

- Evaluación inicial de la extensión de la afección visceral y análisis de autoanticuerpos.
- Cuidados obstétricos habituales de alto riesgo.
- Monitorización más frecuente del tamaño fetal con ultrasonidos y de la actividad uterina. Puede ser útil la monitorización ambulatoria domiciliaria en los partos pretérmino.
- Monitorización frecuente de la tensión arterial y urinoanálisis.
- Tratamiento agresivo de la hipertensión arterial, si fuera necesario con IECAs, sobre todo en pacientes con formas difusas.
- Observación estrecha y tratamiento de la amenaza de parto pretérmino. La medida del flujo de la arte-

ria fetal umbilical puede ayudar a identificar los partos pretérmino. Los agonistas betaadrenérgicos son los fármacos más utilizados normalmente, sin embargo deben evitarse en ES por los potenciales efectos secundarios a nivel miocárdico y pulmonar. Si fuera necesario, pueden utilizarse los antagonistas del calcio para retrasar el parto.

### Complicaciones durante el embarazo

Aunque la preeclampsia no está específicamente aumentada en la ES, debe monitorizarse la TA de forma exhaustiva, al menos de 3 a 5 veces a la semana. La elevación de la TA respecto a cifras previas, aunque sea leve, debe considerarse potencialmente grave y habrá que descartar elevación de creatinina sérica, proteinuria y anemia hemolítica microangiopática. Si sospechamos que la hipertensión es por crisis renal, iniciaremos inmediatamente un IECA como ya se ha explicado previamente.

### Consideraciones del tratamiento farmacológico durante el embarazo

- Se desaconsejan los corticoides, a menos que sean absolutamente necesarios, por su potencial papel desencadenante de crisis renal, a cualquier dosis.
- Tratamiento de la hipertensión: El antihipertensivo más utilizado es el nifedipino. Los IECAs se usan en pacientes con la forma difusa de ES para prevenir o tratar la crisis renal hipertensiva.
- Tratamiento del reflujo gastroesofágico y la dispepsia con ranitidina. Los antiácidos son frecuentemente utilizados pero resultan ineficaces para gastroproteger a las pacientes que reciben aspirina o esteroides.
- Tratamiento del fenómeno de Raynaud: protección del frío y en caso de necesidad se usará nifedipino

### Manejo del parto

Algunas características físicas de estas pacientes pueden complicar el parto, como el engrosamiento cutáneo y las contracturas en flexo de las extremidades (dificultan la toma de la TA, los accesos venosos periféricos y la posición durante el parto), la constricción vaginal y la tirantez de la piel abdominal. El manejo del parto incluye<sup>(3)</sup>:

- Preferencia de la anestesia epidural. Se recomiendan dosis de anestesia menores de lo normal porque estos pacientes presentan bloqueo motor y sensitivo prolongado después del parto. No se recomienda la anestesia general por la dificultad de intubación debido a la microstomía y al riesgo de aspiración.
- Disponer siempre de un acceso venoso. En caso de problemas cardiopulmonares, HTA o disfunción

renal puede ser necesario un catéter de Swan-Ganz.

- Medidas de protección del frío para prevenir empeoramiento del fenómeno de Raynaud durante el parto: calentar la sala de partos, calentar los fluidos intravenosos que se vayan a infundir, uso de calcetines térmicos, guantes y compresas calientes.
- Sutura y curas posteriores cuidadosas en las incisiones de episiotomía y de cesárea, que generalmente cicatrizan con dificultad.
- Monitorización cuidadosa en el postparto de la actividad de la enfermedad, sobre todo de la posible progresión cutánea y de la HTA de nueva aparición. Tratamiento agresivo de la HTA si aparece en el postparto. Reinstauración precoz de la medicación suspendida por el embarazo, sin esperar a ver si es o no necesaria.

### ARTRITIS REUMATOIDE

#### Fertilidad

No existe ninguna evidencia de que la artritis reumatoide (AR) afecte a la fertilidad. Aunque sí se ha encontrado un periodo de tiempo más prolongado hasta la concepción en pacientes con AR.

#### Efectos del embarazo en la enfermedad materna

La AR mejora durante el embarazo. Más del 50% lo hacen durante el primer trimestre. Diversos hechos que acompañan a este estado de la mujer, como la potenciación de la respuesta inmunitaria de tipo Th2, con aumento de citoquinas como la IL-4 e IL-10, por encima de la de tipo Th1, que es la que predomina en la AR, la inhibición de la función de los polimorfonucleares, o la inmunomodulación que el quimerismo materno-fetal produce, podrían ser las causas de esta mejoría<sup>(7)</sup>.

El riesgo de desarrollar AR de inicio está disminuido durante el embarazo y aumentado en el postparto<sup>(8)</sup>. El riesgo es mayor en los 3 primeros meses tras el parto, extendiéndose hasta un año. La lactancia parece favorecer la aparición de brotes de AR, la causa de este comportamiento no se conoce, pero puede estar relacionado con el efecto proinflamatorio de la prolactina<sup>(9)</sup>. Los anticonceptivos orales protegen contra el inicio de AR. Las pérdidas fetales pueden aumentar el riesgo de iniciar una AR<sup>(10)</sup>, aunque el riesgo de pérdidas fetales no está aumentado en pacientes con AR<sup>(11)</sup>.

#### Efectos de la enfermedad materna en el feto

El riesgo de pérdida fetal, de preeclampsia, de parto

prematuro o de nacidos a término con bajo peso no está incrementado en la AR<sup>(11)</sup>. Por ello, la monitorización obstétrica especial para estos acontecimientos adversos no está indicada, salvo exposición a fármacos que sí aumenten los riesgos.

#### Complicaciones durante el parto

En algunos casos con afección severa de la cadera o en portadoras de prótesis articulares en dicha localización, se pueden plantear problemas para el parto vaginal.

Si se precisa de anestesia general e intubación, habrá que considerar la posible afección de la columna cervical e inestabilidad de la misma por la enfermedad.

Las pacientes tratadas con corticoides durante el embarazo precisan una dosis de estrés durante el parto para evitar insuficiencia suprarrenal.

### LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

#### Fertilidad

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), en ausencia de anticuerpos antifosfolípido (aPL) y/o del uso de citostáticos no suele afectar directamente a la fertilidad. Los problemas asociados a los diferentes fármacos y a los aPL serán abordados específicamente en otros puntos de este capítulo. No obstante, existen casos de infertilidad asociados a anticuerpos específicos, actividad de la enfermedad, insuficiencia renal grave y/o patología tiroidea asociada. Esta circunstancia, unida a una mejoría del pronóstico del LES, hace que cada vez más pacientes deseen someterse a técnicas de reproducción asistida (TRA). Debemos conocer por tanto los riesgos de las TRA, del embarazo, parto, puerperio y lactancia en estas pacientes.

