



Capítulo 23

Embarazo en pacientes con enfermedades reumatólogicas

Jader de Jesús Gómez Gallego

Especialista en Ginecología y Obstetricia
Docente del departamento de Ginecología y Obstetricia
Facultad de Medicina - Universidad de Antioquia



Introducción

Las enfermedades reumatólogicas afectan desproporcionadamente a las mujeres, muchas de las cuales se encuentran en la edad reproductiva. Durante los últimos años ha habido cambios considerables en el cuidado de las pacientes gestantes con estas condiciones, se han incorporado, por ejemplo, terapéuticas modernas como los biológicos, o los medicamentos modificadores de la enfermedad, que han permitido un mejor control, haciendo que las pacientes con manifestaciones graves consideren el embarazo como una posibilidad (1).

Es muy importante que la paciente discuta con su médico el manejo y las posibles complicaciones que podría experimentar durante la gestación. Afortunadamente disponemos de varias guías de práctica clínica que orientan el manejo de estas patologías (3,4).

El espectro de las enfermedades reumatólogicas es muy amplio, e incluye el lupus eritematoso (LES), la artritis reumatoide (AR), otras artropatías inflamatorias, la espondiloartritis axial, el síndrome de Sjögren primario, la esclerosis sistémica (SSc) y la vasculitis sistémica primaria (1). La tabla 1 ilustra la prevalencia de las enfermedades reumatólogicas durante la gestación.

Prevalencia de las enfermedades reumatólogicas durante el embarazo ^a	
Artritis Reumatoidea	
- 120 (edad 16 – 44)	
Lupus eritematoso sistémico	
- 80 (edad 20 – 49)	
Artritis Psoriásica	
- 130 (edad 18 – 49)	
Espondiloartritis axial	
- 117 (edad 15 – 44)	
Síndrome de Sjögren	
- Probablemente baja	
Esclerosis sistémica	
- 7 (edad 16 – 39)	
Vasculitis primaria sistémica	
- Probablemente baja	
	- a: en mujeres en edad reproductiva (por 100.000).

Tabla 1. Prevalencia de las enfermedades reumatólogicas durante el embarazo. Tomado de *Nature Reviews Rheumatology* 2.2019; Vol 15:391-402. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0240-8>.

Momento para embarazarse

Las pacientes deben concebir durante un período de inactividad de la enfermedad, con el fin de reducir el riesgo de recaída durante la gestación. La duración precisa de este período de inactividad es aún tema de debate. Para pacientes con enfermedades bien controladas y que no tienen manifestaciones extraarticulares ni disfunción orgánica, un período de 3 meses es suficiente. En las pacientes con LES (Lupus Eritematoso Sistémico), el riesgo de exacerbación de la enfermedad durante el embarazo aumenta, si la enfermedad está activa, dentro de los 4-6 meses anteriores a la concepción, durante la concepción, o después de la interrupción de la hidroxicloroquina (incluso cuando la enfermedad está inactiva). La Alianza de Asociaciones Europeas de Reumatología (EULAR) recomienda 6-12 meses de quiescencia de la enfermedad antes de la concepción (1,4).

Principios generales para el manejo / Vigilancia de la aparición de complicaciones

Las pacientes con enfermedades reumatólogicas que buscan el embarazo deben ser atendidas por un grupo multidisciplinario, que les garantice un seguimiento clínico y paraclínico con regularidad.

Se recomienda el inicio temprano del control prenatal (CPN / antes de la semana 12 de gestación); y la estratificación del riesgo, para lo cual se debe tener en cuenta el grado y la extensión del compromiso materno y su estado serológico para los anticuerpos antifosfolípidos (aPL), anti-SSA/Ro y anti-SSB/La (por sus siglas en inglés, anti-Sjögren Síndrome-related Antigen A, Antigen B), con el objetivo de desarrollar un plan de manejo individualizado que mantenga controlada la actividad de la enfermedad durante la gestación (1,3,4).

Desde el punto de vista clínico se debe estar muy atento al comportamiento de las cifras tensionales, y a la realización de las ecografías pertinentes: ecografía de tamizaje genético entre las semanas 11-14 de gestación, ultrasonido doppler de las arterias uterinas (la presencia de muesca proto diastólica bilateral y un índice de pulsatilidad / IP combinado mayor del percentil 95 para la edad gestacional indican un flujo sanguíneo anormal y pueden predecir el desarrollo de preeclampsia o hipertensión gestacional tempranas), ecografía de detalle anatómico entre las 20-24 semanas de

gestación, y ecografía del tercer trimestre para control del crecimiento fetal (1).

Riesgos de resultados adversos durante el embarazo / RAE

Para el control del embarazo en las pacientes con estas comorbilidades hay que considerar que la enfermedad activa se asocia con un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo como el aborto espontáneo, los trastornos hipertensivos, la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), el parto prematuro, el nacimiento por cesárea y la estancia hospitalaria (5,6). La **tabla 2** ilustra algunas consideraciones que se deben tener en cuenta durante el embarazo en pacientes con enfermedades reumatólogicas.

