

Fármacos y embarazo en las enfermedades reumáticas

N. Fernández Llanio, R. Hortal Alonso, C. Chalmeta Verdejo, JJ Alegre Sancho, J. Ivorra Cortés, J. Román Ivorra, E. Beltrán Catalán. Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Hasta hace 15 años el consejo general a las mujeres con enfermedades reumáticas era evitar el embarazo por el aumento de morbi-mortalidad materna y fetal, sin embargo el riesgo puede ser reducido desaconsejando el embarazo cuando la enfermedad está activa, especialmente si es de reciente comienzo, y manteniendo la medicación apropiada para minimizar la posibilidad de brote durante el embarazo. Como norma general, la morbilidad y la mortalidad materna y fetal disminuyen si la madre ha estado en remisión como mínimo durante 6 meses. Es fundamental que el embarazo sea planificado y supervisado estrechamente.

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⁽¹⁾. 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⁽²⁾. 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⁽³⁾.

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 sín-

tomas 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.

El fenómeno de Raynaud generalmente mejora, sobre todo en la segunda mitad del embarazo, por el aumento del gasto cardiaco 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 principal riesgo 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)⁽⁴⁾, independientemente del embarazo. Puede presentarse antes que los cambios cutáneos, si bien es raro⁽⁵⁾. 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^(4, 6). 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.

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⁽³⁾. 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⁽³⁾:

- 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 arteria 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 3 ó 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 creati-

nina 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.
- Suspender D-penicilamina, ciclosporina, citotóxicos y colchicina preferiblemente antes del embarazo.
- 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: Se recomienda la ranitidina. Los inhibidores de la bomba de protones se desaconsejan porque pueden ser teratogénicos. 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⁽³⁾:

- Es preferible 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 y guantes, compresas calientes.
- Sutura y curas posteriores cuidadosas en las incisiones de episiotomía y de cesárea, que generalmente curan con dificultad.

- No hay evidencia de ES neonatal hereditaria.
- 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 en un 75% de los casos. Más del 50% lo hacen durante el primer trimestre, llegando incluso a la remisión, el resto en el segundo o tercer trimestre y menos del 25 % no mejora o empeora. Casi el 90 % de las pacientes con AR empeoran en el postparto, con aparición de un brote de la enfermedad durante los 6 meses siguientes al parto.

El riesgo de desarrollar AR de inicio está disminuido durante el embarazo y aumentado en el postparto⁽⁷⁾. El riesgo es mayor en los 3 primeros meses tras el parto, extendiéndose hasta un año. Los anticonceptivos orales protegen contra el inicio de AR. Las pérdidas fetales pueden aumentar el riesgo de iniciar una AR⁽⁸⁾, aunque el riesgo de pérdidas fetales no está aumentado en pacientes con AR⁽⁹⁾.

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⁽⁹⁾. Por ello, la monitorización obstétrica especial para estos acontecimientos adversos no está indicada.

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, y de los subsiguientes 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⁽¹⁰⁾ 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 de embarazo > 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⁽¹¹⁾ 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 GnRHa 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 GnRHa (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⁽¹²⁾ y en pacientes con fracaso repetido de la FIV-transferencia 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”⁽¹³⁾. 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

La 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 recientemente escalas de actividad específicas del embarazo⁽¹⁴⁾.

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⁽¹⁵⁾.

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)⁽¹⁶⁾. 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 menos 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 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⁽¹⁷⁾.

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

Pueden detectarse falsos aumentos de alfa-fetoproteína. 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⁽¹⁸⁾.

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

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

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

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 el embarazo en su caso concreto. 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, preferiblemente 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/mm³).

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)⁽¹⁹⁾.

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, ya que su retirada puede precipitar un brote. Entre los inmunosupresores, sólo la azatioprina se considera segura

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

Primera visita	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
Mensualmente**	Hemograma (recuento plaquetar), básico de orina, peso y TA Monitorización y Ecografía fetal, desde la semana 18-20
Trimestralmente**	ClCr. Proteinuria de 24 h (si orina anormal). C3/C4. Ac antiDNA
LES con Ac anti-Ro/La	Eco-Doppler cardíaco fetal Semanalmente, entre las semanas 16 y 26 A partir de la semana 26 • Semanal, si riesgo alto de Bloqueo cardíaco congénito † • Cada 2, 3 semanas, si riesgo bajo Analítica y ECG del neonato Posteriormente, controles periódicos

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

en el embarazo y podría mantenerse o introducirse en caso de absoluta necesidad. 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 pasan la barrera placentaria y se reservan para el tratamiento de complicaciones fetales, aunque daremos preferencia a la betametasona por el riesgo de neurotoxicidad asociada a dexametasona.