#### Técnicas de reproducción asistida en mujeres con LES

El riesgo de las TRA en pacientes con LES deriva fundamentalmente de la inducción ovárica (IO) y de sus posibles complicaciones, especialmente el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). La IO conduce a un estado de hiperestrogenemia que, aunque inferior al observado en el embarazo avanzado, podría llegar a exacerbar o inducir el LES. Las escasas evidencias, basadas en casos clínicos aislados y escasas series de pacientes, confirman estos hipotéticos riesgos. Guballa et al<sup>(12)</sup> revisaron la evolución de 16 ciclos de IO/fertilización in vitro (FIV) en pacientes con LES. 25% de los ciclos se asociaron a brote lúpico y un 13% a SHO. Dos pacientes presentaron complicaciones en el embarazo (preeclampsia y brote grave inflamatorio). La tasa

Tabla 1. **Diagnóstico diferencial (DD) nefritis lúpica-preeclampsia**

HALLAZGOS	Preeclampsia	Nefritis lúpica
<b>Complemento</b>	Generalmente normal/alto	Generalmente bajo
<b>Sedimento urinario activo</b>	Raro	Frecuente
<b>Enzimas hepáticos</b>	Podrían elevarse	Generalmente normales
<b>Inicio/progresión de la proteinuria</b>	Agudo	Gradual/agudo
<b>Anticuerpos antiDNA</b>	Generalmente estables	Generalmente aumentan
<b>Otros signos de actividad del LES</b>	Generalmente ausentes	Generalmente presentes

Otros (rango de proteinuria, trombocitopenia, hiperuricemia) ayudan poco al DD.

de embarazos de más de 20 semanas fue del 31%, con 9 RN vivos (3 de ellos con LES neonatal). La gestación múltiple incrementó la morbi-mortalidad materno-fetal en estas pacientes. Posteriormente, Huong et al<sup>(13)</sup> comunicaron los resultados de 114 ciclos de IO en 21 pacientes con LES y/o síndrome antifosfolípido (SAF) (12 pacientes con LES). El 21 % de los ciclos se asociaron a brote lúpico (éste fue el debut de la enfermedad en 3 pacientes), que fue más frecuente con GnRHα y/o gonadotropinas que con clomifeno (27 vs 6 %; NS) y en ciclos no planificados (30 vs 10%; NS). En cambio, la tasa de embarazos fue superior con GnRHα (25 vs 4 %, p<0.0001). La tasa de abortos fue muy alta en los embarazos en los que no se adoptaron medidas profilácticas con tratamiento antiagregante (75% vs 14%; p<0.0001).

A pesar de los riesgos descritos, únicamente se recomienda la determinación de aPL en el estudio basal de los casos de infertilidad previa a las TRA<sup>(14)</sup> y en pacientes con fracaso repetido de la FIV-transferecia embrionaria (TE).

**LES y embarazo**

El embarazo en estas pacientes puede asociarse a múltiples complicaciones en la madre y el feto, por lo que deben de considerarse de “alto riesgo”<sup>(15)</sup>. Se han descrito como factores de mal pronóstico: LES activo en la concepción, insuficiencia renal (Creat basal >1,6 mg/dl), proteinuria basal >0,5 g/24 h, HTA crónica >140/90 y aPL.

*Riesgos Maternos*

Las pacientes con LES presentan un riesgo aumentado de brote en el embarazo, aunque existe controversia sobre el alcance de este riesgo. Se han diseñado y validado escalas de actividad específicas del embarazo<sup>(16)</sup>.

Los brotes son infrecuentes en pacientes con LES inactivo (6 meses previos) sin afectación renal. Pueden aparecer durante todo el embarazo y en el puerperio, y suelen ser leve-moderados (cutáneos y articulares). Un brote grave puede comprometer la vida de la madre y el feto. Debemos prestar especial atención a la posibilidad de brote renal, difícil de diferenciar de la preeclampsia (Tabla 1), y a la aparición de trombopenia, que puede ser normal en el embarazo avanzado o asociarse a complicaciones (brote, PTI, aPL, HELLP).

Por otro lado, el embarazo también puede incrementar el daño previo de la enfermedad sobre órganos vitales. Las pacientes con nefropatía pueden presentar aumento de edemas, proteinuria, HTA y un deterioro de la función renal que puede ser irreversible en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave. El riesgo de complicaciones hipertensivas y de preeclampsia es elevado especialmente en la 2ª mitad del embarazo<sup>(17)</sup>.

*Riesgos Fetales. Lupus neonatal (LN)*

Las pérdidas fetales, el retraso en el crecimiento intrauterino y la prematuridad son las complicaciones más frecuentes, debidas principalmente a una insuficiencia placentaria (determinada por aPL, HTA, corticoterapia, insuficiencia renal o actividad del LES)<sup>(18)</sup>.

Sin embargo, la complicación más temida es el bloqueo cardíaco congénito (BCC) en el LN.

El LN refleja el paso transplacentario de anticuerpos antiRo y antiLa, y por tanto, no es exclusivo del LES (puede producirse también en el Síndrome de Sjögren, etc.). Se caracteriza por un rash cutáneo fotosensible, trombopenia, alteración de la función hepática y con menor frecuencia, BCC. Estas manifestaciones pueden aparecer aisladas o conjuntamente, y desaparecen a los 6-8 meses desde el nacimiento, a excepción del BCC. El riesgo de LN en

Tabla 2. **Recomendaciones para la monitorización del embarazo en LES**

<b>Primera visita</b>	Hemograma, bioquímica con función hepática y renal, aclaramiento de creatinina (ClCr), básico de orina y proteinuria de 24 h., VSG* y C3/C4 Anticuerpos antiDNA, anti-Ro, anti-La, anticardiolipina y anticoagulante lúpico. Cifras tensionales (TA) y peso
<b>Mensualmente**</b>	Hemograma (recuento plaquetar), básico de orina, peso y TA Monitorización y Ecografía fetal, desde la semana 18-20
<b>Trimestralmente**</b>	ClCr. Proteinuria de 24 h (si orina anormal). C3/C4. Ac antiDNA
<b>LES con Ac anti-Ro/La</b>	<p><b>Eco-Doppler cardíaco fetal</b> Semanalmente, entre las semanas 16 y 26</p> <p><b>A partir de la semana 26</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semanal, si riesgo alto de Bloqueo cardíaco congénito †</li> <li>• Cada 2, 3 semanas, si riesgo bajo</li> </ul> <p><b>Analítica y ECG del neonato</b> Posteriormente, controles periódicos</p>

\* Se eleva en el embarazo. No útil en la monitorización.; \*\* incrementar frecuencia si anormal; † Lupus neonatal en embarazos previos.

mujeres con anticuerpos antiRo es del 25%, con un riesgo de BCC menor del 3%. El riesgo de recurrencia del BCC es del 10-16% en posteriores embarazos. El BCC se produce por lesión y fibrosis del tejido de conducción cardíaco del feto durante el 2º trimestre de embarazo. El BCC completo es irreversible, y hasta en el 66% de los niños es necesario un marcapasos definitivo. Se ha descrito también la progresión postnatal del BCC y la asociación a fibroelastosis endocárdica y a miocardiopatía tardía. Su mortalidad es del 16-19%, principalmente intraútero o en los primeros meses de vida<sup>(19)</sup>.

Excepcionalmente puede darse anemia hemolítica y trombopenia autoinmune en el feto y/o en el neonato, por el paso transplacentario de inmunoglobulinas maternas.

Durante el embarazo pueden detectarse falsos aumentos de alfafetoproteína. Se han asociado a dosis altas de corticoides, aPL y riesgo de muerte fetal. También puede elevarse la hCG. Por lo tanto, el “triple screening” para síndrome de Down es de dudoso valor en estas pacientes<sup>(20)</sup>.

Se han descrito trastornos del aprendizaje en hijos varones de mujeres con LES, pero en general, y a excepción de las secuelas en grandes prematuros y en caso de BCC, el desarrollo posterior de estos niños es normal.

### Parto, puerperio y lactancia

La decisión sobre cuándo finalizar el embarazo y la vía del parto va a depender de la situación clínica y del riesgo para la madre y/o el feto.