Consideraciones durante el embarazo para pacientes con enfermedades reumatólogicas			
Enfermedad	Actividad de la enfermedad durante y después del embarazo	RAE	Factores de riesgo para RAE
Artritis Reumatoidea	≈ 48-60% reducción durante el embarazo ≈ 39-50% tasa de recaídas posparto	Trastornos hipertensivos, RCIU, pequeño para la edad gestacional, parto prematuro, bajo peso al nacer	Enfermedad activa al momento de la concepción y durante el embarazo
Artritis Psoriásica	≈ 40-50% reducción durante el embarazo Tasa variable de recaídas posparto	No incrementa el riesgo	NA
Espondiloartritis axial	≈ 80% activa y estable durante el embarazo y posparto, con exacerbaciones más probables en segundo y tercer trimestres	Parto prematuro, pequeño para la edad gestacional, cesárea electiva/emergencia	Enfermedad activa al momento de la concepción y durante el embarazo
LES	≈ 25% tasa de recaídas durante el embarazo	Pérdida del embarazo, trastornos hipertensivos, RCIU, parto prematuro, pequeño para la edad gestacional, bajo peso al nacer, cesárea, bloqueo cardíaco congénito, lupus neonatal	Enfermedad activa al momento de la concepción y durante el embarazo, hipertensión, nefritis lúpica, SAF, presencia de anticuerpos anti-SSA/Ro, anticuerpos anti-SSB/La
SAF	≈ 2-10 veces incremento del riesgo de trombosis durante el embarazo y posparto	Pérdida del embarazo, trastornos hipertensivos, RCIU, parto prematuro, cesárea	Presencia de anticuerpos antifosfolípidos (particularmente con triple positividad para aCL, anti-B2GP1 y anticoagulante lúpico)
Síndrome de Sjögren	NA	Bloqueo cardíaco congénito, lupus neonatal, pérdida del embarazo, parto prematuro, cesárea	Presencia de anticuerpos anti-SSA/Ro, anti-SSB/La
Esclerosis sistémica	NA	Parto prematuro, pequeño para la edad gestacional	Enfermedad difusa rápidamente progresiva

SAF: síndrome antifosfolípido, aCL: anticuerpos anticardiolipinas, anti-B2GP1: anticuerpos anti B2 glicoproteína 1, anti-SSA: anti-Sjögren syndrome-related antigen A, RCIU: restricción del crecimiento intrauterino, NA: no aplicable, LES: lupus eritematoso sistémico, ≈: aproximadamente.

Tabla 2. Consideraciones durante el embarazo para pacientes con enfermedades reumatólogicas. Tomado de *Nature Reviews Rheumatology* 2.019; Vol 15:391-402. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0240-8>.

XXXI Curso de actualización en **GINECOLOGÍA** **Y OBSTETRICIA**



Tienen el mayor riesgo para el desarrollo de preeclampsia las pacientes con LES, enfermedad renal previa, y las tratadas con glucocorticoides. Son factores de riesgo en pacientes con LES: tener la enfermedad activa al momento de la concepción y durante la gestación; el antecedente de nefritis lúpica, hipertensión previa, la presencia de aPL, tener concentraciones séricas bajas de los niveles del complemento y la trombocitopenia (5).

Presencia de autoanticuerpos

En las pacientes con LES y síndrome de Sjögren primario se pueden encontrar anticuerpos anti-SSA/Ro y anti-SSB/La; son poco frecuentes en pacientes con artritis reumatoidea (AR) y se detectan de manera incidental en pacientes sin otras características de enfermedad autoinmune.

Estos anticuerpos cruzan la barrera placentaria alrededor de la semana 16 de gestación (transferencia transplacentaria activa). El riesgo más importante para el feto por el paso de estos anticuerpos es el desarrollo de un bloqueo auriculoventricular (BAV – síndrome de lupus neonatal).

El bloqueo congénito completo ocurre en 1-2% de los recién nacidos de madres anti-SSA/Ro positivas cuyos títulos de anticuerpos son ≥ 50 U/ml. Este riesgo se aumenta a un 17% en pacientes anti-Ro positivas, que han tenido un hijo previamente afectado con BAV, y también se ha establecido un riesgo de hidrops fetal con mortalidad del 20-50%. Con menos frecuencia se puede presentar una cardiomiopatía de aparición tardía que lleva al feto a una falla cardíaca congestiva, y la fibroelastosis endocárdica.

Cuando se establece un BAV completo está condición es considerada irreversible y se requiere la aplicación en el recién nacido de un marcapaso. Para los estadios iniciales del BAV se han usado los esteroides fluorados (dexametasona 4 mg/día), pero el beneficio de este tratamiento no ha sido demostrado (1,3,4).

En las pacientes con presencia de anti-SSA/Ro y/o anti-SSB/La y que no han tenido bebés afectados por BAV se recomienda la realización de una ecocardiografía fetal entre las 16-20 semanas de gestación, la cual se repite en la semana 28 si el examen inicial fue normal. A las pacientes que ya han tenido bebés afectados por BAV, se les debe realizar la ecocardiografía fetal en la semana 16 de gestación.

