





# TRASTORNOS AUTOINMUNES Y EMBARAZO

García-Ferrera, Waldo, et al.

Trastornos Autoinmunes y Embarazo / Waldo García-Ferrera et al.  
Edición literaria de Luis P. Videla - 1ª ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: elaleph.com, 2023  
408 p.; 21 x 15 cm.

ISBN 978-987-680-000-0

1. Medicina. I. García-Ferrera, Waldo, et al. II. Videla, Luis, ed. Lit.  
III. Título.

CDD 000

Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita de los titulares del copyright, bajo las sanciones establecidas por las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la fotocopia y el tratamiento informático.

© 2023, Waldo García-Ferrera, et al  
© 2023, elaleph.com (de Elaleph.com S.R.L.)  
© 2023, Luis Pedro Videla, ed. literaria  
© 2023, Florencia Saez, diseño de cubierta

contacto@elaleph.com  
<http://www.elaleph.com>

*Para comunicarse con el autor: [garciaferrera63@gmail.com](mailto:garciaferrera63@gmail.com)*

Primera edición

ISBN 978-987-680-000-0

Hecho el depósito que marca la Ley 11.723

Impreso en el mes de Junio de 2023 en  
Docuprint  
Heandel L3, [1619] Garin  
Provincia de Buenos Aires, Argentina.

WALDO GARCÍA-FERRERA  
ALICIA RODRÍGUEZ-PLA - INÉS VELASCO

TRASTORNOS AUTOINMUNES  
Y EMBARAZO

**elaleph.com**



## PATROCINADORES

ESTE LIBRO SE PUBLICA GRACIAS AL PATROCINIO DE



LA COLONIA MEDICAL CENTER  
OFICINA CENTRAL : 167 W 23<sup>RD</sup> ST HIALEAH FL 33010  
TELÉFONO 305 823 3312  
<https://www.lacoloniamedicalcenters.com/>



HOSPITAL MARINA MAZATLÁN  
AVENIDA DR. CARLOS CANSECO #6048 FRACC. LA MARINA  
82103 MAZATLÁN, SINALOA, MÉXICO  
TELÉFONO 9131020  
<https://www.hospitalmarinamazatlan.com>



## ESTRUCTURA DE LA OBRA Y AUTORES

Dr. José Vicente Moreno Muelas

### *Palabras de los autores*

Dr. Waldo García-Ferrera

Dra. Alicia Rodríguez-Pla

Dra. Inés Velasco

### *Capítulo 1*

*Introducción a las Enfermedades Autoinmunes*

Dra. Dálifer Freites Núñez

Dra. Inés Pérez San Cristóbal

Dra. María Paula Álvarez Hernández

Dr. Benjamín Fernandez-Gutierrez

### *Capítulo 2*

*Inmunología y Embarazo*

Dra. Aurea García Segovia

Dra. Silvia Sánchez Ramón

### *Capítulo 3*

*Artritis Reumatoidea y Embarazo*

Dr. Rodrigo García Salinas

Dra. Einer Sánchez Prado

### *Capítulo 4*

*Lupus Eritematoso Sistémico y Embarazo*

Dr. Guillermo Ruiz-Irastorza

*Capítulo 5*

*Síndrome Antifosfolípido Obstétrico*

Dra. Amparo Santamaría

*Capítulo 6*

*Síndrome de Sjögren y Embarazo*

Dra. Carla Gobbi

Dra. Paula Alba

*Capítulo 7*

*Enfermedades Autoinmunes de Tiroides y Embarazo*

Dra. Inés Velasco

*Capítulo 8*

*Hepatitis Autoinmune y Embarazo*

Dr. Inmaculada Castelló Miralles

Dr. Moisés Diago

*Capítulo 9*

*Esclerosis Múltiple y Embarazo*

Dr. Juan Enrique Bender del Busto

Dr. Marcel Mendieta Pedroso

Dr. Amado Diaz de la Fe

Dra. Yaquelyn García Lujardo

*Capítulo 10*

*Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Embarazo*

Dra. Noemi Manceñido Marcos

Dr. Ramón Pajares Villarroya

*Capítulo 11*

*Diabetes Mellitus Tipo I y Embarazo*

Dra. María Gabriela Rovira

*Capítulo 12*

*Enfermedad Celiaca y Embarazo*

Dr. Juan José Chaves Cabezas

Dra. María Viviana Chaves-Cabezas

Dra. Adriana Rojas-Villarraga

Dr. Rafael Santiago Parra-Medina

*Capítulo 13*

*Colangitis Biliar Primaria y Embarazo*

Dr. Waldo García-Ferrera

Dra. Trinidad Serrano Aulló

Dra. Sara Lorente

*Capítulo 14*

*Esclerodermia y Embarazo*

Dr. Juan Sebastián Magri

Dr. Marcos Jonatan Mareco

*Capítulo 15*

*Enfermedad de Behcet y Embarazo*

Dra. Patricia Moya Alvarado

Dr. Héctor Corominas Macias

*Capítulo 16*

*Vasculitis Autoinmunes y Embarazo*

Dra. Alicia Rodríguez-Pla

*Capítulo 17*

*Enfermedad de Addison y Embarazo*

Dra. Rosa María Sánchez Hernández

Dr. Juan Carmelo Betancort Acosta

Dra. Ana María Wägner



## EDITORES

*Dr. Waldo García-Ferrera*

Departamento de Medicina Interna, Hospital Marina Mazatlán. Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Durango, Mazatlán, México

*Dra. Alicia Rodríguez-Pla*

Jefa de la División de Reumatología, Universidad de California, San Francisco (UCSF) Fresno, Estados Unidos

*Dra. Inés Velasco*

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Germans Triás Pujol, Badalona, España

## PRÓLOGO

*Dr. José Vicente Moreno Muelas*

Ex presidente de la Sociedad Española de Reumatología  
Presidente de Honor de la Sociedad Española de Reumatología



## COLABORADORES

- Dra. Dálifer Freites Núñez  
Servicio de Reumatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España
- Dra. Inés Pérez San Cristóbal  
Servicio de Reumatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España
- Dra. María Paula Álvarez Hernández  
Servicio de Reumatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España
- Dr. Benjamín Fernandez-Gutierrez  
Jefe del Servicio de Reumatología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, España
- Dra. Aurea García Segovia  
Directora de Laboratorio en Ovoclinic Madrid. Universidad Complutense de Madrid. España
- Dra Silvia Sánchez Ramón  
Jefa del Departamento de Inmunología, Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid, España
- Dr. Rodrigo García Salinas  
Unidad de Artritis y Espondiloartritis, Hospital Italiano de la Plata. Universidad Nacional de la Plata, Coordinador del Grupo de Estudio de Artritis Reumatoidea de la Sociedad Argentina de Reumatología. Argentina
- Dra. Einer Sánchez Prado  
Unidad de Reumatología, Hospital Italiano La Plata. Universidad Nacional de La Plata, Argentina
- Dr. Guillermo Ruiz-Irastorza  
Sección de Enfermedades Autoinmunes. Servicio de Medicina Interna. Instituto de Investigación BioCruces Bizkaia. Hospital Universitario Cruces. Universidad del País Vasco/EHU. España

- Dra. Amparo Santamaría  
Jefa del Departamento de Hematología. Hospital Universitario Vilanopo-Torre Vieja, Alicante, España
- Dra. Carla Gobbi  
Catedra de Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina
- Dra. Paula Alba  
Servicio de Reumatología, Hospital de Córdoba. Departamento de Medicina Interna, Hospital Materno Neonatal. Coordinadora de Enfermedades Autoinmunes y Embarazo. Córdoba, Argentina
- Dr. Inmaculada Castelló Miralles  
Servicio Digestivo. Hospital General Universitario Valencia, España
- Dr. Moisés Diago  
Departamento Medicina. Universidad de Valencia, España
- Dr. Juan Enrique Bender del Busto  
Departamento de Neurología. Centro Internacional de Restauración Neurológica. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba
- Dr. Marcel Mendieta Pedroso  
Departamento de Neurología. Centro Internacional de Restauración Neurológica. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba
- Dr. Amado Díaz de la Fe  
Departamento de Neurología. Centro Internacional de Restauración Neurológica. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba. Presidente del Capítulo Cubano de Esclerosis Múltiple
- Dra. Yaquelyn García Lujardo  
Departamento de Neurología. Centro Internacional de Restauración Neurológica  
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba
- Dra. Noemi Manceñido Marcos  
Sección Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Sofía. Universidad Europea de Madrid, España

- Dr. Ramón Pajares Villarroja  
Sección Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Sofía.  
Universidad Europea de Madrid, España
- Dra. María Gabriela Rovira  
Servicio de Endocrinología, Hospital Británico, Universidad de  
Buenos Aires, Universidad Católica de Buenos Aires, Argentina
- Dr. Juan José Chaves Cabezas  
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Co-  
lombia
- Dra. María Viviana Chaves-Cabezas  
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Co-  
lombia
- Dra. Adriana Rojas-Villarraga  
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Co-  
lombia
- Dr. Rafael Santiago Parra-Medina  
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Co-  
lombia
- Dra. Trinidad Serrano Aulló  
Jefa de la Sección de Hepatología, Hospital Clínico Universitario  
Lozano Blesa, Zaragoza, España
- Dra. Sara Lorente  
Sección de Hepatología, Hospital Clínico Universitario Lozano  
Blesa, Zaragoza, España
- Dr. Sebastián Juan Magri  
Jefe de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas,  
Hospital Italiano de La Plata. Universidad Nacional de La  
Plata, Argentina. Coordinador del Grupo de Estudio de Vasculitis  
de la Sociedad Argentina de Reumatología
- Dr. Mareco Jonatan Marcos  
Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital  
Italiano, La Plata, Argentina
- Dra. Patricia Moya Alvarado  
Servicio de Reumatología. Hospital de la Santa Creu I Sant Pau,  
Barcelona, España

- Dr. Héctor Corominas Macias  
Jefe del Servicio de Reumatología. Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona, Universidad Autónoma de Barcelona, España
- Dra. Rosa María Sánchez Hernández  
Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, España
- Dr. Juan Carmelo Betancort Acosta  
Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, España
- Dra. Ana María Wägner  
Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Directora del Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, España

## PRÓLOGO

Vivimos tiempos de cambios constantes en todos los ámbitos, la Medicina está en continua evolución y los avances científicos se suceden a velocidad vertiginosa. Lo que no cambia es ese momento, único, aunque se repita millones de veces, en que una mujer que lo desea queda embarazada y se dispone a traer un hijo al mundo. Ese momento persiste inalterado, en su emoción, en su esperanza... y también en su miedo a las complicaciones que puedan cruzarse en este corto y al mismo tiempo larguísimo camino de nueve meses. Mucho más porque esta mujer en concreto sufre una enfermedad autoinmune y su embarazo supone un riesgo que obliga a un control estrecho, desde el periodo preconcepcional hasta meses después del parto. El apoyo, la atención y la confianza que debemos ofrecerle es fundamental, y hemos de estar preparados para ello.

Tienen ustedes en sus manos una obra a la vez práctica y exhaustiva, que recoge los conocimientos actuales y los avances de los que antes hablaba de manera equilibrada en formato, contenido, estilo, integración e innovación. Sus autores son excelentes profesionales de las múltiples especialidades implicadas en el manejo de estas pacientes, que son un ejemplo claro de la necesidad de afrontar la práctica clínica desde la multidisciplinariedad. En definitiva, una obra imprescindible para todos los que tratamos a mujeres en edad fértil afectas de estas patologías.

Tiene, además, voluntad de colaboración y de reconocimiento entre profesionales de ambos lados del océano, y está escrita en la lengua que nos une, la que nos enseñaron nuestras madres después de pasar ellas mismas por este momento, la lengua que forma parte de nuestra identidad. Su excelencia es, por tanto, una muestra de la excelencia de la Medicina en el ámbito hispanohablante.

Enhorabuena a los editores, en especial a la apreciada y brillante Dra. Rodríguez-Pla, a todos los autores y, como lector, muchas gracias a todos ellos por proporcionarnos esta oportunidad de formación.

PROFESOR JOSÉ VICENTE MORENO MUELAS

## PALABRAS DE LOS AUTORES

En los últimos años hemos asistido a un incremento considerable en la incidencia de enfermedades de etiología autoinmune, tanto por una mayor capacitación de los profesionales para su correcta identificación como por una exposición mantenida de nuestro sistema inmune a factores medioambientales y estilos de vida no saludables.

Las enfermedades de base autoinmune representan un amplio y heterogéneo grupo de patologías, que implican a diferentes especialidades médicas: reumatólogos, endocrinólogos, gastroenterólogos, internistas, hematólogos, neurólogos, hepatólogos, inmunólogos clínicos. Sin embargo, en esta obra hemos partido de un hilo conductor que aúna a todos estos especialistas: la mujer embarazada.

El embarazo, en sí mismo, representa un período de intensas modificaciones metabólicas, hormonales, hemodinámicas, que ponen a prueba los mecanismos fisiológicos de adaptación de órganos y sistemas. En la mujer embarazada, coinciden en tiempo y espacio, dos fisiologías diferentes (la materna y la fetal), con circuitos de regulación diferentes y coordinados. De este sofisticado equilibrio depende la viabilidad del crecimiento y desarrollo fetales.

La mujer gestante que padece una enfermedad autoinmune se enfrenta a un desafío aún más complejo, ya que debe combinar la inmunotolerancia hacia el feto y una competencia inmunológica hacia sí misma. Para los profesionales sanitarios, el reto es aún mayor: el correcto abordaje de estas pacientes nos obliga a un enfoque multidisciplinar y de estrecha colaboración entre especialistas de muy diferentes áreas de la Medicina.

Por todo ello, la presente obra “Trastornos Autoinmunes y Embarazo” surge como un manual de consulta, con un enfoque actua-

lizado y plural, dirigido a todos los profesionales de la salud de Iberoamérica implicados en la asistencia sanitaria de embarazadas con enfermedades autoinmunes asociadas: especialistas en Gineco-Obstetricia, Medicina Materno-Fetal, Neonatología y cualquier otro profesional interesado en este tipo de patologías.

Los autores de esta obra hemos querido aunar esfuerzos, aportando de manera individual y colectiva, nuestra experiencia y conocimientos de diferentes especialidades médicas con objeto de ofrecer un material atractivo y novedoso que, esperamos, sea de utilidad para todos vosotros.

LOS AUTORES

# CAPÍTULO I

## INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

*Dr. Dálifer Freitas Núñez*

*Dra. Inés Pérez Sancristobal*

*Dra. María Paula Álvarez Hernández*

*Dr. Benjamín Fernández-Gutiérrez*

### *Introducción*

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por respuestas patológicas a autoantígenos. Estas respuestas pueden clasificarse como autoinmunidad o autorreactividad y son la base de una amplia gama de trastornos clínicos.

La incapacidad para distinguir lo propio de lo que no lo es, a menudo denominado fallo de la tolerancia, es la base de la enfermedad autoinmune. Estos trastornos pueden ser sistémicos/generalizados como es el caso del lupus eritematoso sistémico (LES) o las vasculitis, o específicos de tejidos u órganos como la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) o la esclerosis múltiple (EM).

Las enfermedades autoinmunes afectan a alrededor de un 5% de la población (1,2). Durante muchos años, el dogma central de la inmunología se centró en la delección clonal de células autorreactivas, dejando un repertorio de células T y células B que reconocen antígenos extraños específicos. Sin embargo, actualmente se reconoce que un nivel bajo de autorreactividad es fisiológico y esencial para la función inmunológica normal (3). Los autoantígenos ayudan a formar el repertorio de linfocitos maduros, y la supervivencia de las células T naive y células B en la periferia requiere una exposición

continúa a los autoantígenos (4,5). Dado que no existe una diferencia fundamental entre la estructura de los autoantígenos y la de los antígenos extraños, los linfocitos evolucionan no para distinguir entre autoantígenos o antígenos extraños, como se ha especulado, sino para responder al antígeno solo en ciertos microambientes, generalmente en presencia de citocinas inflamatorias (6). Dado que la autorreactividad es fisiológica, el desafío es comprender cómo se convierte en un proceso patológico y cómo las células T y las células B contribuyen al daño tisular.

En esta revisión, proporcionamos aspectos epidemiológicos de la autoinmunidad, el concepto y bases para la hipótesis de incumplimiento de la tolerancia inmunológica. Consideraremos la susceptibilidad genética a las enfermedades autoinmunes, los desencadenantes ambientales e internos de la autorreactividad, embarazo y riesgo de enfermedad autoinmune posterior y los distintos mecanismos de lesión tisular.

### *Aspectos epidemiológicos de la autoinmunidad*

La prevalencia global de autoinmunidad es aproximadamente del 3-5% en la población general (1,2). A pesar de los enormes avances en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, todavía hay escasez de datos sobre los eventos etiológicos que conducen a la patología clínica.

La incidencia y la prevalencia varían entre las distintas enfermedades autoinmunes. La epidemiología se vuelve más compleja cuando se analiza en el contexto de diferentes edades, géneros, etnias y otras características demográficas. Las enfermedades autoinmunes pueden ocurrir a cualquier edad. En casi todos los pacientes, la prevalencia aumenta en los familiares de primer grado y es mayor en los gemelos monocigóticos, indicando una carga genética que predispone a la enfermedad (7). En general hay una mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes en las mujeres, si bien existen excepciones como la enfermedad de Crohn o la espondilitis anquilosante (**Tabla 1**) (8,9).

**Tabla 1.** Geo Epidemiología de Pacientes con Enfermedades Autoinmunes

Enfermedad	Edad inicio (años)	Sexo (F/M)	Concordancia gemelos mono-cigóticos	Incidencia por 100 000 personas-año		
				Europa	Norte América	Asia y medio oriente
Esclerosis múltiple	20-40	2/1	9-31%	0.8-8.7	2.7-7.5	0.7-3.6
Diabetes tipo I	6-13	1/1	13-48%	>20	10-20	<1
Cirrosis biliar primaria	50-70	10/1	63%	1.4-3.1	2.7 (EEUU)	0.34-0.42
Hepatitis Autoinmune	<40 (T1) 2-14 (T2)	4/10(T1) 10/1 (T2)	Sólo en reportes de casos	1.07-3.0	0.5 (EEUU)	0.08-0.15 (Japón)
Enfermedad de Crohn	15-30, 60-80	1/1.2	4%	3.1-12.7	6.9-20.2	0.24-1.34
Colitis ulcerosa	15-30, 60-80	1/1	6.3-18.8%	4.1-16-5	8.3-19.2	0.36-6.02
Síndrome de Sjögren	40-50	9/1	Sólo en reportes de casos	5.3 (noroeste Grecia)	3-5 (EEUU)	6.57
Lupus Eritematoso Sistémico	30-50	9/1	11-25%	1.0-5.0	1.2-8.7	0.9-3.1
Artritis Reumatoide	44-55	2/1	15-30%	9-36	31-45	8-42

*La incidencia y la prevalencia de enfermedades autoinmunes difieren entre regiones geográficas. Por ejemplo, la EM se distribuye de manera desigual en todo el mundo; su prevalencia varía entre <5 casos por 100 000 personas en las zonas tropicales y Asia a >200 casos por 100 000 personas en las zonas templadas. Para la artritis reumatoide (AR), la prevalencia global se estimó en 0,24% en 2010, que no fue esencialmente diferente de la prevalencia del 0,25% estimada en 1990 (10). Los estudios epidemiológicos analíticos tradicionales han demostrado que la susceptibilidad genética y los factores ambientales son los factores de riesgo clave que conducen a la pérdida de tolerancia.*

## *El concepto de tolerancia inmunológica*

La tolerancia inmunológica se define como la capacidad del sistema inmunológico de reconocer lo propio y de no desencadenar una reacción frente a ello.

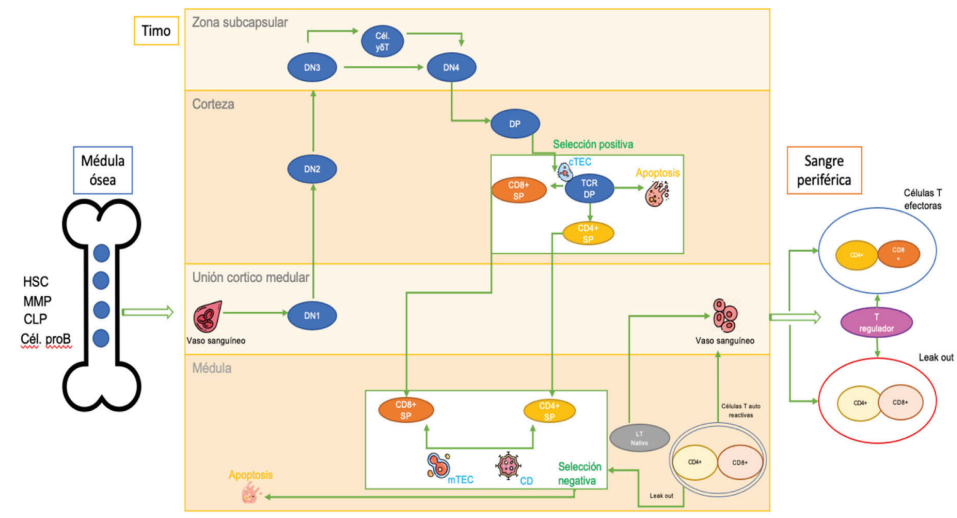
Se deben de tener en cuenta varios conceptos clave para comprender la tolerancia inmunitaria, entre ellos la tolerancia central, la anergia periférica, las células T reguladoras (Tregs) o la homeostasis producida por las citocinas y quimiocinas y sus receptores afines.

La tolerancia central se produce en el timo (linfocitos T) y la médula ósea (linfocitos B) y juega un papel clave en la formación de la homeostasis del sistema inmunológico.

En el timo, los linfocitos T en desarrollo se someten a una selección positiva en la corteza antes de madurar y entrar en la circulación. Es de destacar que los linfocitos T con reactividad potencial contra los auto-péptidos se seleccionan negativamente y se eliminan en la médula tímica. Después de salir del timo, las células T maduras se someten a una selección secundaria (tolerancia periférica) mediante la cual la mayoría de las células T autorreactivas se eliminan o se vuelven anérgicas.

Estos conceptos se ilustran en la **Figura 1 (8)**

**Figura 1**



**Figura 1.** Selección positiva y negativa en el timo. Los progenitores tímicos tempranos derivados de la médula ósea ingresan al timo a través de los vasos sanguíneos de la unión cortico medular. Los timocitos doble negativos (DN; CD4, CD8) más inmaduros se dividen en células DN1 a DN4. El reordenamiento del locus *b* del receptor de células T (TCR) permite que los timocitos alcancen el primer punto de control del desarrollo. Esto conduce a la supervivencia, proliferación y diferenciación en timocitos doblemente positivos (DP; CD4 + CD8 +). Las siguientes células TCR + DP se someten a una selección positiva en la corteza. Con baja afinidad por las moléculas auto péptidas de CMH de clase I o clase II presentadas por las células epiteliales tímicas (TEC), los timocitos TCR + DP continúan diferenciándose en timocitos positivos simples (SP) (por ejemplo, CD4 + y CD8 + SP). Los timocitos DP que no expresen un TCR restringido por CMH sufrirán la muerte por apoptosis. Las células SP con alta avidéz por moléculas de CMH de clase I o II de auto-péptido mueren por apoptosis a través de selección negativa en la región medular tímica. Las células epiteliales del timo medular (mTEC), así como las células dendríticas (DC) o los macrófagos, juegan un papel importante en este proceso. Algunas células CD4 o CD8 autorreactivas aún pueden “filtrarse” del proceso de doble selección. A través de la selección positiva y negativa, las células T maduras vírgenes se liberarán en la periferia y se diferenciarán en subconjuntos, incluidas las células T reguladoras (Tregs), que mantendrán

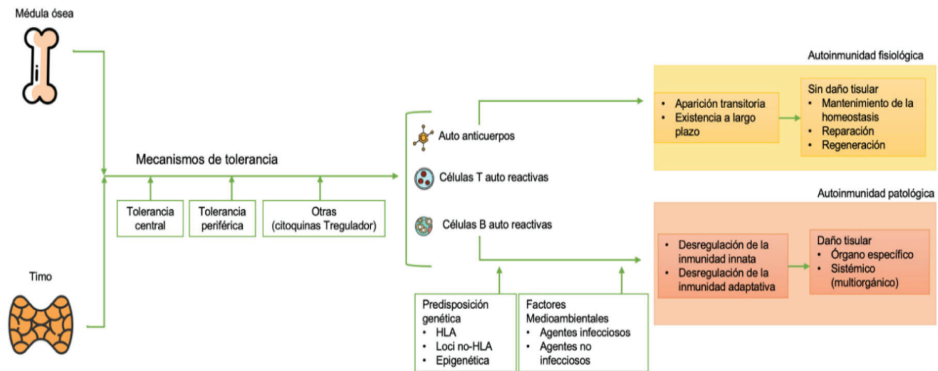
### *la tolerancia periférica.*

Los linfocitos B inician su maduración en la médula ósea y la concluyen en el tejido linfoide periférico. Durante este proceso los linfocitos van adquiriendo receptores para antígeno que son inmunoglobulinas formadas por cadenas pesadas y livianas. La célula madre da origen a linfocitos denominados pre-B que no responden a antígeno. Posteriormente, estas células comienzan a sintetizar cadenas livianas kappa o lambda que se asocian con las cadenas mu para ser expresadas en la membrana citoplasmática como receptor idiotípico y se denominan linfocitos B inmaduros. En esta etapa se puede inducir un estado de tolerancia inmunológica cuando estos linfocitos contactan un antígeno (11).

Es importante señalar que incluso bajo la estricta vigilancia de la tolerancia central y periférica, una pequeña cantidad de linfocitos potencialmente autorreactivos todavía pueden “filtrarse” hacia la periferia. La existencia de estos potenciales linfocitos T y/o B autorreactivos, y/o la capacidad de estas células para producir autoanticuerpos no por fuerza conducen a una patología (12). En consecuencia, la autoinmunidad a veces se puede clasificar como autoinmunidad “fisiológica” y “patológica” (13). La autoinmunidad fisiológica suele ser transitoria sin evidencia de enfermedad clínica. Esto se ejemplifica por la presencia de los llamados autoanticuerpos naturales, que ayudan a eliminar antígenos propios y extraños degradados para el mantenimiento de la homeostasis (14).

Los autoanticuerpos más comunes, como los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide, se observan a menudo en individuos sanos y su prevalencia aumenta con la edad. Cuando la tolerancia inmune se rompe y los autoanticuerpos y los linfocitos autorreactivos se involucran en la inflamación, se desarrolla una autoinmunidad clásica o patológica que finalmente conduce al daño tisular **Figura 2** (8).

**Figura 2**



**Figura 2.** Resumen del desarrollo de enfermedades autoinmunes. Incluso bajo el control más estricto de tolerancia central y periférica, una pequeña cantidad de células T y B autorreactivas “se filtran” hacia la periferia en individuos normales. Sin embargo, seguirán siendo inofensivos a menos que exista una predisposición genética a romper la tolerancia y un desencadenante o desencadenantes ambientales.

### *Bases genéticas de la autoinmunidad*

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los factores genéticos son cruciales en la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes. Existe una susceptibilidad familiar y la tasa de concordancia para enfermedades autoinmunes es más alta en gemelos monocigóticos que en gemelos dicigóticos.

La mayoría de las enfermedades autoinmunes pertenecen a las enfermedades con herencia poligénica o multifactorial si bien se han descrito casos monogénicos. Las alteraciones dadas en estos genes (polimorfismos) confieren susceptibilidad al individuo que las porta y en el contexto de exposición a determinados factores ambientales que desarrollará la enfermedad (15).

Los avances en el estudio del genoma humano han permitido conocer en mayor profundidad las variantes del genoma asociadas con estas enfermedades.

Los polimorfismos también pueden ocurrir en personas normales y son compatibles con la función inmunológica normal. Sólo cuando están presentes varios polimorfismos de susceptibilidad, contribuyen a la autoinmunidad (16). Algunos de estos genes confieren un nivel de riesgo mucho más alto que otros; por ejemplo, el complejo principal de histocompatibilidad, mayor histocompatibility complex (MHC), hace una contribución importante a la susceptibilidad a determinadas enfermedades. En el humano se localiza en el brazo corto del cromosoma seis. El MHC está dividido en tres regiones diferentes. Los genes de clase II están localizados más cerca del centrómero. Esta región contiene los loci: HLA-DRA, DRB, DQA, DQB, DPA, DPB, DNA, DMA, DMB, DOB y algunos pseudogenes involucrados en el procesamiento y transporte intracelular de antígenos como LMP1, LMP, TAP1 y TAP2. En la región más telomérica se ubican los genes clase I: HLA-A, B, C y otros recientemente en vías de caracterización: HLA E, F, G, H, J, al parecer relacionados con la presentación antigénica a células T y delta y con la tolerancia al feto durante la gestación. Entre las regiones de clase I y II se encuentra un grupo heterogéneo de genes que codifican algunas de las proteínas del sistema del complemento, el gen de la enzima 21-hidroxilasa, genes de las proteínas de choque térmico y genes de la familia del factor de necrosis tumoral, entre otros; a todo el conjunto se le denomina región de clase III del MHC.

Varios estudios de ligamiento han identificado variantes genéticas asociadas con enfermedades autoinmunes (17), incluido el LES (HLA-II: DR3, DR2 y DR8; HLA-III: SCIVaL, CFB, RDBP, DOM3Z, STK19C4A y C4B), la AR (HLA-II: DR4; HLA-III: TNF), la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) (HLA-II: DR3 y DR4) y la psoriasis (HLA-I: Cw \* 0602, Cw1203 y HCP5) fuertemente asociadas con alelos HLA específicos. (**Tabla 2**) (8,17). La mayoría de las enfermedades autoinmunes están vinculadas a una molécula de HLA de clase I o clase II en particular (18,19).

**Tabla 2.** Asociaciones Genéticas con Enfermedades Autoinmunes

ENFERMEDAD	HLA*	LOCI NO-HLA	ABERRACIONES EPIGENÉTICAS
Esclerosis Múltiple	<u>HLA clase II:</u> DRB1*15:01 DRB1*03:01-DQB1 *02:01 DRB1*13:03-DQB1 *03:01 <u>HLA clase I:</u> HLA-A*02:01	L2RA, IL-7Ra, CLEC16A, CD6, CD58, IRF8, BACH2, IL-12A, Olig3-TNFAIP3, PTGER4, RGS1, TNFRSF1A	<u>Metilación del ADN:</u> Hipometilación de PAD2. Hipometilación de SHP-1. <u>Acetilación:</u> Hiperacetilación de H3 en la región promotora materia blanca. <u>RNAmi:</u> miR-326, miR-17-5p, 19a/b, miR-20a, miR-92b, miR-21, miR-106b, miR- 34a, miR-155, miR-326 y otros
Diabetes Tipo 1	<u>HLA clase II:</u> DQ2(DRB1 *0301-DQA1 *0501-DQB1*0201) DQ8(DRB1 *04-DQA1 *0301-DQB1 *0302) <u>HLA clase I:</u> HLA-A HLA-B: efecto protector, DQB1*0602	INS, CTLA4, PTPN22, IL-2RA, IFIH1, STAT4, BACH2, PTPN2	<u>Metilación del ADN:</u> HLA, INS, IL-2RB, CD226 <u>Acetilación:</u> Aumenta H3k9me2 en genes de linfocitos: TGF-b, NF-kB, IL-6, HLA, CTLA4 <u>miRNA:</u> miR-375, miR-25, miR- 326, miR-342, miR-19, miR-510, miR-21, y otros
Cirrosis Biliar Primaria	<u>HLA clase II:</u> DRB1*08, DRB1*11, y DRB1*13 protector	IL-12, IL-12R, IL- 7R, CD80, STAT4, TYK2, SOCS1, IRF5, SPIB, PLC-L2, IRF8, CXCR5, IKZF3	<u>Metilación del ADN:</u> CD40L <u>miRNA:</u> miR-122-5p, miR-141-3p, miR-26b-5p, miR-506, miR-2, miR-let-7b, miR- 505-3p, miR-197-3p, y otros
Hepatitis Autoinmune	<u>HLA clase II:</u> DR3(DRB1*03:01) y DR4 (DRB1*04:01) para AIH-1 DR3(DRB1*03:01) y DR7 (DRB1*07:01) para AIH-2	CTLA-4, TNF-a, TGF-b1, TBX21, VDR, FAS	
Enfermedad De Graves	<u>HLA clase II:</u> DR3(DRB1*03 o DQA1*0501) <u>HLA clase I:</u> HLA-B8	CTLA-4, PTPN22, CD25, CD40, FCRL3	<u>Metilación del ADN:</u> ICMA1, DNMT1, MECP2, IRF1 <u>miRNA:</u> miR-17, miR-155, miR- 146, miR-200a1
Enfermedad De Crohn	<u>HLA clase II:</u> DR7, DRB3 *03:01, DR4; DR2 y DR3 protector	TLR4, CARD9, IL- 23R, JAK2, STAT3, CCR6, ICOSLG, BACH2, IRGM, IBD5, DMBT1, XBP1, PTPN22, IL-12B	<u>Metilación del ADN:</u> CEACAM6, VMP1/ miR-21, HLA loci <u>miRNA:</u> miR-199a-5p, miR-362-3p, miR-532-3p, miR-505, miR-195, miR-16, miR-93, miR-140, 200c, 532-3p

Colitis Ulcerosa	<u>HLA clase II:</u> DR2, DR15, DR9; DR4 protector	TNFRSF14, PARK7, ERRF11, CARD9, IL-23R, IRF5, RNF186, IL-17, IL-10, PUS10	<u>Metilación del ADN:</u> CXCL14 CXCL5, GATA3, IL-17c, IL-4R, IFITM1, ITGB2, S100A9, SLPI, SAA1, STST3 <u>miRNA:</u> miR-29a, miR-505, miR- 28-5p, miR-151-5p, miR- 340, miR-532- 3p, miR-16, miR-21, miR-28-5p, miR- 155, miR-188-5p, miR-422 <sup>a</sup>
Enfermedad Celiaca	<u>HLA clase II:</u> DQ2(DRB1 *03:01-DQA1 *05:01- DQB1 *02:01) DQ8(DRB1 *04-DQA1 *03:01-DQB1 *03:02)	IL-2, IL-21, THEMIS, PTPRK, BACH2, BACH2, RGS1, MMEL1, SH2B3, IRAQ1	<u>Metilación del ADN:</u> vía NF-kB <u>miRNA:</u> miR-449a, miR194-5p, miR- 31-5p, miR-192-3p, miR-551a, miR-551b, miR-638, miR-1290, y otros
Enfermedad De Addison	<u>HLA clase II:</u> DR3/DQ2 (DRB1*03:01-DQB1 *02:01) DR4.4/DQ8 (DRB1*04:04- DQA1 *03:01- DQB1*03:02)	UGT2B28, ADAM3A	<u>Metilación del ADN:</u> Estatus hipometilado en células CD4+ miRNA: miR-200 <sup>a</sup>
Síndrome De Sjogren	<u>HLA clase II:</u> DRB1*15, DRB1*03 DRB1*11, DRB1*04 DRB1*08:03 y 16:02 DRB1*12:01 protector	STAT4, IL-12A, TNIP1, IRF5, BLK, CXCR5	<u>Metilación del ADN:</u> CD4+T hipo- metilado, HERVs. <u>Acetilación:</u> Acetilación de histona H4 en el gen promotor AQP5. <u>miRNA:</u> miR-146a, miR-155, Let- 7b, mir-21
Lupus Eritematoso Sistémico	<u>HLA clase II:</u> DR3(DRB1 *03:01-DRB1*02:01) DR2(DRB1 *15:01- DRB1*06:02) DR8(DRB1 *08:01-DRB1*04:02) DR6(DRB1*13:02 y 14:03) protector <u>HLA clase III:</u> TNF, C2, C4, SCIV2L, CFB, RDBP, DOM3Z, STK19C4A, C4B	STAT4, IFIH1, IRF5, TNFAIP3, PTPN22, TNFSF4, IL-10, IL-21, ITGAM, ATG5, TNFAIP3	<u>Metilación del ADN:</u> NLRP2, CD300LB, S1PR3 hipo- metilación en CD4+T <u>Modificación de</u> <u>histonas:</u> hiperacetilación global en H3 y H4 en CD4T. <u>miRNA:</u> miR-146a, miR-638, miR- 16, miR-27a, miR-21, miR-31, miR- 125a, miR- 155, miR-371-5p, miR- 1224-3p, miR-423-5p, miR-15, miR-148a, y otros

Artritis Reumatoide	<u>HLA clase II:</u> DR4(DRB1*04:01, *04:04, *04:05, *04:02, *04:03, *01:01) DR1	PADI4, PTPN22, CTLA4, STAT4, TN- FAIP3, CD40, IL-2RA, CD28, CCR6, IRF5, RUNX1, GATA3	<u>Metilación del ADN:</u> C5, TET, APOBEC, promotor de IL-6, promotor de CD40L, CXCL12 <u>Modificación de histonas:</u> Alteración de la modificación de histonas en células mono- nucleares de sangre periférica y sinovio/sinoviocitos. <u>inhibidores de HDAC miRNA:</u> miR-146a, miR-155, miR- 223, miR-124, miR-34, miR-346, miR-203a, miR- 363, miR-498, miR-let-7a, miR-323-3p, miR- 140, miR-132, miR-16, y otros
	<u>HLA clase III:</u> TNF		

La asociación de alelos HLA con una enfermedad particular puede variar entre diferentes poblaciones. Por ejemplo, los alelos de clase II HLA-DRB1 \* 0401 y DRB1 \* 0404 están fuertemente asociados con la AR en personas de ascendencia europea del norte (20), pero no en poblaciones negras o hispanas (21,22).

La ingeniería genética en modelos murinos ha llevado a la identificación de genes que pueden contribuir a una diátesis autoinmune cuando se eliminan o sobre expresan. Estos genes codifican citocinas, correceptores de antígenos, miembros de cascadas de señalización de citocinas o antígenos, moléculas coestimuladoras, moléculas involucradas en vías que promueven la apoptosis y aquellas que la inhiben, y moléculas que eliminan los antígenos o los complejos antígeno-anticuerpo. De estos modelos se han aprendido dos lecciones fundamentales. Primera, si un gen o una mutación en particular causa una enfermedad, esto está conectado con los antecedentes genéticos generales del huésped. Segunda, algunos defectos genéticos pueden predisponer a los pacientes a más de una enfermedad autoinmunitaria, por lo que varias enfermedades pueden compartir vías patogénicas comunes. Esto sugiere la posibilidad de utilizar estrategias terapéuticas comunes en diferentes enfermedades autoinmunes (23).

Los hallazgos de los estudios genéticos en humanos son consistentes con estas ideas. Por ejemplo, existen variantes alélicas del gen

que codifica la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), una molécula de superficie de células T que regula negativamente las células T activadas. Uno de estos polimorfismos causa una disminución en la señal inhibitoria mediada por CTLA-4 y se asocia con DT1, ETA y CBP (24,25).

La predisposición a las enfermedades autoinmunes representa el efecto neto de los genes potenciadores y protectores. Dado que cada gen de susceptibilidad confiere su propio nivel de riesgo, la predisposición a la autoinmunidad depende de qué combinación de genes protectores y de susceptibilidad se aplique (26).

### *Mecanismos epigenéticos en la autoinmunidad*

La tasa de concordancia de la enfermedad autoinmune en gemelos monocigóticos varía del 12 al 67%, lo que sugiere que pueden coexistir factores distintos de la susceptibilidad genética (27) y, así mismo, para las interacciones ambientales.

En los últimos años, se ha introducido el concepto de que la autoinmunidad esté al menos parcialmente modulada por mecanismos epigenéticos, encargados de regular la expresión de los genes sin una modificación en la secuencia del ADN estableciendo, de esta manera, la relación entre las influencias genéticas y ambientales que determinan un fenotipo.

Numerosos ejemplos de cambios epigenéticos se han asociado con la pérdida de tolerancia, la hipermetilación del ADN de la insulina en la DT1 (28), la modificación de histonas (acetilación global de histonas H3 y H4) en células T CD4 activadas en LES (29,30), los inhibidores miRNAs de la histona deacetilasa (HDAC) en AR (31) entre otros.

Es de esperar una explosión de datos en los próximos años en este campo que abrirán nuevos caminos particularmente en los aspectos fisiopatológicos de la autoinmunidad.

## *La influencia ambiental en la autoinmunidad*

La identificación de factores ambientales específicos tiene una importancia crítica para comprender la susceptibilidad individual. Estos factores ambientales incluyen la nutrición, la microbiota, los procesos infecciosos y los xenobióticos, como el tabaco, agentes farmacéuticos, hormonas, luz ultravioleta, disolventes de sílice, metales pesados, las vacunas, entre otros (32-34).

Los agentes infecciosos han sido los factores ambientales mejor estudiados (35). El mejor ejemplo de relación entre infección e inmunidad es la fiebre reumática, que se produce tras la exposición en huéspedes genéticamente susceptibles a *Streptococcus pyogenes*. Se cree que el mecanismo de autoinmunidad en la fiebre reumática aguda es el "mimetismo molecular" entre la proteína M bacteriana y el lisogangliósido humano que conduce a la pérdida de tolerancia inmunológica y al desarrollo de células T autoreactivas (36). El término "mimetismo molecular" plantea que los determinantes antigénicos seleccionados de microorganismos podrían parecerse potencialmente a los epítomos del huésped y, por lo tanto, eran capaces de provocar una respuesta autoinmune (37). Se han identificado múltiples ejemplos de mimetismo molecular en agentes infecciosos, pero no siempre está claro si tal mimetismo es clínicamente significativo o no. Sin embargo, cabe señalar que se han descrito similitudes entre el péptido PPPGRRP del virus de Epstein-Barr (VEB) y el péptido PPPGMRPP de Sm en pacientes con LES infectados por VEB (38).

Cualquier discusión sobre el mimetismo molecular y la pérdida de tolerancia también debe incluir el concepto de propagación del epítomo, es decir, una diversificación de la especificidad del epítomo desde un epítomo dominante a epítomos subdominantes (crípticos) (39). El cambio de epítomos dominantes a crípticos comienza con el mimetismo inicial al epítomo dominante, seguido del procesamiento de proteínas y la presentación de antígenos, lo que da como resultado respuestas dirigidas a neoepítomos (40). Se han propuesto varios otros mecanismos, incluida la activación transitoria, la persistencia viral y la activación policlonal, que tienen el potencial de inducir/

modular la autoinmunidad postinfección (41). Aunque no hay pruebas directas, se ha reportado que el VEB es un cofactor en numerosas enfermedades autoinmunes, como el LES, el SS, la AR, la EM y la CBP (42,43). La mayoría de estos estudios son difíciles de interpretar y es posible que el VEB sirva como un activador policlonal genérico que amplifica la autoinmunidad subyacente. Se han sugerido otros agentes infecciosos, otras bacterias, otros virus (virus del herpes simple y citomegalovirus), parásitos (tripanosomas y *Ascaridia galli*) y hongos (*Saccharomyces cerevisiae*) (44).

Las relaciones entre la microbiota, las respuestas inmunitarias del huésped y la autoinmunidad se han convertido en un tema de gran interés, sobre todo porque la microbiota se encuentra en la interfaz huésped-ambiente, por ejemplo, la piel, el tracto gastrointestinal, el tracto genital o la mucosa respiratoria. Los datos disponibles sugieren que los cambios en el microbioma intestinal preceden a la aparición de la DT1 y también están asociados con la progresión de la enfermedad (45). En la AR, el cambio en el microbioma oral (*Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella nigrescens* (46,47) y en la microbiota intestinal (*Bacteroides* y *Bifidobacterium*) se han correlacionado con el inicio y curso de la enfermedad (48,49).

En la **Tabla 3** se presenta una lista de otros agentes no infecciosos sugeridos y sus mecanismos de acción. El tabaquismo es un factor de riesgo más reconocido de AR y de LES (50,51). El humo del cigarrillo contiene varios compuestos estimulantes de Toll-like receptor (TLR), incluido el lipopolisacárido (un agonista de TLR4), que puede provocar una respuesta inmune innata, además al interactuar con el haplotipo HLA y cambiar la expresión génica en la articulación, con lo que puede promover el desarrollo de AR (52). También se ha informado de otras enfermedades autoinmunes, incluidas la CBP o el Síndrome de Sjögren asociadas con el humo del tabaco (53).

**Tabla 3. Agentes No Infecciosos y Autoinmunidad**

AGENTE	MECANISMOS	ENFERMEDADES
Vitamina D	1) Participa en el crecimiento celular, proliferación, apoptosis 2) Modula respuestas innatas (CD, macrófagos) y adaptativas (Th1, Th2, Th17, células B)	LES, AR, SS, EM, EC, Ece, D1, CBP, otras
Tabaquismo	1) Activa la inmunidad adaptativa mediada por CD 2) Aumenta los linfocitos T circulantes 3) Aumenta las células B autorreactivas 4) Expone y libera auto anticuerpos	LES, AR, CBP, SS, ETAI
Luz ultravioleta	1) Daño oxidativo al ADN y al ARN 2) Induce la muerte celular apoptótica y necrótica 3) Promueve la liberación de TLR7 y ligando TLR9	LES, AR, EM, D1
Yodo	1) Aumenta la afinidad de sus determinantes por el receptor de células T o de las células presentadoras del CMH	Tiroiditis autoinmune
Hormonas	1) Influye en las respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas 2) Vía de la señal de afectación: HoxC4, desaminasa inducida por activación, miR-155 o miR-181b	La mayoría de EAS (LES, EM, AR)
Apoptosis	1) Presentación de antígenos 2) Activa la inmunidad innata 3) Regula la secreción de citocinas de macrófagos	LES, CBP, D1, ECe, HAI
Vacunas	1) Estimula el sistema inmunológico a través de receptores de reconocimiento de patrones, como los TLR, aumentan el riesgo de iniciación o progresión de las EAS	LES, AR, EM, HAI, CBP
Metales pesados	1) Desregula el equilibrio de Th1 y Th2 y aumenta la producción de anticuerpos contra auto antígenos 2) Cambia la red de citocinas 3) Aumenta la respuesta de las células T y B	LES, HAI, AR, SS

EAS: Enfermedades autoinmunes, Ece: Enfermedad celiaca, HAI: Hepatitis autoinmune, AR: Artritis reumatoide, ETAI: Enfermedad tiroidea autoinmune, CD: células dendríticas, TLR: Toll like receptor, CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad		
--	--	--

También se ha encontrado que los factores ambientales inducen cambios en la apoptosis (54). Se han demostrado autoantígenos en cuerpos apoptóticos y células apoptóticas y parecen ser críticos para la presentación de antígenos, activación de la inmunidad innata y regulación de la secreción de citocinas de los macrófagos (55). En humanos, se han reportado defectos en la apoptosis en LES, CBP, DT1 y hepatitis autoinmune (56-60).

### *Embarazo y riesgo de enfermedad autoinmune*

La explicación clara del predominio de las enfermedades autoinmunes entre las mujeres sigue siendo difícil de alcanzar, se plantea que las hormonas gonadales y los embarazos modulan el riesgo de desarrollo de enfermedad autoinmune. También se ha propuesto que el microquimerismo de las células fetales en la madre, que surge del intercambio transplacentario, puede persistir durante décadas después del embarazo y puede desempeñar un papel en la autoinmunidad materna (61).

Los datos epidemiológicos, sugieren que el embarazo y el modo de parto pueden afectar el riesgo posterior de enfermedad autoinmune materna. En un estudio danés, encontraron que el riesgo de enfermedad autoinmune de nueva aparición en general era significativamente mayor durante el año posterior al parto vaginal o por cesárea que en las mujeres sin embarazos (siendo la magnitud más alta para el parto por cesárea) pero menor en el año posterior al aborto inducido (62).

## *Mecanismos de destrucción o daño tisular*

La destrucción de tejido se puede dividir en una variedad de vías efectoras dependiendo de la enfermedad autoinmune. El sistema inmunológico a menudo, realiza una respuesta orquestada que involucra a una multitud de poblaciones celulares.

La presencia de autoanticuerpos es una característica común de las enfermedades autoinmunes, y un gran número de anticuerpos séricos se dirigen contra estructuras funcionales de la célula (ácidos nucleicos, receptores, moléculas nucleares, u otros componentes celulares funcionales) (63). Uno de los efectos patogénicos mejor establecidos de los autoanticuerpos es la destrucción citotóxica de las células por la unión y lisis de la superficie celular. En este proceso, la activación del complemento y/o la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) son las vías de destrucción más comunes (64). El daño mediado por inmunocomplejos es otro mecanismo patogénico importante, el LES es un ejemplo típico de daño por inmunocomplejos. En la AR, los complejos de factor reumatoide-IgG también son un componente del daño sinovial. Otro mecanismo incluye la unión a moléculas extracelulares como en el síndrome antifosfolípido, en este caso los autoanticuerpos se dirigen contra la b2-glicoproteína I presente en el plasma (65).

A diferencia de los autoanticuerpos, las células T autorreactivas asociadas a la enfermedad actúan sobre el tejido diana (66). Los linfocitos T citotóxicos autorreactivos (CTL) reconocen una célula diana uniendo el receptor de células T (TCR) a la combinación apropiada de MHC I y péptidos derivados de autoantígenos. Posteriormente, el CTL destruye directamente las células diana a través de diferentes mecanismos: (i) secreción de gránulos citotóxicos (perforina y granzima B) que da como resultado la desintegración de la membrana celular y la apoptosis inducida; (ii) activación del Fas a través del Fas-ligando, induciendo la apoptosis; (iii) liberación de citocinas (como TNF- $\alpha$  e interferón- $\gamma$ ), que provocan lesión tisular (67). El paradigma del equilibrio Th1/Th2 ha cambiado debido al estudio

de otros subconjuntos de CD4, incluidos Th17, Tregs y células T auxiliares foliculares (Tfh) (68-70).

### *Conclusiones*

Las enfermedades autoinmunes representan un grupo heterogéneo complejo de trastornos que se producen como resultado de la disregulación de la homeostasis inmunitaria y la pérdida de la auto-tolerancia. Un alto porcentaje de los casos se desencadenan en mujeres en edad reproductiva. La comprensión de las enfermedades autoinmunes está en constante desarrollo y actualización a través de estudios moleculares que investigan no solo los factores genéticos, sino también el papel de la epigenética, el medio ambiente, las infecciones y la microbiota. La autoinmunidad es un desafío para todos los profesionales de la salud. El pronóstico en los pacientes con estas enfermedades ha mejorado siendo piezas clave el control de la enfermedad antes del embarazo y la continuación de las terapias apropiadas junto con una estrecha vigilancia durante la gestación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2007 Aug;29(1):1-9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841107000650>.
2. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2003 May;2(3):119-25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997203000065>.
3. Dighiero G, Rose NR. Critical self-epitopes are key to the understanding of self-tolerance and autoimmunity. *Immunology Today* [Internet]. 1999 Sep;20(9):423-8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167569999015091>.
4. Goldrath AW, Bevan MJ. Selecting and maintaining a diverse T-cell repertoire. *Nature* [Internet]. 1999 Nov;402(6759):255-62. Available from: <http://www.nature.com/articles/46218>.
5. Gu H, Tarlinton D, Müller W, Rajewsky K, Förster I. Most peripheral B cells in mice are ligand selected. *Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 1991 Jun 1;173(6):1357-71. Available from: <https://rupress.org/jem/article/173/6/1357/49862/Most-peripheral-B-cells-in-mice-are-ligand>.
6. Silverstein AM, Rose NR. There is only one immune system! The view from immunopathology. *Seminars in Immunology* [Internet]. 2000 Jun;12(3):173-8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044532300902288>.
7. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *The Lancet* [Internet]. 2013 Aug;382(9894):819-31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361360954X>.

8. Wang L, Wang F-S, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of Internal Medicine* [Internet]. 2015 Oct;278(4):369-95. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.12395>.
9. Bogdanos DP, Smyk DS, Rigopoulou EI, Mytilinaiou MG, Heneghan MA, Selmi C, et al. Twin studies in autoimmune disease: Genetics, gender and environment. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2012 May;38(2-3):J156-69. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841111001168>.
10. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2014 Jul;73(7):1316-22. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2013-204627>.
11. Leung PSC, Wang J, Naiyanetr P, Kenny TP, Lam KS, Kurth MJ, et al. Environment and primary biliary cirrhosis: Electrophilic drugs and the induction of AMA. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2013 Mar; 41:79-86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841112001539>.
12. Salinas GF, Braza F, Brouard S, Tak P-P, Baeten D. The role of B lymphocytes in the progression from autoimmunity to autoimmune disease. *Clinical Immunology* [Internet]. 2013 Jan;146(1):34-45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521661612002604>.
13. Avrameas S, Selmi C. Natural autoantibodies in the physiology and pathophysiology of the immune system. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2013 Mar; 41:46-9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841113000073>.
14. Panda S, Ding JL. Natural Antibodies Bridge Innate and Adaptive Immunity. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2015 Jan 1;194(1):13-20. Available from: <http://www.jimmunol.org/lookup/doi/10.4049/jimmunol.1400844>.
15. Costa-Reis P, Sullivan KE. Monogenic lupus: it's all new! *Current Opinion in Immunology* [Internet]. 2017 Dec; 49:87-95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0952791517300973>.

16. Encinas JA, Kuchroo VK. Mapping and identification of autoimmunity genes. *Current Opinion in Immunology* [Internet]. 2000 Dec;12(6):691-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0952791500001643>.
17. Sollid LM, Pos W, Wucherpennig KW. Molecular mechanisms for contribution of MHC molecules to autoimmune diseases. *Current Opinion in Immunology* [Internet]. 2014 Dec; 31:24-30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095279151400106X>.
18. Cui Y, Sheng Y, Zhang X. Genetic susceptibility to SLE: Recent progress from GWAS. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2013 Mar; 41:25-33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841113000097>.
19. Klein J, Sato A. The HLA System. Mackay IR, Rosen FS, editors. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2000 Sep 7;343(10):702-9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200009073431006>.
20. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. 1987 Nov;30(11):1205-13. Available from: <https://online-library.wiley.com/doi/10.1002/art.1780301102>.
21. McDaniel DO. Most African-American Patients with Rheumatoid Arthritis Do Not Have the Rheumatoid Antigenic Determinant (Epitope). *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 1995 Aug 1;123(3):181. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-123-3-199508010-00004>.
22. Teller K, Budhai L, Zhang M, Haramati N, Keiser HD, Davidson A. HLA-DRB1 and DQB typing of Hispanic American patients with rheumatoid arthritis: the "shared epitope" hypothesis may not apply. *The Journal of rheumatology* [Internet]. 1996 Aug;23(8):1363-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8856614>.
23. Davidson A, Diamond B. Autoimmune Diseases. Mackay IR, Rosen FS, editors. *New England Journal of Medicine* [Internet].

- 2001 Aug 2;345(5):340-50. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200108023450506>.
24. Kouki T, Sawai Y, Gardine CA, Fisfalen M-E, Alegre M-L, De-Groot LJ. CTLA-4 Gene Polymorphism at Position 49 in Exon 1 Reduces the Inhibitory Function of CTLA-4 and Contributes to the Pathogenesis of Graves' Disease. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2000 Dec 1;165(11):6606-11. Available from: <http://www.jimmunol.org/lookup/doi/10.4049/jimmunol.165.11.6606>.
  25. Agarwal K, Jones DEJ, Daly AK, James OFW, Vaidya B, Pearce S, et al. CTLA-4 gene polymorphism confers susceptibility to primary biliary cirrhosis. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2000 Apr;32(4):538-41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827800802135>.
  26. Hill NJ, Lyons PA, Armitage N, Todd JA, Wicker LS, Peterson LB. NOD Idd5 locus controls insulinitis and diabetes and overlaps the orthologous CTLA4/IDDM12 and NRAMP1 loci in humans. *Diabetes* [Internet]. 2000 Oct 1;49(10):1744-7. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diabetes.49.10.1744>.
  27. Quintero-Ronderos P, Montoya-Ortiz G. Epigenetics and Autoimmune Diseases. *Autoimmune Diseases* [Internet]. 2012; 2012:1-16. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ad/2012/593720>.
  28. Fradin D, le Fur S, Mille C, Naoui N, Groves C, Zelenika D, et al. Association of the CpG Methylation Pattern of the Proximal Insulin Gene Promoter with Type 1 Diabetes. Lynn FC, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2012 May 2;7(5): e36278. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0036278>.
  29. Hu N, Qiu X, Luo Y, Yuan J, Li Y, Lei W, et al. Abnormal histone modification patterns in lupus CD4+ T cells. *The Journal of rheumatology* [Internet]. 2008 May;35(5):804-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398941>.
  30. Zhao M, Liu S, Luo S, Wu H, Tang M, Cheng W, et al. DNA methylation and mRNA and microRNA expression of SLE CD4+ T cells correlate with disease phenotype. *Journal of Autoimmunity*

- [Internet]. 2014 Nov; 54:127-36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841114001152>.
31. Young DA, Lakey RL, Pennington CJ, Jones D, Kevorkian L, Edwards DR, et al. Histone deacetylase inhibitors modulate metalloproteinase gene expression in chondrocytes and block cartilage resorption. *Arthritis research & therapy* [Internet]. 2005;7(3): R503-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15899037>.
  32. Colafrancesco S, Perricone C, Priori R, Valesini G, Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome: Another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2014 Jun; 51:10-6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841114000675>.
  33. Kivity S, Arango MT, Ehrenfeld M, Tehori O, Shoenfeld Y, Anaya J-M, et al. Infection and autoimmunity in Sjogren's syndrome: A clinical study and comprehensive review. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2014 Jun; 51:17-22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841114000535>.
  34. Peng J, Narasimhan S, Marchesi JR, Benson A, Wong FS, Wen L. Long term effect of gut microbiota transfer on diabetes development. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2014 Sep; 53:85-94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841114000699>.
  35. Bogdanos DP, Smyk DS, Invernizzi P, Rigopoulou EI, Blank M, Pouria S, et al. Infectome: A platform to trace infectious triggers of autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2013 May;12(7):726-40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997212002960>.
  36. Cunningham MW. Rheumatic Fever, Autoimmunity, and Molecular Mimicry: The Streptococcal Connection. *International Reviews of Immunology* [Internet]. 2014 Jul 4;33(4):314-29. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08830185.2014.917411>.
  37. Blank M, Barzilai O, Shoenfeld Y. Molecular mimicry and autoimmunity. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* [Inter-

- net]. 2007 Feb;32(1):111-8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02686087>.
38. James JA, Neas BR, Moser KL, Hall T, Bruner GR, Sestak AL, et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis and rheumatism* [Internet]. 2001 May;44(5):1122-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352244>.
  39. Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. 2002 Feb;2(2):85-95. Available from: <http://www.nature.com/articles/nri724>.
  40. Lehmann P v., Targoni OS, Forsthuber TG. Shifting T-cell activation thresholds in autoimmunity and determinant spreading. *Immunological Reviews* [Internet]. 1998 Aug;164(1):53-61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-065X.1998.tb01207.x>.
  41. Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity - friends or foes? *Trends in Immunology* [Internet]. 2009 Aug;30(8):409-14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471490609001252>.
  42. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr Virus in Systemic Autoimmune Diseases. *Clinical and Developmental Immunology* [Internet]. 2013; 2013:1-9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jir/2013/535738/>.
  43. Abdelrahman HS, Selim HS, Hashish MH, Sultan LI. Epstein-Barr virus in multiple sclerosis. *Journal of the Egyptian Public Health Association* [Internet]. 2014 Aug;89(2):90-5. Available from: <http://journals.lww.com/00004765-201408000-00008>.
  44. Root-Bernstein R, Fairweather D. Complexities in the Relationship Between Infection and Autoimmunity. *Current Allergy and Asthma Reports* [Internet]. 2014 Jan 19;14(1):407. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11882-013-0407-3>.
  45. Dunne JL, Triplett EW, Gevers D, Xavier R, Insel R, Danska J, et al. The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clinical & Expe-*

- rimental Immunology [Internet]. 2014 Jul;177(1):30-7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cei.12321>.
46. Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patiño-Marin N, Rizo-Rodríguez JC, Little JW, Loyola-Rodríguez JP. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *Journal of Clinical Periodontology* [Internet]. 2009 Dec;36(12):1004-10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-051X.2009.01496.x>.
  47. Moen K, Brun JG, Valen M, Skartveit L, Eribe EKR, Olsen I, et al. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clinical and experimental rheumatology* [Internet]. 24(6):656-63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17207381>.
  48. Vaahtovuori J, Munukka E, Korkeamäki M, Luukkainen R, Toivanen P. Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* [Internet]. 2008 Aug;35(8):1500-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528968>.
  49. Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife* [Internet]. 2013 Nov 5;2. Available from: <https://elifesciences.org/articles/01202>.
  50. Afridi H, Kazi T, Talpur F, Naher S, Brabazon D. Relationship between Toxic Metals Exposure via Cigarette Smoking and Rheumatoid Arthritis. *Clinical Laboratory* [Internet]. 2014;60(10/2014). Available from: <http://www.clin-lab-publications.com/article/1627>.
  51. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Miettinen A, Julkunen H. Smoking, disease activity, permanent damage and dsDNA autoantibody production in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International* [Internet]. 2014 Mar 30;34(3):341-5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-013-2889-7>.
  52. Ospelt C, Camici GG, Engler A, Kolling C, Vogetseder A, Gay RE, et al. Smoking induces transcription of the heat shock protein

- system in the joints. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2014 Jul;73(7):1423-6. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2013-204486>.
53. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2010 May;34(3):J258-65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841109001620>.
54. Mackay IR, Leskovsek N v., Rose NR. Cell damage and autoimmunity: A critical appraisal. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2008 Feb;30(1-2):5-11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841107001321>.
55. Lleo A, Selmi C, Invernizzi P, Podda M, Gershwin ME. The consequences of apoptosis in autoimmunity. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2008 Nov;31(3):257-62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841108000498>.
56. Pieterse E, van der Vlag J. Breaking Immunological Tolerance in Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2014 Apr 9;5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00164/abstract>.
57. Shao W-H, Cohen PL. Disturbances of apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy* [Internet]. 2010;13(1):202. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3206>.
58. Lleo A, Bowlus CL, Yang G-X, Invernizzi P, Podda M, van de Water J, et al. Biliary apoptoses and anti-mitochondrial antibodies activate innate immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 2010 Sep;52(3):987-98. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.23783>.
59. Vives-Pi M, Rodríguez-Fernández S, Pujol-Autonell I. How apoptotic  $\beta$ -cells direct immune response to tolerance or to autoimmune diabetes: a review. *Apoptosis* [Internet]. 2015 Mar 22;20(3):263-72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10495-015-1090-8>.

60. Czaja AJ. Targeting Apoptosis in Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences* [Internet]. 2014 Dec 20;59(12):2890-904. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-014-3284-2>.
61. Gammill HS, Nelson JL. Naturally acquired microchimerism. *The International Journal of Developmental Biology* [Internet]. 2010;54(2-3):531-43. Available from: <http://www.intjdevbiol.com/paper.php?doi=082767hg>.
62. Khashan AS, Kenny LC, Laursen TM, Mahmood U, Mortensen PB, Henriksen TB, et al. Pregnancy and the Risk of Autoimmune Disease. Villoslada P, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2011 May 18;6(5):e19658. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0019658>.
63. Damoiseaux J, Andrade LE, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2015 Jun;14(6):555-63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997215000324>.
64. Ohishi K, Kanoh M, Shinomiya H, Hitsumoto Y, Utsumi S. Complement activation by cross-linked B cell-membrane IgM. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)* [Internet]. 1995 Apr 1;154(7):3173-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7897206>.
65. Lleo A, Invernizzi P, Gao B, Podda M, Gershwin ME. Definition of human autoimmunity - autoantibodies versus autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2010 Mar;9(5):A259-66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997209002018>.
66. Hewagama A, Gorelik G, Patel D, Liyanarachchi P, Joseph McCune W, Somers E, et al. Overexpression of X-Linked genes in T cells from women with lupus. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2013 Mar; 41:60-71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841112001527>.
67. Davidson A, Diamond B. *Autoimmune Diseases*. Mackay IR, Rosen FS, editors. *New England Journal of Medicine* [Internet].

2001 Aug 2;345(5):340-50. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200108023450506>.

68. Han L, Yang J, Wang X, Li D, Lv L, Li B. Th17 cells in autoimmune diseases. *Frontiers of Medicine* [Internet]. 2015 Mar 4;9(1):10-9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11684-015-0388-9>.
69. Grant CR, Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D, Longhi MS. Regulatory T-cells in autoimmune diseases: Challenges, controversies and –yet– unanswered questions. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2015 Feb;14(2):105-16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997214002249>.
70. Craft JE. Follicular helper T cells in immunity and systemic autoimmunity. *Nature Reviews Rheumatology* [Internet]. 2012 Jun 1;8(6):337-47. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrrheum.2012.58>.

## CAPÍTULO 2

### INMUNOLOGÍA Y EMBARAZO

*Dra. Aurea García Segovia*

*Dra. Silvia Sánchez Ramón*

La característica principal que siempre ha definido al sistema inmune es la capacidad para distinguir entre lo “propio” y lo “extraño” desarrollando una respuesta contundente frente a esto último (1,2).

Este mecanismo de defensa es esencial para la supervivencia del individuo, pero, entendido como tal, plantea una paradoja compleja en el caso del embarazo.

La gestación implica la coexistencia de dos individuos genética e inmunológicamente diferentes y, dado que es posible, parece que el sistema inmune materno debe tolerar que el embrión, dotado de multitud de antígenos extraños, permanezca en contacto estrecho sin ser atacado durante meses. La continuidad de la especie depende de que esto sea posible y, por lo tanto, desde un punto de vista evolutivo, es necesaria la adaptación temporal del sistema inmunitario materno para que sea capaz de tolerar la estimulación que los antígenos fetales puedan suponer (3).

En los años 50, Sir Peter Medawar estableció una hipótesis para tratar de explicar la paradoja inmunológica del embarazo (4). En primer lugar, considero la separación anatómica del feto frente a la madre, atribuyendo a la placenta (entendida como componentes tanto maternos como fetales) la capacidad de establecer una barrera que impidiese la entrada de células inmunes, la activación de citoquinas

y la presentación de antígenos entre otros procesos. Esta teoría, no explica cómo es posible el intercambio bidireccional de nutrientes, productos de deshecho, células completas y DNA que se produce durante el embarazo y que va a permanecer en forma de microquimerismo intergeneracional (5,6).

Otra hipótesis se basaba en la capacidad de las células embrionarias para evitar el reconocimiento y activación de las células maternas inmunes a través de la expresión de moléculas de reconocimiento antigénico HLA de tipo G, evitando las de tipo clásico (A, B, C) que constituyen la señal de identidad propia de cada célula. Varios estudios han mostrado que el embarazo y nacimiento es posible en individuos con expresión no funcional de HLA G o incluso nula. Además, se ha visto que las moléculas de HLA clásicas están presentes en el trofoblasto, aunque en menor cuantía y que, por lo tanto, deben existir otros mecanismos más relevantes en el control de la respuesta inmune materna.

Estos mecanismos podrían responder a la tercera hipótesis de Sr Medawar que exponía que podrían existir cambios en la respuesta inmune tanto desde un punto de vista local como sistémico que permitieran el establecimiento y desarrollo de la gestación.

En las últimas décadas, la visión de las funciones del sistema inmune ha sido ampliada a otros aspectos más allá de la defensa frente a agentes patogénicos, toxinas o cáncer.

El sistema inmune está implicado en procesos de mantenimiento y reestructuración del organismo estableciéndose mecanismos de tolerancia con una gran cantidad de microbios comensales con los que se establece una simbiosis (7). Además, el sistema inmunitario ejerce una función esencial de reestructuración y regeneración tisular necesaria para la embriogénesis (8,9). De este modo, la función del sistema inmune se antoja mucho más compleja que la mera defensa del organismo y esta capacidad de adaptación y evolución permite no solo la supervivencia del individuo (en la lucha frente a agentes patógenos), sino también la supervivencia de la especie (haciendo posible el embarazo).

## *Interface materno-fetal*

La interfase materno-fetal conocida como decidua está compuesta por células estromales, inmunes y trofoblasto. Esta membrana mucosa es capaz de permitir la tolerancia frente al embrión semialogenico manteniendo íntegra la capacidad de defensa frente a patógenos e infecciones (10,11). Además, tiene una función nutritiva y de generación de hormonas, enzimas y citoquinas necesarias para el correcto desarrollo del embarazo (12).

En la decidua podemos encontrar diferentes tipos de células inmunes que constituyen aproximadamente el 30-40% del total en el inicio de la gestación (13,14).

El diálogo entre las células inmunitarias y las trofoblásticas activan una serie de mecanismos encaminados a transformar las arterias uterinas en las denominadas arterias espirales, vasos alargados de paredes flácidas que permiten alto flujo y baja resistencia, donde la circulación se enlentece.

Esta transformación permite la placentación y, por lo tanto, el establecimiento de la relación que madre y feto tendrán en los meses siguientes. Alteraciones en este proceso son responsables de patología obstétrica como abortos, pre-eclampsia, crecimiento intrauterino retardado (CIR), parto prematuro, etc.

## *Natural Killer*

En sangre periférica se encuentran varios fenotipos de células NK. Aproximadamente el 90% de ellas presentan el marcador de superficie característico que es CD56, expresándolo con media intensidad (CD 56<sup>dim</sup>). También expresan con alta intensidad el receptor para Fc de IgG, CD 16. El citoplasma de las NK está cargado de gránulos que contienen proteínas implicadas en su actividad lítica, fundamental para la defensa frente a infecciones víricas y tumores. Estas células suponen alrededor de un 10% de los linfocitos totales en sangre periférica (15). Su función es la defensa frente a células tumorales e infectadas bien por citotoxicidad directa o mediante mecanismos pro-apoptóticos.

El 10 % restante, se corresponde con células que carecen del marcador, CD 16 y expresan CD56 con alta intensidad (CD56<sup>Bright</sup>). Su labor fundamental reside en la producción de citoquinas con menor actividad citotóxica (16,17,18).

Este CD56<sup>Bright</sup>CD16<sup>-</sup> es el predominante en órganos linfoides secundarios y en diversos tejidos, incluyendo el endometrio y decidua.

En el endometrio las células NK son la población linfocítica mayoritaria y suponen hasta un 70% de los leucocitos en decidua (19,20). Estas células NK poseen un inmunofenotipo diferente a las NK mayoritarias de sangre periférica y también difieren en sus habilidades (21,22).

Expresan CD56 con alta intensidad (CD56<sup>Bright</sup>) y carecen de CD16 en su membrana. Tienen mucha menor actividad citotóxica y, sin embargo, son grandes productoras de citoquinas. Es por esto que se entiende que están más implicadas en la regulación del ambiente inmunológico circundante, si bien es cierto que bajo los estímulos necesarios son capaces de ejercer su función citotóxica como células NK in vitro.

Se sabe que estas células varían a lo largo del ciclo menstrual, expandiéndose en la fase lútea. Algunos autores han descrito también incrementos en estas células en la fase periovulatoria y diferentes áreas dentro del útero con mayor o menor porción de las mismas, por lo que resulta complejo establecer un valor normal de estos leucocitos en el endometrio (23,24,25,26,27).

No está claro cuál es el origen de estas células NK uterinas, si se trata de una subpoblación especial y única de células NK que se genera en médula ósea y viaja al útero donde se localizan o si se trata de células NK sanguíneas que una vez trasladadas al endometrio serían capaces de cambiar su fenotipo y función. Probablemente se trate de un origen mixto. Se han demostrado que existen progenitores CD34<sup>+</sup> en la decidua materna, que pueden diferenciarse en precursores dNK-like (NK deciduales), en presencia de un determinado ambiente. Otra posible explicación es que las células dNK deriven de precursores NK con fenotipo CD34<sup>-</sup>CD117<sup>+</sup>CD94<sup>-</sup> que se han demostrado en la mucosa uterina.

Las NK uterinas contribuyen al control de la invasión del trofoblasto mediante la liberación de citoquinas IL-8,(28) INF- $\gamma$ , factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , IL-12, IL-15 y factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), TGF- $\beta$  e IL-10, CSF-1 y factor inhibidor leucémico (LIF) que desempeñan un papel determinante durante la implantación (29); quimioquinas, que incluyen CXCL8 (IL-8), CCL3 (MIP1a), CCL4 (MIP1b), CCL5 (Rantes), CXCL10 (IP-10) y CXCL12 (SDF-1); así como factores angiogénicos como Ang-2, PLGF, EGF, VEGF-A, VEGF-C que pueden inducir la expresión de ligandos inhibitorios en el trofoblasto e intervenir en el proceso de angiogénesis, produciendo factores de crecimiento como VEGF-C, TGF- $\beta$  y otros, necesarios para la remodelación de las arterias espirales (30,31,32,33,34).

Estas células van a establecer un contacto directo con las células del trofoblasto, a través de la molécula de histocompatibilidad HLA de tipos C, E y G, característicos del trofoblasto extravellocitario (35,36).

Los receptores de las células NK que van a reconocer el HLA-C son los denominados KIRs. Estos receptores pueden ser activadores o inhibidores. La función celular vendrá determinada por el equilibrio que se produzca entre las distintas señales que reciba la célula por parte de los receptores activadores e inhibidores. Por regla general, suele predominar la respuesta inhibidora, pero se sabe que existen ciertas combinaciones de KIR-HLA que pueden llegar a ser altamente activadoras. Estas combinaciones se han encontrado en parejas de pacientes con fallos reproductivos (37, 38,39).

A lo largo del embarazo se ha podido constatar un descenso en esta población de células NK en el útero y en la granulosidad de su citoplasma. Dicho descenso se inicia tras la semana 8-12 de gestación y parece ser vital para que el parto tenga lugar.

### *Macrófagos*

Los macrófagos son células mieloides que forman parte de la inmunidad innata. Se encuentra ampliamente distribuidos tanto

en sangre periférica (5-10%) como en los distintos tejidos u órganos (40). Su función es fagocítica, así como de presentación de antígenos de origen heterogéneo (41,42), siendo esta una actividad estratégica esencial.

Los macrófagos tisulares se han clasificado en pro-inflamatorios (M1), que participan en la producción de citoquinas pro-inflamatorias y óxido nítrico y anti-inflamatorios (M2), inducidos por IL-4 que participan en procesos de regeneración tisular (43,44). No obstante, actualmente esta clasificación está en revisión.

Los macrófagos son la población más frecuente en endometrio y decidua, después de las NK y varían durante el ciclo menstrual y el embarazo por lo que respondería a estímulos hormonales (estrógenos y progesterona) (45).

En el caso de que ocurra fertilización, la invasión del trofoblasto se produce en el sitio de la placentación acompañada de la acumulación de macrófagos en la decidua provocado por el estado inflamatorio y de estimulación inmune. Las funciones principales de los macrófagos deciduales incluyen la secreción de citoquinas y de factores de crecimiento que permiten el éxito de la placentación, proporcionando tolerancia inmune al feto semi-alogénico y protección del feto frente a las infecciones (46).

Durante el establecimiento del embarazo se produce un cambio en el fenotipo de los macrófagos, inicialmente más M1 (pro inflamatorios) que cambian y tras la placentación permanecen en un estado más tolerogénico (M2) que mantendrán hasta el momento del parto.

Llegado este punto, los macrófagos también pueden desempeñar un papel importante en el inicio del parto, un proceso en el que el aumento de la expresión de mediadores inflamatorios promueve las contracciones uterinas.

### *Células T*

Existen distintas subpoblaciones de células T que difieren en sus marcadores de superficie y en sus funciones. Clásicamente se han di-

vidido en: Linfocitos T CD4, dentro de los cuales estarían las subpoblaciones Th1, Th2 y Th17. Células TCD4 reguladores (TReg), esenciales en procesos de tolerancia inmune y células T CD8 o citotóxicas (47).

Clásicamente se ha descrito que para que el embarazo sea posible, debe existir una tolerancia inmunológica característica de una respuesta de tipo Th2 (IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13). Por el contrario, en pacientes con abortos de repetición se encuentra un perfil de respuesta proinflamatorio de tipo Th1 y Th17 (IL-2, IFN-factor de necrosis tumoral (TNF), IL-17) (48,49).

No obstante, parece que ambos tipos de respuesta son importantes en las distintas fases del embarazo de forma que, en el momento de la implantación, es necesaria una cierta actividad proinflamatoria al igual que en el desencadenamiento del parto, mientras que las fases intermedias del embarazo son, características de respuesta tolerante Th2. Estos cambios en los perfiles de citoquinas en cada fase son controlados por las células T reguladoras (TReg) que se incrementan durante el embarazo reclutándose en la interfase materno-fetal (50).

La tolerancia periférica implicada en el mantenimiento de la simbiosis con nuestra microbiota, la misma que se encuentra alterada en casos de autoinmunidad, se mantiene principalmente gracias a la subpoblación de células inmunosupresoras (TReg) (30, 31). Las células TReg suelen constituir del 5 al 15% de las células T CD4 + periféricas tanto en humanos como en ratones. Estas células tienen como marcador específico el factor transcripcional FOXP3.

La mayoría de las células TReg adquiere la expresión de FOXP3 durante la maduración tímica y suprime otros componentes inmunes autorreactivos que escapan a la tolerancia central (51,52,53). Sin embargo, la expresión de FOXP3 también se puede inducir de manera periférica a partir de células T CD4 + tras estimulación en presencia de TGF  $\beta$  (38), más una variedad potencialmente amplia de otras citoquinas tolerogénicas o específicas de tejido señales ambientales.

Esta capacidad de conversión es esencial para que la respuesta inmune tolerante pueda responder a fluctuaciones ambientales

como el propio embarazo, cuando es necesaria una ampliación de la tolerancia materna.

En la decidua la capacidad efectora de los linfocitos T se encuentra fuertemente suprimida mediante varias estrategias evolutivas que permiten la invasión del trofoblasto como: la inducción de apoptosis vía señalización Fas-FasL, depleción de triptófano por acción de la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), y por la expresión de PD-L1 en los linfocitos T.

Durante el embarazo son fundamentalmente linfocitos T reguladores (TReg), de función inmunosupresora, los que parecen participar en la modulación de las funciones de las células dNKs, macrófagos y células dendríticas (DCs) en la decidua, así como en la remodelación tisular (54).

La diferenciación a TReg puede ser consecuencia de los altos niveles de cambios locales de citoquinas en decidua como TGF $\beta$  o inducidos por la enzima inmunomoduladora IDO producida por macrófagos deciduales y/o por interacciones con células EVT (55).

El tráfico progresivamente mayor de células fetales a tejidos maternos durante el embarazo se correlaciona con la expansión sistémica materna de estos linfocitos CD4<sup>+</sup> TReg, población especialmente sensible al efecto de hormonas sexuales, en particular estrógenos y progesterona, con inducción del factor de bloqueo inducido por progesterona (PIBF). La comunicación entre el embrión y el sistema inmunológico materno se establece a través de vesículas extracelulares que contienen PIBF. El PIBF induce un aumento en la producción de citoquinas Th2 e inhibe la degranulación de las células NK, y al regular la respuesta inmunológica materna, contribuye a la implantación y al mantenimiento del embarazo (56).

### *Células dendríticas*

Las células dendríticas (DCs) son células cuya función principal es el reconocimiento y presentación de antígenos a las células T con la consecuente obtención de una respuesta inmune que puede ser más o menos inflamatoria o tolerante.

Tienen, pues, la capacidad dual de activar linfocitos T efectores o bien de linfocitos T reguladores (TReg) y favorecer la tolerancia. En la decidua, las DCs desempeñan un papel relevante en el reconocimiento de antígenos paternos. El líquido seminal tiene la capacidad de reclutar DCs a la decidua e inducir la expansión de TReg.

El semen juega un papel fundamental en la generación de la tolerancia frente al embrión ya que constituye una primera exposición de los antígenos paternos al sistema inmune de la madre.

Además, el líquido seminal contiene estrógenos, testosterona y prostaglandinas (57) potentes inductores de tolerancia (58,59). El líquido seminal también induce la expresión de la quimiocina CCL19, que promueve el reclutamiento uterino de células TReg (44).

### *Alteraciones inmunológicas asociadas a morbilidad obstétrica*

Aproximadamente el 15% de los embarazos cursan con complicaciones obstétricas como el aborto recurrente, muerte fetal, restricción del crecimiento intrauterino, pre-eclampsia o parto prematuro.

Las mujeres con antecedentes de un embarazo previo con complicaciones asociadas a trastornos inmunológicos, presentan un riesgo incrementado entre 2.2 a 3.2 veces de verse afectadas nuevamente en un embarazo posterior. En el caso de diabetes gestacional en el primer embarazo, el riesgo de recurrencia aumenta en 16,8 veces. Por el contrario, un embarazo previo sin problemas reduce el riesgo de complicaciones en un embarazo posterior en un 35-65% (60).

Parece claro que existe un delicado equilibrio necesario para que la tolerancia materna se establezca y permita la correcta implantación embrionaria y establecimiento de la circulación sanguínea a través de la placenta.

Las mujeres con alteraciones de base en su sistema inmune estarán en un mayor riesgo a sufrir alteraciones tanto en su capacidad reproductiva (abortos, fallos de implantación, etc.) como en su posterior desarrollo obstétrico (pre-eclampsia, CIR, parto prematuro, etcétera).

Una de las alteraciones inmunes más frecuentemente correlacionada con la infertilidad y la morbilidad obstétrica es la autoinmunidad.

La patología autoinmune es mucho más frecuente en la mujer que en el varón y, sobre todo durante la edad fértil. Además, estas patologías suelen ser concomitantes y se presentan con mayor frecuencia en mujeres infértiles que en controles sanos (61,62).

El síndrome antifosfolípídico es aceptado por las sociedades médicas como primer causante de abortos recurrentes (hasta 15%-25% según las series) y de fallo de implantación recurrente (hasta un 45%) (63).

Se estima que alrededor de un 10-20% de las mujeres con abortos de repetición presentan anticuerpos antifosfolípidos positivos, y si no se tratan, el 90% de ellas volverán a sufrir una interrupción en su embarazo. No se conoce con exactitud cuál es el mecanismo patogénico, pero se ha podido comprobar la presencia de alteraciones pro-coagulatorias que afectarían a la placentación de forma precoz, alterándose la invasión del trofoblasto, induciendo activación del complemento (64,65,66).

También se han descrito otros autoanticuerpos relacionados con infertilidad:

- ANA: Anticuerpos detectados en suero de hasta en el 7% de las pacientes con abortos de repetición sin otra causa (67,68).
- Anticuerpos anti-tiroideos: Presentes en hasta el 25% de las mujeres con abortos de repetición, incluso en pacientes eutiroideas. Su presencia se correlaciona directamente con un incremento en el riesgo de aborto (OR 5.4, 95% CI) (69,70).
- Anticuerpos asociados a enfermedad Celiaca. Esta patología autoinmune puede ocurrir de forma silente. La enfermedad celiaca infradiagnosticada se ha relacionado con un incremento en el riesgo de infertilidad. La instauración de una dieta libre de gluten podría, en estas pacientes, mejorar su pronóstico reproductivo (71).