El principal riesgo en el puerperio es el brote lúpico (además de la trombosis en pacientes con aPL). No se ha demostrado que la lactancia pueda influir sobre el LES, pero puede incrementar la astenia de las pacientes, e incrementa la pérdida de masa ósea en caso de tratamiento crónico con corticoides o heparina. Los riesgos de la lactancia sobre el neonato derivan principalmente del tratamiento de la madre, aunque existe debate sobre el posible desarrollo de LN por transferencia de anticuerpos antiRo/antiLa a través de la leche.

### Manejo práctico del embarazo en pacientes con LES

Las pacientes deben ser informadas adecuadamente sobre los riesgos específicos de la TRA y del embarazo en cada caso. Debemos sentar una contraindicación en caso de enfermedad activa, especialmente si existe afección renal y/o de órgano mayor (lo ideal sería que el LES hubiera estado en remisión los 6-12 meses previos). Resulta fundamental una planificación adecuada y un seguimiento estrecho interdisciplinario, por un equipo experto en el manejo de estas pacientes, en el que se incluya un obstetra con experiencia en embarazos de alto riesgo. En la IO se recomienda utilizar preferentemente clomifeno. En caso de fracaso, implican un menor riesgo los GnRHa que las gonadotropinas en estas pacientes.

Es necesario una evaluación completa previa y una estricta monitorización periódica de la salud materna y fetal durante el embarazo (Tabla 2), así como una planificación adecuada del parto, preferi-



Tabla 3. **Tratamiento del bloqueo cardíaco congénito (BCC) en el embarazo**

SITUACIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO
BCC 3º grado	Dexametasona 4 mg/d vo x 6 sem • Si persiste, retirar • Si revierte, continuar hasta parto †
Alternancia BCC 2º-3º grado	Dexametasona 4 mg/d vo x 6 sem • Si progresa a 3º grado, retirar • Si revierte, continuar hasta el parto
BCC de 1º o 2º grado	Dexametasona 4 mg/d vo hasta parto
BCC con disfunción miocárdica o hydrops	Dexametasona 4 mg/d vo hasta mejoría
Hydrops fetalis grave	Dexametasona 4 mg/d vo + plasmaféresis o Ig ev Parto si madurez pulmonar †

\*Pueden asociarse agonistas betaadrenérgicos e inotropos; † Implantar Marcapasos.

blemente en un centro con experiencia y que disponga de UCI neonatal.

Se recomienda cesárea en complicaciones graves, grandes prematuros y en trombopenias maternas graves (la anestesia epidural es segura con plaquetas entre 50-100.000/mm<sup>3</sup>).

Obtendremos una analítica del neonato en el parto y a las 24 h. En caso de trombopenia neonatal, debe descartarse hemorragia intracraneal (ecografía) y realizar controles analíticos diarios durante, al menos, 4 días (nadir)<sup>(21)</sup>.

Deberemos mantener la monitorización estrecha de las pacientes durante el puerperio, mensualmente hasta las 12 semanas; y contraindicaremos o limitaremos la lactancia únicamente cuando el tratamiento o el estado general de la paciente obliguen a ello.

Los recién nacidos no precisan un seguimiento especial, excepto en caso de LN. En este caso, se hará consejo materno (evitar fotoexposición, riesgos en nuevos embarazos,...).

En general, se recomienda mantener el tratamiento con hidroxicloroquina durante el embarazo, ya que su retirada puede precipitar un brote. Entre los inmunosupresores, sólo la azatioprina se considera segura en el embarazo y podría mantenerse o introducirse en caso de absoluta necesidad (a dosis que no superen los 2 mg/kg). Pueden usarse dosis bajas de AAS para prevenir preeclampsia, aunque no existen estudios específicos en LES.

En brotes leves-moderados de la enfermedad (piel, articular, trombopenia >50.000 plaquetas,...) se utiliza la prednisona y la metilprednisolona a dosis inferiores a 20 mg/día. Se utilizarán dosis elevadas (prednisona 1 mg/Kg/d vo o bolus ev de

metilprednisolona) en caso de brote grave (renal, neurológico,...). La dexametasona y la betametasona se reservan para el tratamiento de complicaciones fetales (daremos preferencia a la betametasona por el riesgo de neurotoxicidad asociada a dexametasona).

Pueden utilizarse AINEs en caso de brote articular (antes de la semana 32 de gestación).

Trombopenias graves (<30.000 plaquetas), maternas o fetales, pueden requerir inmunoglobulinas intravenosas (2 g/kg ev, a repartir entre 2 o 5 días). Las transfusiones de plaquetas se utilizan en caso de hemorragia, en trombopenias <20.000 plaquetas, o si el parto es inminente y las plaquetas son inferiores a 50.000/mm<sup>3</sup>.

La HTA en el embarazo suele tratarse con nifedipino, al que se puede añadir labetalol si el control es insuficiente.

Además, debemos tratar la anemia, la fiebre y la hipoalbuminemia, ya que pueden comprometer la salud fetal.

En cuanto al manejo, diagnóstico y tratamiento del BCC en el LN, se han establecido una serie de recomendaciones (Tablas 2 y 3). De momento, no se ha comprobado el beneficio del tratamiento profiláctico en pacientes de alto riesgo.

### SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

#### Anticuerpos Antifosfolípido e Infertilidad

Se está investigando si existe relación entre aPL e infertilidad primaria, así como interferencia en los procedimientos de Fecundación in vitro-Transferencia Embrionaria (FIV-TE), en mujeres con

síndrome antifosfolípido (SAF). De hecho, algunos autores recomiendan, en mujeres infértiles, y sobre todo si van a someterse a un procedimiento de FIV-TE, determinar los aPL<sup>(22)</sup>. Sin embargo, la evidencia que relaciona los aPL con la infertilidad es, en el mejor de los casos, discutible y varios estudios no han encontrado una asociación clínicamente significativa<sup>(23-25)</sup>.

### *Anticuerpos Antifosfolípido y Fertilización in Vitro-Transferencia Embrionaria*

Existen estudios a favor del tratamiento farmacológico (con AAS y/o heparina) en pacientes con fracasos previos de la FIV-TE y aPL positivos. Si bien, la indicación del tratamiento no debe generalizarse ya que los escasos resultados publicados de ensayos randomizados, no son concluyentes<sup>(26,27)</sup>.

### *Terapias de Inducción Ovárica*

En relación con la hiperestrogenemia inducida por la IO, y dado que los estrógenos se encuentran implicados en la patogénesis del LES e incrementan el riesgo de trombosis, es esperable que estas terapias puedan exacerbar o inducir la aparición de LES, y/o favorecer la aparición de episodios trombóticos en mujeres con aPL.

- Pacientes sanas con aPL sin SAF definido

Se ha descrito un riesgo aumentado de trombosis en pacientes con aPL positivos sometidas a IO, especialmente en el caso de concurrir un síndrome de hiperestimulación ovárica<sup>(28)</sup>. A pesar de ello, sigue sin recomendarse el screening sistemático de trombofilia previamente a la IO, éste no resulta coste-efectivo<sup>(29)</sup>.

- Pacientes con SAF definido, 1º o 2º

Es de destacar los resultados obtenidos por el trabajo de Huang ya citado anteriormente en el apartado de Lupus<sup>(13)</sup>.

### *Manejo de las Pacientes con SAF ante la IO<sup>(30)</sup>*

- Mujeres con SAF sin antecedente de trombosis: iniciar profilaxis con HBPM una vez extraído el óvulo.
- Mujeres con SAF y antecedente de trombosis: pasar el Sintrom a HBPM que debería retirarse 12-24 horas antes de la extracción del óvulo, y reintroducirse 6-8 horas después.

No existe evidencia de que la IO induzca la formación de aPL.