Otras características del síndrome del lupus neonatal incluyen el desarrollo de un brote / lupus cutáneo subagudo transitorio que se exacerba con la exposición a la luz ultravioleta después del nacimiento, manifestaciones hematológicas como citopenias, y enfermedad hepatobiliar. La mayoría de estas manifestaciones se resuelven en los primeros 6-9 meses de vida, una vez se depuran los anticuerpos de la circulación del recién nacido, y no necesitan un tratamiento específico (5,6,7).

La positividad persistente para los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) identifica a las pacientes con riesgo de varios RAE, como la muerte inexplicada de 1 o más fetos de ≥ 10 semanas de gestación, uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de las 34 semanas de gestación debido al desarrollo de preeclampsia-eclampsia, o insuficiencia placentaria; o tres o más abortos espontáneos consecutivos de < 10 semanas de gestación (sin alteraciones cromosómicas o por causas anatómicas u hormonales maternas). Además del desarrollo de fenómenos trombóticos que caracterizan al síndrome antifosfolípido: SAF (venosos o arteriales de sitios usuales o inusuales). La positividad para el anticoagulante lúpico, o la triple positividad para los aPL parecen ser los predictores más importantes que llevan a los RAE en SAF (1,3,4,5).

Presencia de disfunción orgánica

La presencia de disfunción orgánica, como una complicación de una enfermedad reumática, aumenta de manera significativa la morbilidad y mortalidad materna y fetal. Se debe aconsejar a la paciente diferir la gestación hasta que se logre un período de mejora o normalización de la función orgánica. Por ejemplo: la presencia de nefritis lúpica activa, al momento de la concepción, es un fuerte predictor de pobres resultados maternos y fetales.

Sin embargo, el riesgo asociado con la enfermedad renal no es específico para pacientes con enfermedades reumáticas. Las pacientes con enfermedad renal crónica, de varias etiologías, presentan un riesgo aumentado de preeclampsia, parto prematuro, pequeño para la edad gestacional y mortalidad perinatal. Las que tienen la enfermedad avanzada (estadios 4-5) antes del embarazo, tienen además un riesgo aumentado de disminución acelerada en su función renal, con potencial desarrollo de enfermedad terminal y la necesidad de terapia de reemplazo renal (1,5).

Otras contraindicaciones relativas para el embarazo en pacientes con enfermedades inflamatorias reumáticas son la hipertensión pulmonar, la enfermedad pulmonar intersticial grave, la falla cardiaca avanzada, y el antecedente de hipertensión arterial grave a pesar del tratamiento adecuado (1,5).

Se contraíndica la gestación en pacientes con LES que tengan: hipertensión pulmonar (con PSAP / presión sistólica de arteria pulmonar) > 50 mmHg o sintomática, enfermedad pulmonar restrictiva grave, falla cardiaca avanzada, insuficiencia renal avanzada (creatinina sérica > 2.8 mg/dl), nefritis lúpica activa, antecedentes de preeclampsia grave o síndrome HELLP (por sus siglas en inglés: Hemólisis, Enzime, Liver, Low, Platelets), enfermedad cerebro vascular en los 6 meses previos, y recaída grave del LES en los últimos 6 meses (5).

Mantenimiento y seguimiento al control de la enfermedad

El control de la enfermedad se realiza con la prescripción continuada de los medicamentos que son compatibles con la gestación.

Para las pacientes con artritis inflamatoria, la sulfasalazina y la hidroxicloroquina son la terapia ideal para el mantenimiento; y con algunas precauciones se pueden considerar los DMARDs (por sus siglas en inglés, Disease Modifying Antirheumatic Drugs).

En pacientes con LES, la hidroxicloroquina es el pilar del tratamiento, y su interrupción se asocia con un riesgo aumentado de recaídas y de RAE. Otros medicamentos que se consideran adecuados son la azatioprina, la ciclosporina y el tacrolimus.

Los glucocorticoides se usan para el tratamiento de cualquier enfermedad reumática inflamatoria, especialmente cuando hay exacerbaciones. Las dosis usadas deben ser las mínimas necesarias para el control de la enfermedad, con el objetivo de evitar los efectos adversos de estos medicamentos como la hiperglucemia y la pérdida de la densidad mineral ósea (estas pacientes deben recibir suplementación de calcio y vitamina D hasta el final de la lactancia).

Al monitorizar la actividad de la enfermedad durante la gestación se debe tener en cuenta los cambios fisiológicos

que con frecuencia simulan aquellos de la recaída de la enfermedad reumatólogica. Por ejemplo: la proteinuria (hasta 300 mg/día), el aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) hasta 70 mm/h, un aumento de 2-3 veces en las concentraciones del complemento sérico, y la anemia (1).

Considerar que, para identificar las recaídas, la proteína C reactiva (PCR) es un indicador más preciso de inflamación que la VSG; y en pacientes con LES, también ayuda la disminución de las concentraciones del complemento (C3 o C4) de ≥25% (incluso si están en el rango de la normalidad) (1).

Desde el punto de vista clínico es muy frecuente que la gestante tenga además diversos grados de lumbalgia y edema de las manos y los pies.

