

El embarazo en la mujer con enfermedad reumática

Paloma Vela Casasempere

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes (ER) aparecen con frecuencia en mujeres en edad fértil (Perricone et al., 2012). Aunque en determinadas ocasiones el embarazo puede complicarse con consecuencias graves, actualmente padecer una enfermedad reumática crónica no ha de suponer un obstáculo insalvable a la hora de planificar el embarazo. Es, no obstante, esencial conocer los principales factores de riesgo y la adecuada forma de prevenir el desarrollo de complicaciones o, en la situación menos favorable, tratarlas.

El presente capítulo resume las principales situaciones clínicas donde el embarazo puede suponer un riesgo y la forma más adecuada de enfocarlas.

INFLUENCIA DEL EMBARAZO EN LA ENFERMEDAD

El embarazo propiamente dicho conlleva cambios fisiológicos. El aumento del volumen plasmático conduce a una disminución del hematocrito y de la concentración de hemoglobina, así como a un descenso de la albúmina sérica. La velocidad de sedimentación globular se incrementa de forma especial en el tercer trimestre, por lo que es recomendable utilizar índices de monitorización de la actividad inflamatoria que no incluyan este pará-

metro. La creatinina y el nitrógeno ureico sérico disminuyen, mientras que el aclaramiento de creatinina aumenta un 30%. La fosfatasa alcalina se eleva casi al doble y los niveles de colesterol se encuentran también aumentados.

La entidad con mayores riesgos potenciales durante el embarazo es el lupus eritematoso sistémico (LES): si bien en los últimos años ha mejorado de forma notable el desenlace del embarazo en las mujeres que lo padecen, el riesgo de complicaciones es de tres a siete veces superior al de un embarazo normal: hay un aumento en la tasa de brotes de actividad lúpica en embarazo y postparto (10-75% según las series), el riesgo de preeclampsia, crecimiento intrauterino retardado (CIR) y prematuridad es de dos a tres veces superior y, globalmente, sufren el doble de pérdidas fetales y 20 veces más mortalidad materna (Ostensen et al., 2013).

Aunque tradicionalmente se ha considerado que la artritis reumatoide (AR) permanece inactiva durante el embarazo, esto no ocurre en un importante número de ocasiones: un 50% de pacientes con actividad moderada-grave durante el primer trimestre no mejora y casi un 50% mantiene actividad entre moderada y alta durante el tercer trimestre (de Man et al., 2008). En la espondilitis anquilosante se ha observado mejoría en un tercio de las pacientes, mientras que otro tercio permanece estable y el resto empeora (Ostensen, 1992).

EFECTO DE LA ENFERMEDAD SOBRE EL EMBARAZO

Los brotes de actividad en las mujeres con LES son frecuentes, la mayoría de carácter leve. Su aparición se relaciona con el grado de actividad de la enfermedad durante los 6-12 meses previos a la gestación, motivo por el cual es recomendable asegurar la estabilidad de la enfermedad un tiempo suficiente previo al embarazo. Suelen manifestarse por síntomas constitucionales, enfermedad renal, afectación cutánea o articular.

Los cambios propios del embarazo pueden en ocasiones ser confundidos con manifestaciones del lupus y malinterpretarse como un brote de actividad de la enfermedad: un embarazo no complicado puede cursar con eritema palmar o facial, descenso leve en la cifra de plaquetas, presencia de anemia moderada o descenso de la fracción C4 del complemento con normalidad del C3. A partir del segundo trimestre, el aumento del filtrado glomerular puede producir incrementos en la proteinuria, sin significar que exista enfermedad renal activa (Imagen 1). Algunas herramientas específicas, como la escala LAI-P (*Lupus Activity Index In Pregnancy*) o la escala M-PGA (*Modified-Physician Global Assessment*), pueden ser de ayuda (Ruiz-Iratorza et al., 2004).



Los cambios del embarazo pueden confundirse con manifestaciones del lupus

Incluso de mayor dificultad, pero de gran importancia, será diferenciar un brote de actividad lúpica del desarrollo de preeclampsia. Ciertos datos clínicos y analíticos son de utilidad. La preeclampsia se acompaña con frecuencia de hiperuricemia y de descenso de la calciuria. Un brote de actividad lúpica suele cursar con hipocomplementemia, elevación del título de anticuerpos antiDNA y otras manifestaciones de actividad lúpica como artritis, fiebre o rash.

La presencia de un sedimento urinario activo (hematuria, leucocituria, cilindros celulares) acompañado de proteinuria apoya el diagnóstico de nefritis lúpica; en la preeclampsia solo existirá proteinuria. Por el contrario, se puede encontrar tanto en la preeclampsia como en el brote de actividad lúpica la presencia de trombocitopenia, hemólisis o aumento de transaminasas.