Existen controversias con respecto al estudio de los factores inmunológicos implicados en la consecución del embarazo, a pesar de que en los últimos años se han realizado múltiples avances.

Es complicado en ocasiones atribuir un problema de fertilidad a una alteración del sistema inmune. En muchas mujeres con patología reproductiva, se describen alteraciones en marcadores inmunológicos de pacientes infértiles, por ejemplo, la presencia de un determinado autoanticuerpo o expansión/alteración de una determinada población de células linfoides. En la mayoría de los casos no somos capaces de relacionar directamente dicho hallazgo con el mecanismo responsable de la patogenia.

No existe uniformidad en el diseño de los estudios y tratamientos de pacientes infértiles con alteraciones del sistema inmunitario, por lo que hoy en día carecemos de ensayos clínicos con grado de evidencia suficiente que relacionen tan solo alguna de estas alteraciones con la infertilidad (a excepción de SAF). Contamos con numerosos estudios observacionales, así como con meta-análisis, que arrojan mensajes claros a favor de una probable causa inmunológica asociada a alteraciones para la obtención y desarrollo del embarazo.

En la actualidad, es necesario que se realicen más estudios que nos permitan diagnosticar y tratar con mayor evidencia a pacientes con alteraciones obstétricas de origen inmune.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Janeway CA Jr. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today*.1992. 13: 11-6.
2. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002 Apr 12;296(5566):301-5.
3. Racicot K, Kwon JY, Aldo P, Silasi M, Mor G. Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2014 Aug;72(2):107-16.
4. Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp. Soc. Exp. Biol* 7: 1953:320-38.
5. Kinder JM, Stelzer IA, Arck PC, Way SS. Immunological implications of pregnancy-induced microchimerism. *Nat Rev Immunol*. 2017 Aug;17(8):483-494.
6. Cismaru CA, Pop L, Berindan-Neagoe I. Incognito: Are Microchimeric Fetal Stem Cells that Cross Placental Barrier Real Emissaries of Peace? *Stem Cell Rev Rep*. 2018 Oct;14(5):632-641.
7. Alfred I Tauber. Immunity in context: science and society in dialogue. *Theoria* 31:207-224.
8. Susanne Sattler. Chapter 1. The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection. S. Sattler, T. Kennedy-Lydon (eds.)
9. *The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology, Advances in Experimental Medicine and Biology* 2015.
10. Le Bouteiller P, Bensussan A. Up-and-down immunity of pregnancy in humans. *F1000Res*. (2017) 6:1216.
11. Schumacher A, Sharkey DJ, Robertson SA, Zenclussen AC. Immune cells at the fetomaternal interface: how the microenvironment modulates immune cells to foster fetal development. *J Immunol*. (2018) 2012:325-34.

12. Hsu P, Santner-Nanan B, Dahlstrom JE, Fadia M, Chandra A, Peek M, et al. Altered decidual DC-SIGN+ antigen-presenting cells and impaired regulatory T-cell induction in preeclampsia. *Am J Pathol.* (2012) 1816:2149-60.
13. Faas MM, de Vos P. Uterine NK cells and macrophages in pregnancy. *Placenta.* (2017) 56:44-52.
14. Bulmer JN, Williams PJ, Lash GE. Immune cells in the placental bed. *Int J Dev Biol.* (2010) 542-3:281-94
15. Cooper, M.A., Fehniger, T.A. & Caligiuri, M.A. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends in immunology.* 2001 Nov; 22(11): 633-640.
16. Bulmer, J.N. & Lash, G.E. Human uterine natural killer cells: a reappraisal. *Mol Immunol.* 2005 Feb; 42 (4):511-21.
17. Kitaya, K., Yamaguchi, T., Yasuo, T., Okubo, T., Honjo, HJ. Post-ovulatory rise of endometrial CD16 (-) natural killer cells: in situ proliferation of residual cells or selective recruitment from circulating peripheral blood. *J Reprod Immunol.* 2007 Dec; 76(1-2): 45-53.
18. Loke, Y., King, A. Immunology of human placental implantation: clinical implications of our current understanding. *Mol Med Today.* 1997 Apr; 3(4):153-9.
19. Male V, Trundley A, Gardner L, Northfield J, Chang C, Apps R, Moffett A. Natural killer cells in human pregnancy. *Methods Mol Biol.* 2010; 612:447-63.
20. Wallace AE, Fraser R, Cartwright JE: Extravillous trophoblast and decidual natural killer cells: a remodelling partnership. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 458-471
21. Manaster, I, et al. Endometrial NK cells are special immature cells that await pregnancy. *J Immunol.* 2008 Aug; 1(181): 1869-1876.
22. Yagel, S. The developmental role of natural killer cells at the fetal-maternal interface. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Oct; 201(4):344-50.
23. Lee S, Kim J, Jang B, Hur S, Jung U, Kil K, et al. Fluctuation of peripheral blood T, B, and NK cells during a menstrual cycle of normal healthy women. *J Immunol.* (2010) 1851:756-62.

24. Drury JA, Parkin KL, Coyne L, Giuliani E, Fazleabas AT, Hapangama DK. The dynamic changes in the number of uterine natural killer cells are specific to the eutopic but not to the ectopic endometrium in women and in a baboon model of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* (2018) 161:67.
25. Fu B, Zhou Y, Ni X, Tong X, Xu X, Dong Z, et al. Natural killer cells promote fetal development through the secretion of growth-promoting factors. *Immunity.* (2017) 476:1100-13.
26. Sindram-Trujillo AP, Scherjon SA, van Hulst-van Miert PP, Kanhai HH, Roelen DL, Claas FH. Comparison of decidual leukocytes following spontaneous vaginal delivery and elective cesarean section in uncomplicated human term pregnancy. *J Reprod Immunol.* (2004) 621-2:125-37
27. Varol C, Mildner A, Jung S. Macrophages: development and tissue specialization. *Ann Rev Immunol.* (2015) 33:643-75.
28. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med.* (2006) 12:1065.
29. Fukui Y, Hirota Y, Matsuo M, Gebril M, Akaeda S, Hiraoka T, Osuga Y. Uterine receptivity, embryo attachment, and embryo invasion: Multistep processes in embryo implantation. *Reprod Med Biol.* 2019 May 24;18(3):234-240
30. Craven CM, Morgan T, Ward K. Decidual spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. *Placenta.* (1998) 194:241-52.
31. Vacca P, Moretta L, Moretta A, Mingari MC. See comment in PubMed Commons below Origin, phenotype and function of human natural killer cells in pregnancy. See comment in PubMed Commons below *Trends Immunol.* 2011 Nov; 32(11):517-23.
32. Manaster, I., Mandelboim, O. The unique properties of human NK cells in the uterine mucosa. *Placenta.* 2008 Mar; 29 Suppl A: S60-6.
33. Kopcow, H.D. et al. Human decidual NK cells from gravid uteri and NK cells from cycling endometrium are distinct NK cell subsets. *Placenta.* 2010 Apr; 31(4):334-8.

34. Jabrane-Ferrat N. Features of Human Decidual NK Cells in Healthy Pregnancy and During Viral Infection. *Front Immunol.* 2019 Jun 28; 10:1397.
35. Apps R, Murphy SP, Fernando R, Gardner L, Ahad T, Moffett A. Human leucocyte antigen (HLA) expression of primary trophoblast cells and placental cell lines, determined using single antigen beads to characterize allotype specificities of anti-HLA antibodies. *Immunology.* (2009) 127:26-39.
36. Parham P, Moffett A. Variable NK cell receptors and their MHC class I ligands in immunity, reproduction and human evolution. *Nat Rev Immunol.* (2013) 13:133-44.
37. Chazara, O., Xiong, S., Moffett, A. Maternal KIR and fetal HLA-C: a fine balance *J Leukoc Biol.* 2011 Oct; 90(4):703-16.
38. Hiby, S.E. et al. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2. *J Clin Invest.* 2010 Nov; 120(11):4102-10.
39. Warning, J.C., McCracken, S.A., Morris, J.M. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction.* 2011 Jun; 141(6):715-24.
40. Liu S, Diao L, Huang C, Li Y, Zeng Y, Kwak-Kim JYH. The role of decidual immune cells on human pregnancy. *J Reprod Immunol.* (2017) 124:44-53.
41. Varol C, Mildner A, Jung S. Macrophages: development and tissue specialization. *Ann Rev Immunol.* (2015) 33:643-75
42. Gentek R, Molawi K, Sieweke MH. Tissue macrophage identity and selfrenewal. *Immunol Rev.* (2014) 262:56-73.
43. Wheeler KC, Jena MK, Pradhan BS, Nayak N, Das S, Hsu CD, et al. VEGF may contribute to macrophage recruitment and M2 polarization in the decidua. *PLoS ONE.* (2018) 13: e0191040
44. Jiang X, Du MR, Li M, Wang H. Three macrophage subsets are identified in the uterus during early human pregnancy. *Cell Mol Immunol.* (2018) 15:1027-37.
45. Pepe, G.; Locati, M.; Della Torre, S.; Mornata, F.; Cignarella, A.; Maggi, A.; Vegeto, E. The estrogen-macrophage interplay in the

- homeostasis of the female reproductive tract. *Hum. Reprod. Update* 2018, 24, 652-672.
46. Vishnyakova P, Elchaninov A, Fatkhudinov T, Sukhikh G. Role of the Monocyte-Macrophage System in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 28;20(15)
  47. Nancy P, Erlebacher A. T cell behavior at the maternal-fetal interface. *Int J Dev Biol.* (2014) 582-4:189-98.
  48. Halonen, M. et al. Th1/Th2 patterns and balance in cytokine production in the parents and infants of a large birth cohort. *J Immunol.* 2009 Mar 1; 182(5):3285-93.
  49. Kwak-Kim, J., Lee, S.K., Gilman-Sachs, A. Elevated Th1/Th2 cell ratios in a pregnant woman with a history of RSA, secondary Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis complicated with one fetal demise of twin pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2007 Oct; 58(4):325-9.
  50. Jin, L.P., Chen, Q.Y., Zhang, T., Guo, P.F., Li, D.J. The CD4+CD25 bright regulatory T cells and CTLA-4 expression in peripheral and decidual lymphocytes are down-regulated in human miscarriage. *Clin Immunol.* 2009 Dec; 133(3): 402-410.
  51. Littman DR, Rudensky AY. 2010 Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell* 140: 845-58
  52. Wing K, Sakaguchi S. 2010 Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nat Immunol* 11: 7-13
  53. Sakaguchi S. 2000 Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell* 101: 455-8
  54. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:387-411.
  55. Salvany-Celades M, van der Zwan A, Benner M, Setrajic-Dragos V, Bougleux Gomes HA, Iyer V, et al. Three Types of Functional Regulatory T Cells Control T Cell Responses at the Human Maternal-Fetal Interface. *Cell Rep.* 2019; 27:2537-2547.
  56. Salvany-Celades M, van der Zwan A, Benner M, Setrajic-Dragos V, Bougleux Gomes HA, Iyer V, et al. Three Types of Functional Regulatory T Cells Control T Cell Responses at the Human Maternal-Fetal Interface. *Cell Rep.* 2019; 27:2537-2547.

57. Pohanka M, Hampl R, Sterzl I, Starka L. 2002 Steroid hormones in human semen with particular respect to dehydroepiandrosterone and its immunomodulatory metabolites. *Endocr Regul* 36: 79-86
58. Robertson SA, Ingman WV, O'Leary S, Sharkey DJ, Tremellen KP. 2002 Transforming growth factor beta--a mediator of immune deviation in seminal plasma. *J Reprod Immunol* 57: 109-28
59. Robertson SA, Guerin LR, Bromfield JJ, Branson KM, Ahlstrom AC, Care AS. 2009 Seminal fluid drives expansion of the CD4+CD25+ T regulatory cell pool and induces tolerance to paternal alloantigens in mice. *Biol Reprod* 80: 1036-45
60. Thiele K, Ahrendt LS, Hecher K, Arck PC. The mnemonic code of pregnancy: Comparative analyses of pregnancy success and complication risk in first and second human pregnancies. *J Reprod Immunol*. 2019 Sep;134-135:11-20.
61. Mitchell K, Kaul M, Clowse ME. The management of rheumatic diseases in pregnancy. *Scand J Rheumatol*. 2010 Mar; 39(2):99-108
62. Naganuma, M., Kunisaki, R., Yoshimura, N., Nagahori, M., Yamamoto, H. et al. Conception and pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease: a multicentre study from Japan. *J Crohns Colitis*. 2011 Aug; 5(4):317-23.
63. Backos M, Rai R, Regan L. Antiphospholipid antibodies and infertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2002 Feb; 5(1):30-4.
64. Garcia Segovia A., Rodriguez-Mahou M., Caballero P, Sanchez-Ramon S. Antiphospholipid Autoantibodies in Women with Recurrent Gestational Failures - Controversies in Management. *Antiphospholipid Syndrome*. Dr. Alena Bulikova. 2012.
65. Sauer R, Roussev R, Jeyendran RS, Coulam CB. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertil Steril*. 2010 May 1; 93(7):2441-3
66. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2012 Apr; 157(1):47-58

67. Ying Y, Zhong YP, Zhou CQ, Xu YW, Miao BY, Wang Q, Li J. Preliminary investigation of the impact of anticentromere antibody on oocyte maturation and embryo cleavage. *Fertil Steril*. 2013 Dec; 100(6):1585-9
68. Putowski L, Darmochwal-Kolarz D, Rolinski J, Oleszczuk J, Jakowicki J. The immunological profile of infertile women after repeated IVF failure (preliminary study). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Feb 10; 112(2):192-6.
69. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, Van Wely M, Van der Post JA et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011 Sep-Oct; 17(5):605-19.
70. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R et al. European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*. 2014 Jun; 3(2):76-94.
71. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005 Aug; 129(2):454-63

## CAPÍTULO 3

### ARTRITIS REUMATOIDEA Y EMBARAZO

*Dr. Rodrigo García Salinas*

*Dra. Einer Sánchez Prado*

#### *Introducción*

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que tiene como órgano de choque a las articulaciones asociado a un importante impacto sistémico. Su prevalencia es cercana al 1% de la población y afecta, principalmente, a mujeres en edad fértil. Como factores de riesgo para su desarrollo se reconocen al *hábito* tabáquico y a la enfermedad periodontal, sobre todo en la forma seropositiva (1).

Clásicamente se ha establecido que existe un impacto de la AR sobre la fertilidad, el desarrollo embrionario y las complicaciones post-parto, atribuyéndose este efecto a su naturaleza autoinmune, siendo la actividad de la enfermedad un factor determinante en estos desenlaces. Así mismo, es conocido el efecto teratogénico de los tratamientos utilizados para controlar la AR, como así también un rol en la fertilidad y las complicaciones post-parto (2,4).

El embarazo, en la AR, tiene un efecto paradójico, mejorando los síntomas durante la gestación en la mayoría de los pacientes debido a un aumento de la inmunotolerancia; sin embargo, se produce una exacerbación de la enfermedad en el periodo post-parto. Algunas investigaciones sugieren que esta exacerbación post-parto puede ser el gatillo para dar inicio a la AR de Novo. Estos estados se atribuyen a un efecto inmunorregulador de los antígenos fetales y las hormonas; asociado a la estrecha relación inmunológica que existe

entre las articulaciones y el feto en el microclima pro-inflamatorio generado en la barrera placentaria (5-8).

En contraste a lo expresado previamente, se ha publicado que las mujeres que han estado embarazadas tienen un riesgo reducido de desarrollar AR en comparación con las mujeres nulíparas (7).

El manejo de la asesoría pre-concepcional, el embarazo y el post-parto en las pacientes con AR es un verdadero desafío para el sistema de salud, los profesionales reumatólogos, ginecólogos y obstetras (4,9).

### *Impacto de la AR en la fertilidad*

La relación entre la AR y la fertilidad aún es desconocida. Considerando que la prevalencia de de AR es tres veces mayor en mujeres y que ese diagnóstico ocurre durante su período reproductivo, se postula que la AR podría disminuir el potencial para tener éxito en la maternidad. Además, todavía no está claro si es la AR en sí misma o se relaciona con los medicamentos utilizados para tratar dicha enfermedad, los cuales pueden impactar en la maternidad (2). Varias cohortes grandes han demostrado que las mujeres con AR poseen familias más pequeñas y tienen una tasa menor de posibilidades de concebir. Parece que, aparte de una elección personal en limitar el tamaño de la familia, la infertilidad también juega un papel fundamental. Esta condición relacionada podría corresponder al efecto de la AR sobre la fertilidad, a la elección de las pacientes, o a una combinación de estos factores (11,12).

Por otro lado, aproximadamente dos tercios de las mujeres con AR utilizan métodos anticonceptivos efectivos, lo que podría deberse a asesoramiento efectivo de su médico de cabecera. El tamaño familiar menor y el uso de anticonceptivos constituyen sesgos importantes con respecto a la fertilidad (13).

El dolor y la fatiga en las mujeres con AR pueden ser factores importantes para suprimir la función sexual e impactar en la posibilidad de gestación. Además, los antiinflamatorios no esteroideos

(AINEs) se han asociado con disminución de la tasa de ovulación, por tal motivo, estos medicamentos deben usarse con precaución (14).

En relación a la función ovárica en AR, no se comprende completamente si la menor tasa de gestación se atribuye a una función ovárica débil. Se ha reportado una función ovárica disminuida en mujeres con AR, sin embargo, no se detectaron diferencias en la anovulación respecto a la población general, ni tampoco diferencias en el nivel de la hormona antimulleriana (HAM). La ausencia de diferencias en el nivel de HAM, permite suponer que puede haber diferentes mecanismos por los cuales la enfermedad afecta la fertilidad.

Como resultado, a pesar de los tamaños familiares más pequeños y el mayor periodo *intergenésico* en mujeres con AR, parece que la reserva ovárica podría no ser afectada por la enfermedad según el nivel de HAM. Considerando el predominio del uso de metotrexato en pacientes con AR, se sugiere, que este medicamento podría afectar negativamente la reserva ovárica (15,16).

Durante el ciclo menstrual, ocurren interacciones complejas entre los sistemas endocrino e inmunológico que son fundamentales para una mecanobiología adecuada del sistema reproductivo en mujeres. Los estudios han demostrado que la inhibición de la enzima COX-2 puede obstaculizar la rotura del folículo y el proceso de ovulación. Además, las citocinas y otros mediadores inflamatorios están involucrados en el proceso de receptividad endometrial, donde el endometrio debe tener las condiciones adecuadas y reaccionar adecuadamente a la implantación de blastocito. A pesar de algunas funciones importantes de las citocinas y prostaglandinas en el ciclo reproductivo normal, los estudios no han demostrado claramente la participación de estos mediadores en el contexto de la AR. Sin embargo, considerando el papel de las hormonas y productos inflamatorios de las enzimas COX, se están realizando más estudios necesarios para vislumbrar el efecto de tales elementos en la calidad y cantidad de fertilidad en mujeres con AR (17,18).

El tratamiento con prednisona, también ha demostrado que afecta el tiempo hasta el embarazo. Además, la terapia con glucocorticoi-

des influye sobre la fertilidad a través de la modulación directa de la función ovárica y del endometrio, como también realizando una represión transitoria de la eje hipotalámico-pituitario-ovárico (19,20).

### *Cambios Inmunológicos y Fisiopatología de la AR en el Embarazo*

El sistema inmunológico tiene un papel crucial para la fecundación y el mantenimiento del embarazo, donde las células, las citoquinas, receptores y la expresión genética ciclan en estados pro y antiinflamatorios. Durante la gravidez se desarrolla un modelo homologable con el estado de injerto versus huésped con una tolerancia inmunológica digna de estudio en modelos animales, humanos e in-vitro (5,21).

El proceso comienza en la fecundación e implantación, en el cual es necesario un estado proinflamatorio para que esto suceda. El epicentro de interacción y desarrollo de todos los fenómenos inmunológicos durante el embarazo es la decidua y la placenta, zona de interface feto-materna (22,23). El intercambio de células nucleadas y material genético entre el feto y la madre sin ser “reconocido” por el sistema inmunológico se denomina microquimerismo, y este estado de disparidad de HLA es importante para el desarrollo embrionario. Tan importante es esta disparidad para la tolerancia en el embarazo, que se asocia con una mejoría en los síntomas en las pacientes con AR (24,25). Varios estudios mostraron que la disparidad feto-materna en los alelos HLA clase II HLA-DR (HLA-DRB1) y HLA-DQ (HLA-DQA, HLA-DQB) se observó con mayor frecuencia entre pacientes con mejoría asociada al embarazo o remisión que en aquellos con AR enfermedad activa(26). Es importante remarcar que los pacientes portadores de alelos de clase II se asocian con positividad de anticuerpos anti péptidos citrulinados (ACPA), que dan a la AR característica clínicas y de respuesta al tratamiento distintivas, por tal es necesario evaluar lo que sucede durante el embarazo en pacientes seronegativos a ACPA (27).

Durante el embarazo la glicosilación de proteínas es un proceso activo, sobre todo en las inmunoglobulinas, generando cambios en su función. En pacientes con AR la presencia de formas agalactosil

IgG (formas sin galactolización) se relacionaron con peor pronóstico y enfermedad más severa (28). La galactolización de las IgG está aumentada en el embarazo y disminuye abruptamente en el post-parto; se postula que podría ser otra de las razones por la cual la actividad de la enfermedad mejora y en el puerperio empeora (29). En el paciente ACPA positivo esta galactolización se observó a expensas del cambio sobre IgG-ACPA (30).

Con respecto a la actividad celular, estudios sobre transcrito de las células mononucleares en la sangre periférica de embarazadas con AR, demostraron que la actividad de los monocitos y linfocitos era similar, dominando el espectro los monocitos sobre las células T (LT), estado que se invierte en el postparto, pero esto no ocurre en las pacientes con AR, donde la actividad monocítica se mantiene elevada junto a la de los LT, abogando también a la reactivación de la enfermedad.

Varios estudios afirman que durante el embarazo existen genes que pudieran modular la actividad de la AR por vía del interferón lo cual pudiera explicar la mejoría observada en una proporción de estas pacientes (31,32).

Por otro lado, durante un embarazo normal, las células del sistema inmune adaptativo e innato se adaptan para que el mismo sea exitoso, por ejemplo, las células naturales killers (NK), células dendríticas, y macrófagos son abundantes en la interfaz feto-materna, las poblaciones de LT reguladores (LTreg) y LT gama delta (LT $\gamma\delta$ ) están aumentadas en la decidua, en contraste a una menor cantidad de LT efectoras (31,33). Existen mediadores solubles como la IL10 y Factor de transformación Beta (TGF $\beta$ ) que, junto a hormonas como el estrógeno, suprimen la actividad de los Linfocitos B (LB) y LT. Estos cambios dejan ver que la inmunidad innata es importante en la interfaz feto-materna, mientras que la inmunidad adaptativa está atenuada (33,34).

Este estado inmunológico es también mantenido por diversas citocinas, que se expresan con un patrón pro-inflamatorio durante la implantación y el parto y con un patrón anti-inflamatorio que domina durante el segundo y tercer trimestre. En los primeros y últimos

periodos, el estado pro-inflamatorio está liderado por  $\text{IFN}\gamma$ , IL-1, TNF, IL-6 e IL-17, estas citocinas junto a células NK de la inmunidad innata son cruciales para el desarrollo placentaria y la formación de arterias espiraladas; la IL-12 e IL-23 son fundamentales para la implantación y el parto (35,36). Luego de la implantación el nivel de citocinas inflamatorias disminuye, generando otro pico justo antes del parto, ciclo que justifica también la mejoría y reactivación (y en algunos casos el inicio) de la AR en estos periodos (7,37). La respuesta inmune en cada trimestre también se refleja mediante la estimulación del receptor 4 tipo Toll (TLR-4) en los monocitos por el TNF, que alcanza su punto máximo en el primer trimestre, mientras que la producción de  $\text{IFN}\alpha$  por el plasmocitoide dendrítico estimulado por TLR-7 solo aumenta durante el embarazo (38,39).

Durante el embarazo y particularmente en la AR, el equilibrio entre la respuesta dependiente de LT helper 1 (TH1), dirigidas por IL-2 e  $\text{IFN}\gamma$  y TNF, y la respuesta TH2 asociada a IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, cumple un rol en el ciclo pro y anti-inflamatorio necesario para una gestación normal (40,41). En los últimos tiempos se ha incrementado el interés en el proceso determinado por TH17, en el cual se secretan altas concentraciones de IL-17, esta intervendría, junto a la respuesta TH1, en el estado pro-inflamatorio durante la implantación (42). Con respecto al perfil de citosinas y la mejoría de la AR durante el embarazo, algunos estudios postulan que existe un aumento de los receptores solubles de TNF e IL-1 que disminuirían la actividad biológica de estas citosinas durante el embarazo. Por otro lado, la relación IL-6 (pro-inflamatoria) e IL-10 (anti-inflamatoria) tiene un papel vital en el desarrollo embrionario, un mayor peso al nacer se relacionó a un aumento de esta última; por lo tanto, el patrón de citosinas, no solo tiene impacto en la actividad de la enfermedad en el embarazo si no también en el crecimiento fetal (43).

Las células T reguladores (Treg) cuyo linaje expresa el factor de transcripción FOXP3, son las principales protagonistas de la tolerancia inmunológica durante el embarazo, reconociendo los antígenos embrionarios y suprimiendo la actividad de las células T efectoras (Teff), mediante la producción de citocinas anti-inflamatorias y la

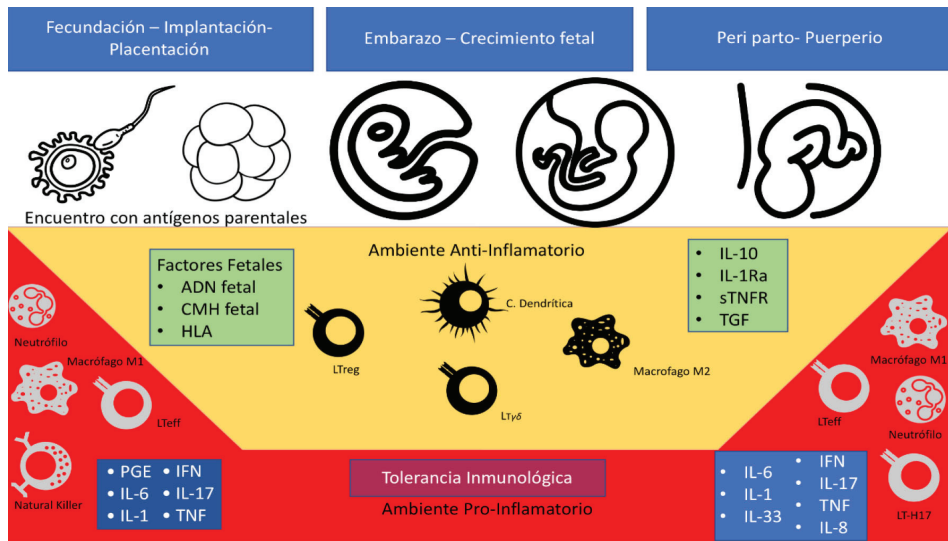
interacción a través receptores específicos (44,45). Su concentración se incrementa tanto en la sangre periférica como en la decidua. En la AR existe una disminución de las Treg, correlacionando con la mejoría de la AR durante el embarazo, con incremento de este linaje celular, aunque las altas concentraciones de citocinas pro-inflamatoria en la AR llevan a una transformación de Treg a TH17, configuración que se relacionó con preclamsia y otras alteraciones clínicas durante el embarazo (46,47).

Un interés particular está cobrando los  $LT\gamma\delta$ , una familia no convencional de LT, considerados un puente entre la inmunidad innata y adaptativa, que según la expresión de su receptor gama-delta ejercen un rol pro o anti-inflamatorio. Como se refirió previamente existe un número aumentado en la decidua, pero en estadios temprano, disminuyendo su cantidad en el embarazo a término, cambiando la expresión de citocinas según la necesidad de ejercer un estado inmunomodulador de tolerancia o pro-inflamatorio (48). En el tercer trimestre, las mujeres embarazadas con AR tienen una reducción de la proporción  $LT\gamma\delta$  positivas para TNF e  $IFN\gamma$ , en comparación con pacientes no embarazadas con AR. Esta reducción de las células T proinflamatorias  $\gamma\delta$  podría ser otro contribuyente a la mejora relacionada con el embarazo, y el aumento posparto en la actividad de la enfermedad, sin embargo, se asocia con una mayor proporción de células T activadas  $\gamma\delta$  (49).

Después del parto, alrededor del 70% de las pacientes con AR sufren un brote de la enfermedad que puede ocurrir dentro de los 6 meses, siendo más frecuente en las primeras 12 semanas (6). Por lo expuesto previamente, las razones inmunológicas de este estado, han sido desarrolladas en esta sección, donde interviene la inmunidad innata, la adaptativa, el perfil hormonal y de citosinas. La prolactina, y su presencia aumentada durante la lactancia, también es parte de la reactivación de la AR ya que puede activar LB, aumentar la producción de TNF e IL-17 y disminuir la actividad de los LTreg. La prolactina es secretada, además de la pituitaria, por macrófagos, y se han encontrado presente en el líquido sinovial; y se asocia una actividad de la enfermedad mayor en mujeres con AR que

amantan versus las que no (50,51). Todos estos eventos se resumen en la **Figura 1**.

**Figura 1:** Esquema de los acontecimientos inmunológicos durante el embarazo



### *Impacto de la AR durante el embarazo*

Diversos estudios han referido una mejoría clínica, es decir una disminución de la actividad de la enfermedad de entre un 48 a 80% en las pacientes con AR durante el embarazo. Es importante destacar que un grupo de mujeres embarazadas con AR pueden experimentar un brote de su enfermedad, tanto durante el embarazo como en el postparto. Algunos brotes asociados al embarazo pueden ser vinculados a la interrupción del tratamiento (6,8,52).

La tasa de abortos espontáneos tempranos, definida como la pérdida del embarazo antes de las 10 semanas de gestación, de pérdidas fetales y muertes fetales, con pérdida del embarazo más allá de las 20 semanas de gestación, por lo general, no son informadas, existiendo pocos registros al respecto. Los datos retrospectivos todavía son limitados para demostrar claramente la prevalencia y riesgo de aborto espontáneo en mujeres con AR. Sin embargo, se reportan

estudios donde se informa un aumento, pero no significativo, en la tasa de mortinatos (3,53).

Las pacientes con AR tienen más probabilidades de desarrollar preclamsia, eclampsia, diabetes gestacional, parto pretérmino por ruptura prematuras de membranas, pueden experimentar desprendimiento de placenta y placenta previa, y, por ende, mayor, mayor proporción de parto por cesárea (52,54).

En general, las anomalías congénitas, fetos pequeños para la edad gestacional y parto prematuro fueron más comunes en mujeres con AR. Además, estas mujeres tienen un mayor riesgo de complicaciones adversas relacionadas con el embarazo y, por lo tanto, se requiere un seguimiento inmediato antes y después del parto para disminuir los eventos adversos. Es necesario realizar más estudios para evaluar los resultados del embarazo en relación con la gravedad de la AR (3,9).

### *Tratamiento de la AR durante el embarazo y la lactancia*

El control de la actividad de la AR se logra mediante el tratamiento oportuno con fármacos modificadores de la enfermedad convencionales (DMARsc), y en ocasiones, cuando la actividad no se controla con las primeras, es necesario el uso de drogas biológicas (DMARb) o sintéticas dirigidas (DMARsd) (4). No es el objetivo de este capítulo ahondar en los mecanismos de acción ni estructura de cada una de las drogas, para eso les recomendamos la lectura de publicaciones referidas al tema específicamente, en esta sección profundizaremos los aspectos del tratamiento de la AR previo y durante la gestación (55).

Algunos de los tratamientos utilizados en la AR son seguros durante el embarazo y otros, como por ejemplo el Metotrexato y la Leflunomida, tienen un efecto teratógeno bien conocido. Debido a esto es necesario un asesoramiento pre-concepcional especializado en todas las pacientes con AR, como así también asesoría e información, al respecto, en cada consulta de seguimiento de la enfermedad de parte del reumatólogo (4). Al momento de realización de este libro, múltiples sociedades científicas han publicado guías de uso de drogas

en AR durante el embarazo, tal como la sociedad británica, ACR y EULAR (56-58).

El Metotrexato y la Leflunomida están totalmente contraindicado su uso durante el embarazo, requiriendo una suspensión previa a la búsqueda de embarazo de 3 meses y 2 años respectivamente (56). El metotrexato es un antagonista de los folatos y su forma más activa y con mayor vida media es el metabolito poliglutamato, que inhibe a la dihidro-folato-reductasa, enzima clave para la síntesis de ADN y ARN; generando así efectos embrio-tóxicos y teratógenos severos, fue clasificado por la FDA en la categoría X (59). La exposición a metotrexato en el útero puede resultar en un síndrome caracterizado por defectos cráneo-faciales, acortamiento de las extremidades y retraso mental, el riesgo para el desarrollo de estas alteraciones tiende a ser en dosis superiores a 10 mg por semana durante las semanas 6 a 8 de la gestación. El síndrome de aminopterina, categorizada por defectos del sistema nervioso central fetal, esqueléticos y cardíacos aumenta, también, en mujeres embarazadas expuestas a metotrexato (60). Los metabolitos activos de la Leflunomida inhiben la enzima dihidro-orotato-deshidrogenasa, clave en las síntesis de pirimidinas. Se han reportado en ratones una amplia gama de defectos, que se extienden desde la muerte fetal hasta alteraciones del tabique ventricular, tronco arterioso crónico y anomalías esqueléticas. También se observaron defectos del tubo neural. Teniendo en cuenta estos se ha clasificado como una droga clase X (57,59).

Es posible reducir el tiempo de lavado de Leflunomida realizando un protocolo de eliminación con carbón activado o colesteramina y medición regular de la leflunomidemia. Es importante remarcar que cuando se utilizan drogas como metotrexato o leflunomida en mujeres en edad fértil se debe recomendar el uso de anticoncepción durante el tratamiento y durante el retiro de las mismas (57,58,60).

La Hidroxicloroquina (dosis de 200-400 mg/día), y la Sulfasalazina (dosis 2000 mg/día) son drogas seguras para su uso previo y durante el embarazo, como así también la Azatioprina y Ciclosporina. La hidroxycloroquina pertenece a la categoría C de la FDA. La mayoría

de los datos de seguridad del embarazo derivan de su uso para el lupus y la malaria. Se ha observado un paso transplacentario con concentraciones idénticas entre la sangre del cordón y la materna durante el parto, sin un riesgo elevado de deformidad congénita o toxicidad ocular. Es la medicación antipalúdica recomendada en el embarazo en pacientes con AR, pero no debe considerarse para tratar los brotes de la enfermedad, porque el inicio de la acción es lento y, por lo tanto, debe iniciarse antes de una concepción programada. La sulfasalazina pertenece a la Categoría B de la FDA, y gran parte de la información de seguridad del embarazo procede de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. En una revisión sistemática de la literatura, los resultados de 525 embarazos analizados después de la exposición gestacional a sulfasalazina no mostraron niveles elevados de aborto espontáneo o anomalías congénitas (56,59,61).

Los corticoides se consideran fármacos seguros para ser utilizados durante el embarazo, son metabolizados por la placenta y la cantidad que es transferida al feto es menor al 10% de la dosis, fueron calificados con la categoría B de la FDA (57). Los riesgos fetales de su uso incluyen: aumento de parto pretérmino por ruptura prematura de membranas y riesgo de hendidura oral en los primeros meses, también existen riesgo relacionados con el incremento de infecciones en la madre, hipertensión arterial e hiperglucemia. Por lo tanto, se deben usar con precaución, a la menor dosis efectiva y por el menor tiempo posible. Los corticoides no fluorados como la prednisona o hidrocortisona se prefieren debido a que no atraviesan la barrera placentaria con menor efecto sobre el feto, por tal el uso de dexametasona y betametasona no son recomendados durante la gestación (62). Aunque por otro lado son los corticoides de elección para la maduración pulmonar y se utilizan en protocolos, para evitar las alteraciones de la conducción cardiaca por el paso de anticuerpos anti-Ro en madres con lupus y en escasos casos con AR (59).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) pueden contribuir a la infertilidad y subfertilidad debido a su efecto sobre la ovulación, mediada por la supresión de la producción de prostaglandinas. Su

uso durante el primer trimestre de embarazo se asoció a mayor riesgo de aborto espontáneo, y en el tercer trimestre con el cierre prematuro del conducto arterioso, oligoamnios y efectos deletéreos sobre la función renal del embrión. Es importante tomar las precauciones necesarias debido a su efecto en la coagulación (62).

Las drogas biológicas anti-TNF han alcanzado un grado de confianza considerable para su uso durante todo el embarazo, aunque algunos reumatólogos aún son precavidos y solo amplían su uso hasta el primer trimestre (58). Según las guías de la BSR cada anti-TNF tiene su pauta diferencial, sin embargo, el Certolizumab pegol es el único con estudios diseñados para considerar su uso en los tres trimestres del embarazo y, debido a la ausencia de la Fc de la inmunoglobulina, es escasa la transferencia de la droga por la barrera placentaria, detectándose dosis muy baja de el mismo en la sangre del cordón (56,63). EULAR recomienda detener Infliximab y Adalimumab a las 20 semanas de gestación y Etanercept entre las 30 y 32 semanas. No se ha demostrado un riesgo incrementado de malformaciones congénitas asociadas al uso de anti-TNF (58). Si estos medicamentos se continúan más tarde en el embarazo para tratar la enfermedad activa (segundo y tercer trimestre), entonces se deben evitar las vacunas vivas en el bebé hasta al menos los 7 meses de vida. Para cualquiera de los anti-TNF su pasaje a la leche materna es muy bajo, por lo tanto, está autorizado su uso durante la lactancia (59,61).

Hay pocos datos disponibles sobre el uso de otros biológicos durante el embarazo, las pautas de la BSR sugieren la suspensión de Rituximab y Tocilizumab 6 y 3 meses antes de la concepción respectivamente. Debido a su mecanismo de acción es poco probable que el Abatacept sea perjudicial en el primer trimestre. No hay datos sobre estos biológicos durante la lactancia (61). Las Guías de EULAR sugieren suspender el tofacitinib 2 meses antes de la concepción, y no recomienda su uso durante el amamantamiento (58).

Durante el puerperio es importante evaluar, antes de reiniciar el tratamiento, el estado de heridas e infecciones postparto. En la **Tabla 1** se muestran los fármacos y su uso durante la lactancia (59,61).

**Tabla 1:** drogas utilizadas en AR y su compatibilidad con la lactancia

Compatible con la lactancia	Datos inadecuados sobre la lactancia	Contraindicado con la lactancia
Corticoides	Anti-TNF	Metotrexato
Hidroxicloroquina	Anakinra	
Sulfasalazina	Rituximab	
Azatiporina	Tocilizumab	
	Tofacitinib	

### *Complicaciones post-parto en la AR*

Las complicaciones durante el parto o la cesárea, relativas a la madre o al recién nacido en pacientes con AR, se asocian principalmente a los tratamientos y a la actividad de la enfermedad (52). Una de las más grandes bases de datos de los Estados Unidos (Nationwide Inpatient Sample), evaluó los resultados del embarazo en más de 1400 pacientes con AR documentando retraso del crecimiento intrauterino en el 6,4% de los partos y rotura prematura de membranas en el 3,4% de los partos, tasas que fueron 1,5-2 veces más altas que en la población obstétrica general, incluso cuando se controlan factores como edad materna (64). En la actualización de esta base de datos que incluyeron aproximadamente 42 millones de partos, corroboraron hallazgos anteriores; la población con AR materna tuvo una prevalencia significativamente mayor de enfermedades hipertensivas, ruptura prematura de membranas, hemorragia preparto, parto prematuro, retardo en el crecimiento intrauterino y parto por cesárea (65). Un gran estudio canadiense reveló que las mujeres embarazadas con AR tenían significativamente más probabilidades de tener partos prematuros (13,5%), cesáreas (33,9%), trastornos hipertensivos en el embarazo (10,5%) y bajo peso para la edad gestacional (15,6%), en comparación con las mujeres embarazadas con espondiloartritis o sin artritis inflamatoria (66).

Con respecto a la actividad de la AR, datos de un estudio prospectivo holandés mostraron que niveles más altos de actividad de la

enfermedad de AR (DAS28-CRP) se asociaron con un menor peso al nacer y un aumento de cesáreas. Específicamente, niveles más altos de actividad de la enfermedad en el tercer trimestre tuvieron una influencia negativa sobre el peso al nacer independientemente del uso de prednisona, paridad, tabaquismo, sexo del niño, duración del embarazo, edad materna, nivel educativo y reproducción asistida. Este estudio también encontró que, para las mujeres con AR bien controlada, los resultados del embarazo eran comparables a los de la población obstétrica general (67). Otro estudio que reclutó a 440 mujeres embarazadas con AR demostró que la gravedad de la enfermedad de AR medida al comienzo del embarazo era predictiva de parto prematuro y bajo peso al nacer, lo que sugiere que un control estricto de la actividad de la enfermedad al comienzo del embarazo podría mejorar los resultados del parto (68).

Dentro de la terapéutica de la AR, los corticoides son los principales responsables de las complicaciones obstétricas y se han relacionado con una edad gestacional más baja al nacer. Se ha demostrado que los partos son, en promedio, una semana antes y ocurren con mayor frecuencia a las <37 semanas en comparación con las pacientes con AR que no toman prednisona durante el embarazo. La prednisona tuvo un efecto negativo indirecto sobre el peso al nacer al acortar la edad gestacional al momento del parto. Esto confirma el efecto de la prednisona sobre el peso al nacer está mediado indirectamente por una edad gestacional más corta en el momento del parto, mientras que la actividad de la enfermedad influye directamente en el peso al nacer. La etiología de cómo el aumento de la actividad de la enfermedad causa un peso más bajo al nacer aún no es muy conocida. Los mecanismos propuestos incluyen disfunción endotelial vascular que causa un mal desarrollo de la placenta (69).

Las pacientes con AR tenían un riesgo significativamente mayor de complicaciones de la herida posparto. La cicatrización de heridas es un proceso complejo que puede dividirse en al menos tres procesos continuos y superpuestos: una reacción inflamatoria, un proceso proliferativo y finalmente, la remodelación tisular. Las propiedades inmunosupresoras de la terapia con glucocorticoides pueden miti-

gar esta respuesta inflamatoria, inhibiendo la reparación posterior de la herida y conduciendo a un mayor riesgo de infección, proceso que sería dependiente de la dosis y la duración del tratamiento con corticoides (70).

Los pacientes con AR tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar enfermedad tromboembólica (TVP-TEP: trombosis venosa profunda- tromboembolismo pulmonar) posparto, que está por encima del riesgo basal ya elevado asociado con el embarazo. En general las mujeres con AR, tienen un mayor riesgo de TVP-TEP que las mujeres sin AR. Hay varias explicaciones posibles para este riesgo excesivo de TVP-TEP observado en mujeres con AR: Primero, los pacientes con enfermedades inflamatorias de las articulaciones tienen más probabilidades de estar inmóviles debido al dolor, especialmente durante los momentos de inflamación activa de las articulaciones, que puede conducir a estasis venosa. En segundo lugar, los trastornos autoinmunitarios se consideran estados de hipercoagulabilidad. En tercer lugar, las pacientes con AR tienen una tendencia al brote posparto, siendo este el período de riesgo máximo de TVP-TEP durante el embarazo. También es posible suponer que la mayor tasa de cesáreas entre las mujeres con AR puede haber contribuido en cierta medida al aumento de este riesgo (71).

Desde otro punto de vista, varios estudios han explorado el riesgo de desarrollo de AR de Novo en el periodo del post-parto. Seis estudios que evaluaron este riesgo en un periodo de 12 meses posterior al parto tuvieron resultados contradictorios con una tendencia a un menor riesgo de inicio de AR en este periodo, observándose una diferencia entre pacientes ACPA positivos y negativos, siendo menor en este primer grupo, OR: 0.8 IC95%:0.4-1.6 versus OR 2.1 IC:95% 0.9-4.8 (7). Finalmente, Silman et al informó un mayor riesgo de AR 3 meses después del parto (OR 5.6 IC 95%: 1.80-17.6), y una tendencia hacia un riesgo aumentado 12 meses después del parto (OR 2.6; IC 95%: 0.8-7.9) (21).

Por último los datos de mortalidad materno-infantil son limitados, se ha sugerido que las mujeres con AR tienen más probabilidades de tener abortos espontáneos y por tal mayor mortalidad, pero esto

no se ha confirmado. Desafortunadamente, hay información muy limitada sobre las tasas de aborto espontáneo. La mortalidad en los hijos de padres con AR fue similar a la de los niños no expuestos a la enfermedad. Los hijos de padres con AR también tuvieron tasas de supervivencia similares después de las enfermedades respiratorias e infecciosas clásicas, el estudio más robusto tubo un seguimiento que finalizó a una edad media de 16 años y hasta 32 años para el más antiguo (9,53).

### *Conclusiones*

No quedan dudas que la relación entre el sistema inmunológico y el embarazo es vital y cobra mayor relevancia cuando se pone en tensión en el curso de una enfermedad autoinmune como la AR. Los hallazgos de las investigaciones en este campo hasta la fecha deberían motivarnos como reumatólogos, ginecólogos y obstetras a luchar por niveles bajos de actividad de la enfermedad, al uso racional de los medicamentos, tanto antes como durante el embarazo, para lograr mejores resultados de embarazo en nuestras pacientes con AR.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13).
2. Fattah A, Asadi A, Shayesteh MRH, Hesari FH, Jamalzehi S, Abbasi M, et al. Fertility and infertility implications in rheumatoid arthritis; state of the art. *Inflammation Research*. 2020 Aug 26;69(8).
3. Smeele HTW, Dolhain RJEM. Current perspectives on fertility, pregnancy and childbirth in patients with Rheumatoid Arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019 Dec;49(3).
4. Murray KE, Moore L, O'Brien C, Clohessy A, Brophy C, Minnock P, et al. Updated pharmacological management of rheumatoid arthritis for women before, during, and after pregnancy, reflecting recent guidelines. Vol. 188, *Irish Journal of Medical Science*. Springer London; 2019. p. 169-72.
5. Förger F, Villiger PM. Immunological adaptations in pregnancy that modulate rheumatoid arthritis disease activity. Vol. 16, *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Research; 2020. p. 113-22.
6. Jethwa H, Lam S, Smith C, Giles I. Does rheumatoid arthritis really improve during pregnancy? A systematic review and metaanalysis. *Journal of Rheumatology*. 2019 Mar1;46(3):245-50.
7. Chen WMY, Subesinghe S, Muller S, Hider SL, Mallen CD, Scott IC. The association between gravidity, parity and the risk of developing rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 50, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. W.B. Saunders; 2020. p. 252-60.
8. Sharma UR, Nediyaedath Rathnakaran A, Raj BPP, Padinjakkara G, Das A, Vada S, et al. The positive effect of pregnancy in rheumatoid arthritis and the use of medications for the management of rheumatoid arthritis during pregnancy. Vol. 29, *Inflammopharmacology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 987-1000.

9. Borchers AT, Naguwa SM, Keen CL, Gershwin ME. The implications of autoimmunity and pregnancy. *Journal of Autoimmunity*. 2010 May;34(3).
10. Fattah A, Asadi A, Shayesteh MRH, Hesari FH, Jamalzahi S, Abbasi M, et al. Fertility and infertility implications in rheumatoid arthritis; state of the art. Vol. 69, *Inflammation Research*. Springer; 2020. p. 721-9.
11. Clowse MEB, Chakravarty E, Costenbader KH, Chambers C, Michaud K. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2012 May;64(5).
12. Katz PP. Childbearing decisions and family size among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2006 Apr 15;55(2).
13. Leverenz DL, Eudy AM, Jayasundara M, Haroun T, McDaniel G, Benjamin Nowell W, et al. Contraception methods used by women with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2019 Apr 16;38(4).
14. Provost M, Eaton JL, Clowse MEB. Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2014 May;26(3).
15. Eudy AM, McDaniel G, Hurd WW, Clowse MEB. Fertility and Ovarian Reserve among Women with Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2019 May;46(5).
16. Brouwer J, Laven JSE, Hazes JMW, Schipper I, Dolhain RJEM. Levels of Serum Anti-Müllerian Hormone, a Marker for Ovarian Reserve, in Women With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2013 Sep;65(9).
17. Brouwer J, Hazes JMW, Laven JSE, Dolhain RJEM. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015 Oct;74(10).
18. Ince-Askan H, Dolhain RJEM. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2015 Aug;29(4-5).

19. Whirledge S, Cidlowski JA. A Role for Glucocorticoids in Stress-Impaired Reproduction: Beyond the Hypothalamus and Pituitary. *Endocrinology*. 2013 Dec 1;154(12).
20. Saketos M, Sharma N, Santoro NF. Suppression of the Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis in Normal Women by Glucocorticoids. *Biology of Reproduction*. 1993 Dec 1;49(6).
21. Smeele HTW, Dolhain RJEM. Current perspectives on fertility, pregnancy and childbirth in patients with Rheumatoid Arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019 Dec 1;49(3):S32-5.
22. Arck PC, Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nature Medicine*. 2013 May 7;19(5).
23. Chaouat G, Dubanchet S, Ledée N. Cytokines: Important for implantation? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2007 Dec 5;24(11).
24. Ober C. Current topic: HLA and reproduction: Lessons from studies in the Hutterites. *Placenta*. 1995 Oct;16(7).
25. Nelson JL, Hughes KA, Smith Ag, Nisperos BB, Branchaud AM, Hansen JA. Remission of Rheumatoid Arthritis During Pregnancy and Maternal-Fetal Class II Alloantigen Disparity. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1992 Oct 12;28(3-4).
26. van der Horst-Bruinsma IE, de Vries RRP, de Buck PDM, van Schendel PW, Breedveld FC, Schreuder GMT, et al. Influence of HLA-class II incompatibility between mother and fetus on the development and course of rheumatoid arthritis of the mother. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1998 May 1;57(5).
27. Zrour SH, Boumiza R, Sakly N, Mannai R, Korbaa W, Younes M, et al. The impact of pregnancy on rheumatoid arthritis outcome: The role of maternofetal HLA class II disparity. *Joint Bone Spine*. 2010 Jan;77(1).
28. Nesspor TC, Raju TS, Chin C-N, Vafa O, Brezski RJ. Avidity confers FcγR binding and immune effector function to aglycosylated immunoglobulin G1. *Journal of Molecular Recognition*. 2012 Mar;25(3).

29. Reiding KR, Vreeker GCM, Bondt A, Bladergroen MR, Hazes JMW, van der Burgt YEM, et al. Serum Protein N-Glycosylation Changes with Rheumatoid Arthritis Disease Activity during and after Pregnancy. *Frontiers in Medicine*. 2018 Jan 8;4.
30. Van Zeben D, Rook Gaw, Hazes Jmw, Zwinderman AH, Zhang Y, Ghelanis, et al. Early agalactosylation of IgG Is Associated with a more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis results of a follow-up study. *Rheumatology*. 1994;33(1).
31. Goin DE, Smed MK, Pachter L, Purdom E, Nelson JL, Kjærgaard H, et al. Pregnancy-induced gene expression changes in vivo among women with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Arthritis Research & Therapy*. 2017 Dec 25;19(1).
32. Häupl T, ØStensen M, Grützkau A, Radbruch A, Burmester G-R, Villiger PM. Reactivation of rheumatoid arthritis after pregnancy: Increased phagocyte and recurring lymphocyte gene activity. *Arthritis & Rheumatism*. 2008 Oct;58(10).
33. NAGAEVA O, JONSSON L, MINCHEVA-NILSSON L. Dominant IL-10 and TGF- $\beta$  mRNA Expression in  $\gamma\delta$ T Cells of Human Early Pregnancy Decidua Suggests Immunoregulatory Potential. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2002 Jul;48(1).
34. Weix J, Häupl T, Raio L, Villiger PM, Förger F. The physiologic increase in expression of some type I IFN-inducible genes during pregnancy is not associated with improved disease activity in pregnant patients with rheumatoid arthritis. *Translational Research*. 2013 Jun;161(6).
35. Racicot K, Kwon J-Y, Aldo P, Silasi M, Mor G. Understanding the Complexity of the Immune System during Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2014 Aug;72(2).
36. Yockey LJ, Iwasaki A. Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development. *Immunity*. 2018 Sep;49(3).
37. Sur Chowdhury C, Giaglis S, Walker UA, Buser A, Hahn S, Hasler P. Enhanced neutrophil extracellular trap generation in rheumatoid arthritis: analysis of underlying signal transduction pathways and potential diagnostic utility. *Arthritis Research & Therapy*. 2014;16(3).

38. Vacca P, Chiossone L, Mingari MC, Moretta L. Heterogeneity of NK Cells and Other Innate Lymphoid Cells in Human and Murine Decidua. *Frontiers in Immunology*. 2019 Feb 8;10.
39. Ziegler SM, Feldmann CN, Hagen SH, Richert L, Barkhausen T, Goletzke J, et al. Innate immune responses to toll-like receptor stimulation are altered during the course of pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*. 2018 Aug;128.
40. NG SC, Gilman-Sachs A, Thaker P, Beaman KD, Beer AE, Kwak-Kim J. Expression of Intracellular Th1 and Th2 Cytokines in Women with Recurrent Spontaneous Abortion, Implantation Failures after IVF/ET or Normal Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2002 Aug;48(2).
41. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunology Today*. 1993 Jul;14(7).
42. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2010 Mar 17;63(6).
43. Huizinga TW, van der Linden MW, Deneys-Laporte V, Breedveld FC. Interleukin-10 as an explanation for pregnancy-induced flare in systemic lupus erythematosus and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1999 Jun 1;38(6).
44. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nature Immunology*. 2004 Mar 1;5(3).
45. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor *Foxp3*. *Science*. 2003 Feb 14;299(5609).
46. Munoz-Suano A, Kallikourdis M, Sarris M, Betz AG. Regulatory T cells protect from autoimmune arthritis during pregnancy. *Journal of Autoimmunity*. 2012 May;38(2-3)
47. Hosseini A, Dolati S, Hashemi V, Abdollahpour-Alitappeh M, Yousefi M. Regulatory T and T helper 17 cells: Their roles in preeclampsia. *Journal of Cellular Physiology*. 2018 Sep 16;233(9).

48. Terzieva A, Dimitrova V, Djerov L, Dimitrova P, Zapryanova S, Hristova I, et al. Early Pregnancy Human Decidua is Enriched with Activated, Fully Differentiated and Pro-Inflammatory Gamma/Delta T Cells with Diverse TCR Repertoires. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Feb 5;20(3).
49. Tham M, Schlör GR, Yerly D, Mueller C, Surbek D, Villiger PM, et al. Reduced pro-inflammatory profile of  $\gamma\delta$ T cells in pregnant patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2016 Dec 22;18(1).
50. Forger F. Impact of pregnancy on health-related quality of life evaluated prospectively in pregnant women with rheumatic diseases by the SF-36 health survey. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005 Oct 1;64(10).
51. Ostensen M. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004 Oct 1;63(10).
52. Aljary H, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Abenhaim HA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a retrospective population-based cohort study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2020 Feb 16;33(4):618-24.
53. Rom AL, Wu CS, Olsen J, Jawaheer D, Hetland ML, Ottesen B, et al. Parental Rheumatoid Arthritis, Child Mortality, and Case Fatality: A Nationwide Cohort Study. *Arthritis Care and Research*. 2017 Jun 1;69(6):933-7.
54. Littlejohn EA. Pregnancy and rheumatoid arthritis. Vol. 64, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall Ltd; 2020. p. 52-8.
55. Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020 Apr 3;9(4).
56. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids: Table 1. *Rheumatology*. 2016 Sep;55(9).

57. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis & Rheumatology*. 2020 Apr 23;72(4).
58. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016 May;75(5).
59. Förger F, Villiger PM. Treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy: present and future. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016 Sep 27;12(9).
60. Hyoun SC, Običan SG, Scialli AR. Teratogen update: Methotrexate. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2012 Apr;94(4).
61. Krause ML, Amin S, Makol A. Use of DMARDs and biologics during pregnancy and lactation in rheumatoid arthritis: what the rheumatologist needs to know. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2014 Oct 16;6(5).
62. Bermas BL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Current Opinion in Rheumatology*. 2014 May;26(3).
63. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol. *Arthritis & Rheumatology*. 2018 Sep;70(9).
64. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2006 Mar;54(3).
65. Kishore S, Mittal V, Majithia V. Obstetric outcomes in women with rheumatoid arthritis: Results from Nationwide Inpatient Sample Database 2003-2011\*. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019 Oct;49(2).

66. Keeling SO, Bowker SL, Savu A, Kaul P. A Population-level Analysis of the Differing Effects of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis on Peripartum Outcomes. *The Journal of Rheumatology*. 2020 Feb;47(2).
67. de Man YA, Hazes JMW, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJM, Steegers EAP, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: Results of a national prospective study. *Arthritis & Rheumatism*. 2009 Nov;60(11).
68. Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, Wingard DL, Jones KL, Lemus H, et al. Disease Severity and Pregnancy Outcomes in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *The Journal of Rheumatology*. 2015 Aug;42(8).
69. Lin H-C, Chen S-F, Lin H-C, Chen Y-H. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010 Apr 1;69(4).
70. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Research & Therapy*. 2006;8(3).
71. Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy*. 2014 Oct 25;16(5)

## CAPÍTULO 4

### LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y EMBARAZO

*Dr. Guillermo Ruiz Irastorza*

#### *Lupus y embarazo: Una relación bidireccional*

Es un hecho constatado que el lupus eritematoso sistémico (LES) es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones durante el embarazo, al tiempo que el embarazo puede ejercer una influencia importante sobre el propio lupus (1). La relación entre el embarazo y la actividad lúpica ha sido objeto de una intensa controversia durante las dos últimas décadas. Sin embargo, al día de hoy está bien establecido que, si bien el embarazo y el puerperio deben considerarse períodos de riesgo para la reactivación del lupus, cuando la enfermedad está inactiva de forma prolongada en el momento de la concepción se minimiza este riesgo (2). Mantener el tratamiento con hidroxicloroquina es también un elemento que contribuye a disminuir la frecuencia de reactivaciones del LES (3). Debe quedar claro que la presencia de un brote lúpico durante el embarazo es una complicación mayor tanto para la madre como para el feto (4). Para la primera, porque si bien la mayoría de los brotes suelen ser de moderada severidad, pueden producirse manifestaciones graves, además, la presencia de brote lúpico durante el embarazo se ha asociado con aparición de daño orgánico irreversible, a lo que se agrega que el arsenal terapéutico se reduce durante el embarazo. Para el feto, porque se ha relacionado la presencia de actividad lúpica materna con aumento del riesgo de abortos, muerte perinatal y prematuridad, y porque el uso de determinados fármacos podría tener efectos nocivos sobre su desarrollo (5).

El diagnóstico de brote durante el embarazo puede ser un desafío para el médico. Si bien existen escalas específicas para medir la actividad durante el embarazo, el juicio clínico continúa siendo insustituible (6). Es bien conocido que el LES puede determinar manifestaciones semejantes al embarazo. El cansancio y las artralgias son comunes durante una gestación normal y también pueden aparecer en el LES. Los edemas suelen estar presentes en las etapas finales del embarazo, pero pueden ser un signo de alarma, particularmente si son asimétricos o si se acompañan de hipertensión arterial o proteinuria. El diagnóstico de brote renal suele ser un problema en la medida que las manifestaciones pueden confundirse o superponerse con las manifestaciones clínicas de preeclampsia. La excreción de proteínas por la orina durante el embarazo puede aumentar en pacientes con proteinuria residual, lo que no siempre implica actividad de la nefropatía. La presencia de sedimento urinario activo, el incremento de los títulos de anti-DNA y el descenso de los niveles de  $C_3$  y  $C_4$ , aún dentro de la normalidad, apoyan el diagnóstico de brote renal. Sin embargo, preeclampsia y nefritis pueden coexistir, por lo que es clave la detección precoz de signos de insuficiencia placentaria que pueden obligar a adelantar el parto en función del nivel de bienestar fetal.

Es importante destacar la importancia de autoanticuerpos específicos asociados a complicaciones concretas en el embarazo de mujeres con LES. La presencia de anticuerpos antifosfolípido (AAF) es un factor pronóstico obstétrico de primer orden. Está bien establecida su asociación con abortos de primer trimestre e insuficiencia placentaria, manifestada en forma de preeclampsia, retraso del crecimiento intrauterino y/o muerte fetal. Afortunadamente, también tenemos clara la solución en muchos casos: ácido acetil salicílico (AAS) a bajas dosis, preconcepcional en los casos con historia obstétrica adversa, combinado o no con heparina de bajo peso molecular en función de la presentación clínica (7).

Los anticuerpos anti-Ro, al igual que el resto de inmunoglobulinas, atraviesan la placenta por transporte activo desde la semana 16 de la gestación, pudiendo provocar lupus neonatal. Las manifestacio-

nes clínicas consisten en lupus cutáneo, bloqueo cardíaco congénito (BCC), citopenias, particularmente trombocitopenia y alteraciones hepáticas. La complicación más frecuente es el lupus cutáneo neonatal que suele manifestarse tras el nacimiento coincidiendo con la exposición solar. El cuadro suele durar 3 a 6 meses, con curación completa cuando desaparecen los anticuerpos maternos de la circulación del bebé. La complicación más temida es el BCC, que puede afectar aproximadamente al 2% de los hijos nacidos de madres portadoras de estos anticuerpos, pudiendo llegar hasta un 18-20% en el segundo embarazo si en el anterior presentó BCC o lupus cutáneo neonatal. Es importante detectar precozmente un bloqueo cardíaco incompleto, así como signos de miocarditis o hidrops, todos los cuales serían indicación de tratamiento (8).

### *Control del lupus eritematoso durante el embarazo*

#### *La organización necesaria*

A la vista de las potenciales complicaciones que pueden surgir, la organización de la atención médico-obstétrica de las mujeres con LES cobra una especial importancia (9). Todas deberían ser atendidas en unidades combinadas de alto riesgo, con una adecuada coordinación entre especialidades, un protocolo común y una Unidad Neonatal bien dotada, en previsión de nacimientos de bebés prematuros y de bajo peso. Las pacientes deben ser atendidas presencialmente, salvo excepciones, por parte de Obstetricia y Enfermedades Autoinmunes (generalmente internistas, como en nuestro caso, o reumatólogos) en el mismo día, de forma simultánea o, en nuestro modelo, consecutiva, es decir, la paciente acude inicialmente a la consulta de Obstetricia y posteriormente a Autoinmunes. Nuestros espacios se encuentran en la misma planta, físicamente próximos, al igual que los del equipo de ecografía obstétrica, de modo que podemos discutir los casos concretos de manera personal siempre que sea necesario. En mi opinión, este tipo de organización, u otra similar, debe ser una condición sine qua non para acometer el cuidado de estas mujeres y poder adelantarnos a los potenciales problemas que puedan surgir durante la gestación.

## *La consulta preconcepcional*

Dentro del esquema de atención médica, la consulta preconcepcional juega un papel fundamental que puede marcar el pronóstico del embarazo (10). En esta consulta es necesario evaluar, conjuntamente con la paciente, los riesgos maternos y fetales de la gestación en ciernes y cuál será el plan de seguimiento y control. Personalmente, prefiero que asistan ambos miembros de la pareja, dado que lo que viene por delante es un trabajo en equipo que precisa de la participación de todos los actores implicados.

El primer punto importante es estimar el perfil de riesgo de cada embarazo (5), tal y como se muestra en la **Tabla 1**:

Historia obstétrica adversa
Edad superior a 40 años
Fumadora
LES en actividad
Brote renal en los últimos 6 meses
Insuficiencia renal
Insuficiencia cardíaca
Hipertensión pulmonar
Enfermedad intersticial pulmonar
Tratamiento con glucocorticoides a dosis mayores a 15 mg/día
Anticuerpos antifosfolípido positivos / síndrome antifosfolípido
Anticuerpos anti-Ro / anti-La

**Tabla 1:** *Perfiles clínicos de alto riesgo en pacientes con LES*

Se debe conocer el número de embarazos previos y la evolución de los mismos (a término, prematuros, abortos, pérdidas fetales), los antecedentes de preeclampsia y nivel de gravedad de la misma, tanto a nivel materno (desarrollo de eclampsia, síndrome HELLP o disfunción orgánica) como fetal (prematuridad, retraso del crecimiento, muerte fetal). Por otro lado, es fundamental establecer el grado de actividad de la enfermedad y el nivel de afectación orgánica, particularmente de órganos vitales como el riñón, el corazón y los pulmones, que sufrirán una espacial sobrecarga durante la gestación. Se deberá posponer el embarazo al menos 6 meses en

aquellas pacientes que se encuentren en brote o que hayan sufrido un evento trombótico (10). No se considera dentro de este grupo a las pacientes con LES y actividad inmunológica persistente (niveles de complemento persistentemente descendidos o títulos de anti-DNA persistentemente elevados), si bien es razonable conocer los títulos previos al embarazo para poder controlar las variaciones y correlacionarlo con la clínica en caso de sospecha de brote. En casos con actividad visceral grave, a criterio del clínico, pueden considerarse necesarios períodos más prolongados de quiescencia antes de permitir el embarazo. Por ejemplo, en nuestra unidad preferimos asegurar al menos un año en remisión, en principio completa, pero si no es posible parcial con proteinuria por debajo de 2 g/d, tras un episodio de nefritis lúpica. En determinados escenarios el embarazo debe desaconsejarse de forma definitiva (**Tabla 2**).

Hipertensión pulmonar grave (PAP sistólica estimada > 50 mmHg o sintomática)
Enfermedad pulmonar restrictiva (CVF < 1 litro)
Insuficiencia cardíaca
Insuficiencia renal crónica (Creatinina $\geq$ 3 mg /dl)

**Tabla 2:** *Contraindicaciones para el embarazo en pacientes con LES*

Las pacientes con antecedentes de enfermedad renal, incluso en remisión, o portadoras de AAF deben ser consideradas candidatas a prevención primaria de preeclampsia con AAS 100-150 mg/d, a iniciar en el primer trimestre (11). Las pacientes con LES inactivo, sin historia de nefritis ni AAF no presentan un riesgo aumentado de preeclampsia y, por tanto, no presentan indicación de AAS salvo concurrencia de otros factores o cribado positivo en el primer trimestre (ver siguiente sección).

Hay que determinar, si no lo conocíamos con antelación, el perfil inmunológico de la paciente, particularmente en lo que respecta a la positividad de AAF y anti-Ro / anti-La. Del mismo modo, es el momento de realizar un pormenorizado análisis de la medicación que recibe la paciente, de cara a suspender los fármacos con potenciales efectos adversos sobre el feto y sustituirlos por otros seguros en este período (10-12), manteniendo este tratamiento durante un periodo de varias semanas para constatar su eficacia antes de iniciarse el embarazo (**Tabla 3**).

**Tabla 3:** Fármacos permitidos y desaconsejados en el embarazo y la lactancia

FÁRMACO	EMBARAZO	LACTANCIA	COMENTARIO
Prednisona			Máximo 20 mg/d en brotes graves. Máximo 7.5 mg/d en brotes leves. Máximo 5 mg/d en mantenimiento.
Metil-prednisolona			En brotes moderados-graves: 125-250 mg iv /d x3.
Hidroxicloroquina			No debe suspenderse en el embarazo de mujeres con LES.
Cloroquina			Uso escaso por el perfil más favorable de hidroxicloroquina, pero segura en el embarazo y la lactancia.
Mepacrina			No hay datos de seguridad ni en el embarazo ni en la lactancia.
Azatioprina			Útiles como ahorradores de corticoides. Iniciar de forma precoz en brotes moderados y graves.
Ciclosporina			Útiles como ahorradores de corticoides. Iniciar de forma precoz en brotes moderados y graves.
Tacrolimus			Alto potencial teratógeno. Considerar sólo si situación de riesgo vital materno pasado el 1 <sup>er</sup> trimestre.
Ciclofosfamida			
Metotrexate			Alto potencial teratógeno y abortivo.
Micofenolato			Elevada tasa de malformaciones.
Inmunoglobulinas			En caso de manifestaciones graves, tras la administración de pulsos de Metil-prednisolona.
Rituximab			En casos excepcionales, puede considerarse su uso en 1 <sup>er</sup> trimestre del embarazo. En fases más avanzadas puede provocar depleción de células B en el neonato.
Belimumab			Falta de datos sobre su seguridad en embarazo y lactancia.
AINEs			No utilizar en el 3 <sup>er</sup> trimestre por riesgo de cierre prematuro de ductus.

Permitido; En situaciones puntuales; Prohibido

Hay que insistir de nuevo en no suspender la hidroxiclороquina ante el deseo gestacional, no sólo porque es un fármaco seguro para el feto, sino por su efecto protector frente a los brotes de actividad del LES. Es más, si una paciente se encuentra en situación clínica estable con medicación compatible con la gestación (por ejemplo, hidroxiclороquina 200 mg/d, prednisona 5 mg/d y azatioprina 100 mg/d), no es momento de introducir cambios en el tratamiento y arriesgarnos a sufrir un brote que inevitablemente retrasaría el intento de embarazo.

La consulta preconcepcional es también el escenario ideal para dejar de fumar. No se deben escatimar esfuerzos para conseguirlo, particularmente en un momento en el que el consumo de tabaco puede jugar un papel determinante en el curso del embarazo, tanto para el feto como para la madre.

La paciente (y su pareja) debe salir de la consulta con una idea clara y realista de su perfil de riesgo, de las complicaciones potenciales y del plan terapéutico y de seguimiento. También se debe transmitir un mensaje de optimismo, en cuanto a que en la mayoría de los casos un manejo adecuado del embarazo culmina con un bebé y una madre sanos, pero siempre bajo el supuesto de una adecuada adherencia al tratamiento y al esquema de consultas.

Finalmente, se debe proporcionar un medio de contacto rápido, de cara a solucionar dudas y para comunicar la confirmación del embarazo que pone en marcha el seguimiento. En nuestra unidad disponemos de un teléfono móvil atendido de forma directa por nuestra enfermera especializada. Cuando la paciente llama para comunicarnos la gestación, se prescriben de forma electrónica los fármacos específicos que constan en el plan elaborado en la consulta preconcepcional (por ejemplo, AAS en casos de alto riesgo de preeclampsia) y se le confirma telefónicamente la pauta de administración. De forma general, se le cita en ese mismo momento entre la semana 8 y 9 de gestación para la primera visita en la consulta de Obstetricia de Alto Riesgo y, en el mismo día, en nuestra consulta de Enfermedades Autoinmunes y Embarazo.

## *Seguimiento del embarazo en pacientes con LES*

Durante la gestación, deberá establecerse un plan de seguimiento que incluya visitas periódicas y controles de laboratorio, de acuerdo al perfil de riesgo de cada caso, tal y cómo se muestra en la **Tabla 4** (11).

**Tabla 4:** Esquema de seguimiento

<p><u>Semana 9. Primera visita:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Análisis de orina y tensión arterial.</li><li>• Cálculo de riesgo trombótico, HBPM dosis profiláctica si precisa en función del score y no la estaba recibiendo por otras razones.</li></ul> <p><u>Semana 12:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Análisis de orina y tensión arterial.</li><li>• Screening de cromosomopatías.</li><li>• Doppler de arterias uterinas. Un Doppler normal es signo de buen pronóstico</li></ul> <p><u>Semana 16:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Análisis de orina y tensión arterial.</li><li>• Inicio de medición de PR en anti-Ro+, cada 2 semanas hasta la semana 34.</li></ul> <p><u>Semana 20:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Análisis de orina y tensión arterial.</li><li>• Ecografía de malformaciones.</li><li>• Repetición de Doppler de uterinas si el de la semana 12 estaba alterado. Su normalización es signo de buen pronóstico.</li></ul> <p><u>Semanas 24-parto:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Visitas según calendario de Obstetricia y actividad de la enfermedad.</li><li>• Análisis de orina y tensión arterial en cada visita.</li><li>• Monitorización de Doppler de arterias umbilicales si existe sospecha de insuficiencia placentaria</li><li>• Coordinar peticiones analíticas, al menos unos niveles de TSH y 25 (OH) vitamina D por trimestre.</li></ul>
---

La ecografía Doppler de la circulación feto-placentaria nos aporta gran información sobre el riesgo de preeclampsia y la insuficiencia de la placenta. El primer Doppler uterino suele realizarse en la semana 12, coincidiendo con el despistaje de cromosomopatías. El aumento del índice de pulsatilidad por encima del percentil 95 se considera patológico, aunque su valor predictivo positivo es bajo. Por el contrario, una prueba normal hace muy improbable que se produzca una preeclampsia, particularmente antes de la semana 34. En nuestro centro se lleva a cabo un cribado de riesgo de preeclampsia en esta semana que incluye una serie de variables además del resultado de Doppler de uterinas, iniciándose AAS en las pacientes con un alto riesgo resultante (11,13). Si no es posible el Doppler en la semana 12,

se puede llevar a cabo en la 20, si bien en ese momento la profilaxis con AAS es mucho menos eficaz (14).

La ecografía Doppler umbilical evalúa la cara fetal de la placenta, y se lleva a cabo a partir de la semana 24 de gestación en casos de retraso del crecimiento fetal. La ausencia del flujo de fin de diástole o el flujo reverso se correlaciona con sufrimiento fetal y alto riesgo de mortalidad perinatal. La redistribución del flujo fetal hacia la arteria cerebral media es un signo particularmente ominoso que obliga a actuaciones obstétricas urgentes (15).

En los embarazos de madres portadoras de anti-Ro/anti-La debe practicarse ecocardiogramas fetales, al menos entre la semana 18 y 30 de gestación, para detectar fases precoces de BCC, como ya hemos comentado (15).

### *Tratamiento de los brotes lúpicos durante el embarazo*

En caso de producirse una reactivación de la enfermedad durante el embarazo, las posibilidades de tratamiento se ven considerablemente reducidas por motivos de toxicidad fetal (15). Debido a que la evidencia sobre la toxicidad de los fármacos en el embarazo es escasa, en muchos casos, se recomienda no usar un fármaco por la falta de datos sobre su seguridad, no por efectos adversos demostrados sobre el feto. Por tanto, siempre hay que valorar el riesgo/beneficio, considerando que un brote en el embarazo es peligroso para la madre, pero también para el feto (4).

Brotos leves a nivel cutáneo o articular pueden manejarse con pequeños incrementos de 5 mg/d de la dosis de prednisona. Es deseable, como norma general pero particularmente en el embarazo, no sobrepasar los 20-30 mg/d de prednisona, y, en cualquier caso, reducir muy deprisa y no utilizar dosis mantenidas por encima de 5 mg/d (11,15). Por ello, los pulsos de metil-prednisolona son particularmente útiles en situaciones de mayor actividad o afección de órganos vitales como el riñón. Considerando que el 10% de la dosis administrada a la madre cruza la placenta, recomendamos dosis de 125 o 250 mg durante 3 días consecutivos (11). La azatioprina, así

como la ciclosporina y el tacrolimus, estos últimos con determinación de niveles plasmáticos, pueden utilizarse para el tratamiento de pacientes con brotes de mayor gravedad, sobre todo renal, y como ahorradores de esteroides.

En situaciones más graves, como por ejemplo la nefritis lúpica con proteinuria nefrótica o fracaso renal, la utilización de inmunoglobulinas nos puede permitir ganar tiempo de cara a permitir la progresión del embarazo y la mayor maduración fetal. Hay que tener siempre presente que la vida de la madre es prioritaria, y que puede ser necesario terminar el embarazo de forma prematura para poder administrarle el tratamiento adecuado.

Los diferentes tratamientos y sus indicaciones se detallan en la **Tabla 5**.

**Tabla 5:** Indicación y dosis de los tratamientos recomendados durante el embarazo

<b>TRATAMIENTO</b>	<b>DOSIS</b>	<b>INDICACIÓN</b>
Hidroxicloroquina	200-400 mg/d	Todas las pacientes sin contraindicaciones NO suspender en el embarazo
Prednisona	Hasta 20-30 mg/d en tratamiento de brotes graves 7.5-10 mg/d en brotes leves-moderados Reducir en pocas semanas y no utilizar dosis mantenidas superiores a 5 mg/d	Tratamiento de brote lúpico Tratamiento de mantenimiento
Metil-prednisolona	Pulsos iv de 125-250 mg/d durante 3 días consecutivos	Brotos lúpicos moderados-graves.
Dexametasona Betametasona	Dexametasona: 4 mg/d Betametasona: 12 mg im/sem	Tratamiento intra-útero de bloqueo cardiaco incompleto. Valorar efecto tras una semana de tratamiento.
Azatioprina	1 a 2 mg/kg/d	Brotos lúpicos moderados-graves Tratamiento de mantenimiento Ahorrador de esteroides
Ciclosporina y Tacrolimus	Ajustar dosis al límite inferior de los niveles plasmáticos terapéutico	Ahorradores de esteroides Nefritis lúpica
Inmunoglobulinas intravenosas	2 mg/kg dosis total repartida en 2 a 5 días	Brotos lúpicos graves (especialmente nefritis y citopenias). Nos permiten ganar tiempo para permitir la maduración fetal.

### *Tratamiento del bloqueo cardiaco*

El bloqueo AV completo es irreversible, por lo que no existe indicación de tratamiento intrauterino. En muchos de los casos será necesaria la implantación de un marcapasos en el neonato. Sin embargo, en casos de bloqueo AV de segundo grado, bloqueo AV con prolongación progresiva del PR o miocarditis fetal con signos de insuficiencia cardíaca, se recomienda la administración de corticoides fluorados, que atraviesan la placenta en más del 80%. Nuestra propuesta es betametasona, 12 mg im, dos dosis separadas 48 h (11), o dexametasona, 4 mg/día durante una semana, valorando la respuesta fetal y teniendo en cuenta la elevada toxicidad que estas dosis de corticoides fluorados pueden acarrear para la madre y el feto (hipertensión, diabetes, Cushing yatrógeno, CIR, oligoamnios y leucomalacia cerebral). Trabajos recientes sugieren que la administración de hidroxiclороquina disminuye el riesgo de aparición de manifestaciones cardíacas del lupus neonatal en niños hijos de madres portadoras de anti-Ro, por lo que estaría indicada en casos de prevención secundaria e incluso primaria (16).

### *Parto, puerperio y lactancia*

Si todo va bien, se recomienda esperar al inicio espontáneo del parto en las mujeres con LES (17). Sin embargo, determinadas complicaciones pueden hacer que se indique la finalización del embarazo (**Tabla 6**).

### *Indicaciones de finalización del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico*

<p>Síndrome HELLP, previa estabilización materna y maduración pulmonar si indicada por prematuridad. Preeclampsia <math>\geq 37</math> semanas. Preeclampsia grave en las siguientes circunstancias:     En gestaciones <math>\geq 34</math> semanas, previa maduración pulmonar.     Ante la persistencia de condiciones adversas, con cualquier edad gestacional. Brotos graves de actividad lúpica con feto a término. En gestaciones pretérmino, cuando haya complicaciones derivadas de la enfermedad materna que supongan riesgo vital para la paciente.</p>
--

Asimismo, se recomienda la vía vaginal para el parto, reservando la cesárea para las indicaciones obstétricas. Dados los mayores riesgos maternos asociados a la cesárea, la inducción es la opción preferible a priori ante la ausencia de contraindicaciones para el parto vaginal (17).

Una vez que la paciente ha dado a luz, deberíamos hacer una evaluación de los tratamientos al alta, asegurando que no se produzcan cambios innecesarios en la medicación para el lupus que se ha recibido durante el embarazo (no es tampoco el momento de modificarla) y comprobando su compatibilidad con la lactancia (**Tabla 3**), tranquilizando a la madre al respecto. Todas las pacientes deberían recibir en ese momento la cita para la consulta postnatal para 4 semanas más tarde, a menos que la situación de la enfermedad demande un control más cercano en el tiempo. Es importante asegurar también una adecuada trombotoprofilaxis en las pacientes de riesgo, particularmente en las portadoras de AAF. En la **Tabla 7** se indican las principales actuaciones en el día postparto y en la visita puerperal.

**Tabla 7**

<p><u>Día postparto:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dar la cita de consulta postnatal para 4 semanas más tarde (salvo indicación de visita más precoz).</li><li>• Ajuste de medicación al alta.</li><li>• Planificar anticoagulación en portadoras de AAF:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Mujeres que no han recibido HBPM durante el embarazo: trombotoprofilaxis 10 días - 6 semanas postparto dependiendo del sumatorio de factores de riesgo.</li><li>○ Mujeres que han recibido HBPM profiláctica durante el embarazo (por cualquier razón, incluso en ausencia de AAF): trombotoprofilaxis durante 6 semanas en el puerperio.</li><li>○ Mujeres en tratamiento anticoagulante crónico: efectuar el paso a antagonistas de la vitamina K al menos 4 días después del parto, con controles frecuentes de INR y manteniendo HBPM hasta alcanzar el INR diana.</li><li>○ En todos los casos: no reanudar el tratamiento con HBPM hasta 6 horas después de retirar el catéter epidural.</li></ul></li><li>• Asegurar tras el alta una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, especialmente en mujeres lactantes y en tratamiento con HBPM.</li></ul> <p><u>4 semanas postparto:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Consulta postnatal.</li><li>• Valoración de actividad, incluyendo analítica con C3, C4, proteinuria y sedimento de orina.</li><li>• Determinación de ferritina, 25 (OH) vitamina D y TSH.</li><li>• Ajuste de tratamiento en función de la situación clínica.</li></ul>
---

## *Conclusiones*

El principal mensaje que hay que trasladar a las pacientes, a sus parejas y a los propios médicos es que la inmensa mayoría de mujeres con LES serán capaces de completar su embarazo con éxito. Sin embargo, esta visión optimista sólo puede hacerse realidad con un manejo adecuado, que debe incluir como piezas fundamentales del puzzle la visita preconcepcional, el control conjunto médico-obstétrico basado en un protocolo común y la disponibilidad de una Unidad Neonatal de alto nivel. Cada vez somos capaces de identificar mejor los diferentes factores de riesgo y de utilizar mejor más fármacos en el escenario de una gestación.