Otro aspecto clínico fundamental, y que representa todo un reto durante la gestación (ya que el manejo es diferente), es diferenciar entre la nefritis lúpica y el desarrollo de preeclampsia. En ambas condiciones hay proteinuria, edema, alteración de la función renal, hipertensión y trombocitopenia. Son indicadores de nefritis lúpica la disminución de las concentraciones séricas de C3 y C4, un aumento en los títulos de anti DNAds (anti-DNA de doble cadena, por sus siglas en inglés, anti-DNA double stranded), aparición de un sedimento urinario activo, actividad lúpica en piel, artritis y citopenia. La presencia de anticuerpos Anti C1q también se asocian con el compromiso renal. En algunos casos se hace necesario la realización de una biopsia renal para poder distinguir ambas entidades (1,5). La tabla 3 ilustra como diferenciar entre la reactivación del LES y el desarrollo de una preeclampsia grave en una mujer durante la gestación (5).

XXXI *Curso de actualización en*
GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA

¿Cómo diferenciar un LES activo de una preeclampsia grave?		
Factor de riesgo	Preeclampsia	LES activo
Primer embarazo	Incrementa el riesgo	No impacto
Preeclampsia en embarazo anterior	Incrementa el riesgo	No impacto
Embarazo múltiple	Incrementa el riesgo	Impacto desconocido
Antecedente de nefritis lúpica	Incrementa el riesgo	Incrementa el riesgo
Tiempo de gestación	Siempre > 20 semanas/usualmente después de las 30 semanas	Cualquier tiempo del embarazo
Hallazgos de laboratorio		
Sedimento urinario activo	Usualmente negativo	Positivo
Prueba de coombs	Usualmente negativo	Puede ser positivo
Anticuerpos antiplaquetarios	Usualmente negativo	Puede ser positivo
Complemento C3/C4	Usualmente normal	Puede estar bajo
Anti DNAds	Usualmente negativo	Puede ser positivo
Ácido Úrico sérico	> 5.5 mg/dl	No cambia
Calcio Urinario	Bajo	Normal
sFlt-1	Alto	Se desconoce
PIGF	Bajo	Se desconoce
Hallazgos del examen físico		
Enfermedad dermatológica: brote vasculítico, discoide, o cutáneo subagudo, ulceras orales	No está presente	Presente
Artritis	No está presente	Presente
Serositis	No está presente	Presente

Tabla 3. ¿Cómo diferenciar un LES activo de una preeclampsia grave?. Anti DNAds: anticuerpos anti-DNA de doble cadena; sFlt-1: Soluble fms-like tyrosine kinase 1; PIGF: Placental Growth Factor. Tomado de Petri Michelle. *Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus. Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology.* <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.09.002>:1-19

Medicamentos

No existen pruebas predictoras para estratificar el riesgo de una recaída por la enfermedad reumática durante la gestación, y, por lo tanto, no es posible tomar decisiones que permitan intensificar o suspender la terapia medicamentosa. Las decisiones con respecto al tratamiento se fundamentan en el patrón de actividad, en las manifestaciones clínicas, y en las pruebas de laboratorio estándar de actividad de la enfermedad. Los medicamentos que son compatibles con el embarazo se deben continuar adecuando las dosis para garantizar el mantenimiento del control de la patología y reducir el riesgo de RAE (1,7,8).

Glucocorticoides

Se dividen en no fluorados (prednisona, prednisolona, hidrocortisona y metilprednisolona) y fluorados (dexametasona y betametasona).

Los no fluorados son seguros durante el embarazo y la lactancia, ya que son convertidos a formas inactivas por la enzima placentaria 11β hidroxi esteroide deshidrogenasa, y menos del 10% del metabolito activo alcanza la circulación fetal. Sus dosis deben ser tituladas a las mínimas toleradas (en lo posible < 10 mg/día de prednisona) para reducir complicaciones como la diabetes inducida por esteroides, hipertensión, osteoporosis e infecciones.

También han sido inconsistentemente asociados con el parto prematuro, la rotura prematura de las membranas ovulares, el feto pequeño para la edad gestacional, y defectos orofaciales (con dosis de prednisona > 20 mg/día).

Los esteroides fluorados no son metabolizados en la placenta y la cruzan, por lo que su uso se limita a la maduración fetal (6,7,8).

DMARDs sintéticos (por sus siglas en inglés, Disease Modifying Antirheumatic Drugs).

En este grupo se encuentran el metotrexato, la leflunomida, el micofenolato mofetil, y la ciclofosfamida.

Metotrexato: es un antimetabolito que inhibe la dihidrofolato reductasa. Su uso durante el primer trimestre de la gestación se ha relacionado con el desarrollo de defectos del tubo neural. La exposición de la gestante a este medicamento se

asocia con una incidencia de defectos al nacimiento entre 6-10%, y de pérdida del embarazo del 40%. La secuencia de teratogenicidad descrita con su uso se denomina síndrome de aminopterina (manifestado clásicamente con restricción del crecimiento, defectos faciales, del cráneo, de las extremidades, y del tubo neural). Esta descrita una exposición no intencional al metotrexato durante la gestación de un 32%. Se recomienda suspenderlo 3 meses antes de la concepción (1, 6,7).