Pueden utilizarse AINEs en caso de brote articular.

Trombopenias graves (<30.000 plaquetas), maternas o fetales, requieren 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/mm³.

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 TE-FIV, determinar los aPL⁽²⁰⁾. Sin embargo, la evidencia que relaciona los aPL con la infertilidad es, en el mejor de los casos, discutible y varios estudios recientes no han encontrado una asociación clínicamente significativa^(21, 22, 23).

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 TE-FIV y aPL positivos. Si bien, la indicación del tratamiento no debe generalizarse ya que los escasos resultados publicados de ensayos randomizados, no son concluyentes^(24, 25).

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.

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

SITUACION 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.

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⁽²⁶⁾. A pesar de ello, sigue recomendarse el screening sistemático de trombofilia previamente a la IO, éste no resulta coste-efectivo⁽²⁷⁾.

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⁽¹¹⁾.

Manejo de las Pacientes con SAF ante la IO⁽²⁸⁾

- 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⁽²⁹⁾.

Otras complicaciones obstétricas

Además de los abortos, existe una alta incidencia de crecimiento intrauterino retardado (CIR), abruptio placentae y parto prematuro⁽³⁰⁾. 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⁽³¹⁾.

Estaría indicado el tratamiento farmacológico en mujeres con riesgo intermedio (cumplen el criterio 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⁽³²⁾. La dosis óptima de heparina todavía es debatible, se recomienda ajus-

tarla 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⁽³³⁾ 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: 7500-10000 U cada 12 horas en el primer trimestre, y 10000 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 5000 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 5000 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, y comparándola con la heparina sódica se objetiva que ambos tratamientos son igualmente seguros⁽³⁵⁾.

Con la utilización prolongada de heparina se recomienda un suplemento de calcio (1000-2000 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⁽³⁶⁾.

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 trimestres 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^(37, 38). Cuando se utilizan inmunoglobulinas intravenosas, la dosis sugerida es de 0.4 mg/kg/día durante 2 a 5 días, 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^(39, 40, 41) muestran claras diferencias de las pacientes gestantes con espondiloartropatías respecto a las pacientes con AR. Las pacientes con APs⁽⁴²⁾ mejoran o incluso remiten en el 80% de los casos, mientras que en el 80% de los casos de EA^(43, 44) 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 teratógenos.

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 espondiloartritis tenga un embarazo normal⁽⁴⁵⁾, 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.

Medicación a administrar y a evitar

Un aspecto importante que no debe olvidarse es el tema del tratamiento farmacológico, ya que algunos de los fármacos utilizados como inductores de remisión pueden afectar al desarrollo del embrión y del feto por lo que deben suspenderse antes de la concepción (ver capítulo). Durante el tiempo que la paciente deba abandonar el tratamiento farmacológico con AINEs e inductores de remisión, 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, fue mucho menor durante el embarazo, y peor en los 6 meses posteriores al parto⁽⁴⁶⁾

Cuándo remitir al especialista

En el control de una gestante con espondilitis anquilosante deben participar conjuntamente el obstetra y el reumatólogo, preferiblemente dentro de una Unidad de Gestaciones de Alto Riesgo.

Momento de finalización del embarazo y vía del 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. Sí aparece una tasa de cesáreas mayor que en el resto de la población.

Precauciones en el puerperio y tipo de 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.

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 tabla 5).

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⁽⁴⁷⁾. Al inhibir la síntesis de prostaglandinas disminuyen la contractilidad uterina y pueden prolongar la gestación, deteriorar la función renal del feto y provocar oligohidramnios⁽⁴⁸⁾. 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⁽⁴⁹⁾. 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 el neobrufeno, naproxeno, indometacina o diclofenaco. En el caso de la indometacina se recomienda restringir su utilización a dos días como máximo, 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

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

Categoría		Descripción
A	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	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)
C	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
D	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)
X	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

el tercer trimestre. Además puede provocar un síndrome de intoxicación por salicilatos en el feto que cursa con agitación, hipertonía e hiperreflexia. Cuando se utiliza a dosis menores de 150 mg es un fármaco seguro que no produce efectos deletéreos sobre el feto y se clasifica en el grupo C durante el tercer trimestre.

CORTICOIDES

La hidrocortisona, cortisona, prednisolona y metilprednisolona se inactivan en la placenta. Por este 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 meta análisis se relacionó su uso con un riesgo elevado de hendidura palatina⁽⁵⁰⁾. 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⁽⁵¹⁾ 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.