Optimismo y buena organización, esa es la fórmula del éxito

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76:476-85.
2. Davis-Porada J, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Low frequency of flares during pregnancy and post-partum in stable lupus patients. *Arthritis Res Ther* 2020; 22:52.
3. Clowse M, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3640-7
4. Clowse M, Magder L, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 514-21
5. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus* 2008; 17: 416-20
6. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C, et al. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the Lupus Activity Index in Pregnancy scale. *Arthritis Care Res* 2004; 51: 78-82
7. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:1296-1304.
8. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al. Maternal Use of Hydroxychloroquine Is Associated With a Reduced Risk of Recurrent Anti-SSA/Ro-Antibody-Associated Cardiac Manifestations of Neonatal Lupus. *Circulation* 2012; 126:76-82.

9. Danza A, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. El embarazo en las enfermedades autoinmunes sistémicas: mitos, certezas y dudas. *Med Clin* 2016; 147:306-312.
10. Espinosa G, Galindo-Izquierdo M, Marcos Puig B, Casellas Caro M, Delgado Beltrán P, Martínez López JA, et al. Pregnancy Control in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. Part 1: Infertility, Ovarian Preservation and Preconception Assessment. Consensus Document of the Spanish Society of Gynaecology and Obstetrics (SEGO), the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the Spanish Society of Rheumatology (SER). *Reumatología clínica (English Edition)* 2021; 17:61-66.
11. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Ruiz-Arruza I, Erdozain JG, Gonzalez de Echavarri C, Martín Cascón M, et al. Autoinmunes. Version 1.05. Osakidetza 2019. Disponible en <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.ionicframework.apautoinmunes2327096&gl=ES>; <https://apps.apple.com/es/app/autoinmunes/id1344571564>.
12. Göttestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers 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.
13. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377:613-622.
14. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:110-120.e6.
15. Rodríguez Almaraz E, Sáez-Comet L, Casellas M, Delgado P, Ugarte A, Vela-Casasempere P, et al. Pregnancy control in patients with systemic lupus erythematosus/antiphospholipid syndrome. Part 2: Pregnancy follow-up. *Reumatología clínica (English Edition)* 2021; 17:125-131.

16. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012; 126:76-82
17. Delgado P, Robles A, Martínez López JA, Sáez-Comet L, Rodríguez Almaraz E, Martínez-Sánchez N, et al. Pregnancy control in Patients with Systemic Lupus Erythematosus/Antiphospholipid Syndrome. Part 3: Childbirth. Puerperium. Breastfeeding Contraception. Newborn. *Reumatología clínica (English Edition)* 2021; 17:183-186.

## CAPÍTULO 5

### SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO Y EMBARAZO

*Dra. Amparo Santamaria Ortiz*

#### *Introducción*

Dentro del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (SAF) se reconocen dos entidades, el SAF trombótico y el SAF obstétrico (1-7). En el año 2013, en un documento de consenso se ha establecido la entidad de síndrome antifosfolipídico obstétrico (SAF-O) dentro del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (SAF). El SAF es una enfermedad autoinmune, que se caracteriza por eventos trombóticos recurrentes y/o complicaciones obstétricas, siempre asociados a un criterio de laboratorio como es la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) Los anticuerpos que se consideran diagnósticos son los anticardiolipina, anti- $\beta$ 2glucoproteína-i y/o anticoagulante lúpico (1-7). El SAF puede presentarse de forma aislada, denominándose SAF primario, o estar asociado a otras enfermedades autoinmunes, principalmente al lupus eritematoso sistémico (LES) (8-10).

En el caso del SAF-O, los anticuerpos antifosfolipídicos son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos asociados con morbilidad obstétrica, pérdida gestacional recurrente, muerte fetal, parto pretérmino asociado a insuficiencia placentaria, enfermedad hipertensiva del embarazo y/o restricción del crecimiento intrauterino. Además, existen, otros anticuerpos que reaccionan con las proteínas plasmáticas de unión a fosfolípidos (principalmente anti- $\beta$ 2 glucoproteína-i, protrombina, proteína C, proteína S, anexina V, anexina II, lipo-

proteínas de baja densidad), complejos de fosfolípido-proteína y fosfolípidos aniónicos (8).

En cuanto a la definición de SAFO como entidad diferente, se han ido realizado diferentes consensos de expertos. En la novena reunión del Foro Europeo de SAF, se propuso que el SAF-O debería diferenciarse del trombótico como una entidad distinta, ya que en ausencia de trombosis existe evidencia histológica y bioquímica de la acción de los AAF, además de presentar mejoría en los resultados perinatales con el tratamiento convencional. En este foro se analizaron criterios clínicos adicionales a los clásicos, como lo son, dos pérdidas gestacionales consecutivas o tres no consecutivas, pérdida gestacional tardía, desprendimiento de placenta, nacimiento pretérmino tardío, dos o más fertilizaciones *in vitro* fallidas inexplicables (1-10).

Existen posibles mecanismos que podrían explicar el desarrollo del SAF-O. La identificación de los factores que favorecen la aparición de SAF obstétrico tiene gran importancia desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico (8-10).

### *Aspectos Epidemiológicos*

En uno de los mayores estudios realizados en pacientes con SAF se incluyeron a 1000 individuos los cuales fueron seguidos durante diez años, se encontró que el grupo que tenía enfermedad obstétrica relacionada no tuvo trombosis u otras manifestaciones del SAF, y menos del 5% progresó a una trombosis demostrada o lupus eritematoso sistémico, lo cual permite inferir que el concepto de SAF-O tiene distintos mecanismos fisiopatológicos por los AAF, en comparación con el SAF trombótico (11).

### *Mecanismos Fisiopatológicos de las Complicaciones Obstétricas*

El embarazo normal se asocia con cambios en la homeostasis, incluyendo un aumento en la concentración de los factores de la coagulación y una disminución de anticoagulantes naturales y de la actividad fibrinolítica. Por tanto, si a estos cambios fisiológicos del embarazo se le une una causa protrombótica como los AAF, la

balanza de la hemostasia puede predisponer a trombosis y complicaciones vasculares, debido sobre todo a un aporte uteroplacentario insuficiente que se relaciona con un incremento en los resultados perinatales adversos en las pacientes con SAF (8-10).

Los mecanismos fisiopatológicos relacionados con las complicaciones obstétricas y los AAF no se conocen por completo, en algunos casos se han documentado extensos infartos y microtrombos placentarios, sobre todo en mujeres con AAF positivos. Los infartos placentarios son el resultado del insuficiente aporte sanguíneo uteroplacentario por la formación de trombos intraluminales que ocluyen las arterias espirales y que afectan a la vellosidad placentaria. Sin embargo, estas lesiones sólo están presentes en uno de cada seis casos. La trombosis no parece ser el origen primario de las complicaciones obstétricas y por ello, se considera que hay múltiples mecanismos fisiopatológicos que intervienen en las pacientes con SAF (11-14,15,16).

Considerando que los AAF son un grupo heterogéneo de anticuerpos, con diversos mecanismos de acción, es poco probable que la morbilidad obstétrica sea causada por un solo mecanismo como el infarto y/o la trombosis. Los AAF pueden causar alteraciones en la remodelación de las arterias espirales, inflamación decidua, disminución de la membrana vasculosincitial, secundarios a otros fenómenos inmunológicos, como la inflamación, la activación del complemento, la sobreexpresión del factor tisular en los neutrófilos y los monocitos y el desbalance de los factores angiogénicos, aun en ausencia de trombosis (8-16).

Las manifestaciones inflamatorias relacionadas con AAF son mediadas principalmente por el complemento y la activación en cascada de la coagulación de manera secundaria, además del daño tisular placentario (8,9).

Otros mecanismos son el daño al trofoblasto de manera directa por medio de apoptosis, inhibición de la proliferación y formación del sincitiotrofoblasto, disminución de la producción de hormona gonadotropina coriónica, y el daño a la invasión trofoblástica y a la secreción de los factores de crecimiento, que resultan en la pérdida de la gestación o bien en una disfunción placentaria.

La activación descontrolada del complemento juega un papel crítico en la patogénesis del daño placentario inducido por AAF; la hipocomplementemia se encuentra hasta en la mitad de las pacientes con SAF y embarazo, y se relaciona con resultados perinatales adversos como prematuridad, bajo peso al nacimiento, óbito, parto pretérmino y preeclampsia. La pérdida fetal puede explicarse por signos inflamatorios histopatológicos secundarios a la sobreexpresión del factor tisular en neutrófilos y monocitos, o bien por un desbalance de los factores angiogénicos, existiendo evidencia de los marcadores bioquímicos (12,14,16).

### *Diagnóstico*

El diagnóstico se basa en los criterios no convencionales o clásicos para el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos asociado a morbilidad obstétrica. Para ello debe cumplir un criterio clínico y otro de laboratorio. En la **Tabla 1** se pueden ver los criterios diagnósticos tanto clínicos como biológicos (13).

**Tabla 1**

<b>CRITERIOS CLÍNICOS</b>	<b>CRITERIOS DE LABORATORIO</b>
Dos o más abortos inexplicables consecutivos	Positividad baja a AAC o a $\beta$ 2GP-I entre la p95 y 99
Tres o más abortos inexplicables no consecutivos	Presencia intermitente de AAF
Preeclampsia tardía	
Desprendimiento prematuro de placenta,	
Parto Pretérmino Tardío	
Dos o más FIVTE fallidos inexplicables	

El concepto de SAF-O abarca también aspectos bioquímicos, proponiendo nuevos conceptos como son la presencia de anticuerpos no estandarizados, tales como antianexina v, antifosfatidilserina, e incluso titulaciones bajas de anticuerpos AAC, detectados durante el embarazo (8).

Hasta el 50% de las pacientes con morbilidad obstétrica relacionada tendrán titulaciones bajas de ACL y/o a $\beta$ 2GP-I, presentando

entonces resultados perinatales similares en relación con aquellas que tienen titulaciones altas y medias, si no reciben tratamiento (8,9).

El riesgo de presentar manifestaciones clínicas del SAF es mayor cuando se detecta anticoagulante lúpico o más de un AAF diferente (doble y, en particular, triple positividad) en el mismo paciente. Así como la triple positividad a los AAF se relaciona con una mayor tasa de pérdida durante el embarazo, una sola positividad (AL o a $\beta$ 2GP-I, más que AL) se ha reportado más frecuentemente en el SAF-O (8-11).

La detección de más de un AAF permite seleccionar al subgrupo de pacientes con SAF para así estimar el mayor riesgo de abortos recurrentes y trombosis venosas y/o arteriales recurrentes (12).

El 15% de las pacientes con historia de PGR, embriónicas y preembriónicas, tienen AAF positivos persistentes, y de no recibir tratamiento hasta un 90% tendrá nuevamente pérdida del embarazo; la combinación de HBPM+ASA a dosis bajas promueve la implantación embrionada en las etapas tempranas del embarazo, y además protege contra la trombosis de la vasculatura uteroplacentaria después de una placentación exitosa, con una tasa baja de complicaciones (10,13,15,16,17).

Mekinian et al. (16), en el 2012, compararon resultados perinatales de pacientes con diagnóstico confirmado de SAF, por los criterios de Sapporo, y pacientes con antecedentes obstétricos y con titulaciones bajas de AAF, encontrando que los resultados perinatales eran similares en ambos grupos, y más relevante aún, identificaron una disminución significativa de los resultados perinatales adversos en ambos grupos cuando se implementaba un manejo estándar con heparina de bajo peso molecular y ácido acetil salicílico. A pesar de ser un estudio retrospectivo, estos hallazgos apoyan la premisa de que las pacientes con diagnóstico de SAF-O podrían beneficiarse del tratamiento estándar y, por lo tanto, tener recién nacidos vivos, con pocas complicaciones maternas.

### *Consideraciones Terapéuticas*

En el campo de la prevención de las complicaciones obstétricas existen diferentes recomendaciones de los expertos. En la población general, la enfermedad tromboembólica venosa aparece en un

0,5-2,2 por cada 1000 embarazos (riesgo entre 15 y 35 veces mayor que las mujeres no embarazadas) y puede aparecer tanto durante la gestación como en el puerperio. Aunque el número absoluto es bajo, sigue siendo una de las primeras causas de morbilidad en el embarazo y puerperio. En el posparto, el riesgo de trombosis es mayor en las primeras 3-6 semanas, aunque puede persistir hasta la semana 12. Las recomendaciones incluyen la combinación de heparina de bajo peso molecular (HBPM) y ASA a dosis profilácticas en todas las pacientes con SAF obstétrico. En la **Figura 1** se resume el manejo de SAF-O (13).

La ASA se debe iniciar preconcepcionalmente por el posible beneficio y el bajo riesgo de esta actuación profiláctica y la HBPM, tan pronto sea confirmado el embarazo. Tanto la ASA como la HBPM deben mantenerse durante toda la gestación. El uso combinado de HBPM y AAS a dosis bajas, incrementa la tasa de nacidos vivos y además puede prevenir otras complicaciones durante el embarazo en pacientes con SAF obstétrico. Dada la poca evidencia derivada de los diferentes estudios, se recomienda individualizar la dosis de HBPM según el riesgo de cada paciente y también informar a la mujer y hacerla partícipe de la decisión (13).

La heparina, además de su efecto antitrombótico, tiene un amplio rango de propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Las recomendaciones actuales son utilizar la aspirina y la heparina a dosis profilácticas de forma mantenida durante todo el embarazo. El inicio de la HBPM debe ser en los primeros estadios de la gestación. En pacientes con SAF obstétrico se ha observado que, con el ajuste de la dosis profiláctica de heparina por peso de la paciente de forma progresiva durante todo el embarazo, se han obtenido mejores resultados comparado con una dosis mantenida (13).

### *Manejo Postparto*

Los resultados de los distintos estudios publicados no son consistentes, en la mayoría de los posibles escenarios se recomienda la instauración de tromboprofilaxis, al menos durante seis semanas

(13). Es un tema controvertido, y siempre se debe tener en cuenta la opinión de la paciente. Dado el alto riesgo de episodios trombóticos en mujeres con SAF-O durante el puerperio, se debe iniciar terapia antitrombótica a dosis profilácticas o intermedias entre 6 y 12 semanas durante el periodo posparto (13).

En cuanto a la prevención postcesárea, se recomienda realizar tromboprofilaxis al menos 6 semanas si hay antecedentes de trombosis, preeclampsia con retraso de crecimiento intrauterino, comorbilidades como LES, o trombofilia conocida (13).

### *Manejo del Síndrome antifosfolípido obstétrico refractario*

En pacientes con SAF obstétrico que presentan una nueva complicación obstétrica a pesar del tratamiento convencional, se recomienda iniciar hidroxicloroquina previamente al embarazo y mantenerla durante toda la gestación, sola o asociada a prednisona o equivalente desde el inicio del embarazo ( $\leq 10$  mg/día durante el primer trimestre). En pacientes que desarrollan complicaciones relacionadas con insuficiencia placentaria (preeclampsia o retraso de crecimiento intrauterino) a pesar del tratamiento convencional se puede asociar pravastatina (20 mg/día) desde el inicio de la complicación. En general, lo que no se recomienda es el uso inicial de IGIV y plasmaféresis, si bien podría considerarse en ausencia de respuesta a otros tratamientos (13,16).

El tratamiento convencional del SAF obstétrico es la combinación de aspirina a dosis antiagregantes y HBPM a dosis profilácticas, sin embargo, entre un 20 y un 30% de estas pacientes no consiguen alcanzar el objetivo final de un nacimiento vivo. Los principales factores de riesgo asociados con el fracaso del tratamiento convencional se relacionan con la historia obstétrica previa y con el perfil de autoanticuerpos, especialmente con la triple positividad de AAF. La identificación de estos factores de riesgo, junto a un mejor conocimiento de los mecanismos de acción de la HBPM y la utilización de nuevos fármacos, ha hecho que se diseñen nuevas estrategias terapéuticas para el SAF obstétrico refractario (13-16).

En el SAF obstétrico refractario, los estudios que evaluaron la modificación de la dosis de heparina durante el embarazo no han mostrado resultados concluyentes (13,16).

La hidroxicloroquina (HCQ) se usa comúnmente en las enfermedades autoinmunes, especialmente en el lupus eritematoso sistémico (LES), para el que se recomienda también su uso durante en embarazo. Aunque la información referente a SAF obstétrico es escasa y se limita a estudios retrospectivos, las propiedades antiinflamatorias, inmunorreguladoras y antiagregantes hacen de la HCQ sea una buena opción terapéutica para estos casos. Además, tanto *in vitro* como en diversos modelos animales, la HCQ es capaz de corregir diversas funciones biológicas alteradas por los AAF. Varios estudios retrospectivos muestran la eficacia de la HCQ asociada a la terapia convencional, tanto en pacientes con SAF obstétrico como en pacientes con SAF obstétrico refractario. En este sentido, un estudio retrospectivo reciente ha demostrado que el uso de HCQ a dosis de 400 mg, especialmente iniciándola de forma preconcepcional, es de utilidad en pacientes con SAF refractario sin episodios trombóticos previos (13).

Los glucocorticoides inhiben la vía del complemento, por lo que se ha propuesto su posible efecto beneficioso en pacientes con abortos recurrentes. En un estudio abierto, con un número limitado de pacientes, la prednisona a dosis de 10 mg/día durante el primer trimestre del embarazo incrementó significativamente la tasa de nacimientos vivos sin aumento de los efectos secundarios en pacientes con SAF obstétrico refractario (13,16).

Las IGIV han sido utilizadas en SAF obstétrico con resultados contradictorios. Algunos estudios no encuentran diferencias significativas entre las pacientes tratadas con IGIV solas o asociadas al tratamiento convencional cuando se comparan con las que solo reciben este último. A pesar de los resultados discordantes, el uso de las IGIV estaría reservado a casos seleccionados de pacientes con SAF obstétrico refractario. No existe acuerdo sobre la duración, frecuencia o las dosis óptimas de las IGIV (13,16).

En el SAF obstétrico con factores de alto riesgo, como trombosis previas, complicaciones graves durante el embarazo y refractariedad

al tratamiento convencional, junto a la triple positividad de los AAF, se han utilizado en algunos casos diferentes procedimientos como la plasmaféresis o inmunoadsorción (13,16).

El SAF es uno de los principales factores de riesgo de preeclampsia y esta, a su vez, es una de las principales complicaciones maternas durante el embarazo. Por otra parte, la prematuridad y el retraso del crecimiento intrauterino son las dos principales complicaciones fetales. Se ha descrito el efecto beneficioso de la asociación de pravastatina a dosis de 20 mg/d al tratamiento convencional en pacientes con SAF que desarrollaron preeclampsia o retraso del crecimiento intrauterino, ya que aumentó el flujo placentario y lo más importante, se obtuvo una tasa de nacidos vivos del 100% (13-16).

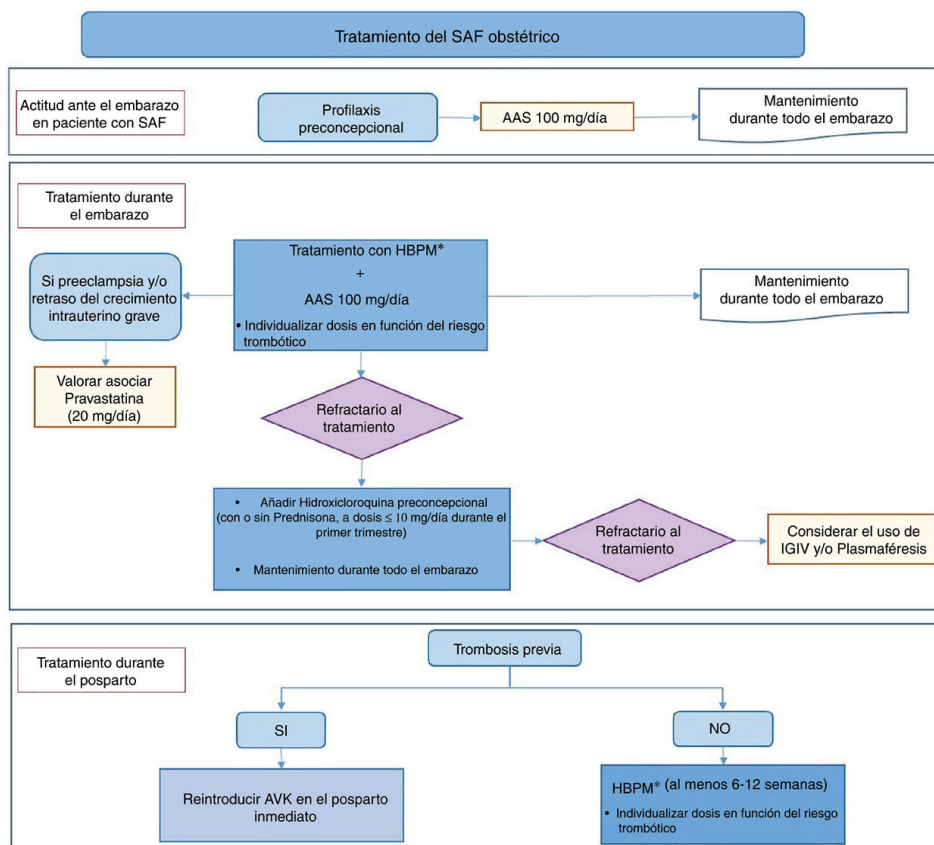
### *Manejo en Reproducción Asistida*

En las pacientes con SAF que van a realizar técnicas de reproducción asistida, se recomienda individualizar el riesgo para asociar, como anticoagulante de elección, HBPM en dosis profilácticas o terapéuticas. Las pacientes con SAF y anticoagulación oral cambiarán a heparina de bajo peso molecular, a dosis terapéuticas, antes de la estimulación ovárica y la continuarán durante todo el embarazo (13).

### *Conclusiones*

El SAF en la mujer en edad reproductiva puede manifestarse inicialmente con problemas de fertilidad, en etapas tempranas de la gestación (embrionaria y preembrionaria), así como en relación con insuficiencia placentaria e incluso muerte fetal, incrementando la morbimortalidad materna y fetal. Por ello, en el último consenso de expertos, se estableció como una entidad propia, el SAF-Obstétrico.

Las complicaciones obstétricas son debidas a múltiples procesos inmunológicos relacionados con la naturaleza heterogénea de los AAF y sus diversos mecanismos de acción y no exclusivamente como un evento primario trombótico, por lo que se ha propuesto diferenciar a este grupo de pacientes del SAF trombótico.



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento del SAFO (13). Imagen de la Sociedad reumatología española

Las manifestaciones obstétricas relacionadas con SAF son clínicamente relevantes y al parecer tienen un riesgo mayor para enfermedad relacionada con insuficiencia placentaria (PE, RCIU) y mortalidad neonatal; sin embargo, la aplicación clínica de estas observaciones está por determinarse, ya que aún no existe evidencia suficiente.

Las mujeres con SAF-O además del riesgo de morbilidad relacionada con el embarazo, tienen potencialmente riesgo de eventos trombóticos y requerirán tratamiento durante el embarazo, el puerperio y, probablemente, a largo plazo. De ahí, la necesidad de abordaje de la paciente durante el embarazo multidisciplinario, preferentemente de forma preconcepcional, y deberá realizarse una vigilancia estrecha del binomio desde el inicio de la gestación, con el objeto de disminuir

la morbimortalidad asociada materno fetal, así como las secuelas que pudieran presentarse de manera secundaria. El manejo del SAF es en muchos de los casos incierto, y en ausencia de evidencia científica, el juicio clínico y la experiencia son relevantes para mejorar los resultados perinatales; el comportamiento y la naturaleza del SAF durante el embarazo es tema de debate y debe ser confirmado a futuro por estudios bien diseñados que involucren una gran cantidad de pacientes, para poder mejorar la calidad en la atención.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arslan E, Branch DW. antiphospholipid syndrome: Diagnosis and management in the obstetric patient. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 Apr; 64:31-40.
2. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999 Jul;42(7):1309-11.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295-306.
4. Balbi GGM, Pacheco MS, Monticielo OA, Funke A, Danowski A, Santiago MB, Staub HL, Rêgo J, de Andrade DCO. Antiphospholipid Syndrome Committee of the Brazilian Society of Rheumatology position statement on the use of direct oral anticoagulants (DOACs) in antiphospholipid syndrome (APS). *Adv Rheumatol.* 2020 May 27;60(1):29.
5. de Jesús GR, Benson AE, Chighizola CB, Sciascia S, Branch DW. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *Lupus.* 2020 Oct;29(12):1601-1615.
6. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults.. *RMD Open.* 2019 Apr 28;5(1):e000924.

7. Sammaritano LR. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020 Feb;34(1):101463.
8. Meroni PL, Borghi MO, Grossi C, Chighizola CB, Durigutto P, Tedesco F. Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: same antibodies but different diseases? *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Jul;14(7):433-440.
9. Branch D: What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019 Dec 6;2019(1):421-425
10. Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Pérez-Fernández OM, Gaybor M, Cordero C, Cabrera S, Soroka NF. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012 Feb;11(4):288-95.
11. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Lakos G, Tincani A, Kontopoulou-Griva I, Galeazzi M, Meroni PL, Derksen RH, de Groot PG, Gromnica-Ihle E, Baleva M, Mosca M, Bombardieri S, Houssiau F, Gris JC, Quéré I, Hachulla E, Vasconcelos C, Roch B, Fernández-Nebro A, Boffa MC, Hughes GR, Ingelmo M; Euro-Phospholipid Project Group .Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr;46(4):1019-27.
12. Cáliz Cáliz R, Díaz Del Campo Fontecha P, Galindo Izquierdo M, López Longo FJ, Martínez Zamora MÁ, Santamaría Ortiz A, Amengual Pliego O, Cuadrado Lozano MJ, Delgado Beltrán MP, Carmona Ortells L, Cervantes Pérez EC, Díaz-Cordovés Rego G, Garrote Corral S, Fuego Varela C, Martín López M, Nishishinya B, Novella Navarro M, Pereda Testa C, Sánchez Pérez H, Silva-Fernández L, Martínez Taboada VM. Recommendations of the Spanish Rheumatology Society for Primary Antiphospholipid Syndrome. Part I: Diagnosis, Evaluation and Treatment. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020 Mar-Apr;16(2 Pt 1):71-86.
13. Cáliz Cáliz R, Díaz Del Campo Fontecha P, Galindo Izquierdo M, López Longo FJ, Martínez Zamora MÁ, Santamaria Ortiz A, Amengual Pliego O, Cuadrado Lozano MJ, Delgado Beltrán MP, Ortells LC, Pérez ECC, Rego GD, Corral SG, Varela CF, López

- MM, Nishishinya B, Navarro MN, Testa CP, Pérez HS, Silva-Fernández L, Taboada VMM. Recommendations of the Spanish Rheumatology Society for Primary Antiphospholipid Syndrome. Part II: Obstetric Antiphospholipid Syndrome and Special Situations. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020 Mar-Apr;16(2 Pt 2):133-148.
14. Limper M, de Leeuw K, Lely AT, Westerink J, Teng YKO, Eikenboom J, Otter S, Jansen AJG, V D Ree M, Spierings J, Kruyt ND, van der Molen R, Middeldorp S, Leebeek FWG, Bijl M, Urbanus RT. Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper. *Neth J Med*. 2019 Apr;77(3):98-108.
  15. Ernest JM, Marshburn PB, Kutteh WH. Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. *Semin Reprod Med*. 2011 Nov;29(6):522-39.
  16. Mekinian A, Alijotas-Reig J, Carrat F, Costedoat-Chalumeau N, Ruffatti A, Lazzaroni MG, Tabacco S, Maina A, Masseur A, Morel N, Esteve-Valverde EE, Ferrer-Oliveras R, Andreoli L, De Carolis S, Josselin-Mahr L, Abisror N, Nicaise-Roland P, Tincani A, Fain O; on the behalf of the SNFMI and the European Forum on Antiphospholipid AntibRefractory obstetrical antiphospholipid syndrome: Features, treatment and outcome in a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev*. 2017 Jul;16(7):730-734
  17. Chighizola CB, Gerosa M, Trespidi L, Di Giacomo A, Rossi F, Acasia B, Meroni PL. Update on the current recommendations and outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 Nov;10(11):1505-17. doi:10.1584/1744666X.2014.968129.

## CAPÍTULO 6

### SÍNDROME DE SJÖGREN Y EMBARAZO

*Dra. Carla Gobbi*

*Dra. Paula Alba*

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica, caracterizada por la presencia clínica de un síndrome seco, principalmente oral (xerostomía) y ocular (xeroftalmía), debido a la disminución o ausencia de secreciones glandulares, que se produce por compromiso autoinmune glandular asociada a ciertas manifestaciones extraglandulares. Esta enfermedad puede producirse en forma aislada (conocida como SS primario-SSp) o asociada con otras enfermedades autoinmunes, principalmente la artritis reumatoide (AR), definiendo el SS secundario-SSs (1).

Aunque la queratoconjuntivitis *sicca* y la xerostomía son las manifestaciones más prevalentes, el SS se presenta como una condición multisistémica, con una amplia variedad de manifestaciones clínicas. El espectro de la enfermedad se extiende desde una forma de compromiso autoinmune órgano-específico (referida como una exocrinopatía autoinmune) hasta un proceso más generalizado, involucrando los sistemas musculoesqueléticos, el tracto respiratorio, gastrointestinal, renal, neurológico, vascular y hematológico, entre otros (2).

Adicionalmente, el componente autoinmune, dado por anomalías biológicas asociadas con la activación de los linfocitos B son marcadores de la enfermedad e incluyen la positividad del factor reumatoide (FR), hipergamaglobulinemia, la presencia de anticuerpos anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB) (3), distribución anormal

de los linfocitos B maduros en sangre periférica (4), sumado a un incremento en el riesgo de linfoma no Hodgkin (LNH) en el 5% de los pacientes (5,6).

Mientras la causa exacta todavía no se comprende bien, se piensa que el SS puede ser originado por una compleja interacción entre genética, epigenética y factores ambientales (7).

La prevalencia de la enfermedad en la población femenina se estima entre un 0,1 y un 4,8% cuando se realiza la clasificación usando los criterios Europeos Americanos. Esta variación tan amplia se atribuye a sesgos de selección y de clasificación (8,9).

Para clasificar los pacientes se utilizan los criterios del Colegio Americano del año 2012, que toman en cuenta la serología del paciente, incluyendo antiSSA, SSB y factor reumatoide, la biopsia salival y la confirmación oftalmológica del ojo seco (10); así como también los renovados en el año 2016, llamados Americanos Europeos y que tienen en cuenta el flujo salival no estimulado, descartando el factor reumatoide y describiendo los test oculares con mayor precisión (8).

El impacto en el resultado del embarazo ha sido bien establecido en otras enfermedades autoinmunes como en el lupus eritematoso sistémico (LES) y en el Síndrome anti fosfolípido (SAF) relacionado con la actividad y la gravedad del daño orgánico, el perfil de auto anticuerpos y el tratamiento instituido, pero en el SS hay datos que son contradictorios. Por otra parte, la complicación más grave que puede afectar a los hijos de las pacientes con SS es el bloqueo cardiaco congénito (BCC) el cual se relaciona con la presencia de auto anticuerpos.

### *Lupus Neonatal*

Cuando consideramos SS y embarazo, la complicación más ampliamente conocida es el lupus neonatal (LN), que ocurre en 1 de 20000 neonatos de madres con enfermedades autoinmunes, por pasaje pasivo transplacentario de anti-Ro (SSA) y / o anti-La (SSB), y antirribonucleoproteína (anti-RNP), cuyas manifestaciones clínicas

incluyen compromiso cutáneo, cardíaco, hepático, neurológico y hematológico (11,12).

Epidemiológicamente se ha descrito una relación predominante en mujeres, sin embargo, en la serie de Yang la relación varón: mujer es 1:1, la edad gestacional al momento del parto fue de  $36.8 \pm 2$  semanas y el peso promedio fue de  $2437.8 \pm 653.5$  gramos (13).

El riesgo de desarrollar BCC es del 2% si la madre es primigesta o no tuvo embarazos previos con fetos afectados, aumentando 6 a 10 veces el riesgo en los embarazos posteriores a un feto afectado. El estado de salud materno no influye en el riesgo de recurrencia de BCC (14), aunque como condiciones de riesgo para desarrollar BCC se han descrito algunos alelos HLA tanto de la madre como del feto, el hipertiroidismo, ya que los fetos de las mujeres con anticuerpos Ro hipertiroides tienen nueve veces más posibilidad de BCC (15,16). Otros estudios señalan que la menor edad materna, el primer embarazo y la no exposición a esteroides podrían ser considerados factores de riesgo (17).

Las manifestaciones clínicas se pueden presentar desde el nacimiento hasta los seis meses de edad. Entre ellas, las arritmias causadas por el bloqueo cardíaco congénito (BCC) van desde un bloqueo auriculoventricular de primer grado, segundo a tercer grado, este último es el que ha recibido más atención. De este espectro, el Bloqueo cardíaco congénito completo (BCC) manifestado por un bloqueo de tercer grado, que produce una disociación AV completa es la anomalía más severa que se presenta en más del 80% de los casos, conduciendo a una mortalidad del 17% y una morbilidad importante donde más del 70% necesitará marcapaso en la adultez. Si bien el bloqueo es la manifestación principal, otras anomalías electrofisiológicas han sido descritas como la disfunción del nódulo sinusal, el intervalo QT prolongado, taquicardia de la unión y flutter auricular. A nivel del compromiso cardíaco la fibroelastosis endocárdica (FE) y la enfermedad valvular han sido descritas. La FE es una forma de fibrosis miocárdica que puede progresar a insuficiencia cardíaca terminal y muerte. El diagnóstico eco cardiográfico prenatal incluye ecogenicidades en parche en la superficie endocárdica del

corazón fetal, reportándose en el 7% de los bebés afectados con BCC, pero una clara asociación no ha sido demostrada. Por otra parte, la enfermedad valvular debido a disfunción del aparato tensor es una complicación de BCC que se ha reportado en el 1.6% de los casos presentando áreas de ecogenicidad en parches de músculo papilar de las válvulas mitral y tricúspideas (6).

En la patogénesis del LN están implicados tres tipos de autoanticuerpos, el Ro-SSA, el La-SSB y anti U1-RNP. Los anticuerpos anti-Ro están dirigidos contra dos proteínas celulares con diferentes masas moleculares: 52kD (Ro52) y 60 kD (Ro60). El antígeno Ro 52 está presente en el núcleo y el citoplasma mientras que el Ro 60 en el núcleo y el nucléolo. Como resultado del proceso de apoptosis celular durante el desarrollo fetal, estos antígenos son expuestos en las superficies de las células. En el segundo trimestre del embarazo, cuando las IgG maternas comienzan a atravesar la placenta, forman complejos con los antígenos en los órganos fetales. Estos complejos son entonces opsonizados y fagocitados lo cual dispara procesos proinflamatorios y daño tisular subsecuente (15).

El tipo de autoanticuerpos y la concentración sérica se correlacionan con la presentación clínica del LN. La mayoría de los estudios apuntan al anticuerpo Ro 52 como el principal responsable de la patogénesis, más que el Ro 60, ya que fueron encontrados en el 85% de madres de niños con BCC. También se ha sugerido que anti Ro52-p200 es un fragmento específico en el péptido Ro 52 que juega un rol fundamental en el desarrollo de lupus neonatal cardíaco. Se cree que los anticuerpos anti-LA tienen una fuerte asociación con LN ya que han sido solo detectados en madres de niños afectados y nunca de niños sanos. En madres con ambos autoanticuerpos, el riesgo de desarrollar síntomas cutáneos del niño es mayor comparado con las que tienen solo anti Ro. Los niños de mujeres quienes tienen exclusivamente anti U1-RNP son propensos a manifestaciones dermatológicas, pero no cardíacas. Yang también demuestra en su serie que SSA está fuertemente relacionado con hallazgos patológicos cardíacos mientras que SSB se asocia fuertemente a las manifestaciones cutáneas (13). De lo expuesto se comprende que las mujeres con

estos tres tipos de anticuerpos deben ser regularmente monitorizadas para bradicardia fetal (15).

Los estudios histopatológicos son importantes para determinar la causa del BCC. Las autopsias revelan que la fibrosis es extensa y puede reemplazar al nódulo AV, reafirmando la observación clínica que el bloqueo es irreversible. La identificación de infiltración de macrófagos en fetos muertos cercanos al momento del diagnóstico provee datos cruciales para tratamientos preventivos y sugiere que la inflamación podría influir en el desarrollo de la fibrosis (14,18).

La evidencia *in vitro* sugiere que los complejos inmunes que contienen SSA-Ro asociado a ssARN fagocitados por los macrófagos ligados a Toll like receptors (TLR) 7/8, lleva a una liberación de citoquinas capaces de diferenciar fibroblastos en miofibroblastos culminando en fibrosis (19,20). Esta vía inflamatoria recientemente implicada involucra la activación del Interferón tipo I la cual puede ser inhibida por hidroxicloroquina (HCQ) a través de la acidificación endosomal o uniéndose directamente con los núcleos ácidos (14).

Otro de los mecanismos propuestos es el del mimetismo molecular. Se sugiere que los autoanticuerpos reaccionan en forma cruzada con canales de calcio tipo I inhibiendo su rol esencial en el proceso de propagación conduciendo a arritmias. Es posible que ambos mecanismos ocurran simultáneamente (15).

En base a estudios previos retrospectivos que ofrecían evidencia de la utilidad de la HCQ en el manejo del BCC, se diseñó el estudio PATCH (Preventive Approach To Congenital Heart Block with Hydroxychloroquine), un estudio abierto, de una rama, fase dos, para valorar si la HCQ es efectiva en la prevención de recurrencia de BCC. Se incluyeron pacientes con anti Ro SSA y / o anti La SSB independientemente del diagnóstico materno y con un embarazo previo con alguna de las siguientes complicaciones: BCC de segundo o tercer grado, defecto cardíaco serio demostrado en autopsia con evidencia de infiltrado mononuclear en el endocardio, miocardio y /o la presencia de fibroelastosis endocárdica asociada con disfunción cardíaca demostrada por ecocardiografía. Se demostró que la recurrencia de

BCC disminuyó del 18 al 7,4%, con el uso de hidroxicloroquina 400 mg por día desde la décima semana de gestación (14).

La característica más común del LN son las manifestaciones cutáneas, que se presenta en las distintas series entre un 15 al 96%, aunque la mayoría reportan del 50 al 70%, algunas de las razones para esta diferencia pueden ser genéticas o geográficas (12,13).

El rash se encuentra en el nacimiento en pocos casos, y muchos de los niños afectados no lo desarrollan hasta la exposición a la luz ultravioleta. El rash más frecuentemente se presenta como lesiones anulares con leve atrofia central y márgenes sobreelevados, más comúnmente localizados en áreas de exposición solar, particularmente la cabeza y el cuello y menos comúnmente en extremidades y tronco (12).

En la serie de Yang se presentó compromiso dermatológico como eritema anular y un rash papuloescamoso. Las lesiones más frecuentes fueron lesiones aisladas en la facies y el cráneo en todos los casos, aunque también se afectan el tronco y las extremidades en menor proporción como se describe en otras series (13).

El compromiso hematológico incluye anemia, trombocitopenia y neutropenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, trombocitopenia inmune, anemia hemolítica microangiopática, coagulación intravascular diseminada; mientras que las manifestaciones hepatobiliares descritas son la elevación de las transaminasas y la hepatitis colestásica, la hepatomegalia y la disfunción hepática severa. Se ha descrito el compromiso neurológico con macrocefalia, hidrocefalia, vasculopatía lenticuloestriada y raramente convulsiones, estrabismo, opsoclonus, hemorragias cerebrales, anormalidades en el tono muscular, trastornos del desarrollo y cognitivos y menos frecuentemente el compromiso pulmonar con pneumonitis, capilaritis necrotizante alveolar y hemorragia alveolar (15).

El screening de BCC es mandatorio y el ecocardiograma fetal es el único método diagnóstico que se puede aplicar para el diagnóstico prenatal si la madre es positiva para los anticuerpos específicos. El ecocardiograma es seguro y no invasivo, puede evaluar las estruc-

turas cardíacas y los trastornos del ritmo. El screening tiene que comenzar en la semana 16 de gestación semanalmente y debe realizarse hasta la semana 28. Es muy poco probable que se identifiquen síntomas cardíacos luego de ese momento y aún más infrecuentemente luego del nacimiento. Los neonatos deben ser seguidos hasta los 28 días de vida ya que el 2% de los BCC pueden presentarse en forma posnatal (15).

Cuando se detecta el BCC el manejo racional incluye: 1) disminuir los autoanticuerpos maternos y de esta manera disminuir su transferencia placentaria y 2) disminuir la inflamación una vez que se produjo antes de que se produzca la fibrosis permanente e irreversible del BCC. El tratamiento materno con corticoides (GC) fluorados tales como dexametasona o betametasona, pueden reducir el daño inflamatorio mediado por autoanticuerpos del nodo sinusal ya que no son inactivados por la hidroxilasa placentaria. Sin embargo, no hay evidencia definitiva si los esteroides revierten el BCC (21).

Sin embargo, algunos estudios sugieren que la dexametasona puede revertir la carditis y el BCC incompleto, así como mejorar la hemodinámica fetal. De esta manera, el tratamiento con dexametasona está recomendado si el bloqueo es reciente o incompleto, o si hay evidencia de falla hemodinámica, miocarditis e hydrops fetalis. Los riesgos maternos de los GC fluorados incluyen infección, osteoporosis, diabetes, hipertensión gestacional, y ruptura prematura de membranas. Los riesgos fetales específicos incluyen retraso del crecimiento intrauterino, oligohidramnios y posible supresión adrenal (22).

Las terapias alternativas, como evidencian en pocos casos, incluyen plasmaféresis, inmunoglobulinas endovenosas y B simpaticomiméticos. En la mayoría de los casos, el bloqueo requiere como se refirió previamente marcapasos en el período neonatal (21).

Otros autores han evaluado el uso de inmunoglobulinas endovenosas en ensayos clínicos para prevenir el BCC en pacientes con antecedentes de BBC previo en las semanas 12, 15, 18 y 21 sin resultados positivos (22,23).

El tratamiento de las lesiones cutáneas consiste en evitar la exposición a la luz ultravioleta, como se mencionó previamente se podría usar HCQ en dosis de 400 mg por día a partir de la décima semana del embarazo en la prevención del BCC, mientras que otras manifestaciones como las hematológicas y hepatobiliares podrían requerir tratamiento con inmunoglobulinas EV y corticoides (13).

La mayoría de los niños con LN tienen enfermedad de curso transitorio que resuelve espontáneamente, excepto las manifestaciones cardíacas. El LN usualmente se autolimita y resuelve a los 3 a 6 meses. Las lesiones cutáneas se resuelven sin dejar cicatriz, y no se observan nuevas lesiones luego de los 12 meses de edad (12,13).

### *Embarazo y Síndrome de Sjögren*

Las enfermedades sistémicas autoinmunes pueden interferir con la función de reproducción normal, produciendo efectos negativos sobre el embarazo como pérdidas fetales, partos prematuros, pre eclampsia y retraso del crecimiento intrauterino (24).

Upala realizó un meta análisis donde incluyó siete estudios en el análisis, encontrando un riesgo mayor de muerte neonatal (12). Sin embargo, las complicaciones obstétricas como feto muerto, aborto provocado, parto prematuro, pérdidas fetales no fueron significativas por lo que otros factores podrían influenciar las pérdidas fetales.

Elliott, con el objetivo de mejorar nuestro conocimiento sobre SS y embarazo realizó un estudio basado en una cohorte de todas las admisiones por gestación desde 1990 a 2014 en una base que incluyó más de siete millones de hospitalizaciones por embarazo por año en Estados Unidos (25). En este estudio se encontró una prevalencia de 13.4 por 100.000 nacimientos, y hubo una tendencia a identificar estas mujeres en forma progresiva durante los años que duró el mismo.

Las mujeres con SS fueron más añosas, caucásicas y tenían mejores ingresos y cobertura de salud. También tuvieron más condiciones

preexistentes que pueden influir en el embarazo como hipertensión arterial y reflujo gastroesofágico, así como asociación con otras enfermedades autoinmunes incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad celíaca, artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, Lupus eritematoso sistémico y fibromialgia (24). Con respecto a los resultados maternos, las mujeres con SS tuvieron más pre eclampsia, ruptura prematura de membranas, parto por cesárea. Estos resultados coinciden con nuestra experiencia (25). Con respecto a los resultados fetales se encontró mayor predisposición a prematuridad, el retraso de crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas. El retraso en el crecimiento intrauterino podría ser atribuido al desarrollo de pre eclampsia y la disfunción placentaria.

Si bien este estudio es retrospectivo, toma más de 15 millones de nacimientos, y concluye que las mujeres con SS tienen, al menos, dos veces más riesgo de parto prematuro que las mujeres sin SS. Otros estudios también han mostrado un riesgo de nacimientos pre término en SS (26,27), sin embargo, otros estudios de menor número de pacientes no encontraron este riesgo (24).

El mayor número de cesáreas podría explicarse por la mayor cantidad de pre-eclampsia y retraso en el crecimiento intrauterino, al igual que la mayor cantidad de trombosis por la estadía hospitalaria más prolongada.

Finalmente es importante destacar que el SS es un trastorno sistémico y que puede presentar como manifestación clínica acidosis tubular renal, que puede complicar el manejo de los electrolitos durante la cesárea y el parto (28).

La medicación que el paciente está recibiendo para el control de su enfermedad debe ser revisada. Los medicamentos considerados seguros en el embarazo son: dosis reducidas de GC, azatioprina (AZA), ciclosporina A (CYA), tacrolimus (TAC) e HCQ. La HCQ ha sido utilizada con éxito en el embarazo y es un buen ahorrador de glucocorticoides. No se han descrito efectos teratogénicos ni efectos a largo plazo sobre la salud fetal (29,30). De igual modo, un estudio de casos y control pequeño sugirió que su uso protege del desarrollo de síndrome de preeclampsia en enfermedades autoinmunes (31,32).

En **Tabla 1** se muestra las medicaciones permitidas y no permitidas en gestación y lactancia.

### *Manejo prenatal*

El cuidado prenatal debería ser realizado por un equipo multidisciplinario que comprometa a obstetras de alto riesgo, internistas, y ecografistas. La visita preconcepcional debería incluir una historia obstétrica detallada, daño orgánico, laboratorio inmunológico reciente (AAF, anti-Ro/La, RNP, complemento), actividad de la enfermedad actual, historia médica de brotes recientes y factores de riesgo (diabetes, enfermedad cardiovascular, nefropatía, enfermedad tiroidea, hipertensión arterial, función renal). Todas las mujeres deben ser asistidas en la primera consulta con una prueba de embarazo positiva y una ecografía precoz debe ser realizada. La frecuencia de las visitas depende de la necesidad y el estado de la paciente, pero se requiere al menos una visita cada 3 semanas hasta la semana 28 y cada 15 días hasta la semana 34 y luego semanales (33). Es importante realizar ecografías para evaluar el crecimiento fetal y la ecografía doppler para evaluar el flujo de arterias uterinas. Actualmente se realiza doppler de arterias uterinas junto con la ecografía de la translucencia nucal. En caso de observarse un índice de pulsatilidad alterado, advierte de un riesgo elevado de desarrollar preeclampsia en el tercer trimestre de la gestación. Debe repetirse en la semana 20 y 24 ya que es útil para predecir retardo de crecimiento intrauterino y preeclampsia (34,35). La evaluación de la ecografía doppler para el flujo de la arteria umbilical es útil y debe realizarse con la frecuencia que el seguimiento obstétrico lo requiera, especialmente en presencia de retardo de crecimiento (36-39). También el registro de los movimientos y el monitoreo fetal son importantes herramientas para evaluar bienestar fetal. El monitoreo de la glucemia y la realización de curva de tolerancia a la glucosa debe realizarse a las 24-28 semanas de gestación y el control de la tensión arterial son mandatorios en pacientes que reciben GC. El tratamiento preventivo con calcio y vitamina D debe ser realizado en pacientes que reciben GC, heparina o con riesgo alto para osteoporosis.

## Conclusiones

Los avances en el diagnóstico y en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes han permitido mejorar sustancialmente el pronóstico del embarazo en este grupo de pacientes. El manejo interdisciplinario, elegir el momento en que la enfermedad está en remisión para lograr el embarazo, el conocimiento de los auto anticuerpos, el manejo de electrolitos y el monitoreo ecocardiográfico son fundamentales para el éxito de la gestación.

Numerosos interrogantes quedan por investigar como la influencia del SS en las complicaciones descritas, el rol de los auto-anticuerpos maternos en el deterioro en la función placentaria, y los mejores abordajes para el manejo de las complicaciones como BCC.

**Tabla 1.** Medicación en embarazo y lactancia

	<b>EMBARAZO</b>	<b>LACTANCIA</b>
Aine	Si <sup>1</sup>	Si
Hidroxicloroquina	Si	Si
Glucocorticoides <sup>2</sup>	Si	Si
Ciclosporina	Si	Si
Tacrolimus	Si	Si
Azatioprina	Si	Si
Micofenolato Mofetil	No	No
Metotrexate	No	No
Ciclofosfamida	No	No
Warfarina <sup>3</sup>	No	Si
Heparina	Si	Si
Aspirina ( Dosis Baja)	Si	Si
Anti-FNT $\alpha$ <sup>4</sup>	Si	Si
Rituximab	No	No
Abatacept	No	No
Belimumab	No	No

Aine (antiinflamatorios no esteroideos), FNT $\alpha$  (Factor de necrosis Tumoral alfa), 1: Aine (evitar después de la semana 32); 2: Gluco-

corticoides, se recomienda no superar los 30 mg/d de Prednisona o equivalente; pueden usarse pulsos de Metilprednisolona. 3: Warfarina, podría administrarse después del 1 trimestre de la gestación. 4: Etanercept, Infliximab y Adalimumab pueden administrarse hasta semana 20 y eventualmente a lo largo del embarazo en caso de requerirse. Certolizumab puede administrarse durante el embarazo. Los anti-TNF pueden administrarse durante la lactancia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72:162-5.
2. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007; 21:989-1010.
3. Sheldon J. Laboratory testing in autoimmune rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004; 18:249-69.
4. Binard A, Le Pottier L, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Youinou P, Pers JO. Is the blood B-cell subset profile diagnostic for Sjögren's syndrome? *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:1447- 52.
5. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:1765-72.
6. Brito-Zerón P, Izmirly P, Ramos-Casals M et al. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 1-12.
7. Mavragani CP, Nezos A, Moutsopoulos HM. New advances in the classification, pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25:623-9.
8. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjogren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ, Mariette X; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):35-45. doi:10.1002/art.39859. Epub 2016 Oct 26.
9. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ,

- Mariette X; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jan;69(1):35-45. doi:10.1002/art.39859. Epub 2016 Oct 26.
10. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjogren's syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6:247-55.
  11. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiødt M, Umehara H, Vivino F, Zhao Y, Dong Y, Greenspan D, Heidenreich AM, Helin P, Kirkham B, Kitagawa K, Larkin G, Li M, Lietman T, Lindegaard J, McNamara N, Sack K, Shirlaw P, Sugai S, Vollenweider C, Whitcher J, Wu A, Zhang S, Zhang W, Greenspan J, Daniels T; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):475-87. doi:10.1002/acr.21591.
  12. Upala S, Yong WC, Sanguankeo A. Association between primary Sjögren's syndrome and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2016 Aug;35(8):1949-1955. doi:10.1007/s10067-016-3323-9. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27271701.
  13. Chen TH, Tseng YH, Wu YZ. Neonatal lupus. *QJM.* 2020 Dec 1;113(12):905-906. doi:10.1093/qjmed/hcaa134. PMID: 32311045.
  14. Yang X. Clinical Features, Autoantibodies, and Outcome of Neonatal Lupus Erythematosus. *Fetal Pediatr Pathol.* 2020 Oct 24:1-7. doi:10.1080/15513815.2020.1836097. Epub ahead of print. PMID: 33103534.
  15. Izmirly P, Kim M, Friedman DM, Costedoat-Chalumeau N, Clancy R, Copel JA, Phoon CKL, Cuneo BF, Cohen RE, Robins K, Masson M, Wainwright BJ, Zahr N, Saxena A, Buyon JP. Hydroxychloroquine to Prevent Recurrent Congenital Heart Block in Fetuses of Anti-SSA/Ro-Positive Mothers. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jul 21;76(3):292-302. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.045. PMID: 32674792; PMCID: PMC7394202.

16. Derdulska JM, Rudnicka L, Szykut-Badaczewska A, Mehrholz D, Nowicki RJ, Barańska-Rybak W, Wilkowska A. Neonatal lupus erythematosus - practical guidelines. *J Perinat Med*. 2021 Jan 18;49(5):529-538. doi:10.1515/jpm-2020-0543. PMID: 33470961.
17. Nasef, N, Hafez, M, Bark, A. Neonatal lupus erythematosus. *J Neonatol Clin Pediatr* 2014; 1:002. <https://doi.org/10.24966/ncp-878x/100002>.
18. Luo, Y, Zhang, L, Fei, Y, Li, Y, Hao, D, Liu, Y, et al. Pregnancy outcome of 126 anti-SSA/Ro-positive patients during the past 24 years—a retrospective cohort study. *Clin Rheumatol* 2015; 34:1721-8. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3050-7>.
19. Llanos C, Friedman DM, Saxena A, Izmirly PM, Tseng CE, Dische R, Abellar RG, Halushka M, Clancy RM, Buyon JP. Anatomical and pathological findings in hearts from fetuses and infants with cardiac manifestations of neonatal lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jun;51(6):1086-92. doi:10.1093/rheumatology/ker515. Epub 2012 Feb 3. PMID: 22308531; PMCID: PMC3354677.
20. Clancy RM, Markham AJ, Reed JH, Blumenberg M, Halushka MK, Buyon JP. Targeting downstream transcription factors and epigenetic modifications following Toll-like receptor 7/8 ligation to forestall tissue injury in anti-Ro60 associated heart block. *J Autoimmun* 2016;67: 36-45. 19.
21. Reed JH, Sim S, Wolin SL, Clancy RM, Buyon JP. Ro60 Requires Y3 RNA for cell surface exposure and inflammation associated with cardiac manifestations of neonatal lupus. *J Immunol* 2013; 191:110-6.
22. Gupta S, Gupta N. Sjögren Syndrome and Pregnancy: A Literature Review. *Perm J*. 2017; 21:16-047. doi:10.7812/TPP/16-047. Epub 2016 Nov 9. PMID: 28080954; PMCID: PMC5267941.
23. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1138-46.
24. Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: findings of a

- multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1147-52.
25. Elliott B, Spence AR, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Effect of Sjögren's syndrome on maternal and neonatal outcomes of pregnancy. *J Perinat Med*. 2019 Aug 27;47(6):637-642. doi:10.1515/jpm-2019-0034. PMID: 31287800.
  26. Demarchi J, Papasidero SB, Klajn D, Alba P, Babini AM, Durigan V, Gobbi C, Raiti L. Primary Sjögren's syndrome and pregnancy: A report of 18 cases. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019 Mar-Apr;15(2):109-112. English, Spanish. doi:10.1016/j.reuma.2017.07.014. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28844688.
  27. De Carolis S, Salvi S, Botta A, Garofalo S, Garufi C, Ferrazzani S, et al. The impact of primary Sjogren's syndrome on pregnancy outcome: our series and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2014; 13:103-7.
  28. Ballester C, Grobost V, Roblot P, Pourrat O, Pierre F, Laurichesse-Delmas H, et al. Pregnancy and primary Sjögren's syndrome: management and outcomes in a multicentre retrospective study of 54 pregnancies. *Scand J Rheumatol* 2017; 46:56-63.
  29. Sahebarav KA, Sng BL. Management of a parturient with Sjogren's syndrome and its associated complications undergoing emergency caesarean section. *Indian J Anaesth*. 2021 Jun;65(6):494-495. doi:10.4103/ija.IJA\_1166\_20. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34248198; PMCID: PMC8252998.
  30. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:20-8.
  31. Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA et al. Hydroxicloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:486-88.
  32. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, et al. Safety of hydroxycloquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003;48: 3207-11.
  33. Mintz G, Nitz J, Gutierrez G, et al. Prospective study of pregnancy

- in systemic lupus erythematosus: results of a multi-disciplinary approach. *J Rheumatol* 1986;13:732-9.
34. Danza A, Díaz L, Ruiz-Irastorza G. Hidroxicloroquina en el embarazo y la lactancia. *Rev Med Urug* 2015, 31(2): 128-32.
  35. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810.
  36. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy: double-blind and placebo -controlled study. *Lupus* 2001; 10:401-4.
  37. Sammaritano LR et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal disease. *Arthritis Care Research* 202, 72 (4): 461-88.
  38. Chosen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: A systematic review and invariable met analysis. *CMAJ* 2008; 178:701-11.
  39. Morris RK, Malin G, Robson SC, et al. Fetal umbilical artery Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in a high-risk population: Systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37:135-42.



## CAPÍTULO 7

### ENFERMEDADES AUTOINMUNES DE TIROIDES EN GESTACIÓN Y POSTPARTO

*Dra. Inés Velasco*

#### *Introducción*

El tiroides es una glándula muy susceptible a la patología de carácter autoinmune. En sentido estricto, debe considerarse como enfermedad autoinmune de la tiroides toda aquella patología causada por la acción de autoanticuerpos que tienen al tiroides como órgano diana. Ahora bien, dependiendo del tipo de autoanticuerpos que se generen, y de la afectación funcional que provocan, pueden distinguirse entidades clínicas sustancialmente diferentes, tales como:

- a) Autoinmunidad Tiroidea (AIT) propiamente dicha:* Se define por la presencia en sangre circulante de al menos uno, de estos dos tipos de anticuerpos: anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO) y anti-tiroglobulina (anti-Tg).
- b) Tiroiditis Postparto (TPP):* Consiste en la aparición de novo de una enfermedad tiroidea (tanto hipo como hiperfunción tiroidea) en el primer año postparto. Está provocada por la reactivación de la autoinmunidad tras el embarazo.
- c) Enfermedad de Graves (EG):* Se trata de una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de anticuerpos anti-receptor de TSH (TRAb), que actúan estimulando al receptor de TSH y, con ello, desencadenan un aumento en la producción de hormonas tiroideas, tanto tiroxina (T4) como

triyodotironina (T3). Representa el 70-80% de todos los casos de hipertiroidismo clínico.

### *Autoinmunidad tiroidea (AIT)*

En sí misma la autoinmunidad tiroidea no representa una entidad patológica, pero sí un marcador de autoinmunidad frente al parénquima tiroideo. Se entiende por AIT, la presencia en sangre de anticuerpos dirigidos frente al parénquima glandular tiroideo. Básicamente existen 2 tipos de anticuerpos antitiroideos:

1. Anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO): son autoanticuerpos dirigidos contra la enzima peroxidasa en las células del tiroides. Esta enzima se encarga de que se produzca la unión de yodo durante la biosíntesis de las hormonas tiroideas. Según las series, llegan a estar presentes en un 8-17% de las mujeres en edad fértil (1).
2. Anticuerpos anti-tiroglobulina (anti-Tg): Son anticuerpos dirigidos contra la tiroglobulina, que es la proteína precursora a partir de la cual se sintetizan las hormonas tiroideas.

### *AIT y Embarazo: Evaluación del riesgo*

La presencia en sangre de anticuerpos antitiroideos (anti-TPO y/o anti-Tg) refleja:

- a) una mayor susceptibilidad de la glándula para sufrir patología tiroidea, ya que es un tiroides más vulnerable y propenso a desarrollar hipotiroidismo (2) o tiroiditis (3) y,
- b) por otro lado, numerosos estudios demuestran la asociación de la autoinmunidad tiroidea (AIT) con un peor pronóstico reproductivo, desde infertilidad (4), y aborto recurrente (5) hasta complicaciones obstétricas (6,7).

La guía de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) recomienda que, en aquellas mujeres embarazadas con anticuerpos

antitiroideos positivos (aunque estuviesen eutiroides antes del embarazo) deben medirse los niveles de TSH al inicio de la gestación y cada 4 semanas hasta la mitad del embarazo (*Recomendación fuerte, evidencia alta*) (8).

### *Autoinmunidad tiroidea y Riesgo de Aborto*

Clásicamente se ha considerado que la presencia de autoinmunidad tiroidea (especialmente, anticuerpos anti-TPO positivos) era un factor independiente de riesgo de aborto (9,10).

La guía ATA 2017 afirma que hay insuficiente evidencia para determinar de manera concluyente, si el tratamiento con levotiroxina (LT4) disminuye el riesgo de pérdida del embarazo en mujeres eutiroides, anti-TPO positivas que quedan embarazadas. No obstante, la administración de levotiroxina (LT4) en dosis iniciales de 25-50 mcg/día en gestantes eutiroides con anti-TPOs positivos y una historia previa de abortos recurrentes puede considerarse beneficiosa en comparación con los mínimos riesgos. (*Recomendación débil, evidencia baja*) (8).

Sin embargo, 2 ensayos clínicos randomizados recientemente publicados, no han demostrado beneficio del tratamiento precoz (desde etapa preconcepcional) con levotiroxina (LT4) para reducir la tasa de subfertilidad o aborto recurrente en mujeres eutiroides y TPO positivas (11,12).

Por ello, la reciente Guía ETA 2021 de Enfermedades Tiroideas antes o durante la Reproducción Asistida plantea que: “en mujeres eutiroides con autoinmunidad tiroidea (anti-TPO o anti-Tg positivos) y TSH entre 2,51 y 4,0 mU/L, que consultan por subfertilidad, la recomendación de tratamiento con levotiroxina (LT4) debe hacerse de manera individualizada, teniendo en cuenta: i) las causas ováricas de subfertilidad: Insuficiencia ovárica primaria, reserva ovárica deficiente; ii) edad superior a 35 años; iii) historia de aborto recurrente o iv) altos títulos de anticuerpos antitiroideos (*Recomendación débil, evidencia baja*) (13).

### *Autoinmunidad tiroidea y Parto Pretérmino*

La asociación entre autoinmunidad tiroidea y riesgo de parto pretérmino se ha evidenciado en diferentes metaanálisis (9,14). Sin embargo, en el caso del parto pretérmino, la guía ATA se muestra reticente al uso de levotiroxina (LT4): Hay insuficiente evidencia para recomendar a favor o en contra de tratar con levotiroxina a gestantes eutiroideas, con anticuerpos antitiroideos positivos para prevenir el parto pretérmino (*No recomendación, evidencia insuficiente*) (8).

### *Autoinmunidad tiroidea y gestación incipiente*

Diferentes trabajos han demostrado como la presencia de anticuerpos antitiroideos interfiere en el efecto supresor de la hormona  $\beta$ -hCG sobre la TSH en las etapas iniciales del embarazo (7, 15).

### *Autoinmunidad tiroidea e Hipotiroidismo Subclínico*

Pero sin duda, la mayor repercusión de la presencia de anticuerpos antitiroideos circulantes se produce en situaciones de hipotiroidismo subclínico. De tal manera que la asociación entre hipotiroidismo subclínico y complicaciones obstétricas y/o perinatales es más evidente en presencia de anti-TPOs circulantes (16).

De igual manera, el tratamiento con levotiroxina (LT4) ha demostrado ser más efectivo en la reducción de complicaciones cuando se administra en pacientes con hipotiroidismo subclínico y anti-TPO positivos (17). Actualmente recomienda el tratamiento con levotiroxina en las gestantes con anti-TPO positivos y TSH por encima del límite superior del rango de referencia (o  $> 4,0$  mU/L en ausencia de rangos de referencia propios) (*Recomendación fuerte, evidencia moderada*) (8).

### *Situaciones en que se recomienda la determinación de Anti TPO*

En la mujer gestante, la guía ATA recomienda la determinación de anti-TPO cuando la TSH sea superior a 2,5 mU/L al inicio del embarazo (8).

En la guía de la Asociación Europea de Tiroides 2021 de Enfermedades Tiroideas antes o durante la Reproducción Asistida, se plantea que “en todas las mujeres que consultan por infertilidad debería hacerse cribado conjunto de TSH y anti-TPOs”. Además, los anticuerpos anti-Tg deben añadirse sistemáticamente, dependiendo de las reglas locales (*Recomendación fuerte, evidencia moderada*) (13). Esta es, hasta la fecha, la primera guía que propone hacer cribado de TSH y anticuerpos antitiroideos en un solo tiempo, en lugar del cribado secuencial propuesto por la ATA.

### *Tiroiditis postparto*

La tiroiditis postparto (TPP) es la aparición *de novo* de una enfermedad tiroidea de carácter autoinmune en el primer año postparto. La aparición en el postparto se debe a la recuperación de la inmunidad materna, tras el estado de inmunosupresión impuesto por la gestación (18).

Se estima que la prevalencia media de tiroiditis postparto es del 5%, aunque varía enormemente según las series consultadas (entre un 1 y un 18%), dependiendo del tipo de estrategia de detección empleada (búsqueda dirigida), área geográfica o del grupo de población estudiado (gestantes con patología previa).

Existen una serie de factores de riesgo para el desarrollo de tiroiditis postparto:

- Presencia de autoinmunidad tiroidea: la positividad de anticuerpos anti-tiroideos (anti-TPO, anti-Tg) supone un 33-50% de posibilidad de desarrollar una tiroiditis postparto. Además, cuanto mayor sea el título de anticuerpos, es más probable que ocurra una tiroiditis postparto.
- Hipotiroidismo autoinmune, tanto en las mujeres que han recibido tratamiento con levotiroxina (LT4) (3) como las que no precisaron tratamiento. El riesgo de desarrollar TPP estará fuertemente condicionado por la cantidad de parénquima tiroideo funcional (19).

- Otras enfermedades autoinmunes: diabetes gestacional, Enfermedad de Graves, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren.
- Tiroiditis postparto en un embarazo anterior: El riesgo de recurrencia en mujeres que ya desarrollaron un episodio de tiroiditis postparto previamente es alto.

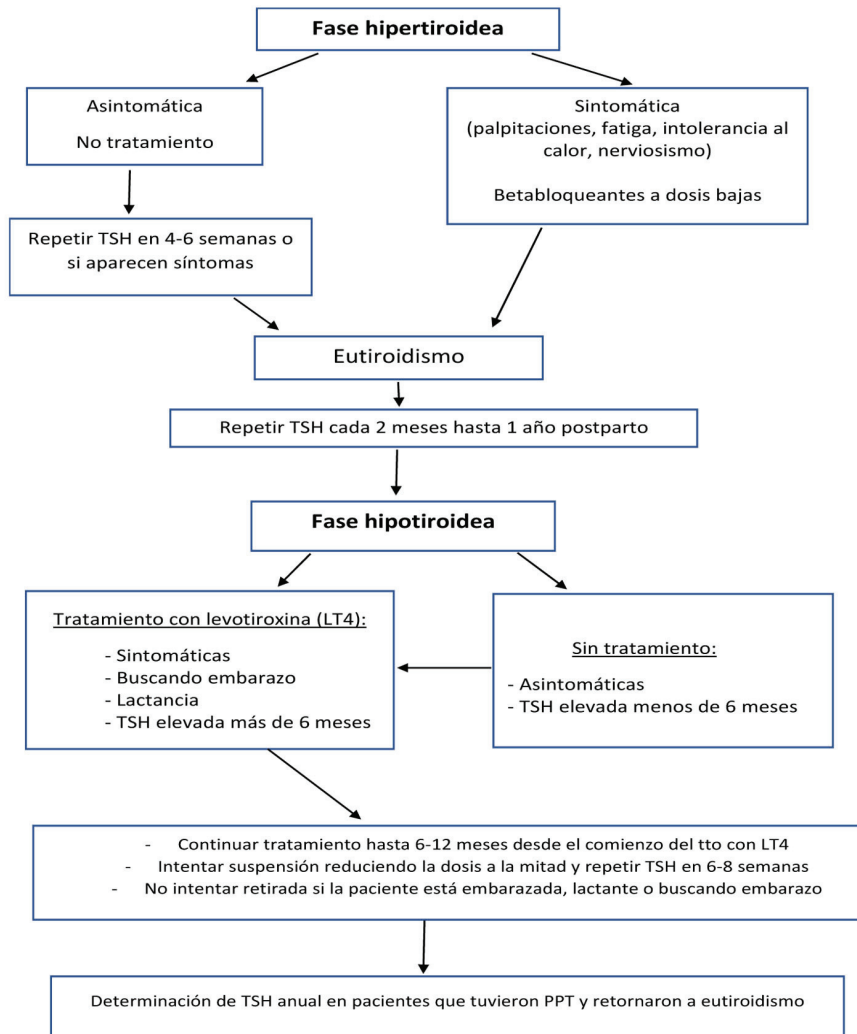
### *Clínica de la tiroiditis postparto*

Quizás lo que más dificulta la detección de la TPP es que la forma clínica de presentación varía ampliamente de unas pacientes a otras:

- a) Forma clásica:* Tiene una fase transitoria de hipertiroidismo, seguida de una fase transitoria de hipotiroidismo, con retorno al eutiroidismo hacia el final del primer año postparto. Supone alrededor de 20% de las formas de TPP.
- b) Hipertiroidismo aislado:* Un 30% de los casos se presentarán con síntomas exclusivamente hipertiroides, que requieren el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Graves.
- c) Hipotiroidismo aislado:* Casi un 50% de las TPP se diagnostican por un hipotiroidismo que suele debutar entre los 3-8 meses postparto. En este grupo, el diagnóstico diferencial se plantea con la depresión postparto.

Si bien la fase hipertiroides remite sin consecuencias, un porcentaje significativo (10-50%) de las hipotiroideas, lo serán de forma permanente.

**Algoritmo para el tratamiento y seguimiento de la tiroiditis postparto (18):**



*Recomendaciones de la Guía ATA 2017 en la Tiroiditis postparto:*

- Todas las pacientes con depresión, incluyendo la depresión postparto, deberían ser cribadas para enfermedad tiroidea (*Recomendación fuerte, evidencia baja*).

- Durante la fase tirotóxica de la TPP, las mujeres sintomáticas deben ser tratadas con betabloqueantes. El tratamiento de elección es un betabloqueante que sea seguro para la lactancia, como Propanolol o Metoprolol, a las dosis más bajas posibles que consigan aliviar los síntomas (*Recomendación fuerte, evidencia moderada*).
- No se recomienda el uso de fármacos antitiroideos para el tratamiento de la fase tirotóxica de la TPP (*Recomendación fuerte, evidencia alta*).
- Debe considerarse el tratamiento con levotiroxina (LT4) en las mujeres sintomáticas en la fase hipotiroidea de la PPT. Si no se inicia tratamiento, deben repetirse los niveles de TSH cada 4-8 semanas hasta que la función tiroidea se normalice. También debe iniciarse tratamiento con LT4 en las mujeres hipotiroideas que buscan embarazo o están lactando (*Recomendación débil, evidencia moderada*).
- Si se inicia tratamiento con levotiroxina (LT4), la suspensión del tratamiento debe intentarse después de 12 meses. Deben evitarse reducciones de dosis cuando la mujer está activamente buscando gestación o ya está embarazada (*Recomendación débil, evidencia baja*).
- En las mujeres con una historia previa de tiroiditis postparto deberá medirse la TSH cada año para evaluar el desarrollo de un hipotiroidismo permanente (*Recomendación fuerte, evidencia alta*). Factores asociados a un riesgo aumentado de desarrollar hipotiroidismo permanente:
  - Multiparidad.
  - Hipoecogenicidad tiroidea en la ecografía.
  - Mayor severidad del hipotiroidismo inicial.
  - Títulos altos de anticuerpos antitiroideos.
  - Edad materna avanzada.
  - Historia de abortos.
- El tratamiento de mujeres eutiroideas con anticuerpos antitiroideos positivos con levotiroxina (LT4) o con yodo para

prevenir la tiroiditis postparto es inefectivo y no se recomienda (*Recomendación fuerte, evidencia alta*).

### *Hipertiroidismo por enfermedad Graves*

Durante el embarazo, el hipertiroidismo es una patología bastante menos frecuente que la hipofunción tiroidea. En mujeres gestantes, la hiperfunción tiroidea está presente entre el 0,1 y 0,4% de los embarazos (20). De todos los casos de hipertiroidismo, el 70-80% se deben a Enfermedad de Graves (EG) (21). Se trata de una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de anticuerpos anti-receptor de TSH (TRAb), que actúan estimulando al receptor de TSH y, con ello, desencadenan un aumento en la producción de hormonas tiroideas, tanto tiroxina (T4) como triyodotironina (T3).

En el caso de las mujeres en edad fértil, los puntos de mayor interés son:

- En las mujeres con hipertiroidismo conocido es necesaria una planificación del embarazo, consensuada con endocrinólogo y ginecólogo, seleccionando el momento de mayor estabilidad de la enfermedad.
- Es completamente necesario distinguir de manera correcta el hipertiroidismo clínico de formas transitorias y benignas de hiperfunción tiroidea (tales como el hipertiroidismo gestacional transitorio y la hiperémesis gravídica), cuyo pronóstico y manejo terapéutico es muy diferente.
- Tanto el hipertiroidismo conocido preconcepcionalmente y como el que debuta o se diagnostica por primera vez en el embarazo (ver apartado 4.2) requiere una derivación inmediata al Endocrinólogo. El tratamiento y programa de seguimiento de pacientes hipertiroides requiere un abordaje multidisciplinar en el que el endocrinólogo seleccione y ajuste el tratamiento más adecuado a cada caso y el obstetra lleva a cabo las medidas de monitorización del feto necesarias en este tipo de pacientes (22).
- El hipertiroidismo (fundamentalmente debido a Enfermedad de Graves) no tratado o tratado de manera incorrecta se asocia a

numerosas complicaciones tanto en mujeres embarazadas, como fuera del embarazo (23,24). Es completamente necesario identificar y tratar de manera correcta el hipertiroidismo en la edad fértil y, en su defecto, en las etapas más precoces de la gestación.

### *Planificación del embarazo en la Enfermedad de Graves*

Ante una mujer con hipertiroidismo conocido que desea gestación, deben tenerse en cuenta una serie de factores a la hora de ofrecer un consejo reproductivo:

- Si está tomando o no fármacos antitiroideos [Metamizol (MMI); Propiltiouracilo (PTU)] y la dosis que precisa.
- Solicitar un estudio de función tiroidea que incluya TSH, T4, T3 y anticuerpos TSI (anticuerpos estimulantes del receptor de TSH). Los TSI tienen una sensibilidad >95% para detectar Enfermedad de Graves (25).

De acuerdo con esto, podremos encontrar los siguientes escenarios:

	<b>EUTIROIDISMO</b>	<b>HIPERTIROIDISMO</b>	<b>HIPOTIROIDISMO</b>
Perfil de paciente	Pacientes en remisión (que no precisan tratamiento) o que están estables con tratamiento antitiroideo (MMI/PTU)	Pacientes que tienen mal control a pesar del tratamiento con antitiroideos o que requieren dosis muy elevadas de fármacos antitiroideos.	Pacientes que, tras ser hipertiroides, recibieron un tratamiento definitivo (tiroidectomía o ablación con <sup>131</sup> I) y ahora carecen de glándula funcionante.
Hallazgo analítico	TSH, T4 y T3 en rangos normales o alterados mínimamente.  TSI negativos o con títulos muy bajos.	TSH muy baja. T4 y/o T3 elevadas  TSI a títulos altos	TSH aumentada con bajos niveles de T4/T3.  Los TSI en rango variable (más riesgo de TSI elevados en las que recibieron tratamiento con <sup>131</sup> I).
Actitud a seguir	Confirmar eutiroidismo a los 2 meses.	Instaurar método anticonceptivo.  Ajustar tratamiento: Si toma MMI valorar cambio a PTU; Incremento de dosis hasta lograr eutiroidismo.	En estos casos está indicado el tratamiento con levotiroxina (LT4).  Postponer embarazo hasta conseguir una TSH <2,5 mU/L.

Recomendación	<p>Valorar retirada de tratamiento con antitiroideos antes del embarazo.</p> <p>Puede planificarse el embarazo.</p>	<p>No se recomienda embarazo.</p> <p>En caso de precisar dosis muy altas de antitiroideos, valorar tratamiento definitivo (tiroidectomía o ablación con <math>I^{131}</math>).</p>	<p>Puede planificarse el embarazo.</p> <p>Aumentar un 30% la dosis pregestacional de levotiroxina (LT4) si test de gestación positivo.</p>
En caso de Embarazo	<p>Valorar retirada de tratamiento en primer trimestre.</p> <p>Mantener un control estricto ante posible reagudización.</p>	<p>Embarazo de alto riesgo. Monitorizar estrechamente al feto por: Riesgo de anomalías congénitas asociadas a fármacos antitiroideos y por riesgo de hipo/hipertiroidismo fetal</p>	<p>Solicitar TSH, T4, T3 y TSI en el momento que se confirme el embarazo. En las pacientes que recibieron <math>I^{131}</math>, deben vigilarse estrechamente los TSI a lo largo del embarazo, por riesgo de hipertiroidismo fetal debido a su paso transplacentario.</p>

### *Crterios para plantear retirada de tratamiento antitiroideo*

El uso de fármacos antitiroideos [metimazol (MMI) y, en menor medida propiltiouracilo (PTU)], se ha asociado a una larga lista de defectos congénitos: anomalías faciales, atresia de coanas, atresia esofágica, onfalocele, entre otros. (26). Por ello, siempre que sea posible, debería considerarse la opción de retirar la medicación antitiroidea en las mujeres que buscan embarazo, teniendo en cuenta que deben cumplirse una serie de condiciones.

Factores que predicen una retirada exitosa de los fármacos antitiroideos de manera preconcepcional o en primer trimestre (20):

- Bajas dosis de fármaco (5-10 mg/día de MMI o 50-200 mg/día de PTU).
- Anticuerpos TSI en suero en niveles bajos o indetectables.
- Niveles normales de TSH (eutiroidismo).
- Tratamiento con fármacos antitiroideos por más de 6 meses.
- No evidencia de oftalmopatía.

En estos casos, lo ideal sería retirar la medicación, y seguimiento durante 6 meses para confirmar que la retirada ha sido exitosa y la situación clínica es estable antes de recomendar el embarazo.

### *Pautas del tratamiento antitiroideo*

En los casos en que la retirada no sea posible o haya sido fallida, el tratamiento con fármacos antitiroideos requiere una serie de pautas:

- El fármaco de elección en primer trimestre es el propiltiouracilo (PTU) por su menor tasa de teratogenicidad. Posteriormente, puede continuarse con PTU o pasar a metimazol (MMI) en segundo y tercer trimestre.
- La razón de conversión MMI/PTU es 1:20, es decir: 5 mg/día de MMI equivalen a 50 mg/12 horas de PTU.
- El objetivo del tratamiento antitiroideo en el embarazo es mantener los niveles de T4 en el límite alto de la normalidad.

### *Diagnóstico diferencial entre Hiperemesis gravídica/ Hipertiroidismo transitorio gestacional y Enfermedad de Graves*

Dado que el hipertiroidismo clínico tiene un cortejo sintomático muy llamativo, es relativamente poco frecuente que se diagnostique por vez primera en el curso del embarazo.

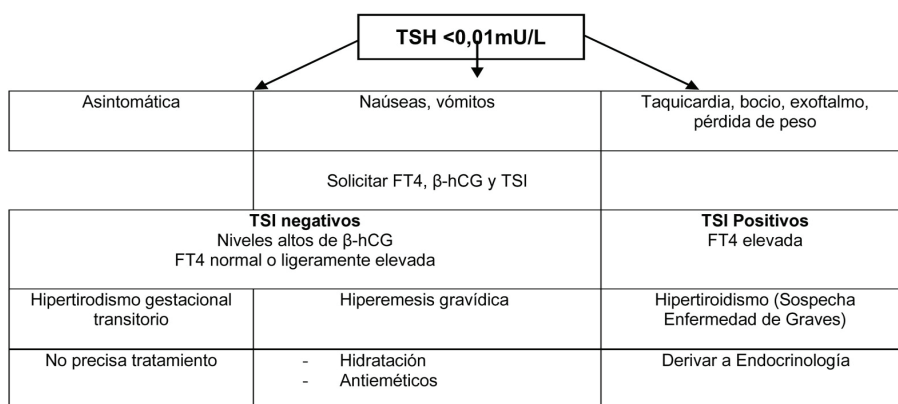
No obstante, cuando se realiza una determinación de TSH en primer trimestre de gestación (cribado de disfunción tiroidea, ya sea universal o selectivo), el hallazgo de una TSH por debajo del límite inferior de la normalidad no es infrecuente y obliga a un diagnóstico diferencial rápido y claro.

La recomendación de la guía ATA ante el hallazgo de una TSH suprimida, detectada en el primer trimestre (TSH por debajo del límite inferior del rango de referencia, o  $<0,1$  mU/L) debe realizarse:

- Una historia clínica.
- Una exploración física detallada
- Determinación de T4 libre (FT4) o T4 total.
- La medición de anticuerpos TSI (estimulantes del receptor de TSH) y la T3 total maternal pueden ser útiles para aclarar

la etiología del hipertiroidismo (**Recomendación fuerte, evidencia moderada**) (8).

### Diagnóstico diferencial de hiperfunción tiroidea en el primer trimestre



Otras diferencias entre Enfermedad de Graves e hipertiroidismo gestacional (22):

<b>HIPERTIRODISMO GESTACIONAL</b>	<b>ENFERMEDAD DE GRAVES</b>
TSI negativos	TSI positivos
Hiperemesis. Embarazo múltiple	Síntomas oculares y bocio
No síntomas antes del embarazo	Síntomas antes del Embarazo
No historia familiar de enfermedad autoinmune	Historia familiar de enfermedad autoinmune
No necesidad de fármacos antitiroideos	Necesidad de tratamiento con antitiroideos
Usualmente autolimitados	Curso clínico variable

### *Manejo de la Hiperemesis gravídica/ hipertiroidismo transitorio gestacional*

Una vez descartada la positividad de los anticuerpos TSI (estimulantes del receptor de TSH), el pronóstico cambia sustancialmente y quedan claros varios aspectos:

- No está indicado el tratamiento con fármacos antitiroideos (**Recomendación fuerte, evidencia baja**) (8).

- No es necesaria la derivación a Endocrinología.
- No se asocia a complicaciones maternas ni fetales.
- No están indicadas exploraciones complementarias de Diagnóstico prenatal.

*El hipertiroidismo gestacional transitorio* es más frecuente en pacientes con títulos altos de  $\beta$ -hCG (embarazo múltiple, técnicas de reproducción asistida, primigestas, etcétera) y en la mayoría de los casos no hay ningún tipo de sintomatología. Por tanto, no se requieren ni tratamiento, ni controles adicionales de TSH y la alteración analítica se autolimita a partir del momento en que los títulos de gonadotrofina coriónica comienzan a descender.

En el caso de la *Hiperémesis gravídica*, el tratamiento debe contemplar la hidratación, reposición de electrolitos y el uso de fármacos antieméticos. Igualmente, la mayor parte de los casos están autolimitados al primer trimestre de gestación y no precisan controles posteriores de función tiroidea. Aun cuando algunos casos de hiperémesis presentan una sintomatología muy florida que podrían confundir con un hipertiroidismo por Enfermedad de Graves (pérdida de peso, taquicardia), existen diferencias sustanciales entre las manifestaciones clínicas de una y otra entidad y, la especificidad de los anticuerpos TSI resulta muy útil para aclarar la etiología del cuadro (8).