Leflunomida: es un inhibidor de la síntesis de pirimidina que se debe evitar durante la gestación ya que los estudios en animales demuestran teratogenicidad y tiene una vida media larga. El medicamento puede ser secuestrado en la circulación biliar hasta por 2 años, por lo que se recomienda dar colestiramina para eliminarla del plasma materno antes de la concepción. Despues de suspender la medicación, se inicia colestiramina en dosis de 8 gr tres veces al día durante 11 días (pueden no ser consecutivos). Si los niveles plasmáticos permanecen > 0.2 mg/l, se puede considerar dar un ciclo adicional de colestiramina (7,8).

El micofenolato mofetil: es un antimetabolito con un patrón de teratogenicidad bien establecido, que incluye defectos orales, malformaciones de las orejas, y anomalías cardiopulmonares; también se asocia con aborto espontáneo. Se debe suspender 6 semanas antes de la concepción (7,8).

La ciclofosfamida: es un medicamento alquilante citotóxico, teratogénico reconocido. Los fetos expuestos al medicamento durante el primer trimestre desarrollan anomalías esqueléticas, oculares, y paladar hendido. Se debe suspender al menos 3 meses antes de la concepción. También incrementa el riesgo de infertilidad, particularmente entre mujeres que reciben dosis acumulativas más altas; produce además, falla ovárica que se incrementa con la edad, al punto que en las pacientes mayores de 40 años es casi universal su presentación. La administración concomitantemente con acetato de leuprolide de depósito, protege del desarrollo de una falla ovárica prematura en mujeres jóvenes con LES (7,8).

Con respecto al apremilast, tofacitinib y baricitinib se deben evitar durante el embarazo y el tiempo preciso recomendado para suspenderlos es de 1 mes antes de la concepción (dados que tienen una vida media corta de 3-12 horas) (1).

Los DMARDs convencionales como la hidroxicloroquina,

XXXI Curso de actualización en **GINECOLOGÍA** **Y OBSTETRICIA**



sulfasalazina, azatioprina, y los inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) pueden continuarse durante el embarazo.

Hidroxicloroquina: es un medicamento antimalárico con propiedades antiinflamatorias, se considera compatible con la gestación. Cruza la placenta, y su uso especialmente en pacientes con LES ha demostrado mejorar el pronóstico durante el embarazo. No se ha relacionado con alteraciones congénitas cuando la paciente lo toma durante el primer trimestre. Además, las portadoras de los anticuerpos anti-SSA/Ro que toman hidroxicloroquina presentan una tasa más baja de BAV; y en pacientes que ya han tenido un hijo afectado por este bloqueo, su uso reduce la tasa de recurrencia en los futuros embarazos (1,8,9).

También se recomienda el uso de la hidroxicloroquina en pacientes con diagnóstico de SAF obstétrico o trombótico para disminuir el riesgo de trombosis (6).

Los niveles séricos terapéuticos sugeridos se encuentran entre 500-1.000 ng/l, los cuales se logran dosificando el medicamento entre 200-400 mg/día (5 mg/kg/día) (9).

El desarrollo de retinopatía por el uso del medicamento es más común en pacientes que tienen niveles séricos más altos, y usualmente ocurre con tratamientos mayores de 5 años (9). Sulfasalazina: es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa. La mayoría de los datos sobre la seguridad de este medicamento durante el embarazo, han sido extrapolados de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Azatioprina: es un antimetabolito inmunosupresor que es metabolizado en un 80% a 6-mercaptopurina (6-MP). Se absorbe aproximadamente el 47% de la dosis oral. No ha sido asociado con alteraciones fetales o aborto espontáneo.

El hígado fetal no tiene la enzima inosinato pirofosforilasa la cual convierte a la azatioprina en sus metabolitos activos, y de manera teórica está protegido del medicamento que cruza la placenta. Las dosis recomendadas oscilan entre 1.5-2 mg/kg/día (7,8).

Tacrolimus: es un inhibidor calcineurínico ampliamente usado en pacientes gestantes que tienen trasplante de órganos sólidos. No se ha asociado con defectos fetales, pero sí con hiperglucemia e insuficiencia renal en los recién nacidos

expuestos (7,8).

DMARDs biológicos

Son proteínas recombinantes, usualmente anticuerpos IgG1 monoclonales o proteínas de fusión que contienen la porción Fc de la IgG1 unida a proteínas bloqueadoras de receptores. Estos medicamentos comparten una estructura similar con la IgG materna, y son proteínas grandes (\approx 150 kDa) incapaces de cruzar la barrera placentaria. A este grupo de medicamentos pertenecen el etanercept (proteína de fusión del receptor 2 soluble del factor de necrosis tumoral (FNT) y de la región Fc de la IgG1a), abatacept, anakinra (antagonista recombinante humano del receptor de interleucina 1). Las guías actuales recomiendan que los pacientes tratados con inhibidores del FNT deben continuarlos hasta el segundo o tercer trimestre del embarazo (dependiendo de la biodisponibilidad, vida media, y paso transplacentario de cada fármaco) (1,2,3,4). La **tabla 4**. Ilustra el uso de los inhibidores del FNT durante la gestación.