### **SAF y embarazo**

#### *Riesgos fetales*

La tasa de pérdidas fetales prospectiva en el SAF primario es del 50-70%, y en el secundario a LES

alcanza el 90%. El riesgo de pérdidas fetales se relaciona directamente con el título de anticuerpos, particularmente de los aCL IgG.

#### *Fracaso temprano del embarazo*

Puede ser el resultado de una alteración en el desarrollo del trofoblasto, fundamentalmente por fallo en la implantación.

#### *Complicaciones en el embarazo avanzado*

El estudio histológico de las placentas de pacientes con SAF a menudo muestra infartos y trombosis en la vascularización útero-placentaria<sup>(31)</sup>.

#### *Otras complicaciones obstétricas*

Además de los abortos, existe una alta incidencia de crecimiento intrauterino retardado (CIR), abruptio placentae y parto prematuro<sup>(32)</sup>. La insuficiencia placentaria ocurre entre un 12-30% de las gestantes con SAF.

#### *Neonatos con SAF*

Los hijos de mujeres con aPL positivos son generalmente sanos, excepto por las complicaciones propias de la prematuridad. Sin embargo, en algunos neonatos se ha encontrado trombosis de la vena renal, de la vena cava inferior, de la arteria cerebral media y de la aorta.

#### *Riesgos maternos*

Las mujeres con SAF tienen un elevado riesgo de trombosis durante la gestación. La trombosis venosa puede aparecer en lugares poco habituales, como la vena cava inferior y las venas axilares, oculares, renales y hepáticas, así como en las venas de los miembros inferiores. La trombosis arterial puede afectar a las arterias retinianas, intracraneales, coronarias, mesentéricas y hepáticas. La proporción de trombosis venosa frente a la arterial en el SAF es de 2 a 1, y ambas tienden a ser recurrentes.

### **Manejo del embarazo y puerperio en mujeres con SAF**

En mujeres asintomáticas que tienen AL persistentemente positivo, y/o niveles elevados de aCL muchos investigadores coinciden en que no está indicado el tratamiento farmacológico, incluso con títulos elevados de anticuerpos, ya que las complicaciones obstétricas en estos casos tienen una frecuencia muy baja. Por este motivo, no estaría indicada la determinación de anticuerpos antifosfolípido como método de screening<sup>(33)</sup>.

Estaría indicado el tratamiento farmacológico en mujeres con riesgo intermedio (cumplen el cri-

terio obstétrico de clasificación del SAF sin LES asociado, ni episodios trombóticos previos), y riesgo alto (mujeres con una alta incidencia de pérdidas fetales, LES asociado, o algún episodio previo de trombosis).

### *Corticoides*

Su uso se limita al tratamiento de la trombocitopenia materna, o del LES asociado (mantener dosis <10 mg/día de prednisona).

### *Ácido acetilsalicílico*

Si se decide la utilización de AAS, es preferible iniciar el tratamiento en el periodo de la preconcepción. Debe mantenerse el AAS al menos hasta la semana 34 de gestación, e incluso puede reintroducirse en el puerperio, ya que el estado protrombótico del embarazo abarca también las primeras 6 semanas postparto.

### *Heparina y ácido acetilsalicílico*

Pacientes de alto riesgo, con SAF y antecedente de tromboembolismo precisan tratamiento con heparina. En los casos de pérdidas fetales recurrentes, pero sin antecedentes tromboembólicos, no existe todavía un consenso firme. La heparina debe iniciarse con el test de embarazo positivo, o cuando se comprueba el latido fetal<sup>(34)</sup>. La dosis óptima de heparina todavía es debatible, se recomienda ajustarla en función del peso de la gestante, o basándose en el TTPa, o en los niveles de anti-factor Xa (el volumen de distribución de la heparina aumenta a medida que avanza el embarazo). Branch et al<sup>(35)</sup> hacen las siguientes recomendaciones respecto a las pautas de heparina:

- Tratamiento profiláctico (mujeres sin historia previa de episodios tromboembólicos, diagnosticadas en base a pérdidas embrionales recurrentes, una pérdida fetal, o antecedente de parto pretérmino por preeclampsia grave o insuficiencia placentaria):
  - a) **Heparina no fraccionada:** 7.500-10.000 U cada 12 horas en el primer trimestre, y 10.000 U cada 12 horas en los trimestres segundo y tercero.
  - b) **Heparina de bajo peso molecular:** enoxaparina 40 mg una vez al día, o 30 mg cada 12 horas, o dalteparina 5.000 U una vez al día.
- Tratamiento anticoagulante (mujeres con episodios tromboembólicos previos)
  - a) **Heparina no fraccionada:** cada 8-12 horas, ajustando la dosis en función del TTPa o del anti-factor Xa, para mantener rango terapéutico.

### b) **Heparina de bajo peso molecular:**

Ajustando la dosis con el peso de la paciente (por ej., 1 mg/kg de enoxaparina, cada 12 horas, o 100 U/kg de dalteparina cada 12 horas). O bien dosis intermedia (ej. 40 mg de enoxaparina, o 5.000 U de dalteparina una vez al día, hasta la semana 16, y las mismas dosis cada 12 horas, de la semana 16 en adelante).

La heparina de bajo peso molecular se recomienda frente a la heparina fraccionada. Además produce menor grado de trombocitopenia y de osteoporosis inducidas por heparina. La heparina de bajo peso es eficaz y segura<sup>(36)</sup> (comparándola con la heparina sódica, ambos tratamientos son igualmente seguros<sup>(37)</sup>).

Con la utilización prolongada de heparina se recomienda un suplemento de calcio (1.000-2.000 mg/día) y vitamina D (400-800 IU/día).

En las pacientes en las que se indicó tratamiento durante el embarazo, la tromboprofilaxis debe mantenerse durante las primeras 6 semanas postparto, principalmente en los partos con cesárea, en los que aumenta de forma significativa el riesgo de trombosis venosa. La profilaxis puede realizarse tanto con heparina, como con warfarina, ambas seguras para madres lactantes.

### *Warfarina*

Pacientes con un episodio tromboembólico en un embarazo previo a pesar de una profilaxis adecuada con heparina, o pacientes con antecedente de tromboembolismo grave o trombosis cerebrovascular estando en tratamiento con heparina, tienen un alto riesgo de recurrencia, por lo que probablemente se beneficien del tratamiento con warfarina, entre las semanas 14 y 34 de gestación<sup>(38)</sup>.

En las pacientes que sigan tratamiento anticoagulante a largo plazo, se debe sustituir el tratamiento oral por heparina antes de la concepción, o como tarde dos semanas después de producirse un retraso (la warfarina es teratógena principalmente entre las semanas 6 y 12 de gestación). En cualquier caso, a no ser estrictamente necesario, no se recomienda tampoco la utilización de warfarina en el segundo y tercer trimestre del embarazo, ya que no está exenta de riesgos. Dos semanas antes de la fecha prevista del parto se debe interrumpir la warfarina, e iniciar tratamiento con heparina.

### *Inmunoglobulinas*

Parece prudente limitar este fármaco a las mujeres que estando recibiendo AAS más heparina, desarrollan complicaciones de la gestación<sup>(39,40)</sup>. Cuando



se utilizan inmunoglobulinas intravenosas, la dosis sugerida es de entre 0,4 g/kg/día durante 5 días, a 1 g/kg/día durante 2 días, no superando la dosis de 2g/kg en total, repitiendo la pauta mensualmente. Las inmunoglobulinas intravenosas se reservan como segunda línea de tratamiento, cuando otras terapias han fracasado, o cuando existe una trombocitopenia grave asociada.