### *Manejo del hipertiroidismo por enfermedad de Graves durante el embarazo*

El hipertiroidismo por Enfermedad de Graves (EG) representa una situación de riesgo obstétrico elevado, por múltiples razones:

- Por un lado, la actividad autoinmune de la enfermedad, así como la hiperestimulación de la función tiroidea que provoca, supone un importante de riesgo complicaciones maternas (preeclampsia, insuficiencia cardíaca, ingreso en UCI); y neonatales (desprendimiento de placenta, hipertiroidismo fetal y neonatal).

- Por otro, el uso de fármacos antitiroideos tampoco está exento de riesgos, especialmente por su efecto teratogénico sobre el embrión y el feto.

De este modo, el primer paso es siempre insistir en la necesidad de un consejo reproductivo en etapa preconcepcional, con objeto de planificar el embarazo en el momento de estabilidad clínica más favorable.

En cualquier caso, el espectro de la enfermedad durante el embarazo es muy amplio, dependiendo de la forma de aparición de la enfermedad (27):

- Pacientes con Enfermedad de Graves controlada sin tratamiento o con dosis bajas de fármacos antitiroideos
- Pacientes diagnosticadas de novo al inicio del embarazo
- Recaídas de la enfermedad tras una retirada previa del tratamiento
- Historia previa de hipertiroidismo tratado con I<sup>131</sup> /cirugía

En función de la sintomatología, las alteraciones analíticas y la dosis de fármaco requerida, tendremos:

- a) Si existen condiciones favorables, valorar no tratar o la posible suspensión del tratamiento en pacientes estables. Los criterios que deben cumplirse para plantear una retirada del tratamiento antitiroideo se han comentado previamente. Se realizarán controles de función tiroidea cada 1-2 semanas en el primer trimestre, y cada 2-4 semanas durante el resto de embarazo, para supervisar la estabilidad bioquímica.
- b) Cuando esté indicado el tratamiento antitiroideo, deberá utilizarse la mínima dosis posible de fármaco (*Recomendación fuerte, evidencia muy alta*) (8) que permita mantener los niveles de T4 libre (FT4) en el límite alto de la normalidad. La función

tiroidea debe evaluarse cada 4 semanas, para ajustar el tratamiento (*Recomendación fuerte, evidencia alta*) (8).

- c) En los casos de pacientes muy sintomáticas o que requieran altas dosis de antitiroideos, pueden plantearse:
  - a. Asociar betabloqueantes (propranolol o metoprolol) durante cortos espacios de tiempo
  - b. Cirugía (tiroidectomía): Queda reservada para casos de efectos adversos a los antitiroideos (hepatotoxicidad, agranulocitosis) o no haya respuesta a dosis elevadas de estos fármacos

### *Monitorización del bienestar fetal en caso de hipertiroidismo materno*

En cuanto al feto, cabe distinguirse 2 escenarios de riesgo diferentes:

- a) *Efecto teratógeno de los fármacos antitiroideos*: La evidencia actual demuestra un riesgo de defectos congénitos asociados con el uso de metimazol (MMI) y que estas malformaciones pueden ser severas (22). Se necesitan más estudios para acabar de establecer el riesgo teratogénico del propiltiouracilo (defectos circunscritos al área de cara y cuello y alteraciones genitourinarias).
- b) Es necesario tener en cuenta que en las gestantes tratadas con fármacos antitiroideos está indicado el despistaje precoz de alteraciones morfológicas mediante un diagnóstico prenatal de alta resolución. La monitorización fetal incluye un seguimiento ecográfico seriado.
- c) *Situación metabólica de la madre*: Durante el embarazo de la mujer hipertiroidea controlada con tratamiento, el principal reto consiste en mantener un correcto balance entre el riesgo de hipertiroidismo en la madre, y el efecto de los fármacos antitiroideos. A partir del momento en que el tiroides fetal comienza a ser funcional, será también vulnerable a cualquier

estimulación o bloqueo, lo que afectará a su propia función desde el segundo trimestre de embarazo en adelante.

- Los anticuerpos TSI presentes en la circulación maternal pueden atravesar la placenta e inducir hipertiroidismo fetal.
- Los fármacos antitiroideos usados en el tratamiento también atraviesan la placenta y tienden a tener un efecto más fuerte en el feto que en la madre, bloqueando la producción hormonal por parte del tiroides fetal.
- Por último, estaría el reducido grupo de madres en las que ya se realizó un tratamiento definitivo ( $I^{131}$  o tiroidectomía) en las que existe una situación metabólica de hipotiroidismo (por destrucción de la glándula) pero con títulos variables de anticuerpos TSI circulantes que podrían provocar un hipertiroidismo fetal aislado. En esta situación particular, existe el riesgo de hipertiroidismo fetal en ausencia de hipertiroidismo en la madre. Sólo en este supuesto estaría indicado el uso combinado de fármacos antitiroideos y levotiroxina: los antitiroideos para frenar el tiroides fetal y la LT4 para mantener a la madre eutiroidea.

### *Controles de anticuerpos TSI durante el embarazo:*

- En primer trimestre:
  - Si están bajos o indetectables, el riesgo de hipertiroidismo fetal es muy bajo
  - Si están elevados: Se recomienda ajustar la dosis de antitiroideos y realizar nuevo control en las semanas 18-22 de gestación
- En Segundo trimestre:
  - Si se negativizan: Valorar reducir la dosis de antitiroideos y control mensual de función tiroidea
  - Si persisten elevados: Se recomienda ajustar la dosis de antitiroideos y realizar nuevo control en las semanas 30-34 de gestación

- Si están elevados más de 3 veces el límite superior del valor de referencia, existe un alto riesgo de hipertiroidismo fetal. Aumentar la dosis de antitiroideos y monitorización ecográfica del feto. Signos ecográficos de hipertiroidismo fetal:
  - Frecuencia cardíaca fetal >160 rpm
  - Bocio fetal
  - Oligo/polihidramnios
  - Edad ósea avanzada
  
- En tercer trimestre:
  - Si están elevados más de 3 veces el límite superior del valor de referencia, existe un alto riesgo de hipertiroidismo fetal
  - Monitorización ecográfica del feto

### *Control neonatal del hijo de madre con enfermedad de Graves*

La guía ATA recomienda que, siempre que haya una historia de enfermedad tiroidea materna, uso de agentes antitiroideos (PTU/MMI) durante el embarazo o positividad de los anticuerpos TSI, debe comunicarse esta información al neonatólogo o pediatra del recién nacido (*Recomendación fuerte, evidencia moderada*) (8).

De igual manera, será la severidad de la enfermedad tiroidea materna y fetal la que determina el momento de la comunicación. En los casos graves, progresivos o enfermedad tiroidea de difícil manejo, esta comunicación debe establecerse antes del nacimiento y considerar la consulta con un endocrinólogo pediátrico. Para el resto de las situaciones de enfermedad tiroidea, pueden comunicarse al neonatólogo en el momento del nacimiento o, inmediatamente después del mismo (*Recomendación fuerte, evidencia moderada*) (8).

Lo ideal es realizar la determinación de anticuerpos TSI en sangre de cordón o, lo más precozmente posible tras el parto.

- En aquellos niños en los que los TSI sean negativos, se consideran recién nacidos de bajo riesgo y no precisan seguimiento.

- En niños con TSI positivos al nacer, sólo debe iniciarse tratamiento cuando haya síntomas. La instauración de tratamiento en recién nacidos asintomáticos es controvertida (28).

La determinación de TSH y FT4 en sangre de cordón no está indicada, porque no permite predecir el desarrollo del hipertiroidismo neonatal. En los recién nacidos con TSI positivos en sangre de cordón, se recomienda realizar estudio de función tiroidea en días 3-5 de vida (28).

### *Control de la Enfermedad de Graves en el postparto y durante la lactancia*

- Existe un riesgo de reactivación de la enfermedad tras el parto, cuando desaparece la inmunotolerancia del embarazo, especialmente entre los 4-12 meses postparto. (29).
- El fármaco de elección en el postparto es el Metimazol (MMI), por el riesgo de hepatotoxicidad del propiltiourailo (PTU) (30).
- La decisión de tratar el hipertiroidismo en las mujeres lactantes debe guiarse por los mismos principios que en la mujer no lactante, empleando la dosis mínima que consiga el control de los síntomas.
- El tratamiento con I<sup>131</sup> está contraindicado.
- El paso a la leche de los fármacos antitiroideos es muy bajo y no contraindica la lactancia (30). De hecho, no se recomienda el control de función tiroidea en los lactantes (*Recomendación débil, evidencia moderada*) (8).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mehran L, Tohidi M, Sarvghadi F, Delshad H, Amouzegar A, Soldin OP, et al. Management of thyroid peroxidase antibody euthyroid women in pregnancy: comparison of the american thyroid association and the endocrine society guidelines. *J Thyroid Res.* 2013; 2013:542692.
2. Rayman M. P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *The Proceedings of the Nutrition Society.* 2019;78(1):34-44. doi:10.1017/S0029665118001192.
3. Pearce EN. Thyroid Autoimmunity Is Associated with Postpartum Thyroiditis Risk, Even in Women with Treated Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jul 1;105(7): dgaa284. doi:10.1210/clinem/dgaa284.
4. Poppe K., Velkeniers B., Glinooer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism.* 2008;4(7):394-405. doi:10.1038/ncpendmet084
5. Dong AC, Morgan J, Kane M, Stagnaro-Green A, Stephenson MD. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020 Mar; 113(3):587-600.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.11.003.
6. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, Ven der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2016 Jun;22(4):532-3. doi:10.1093/humupd/dmw003.
7. Korevaar TI, Steegers EA, Pop VJ, Broeren MA, Chaker L, de Rijke YB, Jaddoe VW, Medici M, Visser TJ, Tiemeier H, Peeters RP. Thyroid Autoimmunity Impairs the Thyroidal Response to Hu-

- man Chorionic Gonadotropin: Two Population-Based Prospective Cohort Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jan 1;102(1):69-77. doi:10.1210/jc.2016-2942
8. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-389. doi:10.1089/thy.2016.0457.
  9. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011 May 9;342: d2616. doi:10.1136/bmj.d2616.
  10. Bliddal S, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen ÅK, Kolte AM, Hilsted LM, Christiansen OB, Nielsen CH, Nielsen HS. Thyroid Peroxidase Antibodies and Prospective Live Birth Rate: A Cohort Study of Women with Recurrent Pregnancy Loss. *Thyroid*. 2019 Oct;29(10):1465-1474. doi:10.1089/thy.2019.0077.
  11. Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, Li R, Liu P, Wang C, Tian Q, Zhou Z, Yang J, Liu Y, Wei R, Mol BWJ, Hong T, Qiao J. Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Dec 12;318(22):2190-2198. doi:10.1001/jama.2017.1824
  12. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, Bender-Atik R, Agrawal R, Bhatia K, Edi-Osagie E, Ghobara T, Gupta P, Jurkovic D, Khalaf Y, MacLean M, McCabe C, Mulbagal K, Nunes N, Overton C, Quenby S, Rai R, Raine-Fenning N, Robinson L, Ross J, Sizer A, Small R, Tan A, Underwood M, Kilby MD, Boelaert K, Daniels J, Thangaratinam S, Chan SY, Coomarasamy A. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1316-1325. doi:10.1056/NEJMoa1812537.

13. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J*. 2021 Feb;9(6):281-295. doi:10.1159/000512790.
14. Consortium on Thyroid and Pregnancy – Study Group on Preterm Birth, Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, Bliddal S, Carty DM, Meems M, Vaidya B, Shields B, Ghafoor F, Popova PV, Mosso L, Oken E, Suvanto E, Hisada A, Yoshinaga J, Brown SJ, Bassols J, Auvinen J, Bramer WM, López-Bermejo A, Dayan C, Boucai L, Vafeiadi M, Grineva EN, Tkachuck AS, Pop VJM, Vrijkotte TG, Guxens M, Chatzi L, Sunyer J, Jiménez-Zabala A, Riaño I, Murcia M, Lu X, Mukhtar S, Delles C, Feldt-Rasmussen U, Nelson SM, Alexander EK, Chaker L, Männistö T, Walsh JP, Pearce EN, Steegers EAP, Peeters RP. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019 Aug 20;322(7):632-641. doi:10.1001/jama.2019.10931.
15. Hou Y, Liu A, Li J, Wang H, Yang Y, Li Y, Fan C, Zhang H, Wang H, Ding S, Teng W, Shan Z. Different Thyroidal Responses to Human Chorionic Gonadotropin Under Different Thyroid Peroxidase Antibody and/or Thyroglobulin Antibody Positivity Conditions During the First Half of Pregnancy. *Thyroid*. 2019 Apr;29(4):577-585. doi:10.1089/thy.2018.0097.
16. Velasco I, Taylor P. Identifying and treating subclinical thyroid dysfunction in pregnancy: emerging controversies. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jan;178(1):D1-D12. doi:10.1530/EJE-17-0598.
17. Taylor PN, Muller I, Nana M, Velasco I, Lazarus JH. Indications for treatment of subclinical hypothyroidism and isolated hypothyroxinaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul;34(4):101436. doi:10.1016/j.beem.2020.101436.
18. Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Feb;97(2):334-42. doi:10.1210/jc.2011-2576.
19. Moleti M, Mauro MD, Alibrandi A, Vita R, Benvenga S, Vermiglio F. Postpartum Thyroiditis in Women With Euthyroid and

- Hypothyroid Hashimoto's Thyroiditis Antedating Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jul 1;105(7): dgaa197. doi:10.1210/clinem/dgaa197.
20. Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Sep;48(3):533-545. doi:10.1016/j.ecl.2019.05.002.
  21. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, Okosieme OE. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 May;14(5):301-316. doi:10.1038/nrendo.2018.18.
  22. Andersen SL, Knøsgaard L. Management of thyrotoxicosis during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jul;34(4):101414. doi:10.1016/j.beem.2020.101414.
  23. Aggarawal N, Suri V, Singla R, Chopra S, Sikka P, Shah VN, Bhansali A. Pregnancy outcome in hyperthyroidism: a case control study. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77(2):94-9. doi:10.1159/000357615.
  24. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix TH, Hegedüs L. Excess Mortality in Treated and Untreated Hyperthyroidism Is Related to Cumulative Periods of Low Serum TSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jul 1;102(7):2301-2309. doi:10.1210/jc.2017-00166.
  25. Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):2247-55. doi:10.1210/jc.2012-4309.
  26. Laurberg P, Andersen SL. Antithyroid Drug Use in Pregnancy and Birth Defects: Why Some Studies Find Clear Associations, and Some Studies Report None. *Thyroid.* 2015 Nov;25(11):1185-90. doi:10.1089/thy.2015.0182.
  27. Bucci I, Giuliani C, Napolitano G. Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Pregnancy: Clinical Relevance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017 Jun 30; 8:137. doi:10.3389/fendo.2017.00137.
  28. van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR. Management of Neonates Born to Mothers With Graves' Disease. *Pediatrics.* 2016

- Apr;137(4): e20151878. doi:10.1542/peds.2015-1878.
29. Amino N, Arata N. Thyroid dysfunction following pregnancy and implications for breastfeeding. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jul;34(4):101438. doi:10.1016/j.beem.2020.10143
  30. Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzinska B. Antithyroid drugs during breastfeeding. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Dec;85(6):827-830. doi:10.1111/cen.13176.

## CAPÍTULO 8

### HEPATITIS AUTOINMUNE Y EMBARAZO

*Dr. Inmaculada Castelló Miralles*

*Dr. Moisés Diago*

#### *Introducción*

La hepatitis Autoinmune (HAI) es una entidad descrita inicialmente por Waldeström en 1953, en una serie de pacientes que desarrollaban elevación de enzimas hepáticas y gammaglobulinas, así como rash cutáneo, arañas faciales y amenorrea que posteriormente pasó a denominarse “hepatitis crónica activa viral” y “hepatitis lupoides” en la década de los 80 hasta la actual denominación que se instauró en 1990 (1).

Se trata de una patología que afecta de forma crónica al hígado y que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos y gammaglobulina sérica elevada, produciéndose una inflamación hepática de forma progresiva. Para el diagnóstico son necesarios la existencia de criterios clínicos, bioquímicos, inmunológicos e histológicos, así como la exclusión de otras causas de enfermedad hepática como el consumo de alcohol, hepatitis virales, enfermedades hereditarias con afectación hepática o hepatotoxicidad. La enfermedad típicamente cursa con brotes y precisa de tratamiento con fármacos inmunosupresores o corticosteroides. El pronóstico de la enfermedad es favorable, sobre todo en aquellos pacientes con buena respuesta farmacológica (1,2).

## *Epidemiología*

La prevalencia de la HAI se reporta 10 a 25 casos por 100000 habitantes en Europa y 5 -25 casos/100000 en países asiáticos. Los datos actuales indican que ha ido incrementándose en los últimos años (2).

Esta patología afecta de forma más frecuente a mujeres de edad media, con un pico global de incidencia en torno a 50-60 años de edad, aunque hay casos descritos desde la infancia hasta la senectud. La ratio de afectación hombres mujeres es similar a la de otras enfermedades autoinmunes con una ratio 1/4 o 1/6.

Es habitual por tanto que esta patología afecte a mujeres en edad gestacional. En el pasado se describió la amenorrea y la infertilidad como manifestaciones frecuentes y estudios publicados hace más de 20 años describían una mayor tasa de complicaciones materno-fetales como abortos, parto pretérmino, complicaciones hipertensivas y cesáreas. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado un curso clínico más favorable con tasas de complicaciones materno-fetales más bajas debido al mejor manejo clínico de estas pacientes (3,4).

En la evolución de la HAI durante el embarazo se debe tener en cuenta, la gravedad de la enfermedad hepática subyacente, especialmente la existencia de cirrosis hepática e hipertensión portal (HTP), del mismo modo que la existencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas.

## *Etiología*

La teoría más aceptada para la etiología de la HAI es que la enfermedad aparece en individuos genéticamente expuestos tras un factor ambiental desencadenante. El mecanismo preciso de esta asociación es aún desconocido. A nivel molecular tras un estímulo antigénico se forma un complejo Antígeno-Complejo mayor de Histocompatibilidad-receptor de célula T que desarrolla una respuesta inmunitaria. Existen factores ambientales como virus, fármacos y productos de herboristería que tendrían cierto mimetismo molecular

antigénico, sin embargo, en la mayoría de casos el factor etiológico es desconocido (5, 6).

El embarazo se caracteriza por estado de inmunotolerancia con incremento de células antiinflamatorias y citocinas. Esto explica el hecho de que la actividad inflamatoria pueda mejorar durante la gestación y también que pueda existir un incremento de ésta durante el postparto.

En las pacientes gestantes el aumento de estrógenos y progesterona podría intervenir en la modulación de la respuesta inmunitaria humoral y celular, así como en los mecanismos reguladores de la producción de citocinas. En concreto, los estrógenos inhibirían la actividad inmunitaria y la progesterona promovería la respuesta TH2 en lugar de TH1, además de tener ciertas propiedades antiinflamatorias (7,8). Estas modificaciones podrían explicar que el curso de la enfermedad fuera menos agresivo durante el embarazo.

Sin embargo, en la literatura se han descrito brotes durante 7-33% de las gestaciones y 11-86 % durante el postparto. Una de las hipótesis de aumento de actividad inmune durante la gestación es que los autoanticuerpos y las células T activadas maternas podrían actuar sobre estructuras de la interfase materno fetal (4) (componentes celulares del espacio intervelloso como sincitiotrofoblastos, trofoblastos endovasculares, tejido endotelial de las venas espirales, células superficiales de la decidua etc.) produciéndose un incremento de abortos durante el primer trimestre, partos pretérminos y mayor número de fenómenos tromboembólicos debido al daño endotelial y a la activación del complemento (5-10).

La asociación genética más frecuente es con la región HLA de los genes del Antígeno mayor de histocompatibilidad (CMH) localizado en el brazo corto del cromosoma 6. En Europa y norte América hay una fuerte asociación con el locus HLA-DRB1, HLA DR3 (DRB1\*0301) y DR4 (DRB1\*0401) lo que parece conferir mayor riesgo para tener una HAI tipo 1 HLA DR7 (DRB1\*0701) and DR3 (DRB1\*0301) confieren mayor susceptibilidad para el subtipo de la HAI tipo 2. Los pacientes positivos para DRB1\*0701 tienen una forma más agresiva de la enfermedad con peor pronóstico en general.

## Clínica

La presentación clínica puede ser variable, desde pacientes asintomáticos, pacientes sintomáticos con síntomas leves como astenia, anorexia, pérdida de peso o debutar como una hepatitis aguda grave con ictericia, encefalopatía y coagulopatía (11,12), esto puede acontecer hasta en un tercio de los pacientes. Tanto en la población general como en mujeres gestantes la exploración física puede ser normal o encontrar datos de hepatopatía crónica o cirrosis como ictericia, ascitis o esplenomegalia.

## Diagnóstico

El diagnóstico de HAI es similar en población general y en mujeres gestantes. Se basa en datos histológicos y serológicos, así como hallazgos histopatológicos concordantes y en la exclusión de otras causas de hepatopatía crónica como hepatopatía alcohólica, Esteatohepatitis no alcohólica, Enfermedad de Wilson, hemocromatosis hereditaria, infecciones virales etc. (13-15). En 1999 El grupo internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG) publicó un sistema de puntuación en el que se consideraban hallazgos clínicos, de laboratorio e histopatológicos de HAI (16). Posteriormente en 2008 el mismo grupo publicó un score simplificado donde se consideraban los hallazgos más relevantes (autoanticuerpos, grado de hipergammaglobulinemia, hallazgos anatomopatológicos y exclusión de hepatitis vírica) con una sensibilidad y especificidad para HAI mayor del 90% (17). Ver **Tabla 1**

Criterio	1 punto	2 puntos
IgG	>16 g/L	>18 g/L
ANAs, SMAs	>1:40	>1:80
SLA autoanticuerpo		Positivo
Histología típica de HAI		Positivo
Marcadores de hepatitis viral		Negativo
6 puntos: HAI muy probable		
8 puntos: HAI confirmado		

**Tabla 1.** Criterios Simplificados de HAI

Asimismo, existen dos formas clínicas de la enfermedad según el tipo de Autoanticuerpos, la histopatología y el curso clínico de ésta. Ver **Tabla 2**

	HAI tipo 1	HAI tipo 2
Distribución hombre/Mujer	4/1	10/1
Edad	Desde infancia hasta senectud	Adolescentes y adultos jóvenes
Presentación clínica y curso	Hipertransaminasemia asintomática Raro debut como insuficiencia hepática Aguda	Formas más severas Raro debut como insuficiencia hepática aguda
Autoanticuerpos	ANA/AML/Antiactina / AntiSla/Lp	Anti-LKM1 Anti-LKM3 Anti-LC1
Histopatología	Variable. Desde formas leves a Cirrosis activa Poco frecuente la presentación como necrosis masiva hepatocelular	Mayor grado de inflamación y hallazgo de cirrosis Poco frecuente la presentación como necrosis masiva hepatocelular
Respuesta a Azatioprina y corticoides	Buena	Escasa respuesta
Necesidad de inmunosupresión a largo plazo	Posibilidad de retirada de inmunosupresión con respuesta sostenida en pocos pacientes	Necesidad de inmunosupresión mantenida en la mayoría de casos

**Tabla 2.** Comparación de los dos tipos de HAI

### *Autoanticuerpos*

En la HAI existe un aumento selectivo de niveles de IgG con niveles de IgA e IgM normales. Esto es un criterio diagnóstico importante además que en la evolución de la HAI la normalización de niveles de IgG junto con la normalización de los niveles de transa-

minasas son importantes a la hora de definir remisión bioquímica de la enfermedad.

Los autoanticuerpos circulantes son clave en el diagnóstico de HAI y contribuyen a la división de ésta en las dos formas clínicas citadas anteriormente. La mayoría de los autoanticuerpos se detectan por inmunofluorescencia indirecta (IFI) y son diagnósticos a título de 1:40, excepto en niños donde son diagnósticos a títulos inferiores (5).

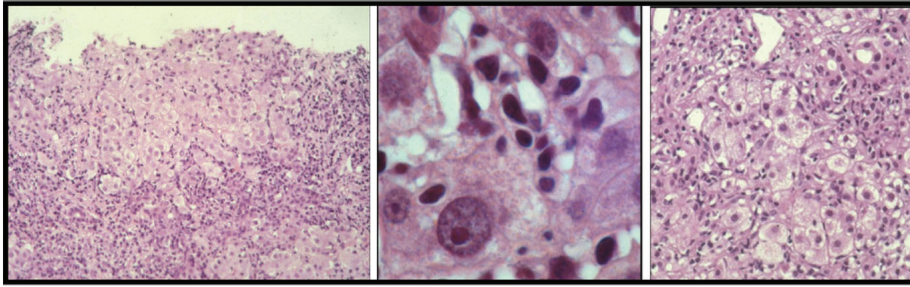
Se aconseja testar en todos los pacientes la presencia de Ac antinucleares (ANA), Anti musculo liso (AML), Antimitocondriales (AMA) y Antimicrosomales tipo 1 de hígado /riñón (Anti-LKM-1). En pacientes con negatividad para estos anticuerpos se aconseja obtener anticuerpos anti antígeno soluble de hígado o páncreas (Anti-SLA/LP), éstos últimos fueron descritos inicialmente en 1987 y son altamente específicos para la HAI. Se asocian con enfermedad más agresiva y con peor pronóstico. Otros anticuerpos que se deben solicitar son los anticuerpos anti-actina y anti-neutrófilo con patrón perinuclear atípico en citoplasma (p-anca) (5,18-20).

Aproximadamente un 20% de los pacientes presenta negatividad para los autoanticuerpos circulantes y la única manera de establecer el diagnóstico es mediante la realización de una biopsia hepática (20).

### *Histopatología*

La biopsia muestra las siguientes características que pueden orientar hacia la presencia de HAI (**Imagen 1**)

- La presencia de hepatitis de interfase
- Infiltración linfocítica del tracto portal que se extiende al lobulillo
- Emperipolesis
- Formación de rosetas



**Imagen 1:** *Imágenes típicas de HAI: En la primera imagen se puede apreciar infiltrado inflamatorio portal/periportal junto con hepatitis de interfase; en la segunda se aprecia el fenómeno de emperipolesis con un linfocito en el citoplasma de un hepatocito dañado y en la última imagen se aprecia formación de rosetas hepatocitarias en el área de la hepatitis de interfase.*

El diagnóstico inicial de HAI raramente se establece durante el embarazo. En una serie de casos publicados el diagnóstico “de Novo se relaciona con alta morbimortalidad tanto para la madre como para el feto. Por tanto, ante el hallazgo de manifestaciones clínicas y hallazgos analíticos y/o histológicos durante el embarazo que nos orienten a una HAI deberíamos instaurar tratamiento lo antes posible (18,21,22,23).

Sólo existe un trabajo publicado que evalúe la evolución de la HAI según los dos subtipos clínicos, los resultados concluyen que la no adherencia al tratamiento y el subtipo 2 de la HAI se asocian con aumento de parto pretérmino y mayor porcentaje de brotes durante el postparto (19).

### *Evolución de la HAI en pacientes gestantes*

Como se ha comentado anteriormente el embarazo se caracteriza por un estado de inmunotolerancia con incremento de células anti-inflamatorias y citocinas, por lo que la actividad inflamatoria puede remitir durante el embarazo, pudiéndose reducir medicación inmunosupresora durante su curso, y empeorar posteriormente durante el postparto (21).

El curso de la HAI durante la gestación es difícil de predecir. Se han descrito brotes durante el 7-33% de las gestaciones y 11-86 % durante el postparto (21). La mayoría de estos brotes son leves y se suelen controlar con un aumento de la dosis de corticoides o inmunosupresores. La presencia de brote durante la gestación se ha descrito con mayor frecuencia en gestantes de mayor edad, con la presencia de cirrosis, con la presencia de brotes en el año anterior a la gestación, y especialmente si la paciente no presentaba tratamiento o se había retirado Azatioprina (4, 18, 23, 24).

No existen modelos predictivos para predecir la gravedad del brote en estas pacientes, sin embargo, sí queda claro que el seguimiento de estas pacientes debería realizarse por parte de equipos multidisciplinares en centros de referencia (25,26,27).

### *Manejo de la HAI durante el embarazo*

El tratamiento de la HAI durante el embarazo incluye glucocorticoides o budesónida con la menor dosis posible solos o en combinación con Azatioprina. Otros fármacos utilizados en el tratamiento de la HAI como micofenolato mofetilo o Tacrolimus están contraindicados debido al riesgo de malformaciones congénitas en el feto, parto pretérmino, bajo peso e infecciones graves en la madre (28). Ver **Tabla 3**

Clasificación FDA Riesgo Embarazo	
A. Sin riesgo aparente	No evidencia de riesgo fetal. Puede emplearse
B. Sin riesgo aparente	No existen pruebas de riesgo fetal. Probablemente seguro
C. Riesgo no determinado	No se puede descartar la evidencia de riesgo. No existen estudios en el ser humano
D. Riesgo demostrado	Existen pruebas de riesgo para el feto.
X. Contraindicado	Existe evidencia de riesgo fetal en el ser humano

**Tabla 3.** *Clasificación de la FDA de riesgo en el embarazo*

1. **Prednisona/Prednisolona.** (Categoría C de la FDA) no atraviesa la placenta, no es teratogénica y se utiliza como fármaco de elección en la HAI en estos casos.

La utilización de prednisona/prednisolona durante la gestación es seguro y bien tolerado y debería continuarse durante esta para prevención y tratamiento de los brotes durante ésta. (29).

En la literatura y más concretamente en trabajos referentes a pacientes con HAI no parece estar aumentado el riesgo de malformaciones congénitas siendo un fármaco seguro, si bien es cierto que parece estar incrementada la incidencia de diabetes gestacional, por lo que es preciso monitorizar a estas pacientes para prevenir complicaciones materno-fetales (30).

### 2. **Budesónida** (Categoría C de la FDA)

En un reporte reciente (31) que incluía 8 gestaciones en 5 pacientes diagnosticadas de HAI de las cuales 3 fueron sometidas a terapia con Budesónida como única droga y 5 a tratamiento combinado de Budesinona con Azatioprina se produjeron 6 nacimientos vivos, un aborto espontáneo y un embarazo ectópico, 4 de los 6 bebés fueron a término y 2 prematuros. La dosis media de budesónida fue de 6 mg/día.

Hubo tres pacientes que presentaron una elevación leve de las transaminasas que fue resuelto aumentando la dosis de budesónida. Los autores concluyeron que la budesónida es un fármaco seguro y eficaz en el manejo de la HAI durante el embarazo.

### 3. **Azatioprina** (Categoría D de la FDA)

Se han descrito malformaciones congénitas en ratones tratados (28). Sin embargo, en humanos, el tratamiento con Azatioprina no se ha asociado con aumento de malformaciones congénitas y de hecho esta recomendado para tratamiento y prevención de brotes en otras enfermedades autoinmunes, así como en pacientes con HAI (29,30). Se recomienda mantenerla durante la gestación para evitar resultados obstétricos adversos (parto pretérmino <37 semanas, muerte perinatal, bajo peso <2500 g y bebe pequeño para edad gestacional < 2 desviaciones estándar).

Los tres fármacos son seguros durante la lactancia y deberían ser utilizados durante el postparto (29,30).

### *Cirrosis y Hepatitis Autoinmune*

En pacientes con HAI el hallazgo de cirrosis hepática puede estar presente hasta en un 40% de los pacientes. El embarazo en pacientes con cirrosis hepática no está contraindicado, pero se relaciona con un aumento de complicaciones maternas y fetales como la presencia de preeclampsia, bajo peso, parto pretérmino y aumento de morbimortalidad materno fetal. En concreto las pacientes con MELD (Model for end-stage liver disease) mayor de 10 presentan un riesgo elevado de descompensación durante el embarazo con una mortalidad de hasta el 7.8 % (26).

La presencia de cirrosis y de hipertensión portal añade numerosos problemas durante la gestación, el más grave es la hemorragia digestiva por varices esofagogástricas que puede ocurrir en más del 50 % de los casos en estas pacientes, principalmente durante el segundo trimestre y durante el parto por aumento de presión portal secundaria a la compresión de la vena cava inferior por el útero gravídico y secundario al aumento de la presión intravascular (22).

En pacientes con cirrosis en edad gestacional debería realizarse una esofagogastroscoopia previa a la gestación y durante el segundo trimestre (alrededor de la semana 28 de gestación) para evaluar el riesgo de sangrado variceal (25).

Ante la presencia de varices esofagogástricas se aconseja iniciar tratamiento con betabloqueantes como propanolol (categoría C de la FDA). Los betabloqueantes se han asociado con restricción del crecimiento fetal por lo que debería evaluarse éste exhaustivamente durante el tercer trimestre en estas pacientes.

### *Manejo de los brotes durante el embarazo y el postparto*

En las pacientes con HAI el manejo de los brotes durante el embarazo debería ser igual que en aquellas pacientes no gestantes con

aumento de dosis de prednisona, prednisolona o budesónida y/o adición de Azatioprina.

En el postparto la presencia de brotes es hasta dos veces superior que durante el embarazo con una incidencia del 20-50 % de las pacientes. Se aconseja seguimiento estricto por parte del hepatólogo en todas las pacientes con monitorización de cifras de transaminasas e IgG cada 4-6 semanas durante los primeros tres meses postparto (31).

### *Hepatitis Autoinmune y Eventos obstétricos*

El embarazo en pacientes con HAI produce un aumento de complicaciones obstétricas, principalmente parto pretérmino. Sin embargo, recientemente han reportado que la tasa global de recién nacidos vivos es similar a la población general (32).

En cuanto a la incidencia de aborto espontáneo, definida como la pérdida de un feto antes de la semana 20, hay datos contradictorios. En la literatura hay trabajos publicados que demuestran un porcentaje elevado de abortos espontáneos en estas pacientes (4,33).

Estudios más recientes no confirman estos datos evidenciándose un porcentaje de aborto espontáneo similar al resto de la población (31).

La incidencia de restricción al crecimiento fetal y de bebés pequeños para la edad gestacional si parece estar incrementada en gestantes con HAI (22) y esta complicación obstétrica parece ser más frecuente cuando la enfermedad autoinmune es más severa, especialmente en los casos con cirrosis hepática. En los diferentes trabajos publicados existen diferencias en cuanto a la definición de esta entidad.

La complicación más frecuente en estas pacientes es la incidencia de parto pretérmino, definido como el nacimiento antes de la semana 37 de gestación; la incidencia parece estar aumentada debido a la situación proinflamatoria que caracteriza a la HAI (34).

La incidencia de parto pretérmino está establecida entre un 6 y un 17%. En la mayoría de los casos la etiología es desconocida; existen factores extrahepáticos para prematuridad como ansiedad, depresión, patologías crónicas de la madre, edad de concepción

inferior a 16 años o por encima de 35 que podrían estar influenciando ésta. Asimismo, se ha asociado con causas hepáticas como la presencia de Anticuerpos contra el SLA/LP o Ro/SsA que parecen estar relacionados con el desarrollo de acontecimientos obstétricos adversos (3,4).

También parece estar aumentada la incidencia de parto pretérmino en pacientes con HAI y con brote de citólisis durante el curso de la gestación o pacientes que desarrollan preeclampsia (22).

La incidencia de patología hipertensiva durante el embarazo no parece estar aumentada en la población general (4,22,34). Se presentan en el 9% de las pacientes en comparación con 4% de otros grupos, así mismo, en las pacientes con cirrosis hepática no parece haber diferencias con respecto a las pacientes sin cirrosis. En el trabajo publicado por Wang et al (35) sí parece existir un aumento de hipertensión gestacional y complicaciones hipertensivas del embarazo en comparación con pacientes con otras patologías hepáticas y gestantes sin hepatopatías. Los autores postulan la necesidad de administrar de forma preventiva AAS 100 mg (35) para la prevención primaria de pre-eclampsia según la Guía Americana de 2014.

No parece haber una mayor frecuencia de malformaciones congénitas asociadas a esta patología. La incidencia parece ser similar a la población general y no se asocia con ninguno de los fármacos utilizados en el tratamiento de la HAI (4,33,35). En el trabajo publicado de Schramm et al (23) se encontró un porcentaje del 3% de malformaciones en estas pacientes, sin embargo, en el estudio realizado por Danielsson, los autores no encontraron ninguna malformación, siendo la incidencia similar a la población general (33).

Por último, sí está descrito en la mayoría de los trabajos un incremento en las tasas de cesárea practicadas. En gestantes con HAI se ha descrito una tasa de cesárea del 67% (3). En el estudio de Schramm (23) se describe una tasa cercana al 43% siendo clínicamente justificable solo en el 5% de los casos (21%). Nomuras et al (36) describen una tasa de cesárea del 57% aunque éste trabajo se realiza únicamente en pacientes con trombopenia moderada o grave.

## *Seguimiento obstétrico y Consejo preconcepcional*

El seguimiento obstétrico debería iniciarse de forma preconcepcional especialmente en pacientes con patologías crónicas. La evaluación preconcepcional tiene como objetivo evaluar el riesgo materno-fetal asociado con el embarazo, teniendo en cuenta la afectación hepática, la asociación concomitante con otras enfermedades autoinmunes y realizando los ajustes terapéuticos necesarios para proteger a la madre y al feto de efectos secundarios.

El seguimiento óptimo durante la gestación de pacientes con HAI no está bien establecido. En general la gestación es bien tolerada con buen pronóstico tanto para la madre como para el feto. En el 7-33% de las pacientes se han descrito brotes durante la gestación, este porcentaje aumenta en el postparto de uno 11 a un 86%, en la inmensa mayoría de los casos estos brotes son leves y se manejan con ajuste de corticosteroides y fármacos inmunosupresores, no obstante, en un pequeño porcentaje de casos, los brotes son graves y precisan de finalización del embarazo.

Como se ha descrito previamente, el embarazo en pacientes con HAI se ha relacionado con un mayor porcentaje de parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino y un aumento de tasa de cesárea sin otros eventos obstétricos adversos.

### *Conclusiones*

El seguimiento de pacientes con HAI debe ser realizado por un equipo multidisciplinar que se anticipe y controle cualquier complicación materno-fetal.

La presencia de brotes durante la gestación de estas pacientes es impredecible por lo que debe realizarse conjuntamente un estricto seguimiento hepático con controles periódicos durante el embarazo y el postparto.

El diagnóstico de cirrosis hepática e hipertensión portal debe realizarse antes de planificar la gestación e implicaría la realización de una endoscopia digestiva alta para valorar la presencia de varices

esofagogástricas. Esta exploración puede realizarse antes del embarazo o incluso durante éste siendo un procedimiento seguro tanto para la madre y el feto especialmente durante el segundo trimestre de gestación. La presencia de varices esofágicas implica la utilización de betabloqueantes para reducir el riesgo de hemorragia variceal, aunque debido al riesgo de restricción al crecimiento fetal debería monitorizarse ésta de forma estricta con ecografías y controles analíticos durante el tercer trimestre de embarazo.

Debe realizarse un seguimiento estricto de otras patologías autoinmunes asociadas con el embarazo como tiroiditis autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal o Lupus eritematoso sistémico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Definition and classification of autoimmune hepatitis. McFarlane IG. *Semin Liver Dis.* 2002 Nov;22(4):317-24.
2. Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. Tanaka A. *Gut Liver.* 2020 Jul 15;14(4):430-438.
3. Braga et al. Pregnancy with Autoimmune hepatitis. *Gastroenterol Hepatol Bed bench* 2016;9 (3): 220-224
4. Terrabuio et al. Follow-up of Pregnant Women with Autoimmune Hepatitis the Disease Behavior Along with Maternal and Fetal Outcomes. *J Clinic Gastroenterol* 2009; 43:350-356
5. Manns P et al. Hepatitis Autoimmune-Update 2015. *J Hepatol* 2015. Apr ;62(1 S): S 100-S11
6. Sebode M, Hartl J, Vergani D, Lohse AW., International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda. *Liver Int.* 2018 Jan;38(1):15-22. [PubMed]
7. Lohse AW, Herkel J, Weiler-Normann C. Can Understanding the Pathogenesis of Autoimmune Hepatitis Lead to Rational Therapy? *Dig Dis.* 2017;35(4):367-370. [PubMed]
8. Wilder RL. Hormones, pregnancy and autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci.* 1998;840:45-50.
9. Aagaard-Tillery KM, Silver R, Dalton J. Immunology of normal pregnancy. *SeminFetal Neonatal Med.* 2006;11: 279-295.
10. Orgul G, Ozkan EU, Celik HT, Beksac MS. Autoimmune hepatitis and pregnancy: report of two cases with different maternal outcomes. *Clin Exp Hepatol.* 2017 Dec;3(4):212-214
11. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis.
12. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Jul;2(7):625-31. Bower WA, Johns M, Margolis HS, Williams IT, Bell BP. Population-based

- surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol*. 2007 Nov;102(11):2459-63
13. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G, Cançado EL, Miura I, Pugliese R, Kalil J, Goldberg AC, Carrilho FJ. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Mar;42(3):300-5.
  14. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Wörns M, Lohse AW, Galle PR, Kanzler S. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Mar;44(3):208-13
  15. Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions. *Gut Liver*. 2016 Mar;10(2):177-203.
  16. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929-38.
  17. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169-76.
  18. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut*. 2001 Jan;48(1):97-102.
  19. Olsen k. Type 2 Autoimmune Hepatitis and Nonadherence to Medication Correlate With Premature Birth and Risk of Postpartum Flare. *Hepatol Commun*. 2021 May 21;5(7):1252-1264.
  20. Kothadia et al. Autoimmune hepatitis and pregnancy. *Statpearls* 2022 (Internet)
  21. Buchel E, Van Steenberg W, Nevens F, Fevery J. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol*. 2002 ec;97(12):3160-5.
  22. Braga A, Vasconcelos C, Braga J. Autoimmune hepatitis and pregnancy Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020 Oct;68:23-31.
  23. Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW.

- Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol.* 2006.Mar;101(3):556-60.
24. Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2012 May;38(2-3):239-44.
  25. Braga A, Braga J. Successful pregnancy with autoimmune cirrhosis. *BMJ CaseRep.* 2016 Jan;2016
  26. Tan J, Bijal S, Sammy S. Pregnancy and Cirrhosis. *Liver Transplant.* 2009;14(8):1081-91.
  27. Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(12):2479-88.
  28. Esposti SD. Pregnancy in patients with advanced chronic liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2014 Sep;4(3):62-68.
  29. Gleeson D, Heneghan MA, British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut.* 2011 Dec;60(12):1611-29.
  30. Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016 may; 75(5) 795-810
  31. Mussarat N Rahim. Safety and Efficacy of Budesonide During Pregnancy in Women with Autoimmune. *Hepatology* 2021 Jun;73(6):2601-2606
  32. Sharma Rajani et al. Pregnancy Outcomes in Women with Autoimmune Hepatitis - A Nationwide Population-based Cohort Study with Histopathology. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Dec 23; S1542-3565(21)01348-3.
  33. Danielsson Borssén Å, Wallerstedt S, Nyhlin N, Bergquist A, Lindgren S, Almer S, et al. Pregnancy and childbirth in women with autoimmune hepatitis is safe, even in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(4):479-85
  34. Editorial: severe outcomes are rare in pregnancy in autoimmune hepatitis-Authors' reply Lisbet Grønbaek. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Nov;48(9):1018-1019.
  35. Wang C, et al. Outcomes of pregnancy in autoimmune hepatitis:

- A population-based study. *Hepatology* 2022 Jan 75; 1:5-12
36. Nomuras RMY et al. Clinical and obstetrical management of pregnant women with autoimmune hepatitis complicated by moderate or severe thrombocytopenia. *Rev da Assoc Médica. Bras.* 2013 Jan; 59(1)28-34

## CAPÍTULO 9

### ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y EMBARAZO

*Dr. Juan Enrique Bender del Busto*

*Dr. Marcel D. Mendieta Pedroso*

*Dr. Amado Díaz de la Fe*

*Dra. Yaquelyn García Lujardo*

#### *Introducción*

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune inflamatoria desmielinizante crónica del sistema nervioso central (SNC), que afecta el encéfalo, médula espinal y nervios ópticos, de etiología desconocida (1).

Se caracteriza anatomopatológicamente por la destrucción de la mielina. En su curso clínico se distinguen episodios de disfunción del Sistema Nervioso Central (SNC) en estadios tempranos, deterioro neurológico y empeoramiento progresivo en los estadios tardíos (2,3).

Se caracteriza por la presencia de múltiples placas de desmielinización diseminadas, distribuidas a lo largo del cerebro y la médula espinal. Por ello, también se le conoce como esclerosis en placas o diseminada. Las placas son en realidad lesiones formadas por infiltrados de células, con desmielinización y gliosis (4).

El curso de la enfermedad es habitualmente variable y se caracteriza por la presencia de períodos de remisión y exacerbaciones o recaídas recurrentes que generan alguna discapacidad física acumulativa, que, si bien puede aparecer desde el inicio de la enfermedad, lo más frecuente es que comience a manifestarse tras varios años de evolución (4).

## *Epidemiología*

La esclerosis múltiple constituye la causa más frecuente de enfermedad por alteración de la mielina en el sistema nervioso central en el adulto joven. La misma afecta al individuo entre los 20 y 40 años y es más frecuente en mujeres que en hombres, en una proporción de 3:1 (5-7).

Su aparición después de los 70 años es muy rara. Aparece con mayor prevalencia en los países con climas templados, reportándose que 2,3 millones de personas en todo el mundo sufren la enfermedad (3,8,9), siendo los países más afectados, según la mayoría de los autores, Estados Unidos, Canadá y Australia (6,10).

Algunas etnias, tales como los gitanos, los esquimales y los bantús, nunca contraen la enfermedad. Así mismo, los indios nativos de Norteamérica y Sudamérica, los japoneses y otros pueblos asiáticos tienen tasas de incidencia muy bajas. La prevalencia en Latinoamérica es de 2 hasta 13 casos por cada 100,000 habitantes con reportes variables en países como Cuba, donde se reporta en algunas regiones una prevalencia de hasta 103/100000. Esta cifra puede ser subestimada debido a diversos factores y entre ellos, la infraestructura del sistema de salud y los subdiagnósticos, así como a la poca aplicabilidad de los criterios de McDonald en algunos centros (10,11).

## *Etiopatogenia*

Las investigaciones muestran que en la EM existe un daño del tejido nervioso por inflamación, pero la causa es aún desconocida. Se invocan, no obstante, como significativos, los factores de tipo ambientales, determinadas áreas geográficas y la predisposición genética (3).

En la década de los 60 los científicos confirmaron que la Esclerosis Múltiple era una enfermedad autoinmune del SNC (12,13).

Se conoce que existe una afectación de la vaina de mielina que cubre las neuronas y células gliales, de tal forma que las propias células inmunes y linfocitos del organismo destruyen esta sustancia

y convierten las células neuronales en células carentes del soporte necesario para su nutrición y crecimiento (14). A su vez, se activan y comienzan a liberar los mensajeros celulares que actúan ante una invasión externa con el propio tejido sano de la mielina neuronal (15,16).

La respuesta autoinmune anormal puede estar desencadenada por una infección vírica previa como el virus Epstein Barr, Sarampión, Herpes virus humanos etc. A nivel periférico un antígeno desconocido es captado y procesado por las células presentadoras de antígenos (CPA), que incluyen macrófagos, células dendríticas y microglía. Este antígeno es presentado en la superficie celular de las CPA, junto con el antígeno leucocitario humano de clase II, al receptor de los linfocitos T helper (Th) CD4+ autorreactivos, y a los linfocitos B. Tras este proceso, se produce una activación, diferenciación y proliferación clonal de los Th1 CD4+ autorreactivos y los B. Los factores inmunes solubles acceden al SNC a través de la ruptura de la barrera hematoencefálica. Este paso se debe a la presencia y actuación de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, entre otras) y de quimiocinas en los linfocitos y en las células endoteliales, y a la proteólisis de la membrana basal de la pared de los vasos del SNC. Las células presentadoras de antígeno, activan nuevamente a los linfocitos CD4+ autorreactivos, como Interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa e IL-12; se activan además los linfocitos T citotóxicos CD8+ y secretores de perforina (6,17).

### *Algunas consideraciones genéticas*

El sistema inmunológico puede reconocer millones de moléculas exteriores distintivas y producir sus propias moléculas y células que se correlacionen y contrarresten cada una de ellas. A fin de dejar espacio para suficientes células que correspondan a los millones de posibles invasores exteriores, el sistema inmunológico almacena sólo unas cuantas células para cada antígeno específico (18). Cuando aparece un antígeno, esas cuantas células específicamente pareadas son estimuladas para que se multipliquen hasta convertirse en un ejército en gran escala. Posteriormente, para evitar que este ejérci-

to se propague descontroladamente, entran en juego mecanismos poderosos para suprimir la respuesta inmunológica. Según se va obteniendo más evidencia científica, ésta sugiere que los factores genéticos pueden desempeñar un papel en determinar la susceptibilidad de una persona a desarrollar esclerosis múltiple.

Los estudios de los pacientes norteamericanos con esclerosis múltiple y experimentos en animales han relacionado los cromosomas 2, 3, 7, 11, 17, 19 y X como posibles lugares que contienen genes involucrados en el desarrollo de esta enfermedad (5,18,19).

### *Clasificación*

Están tipificadas cuatro formas diferentes de presentación de la enfermedad y recientemente se menciona una que está en investigación (3,6,17).

- **Forma recurrente recidivante:** es la forma más frecuente (80-90%). Se manifiesta como una serie de brotes seguidos de remisiones totales, incluso parece que desaparecen los síntomas y se detiene el proceso de desmielinización (20).
- **Forma progresiva primaria:** afecta al 10% y se caracteriza por la ausencia de brotes concretos y de etapas definidas de agravamiento-recidiva produciéndose un empeoramiento constante e incierto de los síntomas (suele tener escasa o nula respuesta al tratamiento) sin etapa de remisión, tan solo a veces los pacientes tienen periodos de mayor estabilidad o de mejoría temporal (21).
- **Forma progresiva secundaria:** aproximadamente un 50% de los pacientes que sufren la forma recurrente recidivante, unos 10 años después evolucionan a este tipo. Comienza tras una fase recidivante y cursa con mayor número de brotes e intensidad de los síntomas, pero esta vez sin descanso o sin periodos de remisión claros. Se caracteriza por un empeoramiento en la discapacidad del paciente. Se trata de una forma más grave y compleja de EM (22).
- **Forma progresiva recurrente:** es la más atípica y difícil de encontrar en los enfermos de EM. Consiste en una progresión continua e imparable de la enfermedad que cursa con brotes

agudos de alta intensidad y tras los cuales puede haber o no una recidiva, pero sin recuperación completa. La enfermedad sigue una progresión continua y tiene el peor pronóstico.

Se describe una forma benigna, actualmente en discusión entre los expertos, sus detractores afirman que es solo una variante de la forma progresiva secundaria (17).

### *Diagnóstico de la enfermedad*

Los primeros indicios diagnósticos se basan en la clínica (signos y síntomas) de cada paciente y deben cumplirse los criterios diagnósticos de Mc Donald (23,24), en los que se especifica que un brote es un episodio que dura más de 24 horas donde se producen alteraciones neurológicas, que pueden confirmarse mediante una exhaustiva exploración neurológica y para que se catalogue como brote debe pasar al menos un mes hasta que se produzca el siguiente.

Las exploraciones y técnicas para confirmar la enfermedad son: (17)

- Diseminación en el espacio: lesión visible en la secuencia de RM T2 al menos en dos de las áreas fundamentales (periventricular, yuxtacortical, infratentorial, médula espinal).
- Diseminación en el tiempo: aparición de lesiones que carecen de síntomas gadolinio (sustancia química utilizada para contraste) positivas o no positivas en cualquier momento que se realice la RM o bien aparición de nuevas lesiones visibles nuevamente en la secuencia T2 que anteriormente no existían.
- Potenciales evocados: informan sobre el funcionamiento de diversas vías sensoriales como visual, auditiva, somática, etc. así como de algunas motoras, su utilidad principal radica en detectar aquellas vías que están dañándose pero que aún no han presentado síntomas.
- Líquido cefalorraquídeo: el LCR se ha incluido recientemente como uno de los criterios diagnósticos. Es la técnica más fiable, precisa y sensible junto con el isoelectro-enfoque y la detección de anticuerpos en sangre.

Para el diagnóstico de EM es necesario LCR positivo: índice de inmunoglobulina G elevado y/o dos bandas oligoclonales, además de pleocitosis y un nivel de proteínas en LCR aumentado (23-26).

Un complementario de importancia relevante lo constituyen los potenciales evocados. Los más utilizados son los visuales (PEV), con una sensibilidad de hasta un 95%, los somatosensoriales (PESS) con una sensibilidad del 75% y por último los menos sensibles son los auditivos del tallo cerebral (PEATC) (27).

Sin embargo, la Resonancia magnética (RM) es la prueba más sensible, pues incluso cuando los pacientes no muestran síntomas, este método diagnóstico identifica indicadores de actividad de la enfermedad (12,28,29).

La RM sirve para determinar la extensión de las lesiones, y diferenciar la naturaleza aguda (lesiones que aparecen como hipointensas en T1, un tipo de proyección con gadolinio) o crónica (lesiones hiperintensas en T2). En muchas ocasiones estas imágenes preceden a la aparición de síntomas clínicos. Por las características de la sustancia blanca, se trata de la prueba más fiable para el diagnóstico (23-25,28-35).

### *Otras investigaciones complementarias*

La exploración utilizando otros complementarios facilita afirmar y descartar entidades que guardan similitud con la esclerosis múltiple. La velocidad de sedimentación globular; una bioquímica que incluya vitamina B12, ácido fólico, lactato y enzima convertidora de la angiotensina; una serología con factor reumatoide, ANA, Anti-DNA, ACA, ANCA, anti-SSA, anti-S SB, lúes, Borrelia, VIH, HLT V-1; estudio de la orina, evaluar las glándulas suprarrenales, valorando la posible presencia de tóxicos. Una vez derivado el paciente al hospital, se practicarán además un estudio urodinámico, neurooftalmológico y neuropsicológico (27,28,35,36).

### *Tratamiento*

Genéricamente el tratamiento de la enfermedad tiene tres grandes aspectos: (37)

### 1. *Tratamiento en los brotes*

Se basa en la combinación de corticoesteroides (altas dosis vía intravenosa durante 3-5 días que reducen la intensidad de cada brote), hormona adrenocorticotropa (ACTH) y plasmaféresis.

### 2. *Tratamiento modificador de la enfermedad*

Pretende disminuir el número de brotes y enlentecer el progreso de la enfermedad, principalmente lo componen fármacos inmunosupresores. Los más utilizados son: interferón  $\beta$ , acetato de glatiramero, natalizumab, mitoxantrona, azatioprina, metotrexato y ciclofosfamida (29).

### 3. *Tratamiento sintomático*

El objetivo principal de este tratamiento es reducir los síntomas que interfieren con la calidad de vida diaria de los pacientes y permitirles continuar con una funcionalidad general para las actividades cotidianas.

Aunque fundamentalmente se centra en fármacos, también existen métodos no farmacológicos que dan resultados, como son la combinación de dieta equilibrada, la rehabilitación física y ciertos preparados derivados de fitoterapia (16).

El tratamiento modificador de la enfermedad, a su vez, puede describirse como sigue:

*Primera línea:* inmunomoduladores: interferón  $\beta$ , acetato de glatiramero, inmunoglobulina G intravenosas, plasmaféresis.

*Segunda línea:* inmunosupresores registrados (natalizumab, mitoxantrona, azatioprina) inmunosupresores no registrados (metotrexato, ciclofosfamida).

*Tercera línea:* terapia combinada, trasplante médula ósea (TMO: BMT-ASCT).

*Cuarta línea:* neuroprotección, promoción de la remielinización, terapia con células madre (38).

## *Algunos aspectos a considerar en la mujer con el diagnóstico de esclerosis múltiple*

### *Fertilidad*

En general la esclerosis múltiple no tiene efectos sobre la fertilidad (39). Cada vez son más las mujeres que quedan embarazadas teniendo el diagnóstico de la enfermedad debido a: mayor prevalencia en el sexo femenino, edad de inicio que suele ser a partir de los 20 años (plenitud del sistema reproductor) y no las priva de su fertilidad, la cual no parece mayormente afectada (2,7).

Infertilidad y EM pueden coincidir y, por lo tanto, las pacientes con EM pueden verse en la necesidad de seguir tratamientos de reproducción asistida. En este contexto, al realizar los distintos procedimientos de preparación para la fertilización, existe un mayor riesgo de brotes de la enfermedad, y esto parece ser independiente de la estrategia hormonal utilizada para favorecer la ovulación y de su intervalo de aplicación.

Los supuestos mecanismos implicados en el aumento de la tasa de brotes incluyen fundamentalmente la interrupción temporal de fármacos modificadores de la enfermedad (FME) y los cambios inmunológicos inducidos por las hormonas sexuales usadas como tratamiento, que pueden producir un aumento en las citocinas proinflamatorias y un aumento en la migración de las células inmunológicas a través de la barrera hematoencefálica (40).

Debe a su vez, tenerse en cuenta que las mujeres con EM que precisan técnicas de inseminación artificial (y son más propensas a requerir parto vaginal asistido), no es porque la fertilidad se vea afectada, sino por dificultades en la inadecuada lubricación, problemas posicionales, debilidad muscular, fatigabilidad y espasticidad (38,40-42).

### *Influencia de la gestación en mujeres con esclerosis múltiple*

El embarazo es un estado común en la población de pacientes con esclerosis múltiple (EM) y durante largo tiempo se creía que el embarazo empeoraría el curso clínico de la enfermedad (40,43).

El debut de la enfermedad no es frecuente durante el embarazo. Las posibilidades aumentan en el puerperio (44,45).

Antes de 1950, se aconsejaba a las mujeres con esclerosis múltiple no quedar embarazadas (46).

El embarazo fue considerado peligroso para las pacientes con esta enfermedad, hasta estudios como el realizado por Korn-Lubetzki y colaboradores, en el que se corrobora que las tasas de brotes disminuyen durante el embarazo antes de aumentar de nuevo durante los tres primeros meses tras el parto (43,47,48).

El padecer la enfermedad no supone un riesgo añadido para la gestación. Se considera el embarazo como un factor protector en el transcurso de la EM (49-52).

El embarazo no parece incrementar el riesgo general de recaídas, supone un periodo de remisión, actuando la propia gestación como un factor protector ante la enfermedad. Los datos clínicos sugieren que las hormonas sexuales pueden tener acciones antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras ante la enfermedad (7,53).

Durante el embarazo, se producen modificaciones hormonales que pueden influir en el curso de distintas enfermedades autoinmunes. El embarazo es, a su vez, un estado de tolerancia inmunológica transitoria para el feto; se podría decir que modula el curso de muchas enfermedades autoinmunes e infecciosas, incluyendo la EM (54).

Desde el punto de vista inmunológico, el feto se comporta en el útero como un aloinjerto, ya que alberga antígenos heredados del padre. Por lo tanto, se piensa que un cambio en la respuesta inmune es necesario para evitar el rechazo del feto. Esto se logra mediante un cambio en la secreción de citosinas por los linfocitos T activados, con una disminución del perfil inmunológico TH1 (inmunidad celular) y un aumento relativo del perfil TH2 (inmunidad humoral). Se cree que este cambio en la respuesta inmune podría ser la base de la mejoría vista en la esclerosis múltiple durante el embarazo (49).

Esto debe informársele a las futuras madres, las cuales deben conocer de los posibles riesgos y que puedan disfrutar una maternidad plena (7,53,55).

No obstante, la decisión de la concepción en una paciente con el diagnóstico de Esclerosis Múltiple, debe evaluarse de forma individual, pues depende del grado de afectación neurológica y el grado de discapacidad. Se conoce actualmente que no existe mayor riesgo de embarazo y parto con efectos adversos (prematuridad, bajo peso, malformaciones, incapacidad de la madre, etc.) por padecer esclerosis múltiple. Por lo tanto, no hay pautas aceptadas para recomendar o evitar el embarazo en mujeres con dicha enfermedad. (56-58).

El efecto inmunomodulador y neuro protector del embarazo no solo afecta al feto, sino también a la madre, de modo que mejora su enfermedad. Estos factores protectores al no estar presentes en el periodo postparto, aumentan el riesgo de exacerbaciones, sin llegar a aumentar la discapacidad o gravedad de la enfermedad anterior al embarazo. Del mismo modo, el embarazo no aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad en un sujeto sano (50,59-61).

El embarazo en mujeres con EM tiene las mismas tasas de abortos, partos prematuros y niños de bajo peso al nacer que en mujeres sanas y previene de forma notable las recaídas posparto propias de la enfermedad (49,50).

Las mujeres embarazadas con EM no tienen mayor incidencia de una hospitalización posparto más larga que la de mujeres sin la enfermedad, por tanto, las discordancias que existen se deben al tratamiento farmacológico de la enfermedad (62).

### *Tratamiento de la enfermedad en el embarazo*

El padecer EM no se asocia a un mayor riesgo de resultados negativos prenatales y perinatales durante el embarazo, parto y puerperio para el feto (63,64).

El padecer esclerosis múltiple es compatible con un proceso de embarazo y parto con normalidad.

Las posibles complicaciones son consecuencia del uso de fármacos modificadores de la enfermedad, que están desaconsejados durante el embarazo (2,49,65-68). No obstante, se hace hincapié en la necesi-

dad de más investigaciones que respalden cuales son exactamente los riesgos que afectan al feto (69).

Los bajos niveles de vitamina D en la mujer durante todo el embarazo aumenta el riesgo de que la descendencia padezca EM (70,71).

La mayoría de los investigadores coinciden en que el factor más peligroso para que se desarrollen malformaciones y abortos es la ingesta de los fármacos modificadores de la enfermedad durante el embarazo tales como natalizumab y fingolimod (71-78).

No se evidencia riesgo del acetato de glatiramero para el feto, actualmente se considera como el único fármaco seguro (63,64).

En una embarazada con baja reactividad en los dos años previos a la concepción, se mantendrá con Copaxone (Acetato de glatiramero), ya que esta reactividad será un indicativo de la actividad de la esclerosis durante el parto. Si, por el contrario, nos encontramos con una embarazada con una alta reactividad anterior a la concepción, se valorará el uso de fármacos modificadores de la enfermedad como los Interferones Beta, Natalizumab o Alemtuzumab. Otros fármacos utilizados son el Fingolimod, Dimetil fumarato, Teriflunomide, Ocrelizumab/Rituximab y el Alemtuzumab (72,73).

El embarazo influye directamente en la elección del tratamiento, ya que algunos de ellos son teratógenos, es decir, que pueden causar malformaciones al feto, como con la teriflunomida y mitoxantrona. Esos fármacos, debido a esta capacidad de alteración en la formación embrionaria están contraindicados en el embarazo o en mujer con una planificación familiar activa (59).

El manejo de la EM recurrente y remitente durante el embarazo incluye la consideración de varios fármacos modificadores de la enfermedad. La elección de la terapia varía con el contexto clínico (59).

Según la bibliografía, se sugiere suspender el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad cuando se comienza la planificación familiar y reanudarlos cuando se haya producido el parto. Debido a la posibilidad de que los fármacos pueden causar malformaciones en el feto en ocasiones se recomienda un periodo

de lavado para los fármacos modificadores de enfermedad, es decir, un periodo de tiempo sin ese tratamiento específico para garantizar la seguridad clínica. La duración del período de lavado varía entre las terapias (59, 65-67).

Sin embargo, no hay unanimidad por algunos autores, sobre la interrupción de las terapias modificadoras de la enfermedad, mientras que unos apuntan por la interrupción del tratamiento, otros indican la necesidad de sopesar beneficios y riesgos entre madre y feto respectivamente. Estos fármacos se pueden comenzar a utilizar de nuevo en el posparto inmediato (63).

Se conoce sobre el uso de terapias modificadoras de la enfermedad durante el embarazo, un reporte del 2012(63), que analizó los estudios existentes sobre embarazos expuestos a fármacos con interferón beta, acetato de glatiramero y natalizumab llegó a la conclusión de que la exposición a interferón beta se asocia a un menor peso promedio al nacer (no siendo menor a 2500g), un menor promedio de parto y un parto prematuro, no encontrándose correlación con aborto espontáneo, mayor riesgo de PEG (Pequeño para la Edad Gestacional), o anomalía congénita (63).

En cuanto a la exposición al acetato de glatiramero no se asoció con un menor peso promedio al nacer, una menor edad gestacional media, un parto prematuro, una anomalía congénita o un aborto espontáneo (63). Finalmente, la exposición a natalizumab no se asoció con un menor peso promedio al nacer, una menor longitud promedio al nacer o una menor edad gestacional media (63).

Los brotes de EM durante el embarazo se tratan con glucocorticoides intravenosos, ya que no son teratogénicos. Los glucocorticoides pueden, sin embargo, causar supresión suprarrenal neonatal, intolerancia materna a la glucosa y mayor riesgo de rotura prematura de membranas. Por lo tanto, se recomiendan regímenes de dosis altas a corto plazo. No hay ninguna contraindicación para reiniciar el tratamiento profiláctico inmediatamente después del parto. Además, los pacientes con antecedentes de exacerbación posparto pueden utilizar inmunoglobulina intravenosa (74).

Los pacientes con EM progresiva primaria o secundaria a veces se tratan con terapia inmunosupresora, la cual inhibe uno o más componentes del sistema inmunitario, de forma que mejora la calidad de vida y reduce el número de brotes, como la ciclofosfamida o metotrexato. Estos fármacos han sido asociados a malformaciones congénitas, bajo peso al nacer y prematuridad, por lo que han sido contraindicados en el embarazo (37,75-77).

### *Modo de finalización del parto*

No hay mayor frecuencia de abortos ni de malformaciones reportadas. Sin embargo, parece haber una mayor proporción de partos por cesárea y un peso menor del recién nacido. No se han demostrado, además, efectos adversos a largo plazo en el recién nacido (39).

El parto no parece presentar mayor riesgo de complicaciones en una mujer con esclerosis múltiple, ni hay una gran diferencia con respecto al número de cesáreas y partos vaginales con respecto a una mujer sana (78).

Sin embargo, la vía preferente de finalización de un parto en mujeres con esclerosis múltiple es la cesárea, pero no porque la enfermedad obligue a terminar así la gestación sino porque se ha demostrado que disminuyen notablemente las tasas de recaídas o brotes posparto. Esto es debido a que la analgesia que proporciona la anestesia epidural le aporta confort a la paciente y evita un trabajo de parto estresante que en ocasiones desemboca en una recidiva de la enfermedad (78).

Se considera fundamental la planificación del embarazo y parto en una madre con EM para evitar posibles complicaciones. La elección del modo de finalización del parto debe basarse en una cuidadosa consideración de los riesgos y beneficios de cada paciente, teniendo en cuenta una evaluación neurológica, obstétrica y las preferencias de la paciente (79).

Teniendo en cuenta estudios previos, se puede aseverar también, que las mujeres con EM no presentan mayores complicaciones relacionadas con el parto pretérmino (2,7,38,41,42).

## *Lactancia materna y esclerosis múltiple*

La enfermedad no tiene efectos sobre la lactancia. Por otra parte, ningún estudio ha demostrado efectos deletéreos de la lactancia sobre el curso de la esclerosis múltiple. Un estudio reciente afirma que la lactancia exclusiva reduciría el riesgo de recaídas post parto (80).

Al igual que en el embarazo, con respecto a la lactancia materna y la enfermedad no existe una evidencia clara, pero esta parece sugerir que las mujeres con formas más leves tienen más probabilidades de amamantar que las mujeres con EM más activa, lo que implicaría no tratarse con terapias que modifican la enfermedad, ya que como se explicó previamente, tendrían efectos teratogénicos (81,82).

En conclusión, estos factores reflejan esencialmente que la gravedad de la enfermedad como método de alimentación. A pesar de esto, se debe instar a ello, ya que es el mejor alimento infantil, además de beneficiar el sistema inmunológico del bebé (59,67,83). La lactancia no parece tener un efecto deletéreo sobre la enfermedad (84-86). Tampoco influye la lactancia en las recidivas de la enfermedad. Las modificaciones inmunológicas que ocurren en la madre con el objetivo de evitar el rechazo fetal constituyen las bases fisiológicas y explican por qué patologías mediadas celularmente (artritis reumatoide, esclerosis múltiple) mejoran durante el embarazo y ellas dependientes de la inmunidad humoral (lupus) empeoran (87,88).

Se ha documentado en diversos estudios una menor cantidad de brotes durante la etapa de la lactancia; sin embargo, la consideración de un factor protector es controvertida, dada la necesidad de un inicio farmacológico con el fin de evitar recaídas.

Puede darse lactancia materna exclusiva, siempre y cuando la madre no presente brotes posparto que se lo impidan y no consuma los FME que pasan a la leche materna (50,52).

Las mujeres con EM que presenten la enfermedad sin brotes antes del embarazo pueden dar lactancia materna exclusiva a sus hijos durante los 2-3 primeros meses posparto, pues se ha relacionado con menor presentación de brotes. Por el contrario, si son formas

muy activas de la enfermedad se debe iniciar tratamiento precoz y lactancia artificial (89).

La deficiencia de vitamina D durante el embarazo y la lactancia parece ser común en las madres con EM y necesita ser tratada en forma adecuada (90). Es de vital importancia el suplemento de vitamina D durante el embarazo y en el posparto (80,90,91).

### *Conclusiones*

- La decisión de la concepción en una paciente con el diagnóstico de Esclerosis Múltiple, debe evaluarse de forma individual, pues depende del grado de afectación neurológica y el grado de discapacidad.
- La fertilidad no se ve afectada, aunque puede haber dificultades de fecundación por la inadecuada lubricación, problemas posicionales, debilidad muscular, fatigabilidad y espasticidad.
- Las mujeres con EM están capacitadas para tener hijos y esto no supone un empeoramiento en su enfermedad.
- El embarazo tiene un efecto protector en las pacientes con EM y existe menor tasa de presentación de brotes durante el mismo.
- La EM no genera diferencias en cuanto a la tasa de abortos, duración de la gestación, peso al nacer, porcentaje de cesáreas y complicaciones del recién nacido.
- Las mujeres con EM que presenten la enfermedad sin brotes antes del embarazo pueden dar lactancia materna exclusiva a sus hijos durante los 2-3 primeros meses posparto.
- Está desaconsejada la terapia farmacológica modificadora de la EM durante el transcurso del embarazo por la posibilidad de producir malformaciones fetales.
- Con el objetivo de prevenir recaídas posparto, se debe practicar el parto por cesárea en las mujeres con EM.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Varyt G, Zakarevi J, Ramašauskait D, Dalia Laužikien, et al. Pregnancy and Multiple Sclerosis: An Update on the Disease Modifying Treatment Strategy and a Review of Pregnancy's Impact on Disease Activity. *Medicina* 2020, 56, 49; doi:10.3390/medicina56020049.
2. López Donaire I, Juárez Jiménez M<sup>a</sup>V, Hidalgo Sánchez M, Donaire Carballo MD. *Med fam Andal* 2019; Vol. 20, N<sup>o</sup>.2.
3. Mohammadi M. Brief Note on Multiple Sclerosis. *Journal of Multiple Sclerosis* 2021, Vol.8, Issue 1, 01-08.
4. Leibowitz U, Antonovsky A, Kats R, Alter M. Does pregnancy increase the risk of multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1997;30: 354-357.
5. Sellner J., Kraus J., Awad A., Milo R., Hemmer B., Stüve O. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis— A critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmun. Rev.* 2011; 10:495-502. doi:10.1016/j.autrev.2011.02.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
6. Domínguez R, Morales M, Rossiere NL, Olan R, Gutiérrez JL. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*. 2012; 55(5):26-35.
7. Fernando Vergara E. Esclerosis múltiple y embarazo. *Rev méd Chile*. 2014; 142: 675-676. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmcl/v142n5/art20.pdf>.
8. Multiple Sclerosis International Federation. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. 2013.
9. Browne, P., et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: A growing global problema with widespread inequity. *Neurology* 83.11 (2014): 1022-1024.
10. Worthington J, Jones R, Crawford M, Forti A. Pregnancy and

- multiple sclerosis: a 3-year prospective study. *J Neurol* 1994; 241: 228-33.
11. Cuéllar Rodríguez S. Cladribina (Mavenclad®) en esclerosis múltiple. *Panorama Actual Med.* 2018; 42(415): 678-84.
  12. Rolak, L. The Basic Facts: The History of MS. *National MS Society.* 2009; 1-11.
  13. Steinman, L. Optic Neuritis, A New Variant of Experimental Encephalomyelitis, A Durable Model for All Seasons, Now In Its Seventieth Year. *The Journal of Experimental Medicine.* 2003; 197 (9), 1065-1071.
  14. Hemmer, B., et al. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 14.4 (2015): 406-419.
  15. Fragoso YD, Fragoso SD, Finkelsztejn A, et al. Systematic review versus internet search: Considerations about availability and reliability of medical information regarding pregnancy in women with multiple sclerosis. *Rev Bras Epidemiol* 2012; 15(4): 896-903.
  16. Salinas Pérez V, Rogero Anaya P, Oña González AM, Vergara Carrasco ML. Descubriendo el significado de los fenómenos cronicidad, progresión y singularidad en el diagnóstico de la esclerosis múltiple. *Index de Enfermería.* 2012; 21(3):126-130.
  17. Martínez-Altarriba MC, Ramos-Campoy O, Luna Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. *SEMERGEN Medicina de Familia.* 2015;41(6):324-328. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-40-articulo-revision-esclerosis-multiple-2-diagnostico-S1138359314003256>.
  18. Parnell G.P., Booth D.R. The Multiple Sclerosis (MS) Genetic Risk Factors Indicate both Acquired and Innate Immune Cell Subsets Contribute to MS Pathogenesis and Identify Novel Therapeutic Opportunities. *Front. Immunol.* 2017; 8:425. doi:10.3389/fimmu.2017.00425. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  19. Nguyen A.-L., Eastaugh A., van der Walt A., Jokubaitis V.G. Pregnancy and multiple sclerosis: Clinical effects across the lifespan. *Autoimmun. Rev.* 2019; 18:102360. doi:10.1016/j.autrev.2019.102360. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

20. Olsson, T., et al. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 13.1 (2017): 25-36.
21. Felix, J.F., et al. Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index. *Hum Mol Genet* 25. (2016): 389-403.
22. Noyce, A.J., & Nalls, M.A. Mendelian randomization-The key to understanding aspects of Parkinson's disease causation? *Mov Disord* 31.4 (2016): 478-483.
23. Mendibe Bilbao M., Boyero Durán S., Bárcena Llona J., Rodríguez-Antigüedad A. Multiple sclerosis: Pregnancy and women's health issues. *Neurologia Engl. Ed.* 2019; 34:259-269. doi:10.1016/j.nrl.2016.06.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Voskuhl R., Momtazee C. Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding. *Neurotherapeutics*. 2017; 14:974-984. doi:10.1007/s13311-017-0562-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Christian C., Michael H., Marie H.M., Patricia C.-T., Thibault M. Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339:285-291. [PubMed] [Google Scholar]
26. Pozzilli C., Pugliatti M. An overview of pregnancy-related issues in patients with multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2015; 22:34-39. doi:10.1111/ene.12797. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1720-5.
28. Barkhof F, Fillipi M. Can MRI be a predictor of long-term clinical outcome? *The international MS Journal* 1995; 2:4 - 9.
29. Paty Dw, Li DK, UBC MS/MRI Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. MRI analysis results of a multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 662-7.

30. Langer-Gould A., Smith J., Albers K., Wu J., Kerezsi E., McClearnen K., Leimpeter A., van den Eeden S. Pregnancy-related Relapses in a Large, Contemporary Multiple Sclerosis Cohort: No Increased Risk in the Postpartum Period (S6.007) *Neurology*. 2019;92(Suppl. 15): S6.007 [Google Scholar]
31. Coyle P.K. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2016; 9:198-210. doi:10.1177/1756285616631897. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Coyle P.K., Oh J., Magyari M., Oreja-Guevara C., Houtchens M. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019; 32:54-63. doi:10.1016/j.msard.2019.04.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Thöne J., Kollar S., Nousse D., Ellrichmann G., Kleiter I., Gold R., Hellwig K. Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2015; 21:41-47. doi:10.1177/1352458514540843. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Lengfeld J., Cutforth T., Agalliu D. The role of angiogenesis in the pathology of multiple sclerosis. *Vasc. Cell.* 2014; 6:23. doi:10.1186/s13221-014-0023-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 897-902.
36. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016; 15(3):292-303. doi:10.1016/S1474-4422(15)00393-2
37. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Susana Otero-Romero S, et al. Fazekas,ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2018, Vol. 24(2) 96 -120.

38. Koriem KMM. Multiple sclerosis: New insights and trends. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2016; 6(5):429-440.
39. Kelly VM, Nelson LM, Chakravarty EF. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurology* 2009; 73: 1831-6.
40. Reyes MA, Vicuña J, Navas Á. Esclerosis múltiple y embarazo. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2016; 25(1):33-39.
41. Uribe Uribe C. S. Esclerosis Múltiple. *Fundamentos de Medicina*. 5ª Edición. 1997. Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas. Colombia. 1997; pp. 371-378.
42. Rao SM, Gary JL, Bernandin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-91.
43. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat Rev Neurol*. 2015; 11:280-9.
44. Luciana M, Delicias M. Embarazo y esclerosis múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Xeral-Cíes, Vigo. *Revista Española de Esclerosis Múltiple*. 2011; 20:5-13.
45. Dwosh E, Guimond C, Sadovnick AD. Reproductive counselling for MS: A rationale. *Int MS J /MS Forum*. 2003; 10:52-9.
46. Esclerosis Múltiple España - Lucha contra la Esclerosis Múltiple [Internet]. *Esclerosis múltiple España*. 2019 [citado 4 marzo 2019]. Disponible en: <https://www.esclerosismultiple.com>.
47. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in multiple sclerosis group*. *N Engl J Med*. 1998; 339:285-91.
48. De las Heras V, Alonso L. Esclerosis múltiple y embarazo. En: Arbizu T, Arroyo R, editores. *Situaciones especiales en la esclerosis múltiple*. Madrid: Schering; 2007.
49. Cuello JP, Martínez Ginés ML, Martín Barriga ML, de Andrés C. Esclerosis múltiple y embarazo: estudio unicéntrico prospectivo y comparativo. *Neurología*. 2017; 32(2):92-98.
50. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, Boz C, Trojano M, Lugarresi A, et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in

- women with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014; 20(6):739-46.
51. Masera S, Cavalla P, Prosperini L, Mattioda A, Mancinelli CR, Superti G, et al. Parity is associated with a longer time to reach irreversible disability milestones in women with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015; 21(10):1291-1297.
  52. Buraga I, & Popovici RE. Multiple Sclerosis and Pregnancy: Current Considerations. *The Scientific World Journal*. 2014; 513160. Available in: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/513160/>.
  53. Pebdani R, Johnson K, Amtmann D, Bamer A, Wundes A. Experiences and Perspectives of Pregnancy in Women with Multiple Sclerosis. *Sex disabil*. 2015; 33(1):47-52.
  54. Langer-Gould A, Beaber BE. Effects of pregnancy and breastfeeding on the multiple sclerosis disease course. *Clin Immunol*. 2013; 149:244-50.
  55. Piñedo Sánchez Y, Villada Prieto L. Atención a la mujer con esclerosis múltiple en el embarazo, parto y puerperio. Artículo de revisión. *Revista Enfermería Docente*. 2015; 103: 46-50.
  56. MacDonald S.C., McElrath T.F., Hernández-Díaz S. Pregnancy Outcomes in Women with Multiple Sclerosis. *Am. J. Epidemiol*. 2019; 188:57-66. doi:10.1093/aje/kwy197. [PMC free article]
  57. Houtchens M.K., Edwards N.C., Schneider G., Stern K., Phillips A.L. Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States. *Neurology*. 2018; 91: e1559-e1569. doi:10.1212/WNL.0000000000006384. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  58. Obstetric and Nonobstetric Anesthesia for Patients with Neurologic Disorders—UpToDate. [(accessed on 22 September 2019)]; Available online: <https://www.uptodate.com/contents/obstetric-and-nonobstetric-anesthesia-for-patients-with-neurologic-disorders>.
  59. Lee M, Hickenbottom S. Neurologic discordes complicating pregnancy. *UpToDate* [Internet]. 2 0 1 9 [citado 25 abril 2019]; 1-7.
  60. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post- partum relapse. *Brain*

- [Internet]. 2004 [citado 7 mayo 2019];127(6):1353-1360. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=15130950>.
61. Landi D, Ragonese P, Prosperini L, Nociti V, Haggiag S, Cortese A, et al. Abortion induces reactivation of inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 2018 [citado 7 mayo 2019];89(12):1272-1278. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=29970387>.
  62. Lu E, Zhao Y, Zhu F, van der Kop ML, Synnes A, Dahlgre L., et al. On behalf of British Columbia Multiple Sclerosis Clinic Neurologists. Birth hospitalization in mothers with multiple sclerosis and their newborns. *Neurology*. 2013; 80(5): 447-452.
  63. Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick D, Tremlett H. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: A systematic review. *Neurology*. 2012; 79(11): 1130-1135.
  64. Munger KL, Aivo J, Hongell K, Soilu-Hanninen M, Surcel HM, Ascherio A. Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol*. 2016; 73(5):515-519.
  65. Coyle P. Multiple sclerosis and pregnancy prescriptions. *Expert Opinion on Drug Safety* [Internet]. 2014 [citado 22 abril 2019]; 1-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=25406727>.
  66. Ghezzi A, Annovazzi P, Portaccio E, Cesari E, Amato M. Current recommendations for multiple sclerosis treatment in pregnancy and puerperium. *Expert Review of Clinical Immunology* [Internet]. 2013 [citado 22 abril 2019];9(7):683-692. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=23899239>.
  67. Coyle P. Pregnancy and Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics* [Internet]. 2012 [citado 24 abril 2019];30(3):877-888. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=24492810>.
  68. Houtchens MK. Pregnancy and multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2007; 27:434-41.
  69. Köpke S, Solari A, Khan F, Heesen C, Giordano A. Información para pacientes con esclerosis múltiple. *Cochrane Database of*

Systematic Reviews 2014 Issue 4. Art. No.: CD008757.