Uso de inhibidores del FNT durante el embarazo		
Inhibidor del FNT	Vida media	Tiempo recomendado para descontinuarlo durante el embarazo*
Infliximab	8-9.5 días	16-20 semanas
Etanercept	70 horas	24-32 semanas
Adalimumab	10-20 días	20-24 semanas
Certolizumab**	14 días	Seguro durante el embarazo
Golimumab	7-20 días	Possiblemente seguro durante el primer trimestre

* La suspensión del medicamento en el tiempo adecuado durante la gestación, garantiza que no haya circulación de este en la sangre materna al tiempo del nacimiento, lo cual disminuye el riesgo de infección del neonato cuando le apliquen vacunas de gérmenes vivos atenuados en el período neonatal. Si al suspender el medicamento hay riesgo de empeoramiento de la enfermedad reumatólogica, se recomienda continuar los inhibidores del FNT durante todo el embarazo, y la vacunación con rotavirus y la tuberculosis para el lactante expuesto, debe diferirse hasta los 6 meses de edad.

**Certolizumab Pegol: pasa mínimamente a través de la placenta y a la leche materna. Está aprobado para su uso durante la gestación y la lactancia por la FDA (por sus siglas en inglés, Food and Drug Administration) y por la Agencia Europea de Medicamentos.

Tabla 4. Uso de inhibidores del FNT durante el embarazo. Tomado de: <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0240-8>

Las guías británica y europea recomiendan que otros biológicos DMARDs como el rituximab, belimumab, anakinra y tocilizumab, se suspendan cuando la gestación está avanzada, debido a que no hay datos sobre su seguridad. Sin embargo, cuando los beneficios superan los riesgos se pueden continuar el anakinra y el tocilizumab (si no hay otras opciones para el tratamiento) (2,4)

Analgésicos

El uso de AINES (antiinflamatorios no esteroideos) convencionales durante la gestación se considera seguro; pero se debe tener en cuenta que durante el primer trimestre se han asociado con un bajo riesgo de aborto (uso con precaución), y durante el tercer trimestre se recomienda no

usarlos debido a que pueden inducir el cierre prematuro del ductus arterioso (que lleva al feto a disfunción cardiaca derecha progresiva, falla cardiaca congestiva y finalmente la muerte). Los AINES COX2 selectivos (antiinflamatorios no esteroideos selectivos de la ciclo oxigenasa 2) no se recomiendan debido a la insuficiente información sobre su seguridad, y por el riesgo teórico de que alteren la fertilización, la implantación y el mantenimiento de la gestación (1,8).

La codeína se puede usar para el manejo del dolor agudo durante el periodo peri concepcional y durante el embarazo. La guía británica expresa que no hay evidencia consistente para recomendar la reducción de la dosis antes del parto; pero existe el riesgo que, durante la lactancia produzca depresión del sistema nervioso central del recién nacido debido a su

XXXI *Curso de actualización en*
GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA

metabolismo impredecible a morfina (se debe informar al neonatólogo sobre su uso) (1).

La amitriptilina, la gabapentina y la pregabalina se usan de manera común para el manejo del dolor crónico. La

amitriptilina es segura para su uso durante el embarazo, pero la gabapentina y la pregabalina no se recomiendan (1,8). La tabla 5 ilustra el uso de los medicamentos antirreumáticos durante la concepción y el embarazo.

Medicamentos antirreumáticos recomendados por las guías británica y europea de reumatología. Usos durante la concepción y el embarazo

Clase de medicamento	Compatible con el embarazo	Alguna evidencia de ausencia de daño	Contraindicado
Analgésicos	AINES convencionales hasta la semana 32 de gestación, amitriptilina, opiáceos	NA	Inhibidores COX2, gabapentina, pregabalina
Antitrombóticos	Bajas dosis de ASA, heparina	NA	Warfarina, apixaban, rivaroxabán, dabigatran, fondaparinux
Glucocorticoides	Glucocorticoides	NA	NA
DMARDs convencionales	Hidroxicloroquina, sulfasalazina, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina	Leflunomida	Metotrexato, ciclofosfamida, micofenolato mofetil
DMARDs biológicos	Certolizumab, infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab	Anakinra, canakinumab, tocilizumab, abatacept	Rituximab, belimumab, ustekinumab, rilonacept
DMARDs sintéticos	NA	NA	Apremilast, tofacitinib, baricitinib

AINES: antiinflamatorios no esteroideos, COX2: ciclo oxigenasa 2, ASA: Ácido acetil salicílico, NA: no aplicable, DMARDs: Disease Modifying Antirheumatic Drugs

Tabla 5. Medicamentos antirreumáticos recomendados por las guías británica y europea de reumatología. Usos durante la concepción y el embarazo. Tomado de *Nature Reviews Rheumatology* 2.019; Vol 15:391-402. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0240-8>.