### ESPONDILOARTROPATÍAS

El curso gestacional de artropatías inflamatorias como la Espondilitis Anquilosante (EA), la Artropatía Psoriásica (APs) y la Artritis Idiopática Juvenil ha sido menos estudiado que el de la Artritis Reumatoide (AR). Los resultados de estudios recientes<sup>(41-43)</sup> muestran claras diferencias de las pacientes gestantes con espondiloartropatías respecto a las pacientes con AR. Las pacientes con APs<sup>(44)</sup> mejoran o incluso remiten en el 80% de los casos, mientras que en el 80% de los casos de EA<sup>(45,46)</sup> no se producen cambios, o incluso empeoran.

#### **Cuándo contraindicar el embarazo**

Debe contraindicarse el embarazo en los casos de enfermedad activa y si la paciente está tomando fármacos teratogénos.

#### **Consejos preconceptionales y tiempo de espera antes de gestar**

Se recomienda que la paciente se encuentre inactiva de su enfermedad, debiendo suspenderse el tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad según las recomendaciones de cada uno de ellos.

#### **Efectos de la estimulación hormono-ovárica sobre la enfermedad**

No existen estudios.

#### **Controles especiales en el embarazo**

Lo más frecuente es que la mujer con espondiloartropatía tenga un embarazo normal<sup>(47)</sup>, a menos que la enfermedad esté muy evolucionada, pues en este caso pueden aparecer problemas a medida que el feto crece, relacionados con la presión que éste ejerce sobre la columna vertebral.

#### **Tratamiento farmacológico**

Durante el tiempo que la paciente deba abandonar el tratamiento farmacológico no recomendado (ver más adelante) serán útiles los analgésicos como el paracetamol, las tablas de ejercicios y en ocasiones la hidroterapia en piscina caliente.

#### **Complicaciones médicas posibles durante el embarazo y tratamiento**

La incidencia de complicaciones como la artritis de articulaciones periféricas y de uveítis, es menor durante el embarazo, y peor en los 6 meses posteriores al parto<sup>(48)</sup>.

#### **Finalización del embarazo y parto**

Las mujeres con EA tienen bebés sanos y llevan el embarazo a término en la gran mayoría de los casos, siendo la tasa de abortos igual a la de la población general. Sin embargo, sí aumenta la tasa de cesáreas con respecto al resto de la población.

#### **Precauciones en puerperio y lactancia**

Sería recomendable un seguimiento estrecho de la madre en el postparto, por la posibilidad de brotes de actividad de la enfermedad. No existe contraindicación de lactancia materna salvo en el caso de que la madre precise la reintroducción de un fármaco inductor de remisión no compatible.

### FÁRMACOS EN REUMATOLOGÍA

La FDA (Food and Drug Administration) ha establecido una serie de categorías (Tabla 4) para clasificar a los diferentes fármacos según la existencia de estudios que prueben su inocuidad durante la gestación. Esta clasificación a veces resulta demasiado simple y puede llevar a confusión. Por ello vamos a realizar una descripción más detallada de las evidencias de seguridad en el embarazo de los fármacos más utilizados en el tratamiento de las enfermedades reumáticas (ver tablas 5 y 6).

Cuando un fármaco está contraindicado durante el embarazo se debe asegurar un método anti-conceptivo eficaz. Por último es importante conocer qué fármacos pueden disminuir la fertilidad tanto en hombres como en mujeres.

### ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

(Categoría B. Categoría D durante el tercer trimestre). En términos generales se consideran bastante seguros durante los dos primeros trimestres, aunque pueden aumentar el riesgo de abortos cuando se administran durante el primero<sup>(49)</sup>. Se han asociado a gastrosquisis (ibuprofeno)<sup>(50)</sup>, malformaciones cardíacas y paladar hendido, esto último ligado al uso de naproxeno<sup>(51)</sup>. Al inhibir la síntesis de prostaglandinas disminuyen la contractilidad uterina y

Tabla 4. *Categorías de riesgo para el feto según la FDA (Food and Drug Administration)*

Categoría		Descripción
<b>A</b>	Los estudios controlados muestran que no hay riesgo	En estudios controlados realizados en mujeres embarazadas no se ha encontrado un aumento de riesgo para el feto durante el primer trimestre (no existe evidencia de riesgo en los otros dos trimestres), y la posibilidad de daño para el feto es escasa
<b>B</b>	No hay evidencia de riesgo en humanos	En estudios de reproducción en animales no se ha demostrado riesgo pero no hay estudios controlados en mujeres embarazadas. O bien, los estudios de reproducción en animales han demostrado algún efecto adverso (distinto a la disminución de fertilidad) que no se han confirmado en estudios controlados en mujeres durante el primer trimestre (y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores)
<b>C</b>	El riesgo no se puede excluir	Los estudios en animales han demostrado efectos adversos sobre el feto (teratogénicos o afecta el embrión) y no hay estudios controlados en mujeres. O bien no hay estudios controlados ni en mujeres en animales. Este grupo sólo se debe administrar si el potencial beneficio supera al riesgo potencial sobre el feto
<b>D</b>	Evidencia de riesgo en humanos	Hay evidencia de riesgo sobre el feto humano, pero los beneficios de uso en la mujer embarazada pueden ser aceptables a pesar del riesgo (por ejemplo, si el fármaco es necesario para tratar una situación que comprometa la vida de la madre o por una situación grave en la que fármacos más seguros no pueden utilizarse o son ineficaces)
<b>X</b>	Contraindicados en embarazo	Los estudios en animales o en seres humanos han demostrado anomalías fetales, o hay evidencia de riesgos para el feto basados en la experiencia de su uso en humanos o ambas cosas. El riesgo de su utilización en la mujer embarazada claramente es mayor que los posibles beneficios. El fármaco está contraindicado en la mujer embarazada o que pueda quedar embarazada

pueden prolongar la gestación<sup>(52)</sup>, deteriorar la función renal del feto y provocar oligohidramnios<sup>(52)</sup>. Otro problema descrito es el cierre prematuro del ductus arteriosus con la consiguiente hipertensión pulmonar, que suele ser reversible a los dos días de retirar el AINE<sup>(53)</sup>. También podrían provocar complicaciones hemorrágicas durante el parto tanto en la madre como en el recién nacido. Por todo ello debe evitarse su utilización durante el tercer trimestre.

Estas recomendaciones se basan en la experiencia acumulada con determinados AINEs como ibuprofeno, naproxeno, indometacina o diclofenaco. En el caso de la indometacina se recomienda restringir su utilización a un máximo de dos días, a partir de ahí sería considerada dentro de la categoría D. Con los AINEs más nuevos como nabumetona, el meloxicam o los inhibidores selectivos de la COX-2 se tiene menos experiencia y se incluyen en la categoría C.

El ácido acetil-salicílico se clasifica en la categoría D cuando se utiliza a dosis plenas durante el tercer trimestre. Además puede provocar un síndrome de intoxicación por salicilatos en el feto que cursa con agitación, hipertensión e hiperreflexia. Cuando se utiliza a dosis menores de 150 mg/día es un fármaco seguro que no produce efectos deletéreos sobre el feto y se clasifica en el grupo C durante el tercer trimestre.

Los AINE pueden utilizarse durante la lactancia, en especial aquellos con los que se cuenta con más experiencia como ibuprofeno, diclofenaco o naproxeno, sin embargo existe cierto riesgo de ictericia y kernícterus.