70. Van der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L, Synnes A, Sadovnick D, Sayao AL, et al. Neonatal and Delivery Outcomes in Women with Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*. 2011; 70(1):41-50.
71. Lu E, Dahlgren L, Sadovnick AD, Sayao A, Synnes A, Tremlett H. Perinatal outcomes in women with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012; 18(4):460-7.
72. Pastò L, Portaccio E., Ghezzi A., Hakiki B., Giannini M., Razzolini L., Piscolla E., De Giglio L., Pozzilli C., Paolicelli D., et al. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: The Italian cohort study. *BMC Neurol*. 2012; 12:165. doi:10.1186/1471-2377-12-165. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
73. Harazim H., Štourač P., Janků P., Zelinková H., Frank K., Dufek M., Štourač P. Obstetric anesthesia/analgesia does not affect disease course in multiple sclerosis: 10-year retrospective cohort study. *Brain Behav*. 2018;8: e01082. doi:10.1002/brb3.1082. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
74. Achiron A, Rotstein Z, Noy S, Mashiach S, Dulitzky M, Achiron R. Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis — A pilot study. *Journal of Neuroimmunology* [Internet]. 1996 [citado 2 mayo 2019];56-63:56-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=8869383>.
75. Weinreb H. Demyelinating and Neoplastic Diseases in Pregnancy. *Neurologic Clinics* [Internet]. 1994 [citado 4 mayo 2019];12(3):509-526. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=7990788>.
76. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. Available online: <https://www.federalregister.gov/documents/2014/12/04/2014-28241/content-and-format-of-labeling-for-human-prescription-drug-and-biological-products-requirements-for> (accessed on 15 September 2019).

77. Ahmed, S.F.; Almuteri, M.L.; Al-Hashel, J.; Alroughan, R. Pregnancy Outcome in Multiple Sclerosis Patients Exposed to Disease Modifying Therapies. *Neurology* 2019, 92 (Suppl. 15). P4.2-100.
78. Quispe Ricci AC. Manejo anestésico en cesárea de una gestante con esclerosis múltiple: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2015; 43(1):104-106.
79. Borisow N, Döring A, Pfueller CF, Paul F, Dörr J, Hellwig K. Expert recommendations to personalization of medical approaches in treatment of multiple sclerosis: an overview of family planning and pregnancy. *The EPMA Journal*. 2012;3(1):9.
80. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, Leimpeter AD, Greenwood E, Albers KB, et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 958-63.
81. Embarazo y esclerosis múltiple [Internet]. Fundación Esclerosis Múltiple. 2019 [citado 4 marzo 2019]. Disponible en: <https://www.observatorioesclerosismultiple.com/es/vivir/embarazo/embaraz-y-esclerosis-multiple/>.
82. Kieseier B, Wiendl H. Postpartum disease activity and breastfeeding in multiple sclerosis revisited. *Neurology* [Internet]. 2010 [citado 3 mayo 2019];75(5):392-393. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=20679632>.
83. Hale T, Siddiqui A, Baker T. Transfer of Interferon  $\beta$ -1a into Human Breastmilk. *Breastfeeding Medicine* [Internet]. 2012 [citado 9 mayo 2019];7(2):123-125. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=21988602>.
84. Kobelt G, Thompso A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J; MSCOI Study Group; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*. 2017; 23(8): 1123-36. doi:10.1177/1352458517694432.
85. Thompson DS, Nelson LM, Burns A, Burks JS, Franklin GM. The effects of pregnancy in multiple sclerosis: a retrospective study. *Neurology* 1986; 36: 1097-1099.
86. Whitaker JN. Effects of pregnancy and delivery on disease activity in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*

- 1998; 339: 339-340. 10.
87. Guía Clínica. Esclerosis múltiple, Ministerio de Salud, Chile, 2008.
  88. Ebers GC. PRISMS (prevention of relapses and disability by interferon beta-1a subcutaneously in multiple sclerosis) study group. *Lancet* 1998; 352 (9139): 1498-1504.
  89. Frith JA, McLeod JG. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51:495-8.
  90. Dessa Sadvnick A. The genetics of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002; 104:199-202.
  91. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Martinelli V, Moidola L. Breast-feeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. MS Study Group of the Italian Neurological Society. *Neurology*. 2011; 77:145-50.



## CAPÍTULO 10

### ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y EMBARAZO

*Dra. Noemí Manceñido Marcos*

*Dr. Ramón Pajares Villarroya*

#### *Introducción*

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad crónica con incidencia y prevalencia creciente y que, aunque puede aparecer en cualquier edad, con mucha frecuencia se diagnostica entre los 15 y los 35 años, afectando por tanto a pacientes jóvenes en edad fértil. Entre la EII y la gestación existe una relación bidireccional, de tal forma que la EII puede afectar a la fertilidad y al embarazo, así como la gestación puede tener su influencia en la actividad de la EII, complicándose su manejo diagnóstico y terapéutico (1). Es de vital importancia, por tanto, conocer el efecto que tanto la EII como sus tratamientos (médicos y quirúrgicos) tienen en la fertilidad, gestación y periodo de lactancia.

#### *Fertilidad*

En principio, si la colitis ulcerosa (CU) o la enfermedad de Crohn (EC) están inactivas y no existen cirugías previas, la fertilidad de las mujeres que las padecen es similar a la de la población general. Tampoco hay evidencia de que los tratamientos médicos empleados en la EII disminuyan la fertilidad femenina. Sin embargo, la EII activa (sobre todo la EC activa) o tras cirugías relacionadas con la EII (especialmente aquellas que implican la pelvis, cirugías abiertas o una anastomosis ileo-anal con reservorio -IPAA- y menos frecuente si la cirugía es laparoscópica) sí pueden disminuir la fertilidad por

varios mecanismos (inflamación pélvica de los ovarios y las trompas de Falopio, dispareunia secundaria a la enfermedad perianal, adherencias o cicatrices de cirugías previas), además del impacto negativo que pueden producir en la imagen corporal y en la libido(1-5). Cabe destacar el efecto deletéreo de la cirugía pélvica en la infertilidad de las mujeres con EII, sobre todo en los casos de CU en relación con la IPAA, con porcentajes de infertilidad postoperatoria de hasta el 48%, siendo 3 veces superior a la de las pacientes con tratamiento médico. Por eso se recomienda, siempre que sea posible, retrasar la realización de cirugías abdominales que impliquen la pelvis, como la colectomía con anastomosis ileorrectal e ileoanal, creación de reservorios e ileostomía hasta que se haya completado el deseo de descendencia de cara a preservar la fertilidad femenina, y si fueran necesarias, es preferible su realización por laparoscopia (1, 3).

A pesar de que la fertilidad no parece estar disminuida en mujeres con EII, el porcentaje de mujeres con ausencia voluntaria de descendencia es superior en el grupo de pacientes con EII respecto a la población general (17% vs 6%) (4-7). Las causas que explican esta ausencia voluntaria de descendencia son múltiples, sobre todo relacionadas con la toma de medicación durante el embarazo, transmisión de la enfermedad a la descendencia o miedo a presentar brotes durante la gestación o a la aparición de complicaciones materno-fetales, que traducen el desconocimiento o la desinformación de las mujeres respecto a los múltiples aspectos de la EII relacionados con la gestación (3, 4, 7). Por este motivo, es esencial informar y asesorar a las pacientes al respecto, siendo fundamental el papel de los sanitarios involucrados en el manejo de estas pacientes (médicos especialistas en Gastroenterología, Ginecología y Obstetricia, matronas y personal de enfermería especializado en EII) para disminuir la ausencia voluntaria de descendencia en mujeres con EII (1, 3, 5-7). Asimismo, una fuente de información fiable para que la paciente consulte es la web [www.educainflamatoria.com](http://www.educainflamatoria.com).

La fertilidad en varones con EII parece similar a la de la población general. La sulfasalazina puede producir infertilidad reversible en varones debido a que produce oligospermia dosis dependiente, a

la reducción de la motilidad y la alteración de la morfología de los espermatozoides. El metotrexato también puede afectar a la morfología y a la integridad de los espermatozoides. Ambos efectos son reversibles al suspender la medicación, recomendándose que los varones la suspendan al menos 3-6 meses antes de la concepción (1, 3, 4). La cirugía pélvica en varones puede producir impotencia o problemas de eyaculación (1).

### *Planificación familiar*

Una de las principales preocupaciones en pacientes con EII es la posibilidad de transmisión de la enfermedad a su descendencia. El riesgo de desarrollar EII es de aproximadamente un 0,5 al 1% en el caso de la CU y del 2 al 3% para la EC si uno de los padres padece una EII, elevándose hasta un 33-36% si ambos padres la presentan. El papel de la herencia es superior en la EC que, en la CU, sobre todo si es la madre quien padece la EII y con mayor transmisión a las hijas que a los hijos. El modelo de transmisión genética es complejo y multifactorial por lo que actualmente no se recomienda ningún estudio genético al respecto (1, 4, 7). La lactancia materna disminuye el riesgo de desarrollo de EII hasta en un 30% (4).

Existen datos que muestran que la presencia de EII puede disminuir la eficacia de las técnicas de reproducción asistida en mujeres con infertilidad, con riesgo de parto pretérmino de hasta 5 veces superior al de la población general en mujeres con CU y porcentajes de recién nacidos vivos menores en mujeres con EII (33% inferiores en mujeres con EC, 51% menores en mujeres con cirugía previa por EC y 64% menores tras IPAA) (3, 4). Sin embargo, no parece existir un riesgo aumentado de efectos adversos secundarios a las técnicas de reproducción asistida en mujeres con EII, aunque los datos son limitados. Como recomendaciones generales, se recomienda remitir a mujeres con EII a tratamientos de fertilidad de forma más precoz que a la población general y aumentar la observación prenatal en este grupo poblacional (3, 4).

Las últimas evidencias disponibles indican que el empleo de anticonceptivos hormonales no empeora la actividad de la EII, por lo

que pueden ser empleados en mujeres con EII. En estos casos, se debe insistir en el cese del hábito tabáquico puesto que la suma de EII y tabaco en pacientes que estén tomando anticonceptivos aumenta el riesgo de trombosis (1).

En el caso de que la mujer esté en tratamiento con metotrexato, se recomienda su suspensión al menos 3-6 meses antes de la concepción (1, 2). El tofacitinib está contraindicado durante la gestación, por lo que debe ser suspendido al menos 4-6 semanas antes (2).

### *Concepción y embarazo*

Las mujeres con EII tienen más riesgo que la población general de presentar complicaciones durante la gestación: aborto espontáneo, bajo peso y talla para la edad gestacional, nacimiento pretérmino y complicaciones periparto. Estas complicaciones se relacionan sobre todo con la actividad de la EII y la presencia de cirugías previas en relación con la EII (1, 3-5).

El parto pretérmino ocurre entre el 9-18% de las mujeres con EII (vs. 5-9% de la población general) y el riesgo de parto pretérmino aumenta tanto si es el padre como la madre el que padece la EII y se incrementa más cuando uno de los padres también tiene un familiar de primer grado con EII (4). No se ha encontrado relación entre la EII y la presencia de malformaciones congénitas (1, 3, 4).

La actividad de la EII en el momento de la concepción marcará la evolución de la misma durante el embarazo. En el caso de mujeres con CU activa en el momento de la concepción, aproximadamente el 45% presentarán un empeoramiento de la CU, un 25% se mantendrán con una CU estable pero activa y un 25% mejorarán. En el caso de mujeres con EC activa,  $\frac{1}{3}$  probablemente empeorarán,  $\frac{1}{3}$  se mantendrán con una EC estable pero activa y  $\frac{1}{3}$  mejorará. En el caso de mujeres con EII en remisión en el momento de la concepción, el 80% se mantendrá en remisión y un 20% presentará un brote. El riesgo de presentar actividad de la EII durante el embarazo también está aumentado en aquellas mujeres que presentaron brotes en anteriores gestaciones. Los brotes de CU son más frecuentes en el

primer y segundo trimestres y en el periodo postparto. Por tanto, se recomienda programar las gestaciones (en la medida de lo posible) para periodos en los que la mujer presente una EII en remisión, además de controlar la actividad de la EII durante la gestación y el postparto evitando nuevos brotes y manteniendo la remisión durante el embarazo (1, 3-5, 7, 8).

### *Parto*

El riesgo de parto por cesárea está aumentado en mujeres con EII en comparación con la población general (29-33% vs 16-22%), tanto para su realización urgente o electiva (4).

En general, se recomienda parto vaginal, reservándose el parto por cesárea para las mujeres con enfermedad perianal activa en el momento del parto o aquellas con un reservorio ileoanal o anastomosis ileorrectal para evitar los riesgos de lesión del esfínter anal o de la zona perineal (que podría conducir a un empeoramiento de la enfermedad perianal en la EC o a una disfunción del reservorio). Hay datos que sugieren que el parto vaginal, especialmente en combinación con la episiotomía, puede empeorar la enfermedad perianal o provocar la formación de fístulas en mujeres con enfermedad perianal activa. Para el resto de los casos, el modo de parto vendrá determinado por las condiciones obstétrico-fetales (1-4).

### *Manejo de la gestación y la EII durante la misma*

#### *Previo a la concepción*

El manejo preconcepcional es esencial (**Figura 1**). Es conveniente que los pacientes con EII en edad de procrear, tanto varón como mujer, reciban información al respecto por parte de su equipo de Gastroenterología que debe incluir consejo preconcepcional acerca de la potencial infertilidad, momento más adecuado para la concepción, toma de medicaciones pre y durante el embarazo (insistiendo en el cumplimiento terapéutico durante el embarazo), complicaciones materno-fetales y herencia, así como insistir en el cese del hábito

tabáquico. Como fuente fiable de información para las pacientes, se recomienda consultar el Menú “Mujer y EII” de la web *www.educainflamatoria.com*.

En mujeres que estén valorando la gestación de forma activa, se recomienda la realización de test de Papanicolau, revisión de vacunaciones y un control analítico que incluya estudio del metabolismo férrico, vitamina D, ácido fólico y vitamina B12, la suplementación con ácido fólico y la revisión y optimización de los tratamientos para suspender medicamentos teratógenos (por ejemplo, el metotrexato y el tofacitinib) e insistir en el cumplimiento terapéutico durante la gestación. Además, se recomienda valorar la actividad de la EII para confirmar la remisión de la EII mediante calprotectina fecal, colonoscopia o ecografía intestinal, entre otros y minimizar la aparición de complicaciones durante la gestación (1, 3, 4).

En el caso de que la mujer esté en tratamiento con metotrexato se recomienda su suspensión al menos 3 meses antes de la concepción (1, 2). El tofacitinib está contraindicado durante la gestación, por lo que debe ser suspendido al menos 4-6 semanas antes (2).

En cuanto a la suplementación con ácido fólico, en general se recomienda la misma dosis que en la población general, de 400-800 µg/día al menos 1 mes antes de la concepción y durante todo el primer trimestre; se recomienda aumentar la dosis de ácido fólico hasta 2 mg/día en mujeres en tratamiento con sulfasalazina (4).

Evaluar la actividad de la EII y conseguir la remisión		Monitorizar crecimiento fetal	Reevaluación de medicación para EII
Revisar la medicación para la EII	Cuidado prenatal y multidisciplinar	Valoración de enfermedad perianal y de modo de parto	Insistir en adherencia al tratamiento de la EII
Consejo pregestacional	Control proactivo de la actividad de la EII	Ajustar fin de tratamiento biológico	Soporte psicológico
Suplementación con ácido fólico			Potenciar lactancia materna
<b>PRECONCEPCIÓN</b>	<b>INICIO EMBARAZO</b>	<b>FINAL EMBARAZO</b>	<b>PUERPERIO</b>

**Figura 1.** Puntos a seguir en el manejo de EII en el embarazo (modificado de 4)

## *Durante el embarazo*

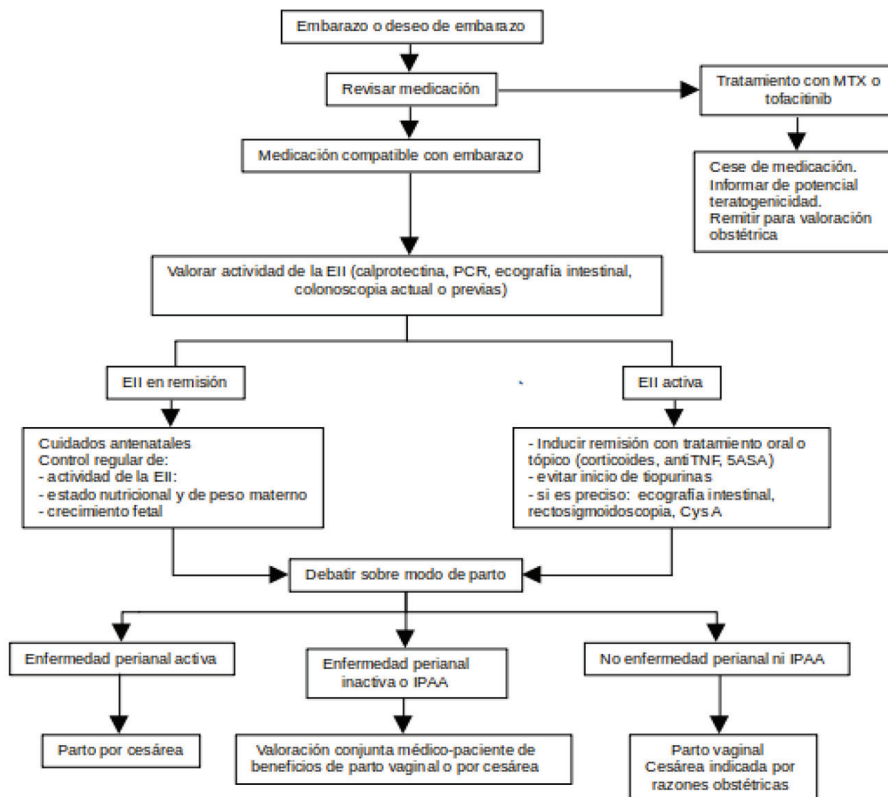
Se recomienda que todas las mujeres gestantes con EII reciban los cuidados estándar antenatales, lo que incluye la monitorización del estado nutricional y ganancia de peso, así como la monitorización de los índices de crecimiento fetal. Las mujeres gestantes con EII, sobre todo aquellas con EII activa, tienen más riesgo de presentar una ganancia inadecuada de peso que se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones. Además, se recomienda una monitorización estrecha y proactiva de la actividad de la EII, para lo que se puede emplear la calprotectina fecal, puesto que sus resultados no se modifican por la gestación (1, 4).

La mayoría de los tratamientos empleados para la EII (salvo el metotrexato y el tofacitinib, que están contraindicados y deben suspenderse antes de la concepción) pueden continuarse durante toda la gestación. Se debe insistir en la adherencia al tratamiento, que es importante para mantener la EII controlada y que la gestación se desarrolle sin problemas. Además, en el tercer trimestre se debe valorar junto a la mujer el tipo de parto (vaginal vs cesárea) (1, 2, 4, 5).

La evaluación de una paciente gestante con EII activa es similar a la de una paciente no gestante. Se deben descartar otras causas de los síntomas gastrointestinales, incluyendo coprocultivos y determinación de *Clostridium difficile*. Para evaluación de la actividad se puede emplear la ecografía intestinal y determinaciones bioquímicas como calprotectina, proteína C reactiva (PCR) y análisis de sangre. Se recomienda evitar la realización de endoscopias durante la gestación en la medida de lo posible, pero se deben realizar si de ellas dependen decisiones terapéuticas y en el interés mayor de la madre, pudiendo llevarse a cabo tanto gastroscopia como rectosigmoidoscopia y a realizar en la medida de lo posible en el segundo trimestre de gestación y preferiblemente sin sedación. En cuanto a técnicas radiológicas, la resonancia nuclear magnética sin administración de gadolinio sería la técnica de elección. En el caso de presentar un brote durante el embarazo se recomienda controlarlo lo antes posible, empleando un tratamiento proactivo e intensivo, que incluye corticoides y fármacos

antiTNF si llegara a ser necesario y evitando el inicio de tiopurinas durante la gestación por el riesgo de pancreatitis y mielosupresión. La ciclosporina A (CysA) puede provocar partos prematuros y recién nacidos de baja talla, pero no tiene otros riesgos, por lo que se podría emplear durante la gestación en caso de necesidad. Se debe evitar la realización de cirugía salvo que sea absolutamente imprescindible (1, 2, 5). Se debe valorar la profilaxis tromboembólica con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en cualquier gestante con EII que tenga un brote, que esté ingresada o si se identifican otros factores protrombóticos (1).

En la **Figura 2** se muestra un algoritmo de manejo del embarazo en mujeres con EII.



**Figura 2.** Algoritmo de manejo del embarazo en mujeres con EII (modificado de 4). MTX: metotrexato; PCR: proteína C reactiva; 5ASA: 5 aminosalicilatos; Cys A: ciclosporina A; IPAA: anastomosis ileo-anal.

## *Parto*

La mayoría de las mujeres con EII pueden tener un parto vaginal, con realización de cesárea únicamente por motivos obstétricos. Se recomienda la realización de cesárea en aquellas pacientes con EII que presentan enfermedad perianal activa (fístulas, abscesos y daño del esfínter) o un reservorio ileoanal o anastomosis ileorrectal, y puede considerarse en mujeres con enfermedad perianal inactiva (**Figura 2**) (1, 2, 4). Se recomienda administrar profilaxis tromboembólica durante la hospitalización con HBPM a las mujeres con EII a las que se les ha realizado cesárea (1).

## *Puerperio*

En mujeres con EC que continúan con su medicación habitual no existe un riesgo aumentado de brote en el puerperio. Sin embargo, en las mujeres con CU sí existe un riesgo aumentado de brote en el periodo postparto (1).

En el posparto se recomienda potenciar la lactancia materna, por los beneficios que conlleva, y mantener la EII en remisión o lo más controlada posible asegurándose la adherencia terapéutica (**Figura 1**). La mayoría de las medicaciones empleadas para el tratamiento de la EII son seguras durante la lactancia (excepto MTX, tofacitinib, ciclosporina A, metronidazol, ciprofloxacino y alopurinol) y la lactancia materna no aumenta el riesgo de presentar brotes, por lo que se debe informar a las mujeres de las medicaciones que pueden seguir tomando y de la necesidad de las mismas (4).

## *Infecciones y calendario vacunal en el recién nacido*

La exposición fecal a tiopurinas no se asocia a un aumento de infecciones en el primer año de vida, mientras que existe controversia respecto al riesgo de infección con antiTNF solos o en combinación con inmunomoduladores (1).

Las vacunas que no están formadas por microorganismos vivos (vacunas inactivadas, de polisacáridos y toxoides) son seguras y

pueden ser administradas al recién nacido expuesto a tratamiento biológico o no biológico intraútero, con una buena respuesta inmunitaria esperable. En cuanto a las vacunas de microorganismos vivos, se pueden administrar al recién nacido si este ha estado expuesto a tratamiento no biológico (incluidas tiopurinas) o certolizumab, pero se deben retrasar entre 6-12 meses, o al menos hasta que los niveles de fármaco en el suero del infante sean indetectables, en aquellos niños con exposición intraútero a los antiTNF (distintos al certolizumab) para disminuir el riesgo de replicación viral activa o de fallo de la vacuna (1, 2, 4). Por tanto, dado que la vacuna del rotavirus se administra dentro de los primeros 4 meses de vida, a los recién nacidos expuestos intraútero a antiTNF (salvo certolizumab) no se les debe administrar la vacuna del rotavirus (1, 2, 4). Aunque no existen muchos datos respecto a la actuación a seguir con los nuevos fármacos biológicos, se recomienda evitar las vacunas vivas entre los 6-12 meses de edad sin que exista mucha evidencia respecto a evitar la vacuna del rotavirus (6).

### *Medicación y embarazo*

Como ya se ha explicado previamente, el factor más importante para una evolución favorable del embarazo (tanto a nivel obstétrico como para el feto) es que la enfermedad esté bien controlada. Previo al embarazo es necesario ofrecer a la paciente, de forma comprensible, toda la información necesaria respecto a los riesgos de los distintos tratamientos durante el embarazo. En muchas ocasiones el miedo a un posible efecto adverso hace que se suspenda la medicación, aumentando el riesgo de un posible brote de la enfermedad (9).

Por desgracia, el embarazo y la lactancia son criterios de exclusión en la mayoría de los ensayos clínicos por lo que en principio se dispone de poca información respecto a la seguridad de los tratamientos en estas situaciones. Por suerte, gracias a los numerosos registros y bases de datos existentes, en los últimos años las publicaciones a este respecto se han multiplicado y actualmente se dispone de información contrastada que permite el uso de la mayoría de los tratamientos con seguridad.

Hasta hace unos años, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos clasificaba el riesgo de los distintos fármacos durante el embarazo utilizando las conocidas categorías A, B, C, D y X. Recientemente este sistema se ha abandonado y se ha reemplazado por distintas secciones (humano, animal y farmacológica), que describen la información disponible sobre el potencial riesgo y beneficio para la madre, el feto y la lactancia materna (10, 11).

Como concepto general, se debe de intentar utilizar la menor cantidad de fármacos durante el embarazo. A pesar de esta recomendación, hay que tener en cuenta que todos los tratamientos utilizados en la EII, salvo el metotrexato y el tofacitinib, son seguros durante el embarazo y por lo tanto, si se consideran indicados, pueden seguir administrándose (**Tabla 1**).

### *Antibióticos*

Los antibióticos son utilizados ocasionalmente para el tratamiento de la enfermedad perianal (abscesos, fístulas) así como para algunas complicaciones postquirúrgicas como la reservoritis. Los más utilizados son el metronidazol y el ciprofloxacino.

Aunque en un principio existían controversias sobre el uso de metronidazol durante el embarazo, una reciente revisión sistemática ha demostrado que se trata de un tratamiento seguro (12). Un metaanálisis que analizaba la exposición a quinolonas durante el primer trimestre del embarazo tampoco demostró un mayor riesgo de efectos adversos (13). El tratamiento con amoxicilina-clavulámico es seguro y se considera indicado para su uso durante el embarazo. La rifaximina se debe de evitar durante el embarazo puesto que no existen datos publicados sobre su seguridad en humanos y los datos disponibles en animales muestran un potencial efecto teratogénico.

### *Aminosalicilatos*

Los aminosalicilatos y la sulfasalazina se consideran seguros durante el embarazo y deben mantenerse en los pacientes que están en remisión. La sulfasalazina interfiere en la absorción de ácido fólico

por lo que se recomienda suplementar con una dosis mayor ácido fólico (2 mg/día) de la que se recomienda en la población general.

La formulación de mesalazina Asacol® contiene dibutil phtalato, que en animales ha demostrado un aumento del riesgo de malformación del tracto urinario masculino y niveles elevados de phthalates pueden asociarse a una pubertad precoz en humanos. Por este motivo en embarazadas se recomienda cambiar a otra formulación de mesalazina distinta (9).

### *Corticoesteroides*

Los corticoesteroides son utilizados para el tratamiento del brote de la EII. Aunque estudios antiguos sugerían un mayor riesgo de labio leporino y paladar hendido, un estudio más reciente realizado en Dinamarca en la que se examinó una cohorte de 51973 pacientes expuestas a corticoesteroides en el primer trimestre del embarazo no demostró un aumento del riesgo (14). Por otro lado, en el registro PIANO (Pregnancy in IBD and Neonatal Outcomes) el uso de corticoesteroides se asoció a un riesgo mayor de diabetes gestacional, embarazo pretérmino y bajo peso al nacer (15). El tratamiento con corticoides a dosis altas en el último trimestre del embarazo puede suprimir la producción suprarrenal de corticoides fetales pudiendo por tanto producir apatía y descenso del estado de alerta en el bebé como consecuencia de los bajos niveles de corticoides en la sangre del neonato. La evidencia disponible respecto a la seguridad de la budesónida durante el embarazo es escasa, pero parece un fármaco seguro en pacientes con enfermedad de Crohn.

Determinar el riesgo real del uso de corticoides es difícil por cuanto se trata de fármacos que se utilizan cuando la enfermedad no está en remisión, lo que dificulta separar el riesgo de una enfermedad no controlada respecto al riesgo del propio tratamiento. En conclusión, durante el embarazo se pueden administrar corticoides puesto que el beneficio de controlar un brote de EII es mayor que el riesgo asociado a su uso. Se debe de evitar un uso prolongado del tratamiento y no estaría indicado como tratamiento de mantenimiento. En el caso de

utilizar este tratamiento, se recomienda administrar metilprednisona o hidrocortisona puesto que presentan mayor metabolismo placentario y reduce la exposición al feto.

TRATAMIENTO	EMBARAZO (SEGURIDAD)	RECOMENDACIONES
Antibióticos	Bajo riesgo Evitar metronidazol en primer trimestre Rifaximina: casos de teratogenicidad en animales	De elección: amoxi-clavulámico. Ciclos cortos en enfermedad perianal Evitar Rifaximina.
Aminosalicilatos	Bajo riesgo	Mantener tratamiento Evitar formulaciones que contengan dibutil phalato. Sulfasalazina: aumentar fólico a 2 mg/día.
Corticosteroides Budesonida Prednisona	Bajo riesgo Riesgo moderado	Ciclos cortos Ciclos cortos si son necesarios
Inmunomoduladores Tiopurinas Ciclosporina Metotrexate	Bajo riesgo Datos limitados Contraindicado: efecto abortivo y teratogénico	Mantener tratamiento Posible opción en CU grave Suspender 3-6 meses antes de la concepción.
Anti-TNF	Bajo riesgo	Mantener durante embarazo Valorar posible retirada en el último trimestre del embarazo
Vedolizumab	Bajo riesgo Pocos datos	Mantener tratamiento Valorar posible retirada en el último trimestre del embarazo
Ustekinumab	Bajo riesgo Pocos datos	Mantener tratamiento Valorar posible retirada en el último trimestre del embarazo
Tofacitinib	Evitar su uso Pocos datos en humanos. Efectos teratogénicos en animales	Suspender 4-6 semanas antes de la concepción

**Tabla 1.** Tratamiento de la EII durante el embarazo (adaptado de 4, 10, 11)

## *Metotrexato*

Se trata de un fármaco teratogénico y su uso durante el embarazo está totalmente contraindicado. Su exposición durante la organogénesis puede producir distintas anomalías congénitas craneofaciales y de los miembros, dando lugar a una entidad conocida como embriopatía por metotrexato. Este tratamiento sólo podrá ser utilizado en mujeres en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos adecuados. En el caso de que exista deseo de concepción, se deberá suspender la medicación (tanto en mujeres como en hombres) al menos 3-6 meses antes de la concepción para evitar la exposición del feto.

## *Tiopurinas*

Las tiopurinas (6-mercaptopurina y azatioprina) interfieren en la síntesis de ácidos nucleicos, lo que produce un daño en el genoma y un efecto teratogénico demostrado en estudios animales utilizando una dosis equivalente (o mayor) a la utilizada en humanos. Sin embargo, este efecto teratogénico no se ha podido demostrar en humanos. Esto puede ser debido a que en los estudios con animales se utiliza la vía parenteral o intraperitoneal, que tienen una biodisponibilidad mucho mayor que la vía oral. La azatioprina y la mercaptopurina no atraviesan la barrera placentaria pero su metabolito activo 6-tioguanina sí que lo hace, sin embargo, la ausencia en el hígado fetal de la enzima necesaria para la conversión en su metabolito activo parece proteger al feto de una posible toxicidad durante la organogénesis (16).

Aunque en los últimos años se disponen de muchos estudios sobre el uso de las tiopurinas durante el embarazo, los datos acerca de los posibles efectos adversos sobre el feto siguen siendo algo contradictorios. Algunos estudios poblacionales muestran un mayor riesgo de parto pretérmino, bajo peso al nacer o anomalías congénitas. Sin embargo, estudios más recientes y sobre una población mayor no han demostrado una asociación entre el tratamiento y la aparición de posibles efectos adversos. Así, en la actualidad se recomienda

mantener el tratamiento con tiopurinas por cuanto el riesgo de una reactivación de la enfermedad es mayor que la posibilidad de un efecto adverso asociado al tratamiento.

### *Inhibidores de la calcineurina*

Los datos disponibles sobre el uso de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) están en su mayoría extrapolados de los estudios sobre pacientes trasplantados, donde no se ha mostrado un aumento del índice de malformaciones respecto a la población general. Hay muy pocos datos publicados sobre el uso de ciclosporina o tacrolimus en pacientes con EII embarazadas. Se ha sugerido que podría aumentar el riesgo de hipertensión, preeclampsia, diabetes gestacional, parto pretérmino o bajo peso al nacer. Por tanto, el uso de ciclosporina se debe plantear como una alternativa de tratamiento con el objetivo de evitar una posible colectomía y los posibles efectos perjudiciales de la misma para el feto y para la madre. Respecto al tacrolimus hay menos información disponible; comparado con la ciclosporina parece que tiene menos riesgo de hipertensión materna pero mayor incidencia de hiperglucemia neonatal.

### *Fármacos biológicos*

En las últimas dos décadas la terapia biológica, ha revolucionado el tratamiento de la EII, convirtiéndose en un pilar terapéutico fundamental. Si bien al principio se disponía de poca información acerca de su uso durante el embarazo, actualmente se dispone cada vez de más información que permite utilizar estos fármacos, en la gran mayoría de las ocasiones, con seguridad.

### *Anti-TNF*

Son anticuerpos monoclonales tipo IgG1 frente al factor de necrosis tumoral (TNF) que tienen la capacidad de cruzar la barrera placentaria sobre todo en el segundo y tercer trimestre del embarazo. Existen tres fármacos anti-TNF aprobados para su uso en EII: infliximab, adalimumab y golimumab. El certolizumab pegol no está aprobado

para su uso en EII en Europa. Los más utilizados son el infliximab y el adalimumab, que son de los que se tiene una experiencia más amplia. El golimumab fue el último en aprobarse y por tanto la experiencia sobre su uso durante el embarazo es limitada.

La información disponible sobre el uso de adalimumab e infliximab durante el embarazo es amplia y los estudios han demostrado que son seguros durante el embarazo. En los últimos datos publicados sobre el estudio PIANO, donde se incluyen a 846 mujeres que estuvieron expuestas a anti-TNF (la mayoría a adalimumab e infliximab) durante el embarazo, no se describe un mayor riesgo de efectos adversos durante el mismo; en este estudio, además, se demuestra que la actividad de la enfermedad es un factor de riesgo independiente para sufrir un aborto espontáneo (17). La seguridad del tratamiento con anti-TNF durante el embarazo también se confirma en un reciente metaanálisis en el que se incluyeron a 6963 pacientes y que concluye que el riesgo de efectos adversos sobre el embarazo en pacientes expuestas a terapia biológica es comparable al de la población general (18).

Otro aspecto a tener en cuenta es el efecto que el fármaco pueda tener sobre el feto. A pesar que desde un principio todos los estudios demostraban la seguridad del tratamiento durante el embarazo, existían dudas sobre el efecto que pudiera tener sobre el sistema inmune del recién nacido a largo plazo. Por este motivo, y para evitar la sobreexposición del feto al fármaco, la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), en su guía clínica publicada en el año 2015, recomendaba valorar la retirada del tratamiento a partir de la semana 24-26 del embarazo (1). Sin embargo, en un reciente metaanálisis en el que se incluyeron a 8490 mujeres que dieron a luz a 8490 niños, la exposición a biológicos durante el embarazo no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones en el neonato ni de infecciones que requieran hospitalización o antibioterapia, aunque sí que puede asociarse a un mayor riesgo de infecciones del tracto respiratorio alto; concluyendo que el beneficio de continuar con el tratamiento biológico es mayor que el posible riesgo de infecciones (19). A este respecto, el estudio PIANO, ofrece resultados similares.

Por tanto, con los nuevos datos disponibles, parece que el uso del tratamiento durante todo el embarazo es seguro.

### *Vedolizumab*

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG1 frente a la integrina  $\alpha4\beta7$ . La experiencia de su uso durante el embarazo en pacientes con EII es limitada, aunque en los últimos años se dispone cada vez de más información. Al igual que ocurre con los anti-TNF, son fármacos que atraviesan la barrera placentaria sobre todo en las últimas semanas de la gestación.

Los datos disponibles son más limitados que para los anti-TNF. En un estudio en el que se incluyeron 79 embarazos con exposición a vedolizumab el riesgo de efectos adversos durante el embarazo era similar a los descritos en pacientes expuestas a anti-TNF (20). En un metaanálisis reciente, la prevalencia de aborto y parto pretérmino era mayor en el grupo de pacientes tratados con vedolizumab, aunque la muestra es pequeña y los autores concluyen que son necesarios estudios prospectivos más amplios y mejor diseñados (21). En el registro PIANO no se encontraron diferencias respecto al riesgo de efectos adversos entre los distintos fármacos biológicos, aunque hay que tener en cuenta que sólo se incluyeron a 41 mujeres expuestas a vedolizumab.

Teniendo en cuenta estos datos, se debe evaluar el posible riesgo de la exposición a vedolizumab durante el embarazo frente a su potencial beneficio. Así, si el tratamiento es necesario, se recomienda administrar la última dosis 6-10 semanas antes del parto; posteriormente se podrá reintroducir 48 horas después del mismo (21).

### *Ustekinumab*

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG1 que se une a la subunidad p40 de la IL-12 e IL-23, inhibiendo la acción de ambas citoquinas. Estas interleuquinas, además de estar implicadas en la patogénesis de la EII, también intervienen en el desarrollo y mantenimiento del embarazo por lo que su inhibición podría tener un impacto en el mismo.

La mayoría de los datos disponibles sobre el uso de ustekinumab en el embarazo provienen de estudios realizados en pacientes con psoriasis, donde no se ha demostrado un riesgo mayor de anomalías congénitas; también se considera un tratamiento seguro durante el embarazo en enfermedades reumatológicas. Sin embargo, estos datos no se pueden extrapolar con seguridad a la EII porque la dosis utilizada en esta última es mayor que la que se usa en Reumatología o Dermatología. Actualmente los datos disponibles en EII son muy limitados. En un estudio reciente donde se incluyen a 29 pacientes tratadas con ustekinumab no se demostraron efectos adversos para la madre ni para el neonato (22). En el registro PIANO, aunque no se describen efectos adversos asociados al tratamiento, sólo se incluyen a 18 pacientes expuestas a ustekinumab. A pesar de que son necesarios más estudios, por las características del fármaco es de esperar que los datos que se publiquen en el futuro avalen su seguridad. Por tanto, al igual que ocurre con el vedolizumab, si se considera necesario el tratamiento durante el embarazo se puede mantener el tratamiento. En espera de que se dispongan de más datos, en la actualidad se recomienda programar la última dosis de tratamiento (según el esquema que tenga el paciente) para que sea administrada 6-10 semanas antes de la fecha prevista del parto.

### *Tofacitinib*

El tofacitinib es un inhibidor oral de las enzimas Janus kinasa (JAK) indicado exclusivamente en colitis ulcerosa.

Estudios en animales con dosis muy superiores a las utilizadas en humanos muestran un aumento del riesgo de teratogenicidad y muerte fetal. Los datos publicados en otras enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide o psoriasis) no muestran un riesgo mayor de malformaciones fetales o aborto espontáneo comparado con la población general. En CU existe muy poca información publicada; en función de los escasos datos disponibles en la actualidad la evolución del embarazo y del neonato es similar en los pacientes expuestos a tofacitinib respecto a la población general, aunque son necesarios más estudios para establecer su seguridad (23).

En la actualidad, en espera de tener más información, el uso de tofacitinib durante el embarazo debe evitarse. Teniendo en cuenta que la vida media del fármaco es de 3.2 horas, suspender el tratamiento una semana antes de la concepción podría ser adecuado. La empresa que comercializa el fármaco recomienda en su ficha técnica, suspender el tratamiento 4-6 semanas antes de la concepción.

### *Lactancia materna*

Los beneficios de la lactancia materna son bien conocidos tanto para la madre como para el recién nacido. La Academia Americana de Pediatría recomienda la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida y posteriormente durante un año o más, si lo desean la madre y el neonato. Sin embargo, el miedo a los posibles efectos adversos de los tratamientos hace que en muchas ocasiones suspendan la lactancia materna o retiren sus tratamientos, lo que puede aumentar el riesgo de sufrir un brote de su enfermedad. En el registro PIANO, la lactancia materna fue significativamente menor en mujeres en tratamiento biológico o con inmunomoduladores. Es por tanto imprescindible ofrecer una información completa sobre esta cuestión, para evitar posibles complicaciones. Para ello, existen bases de datos online, de acceso gratuito, que permiten obtener información fiable, gratuita y en tiempo real de los riesgos de los distintos tratamientos sobre la lactancia materna; un ejemplo es el registro LacMed® (de la US National Library of Medicine) o, en español, la web [www.e-lactancia.org](http://www.e-lactancia.org) y la web [www.educainflamatoria.com](http://www.educainflamatoria.com).

A pesar de la percepción que pueda tenerse sobre el riesgo, en la actualidad todos los datos disponibles confirman que la gran mayoría de los tratamientos utilizados en la EII son seguros durante la lactancia materna (**Tabla 2**). En un estudio reciente que analizaba la presencia del tratamiento biológico en la leche materna y su posible relación con un mayor riesgo de infección u otros efectos adversos en el recién nacido, se confirmó la presencia de una concentración baja del biológico en la leche materna, pero ello no aumentaba el riesgo en los recién nacidos, concluyendo que el tratamiento es compatible con la lactancia materna (24).

TRATAMIENTO	PRESENCIA EN LECHE MATERNA	RECOMENDACIONES
Antibióticos Metronidazol  Ciprofloxacino  Amoxi-clavulámico Rifaximina	Presente. Posible efecto mutagénico.  Presente  Presente Poco probable. No datos en humanos.	Datos contradictorios. Usar en ciclos cortos. Vigilar diarrea o candidiasis en el recién nacido Compatible con lactancia. Vigilar diarrea o candidiasis en el recién nacido Compatible con lactancia. Vigilar diarrea o rash. Evitar su uso por ausencia de datos. Muy probable que sea compatible.
Aminosalicilatos	Baja concentración	Compatible con lactancia
Corticoesteroides	Concentración depende de la dosis. Prednisolona de elección si precisa dosis altas (si >20 mg, retrasar 3-4 horas la lactancia).	Compatible con lactancia
Inmunomoduladores Tiopurinas Ciclosporina  Metotrexate	Baja (o no detectable) concentración Variable  Baja concentración	Compatible con lactancia Compatible con lactancia. Monitorizar niveles en el recién nacido Contraindicado (por riesgo relacionado con dosis elevadas)
Anti-TNF	Baja concentración	Compatible con lactancia
Vedolizumab	Baja (o no detectable) concentración	Compatible con lactancia
Ustekinumab	Baja (o no detectable) concentración	Compatible con lactancia
Tofacitinib	No datos en humanos. Elevada concentración en animales	Contraindicado

**Tabla 2.** Tratamiento de la EII durante la lactancia (adaptado de 4, 10, 11)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. Febrero de 2015;9(2):107-24.
2. Selinger CP, Nelson-Piercy C, Fraser A, Hall V, Limdi J, Smith L, et al. IBD in pregnancy: recent advances, practical management. *Frontline Gastroenterol*. 2021;12(3):214-24.
3. Ali MF, He H, Friedel D. Inflammatory bowel disease and pregnancy: fertility, complications and treatment. *Ann Gastroenterol*. Diciembre de 2020;33(6):579-90.
4. Laube R, Paramsothy S, Leong RW. Review of pregnancy in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Ther Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211016242.
5. Gaidos JKJ, Kane SV. Overcoming challenges of treating inflammatory bowel disease in pregnancy. *Expert Rev Clin Immunol*. Agosto de 2016;12(8):871-8.
6. Selinger CP, Ghorayeb J, Madill A. What Factors Might Drive Voluntary Childlessness (VC) in Women with IBD? Does IBD-specific Pregnancy-related Knowledge Matter? *J Crohns Colitis*. 1 de octubre de 2016;10(10):1151-8.
7. Marín Pedrosa, Sandra, Iglesias Flores, Eva María. Estrategias de tratamiento. Enfermedad inflamatoria intestinal y embarazo. En: *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. IV edición. ERGON; 2019.
8. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*. 2016;150(3):734-757e1.
9. Gallinger ZR, Rumman A, Nguyen GC. Perceptions and Attitudes Towards Medication Adherence during Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Aug;10(8):892-7.

10. Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug Safety and Risk of Adverse Out-comes for Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017; 152(2): 451-62.
11. Restellini S, Biedermann L, Hruz P, Mottet C, Moens A, Ferrante M, Schoepfer AM; on behalf of Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Update on the Management of Inflammatory Bowel Disease during Pregnancy and Breastfeeding. *Digestion*. 2020;101 Suppl 1:27-42.
12. Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The safety of quinolones—a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Apr; 143(2): 75-8.
13. Sheehy O, Santos F, Ferreira E, Berard A. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. *Curr Drug Saf*. 2015; 10(2): 170-9.
14. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ*. 2011 Apr; 183(7): 796-804.
15. Lin K, Martin C, Dassopoulos T, Esposti SD, Wolf DC, Esposti SD, et al. Pregnancy out-comes amongst mothers with inflammatory bowel disease exposed to systemic corticoste-roids: results of the PIANO registry [ab-stract]. *Gastroenterology*. 2014; 146(5): 146.
16. Cao RH, Grimm MC. Pregnancy and medications in inflammatory bowel disease. *Obstet Med*. 2021 Mar;14(1):4-11.
17. Mahadevan U, Long MD, Kane SV, Roy A, Dubinsky MC, Sands BE, Cohen RD, Chambers CD, Sandborn WJ; Crohn's Colitis Foundation Clinical Research Alliance. Pregnancy and Neonatal Outcomes After Fetal Exposure to Biologics and Thiopurines Among Women With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2021 Mar;160(4):1131-1139.
18. Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep 12:S1542-3565(20)31281-7.
19. Gubatan J, Nielsen OH, Levitte S, Juhl CB, Maxwell C, Streett SE, Habtezion A. Biologics During Pregnancy in Women With

- Inflammatory Bowel Disease and Risk of Infantile Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2021 Feb 1;116(2):243-253.
20. Moens A, van der Woude CJ, Julsgaard M, Humblet E, Sheridan J, Baumgart DC, Gilletta De Saint-Joseph C, Nancey S, Rahier JF, Bossuyt P, Cremer A, Dewit S, Eriksson C, Hoentjen F, Krause T, Louis E, Macken E, Milenkovic Z, Nijs J, Posen A, Van Hootegem A, Van Moerkercke W, Vermeire S, Bar-Gil Shitrit A, Ferrante M. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jan;51(1):129-138.
  21. Laube R, Paramsothy S, Leong RW. Use of medications during pregnancy and breastfeeding for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2021 Mar;20(3):275-292.
  22. Wils P, Seksik P, Stefanescu C, Nancey S, Allez M, Pineton de Chambrun G, Altwegg R, Gilletta C, Vuitton L, Viennot S, Serrero M, Fumery M, Savoye G, Collins M, Goutorbe F, Brixi H, Bouguen G, Tavernier N, Boualit M, Amiot A, Abitbol V, Laharie D, Pariente B; PREGNANCY-GETAID study group. Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Feb;53(4): 460-470.
  23. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of New Biologics (Vedolizumab and Ustekinumab) and Small Molecules (Tofacitinib) During Pregnancy: A Review. *Drugs*. 2020 Jul;80(11):1085-1100.
  24. Matro R, Martin CF, Wolf D, Shah SA, Mahadevan U. Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development. *Gastroenterology*. 2018. Sep;155(3):696-704.



## CAPÍTULO II

### DIABETES MELLITUS TIPO I Y EMBARAZO

*Dra. María Gabriela Rovira*

#### *Introducción*

La Diabetes Mellitus pregestacional (DMPG) se asocia con un elevado riesgo de eventos adversos en la madre, el feto y el niño, también se asocia a complicaciones que pueden aparecer durante el curso del embarazo. La prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en las mujeres en edad fértil ha aumentado, afectando entre el 0,2% al 0,5% de todos los embarazos (1). El riesgo materno y fetal asociado a la diabetes, es significativamente mayor, en relación con el grado de hiperglucemia, pero también con las complicaciones crónicas y comorbilidades de la diabetes. En general, los riesgos específicos de la diabetes en el embarazo incluyen aborto espontáneo, anomalías fetales, preeclampsia, muerte fetal, macrosomía, hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia y síndrome de dificultad respiratoria neonatal, entre otros (2,3). El control glucémico intensivo y la planificación del embarazo, previo a la concepción disminuyen la tasa de muerte fetal y malformaciones observadas en embarazos complicados por DM1 (1), tema que abordaremos en este capítulo.

#### *Evolución y modificaciones clínicas durante la gestación*

La paciente con DMPG con mal control tiene mayor riesgo de complicaciones desde el inicio, hasta el fin del embarazo. En general, el embarazo es un desencadenante de varios procesos de adaptación materna que mantienen una ontogenia y un crecimiento del embrión

metabólicamente sanos. La placenta desempeña un papel crucial en el desarrollo de la resistencia transitoria a la insulina que se normaliza después del nacimiento. La placenta segrega gonadotropina coriónica humana (GCh), lactógeno placentario humano (LPh) y hormona de crecimiento placentaria humana (HCPH) que incluso sortean las vías normales de regulación hormonal. El lactógeno placentario (LP) y la hormona de crecimiento aumentan la gluconeogénesis hepática y la lipólisis, y los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina (FCS-I) materna aumentan en respuesta al aumento de los niveles de la hormona del crecimiento (4). Hay una elevación de los niveles de las hormonas asociadas al embarazo como el estrógeno, progesterona, cortisol y lactógeno placentario en la circulación materna, lo que va acompañado de una mayor resistencia a la insulina. Esto suele comenzar entre las semanas 20 y 24 de la gestación. Además, el tejido adiposo produce adipocitoquinas, como la leptina, la adiponectina factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6, resistina, visfatina y apelina. Estos están implicados en la homeostasis de la glucosa, contribuyendo a la resistencia a la insulina en la embarazada (5).

El control metabólico adecuado, un correcto estado nutricional y el tratamiento de las complicaciones maternas previenen las complicaciones o reducen su severidad. Es fundamental la programación del embarazo para prevenir el daño en las primeras semanas de gestación. Además, es necesario el riguroso seguimiento clínico durante todo el embarazo. El tratamiento requerirá modificaciones para acompañar a los importantes cambios metabólicos propios de la fisiología del embarazo y su adecuada respuesta será crucial en el cuidado de la salud materna, el desarrollo fetoplacentario, el periodo neonatal y la prevención de patologías futuras en el hijo y en la madre (6).

### *Consecuencias materno-fetales*

Las mujeres con diabetes que quedan embarazadas tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones en el embarazo, incluidos resultados perinatales graves como la mortinatalidad, la mortalidad perinatal (MP) y las malformaciones congénitas (MC) importantes.

La hiperglucemia en el periodo cercano a la concepción y en las primeras semanas tras la misma es especialmente preocupante ya que conlleva un riesgo sustancialmente mayor de anomalías congénitas (7). Durante el periodo de organogénesis, se sabe que la hiperglucemia materna está asociada con las MC. Se estima que un aumento del 1% en el nivel de HbA1C en el primer trimestre aumenta las probabilidades de un resultado adverso del embarazo en un 5-6% (8). Además, las malformaciones congénitas se asocian a un mayor riesgo de mortinatalidad y mortalidad perinatal (MP), ya que representan casi el 50% de todas las malformaciones congénitas secundarias a la diabetes materna y pueden prevenirse, en gran parte, optimizando la salud materna en el periodo pregestacional. El control de la glucemia es uno de los aspectos más importantes de la atención pregestacional; sin embargo, otros aspectos de la atención, como la administración de suplementos de ácido fólico, el abandono del tabaquismo, el control y tratamiento de las complicaciones de la diabetes y la interrupción de la medicación teratogénica, son igual de importantes para mejorar los resultados maternos y fetales (9,10,11). Un estudio realizado en España entre 2009 y 2015, mostro que la DM 1 pregestacional se asoció a morbilidad neonatal más grave, a parto prematuro (RR 3,32; IC 95% 3,14-3,51) y a sobrecrecimiento fetal (RR 8,05; IC 95% 7,41-8,75) (12). Wei et al. evaluaron la tasa de defectos congénitos diagnosticados antes del nacimiento, como anencefalia, hidrocefalia, espina bífida abierta, labio leporino, paladar hendido, cardiopatía congénita y trisomía 21 en una gran cohorte de mujeres chinas con alteración de la glucosa en ayunas (847.737 mujeres) y diabetes (76.297 mujeres) en comparación con los controles (5.523.305 mujeres) (13). Las anomalías congénitas fueron significativamente más frecuentes entre las mujeres con DMPG (OR 1,48; IC del 95%: 1,15-1,91) en comparación con los controles y no variaron entre las mujeres con alteración de la glucosa en ayunas y los controles (OR 0,95; IC del 95%: 0,85-1,05) (13). La hiperglucemia materna provoca hiperglucemia fetal; la gravedad de la embriopatía fetal depende de la gravedad y el momento de la exposición, la predisposición genética y los factores metabólicos. También se ha señalado que la hipoxia y

el aumento del estrés oxidativo están implicados en la embriopatía diabética (2).

### *Alteraciones del crecimiento en recién nacidos de madres diabéticas*

Muchos factores ambientales prenatales y postnatales (gravedad, grado de control de la diabetes y los regímenes de tratamiento) pueden afectar el crecimiento de los hijos de madres con diabetes. La probabilidad de macrosomía fetal se encuentra en aproximadamente el 15-45% de los recién nacidos de madres con diabetes y es 3 veces mayor que en las madres sin diabetes.

La macrosomía puede diagnosticarse por primera vez por ecografía alrededor de la semana 24 y generalmente se mantiene durante todo el embarazo. La macrosomía fetal se ha asociado a una mayor mortalidad perinatal, riesgo de parálisis de Erb, distocia de hombros, traumatismo del plexo braquial y morbilidad neonatal, y es causa de graves complicaciones maternas durante el parto que pueden poner en peligro la vida de la madre. El mayor riesgo de macrosomía se debe principalmente a hiperglucemia y dislipidemia materna. Los niveles elevados de glucosa materna aumentan el paso transplacentario de nutrientes al feto, lo que provoca macrosomía.

La diabetes materna también se asocia a cambios estructurales específicos en la placenta, como el aumento del peso de la placenta, de la angiogénesis (corangiosis) y el retraso en la maduración de las vellosidades. Se cree que muchas sustancias están implicadas en el crecimiento desequilibrado del feto; entre ellas están la insulina, la glucosa, la leptina, la adiponectina, la grelina y algunos factores de crecimiento.

La hiperglucemia materna induce una hiperglucemia e hiperinsulinemia fetal que estimula aún más las vías mitogénicas y anabólicas del feto en los músculos, tejidos conectivos y tejido adiposo en desarrollo. La hiperinsulinemia fetal da lugar a un crecimiento excesivo, mientras que la deficiencia de insulina fetal se asocia a un retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). En el segundo tri-

mestre, los fetos de mujeres con diabetes, en comparación con los fetos de mujeres sin diabetes, presentan una mayor masa de células beta-pancreáticas y liberan más insulina tras una exposición aguda a la glucosa (14).

### *Glucosa y crecimiento fetal*

La macrosomía fetal puede ser el resultado de una excesiva transferencia de glucosa de la madre al feto a través de la función y expresión aberrante de proteínas transportadoras de glucosa (proteínas Glut) en la placenta. Parfitt et al., definieron la asociación de los niveles elevados de glucosa posprandial y de Hb glicosilada con el crecimiento fetal y el tamaño neonatal en 14 mujeres embarazadas con DM1 con control estricto de la glucosa (15). Ladfors et al., investigaron la contribución de la obesidad y el aumento de peso gestacional con la macrosomía neonatal en 221 mujeres con DM1 y en 87 mujeres con DM2 (16). El aumento de peso durante la gestación, tanto en las madres con DM1 como en las de DM2, se correlacionó con el sobrecrecimiento del bebé, además, los niveles altos de hemoglobina glicosilada de la madre se consideraron un factor de riesgo, especialmente en el tercer trimestre, para los bebés con sobrepeso en las madres con DM1, pero no en las de DM2 (16). Los niveles elevados de aminoácidos en la sangre de la madre también se correlacionan con la macrosomía fetal (17,18,19).

### *Niveles de leptina en sangre y crecimiento fetal*

La leptina, un producto de 167 aminoácidos del gen de la leptina humana, se considera una hormona de saciedad secretada principalmente por los adipocitos. Durante el embarazo, la mayor parte de la leptina es producida por las células trofoblásticas de la placenta. El papel exacto de la leptina en el crecimiento fetal en el entorno de la diabetes materna aún no está claro. Se ha demostrado que los niveles de leptina están aumentados en los fetos macrosómicos, pero el proceso de interacción con el crecimiento fetal aún no se ha dilucidado (20).

### *Nivel de adiponectina en sangre y crecimiento fetal*

La adiponectina, una proteína de 30 kDa compuesta por 244 aminoácidos, deriva principalmente de los adipocitos, pero también puede encontrarse en otros tejidos, especialmente en la placenta. La adiponectina está inversamente relacionada con las concentraciones de leptina en sangre y disminuye en personas obesas. Aumenta la sensibilidad a la insulina, mejora el metabolismo de la glucosa y los lípidos y tiene acciones antiinflamatorias. Se postula que la adiponectina fetal se expresa, libera y circula por separado de la adiponectina materna. Por lo tanto, todavía no está claro si la adiponectina desempeña un papel importante en el crecimiento fetal (21).

### *Niveles de grelina en sangre y crecimiento fetal*

La grelina es secretada principalmente por las células enteroendocrinas del tracto gastrointestinal y el hipotálamo. Durante el embarazo, los niveles de grelina en la circulación materna disminuyen, probablemente como resultado de los procesos de adaptación reflejados por la resistencia a la insulina, y la sustitución de la HC hipofisaria por la HC placentaria. Los niveles fetales de grelina se asociaron inversamente con el peso neonatal. Ng et al., informaron una reducción de los niveles de grelina fetal en 38 recién nacidos de madres con DMPG tipo 1 tratadas con insulina, en comparación con 40 recién nacidos de madres no diabéticas y 42 recién nacidos de madres con DM tratadas únicamente con dieta. El papel exacto de la acción de la grelina en relación con el crecimiento fetal aún no está claro (22).

### *Hormona de crecimiento de la placenta humana (HCP)*

La HCP es secretada por las células sincitiotrofoblásticas de la placenta y aparece en la circulación materna a partir de la sexta semana de gestación y sustituye gradualmente a la hormona de crecimiento hipofisaria durante el embarazo. Los niveles de HCP total en la circulación materna disminuyen en el tercer trimestre en los embarazos

complicados por un retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). Ringholm et al., encontraron una disminución de los niveles de HCP materna durante el embarazo temprano complicado con DMPG 1 en mujeres que tenían bebés grandes, pero los niveles de HCP materna no estaban correlacionados con la insulina en estas pacientes (23).

Se ha observado una reducción gradual de los niveles de la proteína de unión a la hormona del crecimiento (PUHC) en la circulación de las madres no diabéticas y se ha correlacionado positivamente con el peso materno y el índice de masa corporal (24). El crecimiento y desarrollo del feto depende de varios factores como, la glucosa, la insulina, HCP, PUHC, entre otros (24).

### *La Insulina y crecimiento fetal*

La resistencia a la insulina está mediada por la secreción de hormonas asociadas al embarazo como los estrógenos, progesterona, cortisol, citoquinas, y por otras hormonas de crecimiento secretadas por la placenta que entran en la circulación materna, como la HCP y la lactógeno placentaria. Además, el tejido adiposo produce adipocitocinas, como la leptina, la adiponectina y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), que posiblemente contribuyan a la resistencia a la insulina. En general, la resistencia a la insulina induce la intolerancia a la glucosa, lo que provoca hiperglucemia. Esto, a su vez, provoca cambios en la placenta y un exceso de glucosa, aminoácidos y lípidos en el feto. El feto responde a la hiperglucemia materna mediante la hiperinsulinemia, que a su vez reduce los niveles de glucosa fetal, pero también aumenta el tejido adiposo del feto y favorece su crecimiento.

### *Bajo peso al nacer en bebés de madres diabéticas (BPN)*

Con la introducción de la insulina, se redujo el número de bebés con bajo peso al nacer (BPN) de madres con diabetes. Un tratamiento demasiado riguroso de la diabetes puede conducir a hipoglucemias periódicas que también pueden ser causa de bajo peso al nacer.

Los niños nacidos de madres con DM con nefropatía presentan un crecimiento reducido persistente hasta los 3 años de edad (25).

### *Crecimiento postnatal de los bebés con edad gestacional adecuada (EGA) y DM*

En general, los bebés con EGA, hijos de madres diabéticas tienden a tener sobrepeso y a ser más altos en la adolescencia y en la edad adulta (26,27). En un estudio de seguimiento, Silverman et al., descubrieron que el mayor peso al nacer observado en más del 50% de los bebés nacidos de madres con DMG y DMPG se normalizó al año. A los 5 años, los niños mostraban un aumento de peso significativo, y a los 8 años más del 50% de los niños tenían sobrepeso en percentil 90 o superior con una altura significativamente mayor. Se puede afirmar que los niños nacidos de madres con diabetes tienden a ser más pesados y más altos, aunque hayan tenido un peso normal al nacer. La prevención de la macrosomía en la diabetes puede lograrse controlando el peso materno antes del embarazo, durante el mismo y con un control estricto de la diabetes (28).

### *Mortalidad en recién nacidos (RN) y diabetes mellitus (DM)*

La diabetes es la condición médica más fuertemente relacionada con la mortalidad en recién nacidos (29). El Registro Escocés de Morbilidad de DMPG descubrió que las tasas de mortinatos eran 4,0 y 5,1 veces mayores en la diabetes de tipo 1 y 2 en comparación con la población no diabética ( $p < 0,001$ ) (30). Los factores de riesgo fundamentales de mortinatos en mujeres con diabetes son: la hiperglucemia no controlada, la obesidad, los partos por cesárea previos, los defectos congénitos y del crecimiento fetal (31).

Se ha demostrado que un diagnóstico y seguimiento adecuado de la diabetes reduce en un 10 % la mortalidad de los RN (32,33).

En cuanto a la fisiopatología del mortinato en los embarazos con diabetes, Bradley et al., obtuvieron muestras de sangre fetal de mujeres con diabetes tipo 1 entre 20-40 semanas de gestación mediante cordocentesis, encontraron una acidosis significativa ( $p < 0,001$ ) e hiperlactacemia ( $p < 0,01$ ) en el tercer trimestre. El lactato plasmático mostró correlaciones significativas con la PO<sub>2</sub>, pero no con el peso al nacer (34).

## *Consideraciones Terapéuticas*

### *Preconcepción. Asesoramiento*

Aunque las tasas de embarazos no deseados han disminuido en los últimos años, casi la mitad de los embarazos en Estados Unidos siguen siendo no programados. La planificación adecuada antes del embarazo es uno de los pasos más importantes para reducir el riesgo de defectos congénitos en mujeres con diabetes preexistente, ya que la organogénesis ocurre temprano en el embarazo.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda un nivel de hemoglobina A1c (HbA1c) inferior al 6,5% en el momento de la concepción, además de un 6% durante el embarazo sin que se produzca hipoglucemia significativa (35).

Las discusiones sobre los riesgos de anomalías congénitas con el embarazo no planificado y la importancia de la anticoncepción eficaz deben iniciarse al inicio de la diabetes, la pubertad y continuar durante la vida fértil. Las formas de anticoncepción reversible de acción prolongada (ARAP), como los dispositivos implantables o los dispositivos intrauterinos deben recomendarse como tratamiento de primera línea para las mujeres que no deseen fertilidad en un futuro próximo, ya que son las formas más eficaces de anticoncepción.

Se debe recomendar a las pacientes informar a sus médicos antes de dejar la anticoncepción para optimizar el control glucémico previo al embarazo. Lo ideal es que las mujeres con diabetes sean remitidas a un especialista en medicina materno-fetal antes de la concepción. Estos especialistas pueden asesorar a las mujeres sobre las posibles complicaciones maternas y fetales y la necesidad de intensificar la vigilancia fetal durante el embarazo (35).

### *Nutrición y Peso Materno*

La obesidad es común en individuos con diabetes tipo 2, con una prevalencia creciente en pacientes con diabetes tipo 1 y representa un

factor de riesgo independiente para las malformaciones congénitas, en particular los defectos cardíacos (36). Se deben realizar esfuerzos para optimizar el peso además del control glucémico antes de la concepción.

Las mujeres embarazadas que son obesas tienen más enfermedades comórbidas que pueden afectar los resultados, como, hiperlipidemia, hipertensión y apnea obstructiva del sueño (AOS) (38). La AOS es especialmente importante porque a menudo está infradiagnosticada y su prevalencia en el embarazo puede llegar a ser del 5% en Europa y del 20% en Estados Unidos (39). La AOS se ha relacionado con mayores tasas de hipertensión gestacional, preeclampsia, partos prematuros, bajas puntuaciones de Apgar en los bebés y mayor necesidad de cuidados intensivos neonatales. También se correlaciona con peores perfiles glucémicos y resistencia a la insulina.

Los médicos tratantes deben detectar la AOS en las mujeres obesas o con sobrepeso que estén planeando un embarazo. Se recomienda que las mujeres con diabetes deben ser remitidas a un dietista antes o al principio del embarazo a fin de generar un plan de nutrición que tenga en cuenta el peso pregestacional y que tenga como objetivo la pérdida de al menos un 5% a un 10% del peso corporal antes de la concepción (40).

### *Complicaciones de la Diabetes durante el embarazo*

Antes del embarazo, las mujeres deben someterse a pruebas de detección de complicaciones de la diabetes, incluidas retinopatía y nefropatía. La retinopatía diabética puede empeorar durante el embarazo, con una rápida mejora del control glucémico (41).

Todas las mujeres con diabetes tipo 1 deben someterse a un examen de retina antes de la concepción —especialmente las mujeres con retinopatía diabética preexistente—, o dentro del primer trimestre. El control oftalmológico adicional durante y después del embarazo se evaluará de manera muy individual.

En el caso de mujeres con hipertensión arterial crónica y diabetes, la ADA recomienda mantener una presión arterial sistólica (PA) de 120 mm Hg y diastólica de 80 mm Hg como objetivos razonables para evitar el deterioro del crecimiento fetal (35).

Las guías canadienses han adoptado umbrales de PA más bajos para el inicio de los antihipertensivos (iniciar la medicación si la PA diastólica es >90 mm Hg) (42). La ADA, considera objetivos de PA más bajos para las mujeres embarazadas con nefropatía diabética. Al tratar a mujeres con hipertensión, los medicamentos potencialmente teratogénicos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, deben suspenderse durante el embarazo y los medicamentos alternativos considerados seguros son el labetalol, la nifedipina o la clonidina (43,44). Los estudios han sugerido que los bloqueadores de los canales de calcio como el diltiazem, disminuyen la proteinuria y, por tanto, podría considerarse para las mujeres con hipertensión y proteinuria durante el embarazo (45,46,47).

La diabetes en el embarazo aumenta el riesgo de preeclampsia, por lo que se recomienda iniciar la administración de dosis bajas de aspirina (de 60 mg a 150 mg diarios; dosis habitual 81 mg) entre las semanas 12 y 28 —idealmente antes de la 16— de gestación para reducir este riesgo (35).

La reducción de la preeclampsia es mayor en mujeres que toman al menos 100 mg de aspirina al día (48,49). Las estatinas deben suspenderse, aunque los datos sugieren que probablemente no sean teratogénicas (50) En el caso de las mujeres con diabetes de tipo 1 que estén planeando un embarazo, deben comprobarse los niveles de TSH para detectar una enfermedad tiroidea autoinmune (6,35).

### *Control de la glucosa durante el embarazo*

La intensificación del control de la glucosa puede ser un reto para las mujeres embarazadas. A las mujeres que reciben múltiples dosis de insulina (MDI) se les aconseja controlar la glucosa capilar en los estados de ayuno, preprandial y(1 o 2 horas) postprandial, y realizar al menos 7 controles de glucosa diarios.

Los objetivos recomendados son lograr niveles por debajo de 95 mg/dl para la glucosa en ayunas, 140 mg/dL para la glucosa postprandial de 1 hora y menos de 120 mg/dL para la glucosa postprandial de 2 horas (6,35).

La monitorización estrecha de la glucosa es esencial para asegurar y garantizar el cumplimiento de los objetivos glucémicos, informar sobre los ajustes de la medicación y el plan nutricional, anticiparse y detectar los cambios fisiológicos en las necesidades de insulina durante el embarazo. Se han observado mejoras en el control glucémico y en los resultados perinatales, con el uso de sistemas de monitorización continua de la glucosa (MCG) como complemento de la monitorización de la glucosa capilar en el embarazo (51). Como parte del estudio multicéntrico CONCEPTT de 2017, 215 mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 fueron aleatorizadas para recibir MCG o la monitorización estándar de la glucemia capilar (52), este estudio concluyó que el MCG es una herramienta útil para mejorar los resultados neonatales.

### *Necesidades de insulina durante el embarazo*

Las mujeres con diabetes preexistente son más sensibles a la insulina durante las primeras etapas del embarazo. Por lo tanto, es esencial una estrecha vigilancia de la glucosa para evitar la hipoglucemia, que, además de la alteración de la conciencia, convulsiones y lesiones maternas, (53) puede provocar bajo peso al nacer. Este riesgo es especialmente notable en las pacientes con DM tipo 1, que suelen ser más sensibles a la insulina que las pacientes con DM tipo 2 las cuales son más propensas a tener hipoglucemia (53).

La administración de glucagón es segura durante el embarazo y se debe enseñar a los contactos cercanos a la paciente a administrarlo en caso de hipoglucemia grave. A medida que el embarazo avanza más allá de las 16 semanas de gestación, las mujeres con diabetes preexistente se vuelven más resistentes a la insulina, y las necesidades de insulina pueden cambiar semanalmente (**Tabla1**), por lo que es fundamental una estrecha vigilancia de la glucosa.

Las necesidades de insulina también pueden aumentar de un embarazo a otro (54).

Las necesidades diarias de insulina de las madres con diabetes tipo 1 aumentan con la paridad en comparación con las mujeres durante su primer embarazo. Se ha demostrado que las necesidades

de insulina gestacional aumentan un 13% en mujeres con un embarazo anterior, 20% en caso de dos embarazos anteriores, llegando incluso al 36% en caso de tres o cuatro embarazos anteriores (54). En las mujeres multíparas es razonable prever una mayor necesidad de control de la glucosa con los embarazos sucesivos.

Todas las mujeres embarazadas con diabetes están predispuestas a la cetoacidosis diabética (CAD) porque el embarazo favorece la resistencia a la insulina, la lipólisis acelerada y el exceso de ácidos grasos libres que pueden derivar a la producción de cuerpos cetónicos (55).

Los niveles elevados de gonadotropina coriónica humana pueden provocar náuseas y vómito, por tanto, predisponer a padecer CAD al principio del embarazo. Por el contrario, la resistencia a la insulina y las demandas metabólicas aumentan significativamente en el tercer trimestre, lo que puede precipitar la CAD a través de la hiperglucemia y la inanición relativa (55). Además, una de las principales razones de la acidosis temprana en el embarazo es la menor capacidad de amortiguación de los ácidos; las mujeres embarazadas tienen alcalosis respiratoria con acidosis metabólica compensatoria y, por lo tanto, menores niveles de bicarbonato (56). Las mujeres embarazadas pueden desarrollar CAD con valores normales de glucosa, lo que puede atribuirse en parte a la hiperfiltración glomerular que da lugar a la glucosuria (57). Por lo tanto, la euglucemia no debe proporcionar una falsa tranquilidad a las embarazadas con DM.

Las mujeres con diabetes tipo 1 deben medir cetonas en orina después de episodios de vómito o incapacidad para tolerar alimentos o bebidas, cuando estén enfermas, o si la glucosa sigue siendo superior a 250 mg/dL, después de tomar las medidas adecuadas. Las mujeres con cetonuria deben buscar atención médica para tratamiento rápido para reducir el riesgo materno y neonatal (35).

### *Nutrición y peso durante el embarazo*

Incluso en las mujeres no obesas, el aumento de peso que supera los objetivos recomendados durante el embarazo puede asociarse a

peores resultados perinatales, como macrosomía, distocia de hombros e hipoglucemia neonatal (58). Por lo tanto, durante el embarazo se requiere una gran atención a la ingesta de alimentos para garantizar un control estricto de la glucemia y evitar un aumento excesivo de peso. Sin embargo, hay que tener cuidado y evitar una ingesta inadecuada de carbohidratos que puede provocar cetosis. Para minimizar el riesgo de CAD, se aconseja a las mujeres que consuman una cantidad adecuada de carbohidratos, se recomienda un mínimo diario de 175 g de carbohidratos para las mujeres embarazadas, aunque los planes de nutrición deben ser individualizados (35,55).

### *Insulinoterapia*

La insulina sigue siendo la piedra angular del tratamiento de las mujeres embarazadas con diabetes, debido a su potencia para reducir la glucosa y a su seguridad demostrada durante el embarazo, ya que no atraviesa la barrera placentaria. La administración de insulina usando bombas de insulina, también llamada infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) es un método eficaz para su uso en embarazadas. Se recomienda que las mujeres diabéticas deben iniciar el uso de ICIS antes de la concepción para que se adapten al uso de la bomba de insulina y así lograr un adecuado control glucémico antes del embarazo (35).

Un estudio multicéntrico realizado en embarazadas con DM1 concluyó que usando la inyección diaria múltiple de insulina (IDM) se obtiene mejor control glucémico, menor tasa de hipertensión gestacional, menor tasa de hipoglucemia neonatal y menor tasa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales al compararse con el uso de la bomba de infusión (ICIS) (59). Los modernos sistemas MiniMed aún no están aprobados para su uso en embarazadas con DM1 (60).

Un estudio multicéntrico realizado en embarazadas con DM1 concluyó que usando la inyección diaria múltiple de insulina (IDM) se obtiene mejor control glucémico, menor tasa de hipertensión gestacional, menor tasa de hipoglucemia neonatal y menor tasa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales al compararse

con el uso de la bomba de infusión (ICIS) (59). Los modernos sistemas MiniMed aún no están aprobados para su uso en embarazadas con DM1 (60).

<b>Tabla 1. Patrones típicos de Requerimientos de insulina durante el embarazo</b>	
<b>Semanas de Embarazo</b>	<b>Requerimiento de Insulina</b>
<b>0 - 9</b>	<b>Aumenta</b>
<b>9 - 14</b>	<b>Disminuye</b>
<b>14 - 16</b>	<b>Bajo</b>
<b>16 - 37</b>	<b>Al menos duplica</b>
<b>37- 40</b>	<b>Puede disminuir</b>
<b>Inmediatamente luego del embarazo</b>	<b>Puede disminuir al 50% del requerimiento pre embarazo</b>
<b>Adaptado de Skajaa y col.</b>	

**Tabla 1.** Patrón típico de necesidades de insulina durante el embarazo (54).

### *Momento del parto*

Un control glucémico deficiente puede conllevar un mayor riesgo de muerte durante el periodo perinatal. El momento del parto es crucial para prevenir la mortinatalidad y la muerte perinatal. La edad gestacional recomendada para el parto según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (CAOG) depende del tipo de diabetes y su grado de control. Bien controlada DMPG: 39+0 - 39+6 semanas; DMPG con complicaciones vasculares, mal control de la glucosa 36+0 -38+6 semanas (61). La sospecha de macrosomía fetal no es una indicación de inducción del parto antes de las 39+0 semanas de gestación porque no hay pruebas suficientes sobre los beneficios de la reducción del riesgo de distocia de hombros y los daños del parto prematuro (62).

### *Modo de parto*

El modo de parto en mujeres con diabetes está influido por el peso fetal estimado (PEF). El CAOG recomienda que la predicción del peso al nacer se estime mediante ultrasonografía o por medición

clínica. Se recomienda la cesárea en un PEF ecográfico (US) superior a 4500 gr. (62,63).

Las mujeres con DMPG y retinopatía proliferativa tienen un mayor riesgo de hemorragia vítrea durante el parto vaginal debido a maniobras obstétricas como la de maniobra de Valsalva por lo que se ha sugerido que en esas pacientes se realice cesárea (64).

### *Postparto*

Durante el parto, la mayoría de las gestantes con diabetes se tratan con insulina intravenosa, aunque esto depende de las políticas institucionales locales. Las mujeres se vuelven muy sensibles a la insulina después del parto (35). Las necesidades de insulina pueden disminuir hasta el 50% de las necesidades previas al embarazo, especialmente en pacientes con diabetes de tipo 1. Es prudente administrar entre el 50% y el 90% de la dosis de insulina, previa al embarazo, esta decisión puede guiarse por los valores de glucosa del posparto inmediato, las necesidades de insulina intravenosa y la ingesta de alimentos. Es útil que los médicos ambulatorios documenten las dosis de insulina habituales que estas pacientes usaban antes al embarazo, para poder programar la dosis luego del parto (35).

### *Lactancia*

Los beneficios de la lactancia incluyen la pérdida del exceso de peso de las madres, el vínculo afectivo con el bebé, y un menor riesgo futuro de obesidad y diabetes tipo 2 en la descendencia (65,66). Las mujeres que dan el pecho están predispuestas a tener hipoglucemia, por lo que puede ser necesario reducir las dosis de insulina durante este periodo y/o pueden ser aconsejadas para que consuman carbohidratos cuando lactan para evitar hipoglucemia. En general, se recomienda un aumento de 500 kcal al día con respecto a la ingesta calórica previa al embarazo para las mujeres no obesas que están amamantando (67,68).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roberto Vargas y col. *Rev Obstet Gynecol* .Summer 2010;3(3):92-100.
2. Asher Ornoy et al. Diabetes during Pregnancy: A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring. A Clinical Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 2965. <https://doi.org/10.3390/ijms22062965>.
3. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, et al. Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. Optimal glycemic control, pre eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial. *Diabetes Care* 2011;34:1683-1688 Yu, Y.; Luo, G.H.; Zhang, J.; Jiang, H.; Wei, J.; Shi, Y.P.; Zhang, X.Y.; Xu, N.
4. Increased mRNA levels of apolipoprotein M and apolipoprotein AI in the placental tissues with fetal macrosomia. *Arch. Gynecol. Obs.* 2015, 291, 299-303. [CrossRef].
5. Briana, D.D.; Malamitsi-Puchner, A. Reviews: Adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod. Sci.* 2009, 16, 921-937.
6. Rovira MG. Et al Recomendaciones para el tratamiento de las pacientes con diabetes pregestacional. *Rev ALAD.* 2018;8.
7. Reece EA. Obesity, diabetes, and links to congenital defects: a review of the evidence and recommendations for intervention. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:173-180.
8. Nielsen GL, Moller M, Sorensen HT: HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006,29:2612-2616.
9. Temple RC, Aldridge VJ, Murphy HR: Prepregnancy care and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes. *Diabetes*

Care 2006,29:1744-1749.

10. Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, Simmons D, Gurnell E, Morrish NJ, et al: Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care* 2010, 33:2514-2520.
11. Wahabi HA, Alzeidan RA, Bawazeer GA, Alansari LA, Esmaeil SA: Pre-conception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010, 10:63.
12. López-de-Andrés, A.; Perez-Farinos, N.; Hernández-Barrera, V.; Palomar-Gallego, M.A.; Carabantes-Alarcón, D.; Zamorano León, J.J.; de Miguel-Diez, J.; Jimenez-Garcia, R. A Population-Based Study of Diabetes during Pregnancy in Spain (2009-2015): Trends in Incidence, Obstetric Interventions, and Pregnancy Outcomes. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 582. [CrossRef].
13. Wei, Y.; Xu, Q.; Yang, H.; Yang, Y.; Wang, L.; Chen, H.; Anderson, C.; Liu, X.; Song, G.; Li, Q.; et al. Preconception diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes in over 6.4 million women: A population-based cohort study in China. *PLoS Med.* 2019, 16, e1002926.
14. Lampl, M.; Jeanty, P. Exposure to maternal diabetes is associated with altered fetal growth patterns: A hypothesis regarding metabolic allocation to growth under hyperglycemic-hypoxemic conditions. *Am. J. Hum. Biol.* 2004, 16, 237-263.
15. Parfitt, V.; Clark, J.; Turner, G.; Hartog, M. Maternal postprandial blood glucose levels influence infant birth weight in diabetic pregnancy. *Diabetes Res.* 1992, 19, 133-135.
16. Ladfors, L.; Shaat, N.; Wiberg, N.; Katararou, A.; Berntorp, K.; Kristensen, K. Fetal overgrowth in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE* 2017, 12, e0187917.
17. Morrens, A.; Verhaeghe, J.; Vanhole, C.; Devlieger, R.; Mathieu, C.; Benhalima, K. Risk factors for large-for-gestational age infants in pregnant women with type 1 diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016, 16, 162.
18. Parellada, C.B.; Asbjörnsdóttir, B.; Ringholm, L.; Damm, P.;

- Mathiesen, E.R. Fetal growth in relation to gestational weight gain in women with type 2 diabetes: An observational study. *Diabet. Med.* 2014, 31, 1681-1689.
19. Kawakita, T.; Bowers, K.; McWhorter, K.; Rosen, B.; Adams, M.; Miodovnik, M.; Khoury, J.C. Characterizing Gestational Weight Gain According to Institute of Medicine Guidelines in Women with Type 1 Diabetes Mellitus: Association with Maternal and Perinatal Outcome. *Am. J. Perinatol.* 2016, 33, 1266-1272.
  20. Hytinantti, T.K.; Juntunen, M.; Koistinen, H.A.; Koivisto, V.A.; Karonen, S.L.; Andersson, S. Postnatal changes in concentrations of free and bound leptin. *Arch. Dis. Childhood. Fetal Neonatal Ed.* 2001, 85, F123-F126.
  21. Lindsay, R.S.; Walker, J.D.; Havel, P.J.; Hamilton, B.A.; Calder, A.A.; Johnstone, F.D. Adiponectin is present in cord blood but is unrelated to birthweight. *Diabetes Care* 2003, 26, 2244-2249.
  22. Ng, P.C.; Lee, C.H.; Lam, C.W.; Wong, E.; Chan, I.H.; Fok, T.F. Plasma ghrelin and resistin concentrations are suppressed in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 5563-5568.
  23. Ringholm, L.; Juul, A.; Pedersen-Bjergaard, U.; Thorsteinsson, B.; Damm, P.; Mathiesen, E.R. Lower levels of placental growth hormone in early pregnancy in women with type 1 diabetes and large for gestational age infants. *Growth Horm. IGF Res.* 2015, 25, 312-315.
  24. McIntyre, H.D.; Serek, R.; Crane, D.I.; Veveris-Lowe, T.; Parry, A.; Johnson, S.; Leung, K.C.; Ho, K.K.; Bougoussa, M.; Hennen, G.; et al. Placental growth hormone (GH), GH-binding protein, and insulin-like growth factor axis in normal, growth retarded, and diabetic pregnancies: Correlations with fetal growth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 1143-1150.
  25. Biedenbach, G.; Grainger, P.; Zazgornik, J.; Stöger, H. Perinatal complications and three-year follow up of infants of diabetic mothers with diabetic nephropathy stage IV. *Ren. Fail.* 2000, 22, 573-580.
  26. Rizzo, T.A.; Dooley, S.L.; Metzger, B.E.; Cho, N.H.; Ogata, E.S.;

- Silverman, B.L. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am. J. Obs. Gynecol.* 1995, 173, 1753-1758. [CrossRef].
27. 161. Vohr, B.R.; McGarvey, S.T.; Tucker, R. Effects of maternal gestational diabetes on offspring adiposity at 4-7 years of age. *Diabetes Care* 1999, 22, 1284-1291.
  28. Walsh, J.M.; McAuliffe, F.M. Prediction and prevention of the macrosomic fetus. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012, 162, 125-130.
  29. Smith, G.C. Predicting antepartum stillbirth. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2006, 18, 625-630. [Syed, M.; Javed, H.; Yakoob, M.Y.; Bhutta, Z.A. Effect of screening and management of diabetes during pregnancy on stillbirths. *BMC Public Health* 2011, 11 (Suppl. 3).
  30. Mackin, S.T.; Nelson, S.M.; Kerssens, J.J.; Wood, R.; Wild, S.; Colhoun, H.M.; Leese, G.P.; Philip, S.; Lindsay, R.S. Diabetes and pregnancy: National trends over a 15 year period. *Diabetologia* 2018, 61, 1081-1088.2. [CrossRef][PubMed].
  31. Dudley, D.J. Diabetic-associated stillbirth: Incidence, pathophysiology, and prevention. *Clin. Perinatol.* 2007, 34, 611-626.
  32. Syed, M.; Javed, H.; Yakoob, M.Y.; Bhutta, Z.A. Effect of screening and management of diabetes during pregnancy on stillbirths. *BMC Public Health* 2011, 11 (Suppl. 3), S2. [CrossRef] [PubMed].
  33. 172. Reddy, U.M.; Laughon, S.K.; Sun, L.; Troendle, J.; Willinger, M.; Zhang, J. Prepregnancy risk factors for antepartum stillbirth in the United States. *Obstet. Gynecol.* 2010, 116, 1119-1126.
  34. Bradley, R.J.; Brudenell, J.M.; Nicolaidis, K.H. Fetal acidosis and hyperlacticaemia diagnosed by cordocentesis in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1991, 8, 464-468.
  35. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42 (suppl 1):S165-S172. doi:10.2337/dc19-S014.
  36. Zhu Y, Chen Y, Feng Y, Yu D, Mo X. Association between maternal body mass index and congenital heart defects in in-

- fants: a meta-analysis. *CongenitHeart Dis.* 2018;13(2):271-281. doi:10.1111/chd.12567.
37. Persson M, Razaz N, Edstedt Bonamy AK, Villamor E, Cnattin-gius S. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(1):44-53. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.050.
  38. Bourjeily G, Danilack VA, Bublitz MH, et al. Obstructive sleep apnea in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes: a national cohort. *Sleep Med.* 2017;38:50-57. doi:10.1016/j.sleep.2017.06.035.
  39. Liu L, Su G, Wang S, Zhu B. The prevalence of obstructive sleep apnea and its association with pregnancy-related health outcomes: a systematic review and meta-analysis [published September 25, 2018]. *Sleep Breath.* doi:10.1007/s11325-018-1714-7.
  40. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al; Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1481-1486. doi:10.2337/dc10-2415.
  41. Feldman-Billard S, Larger É, Massin P; Standards for screening and surveillance of ocular complications in people with diabetes SFD study group. Early worsening of diabetic retinopathy after rapid improvement of blood glucose control in patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 2018;44(1):4-14. doi:10.1016/j.diabet.2017.10.014.
  42. Butalia S, Audibert F, Côté AM, et al; Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the management of hypertension in pregnancy. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):526-531. doi:10.1016/j.cjca.2018.02.021.
  43. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD001449.
  44. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 203: chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e26-e50. doi:10.1097/AOG.0000000000003020.

45. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differentialeffects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int.* 2004;65(6):1991-2002. doi:10.1111/j.1523- 1755.2004.00620.x.
46. Khandelwal M, Kumanova M, Gaughan JP, Reece EA. Role of diltiazem in pregnant women with chronic renal disease. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12(6):408-412. doi:10.1080/jmf.12.6.408.412.
47. Pels A, Mol BWJ, Singer J, et al; CHIPS Study Group. Influence of gestational age at initiation of antihypertensive therapy: secondary analysis of CHIPS trial data (control of hypertension in pregnancy study). *Hypertension.* 2018;71(6):1170-1177. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10689.
48. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. Therole of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis.
49. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):287-293.e1. doi:10.1016/j.ajog.2017.
50. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: a systematic review. *J Clin Lipidol.* 2016;10(5):1081-1090. doi:10.1016/j.jacl.2016.07.002.
51. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ.* 2008;337:a1680. doi:10.1136/bmj.a1680.
52. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390 (10110):2347-2359. doi:10.1016/S0140-6736(17)32400.
53. Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Johansen M, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycemia in pregnant women with type 1 diabetes: predictors and role of metabolic control. *Diabetes*

- Care. 2008;31(1):9- 14.doi:10.2337/dc07-1066.
54. Skajaa GO, Fuglsang J, Kampmann U, Ovesen PG. Parity increases insulin requirements in Clinical Review & Education Review Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review 1818 JAMA May 14, 2019 Volume 321, Number 18.
  55. Sibai BM, Viteri OA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):167-178.doi:10.1097/AOG.0000000000000060.
  56. Kamalakannan D, Baskar V, Barton DM, Abdu TA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgrad Med J.* 2003;79(934):454-457. doi:10.1136/pmj.79.934.454
  - Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(3):209-214. doi:10.1053/j.ackd.2013.01.012.
  57. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(3):209-214. doi:10.1053/j.ackd.2013.01.012.
  58. Kominiarek MA, Saade G, Mele L, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Association between gestational weight gain and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2018;132(4):875- 81.doi:10.1097/AOG.0000000000002854.
  59. Feig DS, Corcoy R, Donovan LE, et al; CONCEPTT Collaborative Group. Pumps or multiple daily injections in pregnancy involving type 1 diabetes: a prespecified analysis of the CONCEPTT randomized trial. *Diabetes Care.* 2018;41(12):2471-2479. doi:10.2337/dc18-1437.
  60. Messer LH, Forlenza GP, Sherr JL, et al. Optimizing hybrid closed-loop therapy in adolescents and emerging adults using the MiniMed 670G System. *Diabetes Care.* 2018;41(4):789-796. doi:10.2337/dc17-1682.
  61. ACOG Committee Opinion No. 764 Summary: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. *Obstet. Gynecol.* 2019, 133, 400-403.
  62. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2008,358, 1991-2002.

63. Dude, A.M.; Grobman, W.A.; Yee, L.M. Association between Sonographic Estimated Fetal Weight and the Risk of Cesarean Delivery among Nulliparous Women with Diabetes in Pregnancy. *Am. J. Perinatol.* 2018, 35, 1297-1302.
64. Abdelaal, A.M.; Alqahtani, A.S. Mode of Delivery in the Setting of Repeated Vitreous Hemorrhages in Proliferative Diabetic Retinopathy: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus* 2020, 12, e11239.
65. Kaul P, Bowker SL, Savu A, Yeung RO, Donovan LE, Ryan EA. Association between maternal diabetes, being large for gestational age and breast-feeding on being overweight or obese in childhood. *Diabetologia.* 2019;62(2):249-258. doi:10.1007/s00125-018-4758-0.
66. Martens PJ, Shafer LA, Dean HJ, et al. Breastfeeding initiation associated with reduced incidence of diabetes in mothers and offspring. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):1095-1104. doi:10.1097/AOG.0000000000001689.
67. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No.201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;132(6): e228-e248. doi:10.1097/AOG.0000000000002960.
68. Kiley JW, Hammond C, Niznik C, Rademaker A, Liu D, Shulman LP. Postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes using levonorgestrel intrauterine contraception. *Contraception.* 2015;91(1):67-70. doi:10.1016/j.contraception.2014.08.004.

## CAPÍTULO 12

### ENFERMEDAD CELIACA Y EMBARAZO

*Dr. Juan José Chaves Cabezas*

*Dra. María Viviana Chaves-Cabezas*

*Dra. Adriana Rojas-Villarraga*

*Dr. Rafael Santiago Parra-Medina*

#### *Introducción*

La enfermedad celiaca (EC) es un desorden autoinmune sistémico que genera enteropatía, la cual ocurre luego de la ingestión de prolaminas (gliadinas y gluteninas) presentes en el trigo, la cebada y el centeno (genéricamente llamadas gluten) en individuos con susceptibilidad genética (individuos con haplotipos HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8) (1,2).

La EC generalmente compromete el intestino delgado. Posterior al consumo del gluten se genera una respuesta inmune en el epitelio, incluyendo un aumento en el conteo de linfocitos intraepiteliales, lo cual genera cambios estructurales en la mucosa intestinal tales como atrofia de las vellosidades (aplanamiento de las vellosidades) e hiperplasia de la cripta (elongación de la cripta)(3). Dado su etiopatogenia, su sintomatología es principalmente gastrointestinal (diarrea, esteatorrea, distensión abdominal, náusea, vómito) con presencia de signos y síntomas asociados a la malabsorción de nutrientes (fatiga, anemia, retraso en el desarrollo)(4). Sin embargo, las manifestaciones clínicas son amplias y heterogéneas, lo cual genera que muchos casos queden sin diagnosticar, dando un riesgo de complicaciones a largo plazo (5).

Durante las últimas décadas han observado asociación entre la EC y un amplio número de desórdenes reproductivos femeninos (6). La EC a menudo afecta a mujeres en etapa reproductiva, donde la presencia de malabsorción intestinal puede interferir con la embriogénesis, la nutrición y el crecimiento fetal pudiendo generar infertilidad y complicaciones obstétricas, tales como restricción del crecimiento intrauterino, abortos recurrentes, recién nacidos con bajo peso al nacer, partos pretérminos y menor duración de la lactancia materna (6,7).

### *Aspectos Epidemiológicos*

#### *Incidencia y Prevalencia*

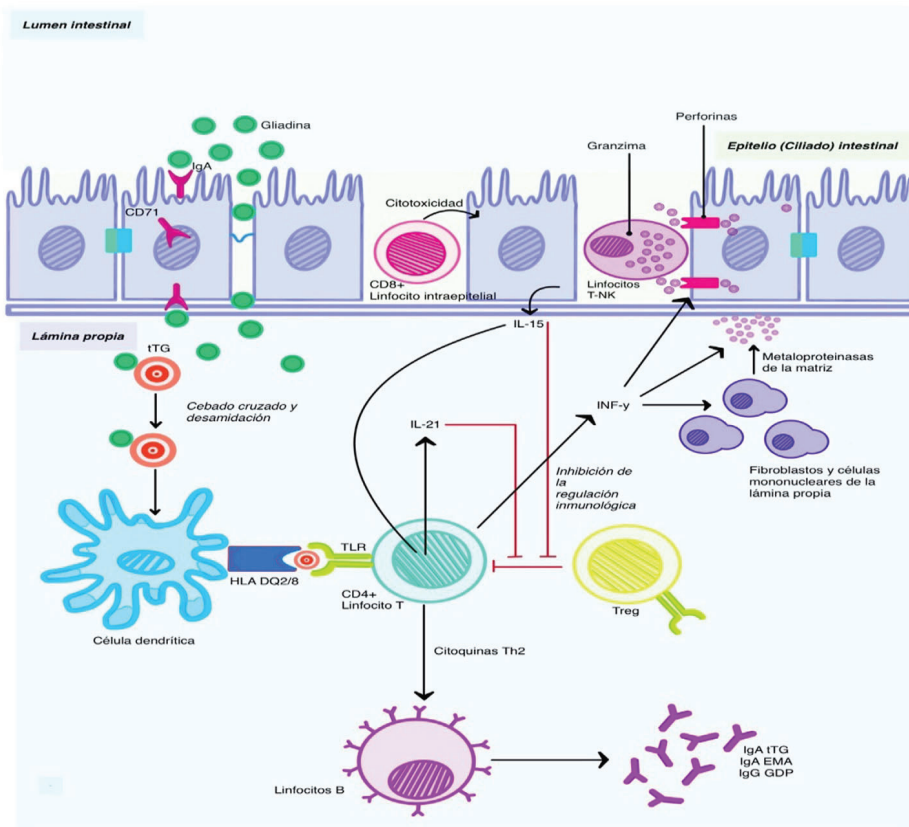
Durante el siglo XX, la EC fue considerada como una enfermedad poco común que principalmente afectaba a población infantil y que se limitaba a Europa. Sin embargo, gracias al desarrollo de exámenes serológicos específicos se ha demostrado que es una enfermedad con prevalencia global (3,8). En una reciente revisión sistemática se estimó una seroprevalencia alrededor del mundo del 1.4% (9). Con respecto a datos epidemiológicos de EC en América Latina, el estudio de Parra-Medina y cols. (10) estimó que la prevalencia se encuentra entre 0.46-0.64%. Un dato epidemiológico para tener en cuenta es que se ha evidenciado que con el paso del tiempo ha existido un aumento en la incidencia y prevalencia de EC. Un meta-análisis y revisión sistemática reportó que en 24 de 33 estudios se demostró un aumento de la incidencia de EC en las poblaciones estudiadas (11), mencionando que el estudio de Rubio-Tapia y cols. (12) que tuvo un seguimiento de alrededor de 50 años indicó un aumento de 4 a 4.5 veces con el tiempo. Una de las hipótesis del aumento de prevalencia se basa en la “occidentalización” de la dieta en las poblaciones, lo cual implica una mayor producción y consumo de trigo (13).

La EC se puede presentar a cualquier edad, donde el diagnóstico en edad avanzada no indica siempre un descubrimiento de la presencia de EC de larga data, ya que la enfermedad se puede desarrollar por la pérdida reciente de tolerancia al gluten (14). La distribución por edades muestra una presentación bimodal, con el primer pico

entre los nueve meses y dos años, y un segundo pico durante la cuarta década de vida (15). El diagnóstico es más común en mujeres, con una proporción de mujeres a hombres entre 2.1-2.8:1(11,15). Sin embargo, esta proporción puede deberse a que la proporción de hombres sin diagnóstico es mayor (16).

## Etiopatogenia

### Conceptos Generales



**Figura 1.** Patogénesis de la enfermedad celíaca. Adaptado de Parra-Medina y cols.(2). EMA: Anticuerpos antiendomisio; GDP: Anticuerpos anti-péptidos deaminados de gliadina; IgA: Inmunoglobulina A; IgG: Inmunoglobulina G; IL: Interleucina; INF-Gamma: Interferón gamma; TLR: receptor tipo Toll; T-NK: Célula T asesina natural (del inglés Natural Killer); Treg: Células T Reguladoras; tTG: Transglutaminasa tisular

La EC es determinada por factores genéticos y ambientales. La enteropatía se da por el consumo de alimentos con gluten, los cuales tienen péptidos de prolaminas (gliadinas y gluteninas), los cuales se desamidán por la enzima transglutaminasa tisular (tTG), y se presentan mediante células presentadoras de antígenos (células dendríticas) a través de proteínas HLA (2,16). La interacción inmunológica entre la célula presentadora de antígeno y el linfocito (clase CD4+) genera variedad de señales inmunológicas, donde la célula T clase CD4+ puede diferenciarse en células de respuesta Th2, que son capaces de desencadenar la activación y la expansión clonal de las células B que conducen a la producción de autoanticuerpos anti-gliadina y anti-tTG (17). Además, la célula T clase CD4+ participa en la activación de los linfocitos intraepiteliales (clase CD8+) que generan citotoxicidad, mediante cebado cruzado o por la producción de interleucina (IL)-21, la cual potencia la acción de la IL-15 que es producida por enterocitos, células dendríticas y macrófagos de la lámina propia del epitelio intestinal (18). La IL-21 e IL-15 también tienen la capacidad de inhibir a los linfocitos T reguladores (Treg), lo cual aumenta la respuesta inmune (2). Finalmente, también se puede desarrollar una respuesta Th1, con el desarrollo de citoquinas, siendo la más importante el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), que promueve efectos inflamatorios, incluida la producción de fibroblastos y de células mononucleares de la lámina propia, las cuales son las encargadas de la secreción de metaloproteinasas de la matriz, que son responsables de la remodelación de los tejidos, lo que resulta en atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas (19) (**Figura 1**).

### *Enfermedad celíaca y embarazo*

No se tiene completamente comprendido el papel de la EC durante el embarazo. Sin embargo, se han propuesto dos hipótesis: el déficit nutricional y mecanismos autoinmunes (5).

La enteropatía asociada a la EC se asocia a una remodelación del epitelio intestinal que altera la absorción de nutrientes. Entre los déficits más importantes que puede generar son los de hierro, los

cuales pueden generar una anemia de volúmenes bajos; además de déficits de zinc, selenio y ácido fólico (20-22). Se ha evidenciado que la deficiencia de zinc y selenio altera la producción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH), lo cual puede generar amenorrea secundaria, abortos espontáneos y preeclampsia (23). Por último, el déficit de ácido fólico es el más común durante el embarazo, asociándose a riesgo de desarrollo de anemia de volúmenes altos y defectos en el desarrollo del tubo neural (24).

Dada su naturaleza autoinmune, se ha pensado que las implicaciones en el embarazo pueden estar relacionadas a la actividad inmunitaria de la gestante (5). Existen modelos patogénicos que tratan de explicar que la producción de autoanticuerpos, específicamente los en contra de la enzima tTG pueden inducir apoptosis de células trofoblasto (25), además impedir una adecuada angiogénesis y decidualización del tejido endometrial (26), con repercusiones en el proceso de implantación.

## *Diagnóstico*

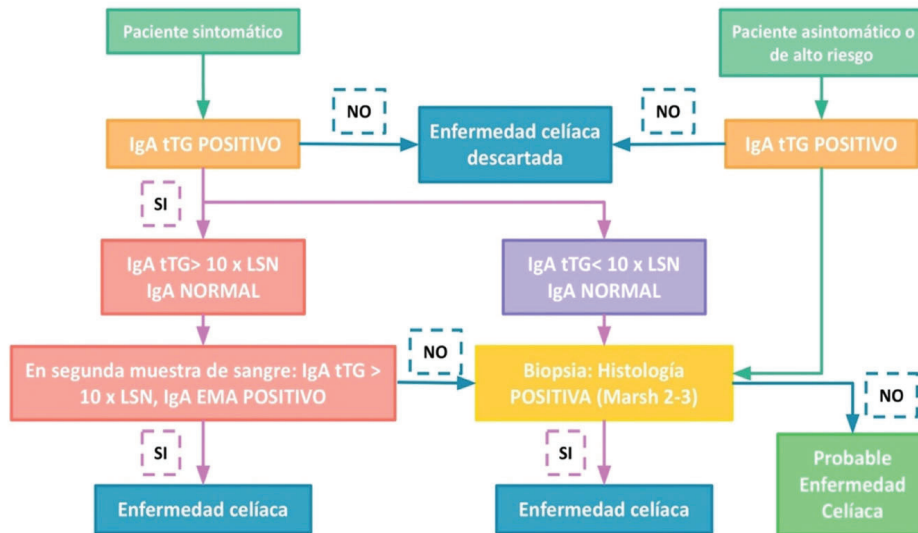
### *Abordaje General*

La forma tradicional de diagnóstico de un paciente con EC consiste en la combinación de exámenes serológicos específicos y la confirmación mediante una biopsia de la mucosa del intestino delgado (27). Sin embargo, en los últimos años la Asociación Americana de Gastroenterología ha sugerido un abordaje en el cual se pueda omitir la realización de la biopsia en ciertos casos (28) (**Figura 2**).

### *Marcadores serológicos*

Los anticuerpos se pueden utilizar como prueba inicial en pacientes con sospecha clínica o para confirmar el diagnóstico en casos en que la enteropatía se ha detectado (29,30). En la actualidad, los marcadores serológicos utilizados son los anticuerpos Inmunoglobulina (Ig)-A e IgG anti-tTG, IgA e IgG antiendomiso (EMA), y

los anticuerpos IgA e IgG anti-péptidos deaminados de gliadina (DGP) (31).



**Figura 2.** Abordaje diagnóstico en enfermedad celíaca. Adaptado de Husby, y cols. (28). EMA: Anticuerpos antiendomisio; IgA: Inmunoglobulina A; LSN: Límite superior normal; tTG: Transglutaminasa tisular

En el tamizaje inicial generalmente se realiza con IgA tTG en personas quienes no tengan deficiencia selectiva de IgA (**Figura 2**) (14). En un estudio internacional, donde se estudió IgA tTG, se evidenció que el laboratorio tiene una sensibilidad en un rango entre 63-93% y una especificidad entre 96-100%; donde un título que sea mayor 5 veces que el límite superior de la normalidad, tiene una tasa baja de falsos positivos (32). La medición de IgA EMA tiene una especificidad de casi 100% para EC activa, sin embargo, debe usarse únicamente como prueba confirmatoria (33). Finalmente, IgG GDP es otro anticuerpo utilizado, pero debido a que no es superior a los anteriores, solo se lo utiliza en los casos de pacientes con deficiencia selectiva de IgA (34).

### *Biopsia de duodeno*

Históricamente, el diagnóstico de la EC se basa en la muestra de atrofia vellosa de la mucosa del intestino delgado, linfocito-

sis intraepitelial e hiperplasia de la cripta en biopsias obtenidas mediante una gastroscopia, donde estas características se agrupan según las Clasificaciones de Marsh, Marsh-Oberhuber and Corazza-Villanacci (35,36). Sin embargo, estas características histológicas no son patognomónicas de la EC, además de las limitantes que la atrofia de las vellosidades se observa luego de años de enfermedad, y que la lesión de la EC en el duodeno es parchada, por lo que se corre el riesgo de tomar la muestra de un área sin alteración (37,38).

### *Presentación clínica*

La diarrea es el síntoma más común al momento de la presentación. Sin embargo, la mayoría de los pacientes son diagnosticados basados en otros signos y síntomas, tales como osteoporosis, anemia, distensión abdominal, o hábitos intestinales irregulares. Otras formas de presentación inusuales son infertilidad, migrañas, estomatitis aftosa, síntomas neuropsiquiátricos, y niveles anormales de enzimas hepáticas (14,39). La dermatitis herpetiforme es la presentación extraintestinal más común, estando presente en hasta 10% de pacientes adultos con EC, la cual se caracteriza por el desarrollo de ampollas pruriginosas en los codos, rodillas, zona glútea y cuero cabelludo (40).

Un gran porcentaje de pacientes con EC son asintomáticos. Sin embargo, es controversial saber en qué casos se deba hacer un tamizaje (14). El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos concluye que la evidencia actual es insuficiente para medir el balance de beneficio y daño de la realización de un tamizaje en pacientes asintomáticos (41). Por otro lado, la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición recomienda que pacientes de grupo de alto riesgo (incluyendo parientes de primer grado y pacientes con Síndrome de Down, Diabetes Mellitus tipo 1, tiroiditis autoinmune, Síndrome de Turner, Síndrome de Williams y Deficiencia de IgA) tengan tamización serológica (42).

## *Enfermedad celíaca y la salud reproductiva femenina*

### *Enfermedad celíaca e infertilidad*

El primer reporte que sugirió la relación entre la EC e infertilidad fue reportado por Morris y cols. (43) en 1970. Desde aquel reporte con 3 mujeres con EC e infertilidad, se han presentado variedad de estudios con hallazgos contradictorios (44,45). En un estudio realizado en Finlandia, donde se incluyó 150 mujeres con infertilidad, se encontró una prevalencia del 2.7% de EC (46). De igual manera en una población israelí de mujeres con infertilidad no explicada, se evidenció que 2.65% de la población presentaban marcadores serológicos positivos y hallazgos endoscópicos compatibles con EC (47). Por el contrario, en un estudio realizado en el Reino Unido en 74 pacientes con EC, la salud materna no fue seriamente comprometida en las pacientes con restricción dietética de gluten (48).

En el estudio realizado por Sher y cols. (49), se tuvieron en cuenta 68 pacientes con EC y 68 controles para realizar un cuestionario sobre fertilidad, problemas ginecológicos y obstétricos. Se evidenció que la edad de la menarquia fue más tardía en los controles (13.6 años versus 12.7 años). Además, fue reportado que el número de hijos nacidos de mujeres con EC fue significativamente menor 1.9 (DE +/- 0.9) comparado con los controles (2.5 (DE +/- 1.2)). Sin embargo, los autores mencionan que probablemente la diferencia de fertilidad se deba a la infertilidad relativa previa al diagnóstico de EC, la cual se puede corregir con una dieta libre de gluten. Posteriormente, Kotze (50) analizó a 76 pacientes con EC según su estado nutricional y a 18 niños/adolescentes según la adherencia a la dieta sin gluten; usando de control a 84 adultos y 22 adolescentes con síndrome de intestino irritable. Los hallazgos fueron que las pacientes con EC, sin importar el estado nutricional, eran más jóvenes, presentaban una menarquia tardía, tenían mayor porcentaje de abortos espontáneos, anemia e hipoalbuminemia. Finalmente, en el grupo de adolescentes que no fueron adherentes a la dieta libre de gluten se reportó mayor prevalencia de menarquia tardía y amenorrea secundaria.

Recientemente, el grupo de Castaño y cols. (1) realizó un meta-análisis donde incluye 23 artículos. En sus resultados concluyen que basados en seroprevalencia, las mujeres con EC tienen 3 veces más riesgo de tener infertilidad comparado con mujeres con problemas reproductivos conocidos y en casos de infertilidad con causa desconocida. Entre sus limitaciones se encuentran la heterogeneidad del estudio y la falta de grupo control.

### *Enfermedad celíaca durante el embarazo*

Los efectos de la EC con respecto a abortos recurrentes, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), bajo peso al nacer y desenlaces perinatales se han estudiado por reportes de caso y estudios de cohortes, y estudios de casos y controles (7). La EC, en especial sin manejo, posiblemente aumenta el riesgo de abortos recurrentes, partos prematuros, y alteración en el crecimiento fetal con posterior bajo peso al nacer (51).

La RCIU es una de las principales complicaciones durante el embarazo, la cual es responsable de un aumento de 5 a 20 veces en índices de mortalidad perinatal; además de tener consecuencias a largo plazo, como retraso en el desarrollo neurológico, y mayor riesgo de presentar hipertensión, enfermedades cardíacas y diabetes mellitus en la vida adulta(52,53). La asociación entre EC materna y la presencia de RCIU varía entre estudios, con ORs entre 1.6 y 6.0 (54,55). En el estudio de Kashan y cols.(56) se evidenció que, en mujeres con EC no tratada, se presentaba una reducción del peso al nacer en aproximadamente 100 gramos; además de presentar mayor asociación la EC con recién nacidos pequeños para la edad gestacional (OR = 1.27 (IC95% 1.02-1.58)), recién nacidos muy pequeños para la edad gestacional (OR = 1.54 (IC95% 1.17-2.03)), y partos pretérminos (OR = 1.33 (IC95% 1.02-1.72)). Sin embargo, estos hallazgos no fueron evidenciados en mujeres con EC en manejo con restricción dietética.

En un meta-análisis realizado por Tersigni y cols.(5) se realizó un análisis de los estudios de casos y controles, y estudios de cohortes. En los estudios de casos y controles se analizó infertilidad con causa desconocida, la tasa de abortos espontáneos, restricción del creci-

miento intrauterino, la tasa de recién nacidos pequeños para la edad gestacional y partos pretérminos. En términos generales se tuvo que las pacientes con estos desenlaces tenían un mayor riesgo de tener EC (OR de 4.97% (IC95% 2.88-8.67%)) comparado con los controles. De todos los desenlaces estudiados, únicamente la tasa de recién nacidos pequeños para la edad gestacional y la tasa de partos pretérminos no mostraron diferencia significativa para mayor riesgo de EC. El análisis de los estudios de cohortes mostró que el riesgo de aborto (RR 1.39), restricción del crecimiento intrauterino (RR 1.54), bajo peso al nacer (RR 1.75), y partos pretérminos (RR 1.37) es mayor en los casos de EC. Sin embargo, no se reportó aumento del riesgo de abortos recurrentes, o preeclampsia. Por tal motivo, algunos grupos recomiendan la realización de tamizaje serológico en casos de infertilidad sin causa específica, abortos recurrentes y retraso del crecimiento intrauterino (5).

Adicionalmente, Decker y cols.(57) realizaron un estudio de casos y controles que incluyeron 157 niños con EC, el cual reportó que los niños con EC tenían una probabilidad significativamente mayor de haber nacido por cesárea en comparación con los controles (OR = 1.8 (IC95% 1.13-2.88)).

### *Enfermedad celíaca y lactancia materna*

Por último, también se ha evidenciado que la falta de manejo de la EC puede generar un periodo más corto de lactancia materna, evidenciándose en el estudio de Ciacci y cols. (58), el cual documentó que la duración de lactancia en mujeres con EC sin manejo fue 2.5 veces más corto que en mujeres sanas. Sin embargo, no se encontró en casos donde la madre tenía manejo con restricción de consumo de gluten.

### *Consideraciones Terapéuticas*

El pilar del tratamiento de la EC sigue siendo la adherencia estricta de por vida sin productos alimentarios que contengan gluten (59). Es clave que mujeres fértiles con diagnóstico de EC mantengan una dieta estricta para optimizar las posibilidades de un embarazo sin complicaciones. Además, se recomienda que incluso antes de la con-

cepción se inicie una suplementación de ácido fólico, calcio, hierro, ergocalciferol y vitamina B12 (6). Sin embargo, hay investigaciones controversiales sobre la suplementación del hierro, dado que, en un estudio de cohorte prospectivo de Noruega, denominado “Madre, Padre e Hijo” (MoBa), se encontró un mayor riesgo de enfermedad celíaca en niños cuyas madres usaron suplementos de hierro durante el embarazo. Después de ajustar por la edad, el sexo y la edad de introducción del gluten de los niños, y la presencia de enfermedad celíaca en las madres, la suplementación con hierro durante el embarazo permaneció significativamente asociada con la enfermedad celíaca en los niños (60). De otro lado en la misma cohorte (MoBa, n = 85.898), una mayor ingesta de fibra materna se asoció con un menor riesgo de enfermedad celíaca en el hijo y la ingesta de gluten durante el embarazo se asoció con un mayor riesgo de enfermedad celíaca infantil (61). Sin embargo, se necesitan más estudios para dar conclusiones con mayor evidencia científica.

En casos severos de EC asociada a dermatitis herpetiforme, además de seguir rigurosamente una dieta sin gluten, se puede requerir el uso de dapsona (diamino-difenil sulfona). Sin embargo, su uso en el embarazo no es recomendado, al ser clasificado por la FDA (Food and Drug Administration, por su acrónimo en inglés) como Categoría C; e igualmente por asociarse con reportes de discrasias sanguíneas, anemia hemolítica y neuropatía periférica (62).

### *Conclusiones*

A pesar de que la prevalencia de la EC en la población general se ha acrecentado, la enfermedad continúa siendo poco reconocida. Los estudios con respecto a la relación de EC y embarazo de igual manera han venido aumentando en los últimos años; sin embargo, muchos médicos de diversas especialidades no están al tanto de esta importante relación. Es importante que, en las próximas décadas, se hagan más estudios que den un camino más claro sobre cómo tamizar, diagnosticar y manejar a mujeres gestantes en riesgo o con la EC ya instaurada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castaño M, Gómez-Gordo R, Cuevas D, Núñez C. Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence of Coeliac Disease in Women with Infertility. *Nutrients*. 2019 Aug 20;11(8):1950.
2. Parra-Medina R, Chernavsky AC. Celiac disease. In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A et al., editors. *Autoimmunity: From Bench to Bedside*. Bogota: El Rosario University Press; 2013. p. 583-95.
3. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019 Dec 10;5(1):3.
4. Volta U, Caio G, Stanghellini V, de Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterology*. 2014 Dec 18;14(1):194.
5. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, de Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Human Reproduction Update*. 2014 Jul 1;20(4):582-93.
6. De Carolis S, Botta A, Fatigante G, Garofalo S, Ferrazzani S, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and inflammatory bowel disease in pregnancy. *Lupus*. 2004 Sep 2;13(9):653-8.
7. Eliakim R, Sherer DM. Celiac Disease: Fertility and Pregnancy. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2001;51(1):3-7.
8. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac Disease among Children in Finland. *New England Journal of Medicine*. 2003 Jun 19;348(25):2517-24.
9. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and

- Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018 Jun;16(6):823-836.e2.
10. Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, Agmon-Levin N, Arango M-T, Shoenfeld Y, et al. Prevalence of Celiac Disease in Latin America: A Systematic Review and Meta-Regression. *PLOS ONE*. 2015 May 5;10(5):e0124040.
  11. King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2020 Apr;115(4):507-25.
  12. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, et al. Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):88-93.
  13. Lionetti E, Catassi C. New Clues in Celiac Disease Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Treatment. *International Reviews of Immunology*. 2011 Jul 29;30(4):219-31.
  14. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(1):63-75.
  15. Gujral N. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(42):6036.
  16. Lebwohl B, Tennyson CA, Holub JL, Lieberman DA, Neugut AI, Green PHR. Sex and racial disparities in duodenal biopsy to evaluate for celiac disease. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012 Oct;76(4):779-85.
  17. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *The Lancet*. 2009 Apr;373(9673):1480-93.
  18. Meresse B, Malamut G, Cerf-Bensusan N. Celiac Disease: An Immunological Jigsaw. *Immunity*. 2012 Jun;36(6):907-19.
  19. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Gastroenterology*. 2009 Dec;137(6):1912-33.
  20. Jameson S. Zinc Deficiency in Malabsorption States: A Cause of Infertility? *Acta Medica Scandinavica*. 2009 Apr 24;200(S593):38-49.
  21. Yüce A, Demir H, Temizel I, Koçak N. Serum carnitine and selenium levels in children with celiac disease. *Indian J Gastroenterol*. 2004;23(3):87-8.

22. Högberg L, Danielsson L, Jarleman S, Sundqvist T, Stenhammar L. Serum zinc in small children with coeliac disease. *Acta Paediatrica*. 2008 Nov 7;98(2):343-5.
23. Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia*. 1994 Jul;50(7):626-40.
24. Gao Y, Sheng C, Xie R, Sun W, Asztalos E, Moddemann D, et al. New Perspective on Impact of Folic Acid Supplementation during Pregnancy on Neurodevelopment/Autism in the Offspring Children - A Systematic Review. *PLOS ONE*. 2016 Nov22;11(11):e0165626.
25. Di Simone N, Silano M, Castellani R, di Nicuolo F, D'Alessio MC, Franceschi F, et al. Anti-Tissue Transglutaminase Antibodies From Celiac Patients Are Responsible for Trophoblast Damage via Apoptosis In Vitro. *American Journal of Gastroenterology*. 2010 Oct;105(10):2254-61.
26. Di Simone N, de Spirito M, di Nicuolo F, Tersigni C, Castellani R, Silano M, et al. Potential New Mechanisms of Placental Damage in Celiac Disease: Anti-Transglutaminase Antibodies Impair Human Endometrial Angiogenesis. *Biology of Reproduction*. 2013 Oct 1;89(4).
27. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2013 May;108(5):656-76.
28. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*. 2019 Mar;156(4):885-9.
29. Holmes G, Ciacci C. The serological diagnosis of coeliac disease - a step forward. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2018;11(3):209-15.
30. Fasano A, Catassi C. Celiac Disease. *New England Journal of Medicine*. 2012 Dec 20;367(25):2419-26.
31. Ben Houmich T, Admou B. Celiac disease: Understandings in diagnostic, nutritional, and medicinal aspects. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2021 Jan 21;35:205873842110087.

32. Li M, Yu L, Tiberti C, Bonamico M, Taki I, Miao D, et al. A Report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2009 Jan 18;104(1):154-63.
33. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2012 Jan;54(1):136-60.
34. Tonutti E, Visentini D, Picierno A, Bizzaro N, Villalta D, Tozzoli R, et al. Diagnostic efficacy of the ELISA test for the detection of deamidated anti-gliadin peptide antibodies in the diagnosis and monitoring of celiac disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2009;23(3):165-71.
35. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43-52.
36. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: The histology report. *Digestive and Liver Disease*. 2011 Mar;43:S385-95.
37. Aziz I, Peerally MF, Barnes J-H, Kandasamy V, Whiteley JC, Partridge D, et al. The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy; a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000-2015). *Gut*. 2017 Sep;66(9):1563-72.
38. Taavela J, Popp A, Korponay-Szabo IR, Ene A, Vornanen M, Saavalainen P, et al. A Prospective Study on the Usefulness of Duodenal Bulb Biopsies in Celiac Disease Diagnosis in Children: Urging Caution. *American Journal of Gastroenterology*. 2016 Jan;111(1):124-33.
39. Kivelä L, Kaukinen K, Lähdeaho M-L, Huhtala H, Ashorn M, Ruuska T, et al. Presentation of Celiac Disease in Finnish Children Is No Longer Changing: A 50-Year Perspective. *The Journal of Pediatrics*. 2015 Nov;167(5):1109-1115.e1.
40. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Reunala T. Derma-

- titis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Annals of Medicine*. 2017 Jan 2;49(1):23-31.
41. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for Celiac Disease. *JAMA*. 2017 Mar 28;317(12):1252.
  42. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005 Jan;40(1):1-19.
  43. Morris John S, Adjuikiewicz AB, Read AE. Coeliac Infertility: An Indication for Dietary Gluten Restriction? *The Lancet*. 1970 Jan;295(7640):213-4.
  44. Kumar A, Meena M, Begum N, Kumar N, Gupta RK, Aggarwal S, et al. Latent celiac disease in reproductive performance of women. *Fertility and Sterility*. 2011 Mar;95(3):922-7.
  45. Choi JM, Lebwohl B, Wang J, Lee SK, Murray JA, Sauer M v, et al. Increased prevalence of celiac disease in patients with unexplained infertility in the United States. *The Journal of reproductive medicine*. 2011;56(5-6):199-203.
  46. Collin P, Vilska S, Heinonen P, Hällström O, Pikkarainen P. Infertility and coeliac disease. *Gut*. 1996;39(3):382-4.
  47. Shamaly H, Mahameed A, Sharony A, Shamir R. Infertility and celiac disease: do we need more than one serological marker? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2004 Dec;83(12):1184-8.
  48. Ferguson R, Holmes GKT, Cooke WT. Coeliac Disease, Fertility, and Pregnancy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1982 Jan 19;17(1):65-8.
  49. Sher KS, Mayberry JF. Female Fertility, Obstetric and Gynaecological History in Coeliac Disease. *Digestion*. 1994;55(4):243-6.
  50. Kotze LMS. Gynecologic and Obstetric Findings Related to Nutritional Status and Adherence to a Gluten-Free Diet in Brazilian Patients with Celiac Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2004 Aug;38(7):567-74.

51. Freeman H-J. Reproductive changes associated with celiac disease. *World journal of gastroenterology*. 2010 Dec 14;16(46):5810-4.
52. Kronenberg ME, Raz S, Sander CJ. Neurodevelopmental outcome in children born to mothers with hypertension in pregnancy: the significance of suboptimal intrauterine growth. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2006 Mar;48(3):200-6.
53. Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environmental Health Perspectives*. 2000 Jun;108(suppl 3):545-53.
54. Ludvigsson J, Montgomery S, Ekbom A. Celiac Disease and Risk of Adverse Fetal Outcome: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):454-63.
55. Salvatore S, Finazzi S, Radaelli G, Lotzniker M, Zuccotti GV. Prevalence of Undiagnosed Celiac Disease in the Parents of Preterm and/or Small for Gestational Age Infants. *The American Journal of Gastroenterology*. 2007 Jan;102(1):168-73.
56. Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, McNamee R, McCarthy FP, Pedersen MG, et al. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Human Reproduction*. 2010 Feb 1;25(2):528-34.
57. Decker E, Engelmann G, Findeisen A, Gerner P, Laaß M, Ney D, et al. Cesarean Delivery Is Associated With Celiac Disease but Not Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatrics*. 2010 Jun 1;125(6):e1433-40.
58. Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(4):718-22.
59. Pinto-Sanchez MI, Silvester JA, Lebwohl B, Leffler DA, Anderson RP, Therrien A, et al. Society for the Study of Celiac Disease position statement on gaps and opportunities in coeliac disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021 Dec 15;18(12):875-84.
60. Størdal K, Haugen M, Brantsæter AL, Lundin KEA, Stene LC. Association Between Maternal Iron Supplementation During

- Pregnancy and Risk of Celiac Disease in Children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014 Apr;12(4):624-631.e2.
61. Lund-Blix NA, Tapia G, Mårild K, Brantsæter AL, Eggesbø M, Mandal S, et al. Maternal fibre and gluten intake during pregnancy and risk of childhood celiac disease: the MoBa study. *Scientific Reports*. 2020 Dec 2;10(1):16439.
  62. Butler MM, Kenny LC, McCarthy FP. Coeliac disease and pregnancy outcomes. *Obstetric medicine*. 2011 Sep;4(3):95-8.

## CAPÍTULO 13

### COLANGITIS BILIAR PRIMARIA Y EMBARAZO

*Dr. Waldo García-Ferrera*

*Dra. Trinidad Serrano*

*Dra. Sara Lorente*

#### *Introducción*

La Colangitis Biliar Primaria (CBP) es una enfermedad colestásica crónica, autoinmune, en la cual se produce la destrucción de los conductos biliares interlobulillares y septales. En esta enfermedad ocurre un proceso inflamatorio progresivo de estos conductos biliares, inflamación portal, periportal y fibrosis pudiendo evolucionar a cirrosis hepática. El sello distintivo de la CBP es la presencia de anticuerpos anti mitocondriales. La CBP no tratada en estadios iniciales puede evolucionar a hipertensión portal y complicaciones propias de la enfermedad hepática avanzada provocando la muerte (1,2). No obstante, el uso del ácido ursodesoxicólico ha cambiado sustancialmente la evolución clínica de la CBP y la necesidad de trasplante hepático (2).

Su naturaleza autoinmune se caracteriza por la presencia de marcadores serológicos de autoinmunidad, infiltración de células mononucleares a nivel de los conductos biliares y la frecuente asociación con otras enfermedades autoinmunes.

La CBP se desarrolla fundamentalmente en mujeres de mediana edad en las cuales el trastorno puede descubrirse de manera incidental, al realizar estudios de rutina, pero también puede presentarse con prurito o fatiga. En la última década se ha observado un incremento

de la prevalencia de la CBP en mujeres más jóvenes, probablemente como consecuencia del diagnóstico precoz de la enfermedad (2).

Una proporción importante de las pacientes son diagnosticadas en edad fértil (3). Son muy escasos los reportes sobre el comportamiento del embarazo en pacientes con CBP y sus posibles consecuencias maternas y fetales. Tampoco existe suficiente conocimiento sobre la influencia del embarazo en la evolución de la CBP, a diferencia de otros trastornos hepáticos inmunomediados como la hepatitis autoinmune (HAI) y la colangitis esclerosante primaria (CEP) en los cuales se ha descrito mejor la evolución clínica de estos durante el embarazo (4,5).

### *Aspectos epidemiológicos*

La CBP ha sido reportada en todas las regiones del mundo, con una prevalencia general de la enfermedad que varía entre 19 y 402 casos por millón de habitantes (6). Es más frecuente en Estados Unidos, Canadá y Europa, siendo inusual en Asia y la región del Pacífico, o en África (2,7,8,9). Estas discrepancias se pueden atribuir a verdaderas diferencias epidemiológicas o a otros factores como la metodología utilizada para el diagnóstico y reporte de los casos.

Se estima que tanto la incidencia como la prevalencia mostraron una tendencia creciente en todo el mundo, especialmente en América del Norte (10-14). Es probable que la mejoría en la sobrevida de los pacientes con CBP pueda explicar el aumento de la prevalencia global de esta afección.

La CBP es mucho más frecuente en mujeres que en hombres en una proporción de 9:1 y se presenta generalmente entre los 20 y los 60 años, aunque la incidencia está aumentando en mujeres más jóvenes (2,15,16). En la CBP se han descrito diferencias clínicas al comparar hombres y mujeres, al igual que en pacientes jóvenes y mayores sin que esto implique modificaciones en el manejo terapéutico (17).

No está clara la relación entre la CBP y la etnicidad debido a que la mayoría de los estudios se han realizado en población caucásica (18). La prevalencia de los anticuerpos antimitocondriales (AMA)

positivos, es mayor en familiares de primer grado (FPG) de pacientes con CBP en relación con los controles (19), a su vez, los pacientes con CBP presentan una mayor incidencia de otros trastornos autoinmunes como, enfermedad celiaca, esclerodermia y enfermedad tiroidea (20-22).

Hoy día la información de la cual disponemos desde el punto de vista clínico y epidemiológico en relación a la influencia de la CBP en el embarazo es limitada, la mayoría de las publicaciones corresponden a informes de casos y estudios de cohortes pequeños (23-26).

### *Etiopatogenia*

Tradicionalmente se ha considerado a la CBP como un trastorno multifactorial de causa desconocida. Hoy día se cree que es el resultado de una respuesta autoinmune desregulada ante factores medioambientales en individuos genéticamente susceptibles (27), dicha respuesta estaría dirigida a las células epiteliales de los conductos biliares pequeños y medianos.

En la patogenia de la CBP se han identificado anomalías de los sistemas inmunes celular y humoral (28) lo cual podría explicar la destrucción progresiva de los conductos biliares, colestasis crónica y cirrosis biliar.

- a) Predisposición genética: Se estima que es uno de los principales factores involucrados en la etiopatogenia de la CBP (29-33). Recientemente, se demostró que el riesgo genético para padecer de CBP estaba presente de manera significativa hasta en familiares de quinto grado, lo que confirma la importancia del factor genético en la etiopatogenia de la enfermedad (34).
- b) Factores ambientales: Se ha descrito la asociación entre el consumo de cigarrillos, consumo de productos domésticos (creyones labiales, esmalte de uñas, tintes de cabello), las infecciones urinarias y la CBP (35-37). Se requiere más evidencia para aclarar si la microbiota intestinal juega un papel en la etiopatogenia de algunas enfermedades como la CBP (38).

## *Consideraciones clínicas*

### *Embarazo y colangitis biliar primaria. Una relación bidireccional*

En general, la relación entre el embarazo y las enfermedades autoinmunes responde a un modelo bidireccional, ya que el curso de la patología autoinmune puede verse afectado por la gestación y viceversa; el embarazo puede complicarse debido a la enfermedad autoinmune. De hecho, en la mayoría de las patologías autoinmunes el embarazo se considera de alto riesgo por las potenciales complicaciones que pueden aparecer, incluida la exacerbación de la enfermedad de base y/o un mayor riesgo de muerte fetal.

### *Influencia del embarazo en la CBP*

Con respecto al impacto del embarazo en la CBP, algunos estudios han reportado una mejoría en el curso clínico de la enfermedad durante la gestación (39), lo que podría estar relacionado con el incremento en la producción de estrógenos, que conduciría a un cambio de respuesta tipo Th1 a un tipo Th2, con un perfil de citoquinas antiinflamatorias (40,41). Con respecto al prurito, los datos son contradictorios, ya que, aunque ciertos estudios han puesto de manifiesto una exacerbación significativa del mismo o su aparición *de novo* durante el embarazo, otros han mostrado una mejoría de este síntoma durante la gestación (26,39,42).

Es importante tener en cuenta que en la literatura se han descrito exacerbaciones de la enfermedad en el postparto que, si bien generalmente no son graves ni sostenidas, (39,42) requieren una monitorización y seguimiento adecuados. Además, las pacientes con la variante ductopénica de la CBP (que típicamente se describe en mujeres jóvenes), pueden experimentar progresión de la enfermedad con empeoramiento de la colestasis durante la gestación, aunque este punto no ha sido bien estudiado.

Especial mención merecen las complicaciones relacionadas con la hipertensión portal sinusoidal o pre-sinusoidal, cuya prevalencia en

la CBP es elevada, ya que afecta hasta el 63% de los pacientes con esta entidad (43). De hecho, se estima que el 30-50% de los embarazos en pacientes con hipertensión portal de cualquier causa (no sólo secundaria a CBP) se asocian a complicaciones, de las que la más grave es la hemorragia varicosa (44).

La hipertensión portal se caracteriza por circulación hiperdinámica con resistencias vasculares periféricas bajas y presión venosa portal elevadas (superior a 10 mmHg). Este proceso está exacerbado durante la gestación. El rápido incremento en el volumen sanguíneo que ocurre durante el segundo trimestre del embarazo debido a la activación del sistema renina-angiotensina provoca un aumento en la producción de aldosterona y retención de sodio y agua. Esta expansión del volumen sanguíneo materno, junto con el aumento del gasto cardíaco y la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido, provocan un aumento de la presión portal y del riesgo de desarrollar varices esofágicas (45).

La hemorragia varicosa es la complicación más grave de la hipertensión portal durante el embarazo, y el 75% de las pacientes con varices esofágicas sufren un episodio de sangrado durante la gestación debido a la circulación hiperdinámica que provoca un aumento del flujo en las colaterales venosas (44). El riesgo de sangrado es especialmente elevado durante el segundo trimestre (cuando la presión portal es más alta) y durante el parto en la fase expulsiva.

Por tanto, es esencial establecer el estadio de la enfermedad y la presencia o ausencia cirrosis para poder ofrecer un adecuado consejo pregestacional en estas pacientes y valorar la necesidad de ligadura endoscópica previa a la gestación, o durante el segundo trimestre en caso de que el embarazo esté ya en curso. Además, es imprescindible una adecuada y estrecha monitorización de la paciente por parte de un equipo multidisciplinar con el fin de minimizar las complicaciones durante el embarazo (42,44), ya que las pacientes con cirrosis presentan mayor riesgo de complicaciones materno-fetales.

## *Influencia de la CBP en el embarazo*

En general, el embarazo es bien tolerado en las pacientes con enfermedad hepática no cirrótica.

La cirrosis no es una contraindicación para el embarazo si la enfermedad está bien compensada y no hay hipertensión portal. No obstante, el embarazo en mujeres con cirrosis es infrecuente debido a las alteraciones endocrinológicas hipotálamo-hipofisarias que provocan trastornos en el metabolismo de los estrógenos. La presencia de cirrosis hepática en el embarazo se ha asociado con tasas elevadas de abortos espontáneos, partos prematuros y muerte perinatal (46,47).

Los estudios publicados en la literatura que evalúan el curso de la gestación en mujeres embarazadas con CBP son escasos y se limitan a casos aislados o pequeñas series de casos con un número limitado de pacientes (48,49) y en ocasiones muestran resultados contradictorios (23,39,50-54).

Trivedi et al llevaron a cabo un estudio retrospectivo y unicéntrico en el que se incluyeron 32 mujeres (total de 50 embarazos) que estaban ya diagnosticadas de CBP previamente o bien se habían diagnosticado durante la gestación (26). Los resultados del estudio mostraron que los parámetros de la bioquímica hepática se mantuvieron estables durante el embarazo en el 70% de los casos, no se observaron complicaciones maternas durante el embarazo o el puerperio y sólo el 6% de las pacientes desarrollaron progresión de la enfermedad tras el parto. Algo más de la mitad de las pacientes (53%) desarrollaron prurito durante la gestación y un 13% tuvieron empeoramiento de su prurito habitual. Aproximadamente la mitad de las pacientes recibieron tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC). En cuanto al pronóstico fetal, la mayoría de las mujeres (29/31; 91%), tuvieron al menos un nacido vivo y además el mal pronóstico fetal no se relacionó con la actividad bioquímica de la enfermedad ni antes de la concepción ni durante la gestación.

Un estudio retrospectivo publicado en el 2014 (42) describió 98 embarazos en 72 mujeres con CBP, de las que sólo dos tercios (64%) tenían un diagnóstico previo de la enfermedad a la gestación. La

mitad de las pacientes desarrollaron prurito o presentaron un empeoramiento del prurito basal, pero la mayoría no recibieron tratamiento con AUDC durante el embarazo. No hubo complicaciones maternas graves. El porcentaje de recién nacidos vivos fue del 65%, con 24 abortos espontáneos y tres muertes intraútero.

Más recientemente, un estudio multicéntrico publicado en Reino Unido (54) evaluó el pronóstico materno, obstétrico y neonatal en una cohorte de mujeres con CBP y colangitis esclerosante primaria (CEP). Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron un total 61 mujeres gestantes, de las que 27 tenían una CBP. El periodo de inclusión de casi 20 años (1998-2019) y la participación de 10 centros diferentes del Reino Unido, da idea de la relativa rareza de estas patologías en mujeres gestantes. El embarazo fue bien tolerado en esta cohorte de pacientes, aunque con una tasa de parto pretérmino elevada (9/27 mujeres; 33%), que se asoció con la presencia de hipertransaminasemia en el momento de la concepción y con la concentración sérica de ácidos biliares durante la gestación. La evolución materna y del neonato fue buena.

### *Influencia de la CBP en la fertilidad*

Otro aspecto importante a tener en cuenta en las pacientes jóvenes con CBP en edad reproductiva, es el posible impacto de esta enfermedad sobre su fertilidad. Aunque los estudios más clásicos describían una menor fertilidad en mujeres con CBP (55), con mayor tasa de abortos, los estudios más recientes no han confirmado esta sospecha.

En el estudio más amplio publicado hasta la fecha (56) no se encontró una menor fertilidad en las pacientes con CBP; resultados que se replicaron en un estudio caso-control posterior (57).

### *Diagnóstico y Tratamiento de la CBP en el embarazo*

El diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hepática durante el embarazo puede ser difícil, ya que durante la gestación se producen cambios fisiológicos que pueden mimetizar los signos y los

síntomas de una enfermedad hepática crónica. Por otra parte, en el tratamiento farmacológico de las pacientes gestantes con CBP debe tenerse siempre en cuenta el perfil de seguridad de los diferentes fármacos (**Tabla 1** de la US FDA safety guidelines).

Hasta la fecha no hay ningún consenso publicado sobre cómo monitorizar o controlar las pacientes embarazadas con enfermedades colestásicas crónicas.

**Tabla 1.** Clasificación de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los medicamentos teratogénicos que usualmente se utilizan para el tratamiento de las vasculitis primarias sistémicas.

CATEGORÍA DE LA FDA	RIESGO PARA EL FETO	MEDICACIONES
A	No riesgo fetal	Sertralina
B	No riesgo para el feto humano. Posible riesgo animal, pero faltan estudios en humanos	Ursodesoxicólico
C	Riesgo en humanos no puede descartarse	Colestiramina Rifampicina Budesonida Naltrexona
D	Evidencia de riesgo para el feto humano	Propranolol
X	Contraindicado en el embarazo	Obeticolico Fibratos Estatinas

### *Consideraciones terapéuticas*

#### *Tratamiento farmacológico de la CBP*

##### **Ácido ursodesoxicólico**

El AUDC a dosis de 13-15 mg/Kg/día constituye el tratamiento de primera línea en todos los pacientes con CBP. Sus mecanismos de acción son múltiples, ya que posee propiedades coleréticas, citoprotectivas, antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Múltiples estudios han demostrado su capacidad de mejorar los parámetros de la bioquímica hepática y algunos estudios con seguimiento más amplio han mostrado también un aumento en la supervivencia (39,58). En un metaanálisis internacional llevado a cabo por el Global PBC

Study Group, que incluyó una amplia cohorte con 4.845 pacientes, el tratamiento con AUCD se asoció con un aumento significativo en la supervivencia libre de trasplante a los 5, 10 y 15 años (59).

La dosis óptima es de 13-15 mg/Kg/día, que puede ser administrada en dosis única diaria o fraccionada en 2-3 tomas por vía oral. La respuesta al tratamiento se debe monitorizar con parámetros de la bioquímica hepática (principalmente fosfatasa alcalina y bilirrubina total), que en el 90% de los casos mejora en los primeros 6-9 meses de tratamiento (1).

La respuesta bioquímica es una herramienta pronóstica muy robusta que se debe evaluar al año de tratamiento con AUCD, utilizando uno de los múltiples criterios publicados en la literatura y que se muestran en **la Tabla 2**. Estos scores permiten identificar a los pacientes con riesgo de progresión de la enfermedad (los enfermos que tienen una respuesta inadecuada al tratamiento), y que pueden beneficiarse de un tratamiento de segunda línea.

**Tabla 2:** Criterios de evaluación de respuesta bioquímica al AUCD

CRITERIO DE RESPUESTA AL AUCD	TIEMPO (EN MESES)	DEFINICIÓN DE RESPUESTA
Barcelona	12	Descenso ALP >40% o normalización
París I	12	ALP < 3 x LSN y AST < 2 x LSN y bilirrubina normal
Rotterdam	12	Normalización de la bilirrubina y /o de la albúmina
Toronto	24	ALP ≤ 1.67 x LSN
París II	12	ALP y AST ≤ 1.5 x LSN y normalización de la bilirrubina
Sistemas de estratificación del riesgo	Tiempo (en meses)	Parámetros incluidos
GLOBE	12	ALP, bilirrubina, albúmina y recuento de plaquetas a los 12 m
UK-PBC	12	ALP, bilirrubina y AST (o ALT) a los 12 m. Albúmina y plaquetas basales.

*AUCD: ácido ursodesoxicólico; ALP: fosfatasa alcalina; ALT: alanino-aminotransferasa; AST: aspartato-amino-transferasa; PBC: primary biliary colangitis; LSN: límite superior de la normalidad.*

El perfil de seguridad de este fármaco es muy bueno, ya que sus efectos secundarios son leves e infrecuentes (ganancia ponderal de unos 3 Kg en el primer año de tratamiento, fragilidad capilar, y más raramente diarrea o flatulencia). No es necesario el ajuste de dosis en enfermedad hepática o renal.

No hay datos que sugieran el AUDC es teratogénico. A pesar de que la evidencia sobre su uso en el embarazo o la lactancia es muy limitada, el AUDC no parece tener un riesgo significativo para la madre ni para el feto y se considera un fármaco seguro durante la gestación (incluso en el primer trimestre) y la lactancia (26,42,57). Además, el AUDC ha demostrado tener también un buen perfil de seguridad en el tratamiento de la colestasis gravídica (60) por lo que las guías de práctica clínica recomiendan no interrumpir el tratamiento con este fármaco.

Los estudios en animales han demostrado que el ácido ursodesoxicólico no afecta a la fertilidad.

### **Ácido obeticólico**

El ácido obeticólico (OCA) es un potente agonista selectivo del receptor X farnesoide (FXR), un receptor nuclear que está expresado ampliamente en el hígado y en el intestino, y que por tanto tiene diferentes mecanismos de acción, todos ellos importantes en los pacientes con CBP (61). Por una parte, regula la homeostasis de los ácidos biliares, produciendo una disminución en la síntesis, un aumento en la excreción y una disminución en la absorción/recaptación de éstos. Además, tiene propiedades antifibrótica y antiinflamatorias, ya que reduce la inflamación hepática y es capaz de inhibir la actividad de las células estrelladas hepáticas.

Este fármaco fue aprobado en 2016 para ser usado en combinación con AUDC en los pacientes con CBP que tiene una respuesta inadecuada al tratamiento con AUDC durante al menos un año, o bien en monoterapia en los pacientes intolerantes a este fármaco de primera línea.

El estudio de registro de este fármaco (estudio POISE) es un estudio doble ciego en el que se incluyeron 216 pacientes no responde-

dores o intolerantes a AUDC que recibieron tratamiento con OCA o placebo durante un año, seguido de una fase open-label o fase de extensión. Los pacientes fueron randomizados a recibir placebo, OCA 10 mg/día u OCA a dosis de 5 mg/día, que posteriormente se aumentaba a 10 mg/día. Los criterios que se utilizaron para evaluar la respuesta fueron conseguir una fosfatasa alcalina < 1.67 veces el límite superior de la normalidad, con una reducción de al menos un 15% respecto a la cifra basal; y una normalización de la bilirrubina. Los resultados del estudio mostraron que, a los 12 meses, los pacientes incluidos en los brazos de tratamiento con OCA tuvieron una tasa de respuesta similar y significativamente superior a la de los pacientes que recibieron placebo (46% y 47% vs 10% respectivamente) (62). Además, en la fase de extensión del estudio se observó que los pacientes presentaron un descenso sostenido de las cifras de fosfatasa alcalina a lo largo del tiempo.

El principal efecto adverso del fármaco fue el prurito, que además fue dosis-dependiente; superior en los pacientes que recibían desde el principio OCA 10 mg/día, frente a los que comenzaban con 5mg/día y después aumentaban la dosis a 10mg/día (70 vs 56%).

Basados en estos resultados, las guías de práctica clínica recomiendan comenzar tratamiento con dosis de 5 mg/día asociado al AUDC en pacientes con función hepática conservada. Tras 3-6 meses de tratamiento, se puede aumentar la dosis a 10 mg/día si la bioquímica hepática sigue alterada y hay buena tolerancia (1,63). Recientemente se han publicado además varias cohortes de vida real en las que se han reproducido estos resultados (64).

En pacientes con cirrosis hepática descompensada, con deterioro de la función hepática (Child Pugh B o C) el beneficio de OCA no está establecido. De hecho, en mayo de 2021 la FDA emitió un *warning* contraindicando el uso de OCA en pacientes con cirrosis avanzada (65), definida por la presencia de descompensación actual o pasada (encefalopatía, coagulopatía) o hipertensión portal (ascitis, varices esofagógicas o trombopenia persistente). Además, en pacientes con cirrosis hepática compensada se debe monitorizar estrechamente el tratamiento con OCA. Estas recomendaciones han sido

incorporadas a la guía de práctica clínica de la AASLD que ha sido recientemente revisada (66).

No hay datos relativos al uso de ácido obeticólico en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, la ficha técnica del fármaco indica que es preferible evitar el uso de este fármaco durante el embarazo.

Se desconoce si el ácido obeticólico se excreta en la leche materna. De acuerdo con los datos obtenidos de los estudios en animales y las características farmacológicas deseadas, no se prevé que el ácido obeticólico interfiera en la lactancia ni en el crecimiento o el desarrollo de un niño amamantado con leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/no iniciar el tratamiento con obeticólico tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

No se dispone de datos sobre fertilidad en seres humanos. Los estudios preclínicos realizados en animales no muestran ningún efecto directo ni indirecto sobre la fertilidad o la reproducción (67).

### *Otros fármacos no aprobados*

#### *Fibratos*

Los fibratos se pueden valorar como una alternativa terapéutica de segunda línea, en combinación con AUDC, en pacientes con CBP que no alcanzan una respuesta adecuada con este último fármaco en monoterapia (66,68).

Sin embargo, estos fármacos están contraindicados en pacientes con enfermedad hepática descompensada y también durante el embarazo y la lactancia.

#### *Budesónida*

Este corticoide sintético, con escasos efectos adversos y un primer paso hepático, puede ser de ayuda en combinación con AUDC en el manejo de los pacientes con CBP, aunque los resultados comunicados han sido contradictorios. Muy recientemente se ha publicado

un estudio doble ciego y controlado con placebo en el que observó que en pacientes con respuesta insuficiente a AUDC la adición de budesónida no consiguió mejoría histológica, aunque sí hubo mejoría bioquímica importante (69). Este fármaco no debe usarse en pacientes con cirrosis e hipertensión portal.

### *Tratamiento de los síntomas y de las manifestaciones extrahepáticas*

Los síntomas asociados con la CBP pueden impactar de manera significativa en la calidad de vida del paciente, aunque no necesariamente se correlacionan con la severidad de la enfermedad, y además no mejoran con el tratamiento de primera (AUDC) y segunda línea (OCA).

#### *Astenia*

La astenia es un síntoma muy frecuente en la CBP, ya que la refieren más del 50% de los pacientes y, cuando es severa, puede empeorar mucho la calidad de vida del enfermo. La etiología de la astenia puede ser multifactorial, y por tanto es conveniente descartar otras causas como hipotiroidismo, depresión, anemia (frecuente en el embarazo) o trastornos del sueño. En la actualidad no hay ningún tratamiento específico para mejorar la astenia debida a la CBP salvo las recomendaciones generales sobre estilo de vida y ejercicio físico. La astenia intratable no constituye una indicación de trasplante hepático ya que este síntoma habitualmente persiste tras el mismo (70).

#### *Prurito*

El prurito, relacionado con la colestasis crónica, es uno de los síntomas característicos de la CBP e impacta de forma muy significativa en la calidad de vida de los pacientes (71). El prurito es especialmente intenso en pacientes con la variante ductopénica, una forma más agresiva que típicamente afecta a mujeres más jóvenes; y además puede empeorar al final del embarazo y el postparto (26,42,39,50).

En el manejo del prurito de las mujeres gestantes, debe excluirse siempre inicialmente la obstrucción del árbol biliar debido a la mayor prevalencia de colelitiasis en el embarazo y se deben recomendar medidas generales encaminadas a mejorar este síntoma (uso de emolientes, evitar ropa ajustada, baños de agua fría) en todas las pacientes.

El manejo farmacológico del prurito asociado a la CBP es escalonado (63,66) y se resume en la **Figura 1**. El tratamiento en mujeres embarazadas no difiere del del resto de los pacientes con prurito secundario a colestasis crónica, pero es imprescindible tener siempre en cuenta el perfil de seguridad de estos fármacos en la gestación y lactancia.

El tratamiento de primera línea del prurito se basa en resinas de intercambio aniónico como la *colestiramina*; una resina no absorbible que se une a los ácidos biliares disminuyendo su concentración en sangre. La dosis habitual es de 4 gr/8 horas, separadas 2-4 horas de otras medicaciones que pueden interferir con su absorción intestinal como el AUDC o el OCA.

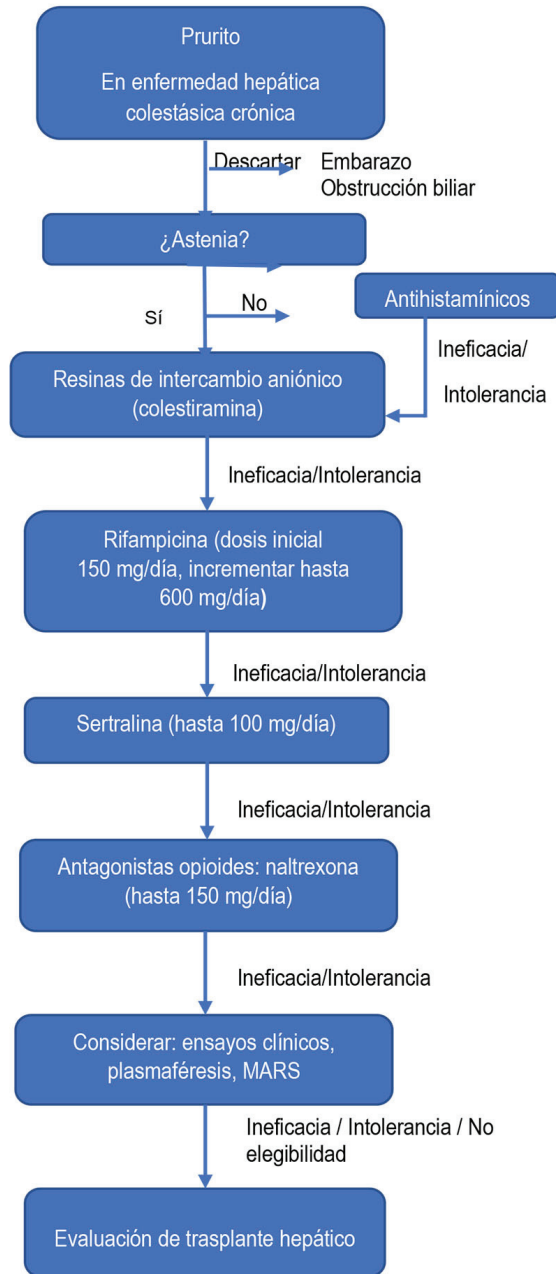
En pacientes que no mejoran con colestiramina, la *rifampicina* a dosis de 150-300 mg/día es el tratamiento de segunda línea recomendado en las guías de práctica clínica para el tratamiento del prurito por colestasis (63). Debido a sus potenciales efectos adversos, que incluyen hepatotoxicidad y hemólisis, los pacientes deben ser monitorizados con controles analíticos. Este fármaco debe ser evitado en pacientes con cifras de bilirrubina superiores a 2,5 mg/dl debido a que puede interferir en el metabolismo de la vitamina K provocando coagulopatía y también se debe usar con cautela en pacientes que reciben otros fármacos ya que es un potente inductor enzimático (72).

Aunque estos fármacos se consideran de categoría C por la FDA, ambos parecen seguros desde el tercer trimestre de la gestación en adelante, aunque los datos son muy limitados (73).

En la **Tabla 1** se puede consultar la seguridad del resto de las opciones terapéuticas (antagonistas opiáceos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, fenobarbital y antihistamínicos).

En casos aislados de prurito intratable durante la gestación pueden ser de ayuda otras opciones terapéuticas como la plasmaféresis (50).

**Figura 1.** Tratamiento escalonado del prurito en la enfermedad hepática colestásica crónica. Adaptada de “Guía de Práctica Clínica EASL: manejo de las enfermedades hepáticas colestásicas”



## *Síndrome Seco*

La sequedad de ojos (xeroftalmía) y de boca (xerostomía) es frecuente en los pacientes con CBP y también impacta en su calidad de vida. En los casos leves se recomienda tratamiento con lágrimas artificiales y/o sustitutos de saliva y sólo en casos moderados-severos se requiere el uso de pilocarpina. Sin embargo, debe ser utilizada con precaución durante el embarazo y suspenderse antes del parto porque potencialmente puede producir hipertermia, agitación y convulsiones neonatales.

## *Manejo de las complicaciones relacionadas con la colestasis crónica*

### *Osteopenia/Osteoporosis*

Los pacientes con CBP, especialmente las mujeres peri y postmenopáusicas, tienen mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis que los sujetos de igual edad y sexo. Por este motivo, se recomienda evaluar la densidad mineral ósea con densitometría al diagnóstico y cada 1-5 años; así como monitorizar la vitamina D anualmente (63,66). Se debe recomendar a todas las pacientes dieta variada, ejercicio físico regular y evitar el tabaco. En los casos necesarios se pueden asociar suplementos de calcio (1500 mg/día) y vitamina D (1.000 UI/día), así como bifosfonatos (alendronato semanal o ibandronato mensual), aunque estos últimos deben ser suspendidos durante el embarazo o en presencia de varices esofágicas (66).

### *Hiperlipidemia*

Hasta el 80% de los pacientes con CBP presentan hipercolesterolemia en el contexto de la colestasis crónica, pero no hay evidencia de un mayor riesgo cardiovascular en estos pacientes (74). El tratamiento farmacológico debe individualizarse y valorarse en pacientes con síndrome metabólico o historia familiar de dislipemia.

### *Déficit de vitaminas liposolubles*

El déficit de vitamina A, D, E y K es infrecuente en los pacientes con CBP salvo en los pacientes con colestasis muy severa y prolongada, en los que deben corregidas con suplementos orales.

### *Manejo de las complicaciones relacionadas con la cirrosis hepática*

#### *Hepatocarcinoma*

El riesgo de hepatocarcinoma en pacientes con CBP es más alto que la población general, aunque inferior a los pacientes con enfermedad hepática viral o hemocromatosis. Un estudio multicéntrico internacional con una amplia cohorte de pacientes mostró una incidencia de 3,4 casos/1.000 pacientes/año (75), identificando como factores de riesgo el sexo masculino y la respuesta inadecuada al AUCD, además de la enfermedad hepática avanzada. Las guías de práctica clínica recomiendan el cribado de hepatocarcinoma con ecografía semestral en pacientes con cirrosis.

#### *Hipertensión portal*

Los pacientes con CBP pueden desarrollar hipertensión portal incluso en fases previas a la cirrosis, en asociación con hiperplasia nodular regenerativa (76). El cribado de varices está indicado en los pacientes con recuento de plaquetas  $<140.000$  y/o un score de Mayo  $\geq 4.5$ ; elastografía hepática  $>17$  kpa o con criterios de Baveno VI (63,66). En el embarazo la endoscopia de cribado debe realizarse durante el segundo trimestre. La profilaxis del sangrado por varices debe realizarse con beta-bloqueantes no cardiosselectivos o con ligadura endoscópica de acuerdo a las guías de práctica clínica (77).

## *Conclusiones*

No se debe desalentar el embarazo en pacientes con CBP bien controlada. Estas gestantes deben llevar un estrecho seguimiento por parte de un equipo multidisciplinario durante todo el embarazo para minimizar las posibles complicaciones debido a que las pacientes con cirrosis presentan un mayor riesgo de complicaciones materno-fetales. El AUDC es un fármaco seguro para todos los periodos del embarazo y durante la lactancia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019 Jan; 69(1):394-419. doi:10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30070375.
2. Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis. *Clin Mol Hepatol*. 2021 Jan; 27(1):1-21. doi:10.3350/cmh.2020.0028. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33264835; PMCID: PMC7820210
3. Bowlus CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmune Rev*. 2014 Apr-May; 13(4-5):441-4. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.041. Epub 2014 Jan 11. PMID: 24424173; PMCID: PMC3987745.
4. Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun*. 2012 May; 38(2-3): J239-44. doi:10.1016/j.jaut.2011.12.002. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22261501.
5. Ludvigsson JF, Bergquist A, Ajne G, Kane S, Ekblom A, Stephansson O. A population-based cohort study of pregnancy outcomes among women with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jan; 12(1):95-100.e1. doi:10.1016/j.cgh.2013.07.011. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23891928.
6. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2011 May 7; 377(9777):1600-9. doi:10.1016/S0140-6736(10)61965-4. Epub 2011 Apr 28. PMID: 21529926.
7. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol*. 2012 May; 56(5):1181-1188. doi:10.1016/j.jhep.2011.10.025. Epub 2012 Jan 13. PMID: 22245904.
8. Cheung KS, Seto WK, Fung J, Lai CL, Yuen MF. Epidemiology and Natural History of Primary Biliary Cholangitis in the Chinese:

- A Territory-Based Study in Hong Kong between 2000 and 2015. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017 Aug 31; 8(8): e116. doi:10.1038/ctg.2017.43. PMID: 28858291; PMCID: PMC5587844.
9. Kim KA, Ki M, Choi HY, Kim BH, Jang ES, Jeong SH. Population-based epidemiology of primary biliary cirrhosis in South Korea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan; 43(1):154-62. doi:10.1111/apt.13448. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26526639.
  10. Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol Res*. 2019 Aug;49(8):881-889. doi:10.1111/hepr.13342. Epub 2019 Apr 29. PMID: 30932290.
  11. French J, van der Mei I, Simpson S Jr, Ng J, Angus P, Lubel J, Nicoll A, Sood S, Roberts SK, Kemp W, Arachchi N, Dev A, Thompson A, Gow PJ. Increasing prevalence of primary biliary cholangitis in Victoria, Australia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;35(4):673-679. doi:10.1111/jgh.14924. Epub 2019 Dec 28. PMID:31693755.
  12. Marschall HU, Henriksson I, Lindberg S, Söderdahl F, Thuresson M, Wahlin S, Ludvigsson JF. Incidence, prevalence, and outcome of primary biliary cholangitis in a nationwide Swedish population-based cohort. *Sci Rep*. 2019 Aug 8;9(1):11525. doi:10.1038/s41598-019-47890-2. PMID: 31395896; PMCID: PMC6687809.
  13. Galoosian A, Hanlon C, Zhang J, Holt EW, Yimam KK. Clinical Updates in Primary Biliary Cholangitis: Trends, Epidemiology, Diagnostics, and New Therapeutic Approaches. *J Clin Transl Hepatol*. 2020 Mar 28; 8(1):49-60. doi:10.14218/JCTH.2019.00049. Epub 2020 Jan 29. PMID: 32274345; PMCID: PMC7132015
  14. Lv T, Chen S, Li M, Zhang D, Kong Y, Jia J. Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun; 36(6):1423-1434. doi:10.1111/jgh.15329. Epub 2020 Dec 6. PMID: 33141955)
  15. Myers RP, Shaheen AA, Fong A, Burak KW, Wan A, Swain MG, Hilsden RJ, Sutherland L, Quan H. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a Canadian health region:

- a population-based study. *Hepatology*. 2009 Dec;50(6):1884- 92. doi:10.1002/hep.23210. PMID: 19821525.
16. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2003 Jul 5; 362(9377):53-61. doi:10.1016/S0140-6736(03)13808-1. PMID: 12853201.
  17. Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, Neuberger JM, Day DB, Ducker SJ; UK PBC Consortium, Sandford RN, Alexander GJ, Jones DE. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2013 Mar; 144(3):560-569.e7; quiz e13-4. doi:10.1053/j.gastro.2012.12.005. Epub 2012 Dec 12. PMID: 23246637.
  18. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018 Sep; 67(9): 1568-1594. doi:10.1136/gutjnl-2017-315259. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593060; PMCID: PMC6109281.
  19. Lazaridis KN, Juran BD, Boe GM, Slusser JP, de Andrade M, Homburger HA, et al. Increased prevalence of antimitochondrial antibodies in first-degree relatives of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2007; 46:785-792.
  20. Watt FE, James OF, Jones DE. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *QJM*. 2004 Jul;97(7):397-406. doi:10.1093/qjmed/hch078. PMID: 15208427.
  21. Parikh-Patel A, Gold EB, Worman H, Krivy KE, Gershwin ME. Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the United States. *Hepatology*. 2001 Jan;33(1):16-21. doi:10.1053/jhep.2001.21165. PMID: 11124815.
  22. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, Lindor KD, Kaplan MM, Vierling JM; USA PBC Epidemiology Group. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology*.

- 2005 Nov; 42(5):1194-202. doi:10.1002/hep.20907. PMID: 16250040; PMCID: PMC3150736.
23. Matsubara S, Isoda N, Taniguchi N. Jaundice as the first manifestation of primary biliary cirrhosis during pregnancy: measurement of portal vein blood flow. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011; 37(7):963-964. doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01645.x
  24. Efe C, Ozaslan E, Purnak T. Outcome of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome: a report of two cases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011; 35(10):687-689. doi:10.1016/j.clinre.2011.06.003
  25. Mitra S, Nayak PK, Padma A, Kurian G. Successful Pregnancy in Autoimmune Hepatitis/Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome: A Case Report. *Gastroenterology Res.* 2012;5(5):208-210. doi:10.4021/gr485w
  26. Trivedi PJ, Kumagi T, Al-Harthy N, et al. Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(7):1179-1185.e1. doi:10.1016/j.cgh.2013.11.030
  27. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG et al. Changing nomenclature for PBC: from “cirrhosis” to “cholangitis”. *Hepatology* 2015; 62: 1620-22.
  28. Krams SM, Van de Water J, Coppel RL, Esquivel C, Roberts J, Ansari A, Gershwin ME. Analysis of hepatic T lymphocyte and immunoglobulin deposits in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1990 Aug; 12(2):306-13. doi:10.1002/hep.1840120219. PMID: 2202637.
  29. Joshita S, Umemura T, Tanaka E, Ota M. Genetic Contribution to the Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis. *J Immunol Res.* 2017; 2017: 3073504. doi:10.1155/2017/3073504. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28255561; PMCID: PMC5309396.
  30. Joshita S, Umemura T, Tanaka E, Ota M. Genetics and epigenetics in the pathogenesis of primary biliary cholangitis. *Clin J Gastroenterol.* 2018 Feb; 11(1):11- 18. doi:10.1007/s12328-017-0799-z. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29159718.
  - 31, Rosa R, Cristoferi L, Tanaka A, Invernizzi P. Geoepidemiology and (epi-)genetics in primary biliary cholangitis. *Best Pract Res*

- Clin Gastroenterol. 2018 Jun-Aug; 34- 35:11-15. doi:10.1016/j.bpg.2018.05.011. Epub 2018 May 16. PMID: 30343705.
32. Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME. The Genetics and Epigenetics of Primary Biliary Cholangitis. Clin Liver Dis. 2018 Aug; 22(3): 443-455. doi:016/j.cld.2018.03.002. PMID: 30259846.
  33. Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME. The genetics of primary biliary cholangitis. Curr Opin Gastroenterol. 2019 Mar; 35(2):93-98. doi:10.1097/MOG.0000000000000507. PMID: 30601157.
  34. Örnolfsson KT, Olafsson S, Bergmann OM, Gershwin ME, Björnsson ES. Using the Icelandic genealogical database to define the familial risk of primary biliary cholangitis. Hepatology 2018; 68:166-171.
  35. Corpechot C, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. J Hepatol. 2010 Jul;53(1):162-9. doi:10.1016/j.jhep.2010.02.019. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20471130.
  36. Rieger R, Leung PS, Jeddeloh MR, Kurth MJ, Nantz MH, Lam KS, Barsky D, Ansari AA, Coppel RL, Mackay IR, Gershwin ME. Identification of 2-nonynoic acid, a cosmetic component, as a potential trigger of primary biliary cirrhosis. J Autoimmun. 2006 Aug; 27(1):7-16. doi:10.1016/j.jaut.2006.06.002. Epub 2006 Jul 28. PMID:16876981.
  37. Ala A, Stanca CM, Bu-Ghanim M, Ahmado I, Branch AD, Schiano TD, Odin JA, Bach N. Increased prevalence of primary biliary cirrhosis near Superfund toxic waste sites. Hepatology. 2006 Mar; 43(3):525-31. doi:10.1002/hep.21076. PMID: 16496326.
  38. Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome - A Potential Controller of Wellness and Disease. Front Microbiol. 2018 Aug 14; 9:1835. doi:10.3389/fmicb.2018.01835. PMID: 30154767; PMCID: PMC6102370.
  39. Poupon R, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon RE. Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2005; 42: 418-419.
  40. Cutolo M, Sulli A, Satrub RH. Estrogen metabolism and autoimmunity. Autoimmun Rev 2012; 11: A460-A464.