Medicamentos para el manejo de las comorbilidades

Si la paciente tiene hipertensión preexistente, se deben cambiar los medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los inhibidores de los receptores de angiotensina II, y la hidroclorotiazida (medicamentos asociados con el desarrollo de alteraciones congénitas), por medicamentos alternativos seguros como el labetalol, el nifedipino o la alfametildopa. A las pacientes con alto riesgo para el desarrollo de preeclampsia (pacientes con LES que tengan nefritis lúpica o que son positivas para los aPL) se les debe indicar el inicio de ASA 150 mg en la noche hasta la semana 36 de gestación (1).

La warfarina está contraindicada durante la gestación, debido a que se ha asociado con el desarrollo del síndrome warfarínico fetal (epifisisis punctata, atresia de coanas) si se continúa su uso después de la sexta semana de gestación. Las pacientes deben ser cambiadas a heparinas de bajo peso molecular una vez se confirme la gestación (1,6).

Manejo de las recurrencias y las disfunciones orgánicas

El manejo estándar de las recaídas durante la gestación se realiza con glucocorticoides sistémicos con la adición de otros DMARDs dependiendo de la enfermedad reumática y el tipo de manifestación (1). La **tabla 6.** ilustra la estrategia de manejo de las enfermedades reumatólogicas durante el embarazo.

	LES y otras ERA	AR y otras artritis inflamatorias	SAF
Medicamentos basales	Aspirina Hidroxicloroquina Vitamina D +/- Dosis bajas de glucocorticoides	Hidroxicloroquina +/- Sulfasalazina +/- Inhibidores FNT Vitamina D	Aspirina HBPM Vitamina D
Modificaciones para recaídas moderadas de la enfermedad	+/- Azatioprina +/- Ciclosporina +/- Tacrolimus +/- Dosis moderadas de glucocorticoides	+/- Dosis bajas de glucocorticoides +/- otros biológicos DMARDs	SAF Obstétrico recurrente +/- Hidroxicloroquina
Modificaciones para recaídas graves de la enfermedad	+/- Dosis altas de glucocorticoides +/- Ciclofosfamida +/- Plasmaféresis +/- IGIV	+/- Dosis altas de glucocorticoides +/- Ciclosporina +/- Tacrolimus	SAF catastrófico o trombosis recurrente +/- Rituximab +/- IGIV +/- Plasmaféresis

Tabla 6. Estrategias para el manejo de las enfermedades inflamatorias reumáticas durante la gestación.

+/-: y/o, LES: lupus eritematoso sistémico, ERA: enfermedad reumática autoinmune, AR: artritis reumatoidea, SAF: síndrome antifosfolípido, FNT: factor de necrosis tumoral, HBPM: heparina de bajo peso molecular, DMARDs: por sus siglas en inglés, Disease Modifying Antirheumatic Drugs, IGIV: inmunoglobulinas intravenosas. Modificado por el autor: <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0240-8>.

XXXI Curso de actualización en **GINECOLOGÍA** **Y OBSTETRICIA**



El objetivo del tratamiento es mantener el control de la enfermedad y reducir el riesgo de RAE. Se deben continuar los medicamentos que son compatibles con el embarazo, modificando las dosis durante las recaídas según cada caso. El tratamiento apropiado depende del tipo de enfermedad y de sus manifestaciones clínicas y paraclínicas.

Para el control de la enfermedad se recomienda adicionar en las artritis inflamatorias, sulfasalazina e hidroxichloroquina; para las enfermedades del tejido conectivo o vasculitis, azatioprina; y en nefritis lúpica o citopenias, tacrolimus (1,3,4).

En el caso de un compromiso grave, se recomienda el uso de inmunoglobulina intravenosa y plasmaférésis (1).

Manejo en el posparto

Este periodo se caracteriza por riesgo de recaídas y trombosis, las cuales varían en gravedad y tiempo, desde varios días del posparto hasta 3-6 meses.

No existe evidencia que el aumento de la dosis de glucocorticoides las prevenga, pero lo que sí parece relacionarse con el empeoramiento de la enfermedad es la descontinuación del tratamiento por temor a que dañe al bebé durante la lactancia.

La **tabla 7.** Ilustra la aproximación general para la tromboprofilaxis en el puerperio en pacientes con enfermedades reumatólogicas.

Aproximación general trombo profilaxis en el puerperio			
SAF concomitante	aPL positivos	Otros factores de riesgo para trombosis	Tromboprofilaxis
No	No	No	Medidas generales (movilización y medias de compresión primera y segunda semanas)
No	Sí	No	HBPM por 7-10 días + medidas generales
No	No	Sí	HBPM por 7-10 días + medidas generales
No	Sí	Sí	HBPM durante 6 semanas + medidas generales
Sí			SAF con antecedente trombótico: reiniciar AVK tras el parto. SAF obstétrico: HBPM durante 6 semanas + medidas generales; posteriormente AAS

Tabla 7. Aproximación general trombo profilaxis en el puerperio

AAS: Ácido acetil salicílico; aPL: anticuerpos antifosfolípidos; AVK: antagonistas de la vitamina K; HBPM: heparina de bajo peso molecular; SAF: síndrome antifosfolípido. Tomado de *Emperiale V, Hajkhan A, Movasat et al. Protocolo de tratamiento: embarazo y lupus eritematoso sistémico. Medicine 2.021; 13 (31): 1783-88*

Medicamentos y lactancia

Como principio general, los medicamentos que se usan durante la gestación y que son considerados seguros, también se pueden usar durante la lactancia. Las concentraciones de los medicamentos encontrados en la leche materna son $\leq 1\%$ de las concentraciones en el plasma materno (7).