#### CORTICOIDES

La hidrocortisona, cortisona, prednisolona y metilprednisolona se inactivan en la placenta. Por este

Tabla 5. **Clasificación del riesgo para el feto de los diferentes fármacos utilizados en reumatología (Modificada de Temprano et al)<sup>(51)</sup>**

Fármaco	Categoría de la FDA	Utilización en lactancia	Comentarios
<b>AINEs clásicos</b>	B (dos primeros trimestres) D (tercer trimestre)	Si. Riesgo potencial de ictericia y kernícterus	Se refiere a ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, piroxicam. Para la indometacina su utilización durante más de dos días pasa a la categoría C. AINEs más recientes como por ejemplo meloxicam o nabumetona se clasificarían como C
<b>Aspirina</b>	D ( en dosis plenas) C ( dosis inferiores a 150 mg)	Con precaución por el potencial efecto en la agregación plaquetaria del lactante	
<b>Glucocorticoides</b>	B	Sí. Intentar dar la toma 4 horas después de la última dosis si esta es >20 mg/día	Recordar dar las dosis de estrés durante el parto dexametasona y betametasona si pasan la barrera placentaria y sólo están indicados cuando se quiera tratar al feto
<b>Sales de Oro</b>	C	La Asociación Americana de Pediatría las considera compatibles	Se han descrito casos de rash, hepatitis y alteraciones hematológicas
<b>Hidroxicloroquina</b>	C	Sí	La Asociación Americana de Pediatría la considera compatible pero no así la ACR
<b>Sulfasalacina</b>	B D ( al final del embarazo)	Sí	Administrar ácido fólico
<b>Antagonistas del TNF</b>	B	Escasa información	Debido a los escasos datos sólo deben utilizarse en casos muy seleccionados
<b>Anakinra</b>	B	Escasa información	Escasa información
<b>Rituximab</b>	C	Escasa información	Siempre que sea posible se debe evitar en el embarazo
<b>Abatacept</b>	C	Escasa información	Siempre que sea posible se debe evitar en el embarazo
<b>Tocilizumab</b>	C	Escasa información	Siempre que sea posible se debe evitar en el embarazo
<b>Ciclosporina A</b>	C	No	Se puede utilizar con precaución por la experiencia en mujeres trasplantadas
<b>Micofenolato mofetil</b>	D	No	Evitar en el embarazo
<b>D-penicilamina</b>	D	Escasa información	
<b>Azatioprina</b>	D	No	Utilizar sólo en casos muy necesarios. Intentar reducir la dosis a partir de la semana 32
<b>Ciclofosfamida</b>	D	No	Evitar en el embarazo, y en especial en el primer trimestre
<b>Metotrexato</b>	X	No	Retirar 3-4 meses antes de la concepción y utilizar ácido fólico durante esos 4 meses y durante el embarazo
<b>Leflunomida</b>	X	No	Administrar colestiramina 8 g tres veces al día durante 11 días. Después comprobar en dos determinaciones separadas durante dos semanas que los niveles son inferiores a 0,02 mg/l. Después esperar tres ciclos menstruales antes de intentar la concepción

Tabla 6. **Tiempo de espera para algunos fármacos antes de la concepción. (Modificada de Ostensen M, Förger F)<sup>(56)</sup>**

Fármaco	Recomendación
<b>Metotrexato</b>	Suspender 3-6 meses antes de la concepción
<b>Leflunomida</b>	Suspender cuando se planifique el embarazo y realizar lavado con colestiramina o carbón activo, después de lo cual y cuando el metabolito activo sea < 0,02 mg/dl: esperar 1,5 meses para las mujeres y 3 meses para los varones
<b>Abatacept</b>	Suspender 10 semanas antes de la concepción
<b>Rituximab</b>	Suspender 12 meses antes de la concepción
<b>Infliximab</b>	Suspender a la primera falta o después del test positivo
<b>Etanercept</b>	Suspender a la primera falta o después del test positivo
<b>Adalimumab</b>	Suspender a la primera falta o después del test positivo

motivo su utilización en el embarazo se considera segura para el feto y se clasifican en el grupo B. De cualquier forma se recomienda que durante el primer trimestre se eviten las dosis altas (1-2 mg/kg) porque en un metaanálisis se relacionó su uso con un riesgo elevado de hendidura palatina<sup>(54)</sup>. A dosis mayores de 20 mg/día pueden provocar hipoplasia de suprarrenales en el feto con insuficiencia suprarrenal transitoria tras el parto. En la madre pueden provocar diabetes gestacional, hipertensión, retención de sodio, edema, rotura prematura de membranas u osteoporosis. La utilización crónica de corticoides provoca una supresión de la producción de ACTH, de tal forma que en situaciones de estrés se produce una insuficiencia suprarrenal y en el caso del parto (desde que se inician las contracciones) se debe asegurar una dosis de 75 mg de hidrocortisona<sup>(55)</sup> intravenosa repartida en tres dosis ó 15 mg de metilprednisolona. Si la situación es más grave como en el caso de una cesárea o enfermedad grave, las dosis necesarias de hidrocortisona pueden ser mayores (100 mg IV cada 8 horas). Durante los dos días siguientes al parto se reducirá la dosis hasta llegar a la pauta habitual.

Los corticoides fluorados como la dexametasona y la betametasona son clasificados en el grupo C<sup>(55)</sup>. De cualquier forma son de elección (preferible la betametasona) cuando se intenta tratar al feto intraútero como en el caso de bloqueos cardiacos asociados a anticuerpos anti-Ro. Con la exposición intraútero a corticoides fluorados debe considerarse la administración de tratamiento esteroideo posnatal<sup>(56)</sup>.

Hay pocos datos sobre el efecto de los preparados depot como la triamcinolona que se considera del grupo C por lo que debe evitarse.

Los corticoides se pueden administrar durante la lactancia, teniendo en cuenta que la toma de leche se debe posponer hasta cuatro horas después de la última dosis, sobre todo si es superior a 20 mg de prednisona/día.

#### CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

Se clasifican dentro de la categoría C de la FDA. Aunque no hay estudios concluyentes se ha sugerido la asociación de la ingesta de cloroquina en el embarazo con diversas anomalías como tumor de Wilms, hipertrofia del hemicuerpo izquierdo y alteraciones cocleovestibulares. La hidroxicloroquina, en cambio, a dosis inferiores a 6,5 mg/kg se ha mostrado segura en el embarazo en varias series de pacientes<sup>(57-59)</sup>.

La hidroxicloroquina es compatible con la lactancia.

#### SULFASALACINA

La FDA lo clasifica en el grupo B durante los dos primeros trimestres y en el D durante el tercer trimestre. Aunque se ha asociado a la sulfasalazina con paladar fisurado, anomalías cardiacas (defectos septales) y alteraciones de la hematopoyesis, tomando todos los datos en conjunto, parece que el riesgo real de teratogenicidad con este fármaco, de

existir, es mínimo<sup>(60)</sup>. En caso de utilizar este fármaco deben administrarse suplementos de ácido fólico ya que podría disminuir aún más el posible riesgo de toxicidad<sup>(61)</sup>.

La salazopirina provoca oligoespermia reversible hasta en el 70% de los casos, por lo que se recomienda retirarla en los hombres tres meses antes de intentar el embarazo (tiempo necesario para la espermatogénesis).

La sulfasalazina es compatible con la lactancia.

### SALES DE ORO

Se trata de fármacos prácticamente en desuso, sin embargo, su toxicidad fetal es poco probable. Un estudio reciente considera a estos fármacos como una posible opción para mujeres con artritis reumatoide que planifican un embarazo<sup>(62)</sup>.