Otros corticoides como la dexametasona y la betametasona no se inactivan en la placenta y sí actúan en el feto por lo que son clasificados en el grupo C⁽⁵¹⁾. De cualquier forma son de elección cuando se intenta tratar al feto intraútero como en el caso de bloqueos cardíacos asociados a anticuerpos anti-Ro.

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

Fármaco	Categoría de la FDA	Utilización en lactancia	Comentarios
AINEs clásicos *	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
Aspirina	D (en dosis plenas) C (dosis inferiores a 150 mg)	Con precaución por el potencial efecto en la agregación plaquetaria del lactante	
Inhibidores selectivos de la COX-2	C (primer trimestre)	No hay datos	Evitar en tercer trimestre
Glucocorticoides	B	Si. Intentar dar la toma 4 horas después de la última dosis si esta es > 20 mg	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
Sales de Oro	C	La academia de pediatras de EEUU lo considera compatible	Se han descrito casos de rash, hepatitis y alteraciones hematológicas
Hidroxicloroquina	C	Sí	La Academia de Pediatras de EEUU lo considera compatible con la lactancia pero no así la ACR
Sulfasalacina	B D (al final del embarazo)	Sí	
Antagonistas del TNF	B (etanercept) C (infliximab)	Escasa información	Debido a los escasos datos sólo deben utilizarse en casos muy seleccionados
Anakinra	B	Escasa información	Escasa información
Rituximab	C	Escasa información	Siempre que sea posible se debe evitar en el embarazo
Ciclosporina A	C	No	Se puede utilizar con precaución por la experiencia en mujeres trasplantadas
Micofenolato mofetil	C	No	Evitar en el embarazo
D-penicilamina	D	Escasa información	
Azatioprina	D	No	Utilizar sólo en casos muy necesarios. Intentar reducir la dosis a partir de la semana 32
Ciclofosfamida	D	No	Evitar en el embarazo, y en especial en el primer trimestre
Metotrexate	X	No	Retirar 4 meses antes de la concepción y utilizar ácido fólico durante esos 4 meses y durante el embarazo
Leflunomida	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

TNF: factor de necrosis tumoral

Hay pocos datos sobre el efecto de los preparados depot como la triamcinolona que se considera del grupo C⁽⁵¹⁾ por lo que debe evitarse.

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^(52, 53, 54).

CICLOFOSFAMIDA, METOTREXATE, LEFLUNOMIDA Y MICOFENOLATO

La FDA ha clasificado a estos fármacos en distintos grupos. A la ciclofosfamida en el grupo D, al metotrexate y leflunomida en el X y 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⁽⁵¹⁾. Debe asegurarse una anticoncepción adecuada durante el tratamiento con estos fármacos. Se aconseja retirar el metotrexate 4-6 meses antes de la concepción, en el caso del micofenolato este periodo puede reducirse a 6 semanas. La leflunomida constituye una situación especial porque su metabolito activo tiene una vida media muy larga debido a que experimenta circulación enterohepática y por ello es necesario eliminarlo mediante la administración de colestiramina 8 g, tres veces al día durante 11 días. Tras discontinuar la colestiramina se realizan dos mediciones de leflunomida 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.

SULFASALACINA

La FDA lo clasifica en el grupo B durante los dos primeros trimestres y en el D durante el tercer trimestre. La sulfasalacina no aumenta la mortalidad o morbilidad del feto durante el embarazo⁽⁵⁵⁾.

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⁽⁵⁶⁾. En caso de enfermedad grave que requiera tratamiento inmunosupresor, la azatioprina puede ser una opción bastante segura, a dosis inferiores a 100 mg/día^(51,57).

CICLOSPORINA A

Se clasifica en la categoría C de la FDA. En la experiencia acumulada en pacientes gestantes con ciclosporina por trasplante renal no se ha evidenciado un aumento de teratogenicidad⁽⁵¹⁾.

TERAPIAS BIOLÓGICAS

Dentro de este grupo incluimos a los antagonistas del factor de necrosis tumoral (etanercept, infliximab, adalimumab), antagonistas del receptor de la interleukina 1 (anakinra) y del receptor CD20 de los linfocitos (Rituximab).

Con estos nuevos fármacos se tiene poca experiencia y especialmente durante el embarazo. La FDA clasifica en el grupo B al etanercept, adalimumab y anakinra. En cambio en el grupo C se incluyen infliximab y rituximab. En general se recomienda evitar estos fármacos, aunque no hay evidencias de aumento de riesgo teratógeno⁽⁵¹⁾.