41. Ostensen M, Brucato A, Carp H, Chambers C, Dolhain RJEM, Doria A, et al. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 657-664.
42. Efe C, Kahramanoglu-Aksoy E, Yilmaz B, Ozseker B, Takci S, Roach EC, et al. Pregnancy in women with primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 931-935.
43. Navasa M, Parés A, Bruguera M, Caballería J, Bosch J, Rodés J. Portal hypertension in primary biliary cirrhosis. Relationship with histological features. *J Hepatol* 1987; 5: 292-298.
44. Aggarwal N, Negi N, Aggarwal A, Bodh V, Dhiman RK. Pregnancy with portal hypertension. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 163-171.
45. Joshi D, James D, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605
46. Lata I. Hepatobiliary diseases during pregnancy and their management: an update. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2013; 3: 175-182.
47. Marchioni Beery RM, Vaziri H, Forouhar F. Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis: a review featuring in a womens's health perspective. *J Clin Transl Hepatol*. 2014 Dec; 2(4): 266-284. Published online 2014 Dec 15. doi:10.14218/JCTH.2014.00024.
48. Wong KK, Goh KL. Pregnancy in primary biliary cirrhosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 45: 149-151
49. Gossard AA, Lindor KD. Pregnancy in a patient with primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 353-355.
50. Alallam A, Barth D, Heathcote EJ. Role of plasmapheresis in the treatment of severe pruritus in pregnant patients with primary biliary cirrhosis: case reports. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 505-507.
51. Olsson R, Lööf L, Wallerstedt S. Pregnancy in patients with primary biliary cirrhosis: a case for dissuasion? The Swedish Internal Medicine Liver Club. *Liver* 1993; 13:316-318.
52. Pajares Villarroya R, Castillo Grau P, Manceñido Marcos N, Navajas León FJ, Hervías Cruz D, Erdozain Sosa JC et al. [Primary biliary cirrhosis and pregnancy: benefit of ursodeoxycholic acid

- therapy]. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26:615.
53. Korkut E, Kisacik B, Akcan Y, Belenli O, Bicik Z, Yucel O. Two successive pregnancies after ursodeoxycholic acid therapy in a previously infertile woman with antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Fertil Steril* 2005; 83:761-763.
  54. Cauldwell M, Mackie FL, Steer PJ, Henehghan MA, Baalman JH, Brennand J, et al. Pregnancy outcomes in women with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis: a retrospective cohort study. *BJOG* 2020; 127:876-84).
  - 55- Stellon AJ, Williams R. Increased incidence of menstrual abnormalities and hysterectomy preceding primary biliary cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 297-298.
  56. Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, Tuynman HA, Poen AC, van KMJ, et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int* 2014; 34: e31-e38.
  57. Floreani A, Infantolino C, Fanceschet I, Tene IM, Cazzagon N, Buja A et al. Pregnancy and primary biliary cirrhosis: a case-control study. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 48: 236-242.
  58. Poupon RE, Lindor KD, Cauch- Dukek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 884-890.
  59. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HL, Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate endpoints of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014; 147: 1338-1349
  60. Kondrackiene J, Beuers U, Kupckiskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid vs cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129: 894-901.
  61. Trauner M, Fuchs CD, Halilbasic E, Paumgartner G. New therapeutic concepts in bile acid transport and signalling for management of cholestasis. *Hepatology* 2017; 65: 1393-1404
  62. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C,

- Invernizzi P, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl Med* 2016; 375: 631-643.
63. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67: 145-172.
64. D'Amato D, De Vincentis A, Malinverno F, Viganò M, Alvaro D, Pompili M, et al. Real-world experience with obeticholic acid in patients with primary biliary cholangitis. *JHEP Rep.* 2021 Apr; 3(2): 100248. doi:10.1016/j.jhepr.2021.10024865.
65. FDA, <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/due-risk-serious-liver-injury-fda-restricts-use-ocaliva-obeticholic-acid-primary-biliary-cholangitis>.
66. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021; 00:1-2. <https://doi.org/10.1002/hep.32117>.
67. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161139001/FT\\_1161139001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161139001/FT_1161139001.html).
68. Corpechot, C., et al. "A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Two-Year Study of Bezafibrate for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis in Patients With Inadequate Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid (Bezurso) Therapy." *Journal of Hepatology* 1.66 (2017): S89.
- 69- Hirschfield GM, Beuers U, Kupcinskis L, Ott P, Bergquist A, Färkkilä M, Manns MP, Parés A, Spengler U, Stuess M, Greinwald R, Pröls M, Wendum D, Drebber U, Poupon R. A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA. *J Hepatol.* 2021 Feb;74(2):321-329. doi:10.1016/j.jhep.2020.09.011.
70. Carbone M, Bufton S, Monaco A, Griffiths L, Jones DE, Neuberger JM. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol.* 2013 Sep;59(3):490-4. doi:10.1016/j.jhep.2013.04.017. Epub 2013 Apr 27. PMID: 23628322.
71. Beuers U, Kremer AE, Boiler R, Elfrink RP. Pruritus in cholestasis:

- facts and fiction. *Hepatology* 2014; 60: 399-407.
72. Prince MI, Burt AD, Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002; 50: 436-439.
  73. Geenes V, Chambers J, Khurana R, Shemer EW, Sia W, Mandair D, et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 189: 59-63.
  74. Allocca M, Crosignani A, Gritti A, Ghilardi G, Gobatti D, Caruso D, et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2006;1795-1800.
  75. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Parés A, Floreani A, Janssen HL et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut* 2016; 65: 321-329.
  76. Abraham SC, Kamath PS, Eghtesad B, Demestris AJ, Krasinskas AM. Liver transplantation in precirrhotic biliary tract disease: Portal hypertension is frequently associated with nodular regenerative hyperplasia and obliterative portal venopathy. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1454-1461.
  77. De Franchis R, Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752.



## CAPÍTULO 14

### EL EMBARAZO EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA

*Dr. Juan Sebastián Magri*

*Dr. Marcos Jonatan Mareco*

*“Uno de los males humanos más terribles... marchitarse lentamente... y ser ‘derribado, estropeado y consumido’ hasta que uno es literalmente una momia, encerrado en un contraer la piel de acero, es un destino no representado en ninguna tragedia, antigua o moderna”.*

SIR W. OSLER

#### *Introducción*

La esclerosis sistémica progresiva (SSc) es una enfermedad autoinmune compleja del tejido conectivo (CTD), de predominio en el sexo femenino, caracterizada por fibrosis crónica y progresiva de tejidos y órganos tales como la piel, los vasos sanguíneos, el corazón, los pulmones, los riñones, el tracto gastrointestinal (GI) y el sistema musculoesquelético. La afectación sistémica da como resultado una morbimortalidad asociada significativa (1).

El embarazo constituye una etapa fisiológica donde la enfermedad puede manifestarse de formas variadas, con eventuales consecuencias para la madre y el producto de la gestación (2).

A pesar del predominio de la enfermedad en el sexo femenino, existen pocos reportes de embarazos en las pacientes afectadas con SSc (3). Diversas problemáticas tales como la disfunción sexual (4), alteraciones psicológicas, emocionales, sociales, compromiso de órganos e incluso han sido implicados efectos adversos del tratamiento.

Resulta de vital importancia comprender los diferentes efectos derivados de la enfermedad sobre la fertilidad, el embarazo, el parto, parto y puerperio puesto que acarrearán gran morbimortalidad tanto materna como fetal.

### *Epidemiología*

La SSc constituye una entidad relativamente rara, con una incidencia aproximada de 2-10 casos por millón y prevalencia de 150-300 casos por millón a nivel mundial.

Afecta principalmente a mujeres, con una incidencia pico entre la quinta y la sexta décadas de la vida y con una relación mujer-hombre de 4-10:1; esta relación se incrementa durante la edad reproductiva (15-50 años), en la cual la relación puede llegar a ser de hasta 15:1.

Afortunadamente en la mayoría de los casos ocurre en mujeres después de la maternidad. La presentación de SSc durante el embarazo es muy rara y su pronóstico reservado.

### *Factores de riesgo*

Se incluyen: fenómeno de Raynaud persistente, uso prolongado de esteroides, desequilibrio hormonal, sustancias químicas, térmicas u otras lesiones endógenas y / o exógenas.

Los factores desencadenantes / de riesgo ambientales promueven los mecanismos epigenéticos en sujetos genéticamente preparados (Ver sección: Fisiopatología).

Exposiciones ambientales y factores dietéticos muy diversos han sido implicados.

Brotos en áreas geográficas bien determinadas y en personas con exposiciones comunes, sugieren y refuerzan la importancia de los factores mencionados. El llamado "síndrome del aceite tóxico" se relaciona con la ingestión de aceites de colza contaminados.

Suplementos dietéticos que contienen L-triptófano se vincularon a un brote explosivo del "síndrome de eosinofilia-mialgia" (EMS) en 1989.

Otras exposiciones ambientales vinculadas con SSc incluyen el sílice, el cloruro de polivinilo, tolueno, xileno, tricloroetileno y disolventes orgánicos.

### *Fisiopatología*

La fisiopatogenia de la SSc aún no se comprende claramente. Se sugiere la intervención de múltiples factores como la genética, aspectos socioambientales como los estilos de vida y la alimentación, tóxicos y fármacos, que interactuarían entre sí desencadenando autoinmunidad, daño tisular y modulación de la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos.

La prevalencia de la enfermedad es mayor en familiares de 1° grado de personas con SSc en comparación con la población general, lo que sugiere la implicancia de mecanismos genéticos. A su vez, un gran porcentaje de los familiares de pacientes con SSc presentan diagnósticos de enfermedades autoinmunes.

### *Aspectos Genéticos*

La “Genome-wide Association” (GWA) ha encontrado asociación genética fuerte con loci del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) incluyendo al antígeno leucocitario humano (HLA).

Se ha asociado al anticuerpo anti Topo-1 con los haplotipos HLA DRB1 \* 1104, DQA1 \* 0501 y DQB1 \* 0301.5.

Loci de susceptibilidad no HLA asociados con SSc incluyen dos genes dentro de la región MHC: PSORSIC1 y Notch4 (5).

Genes asociados a SSc ubicados fuera del MHC incluyen el no receptor de proteína tirosina fosfatasa 22 (PTPN22), Sox5, un regulador del destino celular; ADNasa 1L3, un homólogo de ADNasa 1 involucrado en el procesamiento del ADN y apoptosis; PPAR- $\gamma$ ; CSK, una tirosina quinasa c-Src involucrada en la diferenciación de miofibroblastos; CAV1; IL-1 $\beta$ ; NLRP1, un almacén del inflammasoma que promueve la maduración de la pro-IL-1 $\beta$  y procesamiento; y factor regulador de interferón 5

(IRF5), un factor de transcripción que media la inducción de interferón tipo I (IFN)(5).

### *Modificaciones epigenéticas*

Metilación del ADN, acetilación de histonas, y expresión de ARN no codificantes son inducidas por factores ambientales y exposiciones a determinados compuestos, y pueden alterar notoriamente la expresión génica y celular. Se han descritos múltiples y variadas formas de estos mecanismos con probable implicancia en la patogénesis de la enfermedad (6).

### *Agentes infecciosos*

Varios agentes infecciosos como son el virus Epstein-Barr (EBV), el citomegalovirus humano (hCMV) y el parvovirus B19 han sido implicados en la SSc.

### *Microquimerismo*

El microquimerismo se postula como hipótesis para explicar gran parte de los procesos fisiopatológicos de la SSc. Células madre de origen fetal persisten durante años en mujeres sanas luego del embarazo. Estos fenómenos de microquimerismo generarían una respuesta similar “enfermedad injerto vs huésped” por inducir diversidad de procesos inmunológicos y formación de anticuerpos contra dichas células (7).

### *Alteraciones de la microbiota intestinal*

Mecanismos adicionales como alteraciones en el microbiota intestinal son implicados en la génesis de la SSc. En pacientes afectos se ha encontrado disminución de bacterias comensales como el fecalibacterium y aumento concomitante de agentes nocivos como el fusobacterium.

## *Anatomía patológica*

La SSc se caracteriza por una vasculopatía proliferativa obliterante no inflamatoria que afecta a pequeñas arterias y arteriolas en múltiples lechos vasculares, acompañada de pérdida de capilares y fibrosis, que es más prominente en la piel, los pulmones y el corazón.

Los hallazgos patológicos principales son: la hipertrofia de la íntima, producto de la proliferación y migración de células miointimales y acumulación local de colágeno y otros componentes. Las membranas basales vasculares están engrosadas y reduplicadas (8).

Estos signos de lesión y activación vascular se identifican desde estadios tempranos e incluso en zonas de aspecto aparentemente "sano".

Reflejo del compromiso vascular mencionado son las telangiectasias mucocutáneas, alteraciones capilares del lecho ungueal (capilares gigantes, hemorragias y áreas avasculares); hipertensión arterial pulmonar (HAP); úlceras digitales; ectasia vascular antral gástrica (estómago de sandía); y las temidas crisis renales.

La lesión de las células endoteliales condiciona la liberación de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), endotelina-1 (ET-1) y apoptosis (9).

La vasculopatía proliferativa / obliterante generalizada de las arterias pequeñas y medianas y la rarefacción capilar son las características patológicas de todas las formas de SSc.

En pacientes con SSc con HAP, es manifiesta la proliferación de la íntima arteriolar pulmonar y la evidencia de enfermedad venoclusiva (10).

## *Alteraciones placentarias*

Los estudios de inmunohistoquímica han demostrado una fuerte expresión del factor de crecimiento del tejido conectivo en la pared del vaso, decidual células y fibroblastos. Se han detectado miofibroblastos positivos para actina de músculo liso  $\alpha$ , factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y VEGFR (receptor de VEGF) -2 donde

la expresión fue más fuerte en SSc que en placentas sanas, mientras que la expresión de VEGFR-1 era similar a los controles (11).

La inflamación macrofágica de la placenta limita la invasión trofoblástica, lo que trae aparejado un aumento del riesgo de desprendimiento prematuro de placenta y de trabajo de parto prematuro (6). A su vez, diversos autores detectaron concentraciones más elevadas de M-CSF en suero materno y placentario, hallazgos que se asociaron con retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) y preeclampsia (4,12).

Como interfaz única de intercambio sanguíneo materno-fetal, la placenta en SSc puede verse afectada por vasculopatía que conduce a sufrimiento fetal y parto prematuro. Estudios histopatológicos limitados de placentas de embarazos con SSc encontraron un peso de placenta normal para la edad gestacional (13).

Algunas veces se presentan fenómenos de corioamionitis. Las anomalías vasculares deciduales en la SSc fueron similares a las observadas en embarazos complicados por trastornos hipertensivos.

La vasculopatía decidual en SSc se caracteriza por un mayor número de macrófagos perivasculares, depósitos de inmunoglobulinas y linfocitos CD4.

Hallazgos patológicos como hipovascularidad y displasia vellosa, fibrosis estromal, aumento de sincitiotrofoblasto nudos e infartos, así como también reducción de la perfusión uteroplacentaria se han detectado en las placentas de pacientes con SSc (4).

### *Aspectos Clínicos*

#### *Fertilidad en SSc:*

En la actualidad existe controversia para establecer si la fertilidad se encuentra afectada en pacientes con SSc puesto que la información disponible proviene de series de casos y reportes.

Algunos autores postulan que la fertilidad podría incluso verse afectada años antes del inicio de los síntomas de la enfermedad (5). Gran número de pacientes son diagnosticadas alrededor de los 40

años de edad, de las cuales en un alto porcentaje no habían registrado embarazos ni tenían hijos, entendiendo en base a los conceptos fisiopatológicos de la enfermedad que la enfermedad habría comenzado años antes (13).

Diversos factores son los implicados y abarcan todas las dimensiones del concepto de salud de una persona.

Se ha reportado que pacientes con extenso compromiso cutáneo tienen una tasa de actividad sexual menor a la población general vinculado esencialmente a cuestiones psicológicas y sociales derivadas de las alteraciones estéticas y deformaciones que alteran la apariencia y se traducen en cambios emocionales, baja autoestima, así como también a discomfort durante las relaciones sexuales. Los principales síntomas que condicionan lo antedicho son la fatiga, las mialgias/artralgias, contracturas, sequedad vaginal y dispareunia. También pueden estar asociados el fenómeno de Raynaud, dolor en las manos, úlceras digitales, disnea y dolor torácico (14).

A su vez, se realizaron cuestionarios que evidenciaron que muchas de las pacientes afectadas preferían no tener hijos motivadas por consejos de médicos o familiares (15).

El síndrome antifosfolípídico puede coexistir con la enfermedad, por lo que se sugiere realizar el dosaje de anticuerpos anticardiolípidinas, anti- $\beta$ 2 glicoproteína 1 y anticoagulante lúpico en pacientes afectos con SSc con pérdidas fetales recurrentes. Estos anticuerpos se asocian independientemente a hipertensión arterial pulmonar (HAP), enfermedad macrovascular y mayor mortalidad (16).

Uno de los factores más importante para condicionar insuficiencia ovárica en pacientes con SSc lo constituye la terapéutica con Ciclofosfamida y es directamente proporcional a la dosis y a la duración de la exposición (17).

A su vez, la edad de inicio del tratamiento parece un factor agregado, ya que el uso de ciclofosfamida a edades más tempranas aumenta los riesgos de insuficiencia ovárica (14).

Se han detectado tasas más altas de menopausia precoz en pacientes con SSc. Se cree que la mayor carga de la enfermedad y la expo-

sición a los tratamientos mencionados son elementos claves en este evento, aunque la edad al inicio del tratamiento con ciclofosfamida juega un rol primordial por la menor reserva ovárica.

La dosis acumulada de prednisona utilizada es un factor a considerar para el desarrollo de la menopausia precoz en la SSc. Los glucocorticoides en dosis altas se asocian con una reducción de FSH y LH por supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal; esto conduce a una reducción de la hormona adrenocortical debido a la regulación por retroalimentación negativa.

Disminución en la liberación de gonadotropinas resulta en descensos de los niveles de FSH y LH que condicionan ciclos menstruales irregulares, amenorrea o metrorragias.

Varios trastornos ginecológicos se han asociado a SSc, entre ellos: quistes ováricos, atrofia vaginal, dispareunia, úlceras, etcétera(14).

### *Efectos del embarazo sobre la SSc*

El mecanismo de microquimerismo fetal previamente descrito es capaz de desencadenar una reacción similar enfermedad de injerto contra el huésped.

Se postula que, en presencia de células fetales femeninas, y por su alta semejanza con células maternas (ausencia de cromosoma Y) el sistema inmune encuentra más dificultades para reconocerlas como antígeno externo e inducir tolerancia inmunológica.

La enfermedad puede mantenerse estable durante el embarazo en aproximadamente el 60% de los casos, mejorar en el 20% y empeorar en el 20% restante.

Algunos síntomas que son frecuentes durante el embarazo como la pirosis, dispepsia, constipación y el reflujo gastroesofágico pueden exacerbarse en pacientes con ES producto de factores mecánicos y efectos derivados de las hormonas placentarias sobre el esfínter esofágico inferior.

Por su parte, el fenómeno de Raynaud suele mejorar como consecuencia de la vasodilatación y el aumento del gasto cardíaco que acompañan al embarazo.

La rigidez cutánea suele mejorar durante la gestación, pero puede empeorar durante el puerperio en pacientes con SSc difusa.

Especial atención requiere el tratamiento de la HAP. La SSc es la Enfermedad autoinmune sistémica (EAS) que más frecuentemente presenta hipertensión arterial pulmonar (18). En las últimas décadas, la enfermedad intersticial pulmonar (ILD) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP) se reconocen como las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con SSc. Según la base de datos Europea EUROSTAR el 35 % de las muertes en las SSc se debe a ILD y un 25% se debe a HAP, definida la HAP como presión de la arteria pulmonar media (mPAP) > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg durante el ejercicio, además de una presión capilar pulmonar < 15 mmHg, aumentos sostenidos en la PAP resultan en un incremento de la resistencia vascular pulmonar (RVP), lo cual causa sobrecarga ventricular derecha que en alto porcentaje deriva en falla ventricular que conduce al paciente a la muerte (6).

Si bien el pronóstico ha mejorado con los tratamientos, es necesario tener en cuenta que la gestación y el parto son situaciones de alto riesgo para pacientes con HAP puesto que en este grupo la mortalidad se encuentra en torno al 30-50% según las diferentes series. Se considera prácticamente una contraindicación para el embarazo presiones sistólicas en la arteria pulmonar mayores a 50 mmHg (19).

Con respecto al compromiso renal, si bien sabemos que en los últimos años debido a los tratamientos la relación de morbimortalidad se ha volcado a las causas cardiopulmonares, los pacientes con nefropatía previa pueden presentar crisis renales. Se ha descrito que estos cuadros pueden incluso preceder al diagnóstico de la enfermedad y a los signos cutáneos; y presentarse de manera precoz en el curso de la gestación, alrededor de la semana 20.

### *Efectos de la SSc sobre el embarazo*

Las mujeres con ES tienen una tasa de aborto espontáneo, definido como aquel que se produce antes de la semana 20 de gestación, 2 veces mayor en relación a las mujeres sin la enfermedad, y 3 veces

más dificultades de fertilidad en relación con las mujeres de igual edad (20). Es necesario mencionar que existen estudios de diversa metodología que no encontraron las diferencias mencionadas.

Un metaanálisis informó mayor tasa de abortos en mujeres embarazadas con SSc, así como también mayor riesgo de parto (21).

### *Periparto*

Una mayor carga de citocinas proinflamatorias fue descrita en placenta y plasma de pacientes con SSc esto podría condicionar alteraciones del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer (11). A sí mismo, se han descrito tasas más altas de partos pretérmino vinculados a estos mecanismos (22).

El período periparto no está exento de riesgos, puesto que las crisis renales también pueden hacerse presentes. Existen actualmente, pequeños trabajos que reportan mejoría de la supervivencia con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

La prevención y la actuación precoz constituyen pilares fundamentales para disminuir o incluso evitar las complicaciones renales o pulmonares. El simple monitoreo de la tensión arterial puede alertarnos sobre las mencionadas crisis (23).

Cabe destacar que cuadros propios del embarazo, vinculados sobre todo a patología placentaria como la preeclampsia y el síndrome de HELLP, entre otros, pueden hacerse presentes y obligan al diagnóstico diferencial. Dichos cuadros no presentan mayor incidencia en SSc.

El medicamento de elección en la crisis renal son los IECAS, aunque su uso en el embarazo acarrea toxicidad fetal, por lo que su indicación se hace con base en la relación riesgo-beneficio y se debe obtener consentimiento informado. Algunos autores consideran que cuando existe compromiso renal el embarazo debería estar contraindicado por el mal pronóstico del mismo (24).

Los cambios fisiológicos en el volumen vascular pueden afectar las pacientes con disfunción cardíaca y aquellas con compromiso gastrointestinal pueden presentar agravamiento de síntomas como

la disfagia y la esofagitis por reflujo, generando además un estado de nutrición deficiente por efectos de mala absorción.

Las afecciones musculoesqueléticas son comunes, incluyendo síndrome del túnel carpiano, calambres musculares, artralgias, parestesias y dolor lumbar (25).

La fibrosis generalizada puede hacer difícil el embarazo y, aunque la mayoría pueden culminarse por parto vaginal, la lesión de tejidos blandos puede provocar una distocia que requiera un parto por cesárea. La revisión de la literatura hace suponer que el resultado del embarazo depende del grado de severidad de la enfermedad, dado que aquéllas con hipertensión, insuficiencia renal o complicaciones cardiopulmonares muestran mayor índice de muerte materna y perinatal; mientras que las que presentan una enfermedad con menos afección han mostrado resultados exitosos gracias al buen tratamiento de las complicaciones.

Las pacientes con SSc presentan riesgo aumentado de parto prematuro. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el nacimiento prematuro como cualquier nacimiento antes de 37 semanas completas de gestación.

Las tasas de retardo de crecimiento intrauterino, entendido como un peso por debajo del percentil 10 para la edad gestacional, son más altas en las mujeres con SSc, por lo que recomienda el estricto control ecográfico obstétrico a lo largo de todo el embarazo (26).

### *Enfermedad renal durante el embarazo*

La afectación renal, manifestada por proteinuria, elevada concentración de creatinina sérica y / o hipertensión, se ha observado en hasta el 50% de los pacientes con SSc (27).

Muchos de estos hallazgos se deben a una enfermedad prerrenal asociada con hipertensión arterial pulmonar o enfermedad cardiaca y/o toxicidad de las drogas. La crisis renal por esclerodermia (SRC) es la complicación renal mas grave, que ocurre en el 5-20% de las SSc.

Los signos habituales de presentación son un inicio brusco de hipertensión, insuficiencia renal aguda, cefalea, fiebre, retinopatía

hipertensiva, encefalopatía y edema pulmonar. Puede ser difícil de distinguir la SRC y la preeclampsia.

La preeclampsia es un trastorno multisistémico caracterizado por la aparición de hipertensión (Tensión Arterial  $\geq 140$  mmHg o PA diastólica  $\geq 90$  mmHg) y proteinuria o disfunción del órgano terminal o ambos después de las 20 semanas de gestación. La eclampsia corresponde al desarrollo de convulsiones complejas en una mujer con preeclampsia.

La prevalencia de hipertensión gestacional durante los embarazos con SSc se ha estimado entre 2% y 23% (27).

Los pacientes con preeclampsia pueden presentar hemólisis y anemia hemolítica microangiopática, aumento de las transaminasas y trombocitopenia, especialmente en el síndrome de HELLP. Estas manifestaciones clínicas son muy similares a los de SRC. Otras causas de hipertensión, proteinuria, trombocitopenia, anomalías hepáticas y renales incluyen púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, síndrome antifosfolípido o una superposición con otra enfermedad del tejido conectivo como el lupus sistémico eritematoso (LES). El diagnóstico diferencial puede ser difícil. La biopsia renal puede ser útil y orientar el tratamiento, aunque se han descrito tasas de complicaciones más altas en estas pacientes.

El dosaje de la renina plasmática tiene consideraciones diagnósticas de importancia. En la preeclampsia, la renina es baja o normal, mientras que en el plasma de SRC, la renina está elevada como resultado de la isquemia renocortical.

Emergen, con resultados promisorios, biomarcadores que distinguen la preeclampsia de otros trastornos hipertensivos-proteinúricos como sFLT1 (tirosina quinasa 1 soluble similar a fms) / PlGF (factor de crecimiento placentario) (28).

Entre los pacientes con una enfermedad renal conocida, el embarazo puede causar una disminución de la función renal (28).

En la práctica, una biopsia renal puede ser útil para distinguir entre SRC y diagnósticos diferenciales. Sin embargo, debido a una potencial

morbilidad materno-fetal, en caso de considerarse indispensable es recomendable su realización en el post parto tardío.

### *Enfermedad pulmonar intersticial y afectación cardíaca*

Las mujeres con enfermedad pulmonar restrictiva (anomalías parenquimatosas, afectación de la pared torácica) están expuestas a insuficiencia respiratoria hipóxica o hipercápnica durante el embarazo (29).

Controles con espirometría y saturación de oxígeno son obligatorias, especialmente a partir del segundo trimestre, y la oxigenoterapia debe ser introducida si es necesario.

Aunque no hay límite validado para contraindicar el embarazo, parece razonable evitar un embarazo si la capacidad vital forzada (CVF) se encuentra por debajo del 50% de lo previsto.

Respecto al compromiso cardíaco, los factores de riesgo conocidos asociados con un evento cardíaco adverso durante el embarazo incluyen un evento cardíaco previo (insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular isquémico transitorio, o accidente cerebrovascular) o arritmia, disnea Clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) o cianosis, y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) reducida <40%.

El nivel de péptido natriurético de tipo B <100 pg / ml posee un buen valor predictivo negativo para identificar eventos cardíacos durante embarazo, aunque esto no se ha validado en la SSc (29).

En la práctica, el embarazo debe estar contraindicado en caso de insuficiencia cardíaca con clase III / IV de la NYHA y / o FEVI <40% o enfermedad pulmonar intersticial con FVC <50% de lo previsto.

### *Hipertensión arterial pulmonar*

La HAP es una complicación grave de SSc, que afecta a alrededor del 10% de los pacientes. (30). Según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Respiratoria Europea (ESC / ERS) 2015 se

recomienda que las pacientes con HAP eviten el embarazo (clase de recomendación I, nivel de evidencia C) (31).

Las pacientes con HAP tienen una capacidad limitada para tolerar el aumento de monóxido de carbono y aumento del volumen sanguíneo durante el embarazo. Presentan riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca y mortalidad materna especialmente durante el período posparto temprano. El embarazo debe desaconsejarse en pacientes con HAP.

### *Consideraciones terapéuticas*

La supervivencia de la SSc ha mejorado en los últimos años, principalmente gracias a la introducción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), sin embargo, la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión arterial pulmonar han reemplazado a la insuficiencia renal como las causas más comunes de morbimortalidad en la SSc. La mejoría en el pronóstico de los pacientes con SSc, el mayor conocimiento de la enfermedad, así como el mayor acceso a servicios de salud y a tratamientos de las complicaciones de la SSc, se han acompañado de un incremento en el número de mujeres con esta afección que buscan y logran quedar embarazadas (32-35).

En esta sección abordaremos los diferentes escenarios posibles en embarazadas con SSc:

- Principios generales: planificación familiar, riesgos beneficios, decisiones compartidas
- Anticoncepción
- Tratamiento de la enfermedad durante el embarazo
- Tratamiento de las posibles complicaciones

### *Principios generales*

Dos de las guías más importantes sobre el manejo de enfermedades reumáticas en el embarazo coinciden en los siguientes principios generales (33-36).

- Se debe abordar la planificación familiar en cada paciente en edad reproductiva y se debe considerar el ajuste de la terapia antes de un embarazo planificado.
- El manejo del embarazo de las pacientes con SSc debe realizarse en un centro de atención con alta complejidad, un equipo de especialistas capaz de detectar y tratar las complicaciones tempranamente, que además considere desde la planificación hasta el puerperio como un embarazo de alto riesgo ya que tanto el parto prematuro como los recién nacidos con bajo peso deben tener estricto control.
- El tratamiento de pacientes con enfermedades autoinmunes antes / durante el embarazo y la lactancia debe tener como objetivo prevenir o suprimir la actividad de la enfermedad en la madre y no exponer al feto / niño a daño.
- El riesgo de la terapia con medicamentos para el niño debe sopesarse con el riesgo que representa la enfermedad materna no tratada para el paciente y el feto o el niño.
- La decisión sobre la terapia con medicamentos durante el embarazo y la lactancia debe basarse en un acuerdo entre el internista / reumatólogo, el ginecólogo / obstetra y el paciente e incluyendo a otros proveedores de atención médica cuando sea apropiado.

### *Recomendaciones para el manejo del embarazo (37)*

Antes del embarazo (idealmente durante una visita previa a la concepción)

- Se deberá realizar una evaluación completa de las pacientes con el fin de identificar: subtipos, duración de la enfermedad <0> 4 años, grado de afectación orgánica (ecografía cardíaca, pruebas de función pulmonar) e identificar a las pacientes de alto riesgo durante el embarazo (SSc difusa temprana, antitopoisomerasa I o anticuerpos anti-ARN polimerasa III, anticuerpos antifosfolípidos).

- Evaluar la teratogenicidad de los medicamentos y suspender / cambiar aquellos con potencial teratogénico al menos 3 meses antes del embarazo.
- Iniciar tratamiento con ácido fólico y mantener durante todo el embarazo.
- Considerar atención obstétrica de alto riesgo con enfoque multidisciplinario.
- El uso de corticosteroides debe restringirse tanto como sea posible por considerarse factor de riesgo para el desarrollo de crisis renales.
- Monitoreo periódico del tamaño fetal, la actividad uterina, los flujos de las arterias uterinas y umbilicales por un obstetra experimentado en embarazos de alto riesgo.
- Monitoreo frecuente de la presión arterial (TA) (y saturación de oxígeno si hay enfermedad pulmonar restrictiva).
- Tratamiento agresivo de la hipertensión arterial. Solicitar de manera seriada creatinina sérica, enzimas hepáticas, ácido úrico, hemograma completo con índices de glóbulos rojos, recuento de plaquetas y examen de frotis de sangre periférica, recuento de reticulocitos, LDH, haptoglobina y proteinuria.
- En caso de detectar hipertensión arterial durante el embarazo se debe iniciar un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en dosis bajas y aumentar según sea necesario, a pesar del riesgo de toxicidad fetal.
- Observación y tratamiento minuciosos del trabajo de parto prematuro.

### *Trabajo de parto, parto y postparto*

- Es preferible la anestesia epidural en lugar de la general (38)
- Calentamiento especial de la sala de partos, de los fluidos intravenosos y de las propias pacientes (mantas adicionales, calcetines térmicos, guantes, etc.)
- Vigilancia posparto cuidadosa, incluidas mediciones de TA y solicitud de laboratorios (función renal, hemograma completo)
- Reintroducción progresiva de medicación previa para la SSc

### *Preservación de la fertilidad con ciclofosfamida (CYC)*

La insuficiencia ovárica es una posible complicación a largo plazo de la terapia con CYC intravenosa mensual.

Se sugiere la co-terapia hormonal con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (acetato de lepruloprida) durante el curso de CYC para reducir el riesgo de insuficiencia (39)

El riesgo de insuficiencia ovárica con el tratamiento con CYC depende de la edad de la paciente y la dosis mensual acumulada de (15).

### *Técnicas de reproducción asistida (TAR)*

En este apartado se incluyen: la estimulación ovárica, que eleva los niveles de estrógeno, la fecundación in vitro (FIV) y la transferencia de embriones.

Los ciclos de estimulación ovárica para la FIV generalmente requieren una estimulación más agresiva que los de la inseminación intrauterina; implican la extracción quirúrgica de ovocitos y la FIV, seguida de la transferencia de embriones (40).

La transferencia de embriones congelados no suele requerir estimulación ovárica.

Se recomienda consultar con especialistas en endocrinología reproductiva e infertilidad ante la decisión de iniciar con estas terapéuticas.

La criopreservación de embriones y ovocitos son buenas opciones para preservar la fertilidad en pacientes cuya condición es lo suficientemente estable como para que se sometan a estimulación ovárica, pero que no pueden o no están listas para continuar con el embarazo en el momento de la estimulación.

Un ciclo de estimulación ovárica / FIV cuidadosamente monitoreado seguido de transferencia de embriones a un sustituto es una opción, si está disponible, para pacientes con daño grave relacionado con la enfermedad que desean un hijo biológico y pueden someterse a estimulación ovárica y recuperación de ovocitos, pero no pueden someterse a un embarazo de forma segura (39).

La terapia profiláctica con anticoagulantes tales como heparina o heparina de bajo peso molecular en pacientes asintomáticos positivos para aPL durante los procedimientos de TAR (41) es recomendada por la “2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases” puesto que el riesgo de hemorragia u otras complicaciones de la heparina no fraccionada o la heparina de bajo peso molecular (HBPM) existe (39).

### *Anticoncepción*

Diferentes guías remarcan la importancia de la anticoncepción en pacientes con enfermedades autoinmunes (42).

Se recomienda la diferenciación en grupos de pacientes con y sin presencia de aPL

#### *Mujeres fértiles con SSc sin anticuerpos antifosfolípidos (aPL)*

Se recomienda el uso de anticonceptivos efectivos (hormonales o dispositivos intrauterinos (DIU)) en lugar de opciones menos efectivas o mantener sin anticoncepción. Los DIU son altamente efectivos al igual que los implantes subdérmicos de progestina (anticonceptivos reversibles de acción prolongada) porque tienen las tasas de falla más bajas.

Debe discutirse el uso de anticoncepción de emergencia en todas las pacientes con SSc, con o sin aPL +, porque los riesgos de la anticoncepción de emergencia son bajos en comparación con los de un embarazo no planificado. El levonorgestrel, la opción de venta libre está ampliamente disponible y no tiene contraindicaciones médicas para su uso, incluida la trombofilia (18).

#### *Mujeres fértiles con SSc con anticuerpos antifosfolípidos (aPL) positivos*

La presencia de aPL, con o sin antecedentes de complicaciones clínicas, es una contraindicación para el uso de anticonceptivos que contienen estrógenos debido al posible aumento adicional del

riesgo de trombosis. El estrógeno, por ejemplo, aumenta el riesgo de tromboembolismo.

Se recomiendan los DIU (levonorgestrel o cobre) o la píldora de progesterona sola en mujeres con aPL positivo. Si bien, los DIU han sido asociados a infecciones, los beneficios superan ampliamente los riesgos.

Se debe desaconsejar el uso de medroxiprogesterona de depósito por el riesgo de aumento de la trombogénesis.

El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en mujeres sanas que toman anticonceptivos combinados de estrógeno y progesterona es 36 veces mayor que el riesgo anual inicial de 1 / 10,000 mujeres (43).

Los datos de TEV sobre el implante subdérmico de progestina (etonogestrel) más reciente son inadecuados para permitir recomendaciones (el implante de progestina anterior que contenía levonorgestrel ya no está disponible en los EE. UU.).

Por lo tanto, en pacientes con SSc y aPL se deben evitar los anticonceptivos que contengan R combinados de estrógeno-progestágeno porque el estrógeno aumenta el riesgo de tromboembolismo. De no existir una alternativa de contracepción farmacológica disponible se debe hacer hincapié en los métodos de barrera.

### *Tratamiento de las manifestaciones de SSc en pacientes embarazadas*

#### *Úlceras digitales*

Las terapéuticas de primera línea para este compromiso son el Iloprost endovenoso (análogo de la prostaciclina), los inhibidores de la 5-fosodiesterasa como el sildenafil y el tadalafilo, y los antagonistas duales de los receptores de endotelinas A y B como el bosentán y el macitentan (44).

Es necesario mencionar que los inhibidores de la fosfodiesterasa son fármacos categoría B para uso en el embarazo (véase **Tabla 1**), los análogos de la prostaciclina categoría C y los antagonistas duales de los receptores de endotelinas categoría X, por lo que los riesgos

a los que se expone toda paciente embarazada que emplee estos últimos son muy altos.

Si están indicados en mujeres en edad fértil, se deben extremar las medidas de anticoncepción.

Toda decisión terapéutica deberá ser consensuada con el paciente y los profesionales médicos intervinientes (36).

### *Fenómeno de Raynaud (FR)*

El fenómeno de Raynaud generalmente no representa un problema terapéutico durante el embarazo ya que tiende a mejorar espontáneamente.

Las recomendadas son: antagonistas dihidropiridínicos de los canales de calcio e inhibidores de la 5 fosfodiesterasa, análogos de la prostaciclina endovenosos y la fluoxetina.

<b>GRUPO FARMACOLÓGICO</b>	<b>CATEGORÍA DE RIESGO EN EL EMBARAZO DE LA FDA</b>
Antagonistas dihidropiridínicos de los canales de calcio.	C
Inhibidores de la 5 Fosfodiesterasa.	B
Análogos de la prostaciclina.	C
Fluoxetina.	C

### *Crisis renales SSc*

Como se mencionó anteriormente, la crisis renal de esclerodermia es rara en el embarazo (alrededor del 2%), pero se puede confundir con cuadros como la preeclampsia.

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o terapia de bloqueo del receptor de angiotensina es efectivo en el tratamiento de la crisis renal de esclerodermia activa durante el embarazo, porque el riesgo de muerte materna o fetal con enfermedad no tratada es mayor que el riesgo asociado con el uso de estos medicamentos durante el embarazo.

Es de destacar que el uso de este grupo farmacológico se encuentra contraindicado en el segundo y tercer trimestres del embarazo por la alta asociación con oligohidramnios y daño renal fetal permanente por lo que su uso se debe limitar al de las crisis renales y no a la HTA del embarazo, que es sumamente frecuente en este grupo de pacientes (26).

La terapéutica con glucocorticoides es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de estas crisis, por lo que en el caso que se decida emplearla debe realizarse bajo monitoreo hemodinámico materno fetal estrecho (44).

### *Hipertensión pulmonar*

Los principales grupos farmacológicos recomendados para el tratamiento de esta afección son: Antagonistas de los receptores de endotelinas, inhibidores de la fosfodiesterasa, de los que ya se hicieron consideraciones, y el estimulador del guanilato ciclasa (Riociguat) que es categoría X de riesgo en el (44).

Como se mencionó anteriormente, se debe desaconsejar el embarazo en pacientes afectos de HAP (40).

En caso de que se decida llevar adelante el embarazo es fundamental el monitoreo continuo de los parámetros respiratorios (saturación de oxígeno, espirometría, etc.) y valorar el riesgo/beneficio, junto al paciente, de mantener los tratamientos (20).

### *Compromiso cutáneo*

El metotrexato es la droga de primera línea recomendada para el tratamiento del compromiso (44). Esta droga es bien conocida en el ámbito de la reumatología, su efecto antagonista de los folatos trae aparejadas alteraciones en la síntesis de ARN y ADN. Posee efectos embriotóxicos y teratogénicos por lo que se encuentra en la categoría X de la FDA de riesgo en el (45).

Entre las diversas alteraciones sobre el feto, destacan las malformaciones cráneo-faciales, el retraso mental y la focomelia (42). El riesgo es mayor durante las semanas sexta a octava de la gestación. Debe

suspenderse al menos 3 meses antes de la búsqueda del embarazo. Debido a esto es necesario un asesoramiento preconcepcional especializado en todas las pacientes con SSc, así como también asesoría e información, al respecto, en cada consulta de seguimiento de la enfermedad de parte del reumatólogo (42).

### *Compromiso pulmonar*

La ciclofosfamida es uno de los fármacos de elección para el tratamiento del compromiso intersticial (44). Es considerada categoría de riesgo D de la FDA en el embarazo por ser capaz de generar malformaciones fetales. Como en los apartados previos, deben valorarse los riesgos y probables beneficios en caso de decidir emplearla durante la gestación (46).

Respecto al trasplante de células madre hematopoyéticas, es recomendado su uso para cuadros rápidamente progresivos de SSc con compromiso de órgano. La información sobre el uso de estas terapéuticas en el embarazo es muy escasa por lo que no se puede emitir una opinión concreta. Se ha descrito un aumento del riesgo de desarrollar infertilidad (47).

### *Compromiso digestivo*

Las molestias gastro-esofágicas pueden manejarse con medidas higiénico-dietéticas, antiácidos, antihistamínicos e inhibidores de la bomba de protones, de los que no se han comunicado efectos adversos sobre el feto (12).

### *Compromiso osteoarticular*

Las molestias osteoarticulares por lo general se controlan adecuadamente con medidas físicas y paracetamol o con dosis bajas de metprednisona, aunque como se mencionó anteriormente, los esteroides constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de crisis renales, por lo que siempre que sea posible deberán evitarse (11).

## *Complicaciones trombóticas en pacientes con aPL*

Pacientes con aPL pueden presentar antecedentes de cuadros trombóticos o compatibles con SAF, a saber: 3 pérdidas de embarazo consecutivas antes de las 10 semanas de gestación, una pérdida fetal a las 10 semanas de gestación o después, o un parto <34 semanas debido a preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino o sufrimiento fetal.

El SAF trombótico se refiere a pacientes que cumplen con los criterios de laboratorio para SAF y han experimentado un evento trombótico previo (arterial o venoso), independientemente de si han tenido complicaciones obstétricas.

Como medidas preventivas de preeclampsia u otras complicaciones de índole trombótica, en el grupo de pacientes sin los antecedentes mencionados, puede emplearse el ácido acetil salicílico en dosis de 100 mg/día. En aquellos con antecedentes trombóticos la anticoagulación con heparinas convencionales o heparinas de bajo peso molecular es la terapéutica de (39).

## *Lactancia*

Son harto conocidos los beneficios de la lactancia materna, por lo que se recomienda fomentar la lactancia materna y mantener el control de la enfermedad con medicamentos compatibles (48).

Las consideraciones respecto a los diferentes grupos farmacológicos disponibles, sus eventos adversos y categorías de riesgo de la FDA ya fueron explicitados en acápites previos. Especial mención a evitar el uso de metotrexato por la posibilidad de acumulación tisular y condicionar alteraciones del desarrollo del sistema nervioso y el crecimiento en el lactante (1)(45).

Respecto al tratamiento con dosis de prednisona o equivalente de esteroides no fluorados se recomienda desechar la leche materna obtenida dentro de las 4 horas siguientes de la ingesta, cuando se superan los  $\geq 20$  mg/día (39).

## *Conclusiones:*

La esclerosis sistémica progresiva es una enfermedad del tejido conectivo poco común que afecta principalmente a mujeres. A pesar del predominio de la enfermedad en el sexo femenino, como ya se expuso existen pocos reportes de embarazos en las pacientes afectadas con SSc. En el pasado se pensaba que existía gran riesgo de complicaciones fatales en los embarazos de pacientes con SSc, sin embargo, se sabe que muchas de estas mujeres pueden llevar a buen término un embarazo si se elige el momento adecuado y se lleva monitorización obstétrica estrecha. El riesgo obstétrico dependerá del tipo y la fase clínica de la enfermedad y de la presencia y compromiso sistémico de la enfermedad.

El manejo del embarazo de las pacientes con ES debe realizarse en un centro de atención con alta complejidad, un equipo de especialistas capaz de detectar y tratar las complicaciones tempranamente y que considere desde la planificación hasta el puerperio como un embarazo de alto riesgo ya que tanto el parto prematuro como los recién nacidos con bajo peso deben tener estricto control.

El tratamiento debe limitarse a fármacos con el menor potencial teratogénico, posible teniendo en cuenta las crisis renales y las complicaciones cardiopulmonares que pongan en peligro la vida de la madre.

La gran mayoría de las mujeres con SSc pueden llevar a término un embarazo normal con poco riesgo de complicaciones importantes si la paciente y el equipo multidisciplinario eligen un momento adecuado para el embarazo y realizan monitorización obstétrica estrecha.

Al inicio del embarazo, se deberá establecer el subtipo de enfermedad que padece (difusa o limitada), la fase (temprana o tardía) y la extensión y gravedad del daño a órganos internos.

Aquellas pacientes con SSc en fase temprana, subtipo difuso, o anticuerpos antitopoisomerasa o anti-ARN polimerasa iii presentan mayor riesgo obstétrico asociado y, de ser posible, debe retrasarse el embarazo hasta que la paciente se encuentre en una fase menos activa de la enfermedad.

Debemos tener en cuenta que el tercer trimestre del embarazo es el de mayor riesgo, ya que la paciente puede presentar complicaciones renales, cardiopulmonares, hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hughes M, Herrick AL. Systemic sclerosis. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2 de septiembre de 2019;80(9):530-6.
2. Lee K-A, Kim J, Choi W, Kim H-S, Seo GH. Pregnancy-associated risk factors and incidence of systemic sclerosis in primiparous women: A nationwide population-based cohort study. *Mod Rheumatol*. 19 de abril de 2021;1-6.
3. Kharbanda R, Naveen R, Misra DP, Gupta L, Agarwal V. Poor maternal and foetal outcomes in women with systemic sclerosis: an interview-based study at a tertiary centre. *Rheumatol Int*. junio de 2021;41(6):1133-42.
4. Impens AJ, Seibold JR. Vascular Alterations and Sexual Function in Systemic Sclerosis. *Int J Rheumatol*. 5 de agosto de 2010;2010:e139020.
5. Cardinale CJ, Li D, Tian L, Connolly JJ, March ME, Hou C, et al. Association of a rare NOTCH4 coding variant with systemic sclerosis: a family-based whole exome sequencing study. *BMC Musculoskelet Disord*. 9 de noviembre de 2016;17(1):462.
6. Gentil CA, Gammill HS, Luu CT, Mayes MD, Furst DE, Nelson JL. Characterization of the HLA-DR $\beta$ 1 third hypervariable region amino acid sequence according to charge and parental inheritance in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 7 de marzo de 2017;19(1):46.
7. Wander G, Neuberger F, Dhanjal MK, Nelson-Piercy C, Soh MC. Cytomegalovirus may mimic the presentation of intrahepatic cholestasis and hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in immunosuppressed pregnant women. *Obstet Med*. Septiembre de 2016;9(3):135-7.
8. Di Cristofaro J, Karlmark KR, Kanaan SB, Azzouz DF, El Haddad M, Hubert L, et al. Soluble HLA-G Expression Inversely Correlates With Fetal Microchimerism Levels in Peripheral Blood

- From Women With Scleroderma. *Front Immunol.* 2018;9:1685.
9. Chung MP, Kolstad KD, Dontsi M, Postlethwaite D, Manwani P, Zhao H, et al. Increased Rates of Obstetric Complications Prior to Systemic Sclerosis Diagnosis. *Arthritis Care Res.* 8 de diciembre de 2020;
  10. Motta F, Codullo V, Ramoni V, Cesari S, Ferrario G, Fiandrino G, Beneventi F, Rampello S, Johnsson H, Montecucco C, Graham GJ, et al. Role of placental inflammatory mediators and growth factors in patients with rheumatic diseases with a focus on systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl [Internet].* 7 de enero de 2021 [citado 1 de noviembre de 2021];60(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33313931/>
  11. Motta F, Codullo V, Ramoni V, Cesari S, Ferrario G, Fiandrino G, et al. Role of placental inflammatory mediators and growth factors in patients with rheumatic diseases with a focus on systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 de julio de 2021;60(7):3307-16.
  12. Sobanski V, Launay D, Depret S, Ducloy-Bouthors A-S, Hachulla E. Special considerations in pregnant systemic sclerosis patients. *Expert Rev Clin Immunol.* Noviembre de 2016;12(11):1161-73.
  13. Spinillo A, Beneventi F, Locatelli E, Ramoni V, Caporali R, Alpini C, et al. The impact of unrecognized autoimmune rheumatic diseases on the incidence of preeclampsia and fetal growth restriction: a longitudinal cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 18 de octubre de 2016;16(1):313.
  14. Kurteva EK, Boyadzhieva VV, Stoilov NR. Systemic sclerosis in mother and daughter with susceptible HLA haplotype and anti-topoisomerase I autoantibodies. *Rheumatol Int.* junio de 2020;40(6):1001-9.
  15. Rao. Fertility and pregnancy in systemic sclerosis and other autoimmune rheumatic diseases [Internet]. [Citado 28 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.indianjrheumatol.com/article.asp?issn=0973-3698;year=2016;volume=11;issue=6;spage=150;epage=155;aulast=Rao>
  16. Vanni VS, De Lorenzo R, Privitera L, Canti V, Viganò P, Rovere-Querini P. Safety of fertility treatments in women with systemic

- autoimmune diseases (SADs). *Expert Opin Drug Saf.* Septiembre de 2019;18(9):841-52.
17. Chatterjee S, Pauling JD. Anti-phospholipid syndrome leading to digital ischaemia and rare organ complications in systemic sclerosis and related disorders. *Clin Rheumatol.* Junio de 2021;40(6):2457-65.
  18. Jutiviboonsuk A, Salang L, Eamudomkarn N, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Foocharoen C. Prevalence and clinical associations with premature ovarian insufficiency, early menopause, and low ovarian reserve in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* Junio de 2021;40(6):2267-75.
  19. Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse MEB, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* mayo de 2015;14(5):376-86.
  20. Kah Teik C, Ahmad MF, Soon Leong Y, Mohamed Ismail NA. Pulmonary hypertension complicating systemic sclerosis: A successful pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* Julio de 2017;37(5):677-8.
  21. Takahashi N, Nagamatsu T, Fujii T, Takahashi K, Tsuchida Y, Fujio K, et al. Extremely high levels of multiple cytokines in the cord blood of neonates born to mothers with systemic autoimmune diseases. *Cytokine.* Marzo de 2020;127:154926.
  22. Iijima S. Fetal and neonatal involvement in maternal rheumatologic disease. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* Agosto de 2018;31(15):2079-85.
  23. Blagojevic J, AlOdhaibi KA, Aly AM, Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, et al. Pregnancy in Systemic Sclerosis: Results of a Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 1 de junio de 2020;47(6):881-7.
  24. Kolstad KD, Mayo JA, Chung L, Chaichian Y, Kelly VM, Druzin M, et al. Preterm birth phenotypes in women with autoimmune rheumatic diseases: a population-based cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* Enero de 2020;127(1):70-8.
  25. Guo W, Siddiqi N, Khanna SA. Kidney Biopsy From a Patient

- With Recurrent Scleroderma Renal Crisis During Pregnancy. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. Agosto de 2020;26(5):e119-20.
26. Barrett PM, McCarthy FP, Evans M, Kublickas M, Perry IJ, Stenvinkel P, et al. Stillbirth is associated with increased risk of long-term maternal renal disease: a nationwide cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. Septiembre de 2020;223(3):427.e1-427.e14.
  27. Li J, Chen S-Y, Yin X-D, Cao L-T, Huang X-L, Xu J-H, et al. The association between reproductive factors and systemic sclerosis in Chinese women: A case-control study and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. Octubre de 2019;22(10):1832-40.
  28. Chen JS, Roberts CL, Simpson JM, March LM. Pregnancy Outcomes in Women With Rare Autoimmune Diseases. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. Diciembre de 2015;67(12):3314-23.
  29. Chen JS, Roberts CL, Simpson JM, March LM. Pregnancy Outcomes in Women With Rare Autoimmune Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(12):3314-23.
  30. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 7 de enero de 2016;374(1):13-22.
  31. Lewey J, Haythe J. Cardiomyopathy in pregnancy. *Semin Perinatol*. Agosto de 2014;38(5):309-17.
  32. Sobanski V, Launay D, Hachulla E, Humbert M. Current Approaches to the Treatment of Systemic-Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension (SSc-PAH). *Curr Rheumatol Rep*. febrero de 2016;18(2):10.
  33. Sobanski V, Giovannelli J, Lynch BM, Schreiber BE, Nihtyanova SI, Harvey J, et al. Characteristics and Survival of Anti-U1 RNP Antibody-Positive Patients With Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. Febrero de 2016;68(2):484-93.
  34. Tincani A, Dall'Ara F, Lazzaroni MG, Reggia R, Andreoli L. Pregnancy in patients with autoimmune disease: A reality in 2016. *Autoimmun Rev*. Octubre de 2016;15(10):975-7.

35. Tincani A, Dall'Ara F, Lazzaroni MG, Reggia R, Andreoli L. Pregnancy in patients with autoimmune disease: A reality in 2016. *Autoimmun Rev.* Octubre de 2016;15(10):975-7.
36. Danza Á, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. [Pregnancy in systemic autoimmune diseases: Myths, certainties and doubts]. *Med Clin (Barc).* 7 de octubre de 2016;147(7):306-12.
37. Rueda de León Aguirre A, Ramírez Calvo JA, Rodríguez Reyna TS. Comprehensive Approach to Systemic Sclerosis Patients During Pregnancy. *Reumatol Clínica Engl Ed.* 1 de marzo de 2015;11(2):99-107.
38. Lee GY, Cho S. Spinal anesthesia for cesarean section in a patient with systemic sclerosis associated interstitial lung disease: a case report. *Korean J Anesthesiol.* Agosto de 2016;69(4):406-8.
39. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(4):529-56.
40. Lockshin MD. Assisted reproductive technologies for women with rheumatic AID. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Abril de 2020;64:85-96.
41. Orquevaux P, Masseau A, Le Guern V, Gayet V, Vauthier D, Guettrot-Imbert G, et al. In Vitro Fertilization in 37 Women with Systemic Lupus Erythematosus or Antiphospholipid Syndrome: A Series of 97 Procedures. *J Rheumatol.* Mayo de 2017;44(5):613-8.
42. Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 1 de mayo de 2016;75(5):795-810.
43. Stam-Slob MC, Lambalk CB, van de Ree MA. Contraceptive and hormonal treatment options for women with history of venous thromboembolism. *BMJ.* 8 de octubre de 2015;351:h4847.
44. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* Agosto de

- 2017;76(8):1327-39.
45. Birru Talabi M, Clowse MEB. Antirheumatic medications in pregnancy and breastfeeding. *Curr Opin Rheumatol*. Mayo de 2020;32(3):238-46.
  46. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases - Sammaritano - 2020 - Arthritis & Rheumatology - Wiley Online Library [Internet]. [Citado 7 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41191>.
  47. Massenkeil G, Alexander T, Rosen O, Dörken B, Burmester G, Radbruch A, et al. Long-term follow-up of fertility and pregnancy in autoimmune diseases after autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Rheumatol Int*. 1 de noviembre de 2016;36(11):1563-8.
  48. Hanson LA, Ahlstedt S, Andersson B, Carlsson B, Fällström SP, Mellander L, et al. Protective factors in milk and the development of the immune system. *Pediatrics*. Enero de 1985;75(1 Pt 2):172-6.

## Anexo:

**Tabla 1:** Clasificación de la FDA de categorías de riesgo en el embarazo.

Categoría	Descripción
A	Estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han mostrado un riesgo aumentado de anomalías fetales.
B	Estudios en animales han mostrado que no existe evidencia de daño al feto. Sin embargo no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.
C	Estudios en animales han mostrado algún efecto adverso y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.
D	Estudios adecuados y bien controlados o estudios observacionales en mujeres embarazadas han demostrado algún riesgo para el feto; sin embargo, los beneficios del tratamiento son superiores a los riesgos potenciales.
X	Estudios adecuados y bien controlados o estudios observacionales en animales o en mujeres embarazadas han demostrado que producen anomalías fetales. El uso de estos productos está contraindicado en las mujeres embarazadas.



## CAPÍTULO 15

### ENFERMEDAD DE BEHCET Y EMBARAZO

*Dra. Patricia Moya Alvarado*

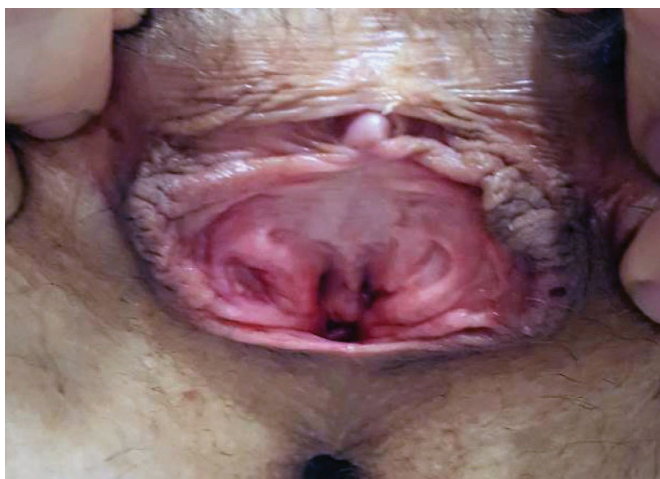
*Dr. Héctor Corominas Macias*

#### *Introducción*

La enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad inflamatoria sistémica, de etiología desconocida que se caracteriza por episodios recurrentes de aftas orales (**Imagen 1**), genitales (**Imagen 2**), lesiones cutáneas y afectación ocular. Otras manifestaciones de la enfermedad incluyen afectaciones del aparato locomotor, del sistema vascular, del tracto gastrointestinal y del sistema nervioso (1).



**Imagen 1.** *Úlcera lingual en pacientes afectados de EB.*



**Imagen 2.** Lesión cicatricial de ulcera vaginal en pacientes afecto de EB en resolución.

La afectación vascular de la EB se caracteriza por la capacidad de afectar vasos sanguíneos de todos los tamaños (pequeños, medianos y grandes) tanto del sistema arterial como venoso.

### *Aspectos epidemiológicos*

La EB es más común y más severa en los países de la cuenca mediterránea oriental y Asia (antigua ruta de la seda), y muy frecuente en Turquía, con una prevalencia descrita de 80 a 370 casos por 100.000 habitantes (2). En países como Japón, Corea, China, Irán o Arabia Saudí la prevalencia varía entre 13,5-20 casos por 100.000 habitantes (3). En Norteamérica y norte de Europa existe también una gran variabilidad descrita, siendo del 1 por 15.000 a 1 por 500.000 según los registros (4). En España y Francia, la prevalencia estimada es de 5-10 casos por 100.000 habitantes y de 7.1 por 500.000 respectivamente (5,6).

Dado que afecta predominantemente a mujeres jóvenes en edad fértil, referente al embarazo, la EB es una de las vasculitis de la que más datos disponemos (7,8). De hecho, en 2019 se publicó una de las cohortes más grandes donde describen los resultados obstétricos y ginecológicos de 12 millones de gestaciones de madres con EB (8). El registro describe una prevalencia general de partos de madres con EB de 1,4 por 100.000 y denota un aumento en los últimos 15 años (8).

## *Aspectos clínicos y diagnósticos*

### *Influencia de la enfermedad en el embarazo*

La EB es una enfermedad sistémica que puede presentar diversas manifestaciones clínicas. Debido a su amplio espectro de manifestaciones clínicas y a la gravedad variable de las mismas según la distribución geográfica, los registros que evalúan el efecto del embarazo en la EB describen tasas y tipos de complicaciones muy heterogéneas (9,10); sin embargo, la mayoría de los embarazos en pacientes con EB llegan a término sin complicaciones.

*Jadaon et al*, analizan las complicaciones obstétricas de 10 pacientes con EB que quedan embarazadas antes y después del diagnóstico (62 embarazos, 38 antes del diagnóstico y 24 después del diagnóstico). Estos autores describen que, la tasa de abortos espontáneos no difiere significativamente antes y después del diagnóstico, sin embargo, la tasa de otras complicaciones como hipertensión, diabetes mellitus gestacional, prematuridad, infecciones, ruptura prematura de membranas y eventos tromboembólicos, es significativamente mayor después del diagnóstico de EB (10).

Por otro lado, no existe una asociación clara entre EB y preeclampsia (11-15). Se ha descrito hipertensión y preeclampsia del 1 al 6% de los embarazos en pacientes con EB (8,10,16,17). Asimismo, la prevalencia de diabetes gestacional tampoco parece ser mayor en estas pacientes (8).

La tasa de parto prematuro es la que presenta mayor variabilidad. Existen trabajos (8,16,18) que describen tasas de parto prematuro entorno al 1 al 2% respecto otras publicaciones que respaldan un aumento de parto prematuro del 12% al 25% (11).

La diferencia entre aborto espontáneo y muerte fetal radica principalmente en si la pérdida se produce antes o después de la semana 20 de gestación. Como el resto de complicaciones, la tasa de abortos espontáneos en pacientes con EB varía significativamente según los trabajos publicados. Algunos trabajos que describen un aumento de abortos espontáneos, con tasas entre el 7 y el 30 % (10-13,16), sin

embargo, otros estudios, no observan un mayor número de abortos (15,17,19,20) en los pacientes con EB. Teniendo en cuenta estas discrepancias, *Gatto et al.*, realizan una revisión sistemática de la literatura, analizando un total de 229 embarazos en 131 pacientes con EB. Los resultados muestran una incidencia de abortos espontáneos del 9 % (16).

Los resultados de *Noel et al* (17) muestran unas tasas de aborto similares. Su grupo de trabajo realiza un estudio retrospectivo de 76 embarazos en 46 pacientes con criterios de EB. La complicación descrita más frecuentemente es el aborto espontáneo, presentándose en 5 de las 46 pacientes. Además, el análisis de los datos muestra una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de antecedentes de trombosis venosa profunda (TVP) y el riesgo de complicaciones obstétricas en las pacientes con EB, siendo 7 veces más frecuente la presencia de complicaciones en aquellas pacientes con EB y antecedentes de una TVP. En el mismo sentido, otros trabajos han sugerido que el aumento de abortos espontáneos en pacientes con EB podría deberse a una complicación vascular de la decidua que podría interferir en la implantación normal (10).

En relación a las tasas de muertes fetales, diferentes trabajos han descrito una frecuencia de muerte de hasta el 3% (10-13,16,17).

Otra complicación frecuentemente descrita es el bajo peso al nacer (BPN). Se ha observado que un 25% de los embarazos en EB presenta un BPN, comparado con el 8% conocido de los embarazos en la población general de los Estados Unidos (11,13,21). Sin embargo, una vez más, existen varios estudios que no describen este aumento del riesgo (10,12,17,18).

Referente a los partos de cesárea como complicación, a pesar de que la mayoría de los estudios no han descrito un aumento en los pacientes con EB, algunos trabajos han descrito una incidencia de hasta el 42 % de los partos, en su mayoría por motivos obstétricos (no relacionados con la vasculitis) (8,12).

Las complicaciones neonatales son muy poco frecuentes. Algunos trabajos han descrito casos de EB neonatal transitoria, entidad que se

caracteriza principalmente por la presencia de úlceras orales, úlceras genitales y otros hallazgos cutáneos en el neonato y que se resuelve hasta 8 semanas después del parto (22,23). La mayoría de los casos publicados se han descrito en madres diagnosticadas de EB antes del embarazo y presentaban úlceras oro-genitales activas durante el embarazo (23).

### *Influencia del embarazo en la enfermedad*

El efecto del embarazo en la actividad de la enfermedad parece variable; muchos estudios describen que los EB se mantienen en remisión clínica durante el embarazo (10,11,17,19,20,24), en contrapartida, otros describen un aumento de brotes durante el mismo (14,15,25,26).

Del mismo modo que las complicaciones, las tasas de exacerbación de la enfermedad son muy variables, habiéndose descrito tasas entre el 8 y 66% según la literatura (10-12,14,15,17,19,20,27).

En la revisión sistemática de *Gatto et al* (16) se describe un empeoramiento de la enfermedad durante el embarazo en aproximadamente el 30 % de los casos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes descritas son principalmente úlceras (58%), eritema nodoso, artritis y, por último, compromiso ocular, principalmente en el período posparto (16,17,24,27). La tasa de brotes durante el embarazo aporta datos controvertidos. Mientras algunos autores describen que la mayoría de los brotes ocurren en el primer trimestre, algunos trabajos sugieren que los brotes son más frecuentes en el último trimestre del embarazo (14,27).

Un meta-análisis del 2012 describió que, la enfermedad permanece estable en alrededor del 10 % de las pacientes, y mejora en el 60 % durante el embarazo (16). Contrariamente, otros trabajos refuerzan la idea que la EB suele permanecer estable o inactiva durante el embarazo (10,17).

La mejoría de la enfermedad durante el embarazo se ha postulado que se debe a los cambios hormonales. Es conocido que la progesterona inhibe la función de los macrófagos y los linfocitos y, el estrógeno

promueve la síntesis de citocinas antiinflamatorias suprimiendo la producción de interleucina 12 (IL12) (8,11).

Sin embargo, se recomienda que después del parto, los pacientes deberían ser monitoreadas de forma más estrecha dado que algunos trabajos describen un aumento de brotes en este periodo (28).

Los eventos trombóticos son una de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la enfermedad (**Imagen 3**), se ha descrito que entre el 10 y el 37% de los pacientes con EB presentaran algún evento trombótico durante el curso de la enfermedad (29). Asimismo, es bien conocido, que el embarazo aumenta el riesgo eventos tromboembólicos venosos 10 veces durante el periparto y hasta 35 veces después del parto (30).



**Imagen 3.** *Trombosis venosa profunda en paciente afecto de EB.*

Lee et al. (8) en 2018, al analizar 144 embarazos de pacientes con EB, describen un aumento de eventos tromboembólicos en el período posparto de 15 veces mayor respecto a la población general.

En consonancia con estos datos, otros trabajos también han descrito un aumento de las complicaciones vasculares comparado con la población general (12). Asimismo, en las pacientes embarazadas con EB, no solo se ha descrito un mayor riesgo de complicaciones vasculares, sino también que estas pueden presentarse en regiones anatómicas menos frecuentes que en la población general. Así pues, se han descrito trombosis venosa cerebral, trombosis de la vena cava superior, trombosis intracardiaca, síndrome de Budd-Chiari,

trombosis de la vena ovárica, trombosis venosa profunda y embolias pulmonares (8,12,19).

Dado que, en relación a las complicaciones de la EB descritas en el embarazo, la presencia de eventos tromboembólicos es la manifestación más frecuente y potencialmente más grave, las pacientes con EB embarazadas deben ser monitorizadas estrechamente en relación a la aparición de eventos tromboembólicos, especialmente en el período posparto.

Finalmente, por lo que se refiere a complicaciones fatales, hasta la actualidad, solo se ha descrito una muerte materna en una paciente de 45 años que presentó una perforación de colón secundaria a úlceras intestinales en la semana 6 de gestación (8).

### *Consideraciones terapéuticas*

Durante el embarazo, disponemos de diferentes tratamientos para el control de la actividad de la EB, entre estos, la colchicina, ciclos cortos de corticoides y anti-TNF para los casos más graves. Se ha publicado un metaanálisis recientemente donde no se describe un aumento en las malformaciones fetales o de pérdidas fetales con el uso de colchicina durante el embarazo. Sin embargo, se describe un aumento de BPN y de prematuridad cuando se administra en pacientes con otras indicaciones que no sean la fiebre mediterránea familiar (31).

A pesar de que se produce la transferencia placentaria, la colchicina parece ser compatible con el embarazo e incluso protectora en EB con una disminución del brote de dos veces en un estudio (17).

El anti-TNF se ha utilizado en EB sin un aumento de las anomalías congénitas (32). La ciclosporina se puede usar durante el embarazo, incidiendo en el control de la presión arterial (33).

### *Conclusiones*

Durante el embarazo se ha descrito que la mayoría de los pacientes con EB presentan una mejoría de la actividad de la enfermedad. No

existe un aumento de preeclampsia en las pacientes gestantes con EB comparado con el resto de la población. Las complicaciones maternas más frecuentes son los eventos tromboembólicos, especialmente durante el posparto. La tasa de abortos espontáneos oscila entre el 7 y el 25 % y se ha descrito un aumento de partos prematuros y de partos por cesárea. Las muertes fetales son infrecuentes y no se ha descrito un aumento significativo de anomalías congénitas. El BPN no es infrecuente y en pocos casos se ha descrito una EB neonatal transitoria que remite en pocas semanas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ozen S. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005 Nov 3;65(7):936-41.
2. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's Disease. *New England Journal of Medicine*. 1999 Oct 21;341(17):1284-91.
3. Yazici H, Seyahi E, Yurdakul S. Behçet's syndrome is not so rare: why do we need to know? *Arthritis Rheum*. 2008 Dec;58(12):3640-3.
4. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behçet syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*. 2004 Jan;16(1):38-42.
5. P. Eiroa JSMRRRNGJG et al. Estudio epidemiológico de la enfermedad de Behçet en el área sanitaria de La Coruña. *Rev Esp Reum*. 1991;18:285-7.
6. Mahr A, Maldini C. Épidémiologie de la maladie de Behçet. *La Revue de Médecine Interne*. 2014 Feb;35(2):81-9.
7. Pagnoux C, Mahendira D, Laskin CA. Fertility and pregnancy in vasculitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2013 Feb;27(1):79-94.
8. Lee S, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Behçet's disease and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 12 million births. *Journal of Perinatal Medicine*. 2019 May 27;47(4):381-7.
9. Seo P. Pregnancy and Vasculitis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2007 May;33(2):299-317.
10. Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, Sela HY, Ozcan C, Rojansky N. Behçet's disease and pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2005 Oct;84(10):939-44.
11. Orgul G, Aktöz F, Bekşac MS. Behçet's disease and pregnancy: what to expect? *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018 Feb 17;38(2):185-8.
12. Iskender C, Yasar O, Kaymak O, Yaman ST, Uygur D, Danisman

- N. Behçet's disease and pregnancy: A retrospective analysis of course of disease and pregnancy outcome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014 Jun;40(6):1598-602.
13. Gungor ANC, Kalkan G, Oguz S, Sen B, Ozoguz P, Takci Z, et al. Behcet disease and pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(6):617-9.
  14. Bang D, Chun YS, Haam IB, Lee ES, Lee S. The influence of pregnancy on Behçet's disease. *Yonsei Medical Journal*. 1997;38(6):437.
  15. Gul U. Pregnancy and Behcet Disease. *Archives of Dermatology*. 2000 Aug 1;136(8):1063-4.
  16. Gatto M, Iaccarino L, Canova M, Zen M, Nalotto L, Ramonda R, et al. Pregnancy and vasculitis: A systematic review of the literature. *Autoimmunity Reviews*. 2012 May;11(6-7):A447-59.
  17. Noel N, Wechsler B, Nizard J, Costedoat-Chalumeau N, Boutin DLTH, Dommergues M, et al. Behçet's Disease and Pregnancy. *Arthritis & Rheumatism*. 2013 Sep;65(9):2450-6.
  18. Chen JS, Roberts CL, Simpson JM, March LM. Pregnancy Outcomes in Women With Rare Autoimmune Diseases. *Arthritis & Rheumatology*. 2015 Dec;67(12):3314-23.
  19. Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behcet's disease and pregnancy relationship study. *Rheumatology*. 1997 Feb 1;36(2):234-8.
  20. Uzun S, Alpsyoy E, Durdu M, Akman A. The Clinical Course of Behçet's Disease in Pregnancy: A Retrospective Analysis and Review of the Literature. *The Journal of Dermatology*. 2003 Jul;30(7):499-502.
  21. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: Final Data for 2017. *Natl Vital Stat Rep*. 2018 Nov;67(8):1-50.
  22. Thubert T, Donnadiou AC, Dupont-Bernabe C, Even M, Fior R, Pasquali JL, et al. Maladie de Behçet en gynécologie-obstétrique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2011 Jun;40(4):283-90.
  23. Antonelou M, Braha N. Transient neonatal Behcet's disease. *Case Reports*. 2013 Feb 6;2013(feb06 1):bcr2012007589-bcr2012007589.
  24. Yılmaz ZV, Türkmen GG, Yılmaz E, Dağlar K, Kırbaş A, Sanhal

- C, et al. Influence of Behçet's disease on first and second trimester serum screening markers. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017 Mar;43(3):511-5.
25. Farrag OA, Al-Suleiman SA, Bella H, Al-Omari H. Behcet Disease in Pregnancy. *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1987 May;27(2):161-3.
  26. Madkour M, Kudwah A. Behcet's disease. *BMJ*. 1978 Dec 23;2(6154):1786-1786.
  27. Hamza M, Elleuch M, Zribi A. Behcet's disease and pregnancy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1988 Apr 1;47(4):350-350.
  28. Fredi M, Lazzaroni MG, Tani C, Ramoni V, Gerosa M, Inverardi F, et al. Systemic vasculitis and pregnancy: A multicenter study on maternal and neonatal outcome of 65 prospectively followed pregnancies. *Autoimmunity Reviews*. 2015 Aug;14(8):686-91.
  29. Hiwarkar P, Stasi R, Sutherland G, Shannon M. Deep vein and intracardiac thrombosis during the post-partum period in Behçet's disease. *International Journal of Hematology*. 2010 May 10;91(4):679-86.
  30. Chan WS, Rey E, Kent NE, Chan WS, Kent NE, Rey E, et al. Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014 Jun;36(6):527-53.
  31. Indraratna PL, Virk S, Gurram D, Day RO. Use of colchicine in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2018 Feb 1;57(2):382-7.
  32. Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: A prospective, comparative, observational study. *Reproductive Toxicology*. 2014 Jan;43:78-84.
  33. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis & Rheumatology*. 2020 Apr 23;72(4):529-56.



## CAPÍTULO 16

### EMBARAZO EN LAS VASCULITIS SISTÉMICAS PRIMARIAS

*Dra. Alicia Rodríguez-Pla*

#### *Introducción*

Las vasculitis sistémicas primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por inflamación de los vasos sanguíneos y se clasifican principalmente de acuerdo con el tamaño de los vasos que se afectan con más frecuencia (1).

Las vasculitis se han relacionado clásicamente con un aumento de la morbilidad y la mortalidad(2). Sin embargo, en los últimos años la mejora del proceso diagnóstico relacionada con un mejor conocimiento de las diferentes formas de presentación clínica y el avance de las técnicas de laboratorio e imagen, así como el aumento de las opciones terapéuticas, han resultado en un diagnóstico más precoz, mejora de la supervivencia (2), y menos problemas de fertilidad. Como consecuencia, las vasculitis ahora afectan más mujeres en edad reproductiva lo que se ha traducido en un aumento progresivo del número de embarazos en estas pacientes (3).

Las vasculitis que afectan a las mujeres en edad reproductiva son principalmente la arteritis de Takayasu (AT), la poliarteritis nodosa (PAN), las vasculitis asociadas con anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) (VAA), las vasculitis de pequeño vaso por inmunocomplejos o vasculitis por inmunoglobulina (Ig) A y la enfermedad de Behcet (EB) (4). La mayoría de los datos provienen de pacientes con AT y EB porque son las vasculitis que afectan generalmente a personas más jóvenes (3, 4). Sobre el embarazo en pacientes con EB

se habla extensamente en otro capítulo y, por lo tanto, no se tratará en éste.

### *Principios Generales*

La mayoría de los datos sobre el embarazo en pacientes con vasculitis sistémicas primarias provienen de publicaciones de casos aislados o de pequeñas series (5). Idealmente, como en el caso de otras enfermedades autoinmunes, especialmente el lupus, la enfermedad debería estar en remisión sostenida antes de la concepción para aumentar la probabilidad de un resultado favorable del embarazo (3).

Antes de la concepción, la paciente se debería reunir con un equipo de especialistas con experiencia en enfermedades autoinmunes y embarazos de alto riesgo para revisar los medicamentos y cambiar los que son teratogénicos por otros más compatibles con el embarazo, evaluar el riesgo de recidiva y hablar sobre el riesgo de posibles eventos adversos durante el embarazo (6,7). El seguimiento durante todo el embarazo y el puerperio debe idealmente realizarse por ese equipo de especialistas en una clínica de embarazo de alto riesgo (4). Después de la concepción, el papel del equipo multidisciplinario es seguir el progreso del embarazo, evaluar la actividad de la vasculitis y planificar de forma cuidadosa el momento y la modalidad de parto (7).

Como en cualquier paciente con vasculitis, determinar el nivel de actividad de la enfermedad requiere la compilación de múltiples datos de la historia clínica, exploración física, análisis y pruebas de imagen (7). Es importante tener en cuenta que algunos parámetros de laboratorio pueden estar fisiológicamente alterados durante el embarazo; por ejemplo, la proteína C reactiva (PCR) está normalmente elevada durante el embarazo y tiende a aumentar progresivamente (8). Siempre que sea posible, es preferible evitar exploraciones invasivas y utilizar la ecografía o resonancia magnética como técnicas de imagen para evitar la exposición a radiación (7), aunque en el caso de la resonancia, también se recomienda tener precaución con el uso de gadolinio ya que datos recientes sugie-

ren una asociación con un riesgo aumentado de abortos y muertes neonatales (9).

### *Efecto de la Vasculitis en el Embarazo*

Cuando la vasculitis está activa, hay riesgo de que los pacientes padezcan daño orgánico o incluso muerte materna o fetal. El impacto de la vasculitis activa en el embarazo depende de las manifestaciones de la enfermedad, la salud subyacente de la paciente, el estadio del embarazo y de las medicaciones que se necesiten administrar para el tratamiento (7).

Los pacientes con vasculitis tienen riesgo de que la enfermedad recidive durante el embarazo. No se sabe si los cambios hormonales e inmunológicos que suceden durante el embarazo tienen alguna influencia en la fisiopatología de la vasculitis (7). Como se ha comentado anteriormente, se puede tener un embarazo con éxito especialmente cuando la enfermedad está en remisión sostenida antes de la concepción y el embarazo se planea de forma cuidadosa. La edad de las mujeres con vasculitis en el momento del embarazo parece ser 5 años más alta como media que la de las mujeres sin vasculitis y esto puede tener un impacto por sí mismo en el resultado final del embarazo (5,10).

En aproximadamente el 20% de los embarazos en pacientes con vasculitis, las pacientes padecen hipertensión (4,11). En pacientes con AT, la tasa de hipertensión y preeclampsia es del 42%. La prevalencia de diabetes gestacional es similar a la de la población general embarazada y principalmente afecta a pacientes en tratamiento glucocorticoideo (11,12).

No está completamente claro si la tasa de abortos está aumentada en pacientes con vasculitis. En comparación con una tasa estimada de abortos del 15-20% en la población general en los Estados Unidos, un estudio de 74 embarazos encontró que la tasa de abortos fue del 34% en las pacientes con vasculitis (10), aunque otro estudio de 55 embarazos no encontró un aumento significativo en los abortos (12). La mayoría de los estudios ha demostrado un aumento de la tasa de muerte fetal (11,13,14).

La vasculitis activa se asocia con parto prematuro, lo que se observa en el 20-53% de las pacientes con vasculitis, en comparación con el 13% en la población general (6,10,13). No se ha encontrado asociación entre malformaciones fetales graves y vasculitis (12). La tasa de bajo peso al nacer en los niños de pacientes con vasculitis es del 10% (11,12), probablemente debido al parto pretérmino (14). La restricción del crecimiento intrauterino es más frecuente en las mujeres embarazadas con vasculitis de pequeño vaso y se piensa que puede suceder en el 30% de dichos embarazos (6).

La cesárea se practica con más frecuencia en pacientes con vasculitis y se realiza hasta en un 50% de estos embarazos, principalmente por razones obstétricas como el retraso del crecimiento intrauterino o parto prolongado entre otras (6,11,13). La inducción del parto se realiza en el 40% de los embarazos de pacientes con vasculitis (11).

### *Efecto del Embarazo en la Vasculitis*

Los cambios fisiológicos del embarazo pueden tener un impacto positivo o negativo en la vasculitis materna. Los cambios hormonales y endocrinos durante el embarazo pueden alterar la producción de citoquinas favoreciendo la polarización de citoquinas de células Th2, lo que da lugar a empeoramiento de las enfermedades mediadas por citoquinas Th2, como las VAA y mejorando los trastornos mediados por citoquinas Th1, como la EB y la AT(15-17). Incluso con todos estos factores en juego, con una planificación cuidadosa, la mayoría de los embarazos en pacientes con vasculitis sistémicas pueden tener éxito con complicaciones mínimas antes del parto y con poco impacto en la vasculitis subyacente (5).

En general, se considera que el embarazo no provoca el desarrollo de vasculitis (5). Sin embargo, hay casos en los que la vasculitis se ha diagnosticado durante el embarazo, el postparto, o después de abortos, especialmente casos de PAN, VAA y vasculitis IgA (18). Cuando se diagnostican durante el embarazo, las vasculitis con el peor pronóstico son la PAN y la poliangeítis microscópica (PAM) (4).

El resultado de un embarazo no predice el resultado en embarazos posteriores (18,19).

El registro prospectivo V-Preg en mujeres con vasculitis reclutó 62 pacientes entre el 2015 y el 2018, principalmente con TA o poliangeítis granulomatosa (PAG). Los resultados de los primeros pacientes y datos del primer trimestre demostraron que el 75% de las pacientes dijeron que tenían actividad mínima o ausente de su enfermedad y no hubo pérdidas fetales. Las vasculitis estuvieron bien controladas antes de la concepción sin hospitalizaciones en los 3 meses anteriores. Las mujeres que habían tenido embarazos antes del diagnóstico de la vasculitis tuvieron una tasa alta de abortos del 44% (20).

Las mujeres con enfermedad activa o que han sido diagnosticadas con vasculitis poco antes del embarazo tienen tasas de recidiva de la enfermedad más alta durante el embarazo y un riesgo aumentado de partos pretérmino y abortos (6). En el 20-40% de los embarazos se han reportado recidivas (6,10,13). El riesgo de exacerbación es bajo, pero varía dependiendo del tipo de vasculitis (5). Un estudio encontró que el 50% de las pacientes con vasculitis necrotizante tuvieron una recidiva de baja o moderada intensidad y un 20% tuvieron complicaciones graves (13).

Las muertes maternas son raras, pero se han comunicado en casos de AT, PAN y VAA(4). En general, se recomienda evitar el embarazo en pacientes con daño renal grave, insuficiencia cardíaca, asma sin controlar en pacientes con poliangeítis granulomatosa eosinofílica (PAGE), hipertensión pulmonar grave e hipertensión no bien controlada con daño renal (4).