### AZATIOPRINA

La FDA la clasifica en el grupo D. Se han descrito diversas anomalías como retraso en el crecimiento intrauterino, leucopenia, trombocitopenia, hipogammaglobulinemia e inmunosupresión en recién nacidos de madres que fueron tratadas con azatioprina durante la gestación, si bien estas alteraciones desaparecieron con el paso del tiempo<sup>(63)</sup>. En caso de enfermedad grave que requiera tratamiento inmunosupresor, la azatioprina puede ser una opción bastante segura, a dosis inferiores a 100 mg/día<sup>(51,64)</sup>.

La azatioprina está contraindicada durante la lactancia, aunque los datos más recientes sugieren que la excreción en la leche materna es muy baja en la mayoría de las mujeres<sup>(65)</sup>.

La azatioprina no parece reducir la fertilidad masculina o tener un efecto demostrable sobre la densidad de espermatozoides, la motilidad, la morfología, el volumen, o el recuento. Sin embargo, se desconoce la posibilidad de efectos teratógenos en la espermatogénesis, por lo que se aconseja la suspensión del fármaco en los hombres tres meses antes de la búsqueda de embarazo.

### CICLOSPORINA Y TACRÓLIMUS

La ciclosporina se clasifica en la categoría C de la FDA. Con la experiencia acumulada en pacientes gestantes con ciclosporina por trasplante renal no se ha evidenciado un aumento de teratogenicidad<sup>(55)</sup>.

Respecto al tacrólimus, tampoco se han encontrado efectos negativos de esta droga sobre el embarazo<sup>(66)</sup>.

La ciclosporina A y el tacrólimus están contraindicados durante la lactancia.

La ciclosporina no parece reducir la fertilidad masculina o tener un efecto demostrable sobre la densidad de espermatozoides, la motilidad, la morfología, el volumen, o el recuento. Sin embargo, dada la escasez de datos relacionados con una posible teratogenicidad se aconseja que los hombres suspendan este fármaco tres meses antes de intentar la concepción.

### CICLOFOSFAMIDA, METOTREXATE, LEFLUNOMIDA Y MICOFENOLATO

Todos estos fármacos deben evitarse durante el embarazo. La FDA ha clasificado a la ciclofosfamida en el grupo D, al metotrexate y la leflunomida en el X y al micofenolato en el C. La utilización de cualquiera de estos fármacos durante el embarazo presenta un alto riesgo de malformaciones para el feto por lo que están contraindicados<sup>(55)</sup>. Debe asegurarse una anticoncepción adecuada durante el tratamiento.

Se aconseja retirar el metotrexate 4-6 meses antes de la concepción. En el caso del micofenolato este periodo podría reducirse a 6 semanas.

La leflunomida constituye una situación especial porque su metabolito activo tiene una vida media muy larga debido a su circulación enterohepática y por ello es necesario realizar un lavado con colestiramina 8 g, tres veces al día durante 11 días. Se deben realizar dos mediciones del metabolito A77 1726, separadas por dos semanas. Si los niveles no son inferiores a 0,02 mg/l, se administra una nueva tanda de colestiramina. Tras la obtención de esos niveles se aconseja esperar tres ciclos menstruales antes de intentar la concepción.

Aunque no se conoce la influencia del metotrexato y leflunomida sobre la fertilidad masculina, se recomienda retirar el metotrexato tres meses antes de intentar la concepción y con la leflunomida se actuará de forma semejante al caso de las mujeres.

El micofenolato no parece reducir la fertilidad masculina. Sin embargo, en un análisis reciente<sup>(67)</sup>, se describen seis casos de anomalías congénitas como resultado de 45 embarazos en los que hubo exposición paterna a micofenolato. Dada la escasez de datos, los hombres tratados con micofenolato deben suspender la medicación tres meses antes de intentar la concepción.



La ciclofosfamida se asocia a amenorrea e infertilidad sobre todo en mujeres de más de 30 años<sup>(68,69)</sup>. Asimismo puede tener profundos efectos sobre la fertilidad masculina y puede inducir la esterilidad permanente. Estos efectos están relacionados con la dosis. No hay datos suficientes sobre la teratogenicidad en los hombres tratados con ciclofosfamida. En vista de estos datos y la ausencia de información directa sobre teratogenicidad, los hombres deben dejar este medicamento tres meses antes de intentar la concepción.

Todos los fármacos agrupados en este apartado están contraindicados durante la lactancia.

### TERAPIAS BIOLÓGICAS

---

#### Tratamientos Anti-TNF

##### *Etanercept, Adalimumab e Infliximab*

Las evidencias del uso de fármacos biológicos durante el embarazo son escasas y dispersas y casi todos los estudios realizados carecen de grupo control. La FDA clasifica, de forma general, a los anti-TNF en la categoría B. Los estudios observacionales y las series de casos sugieren que el resultado de los embarazos, incluyendo las tasas de parto prematuro, aborto espontáneo, y las tasas de malformaciones congénitas, es similar a los de las mujeres con artritis reumatoide. Por tanto, en los casos necesarios, y siempre de manera consensuada con la paciente, podrían utilizarse estos fármacos. Parece que el beneficio puede superar al riesgo<sup>(70,71)</sup>.

Se ha descrito una posible asociación entre el uso de inhibidores de TNF y un conjunto de malformaciones que rara vez ocurren al mismo tiempo, conocida como la asociación VACTERL (anomalías vertebrales, atresia anal, defectos cardíacos, fístula traqueo-esofágica, atresia esofágica, anomalías renales, y la displasia de las extremidades)<sup>(72)</sup>. Sin embargo las evidencias no son consistentes para probar una relación causal entre estas malformaciones y los tratamientos anti-TNF durante la gestación.

Como conclusión, debemos tener en cuenta que la información para estos tres tratamientos Anti-TNF es todavía limitada y, en su mayor parte, deriva de estudios observacionales sin una población control adecuada, por lo que por ahora es recomendable evitar estos tratamientos durante el embarazo y dejar a criterio del médico su utilización en casos individuales.

##### *Golimumab*

No hay datos disponibles.

##### *Certolizumab pegol*

Se ha descrito el caso de una paciente con enfermedad de Crohn que utilizó el fármaco durante el primer y el tercer trimestre de su embarazo, el resultado fue un neonato sano<sup>(73)</sup>.

#### Otras terapias biológicas

##### *Anakinra*

No hay datos en humanos. La FDA lo considera un medicamento de categoría B.

##### *Rituximab*

Considerado por la FDA medicamento de categoría C. Es tranquilizador que en los casos descritos de madres expuestas durante el embarazo, los neonatos han sido sanos, o han presentado un descenso reversible en la concentración de células B, sin posteriores consecuencias negativas<sup>(74-76)</sup>.

##### *Abatacept*

No hay estudios en humanos de exposición al fármaco. Considerado como medicamento de categoría C.

##### *Tocilizumab*

No hay estudios en humanos. Considerado como medicamento de categoría C.