La presencia de anticuerpos antifosfolípido (AAF), de forma aislada o formando parte de otra entidad, constituye un importante factor de riesgo de complicaciones relacionadas con el embarazo: se asocia a pérdidas fetales recurrentes, CIR, muerte fetal intraútero, desarrollo de preeclampsia y eclampsia, y trombosis materna.

Asociados al LES, o formando parte de otras ER, fundamentalmente el síndrome de Sjögren primario, pueden encontrarse anticuerpos anti-Ro/SSA. Su paso a través de la placenta al feto en desarrollo puede dar lugar a la aparición de lupus neonatal, cuya complicación más grave es el bloqueo cardíaco congénito fetal (BCCF), asociado a cardiomiopatía en el 10% de los casos (Scott, 1983). Otros anticuerpos (anti-La/SSB, anti-RNP) se han descrito asociados al desarrollo de lupus neonatal, pero con menor frecuencia. La prevalencia de BCCF en hijos de mujeres anti-Ro/SSA-positivas es del 1-2%, la de rash asociado a lupus neonatal del 10-20% y las anomalías analíticas asintomáticas alcanzan el 27% de los casos. Tanto el antecedente de BCCF como el de rash lúpico incrementan notablemente el riesgo de BCCF en los próximos embarazos (17-18%).

La persistencia de actividad inflamatoria en la artritis reumatoide se asocia a peores desenlaces del embarazo (Clowse, 2010): se observa un incremento en el número de nacimientos prematuros, recién nacidos de bajo peso y cesáreas, así como un rápido incremento de peso en el periodo postnatal en los hijos, lo cual se asocia a un perfil cardiovascular y metabólico desfavorable en la edad adulta.

El balance entre los efectos secundarios de los fármacos y el adecuado control de la enfermedad tienen que ser individualizados en cada caso (Vela, 2015).

PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES

La evaluación preconcepcional es el paso más importante a la hora de prevenir complicaciones durante la gestación. Los principales factores de riesgo se detallan en el Cuadro 1. Si bien es una situación poco frecuente, cuando el riesgo para la madre es muy elevado, el embarazo estará contraindicado, al menos hasta mejorar la situación (Martínez López et al., 2017).

La medicación con riesgo de teratogenicidad ha de ser suspendida (Cuadro 2) o sustituida por medicación segura. Para el visto bueno será necesario que la enfermedad lleve estable entre seis y doce

meses con la nueva medicación instaurada (Vela, 2014).

Cuadro 1. Factores de riesgo de complicaciones durante el embarazo en la mujer con enfermedades reumáticas

Factores de riesgo moderado (*)

- Enfermedad activa en los 6-12 meses previos al embarazo
- Antecedente de nefropatía lúpica
- Hipertensión arterial
- Antecedente de trombosis
- Presencia de anticuerpos antifosfolípido
- Tratamiento con dosis altas de esteroides
- Antecedente de morbilidad obstétrica
- Enfermedad cardíaca
- Hipertensión pulmonar
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Tratamiento inmunosupresor
- Presencia de anticuerpos anti Ro/La
- Gestación múltiple

Factores de muy alto riesgo (**)

- Hipertensión pulmonar arterial severa (presión media > 50 mmHg)
- Restricción pulmonar severa (CVF < 1 litro)
- Insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia renal (creatinina > 2,8 mg/dL)
- Enfermedad renal activa
- Historia de preeclampsia severa o de síndrome HELLP
- Ictus en los seis meses previos
- Brote de actividad lúpica en los seis meses previos

(*) Exigen vigilancia estrecha, pero no contraindican el embarazo

(**) Contraindican el embarazo, al menos hasta su resolución o mejoría

CVF: capacidad vital forzada

Cuadro 2. Toxicidad durante el embarazo de los principales fármacos usados en enfermedades reumáticas

FÁRMACO	FDA (1)	TOXICIDAD	
		Materna	Fetal
Paracetamol	B	Ninguna	Ninguna
Glucocorticoides no fluorados: prednisona, prednisolona	B	RPM, HTA, diabetes gestacional	PEG, hipoplasia adrenal, riesgo aumentado de paladar hendido
Sulfasalazina	B	Ninguna	Ninguna
Anakinra	B	Ninguna	Datos insuficientes
AntiTNF	B	Ninguna	Ninguna
Aspirina y AINE	B	Reduce la fertilidad durante ciclo de concepción	Cierre prematuro de ductus arteriosus usados tras semana 30
Inhibidores selectivos de COX2	C		Posible aumento del riesgo de malformaciones

Cuadro 2. Toxicidad durante el embarazo de los principales fármacos usados en enfermedades reumáticas (continuación)