Fármacos y fertilidad

La ciclofosfamida se asocia a amenorrea e infertilidad sobre todo en mujeres de más de 30 años^(58, 59), guardando relación con la dosis acumulada más que con el tiempo de exposición. Puede afectar la fertilidad en el varón, siendo irreversible en algunos casos.

Micofenolato, azatioprina y ciclosporina no parecen alterar la fertilidad masculina ni producir alteraciones posteriores en el feto.

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.

La salazopirina provoca oligoespermia reversible hasta en el 70% de los casos, por lo que se recomienda retirarla entre 2 y 3 meses antes de intentar el embarazo.

Fármacos y lactancia

Están contraindicados el metotrexate, leflunomida, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A y micofenolato. Existe poca información y por lo tanto debe evitarse la utilización de inhibidores de la COX-2, anakinra, rituximab y de antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF). Los antiinflamatorios pueden utilizarse, en especial aquellos con los que se cuenta con más experiencia como neobrufeno, diclofenaco o naproxeno, sin embargo existe cierto riesgo de ictericia y kernícterus. Los corticoides también se pueden administrar 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. Se pueden utilizar la hidroxicloroquina y la sulfasalacina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steen VD, Merdger 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. Barret JH, Brennan P, Fiddler M, Silman A. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2000;43:1010-1015.
8. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2002;16:707-722.
9. Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997;23:195-212.
10. 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
11. 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.
12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Immunological testing and interventions for reproductive failure. Scientific Advisory Committee Opinion paper 5, 2003.
13. Mok CC, Wong RWS. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 2001; 77: 157-165).
14. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. *Lupus* 2004; 13: 679-682.
15. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 89-94.
16. Branch DW. Pregnancy in patients with rheumatic diseases: obstetric management and monitoring. *Lupus* 2004; 13: 696-698.
17. 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.
18. Lockshin MD, Sammaritano LR. Lupus pregnancy. *Autoimmunity* 2003; 36: 33-40.
19. Motta M, Tincani A, Lojacono A, et al. Neonatal outcome in patients with rheumatic disease. *Lupus* 2004; 13: 718-723.
20. 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.
21. Porter TF. Antiphospholipid Antibodies and Infertility. *Clinical Obstetrics and gynecology*. 2001; 44(1): 29-35.
22. Roussev RG, Kaider BD, Price DE, Coulam CB. Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35:415-20.
23. 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.
24. 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.
25. 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
26. 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.
27. Fabregues F, Tàssies D, Reverter JC, et al. Prevalence of thrombophilia in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome and cost-effectiveness of screening. *Fert*

- Steril 2004;81:989-995.
28. Udoff LC, Branch DW. Management of patients with antiphospholipid antibodies undergoing in vitro fertilization. *J Autoim* 2000;15:209-211
 29. 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
 30. Geis, William MD; Ware Branch, D. MD. Obstetric Implications of Antiphospholipid antibodies: Pregnancy loss and other complications. *Obstet Gynecol*. 2001;44(1):2-10
 31. 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
 32. Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. Management of the Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:1028-39
 33. Branch DW, Munther A, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: Obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstetrics and Gynecology* 2003;101(6):1333-44
 34. 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
 35. 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
 26. 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
 37. 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
 38. Gordon C, Kilby MD. Use of intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1998;7:429-33
 39. 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
 40. 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.
 41. 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.
 42. Ostensen M. Pregnancy in psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1988;17(1):67-70.
 43. Ostensen M, Husby G. Ankylosing spondylitis and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 1989 May;15(2):241-54.
 44. Ostensen M, Romberg O, Husby G. Ankylosing spondylitis and motherhood. *Arthritis Rheum*. 1982 Feb;25(2):140-3.
 45. Husby G, Ostensen M, Grant JT. Ankylosing spondylitis and pregnancy. *Clin Exp Rheumatol*. 1988 Apr-Jun;6(2):165-7.
 46. Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis. The female aspect. *J Rheumatol* 1998; 25(1):120-124.
 47. 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.
 48. Yussolf Dawood M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reproduction. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1255-65.
 49. 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.
 50. Park-Willei L. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids. *Teratology* 2000;62:385-92.
 51. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic Drugs in Pregnancy and Lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 112-21.
 52. Buchanan N. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 486-8.
 53. 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.
 54. Motta M, Tincani A. Antimalarial agents in pregnancy. *Lancet* 2002; 359:524-5.
 55. 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
 56. 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
 57. Gordon C. Pregnancy and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 359-79.
 58. 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.
 59. Huong DL, Amoura Z, Duhaut P, et al. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol* 2002; 29: 2571-2576.