### BIBLIOGRAFÍA

---

1. Steen VD, Merdsgger J. Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. *Arthritis and Rheumatism* 1999;42:763-768.
2. Pisa FE, Bovenzi M, Romeo L, et al. Reproductive factors and the risk of scleroderma: an italian case-control study. *Arthritis and Rheumatism* 2002;46:451-456.
3. Steen VD. Scleroderma and pregnancy. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997;23:133-147
4. Steen VD. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstetric and Gynecology* 1999; 94:15-20.
5. Mok CC, Kwan TH, Chow L. Scleroderma renal crisis sine scleroderma during pregnancy. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2003;32:55-57.
6. Brown AN, Bolster MB. Scleroderma renal crisis in pregnancy associated with massive proteinuria. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2003;21:114-116.
7. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1634-40.
8. Barret JH, Brennan P, Fiddler M, Silman A. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheuma-

- toid and inflammatory arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2000;43:1010-1015.
9. Nelson JL, Kathleen A, Hughes BS, Anajane GS, Smith MA, Nisperos BB, et al. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1993;329:466-71.
  10. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2002;16:707-722.
  11. Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997;23:195-212.
  12. Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, et al. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 550-556.
  13. Huong LT, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. Importance of planning ovulation induction therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a single center retrospective study of 21 cases and 114 cycles. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 174-188.
  14. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Immunological testing and interventions for reproductive failure. Scientific Advisory Committee Opinion paper 5, 2003.
  15. Mok CC, Wong RWS. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 2001; 77: 157-165.
  16. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. *Lupus* 2004; 13: 679-682.
  17. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 89-94.
  18. Branch DW. Pregnancy in patients with rheumatic diseases: obstetric management and monitoring. *Lupus* 2004; 13: 696-698.
  19. Costedoat-Chalumeau N, Georgin-Lavialle S, Amoura Z, et al. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibody-mediated congenital heart block. *Lupus* 2005; 14: 660-664.
  20. Lockshin MD, Sammaritano LR. Lupus pregnancy. *Autoimmunity* 2003; 36: 33-40.
  21. Motta M, Tincani A, Lojaco A, et al. Neonatal outcome in patients with rheumatic disease. *Lupus* 2004; 13: 718-723.
  22. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Reverter JC, Carmona F, Tassies D, Font J, Vanrell JA. Antiphospholipid antibodies and human reproductive failure. *Hum Reprod* 1996; 11: 2310-5.
  23. Porter TF. Antiphospholipid Antibodies and Infertility. *Clinical Obstetrics and gynecology*. 2001; 44(1): 29-35.
  24. Roussev RG, Kaider BD, Price DE, Coulam CB. Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35:415-20.
  25. Hatasaka H, Porter TF, Silver RM. Antiphospholipid antibody levels are not elevated among women with tubal factor and unexplained infertility. *Annual Proceedings of the American Society of Reproductive Medicine*, 1997.
  26. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, Lessing JB. Autoimmune disorders: another possible cause for in vitro fertilization and embryo transfer failure. *Hum Reprod* 1995;10:2560-3.
  27. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, Paulson RJ, Collins JA. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: A metaanalysis. *Fertil Steril* 2000;73:330-3
  28. Koo EJ, Rha JH, Lee BI, et al. A case of cerebral infarct in combined antiphospholipid antibody and ovarian hyperstimulation syndrome. *J Korean Med Sci* 2002;17:574-576.
  29. Fabregues F, Tassies D, Reverter JC, et al. Prevalence of thrombophilia in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome and cost-effectiveness of screening. *Fertil Steril* 2004;81:989-995.
  30. Udoff LC, Branch DW. Management of patients with antiphospholipid antibodies undergoing in vitro fertilization. *J Autoim* 2000;15:209-211.
  31. DeWolf F, Carreras LO, Moerman P, et al: Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 142:829-834,1982.
  32. Geis, William MD; Ware Branch, D. MD. Obstetric Implications of Antiphospholipid antibodies: Pregnancy loss and other complications. *Obstet Gynecol*. 2001;44(1):2-10.
  33. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF et al. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:369-73.
  34. Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. Management of the Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:1028-39.
  35. Branch DW, Munther A, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: Obstetric diagnosis, management, and controversies. *Ostetrics and Gynecology* 2003;101(6):1333-44.
  36. Huxtable LM, Tafreshi MJ, Ondreyco SM. A protocol for the use of enoxaparin during pregnancy: results from 85 pregnancies including 13 multiple gestation pregnancies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2005;11(2):171-81.

37. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril.* 2005;83(3):684-90.
38. Tincani A, Branco W, Levy RA, Piette JC, Carp H, Rai RS, Khamashta M, Shoenfeld Y. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003;12:524-9.
39. Branch D, Peaceman A, Druzin M et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;188:122-7.
40. Gordon C, Kilby MD. Use of intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1998;7:429-33.
41. Ostensen M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol.* 1992 Oct-Dec;28 (3-4):235-7.
42. Ostensen M, Husby G. Pregnancy and rheumatic disease. A review of recent studies in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Klin Wochenschr.* 1984 Oct 1;62(19):891-5.
43. Ostensen M, Husby G. A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1983 Sep;26(9):1155-9.
44. Ostensen M. Pregnancy in psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1988;17(1):67-70.
45. Ostensen M, Husby G. Ankylosing spondylitis and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989 May;15(2):241-54.
46. Ostensen M, Romberg O, Husby G. Ankylosing spondylitis and motherhood. *Arthritis Rheum.* 1982 Feb;25(2):140-3.
47. Husby G, Ostensen M, Grant JT. Ankylosing spondylitis and pregnancy. *Clin Exp Rheumatol.* 1988 Apr-Jun;6(2):165-7.
48. Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis. The female aspect. *J Rheumatol* 1998; 25(1):120-124.
49. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368-72.
50. Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJ. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology.* 1996;54:84-92.
51. Ericson A, Källén BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reproductive Toxicology.* 2001;15:371-5.
52. Yussolf Dawood M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reproduction. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1255-65.
53. Moise KJ, Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, et al. Indomethacin in the treatment of preterm labor: effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988; 319: 327-31.
54. Park -Willei L. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids. *Teratology* 2000;62:385-92.
55. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic Drugs in Pregnancy and Lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 112-21.
56. Ostensen M, Förger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:382-90.
57. Buchanan N. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 486-8.
58. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Duhaut P, Huong DLT, Sebbough D, Wechsler B et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2003;48: 3207-14.
59. Motta M, Tincani A. Antimalarial agents in pregnancy. *Lancet* 2002; 359:524-5.
60. Mogadam M, Dobbins 3rd WO, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981; 80:72-6.
61. Hernandez-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2000;343:1608-14.
62. Almarzouqi M, Scarsbrook D, Klinkhoff A. Gold therapy in women planning pregnancy: Outcomes in One Center. *J Rheumatol.* 2007;34:1827-31.
63. DeWitte BD, Buick MK, Cyran SE, Maisels MJ. Neonatal pancytopenia and SCID associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. *J Pediatr* 1984; 104:625-9.
64. Gordon C. Pregnancy and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 359-79.
65. Sau A, Clarke S, Bass J, et al. Azathioprine and breastfeeding: is it safe? *BJOG* 2007; 114:498.
66. Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, Gadgil SD, Hagiwara D. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation.* 2000;70:1718-21.
67. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:209.
68. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea

- in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119: 366–369.
69. Huong DL, Amoura Z, Duhaut P, et al. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclofosfamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol* 2002; 29: 2571-2576.
70. Pache I, Rogler G, Felley Ch. TNF-blockers in inflammatory bowel disease: Practical consensus recommendations and user's guide. *Swiss Med Wkly*. 2009;139:278–87.
71. Roux C, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)- therapy. *Rheumatology*. 2007;46:695–8.
72. Carter JD, Ladhani A , Ricca L, Veleriano J, Vasey FB. A safety assessment of TNF antagonists during pregnancy: a review of the FDA database. *Arthritis Rheum*. 20 07;9(Suppl):S286.
73. Oussalah A, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Certolizumab use in pregnancy. *Gut*. 2009;58:608.
74. Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, et al. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica* 2006; 91:1426.
75. Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol* 2004; 72:292.
76. Herold M, Schnohr S, Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. *J Clin Oncol* 2001; 19:3439.