FÁRMACO	FDA (1)	TOXICIDAD	
		Materna	Fetal
Hidroxicloroquina	C	Ninguna	Ninguna
Ciclosporina A	C	Ninguna	PEG, prematuridad, RCI, hiperpotasemia transitoria en neonato.
Rituximab	C	Ninguna	Reportes de anomalías hematológicas e infecciones
Abatacept	C	Ninguna	Datos insuficientes
Tocilizumab	C	Ninguna	Datos insuficientes
Tofacitinib	C	Ninguna	Datos insuficientes
Belimumab	C	Ninguna	Datos insuficientes
Azatioprina	D	Ninguna	PEG, prematuridad, RCI
Ciclofosfamida	D	Genotóxica y mutágena	Muerte intrauterina, malformaciones, RCI
Micofenolato de mofetilo	D	Abortos espontáneos (especialmente en primer trimestre)	Malformaciones
Metotrexato	X	Ninguna	Abortogénico, anomalías craneofaciales, retraso mental
Leflunomida	X	Ninguna	Anomalías craneofaciales

RPM: rotura prematura de membranas
 HTA: hipertensión arterial
 PEG: pequeño para la edad gestacional
 RCI: retraso de crecimiento intrauterino

(1) *US Food and Drug Administration pregnancy category:* <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=201.57>

Embarazo

Tras la confirmación del embarazo, las revisiones se realizarán con periodicidad mensual o, como máximo, trimestral en caso de estabilidad y bajo riesgo. No tienen que suspenderse de forma brusca y no justificada los fármacos que se consideraron necesarios para mantener la estabilidad de la enfermedad: antipalúdicos, azatioprina, corticoides, aspirina, heparina, antihipertensivos. De hecho, la suspensión de los antipalúdicos al inicio del embarazo se ha asociado a un riesgo elevado de brote de actividad lúpica.

El uso de aspirina es recomendable siempre que exista riesgo de preeclampsia, incluso en ausencia de AAF.

En cada visita se registrará el peso, la presión arterial y se confirmará la ausencia de edemas en miembros inferiores. Las mujeres con hipertensión arterial (HTA) actual o previa, historia de nefritis o antecedente de preeclampsia tienen que además realizar controles en domicilio y aportarlos.

La analítica ha de incluir estudio de sedimento urinario y proteinuria, para detectar precozmente tanto una preeclampsia como un brote de actividad lúpica renal. Han de ser medidos además la hemoglobina, plaquetas, función renal y transaminasas. Los niveles de anti-DNA y complemento son de ayuda: una elevación en los títulos de anti-DNA se asocia a enfermedad activa. La sensibilidad de los niveles de complemento es baja, ya que el embarazo los eleva en condiciones normales. Una caída de un 25% respecto al nivel previo, aun en rango de normalidad, debe alertar al clínico respecto a la posibilidad de un brote de actividad.

Las mujeres con antecedente de nefritis lúpica tienen un riesgo incrementado de pérdidas fetales y de exacerbación de la enfermedad renal, especialmente en presencia de HTA, proteinuria o azotemia. El riesgo de preeclampsia es además superior al de la mujer con LES sin nefritis, principalmente en aquellas portadoras de AAF. Monitorizar el flujo de la arteria uterina entre las semanas 20 y 24 permite predecir el desarrollo de preeclampsia y de

retraso de crecimiento intrauterino. En caso de aparición de una preeclampsia, el mejor tratamiento es la finalización del embarazo. Si hay dudas diagnósticas entre preeclampsia o un brote de actividad lúpica, lo sensato será finalizar el embarazo cuando está avanzado y si, tras 48 h no ceden las manifestaciones, instaurar tratamiento agresivo como si de un brote de actividad lúpica se tratara. Si el fin del embarazo está aún lejos, se iniciará tratamiento con dosis elevadas de esteroides y, si es factible, se realizará una biopsia renal para conocer la situación exacta.

El desarrollo de un brote grave de actividad lúpica complica de forma muy importante el embarazo. En caso de actividad severa, se pueden utilizar pulsos de metil-prednisolona (250-500 mg) con seguridad. La administración de inmunoglobulina intravenosa puede ser de enorme ayuda, en especial en caso de enfermedad hematológica o renal. El uso de ciclofosfamida está formalmente contraindicado en el primer trimestre y tiene que ser usado solo de forma excepcional durante el segundo o tercer trimestre en situaciones de grave peligro para la madre.

Los fármacos habitualmente empleados para el control de la HTA en la población general (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina -IECA-, antagonistas de los receptores de la angiotensina II -ARAII-) están contraindicados durante el embarazo, por lo que el manejo de la HTA se tendrá que basar en fármacos más clásicos, como la metildopa, nifedipina y labetalol.

Las mujeres con lupus que han recibido un trasplante renal tienen similares desenlaces al resto de mujeres con trasplante renal sin lupus.