Si la paciente toma prednisona en dosis menor a 20 mg al día puede lactar sin temor, y si toma una dosis diaria mayor a 20 mg se le debe recomendar descartar la leche durante las 4 horas siguientes a la toma del medicamento (1,5).

El certolizumab es el único inhibidor del FNT aprobado para su uso durante la lactancia, ya que tiene una transferencia mínima a la leche materna. La hidroxicloroquina y la sulfasalazina pasan a la leche, pero no existe evidencia que produzcan daños al RN (1,7).

Se consideran medicamentos seguros durante la lactancia: hidroxicloroquina, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, inmunoglobulina intravenosa.

Los IECAs deben evitarse en pacientes que lactan bebés prematuros menores de 32 semanas de gestación (1,7).

Se recomienda que todas las mujeres lactantes ingieran 5 mg al día de ácido fólico para prevenir la deficiencia en el bebé.

Las pacientes tratadas con heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante la gestación deben continuarla por 6 semanas durante el puerperio, y si tomaban warfarina antes del embarazo, la pueden reiniciar durante la lactancia. No se conoce la seguridad durante este período de medicamentos como apixaban, rivaroxabán, dabigatran y fondaparinux y por tanto no se recomiendan (1,7).

Anticoncepción

Este aspecto del manejo se debe discutir de manera temprana con la paciente luego del parto, para evitar un embarazo futuro no planeado. Dentro de las opciones adecuadas se encuentran el dispositivo intrauterino (la T de cobre, o el endoceptivo liberador de levonorgestrel), con un riesgo bajo de infección (1).

Conclusiones

Los médicos que atienden en su ejercicio profesional a pacientes gestantes tienen que enfrentarse cada día con mayor frecuencia a la difícil tarea de realizar el control prenatal de una paciente con una enfermedad reumatológica. La morbilidad y la mortalidad tanto materna como fetal de estas pacientes siguen en aumento significativo a pesar de las mejoras en los resultados.

Se debe implementar una estrategia interdisciplinaria bien coordinada para el manejo del embarazo, el parto y el puerperio de este grupo poblacional. Se requiere una consulta de alto riesgo obstétrico (ARO) con la participación de reumatología y neonatología como mínimo.

Las opciones del tratamiento farmacológico durante el embarazo también son limitadas y el beneficio materno ha debe sopesarse contra el riesgo fetal.

Se consideran puntos de buena práctica clínica: realizar la consejería y la estratificación del riesgo, considerar que la mayoría de los medicamentos utilizados en reumatología son útiles y no perjudiciales para el bebé, descontinuar la medicación segura podría comprometer el buen resultado del embarazo (un claro ejemplo de esta situación es suspender la hidroxicloroquina).

Como regla general, se debe evitar la gestación mientras la paciente está tomando medicamentos teratogénicos, si el diagnóstico de la enfermedad reumatológica es reciente (usualmente ≤ 6 meses), si hay afectación de órganos importantes, y actividad de la enfermedad o recaídas de la misma durante la concepción o en los últimos 6-12 meses antes del embarazo.

Bibliografía

1. Giles Ian, Yee Chee Seng et al. Stratifying management of rheumatic disease for pregnancy and breastfeeding. *Nature Reviews Rheumatology* 2019; (15):391-402. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0240-8>.
2. Flint, J. et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding - part I: standard and biologic disease modifying antirheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology* 2016; (55): 1693 - 97.

XXXI Curso de actualización en **GINECOLOGÍA** **Y OBSTETRICIA**



3. Flint, J. et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding - part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology* 2016; (55): 1698 - 1702.

4. Gotestam Skorpen, C. et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; (75): 795 – 810.

5. Petri Michelle. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus, Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2.020; Vol 64: 24-30. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.09.002>.

6. Emperiale V, Hajkhan A. Movasat et al. Protocolo de tratamiento: embarazo y lupus eritematoso sistémico. *Medicine* 2021; 13 (31): 1783-88

7. Sammaritano Lisa R, Bermas Bonnie L. Management of pregnancy and Lactation. Best Practice and Research Clinical Rheumatology 2.018; Vol 32 (6): 750-66. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.03.007>.

8. Talabi Mehret Birru, Clowse Megan E.B. Antirheumatic medications in pregnancy and breastfeeding. *Current Opinion Rheumatology*. 2020; 32 (3): 238-46. www.co-rheumatology.com.

9. Chakrabarti Katherine, McCune W. Joseph. Advances in the clinical use of hidroxicloroquina levels. *Current Opinion Rheumatology* 2022; 34:151-57. www.co-rheumatology.com.