En las mujeres con anticuerpos anti-Ro/SSA ha de monitorizarse el desarrollo cardíaco fetal mediante ecografía cada una o dos semanas a partir de la semana 16 de gestación, para poder detectar precozmente anomalías que requieran tratamiento preventivo. En caso de detectar un BCCF de segundo o tercer grado, tiene que intentarse revertir

o evitar su progresión mediante tratamiento con dexametasona, 4 mg/día. Esto es especialmente útil en caso de cardiomiopatía asociada. El uso durante el embarazo de hidroxicloroquina ha mostrado ser eficaz en la prevención de esta complicación, por lo que es muy sensato administrarlo en mujeres portadoras de anticuerpos antiRo, y en especial si ya tuvieron un hijo con lupus neonatal (Saxena et al., 2014).

Parto y postparto

Las mujeres que reciben corticoides tienen que ser tratadas con dexametasona profiláctica previo al parto o cesárea para evitar desarrollar una crisis adrenal.

Es crucial mantener una correcta pauta antitrombótica en las mujeres con anticuerpos antifosfolípido, mucho más si han tenido eventos trombóticos previos. La heparina de bajo peso molecular se ha de mantener seis semanas tras el desenlace, a dosis antiagregantes o anticoagulantes dependiendo de la situación individual de la paciente.

Lactancia

No existe *a priori* contraindicación para la lactancia, salvo en el caso de estar recibiendo fármacos que atraviesen la barrera y lleguen en cantidad potencialmente peligrosa a la leche. Los antipalúdicos y corticoides a dosis bajas pueden usarse con tranquilidad. Aunque la ficha técnica de azatioprina desaconseja su uso en la lactancia, numerosos trabajos demuestran su inocuidad, y expertos en lactancia materna la consideran libre de riesgos (se aconseja consultar la página web www.e-lactancia.org).

Información adicional

Es muy recomendable dejar por escrito la pauta de actuación para el momento en que se vaya a pro-

ducir el desenlace: con frecuencia es el equipo el encargado de tener que atender a la paciente en el caso de ausencia de sus médicos habituales, tanto reumatólogos como obstetras. El informe tiene que recoger tanto las complicaciones posibles

como las que no son esperables (p. ej.: es deseable indicar la ausencia de anticuerpos antiRo, para que no se tema por un BCCF, o la normalidad de AAF, para que no se sospechen las complicaciones propias de estos).

RESUMEN

- El embarazo puede conllevar riesgos en aquellas que padecen enfermedades reumáticas.
- El éxito en el desenlace dependerá de un adecuado manejo a lo largo de todo el proceso:
 - Una adecuada información a las mujeres que padecen dichas patologías, antes incluso de que manifiesten el deseo gestacional, permitirá elegir el mejor momento para la concepción, evitando los fármacos potencialmente teratogénos y asegurando la estabilidad de la enfermedad.
 - Una correcta monitorización del curso del embarazo de forma coordinada entre equipos multidisciplinares (reumatólogos, obstetras, enfermeras/os, matronas, y con la colaboración de hematólogos o nefrólogos cuando las condiciones de la paciente así lo requieran) permitirá garantizar el bienestar materno y fetal.
 - Finalmente, el seguimiento estrecho de la mujer durante los primeros meses tras el parto permitirá la detección precoz de brotes de actividad de la enfermedad y su correcto manejo.

BIBLIOGRAFÍA

- Clowse ME. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Jun; 24(3):373-85.
- de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep; 59(9):1241-8.
- Martínez López JA, García Vivar ML, Cáliz R, Freire M, Galindo M, Hernández MV, et al. Recomendaciones sobre actuaciones a seguir durante la edad fértil, el embarazo, posparto y lactancia en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes. *Reumatol Clin*. 2017; 13(5):264-81.
- Ostensen M, Clowse M. Pathogenesis of pregnancy complications in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Sep; 25(5):591-6.
- 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.
- Perricone C, de Carolis C, Perricone R. Pregnancy and autoimmunity: A common problem. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012 Feb; 26(1):47-60.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C, Lockshin MD, Johns KR, Sammaritano L, et al. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb; 51(1):78-82.
- Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, Buyon JP, Friedman DM. Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block. *Cardiol Rev*. 2014 Nov-Dec; 22(6):263-7.
- Scott JS, Maddison PJ, Taylor PV, Esscher E, Scott O, Skinner RP. Connective-tissue disease, antibodies to ribonucleoprotein, and congenital heart block. *N Engl J Med*. 1983 Jul; 309(4):209-12.
- Vela P. Embarazo y enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. En: Rúa-Figueroa I, Calvo J, Cuadrado MJ, Freire MM, Martínez-Taboada VM, Muñoz S, et al (eds.). *Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las Enfermedades Reumáticas Autoinmunes Sistémicas*. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 383-6.
- Vela P. Pregnancy in chronic arthritis: only a matter of planning. *EMJ Rheumatol*. 2015; 2(1):66-74.