Las pacientes deberían continuar su tratamiento y sus seguimientos regulares durante 3 meses después del parto porque se han comunicado recidivas en 20-40% de estos pacientes durante el postparto (12,14).

### *Consideraciones Generales del Tratamiento*

Como en cualquier otro paciente con vasculitis, el tratamiento debe decidirse dependiendo de las manifestaciones y la gravedad

de la enfermedad. Puede ser necesario realizar modificaciones individualizadas de los regímenes usuales basándose en una consideración cuidadosa del balance riesgo-beneficio. Siempre se deben usar los regímenes de tratamiento más cortos y las medicaciones menos tóxicas. Sin embargo, en situaciones en las que esté en riesgo la vida de la madre puede ser necesario utilizar medicamentos o procedimientos incluso si dañan al feto (7).

Casi todas las medicaciones inmunosupresoras utilizadas para tratar las vasculitis pueden ser potencialmente tóxicas durante el embarazo, aunque algunas de ellas se consideran relativamente seguras o al menos más seguras que otras. Prácticamente todas las medicaciones que se administran a la mujer embarazada pasan al feto. Factores importantes que afectan la exposición del feto son la dosis, el tipo de medicamento, la duración de éste y el momento del embarazo en el que se administra. Si se afecta la organogénesis durante las primeras 12 semanas, existe riesgo de malformación fetal. Anomalías funcionales de la fisiología del feto pueden resultar de la administración de ciertos medicamentos durante las últimas 4 semanas de gestación (7).

### *Embarazo en Vasculitis Específicas*

Es importante tener en cuenta que puede existir un sesgo de publicación debido a las relativamente pocas publicaciones sobre este tema, con la excepción de la AT y la EB, porque típicamente los pacientes con presentaciones extrañas son los que se publican, pero éste es un fenómeno generalizado en la literatura médica. Aunque los datos sean limitados, pueden ayudar a guiar el tratamiento de los pacientes.

### *Arteritis de Takayasu*

La AT es una vasculitis granulomatosa de vaso grande, que suele afectar la aorta, sus ramas principales y las arterial pulmonares(1). La AT generalmente afecta a pacientes en la segunda o tercera décadas de la vida(1) y es la vasculitis más frecuente en pacientes embaraza-

das porque tiende a afectar más a mujeres que a hombres y porque afecta a pacientes más jóvenes(3,21).

### *Efecto de la Arteritis de Takayasu en el Embarazo*

La mayoría de los embarazos acaban bien para la madre y el feto (5). La incidencia de complicaciones es más alta en pacientes con enfermedad grave, aquellas que ya tienen hipertensión antes del embarazo, y las que tienen más patología vascular (22,23). El resultado del embarazo mejora si las pacientes tienen la presión arterial bien controlada antes de la concepción. Por lo tanto, se debe de aconsejar a las pacientes que no conciban hasta que la presión arterial esté bien controlada con medicamentos que sean compatibles con el embarazo (24).

Una revisión de 214 embarazos en 168 mujeres con AT recogió 8 series de casos de pacientes embarazadas con AT. En 10 casos (5%) se recomendó la terminación del embarazo. En los otros 204 casos, se observaron varias complicaciones maternas y fetales (3). En el 43% de los embarazos las pacientes sufrieron hipertensión y preeclampsia y el 20% de los recién nacidos tuvieron bajo peso al nacer. Sólo 7 de los 214 embarazos tuvieron una recidiva de la vasculitis. La mayoría de las pacientes tuvieron un embarazo sin complicaciones importantes, pero hubo algunos casos de ruptura de aneurisma, insuficiencia renal, embolismo pulmonar e infarto de miocardio (3).

El empeoramiento de la hipertensión arterial presente antes del embarazo y la preeclampsia son las complicaciones más frecuentes en pacientes embarazadas con AT (3,22,25). La estenosis de la arteria renal parece ser un factor mayor de riesgo en la mayoría de los estudios (22,23,26,27). Dicha estenosis produce un aumento de la producción de renina lo que resulta en un aumento de presión arterial e insuficiencia uteroplacentaria lo que resulta en retraso del crecimiento intrauterino (26,27). Sin embargo, otro estudio no encontró ninguna asociación entre la afectación de la arteria renal y preeclampsia y retraso del crecimiento uterino (25).

La hipertensión y preeclampsia se observan en el 2-8% de los embarazos en la población general en comparación con el 20-40%

de los embarazos en pacientes con AT (22,26,27). La tasa de hipertensión se ha encontrado en el 100% de los embarazos y la de preeclampsia hasta en el 75% de los casos (26,28). Se recomienda un seguimiento cuidadoso y tratamiento agresivo de la hipertensión arterial en estas pacientes (5). Los resultados de un pequeño estudio sugieren que la angioplastia en casos de estenosis de la arteria renal antes del embarazo puede tener un papel protector durante el embarazo (29).

El bajo peso al nacer y el retraso del crecimiento intrauterino son las complicaciones más frecuentes en los recién nacidos (5). El rango de ambos es entre el 4 y el 52%. La incidencia más alta se encontró asociada con afectación bilateral de la arteria (25,26,28,30). Se estima que la tasa de parto pretérmino está entre el 4 y el 30% de los embarazos y las muertes fetales entre el 8 y el 30% (22-24, 26). Las muertes fetales ocurren en el 4-5% de las pacientes con AT, en comparación con el 1-2% de la población general (3,26).

En cuanto al parto, el 35-50% de los embarazos en pacientes con AT acaba en cesárea (3, 26). La inducción del parto usualmente se realiza por hipertensión grave, retraso del crecimiento intrauterino, retinopatía, insuficiencia aórtica, aneurismas aórticos, o vasculitis grave (3).

### *Efectos del Embarazo en la Arteritis de Takayasu*

Los cambios fisiológicos del embarazo no parecen afectar la actividad de la AT (3,31,32). Un metaanálisis encontró que la tasa de exacerbación se observó en un 3% de los embarazos de pacientes con AT (3). Estudios más recientes han comunicado una incidencia de recidiva en el 25% de los embarazos (6,22). La enfermedad activa durante el embarazo se ha asociado con complicaciones graves en más del 5% de los embarazos y con un aumento de 13 veces en el riesgo de complicaciones obstétricas, como preeclampsia, abortos, retardo del crecimiento intrauterino, y partos pretérminos (25-27,33). Por el contrario, algunas series han sugerido mejora de la enfermedad durante el embarazo (25,32). Un estudio encontró que los niveles de

PCR y de pletismógrafo digital mejoraron durante el embarazo y hasta un año después del parto (32).

El aumento del volumen de sangre circulante y la carga cardíaca durante el embarazo pueden producir empeoramiento de las lesiones vasculares preexistentes (22). Se han descrito algunos casos de insuficiencia aórtica, retinopatía, aneurismas, accidente cerebral vascular, disección aórtica, muertes maternas debido a infarto de miocardio en el postparto e hipertensión incontrolada resultante en fallo cardíaco, encefalopatía e insuficiencia renal (3,23,25,34).

### *Control de la Enfermedad y Consideraciones del Tratamiento*

Los pacientes que reciben tratamiento para la AT durante el embarazo tienen menos tasas de complicaciones (24,25). Un estudio encontró tasas más bajas de preeclampsia en pacientes en tratamiento con glucocorticoides, pero no con aspirina (26). La aspirina se debe considerar en el embarazo en pacientes con AT por el riesgo más alto de preeclampsia y de retraso del crecimiento intrauterino. En las pacientes con insuficiencia aórtica, se recomienda tratamiento antibiótico profiláctico para prevenir la endocarditis infecciosa (3,4,7).

Aunque el tratamiento con altas dosis de glucocorticoides es efectivo en la AT, como monoterapia los glucocorticoides no proporcionan remisión sostenida en aproximadamente la mitad de los pacientes (35). En general los pacientes resistentes a los glucocorticoides se han tratado con inmunosupresores, incluyendo metotrexato y azatioprina (35,36). Sin embargo, el metotrexato está contraindicado en el embarazo como se explicará en detalle más adelante en este capítulo. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) (37,38) y los anticuerpos contra el receptor de la interleucina (IL)-6 (IL-6) (39,40) también son tratamientos prometedores para la AT. Hay algunos casos en los que el tacrolimus (41,42) o la ciclosporina (43) pueden ser tratamientos alternativos potenciales para casos refractarios de AT. Como se explicará más adelante en este capítulo, el tacrolimus y la ciclosporina pueden ser de especial utilidad en casos refractarios a otros medicamentos durante el embarazo dado su mejor perfil de

seguridad en comparación con metotrexato. Las peculiaridades del tratamiento de la AT durante el embarazo se explicarán más adelante en este capítulo.

### *Consideraciones sobre la Anestesia y Manejo del Parto*

En las pacientes con AT, se recomienda la anestesia regional porque generalmente permite una mayor estabilidad hemodinámica y aumenta la perfusión cerebral. Con anestesia espinal se puede conseguir una disminución más acusada de la precarga y se piensa que puede asociarse con un mayor riesgo de complicaciones isquémicas, como isquemia cerebral. Sin embargo, se han publicado muchos casos de resultados favorables en pacientes con bloqueo espinal o con combinación de anestesia espinal y epidural (4).

Se ha sugerido que se debería acortar la fase activa del segundo estadio del parto debido a un aumento significativo de la presión arterial, lo que aumenta el riesgo de hemorragia cerebral y fallo cardiaco congestivo (7,19). Es muy importante vigilar la presión arterial durante y después del parto y se debe de saber de antemano el lugar más idóneo para medir la presión arterial(3). Se aconseja que el equipo de anestesia se involucre al principio del embarazo para planear el parto con suficiente antelación (5).

### *Vasculitis Asociadas con ANCA*

Las VAA son un grupo de vasculitis necrotizantes que incluyen 3 variantes: la poliangeítis granulomatosa (PAG), la poliangeítis granulomatosa eosinofílica (PAGE), y la poliangeítis microscópica (PAM) (1). Estas enfermedades se observan con más frecuencia en pacientes en la década de los 50, pero en ocasiones también afectan a mujeres en edad reproductiva (5). De hecho, hay evidencia reciente de que las VAA pueden ser las vasculitis diagnosticadas con más frecuencia durante el embarazo, sobre todo antes del tercer trimestre (44, 45). En un estudio que incluyó 110 pacientes, la VAA se diagnosticó

antes de la concepción en el 63% de los casos, durante el embarazo en el 29% y en el postparto en el 8% de los pacientes. En el 15% de los embarazos hubo recidivas de la vasculitis (46).

### *Efecto de la Vasculitis Asociada con ANCA en el Embarazo*

En general, los resultados del embarazo son favorables en pacientes con VAA (5). Las complicaciones son más frecuentes en las pacientes que tienen vasculitis activa en el momento del embarazo, en las que desarrollan vasculitis durante el embarazo y en las que tienen daño orgánico mayor grave, como insuficiencia renal o cardiomiopatía (4,7,44,45).

En una revisión sistemática se encontró que el parto pretérmino ocurrió en el 20% de los embarazos y el 2% de los niños nacieron muertos (46). El parto pretérmino es una de las complicaciones más frecuentes en las pacientes con VAA, y varios estudios han reportado una incidencia del 25 al 50% en pacientes con PAG (3,6,12,13). Un estudio reciente de pacientes con vasculitis que se habían diagnosticado durante el embarazo encontró una tasa de parto pretérmino del 73%, mientras que en pacientes en remisión la tasa es del 7-9% (45,47,48).

La incidencia de abortos es variable y se estima que afecta entre el 4 y el 20% de los embarazos (3, 13,45-48), aunque un estudio de 20 pacientes embarazadas con VAA que estaban en remisión antes del embarazo no encontró ningún caso de restricción del crecimiento intrauterino (48). En el 10-30% de los embarazos las pacientes con VAA padecen hipertensión y preeclampsia (3,6,45-47). Otras complicaciones que se han observado durante el embarazo en pacientes con VAA son placenta previa, hematoma retro-placentario y ruptura prematura de membranas (3,13,18,44).

El parto por cesárea es más frecuente que en la población general y se observa en el 50% de los casos, sobre todo por indicaciones obstétricas (3, 6). Se prefiere la anestesia regional en pacientes con estenosis subglótica (49).

### *Efecto del Embarazo en la Vasculitis Asociada con ANCA*

En la mayoría de los casos, el embarazo no parece afectar la actividad de la VAA (5). Las exacerbaciones se asocian más frecuentemente con enfermedad grave y se han observado en el 20-50% de los embarazos. El riesgo más alto de exacerbación es durante el primer y segundo trimestres y en el primer mes después del parto (4,6,7,10,44,45).

En un estudio de 20 embarazos en 12 pacientes con vasculitis necrotizante, se observaron complicaciones graves que amenazaban la vida en el 20% de los embarazos (13). Las complicaciones maternas graves consisten en hemorragia alveolar, fallo respiratorio, accidentes vasculares isquémicos transitorios, fallo cardíaco severo, insuficiencia renal, isquemia de las extremidades y empeoramiento de la estenosis bronquial o subglótica (45). La descompensación asmática y/o el fallo cardíaco se observan en el 25-50% de los embarazos en pacientes con PAGE (3,13). Hay sólo unos pocos casos publicados de muerte materna (45,46,50).

El paso de anticuerpos anti-mieloperoxidasa (anti-MPO) a través de la placenta puede ocurrir, pero sólo en un caso de los publicados uno de los neonatos presentó complicaciones graves en forma de hemorragia pulmonar y fallo renal (19,44,51).

### *Consideraciones del Tratamiento en las Vasculitis Asociadas con ANCA*

Fuera del embarazo, los tratamientos usualmente utilizados para inducir la remisión de los pacientes con VAA, especialmente la PAG y la MPA, son los glucocorticoides en combinación con ciclofosfamida, metotrexato o rituximab. Para el mantenimiento de la remisión se utilizan dosis bajas de glucocorticoides, el metotrexato, la azatioprina, la leflunomida y el rituximab. El micofenolato mofetil también se usa aunque como agente de segunda línea (52).

Un rasgo similar del tratamiento entre PAG, PAGE y PAM es la utilización de glucocorticoides y ciclofosfamida en los pacientes con

manifestaciones graves, cuando no es durante el embarazo. Cuando se administra ciclofosfamida, como en el caso the PAG, PAM and PAN, generalmente se da durante tres a seis meses y después se cambia a tratamiento de mantenimiento con azatioprina, metotrexato o micofenolato (53). Mepolizumab se utiliza también para el tratamiento de los síntomas mediados por eosinófilos (54) y rituximab también se ha empleado con éxito en algunos casos de PAGE (55), aunque de forma anecdótica hasta el momento. De las peculiaridades del tratamiento de los pacientes durante el embarazo se hablará con detalle más adelante en este mismo capítulo.

### *Poliarteritis Nodosa (PAN)*

La PAN es una vasculitis necrotizante de medianos y pequeños vasos. Las manifestaciones más frecuentes son la afectación musculoesquelética, gastrointestinal y neurológica (1). Los resultados del embarazo son generalmente favorables cuando la concepción ocurre durante un periodo de remisión (44). Se han comunicado algunos casos de parto pretérmino y retraso del crecimiento intrauterino. Sin embargo, cuando se concibe durante un período en el que la enfermedad está activa, o cuando la enfermedad se diagnostica durante el embarazo, las consecuencias pueden ser devastadoras (44). En dos comunicaciones en la década de los 1980s, 7 de 8 pacientes en los que la PAN había comenzado durante el embarazo murieron durante el embarazo o pocos meses después del parto. En muchos de dichos casos, el diagnóstico se realizó después de la muerte (56,57).

Respecto al tratamiento, en pacientes no embarazados y en ausencia de factores de mal pronóstico, se prefiere inmunosupresión con azatioprina o metotrexato, reservándose la ciclofosfamida para los casos graves (58). Sin embargo, es recomendable evitar algunos de estos medicamentos durante el embarazo como se explicará más adelante.

### *Vasculitis de Pequeño Vaso por Inmunocomplejos*

Los datos de pacientes embarazadas con vasculitis de pequeño vaso por inmunocomplejos son limitados. En un estudio retrospectivo

reciente que incluyó 14 mujeres con vasculitis por inmunocomplejos que tuvieron 16 embarazos, la vasculitis permaneció en remisión en 10 casos, mientras que en los otros 6, las pacientes desarrollaron síntomas como úlceras, erupción cutánea, edema de extremidades inferiores y dolor intermitente en la cadera y las rodillas, que seguramente se relacionaron con una recidiva de la vasculitis. Un embarazo estuvo complicado por hipertensión severa después de una cesárea electiva, posiblemente en relación con una recidiva de la vasculitis también. Ninguna mujer desarrolló complicaciones como preeclampsia o diabetes gestacional y no hubo abortos o nacimiento de niños muertos. Todos los partos sucedieron a término menos uno que resultó en un parto pretérmino espontáneo. Seis partos fueron vaginales y 7 fueron por cesárea debidas a complicaciones obstétricas. No se tuvieron detalles de los otros tres partos (6). Dos de las 7 mujeres con vasculitis IgA tuvieron vasculitis activa durante el embarazo, pero no estaban en tratamiento glucocorticoideo o en ningún otro tratamiento para su vasculitis. Una de ellas tuvo una cesárea de emergencia a la semana 33 debido a parto prematuro con crecimiento intrauterino retardado (6). Un estudio concluyó que el embarazo puede desencadenar el inicio o la recurrencia de vasculitis IgA (59). El uso de glucocorticoides durante el embarazo es controvertido en las mujeres con vasculitis IgA porque no afecta el pronóstico de la enfermedad, aunque es beneficioso para algunos de los síntomas (6,60).

### *Vasculitis del Sistema Nervioso Central*

Los datos sobre vasculitis del sistema nervioso central (SNC) en pacientes embarazadas son muy limitados. Un estudio retrospectivo reciente incluyó datos de cuatro partos en tres mujeres con vasculitis del SNC, las cuales estaban en remisión antes de la concepción. Dos de ellas cuales se habían diagnosticado por biopsia cerebral y la tercera mediante una resonancia magnética con angiograma del cerebro. Ninguna de ellas desarrolló complicaciones ni antes ni después del parto. No hubo abortos ni nacimiento de niños muertos. Hubo un

parto pretérmino y tres a término, de los cuales dos fueron partos espontáneos vaginales y dos cesáreas por indicaciones obstétricas (6).

Respecto al tratamiento, en pacientes no embarazados se utilizan glucocorticoides y ciclofosfamida para la inducción de remisión y azatioprina o metotrexato para el mantenimiento de la remisión. Sin embargo, como en el caso de otras vasculitis, algunos de estos medicamentos están contraindicados durante el embarazo, lo que se explicará más adelante.

### *Tratamiento de las Vasculitis Primarias Sistémicas durante el Embarazo*

#### *Principios Generales*

El tratamiento de las vasculitis durante el embarazo es similar al tratamiento fuera del embarazo en términos generales, aunque con algunos matices sobre todo debido a la necesidad de evitar la utilización de algunos medicamentos que tienen riesgo de producir efectos adversos (44).

El uso de glucocorticoides no siempre se considera la mejor opción para el tratamiento de la vasculitis durante el embarazo, principalmente debido a los potenciales efectos adversos maternos, pero en ocasiones es necesario utilizarlos para el tratamiento de las recidivas (44). Algunos de los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de las vasculitis son claramente teratogénicos, pero hay otros que se consideran relativamente compatibles con el embarazo. En general, se considera que la inflamación de la vasculitis activa es típicamente más peligrosa para el embarazo y aumenta más el riesgo de pérdida fetal, retraso del crecimiento intrauterino, y parto pretérmino que las medicaciones no teratogénicas disponibles. Antes de intentar la concepción, se recomienda sustituir las medicaciones teratogénicas por otras de bajo riesgo durante el embarazo para disminuir el riesgo de que se produzca un brote de enfermedad activa (44).

Sólo cuatro de los tratamientos inmunosupresores utilizados para las vasculitis tienen efectos claramente teratogénicos: el metotrexato,

el micofenolato, la ciclofosfamida y la leflunomida (61). El uso de estos medicamentos durante el embarazo aumenta el riesgo de pérdida fetal (44). Se recomienda que aproximadamente tres meses antes de intentar concebir, se discontinue la administración de metotrexato, micofenolato y ciclofosfamida y se cambien por medicaciones de bajo riesgo durante el embarazo (44). En el caso de la leflunomida, se debería discontinuar dos años antes del embarazo ya que persiste en la sangre materna durante un largo periodo de tiempo (62). Si se concibe cuando la paciente está tomando alguna de esas medicaciones, la paciente debe de dejar de tomarlas inmediatamente y se debe referir a obstetricia para hablar de los riesgos de esas medicaciones sobre el feto en desarrollo (44).

### *Glucocorticoides*

Debido a los potenciales efectos adversos durante el embarazo es mejor reservar los glucocorticoides para el tratamiento de la inflamación activa. Los glucocorticoides traspasan la placenta fácilmente (63), pero el 90% de la dosis materna se metaboliza dentro de la placenta donde el cortisol, la prednisona y la metilprednisolona se convierten en productos inactivos (64). El tratamiento con prednisona durante el primer trimestre se ha asociado clásicamente con triplicación del riesgo de labio leporino y de fisura palatina, aumentando ese riesgo a 3 de cada 1,000 embarazos expuestos sin depender de la dosis (65). Datos más recientes, por el contrario, no apoyan que ese riesgo esté aumentado (66).

El tratamiento con glucocorticoides aumenta el riesgo de embarazo pretérmino y limita el crecimiento fetal de forma significativa (67). También aumenta el riesgo de diabetes gestacional, hipertensión y aumento de peso de la madre y todos estos factores están asociados con complicaciones a corto y largo plazo para la madre y los niños (44). Por lo tanto, es preferible usar medicaciones inmunosupresoras no teratogénicas para controlar la actividad de la vasculitis antes y durante el embarazo y reservar los glucocorticoides para tratar los brotes de la enfermedad durante el embarazo (44). La administración federal del medicamento americana (FDA) clasifica el riesgo fetal por

glucocorticoides en la categoría C, lo que significa que no se puede descartar el riesgo para el feto humano (**Tabla 1**) (62).

### *Antimetabolites*

#### *Metotrexato*

El metotrexato es un anti-metabolito del tipo anti-folato que inhibe competitivamente la reductasa dihidrofolato, una enzima que cataliza la conversión de dihidrofolato en la forma activa tetrahidrofolato. Se necesita ácido fólico para la síntesis *de novo* del nucleósido timidina, que se requiere para la síntesis de DNA. El folato es también esencial para la biosíntesis de las bases de purina y pirimidina y, por lo tanto, la síntesis se inhibirá. En consecuencia, el metotrexato inhibe la síntesis de DNA, RNA, timidilatos y proteínas (62,68).

El metotrexato tiene efectos teratogénicos, embriotoxicidad, produce abortos y malformaciones en fetos humanos. Este medicamento duplica el riesgo de malformaciones fetales graves, pero el riesgo global es inferior al 10% (44). El metotrexato también ejerce un efecto negativo en la fertilidad, produciendo oligospermia y disfunción del ciclo menstrual en humanos, durante el tratamiento y durante un período de tiempo corto después de su discontinuación. Está clasificado en la categoría X por la FDA y no se debería utilizar durante el embarazo a menos que esté indicado para producir la terminación del embarazo intrauterino o ectópico (62,69).

#### *Inhibidores de la Síntesis de Nucleótidos*

Los linfocitos T activados necesitan la síntesis de nucleótidos para proliferar y diferenciarse en células T efectoras. Los medicamentos en esta categoría inhiben la síntesis de nucleótidos (62).

#### *Azatioprina*

La azatioprina es un pro-medicamento oral que es una modificación de la 6-mercaptopurina, la cual es un análogo de la base pu-

rina hipoxantina. Después de la administración oral, la azatioprina se transforma rápidamente en 6-mercaptopurina por el glutatión hepático y eritrocitario. La mercaptopurina es bio-transformada en nucleótidos de mercaptopurina que inhiben la síntesis y la utilización de los precursores de RNA y DNA, lo que dificulta la proliferación de los linfocitos activados. Sólo los metabolitos inactivos pasan a la circulación fetal (62).

La FDA clasifica la azatioprina en la categoría C (**Tabla 1**) como un medicamento con potencial riesgo teratogénico basado en estudios animales. Sin embargo, la experiencia clínica no ha demostrado un exceso de malformaciones en mujeres expuestas a azatioprina durante el embarazo (62). La mayor parte de la evidencia proviene de su uso durante décadas para tratar mujeres con trasplante de órgano sólido durante el embarazo sin un aumento en las malformaciones fetales, o pérdida del embarazo (44). En un estudio retrospectivo de mujeres embarazadas con lupus, no se encontró asociación entre la toma de azatioprina y la tasa de abortos, parto pretérmino, bajo peso al nacer, ni malformaciones congénitas graves (70). Otros estudios también han concluido que la azatioprina es considerada una medicación relativamente segura durante el embarazo (71,72), aunque hay cierto nivel de traspaso a la placenta de la azatioprina que puede causar una inmunosupresión temporal leve en el feto (44).

En resumen, la azatioprina se considera más segura que otras medicaciones como el micofenolato, el metotrexato o la ciclofosfamida, y se puede utilizar para reemplazar dichas medicaciones más tóxicas durante el embarazo en mujeres que necesiten inmunosupresión (62). Se pueden comenzar antes de la concepción y continuarse durante todo el embarazo y el periodo de lactancia (44).

### *Sales de Micofenolato*

Hay dos tipos de sales de micofenolato: micofenolato mofetil y micofenolato sódico. Ambas son profármacos que liberan ácido micofenólico, un inhibidor de la inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa, una enzima esencial para la síntesis *de novo* de purina. El ácido

micofenólico afecta los linfocitos T y B que dependen de la síntesis *de novo* de purina. El uso de micofenolato durante el embarazo se asocia con un riesgo aumentado de aborto durante el primer trimestre y aumento del riesgo de malformaciones congénitas, especialmente anomalías del oído externo, y faciales, incluyendo labio leporino y fisura palatina, así como anomalías de las extremidades, del corazón, del esófago y de los riñones (62,73,74).

La FDA clasifica estos medicamentos como categoría D, lo que quiere decir que hay evidencia positiva de riesgo para el feto humano (62) (**Tabla 1**). Se recomienda que se eviten durante el embarazo y se deberían usar al menos dos métodos contraceptivos cuando se está en tratamiento con estos medicamentos (62,75). Si la paciente se queda embarazada cuando está en tratamiento con micofenolato, se debería discontinuar tan pronto como sea posible y reemplazar por azatioprina. Cuanto más tarde se discontinue el tratamiento con micofenolato, más alto es el riesgo de complicaciones (62). Sin embargo, la exposición paterna a micofenolato no parece aumentar el riesgo de resultados adversos del embarazo, según lo observado en pacientes varones que han recibido un trasplante renal y han sido tratados con micofenolato. Por tanto, los datos existentes apoyan la continuación del tratamiento paterno con micofenolato, antes, durante y tras la concepción (62,76).

### *Leflunomida*

La leflunomida es un derivado del isoxazole, un pro-medicamento que libera el compuesto activo A771726. Este ejerce sus efectos inmunosupresores inhibiendo la enzima mitocondrial de-hidroorotate deshidrogenasa. Esta enzima juega un papel en la síntesis *de novo* de uridina monofosfato, requerida para la síntesis de DNA y RNA (62).

Recientemente, se ha reconocido que la leflunomida puede ser una opción terapéutica eficaz para varios tipos de vasculitis, especialmente para VAA y las vasculitis de grandes vasos, incluida la AT (77).

En estudios en animales, se ha visto que la exposición a leflunomida durante el embarazo tiene efectos teratogénicos y feto-tóxicos y

se ha clasificado como categoría X por la FDA (**Tabla 1**). El fabricante recomienda que no se empiece tratamiento con leflunomida hasta que se confirme que la paciente no está embarazada y que esté usando contracepción. Los metabolitos de la leflunomida se detectan en el plasma materno durante periodos largos de tiempo y el embarazo se debería de retrasar al menos dos años después de la discontinuación de leflunomida (62,78). Algunos datos sugieren que el lavado con colestiramina en mujeres que se han quedado embarazadas de forma inadvertida durante el tratamiento con leflunomida puede disminuir el riesgo de anomalías graves (79). Algunas series pequeñas encontraron que la exposición materna a leflunomida durante el embarazo no se asociaba con riesgo aumentado significativo de parto prematuro, bajo peso al nacer o abortos (80,81).

A pesar de unos pocos casos anecdóticos, el riesgo de toxicidad fetal continúa siendo elevado y la administración de leflunomida se debería interrumpir al menos dos años antes del embarazo. En el caso de embarazo no planeado, el uso de leflunomida debe de discontinuarse tan pronto como sea posible(62).

### *Agentes Alquilantes*

#### *Ciclofosfamida*

La ciclofosfamida es convertida por las enzimas del sistema de citocromo P450 en 4-hidroxiciclofosfamida que está en equilibrio con su tautómero aldofosfamida. Este es oxidado por la aldehído deshidrogenasa en la forma inactiva carboxiciclofosfamida, pero cierta cantidad de aldofosfamida escapa de los efectos de la aldehído deshidrogenasa y es dividida en dos metabolitos tóxicos: la mostaza fosforamida alquilante y la acroleína teratogénica (82).

La ciclofosfamida en humanos se asocia con abortos y partos prematuros (82,83). La teratogenicidad de la ciclofosfamida está bien demostrada en animales y en humanos (62). Se han documentado casos de malformaciones en niños de madres que recibieron ciclofosfamida en los primeros meses del embarazo (84). El tratamiento

con ciclofosfamida durante el primer trimestre se asocia con malformaciones fetales en el 25% de los casos (44). Curiosamente, en una cohorte de 81 mujeres embarazadas con cáncer the mama que recibieron ciclofosfamida durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo la tasa de malformaciones congénitas observadas fue similar a la media nacional del 3% (85).

Aún a pesar de estos hallazgos anecdóticos favorables, la ciclofosfamida está contraindicada durante el embarazo y está clasificada como categoría D por la FDA. Todas las mujeres que estén considerando iniciar tratamiento con ciclofosfamida deben de tener una prueba de embarazo negativa antes de empezar el tratamiento y utilizar al menos dos métodos de contracepción (62).

### *Inhibidores de la Calcineurina*

Los dos principales inhibidores de la calcineurina son la ciclosporina y el tacrolimus. Estos dos medicamentos tienen un mecanismo de acción similar, aunque sus fórmulas y metabolismos son diferentes. Ejercen sus acciones a través de la inhibición de la calcineurina, que es una fosfatasa treonina sérica dependiente de calcio. Los inhibidores de la calcineurina circulante penetran la membrana celular fácilmente y dentro de las células, se unen a un receptor proteico específico. El complejo del inhibidor de la calcineurina con su receptor se une a la calcineurina y la inhibe, lo cual tiene un papel esencial en la activación de las células T (86).

La calcineurina remueve los fosfatos de una familia de factores de transcripción llamados factores nucleares de las células T activada y les permite entrar en el núcleo y participar en la síntesis de IL-2 que juega papeles importantes en funciones claves del sistema inmune, tolerancia e inmunidad, principalmente a través de sus efectos directos en células T (87). Como consecuencia de la inhibición de calcineurina, se inhibe la proliferación y diferenciación de las células T citotóxicas y otras células T efectoras. Estos medicamentos son muy importantes para el tratamiento inmunosupresor en el trasplante de órganos, pero también se utilizan en enfermedades autoinmu-

nes (62) y tienen un papel, aunque generalmente secundario, en el tratamiento de algunas vasculitis, especialmente la AT refractaria a otros medicamentos.

### *Ciclosporina*

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva de la ciclosporina manifestada por aumento de la mortalidad pre- y postnatal. Las mujeres embarazadas trasplantadas tienen con más frecuencia fetos de bajo peso, niños con bajo peso al nacer y con retraso del desarrollo esquelético, parto por cesárea e hipertensión durante el embarazo. Sin embargo, es difícil identificar el papel exacto de la ciclosporina ya que las pacientes trasplantadas reciben múltiples medicamentos, incluyendo otros agentes inmunosupresores (62). En la placenta se han encontrado concentraciones elevadas de metabolitos de la ciclosporina, lo que indica que existen enzimas metabolizadoras de la ciclosporina en la placenta (88).

La ciclosporina no parece ser teratogénica y la FDA la clasifica como categoría C, lo que significa que el daño humano no se puede descartar (**Tabla 1**). No se han encontrado efectos adversos en niños que han recibido lactancia mientras sus madres estaban en tratamiento con ciclosporina (62).

### *Tacrolimus*

El tacrolimus cruza la placenta y el 71% de la concentración en la sangre materna llega al útero (89). El metabolismo de tacrolimus por el feto es limitado, probablemente porque la enzima del citocromo en el hígado humano durante el estadio fetal es CYP3A7, la cual tiene una gran variabilidad individual (90). Las bajas concentraciones en la sangre fetal son debidas seguramente al flujo activo del transporte del tacrolimus del feto hacia la madre por la glicoproteína P placentaria (89). En recién nacidos de madres postrasplantadas en tratamiento con tacrolimus el riesgo de malformaciones fue bajo. El tacrolimus, al igual que la ciclosporina, aumenta el riesgo de bajo peso

al nacer y parto pretérmino (91,92). La ciclosporina y el tacrolimus pueden producir nefrotoxicidad reversible e hiperpotasemia en el recién nacido (89). La ingesta de tacrolimus en la leche materna es negligible y, por tanto, a las mujeres en tratamiento con tacrolimus no se les debería desaconsejar la lactancia si se puede seguir el nivel de tacrolimus en los niños (62,93,94).

En resumen, el resultado materno-fetal de las mujeres embarazadas en tratamiento con inhibidores de la calcineurina principalmente depende de las condiciones maternas y no esta influenciado en particular por el tratamiento con dichos medicamentos. En pacientes trasplantados, el resultado del embarazo fue comparable con pacientes no trasplantados con niveles similares de alteración de la función renal. El número relativamente alto de partos prematuros puede deberse al menos en parte a la preferencia de favorecer el parto temprano. En cualquier caso, los efectos a largo plazo en los humanos expuestos durante el embarazo a estos medicamentos necesita estudiarse mejor (62).

## *Agentes Biológicos*

### *Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral*

El etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab son inhibidores del TNF. El etanercept es una proteína de fusión soluble producida por DNA recombinante que se une específicamente al TNF y lo inhibe (62). El etanercept tiene efectos inhibitorios sobre el TNF similares a los de los inhibidores solubles del receptor del TNF, pero tiene una vida media más larga y un efecto biológico más pronunciado y de mayor duración (62). Varios estudios han demostrado que el etanercept puede asociarse a un riesgo moderado de resultados adversos en el embarazo, similar a los anticuerpos anti-TNF (62,95,96). El registro MotherToBaby ha recogido embarazos de forma prospectiva desde que los inhibidores del TNF se aprobaron por la FDA. Los datos de dicho registro sugieren que el etanercept se asocia con un aumento de dos veces el riesgo de malformaciones fetales graves, pero sin seguir ningún patrón específico, y no se aso-

cia con aumento de malformaciones fetales leves o aumento de las pérdidas fetales (44,97). Sin un patrón específico de malformaciones congénitas, la asociación con el medicamento no se ha podido confirmar (44).

El infliximab, el adalimumab, el golimumab y el certolizumab pegol son anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). En vasculitis, se utilizan principalmente para tratamiento de pacientes con AT.

Los datos disponibles sobre el embarazo provienen principalmente de casos aislados o de estudios retrospectivos. En dichos estudios, no hubo exceso de malformaciones fetales con infliximab (62). Sin embargo, hubo más riesgo de parto prematuro y de bajo peso al nacer comparado con otras madres con artritis reumatoide que no recibieron dicho tratamiento (98,99).

Los inhibidores del TNF $\alpha$  se han continuado durante el embarazo en las mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) durante las pasadas décadas (44). Un análisis de datos de 11,725 embarazos que incluyó 8,726 mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal, de las cuales 1,457 (12.9%) embarazos estuvieron expuestos a tratamiento anti-TNF $\alpha$ , la mayoría de ellos con enfermedad de Crohn y 144 pacientes con colitis ulcerosa encontró que el tratamiento con anti-TNF estaba asociado con un riesgo más alto de complicaciones e infecciones maternas. La continuación del tratamiento anti-TNF después de la semana 24 no aumentó el riesgo de complicaciones maternas, pero la discontinuación del tratamiento antes de la semana 24 aumentó el riesgo de recidiva. No hubo aumento del riesgo en niños expuestos hasta el año de vida (100). De acuerdo con el registro MotherToBay, adalimumab no se encontró asociado con aumento de las malformaciones fetales o de otras complicaciones durante el embarazo (97).

La FDA incluye el infliximab y el adalimumab en la categoría B, esto es, que no hay aumento de riesgo documentado para defectos estructurales (**Tabla 1**). La Sociedad Británica de Reumatología sugiere que el infliximab puede ser continuado hasta la semana 15 y el

adalimumab hasta el segundo trimestre del embarazo cuando esté estrictamente indicado (101).

En la práctica, los inhibidores del TNF se pueden continuar durante la preconcepción, el embarazo y la lactancia (44). Los inhibidores del TNF basados en inmunoglobulina G, como el infliximab, el adalimumab y el golimumab, cruzan la placenta a partir de la semana 16 con aumento progresivo durante el resto del embarazo. Por dicha razón, estos medicamentos se deben de discontinuar sobre la semana 30 ó 32 pero se pueden reiniciar poco tiempo después del parto (44).

Hay poca información sobre la utilización de golimumab durante el embarazo (62). Un estudio de revisión que incluyó 42 mujeres embarazadas que habían tenido exposición a golimumab, encontró que hubo 19 nacidos vivos, 13 abortos espontáneos y 6 abortos inducidos de forma electiva. De las 13 mujeres que tuvieron un aborto espontáneo, el 30.8% había recibido tratamiento simultaneo con metotrexato (102). La molécula del golimumab es grande y, por tanto, la cantidad que pasa a la leche es muy baja. La FDA clasifica el golimumab intravenoso en la categoría B (62) (**Tabla 1**).

Certolizumab pegol tiene mínima o no transferencia placentaria activa porque no tiene la fracción Fc de la molécula de anticuerpo (62). Datos extraídos de la base de datos de seguridad de UCB Pharma demostraron que de 538 embarazos expuestos a certolizumab, 459 resultaron en nacidos vivos (85.3%), 47 en abortos (8.7%), 27 en abortos inducidos electivos (5%), y 5 en niños nacidos muertos (0.9%). Hubo 8 malformaciones congénitas graves (1.7%) entre los 459 nacidos vivos (103). Estos datos son tranquilizadores para las mujeres en edad de concebir que estén considerando iniciar tratamiento con certolizumab pegol (62).

Los niños que han estado expuestos a inhibidores del TNF en el útero no deberían recibir vacunas de virus vivos durante los primeros 5 meses de vida. Afortunadamente, se administran pocas vacunas de virus vivos durante ese período, pero esta recomendación afecta a la vacuna del rotavirus y a la del bacilo Calmette-Gerin. Los niños con exposición intrauterina a los inhibidores del TNF parecen tener una respuesta normal a otras vacunas y deberían ser vacunados (44,104).

## *Rituximab*

El rituximab es un anticuerpo quimérico humano y de ratón con una alta afinidad por el antígeno CD20, una proteína de membrana expresada en células B. El rituximab induce una eliminación muy rápida de células B circulantes que puede mantenerse durante semanas o meses. Produce depleción de células B CD20 positivas por tres mecanismos de acción: citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo, citotoxicidad mediada por células y apoptosis (62). En las vasculitis, se utiliza sobre todo para tratamiento de PAG y PAM y, en algunos casos refractarios de EGPA.

Según la FDA el riesgo teratogénico del rituximab no se puede excluir y lo clasifica en la categoría C (**Tabla 1**). Se aconseja evitar el embarazo durante el tratamiento con rituximab o poco después de recibirlo, aunque a veces puede ocurrir sin planearse y de forma inadvertida. En un estudio retrospectivo de embarazos en los que hubo exposición materna al rituximab, se conoció el resultado de 153 de ellos y 90 resultaron en nacimientos de niños vivos. La tasa de abortos fue alta del 22 % lo que se atribuyó a tratamiento concomitante de la enfermedad autoinmune o neoplásica subyacente. Hubo 22 partos prematuros, una muerte neonatal a las 6 semanas, 4 infecciones neonatales, y 2 malformaciones congénitas (105).

El rituximab es un anticuerpo IgG y, por tanto, cruza la placenta en la segunda parte del embarazo (44). La administración durante la última parte del embarazo se ha asociado con una ausencia de células B en los bebés que puede persistir durante meses (105). Por esta razón, la administración de rituximab se suele evitar durante la última parte del embarazo. De acuerdo con Machen y Clowse (44), parece que los embarazos concebidos en los meses siguientes al tratamiento con rituximab no se asocian con un riesgo aumentado de complicaciones. Estos autores sugieren que un posible enfoque para el tratamiento de las pacientes con VAA que tienen una recidiva al principio del embarazo o que tienen un riesgo alto de recidiva sin tratamiento de mantenimiento, es administrar rituximab al principio del embarazo o cuando se está planeando la concepción (44). Sin embargo, en

otro artículo de revisión, Ponticelli y Moroni, mencionaron que las mujeres deberían evitar el embarazo durante 6 meses después del tratamiento con rituximab (62) y que la administración durante el embarazo se debería de desaconsejar a menos que los beneficios sean superiores al potencial riesgo fetal (62,106). Un enfoque razonable, según nuestro punto de vista, es el aconsejado por Machen y Clowse, es decir, tratar aquellos pacientes con elevado alto de recidiva justo antes de la concepción o al principio del embarazo (44). No hay datos del efecto de rituximab durante la lactancia ni de los efectos a largo plazo de la exposición intrauterina (62).

### *Tocilizumab*

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado IgG1 que interrumpe la señal de IL-6, reduciendo los efectos subsecuentes en la inflamación y en la respuesta inmune innata (107). Se utiliza en algunos casos de AT refractaria.

El tratamiento con tocilizumab durante el embarazo parece asociarse con tasas más altas de aborto y parto prematuro comparado con la población general, pero existen múltiples variables de confusión que limitan la interpretación. Hay pocos datos sobre la exposición a tocilizumab en el segundo y tercer trimestres cuando el paso transplacentario es más alto. No se conocen los efectos del tocilizumab en el sistema inmune en desarrollo, pero hay datos que apoyan que parece ser compatible con la lactancia (107). La FDA no ha asignado categoría al tocilizumab todavía, pero la agencia del medicamento australiana lo clasifica como categoría C, es decir, medicamentos que han causado o pueden ser sospechosos de causar efectos dañinos en el feto humano o recién nacido sin causar malformaciones.

### *Mepolizumab*

Mepolizumab es el primer agente biológico aprobado por la FDA que bloquea IL-5, la cual regula la función de los eosinófilos. En vasculitis, se utiliza para el tratamiento de pacientes con EGPA (108).

De acuerdo con la información al consumidor del medicamento, estudios animales realizados por el fabricante no han demostrado un aumento en las malformaciones congénitas, pero no se han realizado estudios humanos bien controlados durante el embarazo. Esta medicación cruza la barrera placentaria en modelos animales y se predice que su efecto en el feto sea más acusado durante el segundo y el tercer trimestre. Mepolizumab no se ha estudiado durante la lactancia, pero es posible que al ser una proteína muy grande no pase a la leche materna. La FDA no ha asignado ninguna categoría para la utilización de este medicamento durante el embarazo todavía, pero la agencia australiana del medicamento la ha clasificado como categoría B1, es decir, medicaciones que se han tomado sólo por un número limitado de mujeres embarazadas sin aumento en la frecuencia de malformación u otros directos o indirectos efectos dañinos en el feto observados y estudios en animales no han mostrado evidencia de un aumento de daño fetal.

### *Avacopan*

Avacopan es un medicamento oral consistente en una molécula pequeña que es un antagonista del receptor C5a que selectivamente bloquea los efectos del C5a a través de su receptor C5a (C5aR o CD88), lo que bloquea la quemo-atracción y activación de los neutrófilos (109). Ha sido aprobado recientemente para el tratamiento adyuvante de las VAA, especialmente la PAG y la PAM.

La FDA todavía no le ha asignado ninguna categoría para el embarazo. De acuerdo con la información al consumidor, no hay datos disponibles en mujeres embarazadas. En estudios animales, durante la organogénesis no hubo evidencia de daño fetal. Un estudio del desarrollo embrio-fetal en animales encontró una variación esquelética en la forma de costillas supernumerarias a dosis superiores a la dosis equivalente en humanos y otro estudio demostró un aumento del número de abortos. Por el momento, hasta que haya más información disponible, se aconseja evitarlo durante el embarazo.

## *Tratamientos adyuvantes*

### *Recambio plasmático terapéutico*

El recambio plasmático terapéutico consiste en eliminar el plasma y sustituirlo con soluciones mediante una técnica extracorpórea de depuración de la sangre (110).

Los recambios plasmáticos están indicados en combinación con glucocorticoides y tratamientos inmunosupresores en casos de PAN asociada con el virus de la hepatitis B y en casos de AAV. Se ha utilizado en algunos casos durante el embarazo y hay estudios principalmente en pacientes con síndrome antifosfolípido en los que no se registraron efectos secundarios importantes y sólo una paciente presentó hipotensión (111).

### *Inmunoglobulinas intravenosas*

Todavía no se conoce muy bien el mecanismo de acción de las inmunoglobulinas intravenosas, pero se utilizan en el embarazo para tratar varias enfermedades obstétricas y no obstétricas, incluyendo vasculitis. Una revisión reciente concluyó que los efectos secundarios graves para la madre durante el embarazo son relativamente raros. Sin embargo, se necesitan investigar más los efectos inmunológicos a largo plazo en los niños porque no se conocen bien y se sabe que las inmunoglobulinas cruzan la placenta (112). Se clasifican en la categoría C de la FDA (**Tabla 1**).

## *Conclusiones*

El embarazo en las mujeres con vasculitis sistémicas primarias se debe considerar de alto riesgo. Se han comunicado resultados favorables del embarazo, especialmente cuando se planifica cuidadosamente y la enfermedad está en remisión sostenida durante varios meses antes de la concepción. Los pacientes se deben de seguir de cerca por un equipo multidisciplinario especializado debido al riesgo de complicaciones graves.

La mayoría de los datos provienen de estudios retrospectivos. Los datos de medicamentos relativamente nuevos son limitados. Idealmente, se necesitan más datos de estudios prospectivos para evaluar mejor los resultados de embarazos e identificar los mejores predictores y opciones de tratamiento para prevenir y tratar los brotes de la enfermedad.

**Tabla 1.** Clasificación de la agencia americana del medicamento (FDA) de los medicamentos teratogénicos que usualmente se utilizan para el tratamiento de las vasculitis primarias sistémicas.

<b>CATEGORÍA DE LA FDA</b>	<b>RIESGO PARA EL FETO</b>	<b>MEDICACIONES</b>
A	No riesgo fetal	
B	No riesgo para el feto humano. Posible riesgo animal, pero faltan estudios en humanos	Infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, etanercept, ciclosporina, tacrolimus
C	Riesgo en humanos no puede descartarse	Glucocorticoides, azatioprina, rituximab, micofenolato, ciclofosfamida, inmunoglobulinas intravenosas
D	Evidencia de riesgo para el feto humano	
X	Contraindicado en el embarazo	Metotrexato, Leflunomida

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
2. Rodriguez-Pla A, Rossello-Urgell J. Trend and geographic disparities in the mortality rates of primary systemic vasculitis in the united states from 1999 to 2019: A population-based study. *J Clin Med* 2021;10.
3. Gatto M, Iaccarino L, Canova M, Zen M, Nalotto L, Ramonda R, et al. Pregnancy and vasculitis: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012;11:A447-59.
4. Pagnoux C, Mahendira D, Laskin CA. Fertility and pregnancy in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:79-94.
5. Ross C, D'Souza R, Pagnoux C. Pregnancy outcomes in systemic vasculitides. *Curr Rheumatol Rep* 2020;22:63.
6. Nguyen V, Wuebbolt D, Pagnoux C, D'Souza R. Pregnancy outcomes in women with primary systemic vasculitis: A retrospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34:2771-7.
7. Langford CA, Kerr GS. Pregnancy in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:36-41.
8. Watts DH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77:176-80.
9. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between mri exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016;316:952-61.
10. Clowse ME, Richeson RL, Pieper C, Merkel PA, Vasculitis Clinical Research C. Pregnancy outcomes among patients with vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1370-4.
11. Chen JS, Roberts CL, Simpson JM, March LM. Pregnancy outcomes in women with rare autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:3314-23.

12. Fredi M, Lazzaroni MG, Tani C, Ramoni V, Gerosa M, Inverardi F, et al. Systemic vasculitis and pregnancy: A multicenter study on maternal and neonatal outcome of 65 prospectively followed pregnancies. *Autoimmun Rev* 2015;14:686-91.
13. Pagnoux C, Le Guern V, Goffinet F, Diot E, Limal N, Pannier E, et al. Pregnancies in systemic necrotizing vasculitides: Report on 12 women and their 20 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:953-61.
14. Sangle SR, Vounotrypidis P, Briley A, Nel L, Lutalo PM, Sanchez-Fernandez S, et al. Pregnancy outcome in patients with systemic vasculitis: A single-centre matched case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1582-6.
15. Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, Zampieri S, Vescovi F, Sulli A, et al. Steroid hormones and disease activity during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;47:202-9.
16. Doria A, Ghirardello A, Iaccarino L, Zampieri S, Punzi L, Tarricone E, et al. Pregnancy, cytokines, and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;51:989-95.
17. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Briani C, Zampieri S, Tarricone E, et al. Pregnancy in are autoimmune rheumatic diseases: Uctd, mctd, myositis, systemic vasculitis and bechet disease. *Lupus* 2004;13:690-5.
18. Pagnoux C. [pregnancy and vasculitides]. *Presse Med* 2008;37:1657-65.
19. Seo P. Pregnancy and vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:299-317.
20. Golenbiewski J, Young, K, Burroughs, C, Kullman, J, Merkel, P, Clowse, M. . The vasculitis pregnancy registry (vpreg): Baseline information for the first 3 years. Abstract presented at the american college of rheumatology annual meeting in atlanta, georgia. November 2019. *Arthritis & Rheum* 2019.
21. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: A review. *J Clin Pathol* 2002;55:481-6.
22. Tanacan A, Unal C, Yucesoy HM, Duru SA, Beksac MS. Management and evaluation of pregnant women with takayasu

- arteritis. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299:79-88.
23. Suri V, Aggarwal N, Keepanasseril A, Chopra S, Vijayvergiya R, Jain S. Pregnancy and takayasu arteritis: A single centre experience from north india. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:519-24.
  24. Hidaka N, Yamanaka Y, Fujita Y, Fukushima K, Wake N. Clinical manifestations of pregnancy in patients with takayasu arteritis: Experience from a single tertiary center. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:377-85.
  25. Comarmond C, Mirault T, Biard L, Nizard J, Lambert M, Wechsler B, et al. Takayasu arteritis and pregnancy. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:3262-9.
  26. Abisror N, Mekinian A, Hachulla E, Lambert M, Morel N, Chapelon C, et al. Analysis of risk factors for complications and adverse obstetrical outcomes in women with takayasu arteritis: A french retrospective study and literature review. *Clin Rheumatol* 2020;39:2707-13.
  27. David LS, Beck MM, Kumar M, Rajan SJ, Danda D, Vijayaselvi R. Obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with takayasu's arteritis: Single centre experience over five years. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2020;21:15-23.
  28. Mandal D, Mandal S, Dattaray C, Banerjee D, Ghosh P, Ghosh A, et al. Takayasu arteritis in pregnancy: An analysis from eastern india. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:567-71.
  29. Singh N, Tyagi S, Tripathi R, Mala YM. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with takayasu aortoarteritis: Does optimally timed intervention in women with renal artery involvement improve pregnancy outcome? *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015;54:597-602.
  30. Tanaka H, Tanaka K, Kamiya C, Iwanaga N, Yoshimatsu J. Analysis of pregnancies in women with takayasu arteritis: Complication of takayasu arteritis involving obstetric or cardiovascular events. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:2031-6.
  31. Kirshenbaum M, Simchen MJ. Pregnancy outcome in patients with takayasu's arteritis: Cohort study and review of the

- literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:2877-83.
32. Matsumura A, Moriwaki R, Numano F. Pregnancy in takayasu arteritis from the view of internal medicine. *Heart Vessels Suppl* 1992;7:120-4.
  33. Gudbrandsson B, Wallenius M, Garen T, Henriksen T, Molberg O, Palm O. Takayasu arteritis and pregnancy: A population-based study on outcomes and mother/child-related concerns. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1384-90.
  34. Assad AP, da Silva TF, Bonfa E, Pereira RM. Maternal and neonatal outcomes in 89 patients with takayasu arteritis (ta): Comparison before and after the ta diagnosis. *J Rheumatol* 2015;42:1861-4.
  35. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994;37:578-82.
  36. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, Garg N, Nityanand S, Sinha N. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003;30:1793-8.
  37. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2296-304.
  38. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, Gota CE, Hoffman GS. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory takayasu arteritis: Long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1567-9.
  39. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum* 2008;58:1197-200.
  40. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, Pipitone N, Versari A, Dardani L, et al. Tocilizumab: A novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:151-6.
  41. Yokoe I, Haraoka H, Harashima H. A patient with takayasu's arteritis and rheumatoid arthritis who responded to tacrolimus

- hydrate. *Intern Med* 2007;46:1873-7.
42. Yamazaki H, Nanki T, Harigai M, Miyasaka N. Successful treatment of refractory takayasu arteritis with tacrolimus. *J Rheumatol* 2012;39:1487-8.
  43. Horigome H, Kamoda T, Matsui A. Treatment of glucocorticoid-dependent takayasu's arteritis with cyclosporin. *Med J Aust* 1999;170:566.
  44. Machen L, Clowse ME. Vasculitis and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43:239-47
  45. Veltri NL, Hladunewich M, Bhasin A, Garland J, Thomson B. De novo antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in pregnancy: A systematic review on maternal, pregnancy and fetal outcomes. *Clin Kidney J* 2018;11:659-66.
  46. Singh P, Dhooria A, Rathi M, Agarwal R, Sharma K, Dhir V, et al. Successful treatment outcomes in pregnant patients with anca-associated vasculitides: A systematic review of literature. *Int J Rheum Dis* 2018;21:1734-40.
  47. Tuin J, Sanders JS, de Joode AA, Stegeman CA. Pregnancy in women diagnosed with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Outcome for the mother and the child. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:539-45.
  48. Croft AP, Smith SW, Carr S, Youssouf S, Salama AD, Burns A, et al. Successful outcome of pregnancy in patients with antineutrophil cytoplasm antibody-associated small vessel vasculitis. *Kidney Int* 2015;87:807-11.
  49. Engel NM, Gramke HF, Peeters L, Marcus MA. Combined spinal-epidural anaesthesia for a woman with wegener's granulomatosis with subglottic stenosis. *Int J Obstet Anesth* 2011;20:94-5.
  50. Soh MC, Hart HH, Bass E, Wilkinson L. Pregnancy complicating wegener's granulomatosis. *Obstet Med* 2009;2:77-80.
  51. Bansal PJ, Tobin MC. Neonatal microscopic polyangiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:398-401.

52. Samman KN, Ross C, Pagnoux C, Makhzoum JP. Update in the management of anca-associated vasculitis: Recent developments and future perspectives. *Int J Rheumatol* 2021;2021:5534851.
53. Sartorelli S, Chassagnon G, Cohen P, Dunogue B, Puechal X, Regent A, et al. Revisiting characteristics, treatment and outcome of cardiomyopathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (churg-strauss). *Rheumatology (Oxford)* 2021.
54. Bettiol A, Urban ML, Dagna L, Cottin V, Franceschini F, Del Giacco S, et al. Mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (egpa): A european multicenter observational study. *Arthritis Rheumatol* 2021.
55. Higashitani K, Yoshimi R, Sato Y, Watanabe T, Ihata A. Rituximab and mepolizumab combination therapy for glucocorticoid-resistant myocarditis related to eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Mod Rheumatol Case Rep* 2021.
56. Owen J, Hauth JC. Polyarteritis nodosa in pregnancy: A case report and brief literature review. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:606-7.
57. Pitkin RM. Polyarteritis nodosa. *Clin Obstet Gynecol* 1983;26:579-86.
58. Terrier B, Darbon R, Durel CA, Hachulla E, Karras A, Maillard H, et al. French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides (polyarteritis nodosa and anca-associated vasculitides). *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:351.
59. Cummins DL, Mimouni D, Rencic A, Kouba DJ, Nousari CH. Henoch-schonlein purpura in pregnancy. *Br J Dermatol* 2003;149:1282-5.
60. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Antikainen M, Merenmies J, Rajantie J, et al. Early prednisone therapy in henoch-schonlein purpura: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006;149:241-7.
61. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers 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.

62. Ponticelli C, Moroni G. Fetal toxicity of immunosuppressive drugs in pregnancy. *J Clin Med* 2018;7.
63. Levitz M, Jansen V, Dancis J. The transfer and metabolism of corticosteroids in the perfused human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:363-6.
64. Brown RW, Chapman KE, Edwards CR, Seckl JR. Human placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: Evidence for and partial purification of a distinct nad-dependent isoform. *Endocrinology* 1993;132:2614-21.
65. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92.
66. Bay Bjorn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, Nohr EA, Sorensen HT, Norgaard M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther* 2014;21:73-80.
67. Goedhart G, Vrijkotte TG, Roseboom TJ, van der Wal MF, Cuijpers P, Bonsel GJ. Maternal cortisol and offspring birthweight: Results from a large prospective cohort study. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:644-52.
68. Rajagopalan PT, Zhang Z, McCourt L, Dwyer M, Benkovic SJ, Hammes GG. Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: Ensemble and single-molecule kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:13481-6.
69. Koch M, Schwab S, Meyer E, Montanari E, Bader Y, Ott J, et al. Management of uterine ectopic pregnancy - local vs. Systemic methotrexate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97:824-9.
70. Saavedra MA, Sanchez A, Morales S, Angeles U, Jara LJ. Azathioprine during pregnancy in systemic lupus erythematosus patients is not associated with poor fetal outcome. *Clin Rheumatol* 2015;34:1211-6.
71. Alami Z, Agier MS, Ahid S, Vial T, Dautriche A, Lagarce L, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to azathioprine: A french comparative observational study. *Therapie* 2018;73:199-207.

72. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Gerbino M, Todeschini P, Perrino ML, et al. Outcomes of pregnancies after kidney transplantation: Lessons learned from ckd. A comparison of transplanted, nontransplanted chronic kidney disease patients and low-risk pregnancies: A multicenter nationwide analysis. *Transplantation* 2017;101:2536-44.
73. Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, Saenz P, Roma E, Poveda JL, et al. In utero exposure to mycophenolate mofetil: A characteristic phenotype? *Am J Med Genet A* 2008;146A:1-7.
74. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the european network of teratology information services. *Am J Med Genet A* 2012;158A:588-96.
75. Kylat RI. What is the teratogenic risk of mycophenolate? *J Pediatr Genet* 2017;6:111-4.
76. Midtvedt K, Bergan S, Reisaeter AV, Vikse BE, Asberg A. Exposure to mycophenolate and fatherhood. *Transplantation* 2017;101:e214-e7.
77. Mustapha N, Barra L, Carette S, Cuthbertson D, Khalidi NA, Koenig CL, et al. Efficacy of leflunomide in the treatment of vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39 Suppl 129:114-8.
78. De Santis M, Straface G, Cavaliere A, Carducci B, Caruso A. Paternal and maternal exposure to leflunomide: Pregnancy and neonatal outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1096-7.
79. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Lopez-Jimenez J, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum* 2010;62:1494-503.
80. Berard A, Zhao JP, Shui I, Colilla S. Leflunomide use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Ann Rheum Dis* 2018;77:500-9.
81. Weber-Schoendorfer C, Beck E, Tissen-Diabate T, Schaefer C. Leflunomide - a human teratogen? A still not answered question. An evaluation of the german embryotox pharmacovigilance database. *Reprod Toxicol* 2017;71:101-7.

82. Marchitti SA, Brocker C, Stagos D, Vasiliou V. Non-p450 aldehyde oxidizing enzymes: The aldehyde dehydrogenase superfamily. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:697-720.
83. Clowse ME, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus* 2005;14:593-7.
84. Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R, Herman GE, McCabe ER. Teratogenic effects of first- trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet Gynecol* 1988;72:462-4.
85. Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, Hodge S, Ramirez MM, Milbourne A, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014;16:500.
86. Rusnak F, Mertz P. Calcineurin: Form and function. *Physiol Rev* 2000;80:1483-521.
87. Liao W, Lin JX, Leonard WJ. Il-2 family cytokines: New insights into the complex roles of il- 2 as a broad regulator of t helper cell differentiation. *Curr Opin Immunol* 2011;23:598-604.
88. Venkataramanan R, Koneru B, Wang CC, Burckart GJ, Caritis SN, Starzl TE. Cyclosporine and its metabolites in mother and baby. *Transplantation* 1988;46:468-9.
89. Hebert MF, Zheng S, Hays K, Shen DD, Davis CL, Umans JG, et al. Interpreting tacrolimus concentrations during pregnancy and postpartum. *Transplantation* 2013;95:908-15.
90. Zheng S, Easterling TR, Hays K, Umans JG, Miodovnik M, Clark S, et al. Tacrolimus placental transfer at delivery and neonatal exposure through breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:988-96.
91. Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, Gadgil SD, Hagiwara D. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation* 2000;70:1718-21.
92. Nevers W, Pupco A, Koren G, Bozzo P. Safety of tacrolimus in pregnancy. *Can Fam Physician* 2014;60:905-6.
93. Bramham K, Chusney G, Lee J, Lightstone L, Nelson-Piercy C. Breastfeeding and tacrolimus: Serial monitoring in breast-fed and bottle-fed infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:563-7.
94. Armenti VT, Moritz MJ, Davison JM. Breastfeeding and tacrolimus: Is it a reasonable approach? *Expert Rev Clin Immunol*

- 2013;9:623-6.
95. Viktil KK, Engeland A, Furu K. Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: A cohort study among 150,000 pregnant women and expectant fathers. *Scand J Rheumatol* 2012;41:196-201.
  96. Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N, network of French pharmacovigilance c, Beghin D, et al. Pregnancy outcome after tnf-alpha inhibitor therapy during the first trimester: A prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:727-39.
  97. Chambers CD, Johnson, D.L., Luo Y., et al. Pregnancy outcome in women treated with etanercept: An update of the otis autoimmune diseases in pregnancy project. The teratology society annual meeting.; July, 2015.
  98. Kane S. Trick or treat? More safety data of infliximab during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1592-3.
  99. Hoxha A, Calligaro A, Di Poi E, Peccatori S, Favaro M, Del Ross T, et al. Pregnancy and foetal outcomes following anti-tumor necrosis factor alpha therapy: A prospective multicentre study. *Joint Bone Spine* 2017;84:169-73.
  100. Luu M, Benzenine E, Doret M, Michiels C, Barkun A, Degand T, et al. Continuous anti-tnfalpha use throughout pregnancy: Possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the french national health insurance database (evasion). *Am J Gastroenterol* 2018;113:1669-77.
  101. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. Bsr and bhpr guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-part i: Standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1693-7.
  102. Lau AG, Clark, M., Harrison, D.D., Geldho, A., Nissinen, R, Sanders, M. Pregnancy outcomes in women exposed to golimumab. *Arthritis & Rheum* 2013;65.
  103. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy outcomes after exposure to certolizumab

- pegol: Updated results from a pharmacovigilance safety database. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:1399-407.
104. Sheibani S, Cohen R, Kane S, Dubinsky M, Church JA, Mahadevan U. The effect of maternal peripartum anti-tnfalpa use on infant immune response. *Dig Dis Sci* 2016;61:1622-7.
  105. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011;117:1499-506.
  106. Calligaro A, Hoxha A, Ruffatti A, Punzi L. Are biological drugs safe in pregnancy? *Reumatismo* 2015;66:304-17.
  107. Jorgensen SCJ, Lapinsky SE. Tocilizumab for coronavirus disease 2019 in pregnancy and lactation: A narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:51-7.
  108. Fala L. Nucala (mepolizumab): First il-5 antagonist monoclonal antibody fda approved for maintenance treatment of patients with severe asthma. *Am Health Drug Benefits* 2016;9:106-10.
  109. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, Group AS. Avacopan for the treatment of anca-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2021;384:599-609.
  110. Madore F, Lazarus JM, Brady HR. Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:367-86.
  111. El-Haieg DO, Zanati MF, El-Foual FM. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99:236-41.
  112. D'Mello RJ, Hsu CD, Chaiworapongsa P, Chaiworapongsa T. Update on the use of intravenous immunoglobulin in pregnancy. *Neoreviews* 2021;22:e7-e24.



## CAPÍTULO 17

### ENFERMEDAD DE ADDISON Y EMBARAZO

*Dra. Rosa María Sánchez Hernández*

*Dr. Juan Carmelo Betancort Acosta*

*Dra. Ana María Wägner*

#### *Introducción*

La insuficiencia adrenal primaria es el resultado de la destrucción, la extirpación quirúrgica o la alteración de la función de la corteza adrenal. La enfermedad de Addison (EA) es la forma más frecuente y consiste en la destrucción autoinmune de las células productoras de esteroides de la corteza adrenal, afectando principalmente a la producción de mineralocorticoides y glucocorticoides (1). En el 40-80% de los casos se encuentran autoanticuerpos anti21-hidroxilasa suprarrenal (2). Puede presentarse de forma aislada, pero con frecuencia se asocia a otras enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1, la enfermedad tiroidea, el vitíligo, la gastritis crónica atrófica o la insuficiencia ovárica primaria, en forma de síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA). La EA es uno de los componentes principales del SPA tipo 1, enfermedad autosómica recesiva, producida por mutación en el regulador autoinmune (AIRE), y que incluye entre sus manifestaciones también candidiasis mucocutánea crónica e hipoparatiroidismo primario. El SPA tipo 2, más frecuente, es una entidad poligénica, asociada al HLA, en la que puede encontrarse EA asociada a otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas (3).

La clínica de la EA suele ser inespecífica con un curso insidioso y lento, pero sin sustitución hormonal correcta las consecuencias

pueden ser graves. La insuficiencia suprarrenal primaria se asocia a un aumento de la mortalidad por todas las causas, reducción de la calidad de vida y disminución de la capacidad laboral (4).

En cuanto a la epidemiología, la insuficiencia suprarrenal primaria es más frecuente en mujeres, y suele aparecer en edad fértil. Se estima que la prevalencia va en aumento, aproximadamente de 1/5000-1/7000 en la población general, con una incidencia de 6 casos/millón/año (5). En el embarazo hay menos datos de prevalencia de esta enfermedad, que oscila entre 5,5-9,6/100000 embarazos (6).

Durante la gestación, se producen cambios hormonales ocasionados por la interacción entre el feto, la placenta y el sistema endocrino materno. En el caso de las enfermedades endocrinas como la EA, este sistema complejo se ve afectado, pudiendo alterar el curso del embarazo, el parto y la lactancia.

A nivel fisiológico, la hiperestrogenemia del embarazo produce un incremento de las concentraciones plasmáticas de la globulina fijadora de cortisol (CBG), reduciéndose la depuración metabólica del cortisol y aumentando tres veces los niveles de cortisol plasmático total, que alcanzan un pico en la semana 26 de gestación. Se mantienen estables en el resto del embarazo y vuelven a aumentar en el parto (7). Se produce un aumento de las concentraciones de cortisol libre debido al incremento de la liberación de la ACTH materna y de hiperreactividad de la corteza suprarrenal (8). Debido a la acción anti-glucocorticoide de los altos niveles de progesterona durante el embarazo no se desarrollan estigmas de hipercortisolismo en gestantes. A su vez, hay un aumento de la globulina transportadora de hormonas sexuales, por lo que están elevadas también las concentraciones de androstendiona y testosteronas totales, tanto suprarrenales como ováricas, estando normales o bajos los andrógenos libres. La síntesis de dehidroepiandrosterona (DHEA) y DHEA sulfato (DHEAS) suprarrenales se duplica, aunque se metabolizan más rápido para la producción de estrógenos por la placenta y los niveles séricos maternos están disminuidos (9). Así mismo, se produce una activación del sistema renina angiotensina aldosterona; esta última alcanza su pico a mitad de la gestación y se mantiene

hasta el parto. Sin embargo, este incremento de aldosterona no se traduce en aumento de la presión arterial, nuevamente por la acción de la progesterona, que la desplaza de sus receptores renales (7). Por otro lado, la función de la médula suprarrenal es similar con y sin embarazo, y las concentraciones plasmáticas de adrenalina y noradrenalina son parecidas en ambas condiciones (9). (Ver **Tabla 1**)

**Tabla 1.** Cambios en las hormonas suprarrenales maternas en el embarazo

HORMONAS	CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS	TRIMESTRE
Cortisol total y libre	éx3	Pico semana 26
Andrógenos	é	Toda la gestación
Androstendiona total	N/ê	
Androstendiona libre	é	
Testosterona total	N/ê	
Testosterona libre	ê	3er trimestre
DHEA y DHEAS*		
Sistema RAA		
Renina	é	Pico a mitad de gestación y se mantiene hasta el parto
Angiotensina	é	
Aldosterona	é x 8-10	
11-desoxicorticosterona	é x 6-10	Final del embarazo
Adrenalina y noradrenalina	No hay cambios	
é aumentado,ê disminuido, N: normal, DHEA: dehidroepiandrosterona, DHEA-S: DHEA sulfato, RAA: renina-angiotensina-aldosterona		

\*Aumento inicial de los niveles para 16-hidroxilación por la placenta

### *Enfermedad de Addison y fertilidad*

La EA se asocia a reducción de la fertilidad, sobre todo cuando coexiste con insuficiencia ovárica primaria (10-20% de los casos antes de los 40 años) (2), que es especialmente frecuente en el SPA1 (50-70%) (10). Esto se puso de manifiesto en un estudio de encuestas a 56 pacientes con EA, donde se registró menor paridad solamente en las mujeres con EA que además tenían SPA (11). No obstante, también

existen datos de estudios epidemiológicos de menor fertilidad en mujeres con EA, aun en ausencia de insuficiencia ovárica primaria (12, 13). En un registro sueco se observó que la probabilidad de parto era menor en mujeres diagnosticadas de EA que quedaban gestantes (14), en consonancia con otro estudio, que encontró una reducción de la tasa de fertilidad en mujeres con diagnóstico de EA [OR 0,69 (0,52-0,86)] (15).

Hay múltiples causas que podrían explicar estos hallazgos. Por un lado, la presencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas (tiroidea en 28% y diabetes tipo 1 en 10% de las mujeres con EA, según el registro sueco) (14). Por otra, la decisión de las mujeres con EA de no quedarse embarazadas por temor a las complicaciones materno-fetales. Se ha propuesto como explicación también una reducción en la libido y la actividad sexual, asociada a la disminución de niveles de andrógenos, aunque en algunos estudios no se han demostrado alteraciones sexuales en la EA (15).

### *Enfermedad de Addison y gestación*

Existen distintos estudios epidemiológicos que han evaluado los riesgos asociados a la EA durante la gestación. El mayor de ellos está basado en un registro sueco realizado entre 1964 y 2006, en el que se compararon los resultados de la gestación de 517 mujeres con insuficiencia suprarrenal primaria de probable origen autoinmune con mujeres sin insuficiencia suprarrenal. A su vez se clasificaron en las diagnosticadas antes de la gestación (n=131) y las que fueron diagnosticadas después de la gestación (n=386) (14).

Las mujeres ya diagnosticadas (y tratadas) de EA en el momento de la gestación, tenían mayor riesgo de parto pretérmino (OR=2,61), pero otros resultados fetales (peso y talla del recién nacido, puntuación de Apgar, malformaciones) similares que el grupo de gestantes sin EA. En el grupo de mujeres con gestación previa al diagnóstico de la EA, se observó un incremento del riesgo de prematuridad. También objetivaron un riesgo de bajo peso al nacimiento (OR=3,5 en el grupo de nacidos en los 3 años previos al diagnóstico de la madre; OR=4,52

en el grupo de nacidos el año previo al diagnóstico) (14). Tanto el riesgo de parto pretérmino como de recién nacidos pequeños para la edad gestacional han sido confirmados en otro estudio (6).

Numerosos trabajos han encontrado también un aumento del riesgo de cesárea en las mujeres con EA (OR=1,32-2,08) (6,11,12,14), que es la forma de finalizar la gestación en hasta el 48% de las gestantes con EA (16). No obstante, los estudios mencionados no distinguen las cesáreas electivas de las urgentes y no puede excluirse una influencia de los propios profesionales de elegir más cesáreas en busca de un entorno más controlado para evitar complicaciones durante el parto.

De hecho, se ha descrito un aumento del riesgo de complicaciones relacionadas con la herida del parto, infecciones, necesidad de transfusiones, enfermedad tromboembólica venosa y aumento de la estancia hospitalaria, además, de mayor mortalidad materna (OR=22,3) y mayor riesgo de anomalías congénitas en las mujeres con insuficiencia suprarrenal primaria (6).

### *Diagnóstico*

Es muy raro que la EA se detecte durante el embarazo, tanto por la similitud de la clínica de la EA a la de un embarazo normal, como por su baja incidencia (17,18).

Las gestantes con EA pueden presentar náuseas y vómitos persistentes y graves durante el primer trimestre y debe sospecharse el diagnóstico en caso de hiperémesis y alteraciones hidroelectrolíticas que no mejoran con el tratamiento habitual. Pueden asociarse fatiga, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal e hipotensión ortostática, que en casos graves puede provocar síncope. También puede encontrarse hiperpigmentación de piel y mucosas, destacando a diferencia de las gestantes sin enfermedad de Addison, una hiperpigmentación negra-azulada en labios, encías y mucosas oral, rectal y vaginal, así como en regiones no expuestas al sol y en las líneas de las palmas de las manos (18).

Durante el embarazo normal, las concentraciones de CBG y de cortisol aumentan entre 2-3 veces los valores de referencia normal,

así como el cortisol urinario. En algunos estudios se ha objetivado también un aumento del cortisol sérico durante el embarazo (ver **Tabla 1**). La ACTH en cambio aumenta de forma más discreta durante el embarazo manteniéndose en valores dentro del rango de referencia hasta el parto (17).

En la EA no tratada podemos encontrar hiponatremia, hipopotasemia y acidosis metabólica hiperclorémica, debidas al déficit de mineralocorticoides, así como una reducción del filtrado glomerular e hipercalcemia asociada a deshidratación e hipotensión. Así mismo, en el 20% de los casos, podemos encontrar anemia normocítica con linfocitosis y eosinofilia. Ante la sospecha de insuficiencia suprarrenal, se recomienda realizar un test de estimulación con ACTH (250mcg. iv.) en el que se comprobará una respuesta insuficiente de cortisol. Unos valores de cortisol inferiores a 18mcg/dl a los 30 ó 60 minutos de la administración de la ACTH nos indicará insuficiencia suprarrenal (19). Algunos estudios sugieren valorar diferentes puntos de corte de cortisol tras estímulo con ACTH, según el trimestre de gestación (13).

En caso de no poder realizar el test de estimulación con ACTH, podemos solicitar cortisol basal y ACTH a primera hora de la mañana (dado que, si la extracción se realiza al mediodía o por la tarde, el cortisol puede estar bajo incluso en gestantes sin insuficiencia suprarrenal). Un cortisol basal <5mcg/dl, acompañado de la sintomatología descrita es suficiente para diagnosticar insuficiencia suprarrenal durante la gestación. Si se asocian unos valores de ACTH >2 veces el límite mayor de la normalidad nos indicará que estamos ante una insuficiencia suprarrenal primaria (19,13). Se recomienda solicitar además un estudio con autoinmunidad que incluya anticuerpos frente a la 21-hidroxilasa (19).

Un déficit de cortisol puede incrementar la TSH, ya que la variación circadiana normal de cortisol endógeno controla la secreción de TSH. Por tanto, niveles elevados de ésta durante la insuficiencia suprarrenal no indican necesariamente un hipotiroidismo primario concomitante (20). En cualquier caso, es necesario evaluar la función

tiroidea y los anticuerpos antitiroideos por su asociación con la EA en el SPA tipo 2.

Otro dato analítico que puede encontrarse en la EA durante la gestación es una disminución en los niveles de aldosterona con un aumento en los niveles de renina (relación aldosterona-renina reducida), estando los niveles de aldosterona aumentados en una gestación normal.

### *Tratamiento*

El tratamiento de la EA consiste en la sustitución de las hormonas de la corteza suprarrenal, más que la intervención sobre el proceso autoinmune en sí. Las personas con insuficiencia suprarrenal suelen recibir tratamiento con 10-25 mg de hidrocortisona, repartida en 2-3 dosis diarias, con la intención de imitar el ritmo circadiano de cortisol. También puede utilizarse una forma de hidrocortisona de liberación bifásica, en una única dosis (21). Según la región, también se utilizan otros glucocorticoides como la prednisona o prednisolona 3-5 mg/d o acetato de cortisona 25-37,5mg/d (19,22,23). Para sustituir el déficit mineralocorticoide en la EA, se utiliza el mineralocorticoide sintético fludrocortisona 0,05-0,2mg/d, además de una dieta con ingesta libre de sal (19,23). Aunque puede plantearse la sustitución de andrógenos con dehidroepiandrosterona en mujeres con pérdida de libido y astenia persistente a pesar de la sustitución adecuada de gluco y mineralocorticoides, existe menos evidencia sobre sus beneficios clínicos (23).

Las mujeres con enfermedad de Addison conocida y adecuadamente tratada suelen tener embarazos de duración normal y sin complicaciones (16,22), aunque tienen mayor riesgo de parto pretérmino, cesárea y otras complicaciones (6,14), por lo que deben recibir un seguimiento cuidadoso. De hecho, un reciente estudio internacional que incluyó 128 gestaciones en mujeres con insuficiencia suprarrenal (56 por EA), seguidas por especialistas en endocrinología, mostró una baja incidencia de complicaciones materno-fetales (16).

Tal y como se describe más arriba, durante la gestación, se produce un aumento progresivo de las concentraciones de cortisol libre (22). Dada la incapacidad de las personas con enfermedad de Addison (u

otras formas de insuficiencia adrenal) de aumentar la producción de cortisol, se recomienda aumentar la dosis sustitutiva de glucocorticoides en un equivalente a 2,5-10mg/d de hidrocortisona (20-40% de la dosis previa) a partir de la semana 24 (19) o en el tercer trimestre (23). Según un reciente estudio internacional multicéntrico que evaluó la práctica clínica habitual, el aumento medio en la dosis equivalente de hidrocortisona desde el inicio al final de la gestación fue de 8.6+/-5.4 mg/d, con una gran variación entre pacientes y sin seguir un patrón consistente con las recomendaciones de las guías (16).

Dada la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona que tiene lugar durante la gestación normal, muchas mujeres con EA requieren un aumento en la dosis de fludrocortisona al final de la misma (19,23), aunque sólo una minoría de endocrinólogos realiza estos ajustes (16).

### *Monitorización del tratamiento*

Asumiendo que el grado de evidencia es bajo, las guías de la sociedad estadounidense de endocrinología (19) recomiendan hacer un seguimiento, al menos trimestral, del tratamiento sustitutivo en la EA (19). La evaluación debe incluir un seguimiento del peso e identificación de signos de dosis insuficiente (astenia, hipotensión postural) o excesiva (hipertensión, hiperglucemia, cambios en el fenotipo) de glucocorticoides. Así mismo, la sustitución mineralocorticoidea se evalúa interrogando a la paciente sobre su apetencia por la sal y la presencia de mareos, la medición de la presión arterial en sedestación y bipedestación y explorando la presencia de edemas.

Esta evaluación supone un desafío durante la gestación, ya que el propio embarazo puede asociarse con muchos de estos síntomas y signos.

### *Seguridad del tratamiento durante la gestación*

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la EA tienen una clasificación C de la FDA, por lo que se debe decidir en función de la relación riesgo/beneficio que supone su administración.

La Agencia Europea del Medicamento recomienda continuar con el tratamiento de la EA durante la gestación. Aunque existen datos sobre su teratogenicidad en animales, en mujeres gestantes no se han demostrado efectos adversos por el uso de hidrocortisona a dosis sustitutivas (21).

La fludrocortisona, por otro lado, se ha asociado con malformaciones y pérdida fetal en estudios animales. No obstante, los datos clínicos obtenidos hasta ahora con fludrocortisona administrada durante la gestación no muestran evidencias claras de teratogenicidad (24).

En caso de enfermedades autoinmunes asociadas, éstas también requerirán una terapia y seguimiento específico, que serán tratados en el capítulo correspondiente.

**Tabla 2:** Fármacos utilizados en la sustitución de la insuficiencia suprarrenal. Aspectos relevantes en la gestación.

FÁRMACO	SEGURIDAD EN GESTACIÓN	AJUSTE DE DOSIS	MONITORIZACIÓN
Sustitución glucocorticoidea			
Hidrocortisona 10-25mg/d, repartidos en 2-3 dosis (o en dosis única si es de liberación bifásica) Prednisona/ prednisolona 3-5mg/d Acetato de cortisona 25-37,5mg/d	En las mujeres que utilizan otros glucocorticoides, se recomienda sustituirlos por hidrocortisona antes de la gestación. Debe evitarse la dexametasona, porque pasa la placenta en forma activa	Misma dosis pregestacional en primer (y segundo) trimestre y puede plantearse un aumento de 2,5-10mg/d de hidrocortisona en (segundo)-tercer trimestre. Al inicio del trabajo de parto deben administrarse 50-100mg de hidrocortisona ev	Ganancia de peso, presión arterial (y variación postural), astenia, signos de exceso de glucocorticoides
Sustitución mineralocorticoidea			

Fludrocortisona 0,05-0,2mg/día	Relación riesgo/beneficio favorable a su administración	Aumento durante segundo y tercer trimestre (hasta 0,5mg/d)	Apetencia por la sal, presión arterial en sedestación y bipedestación, presencia de edemas, sodio y potasio en sangre
--------------------------------	---	--	---

*Fuentes de la Tabla: referencias 19,21-24*

### *Manejo del parto*

En el momento del inicio del trabajo de parto (dilatación cervical superior a 4 cm y contracciones cada 5 minutos o menos durante una hora), deben administrarse 50-100mg ev de hidrocortisona, seguido de una perfusión continua de 200mg/24h o administración de 50mg/6h, en su defecto. Según las guías consultadas, la dosis sustitutiva oral debe mantenerse doblada durante los primeros 2-4 días postparto (22,23) o reducirse rápidamente desde el momento del parto a las dosis sustitutivas habituales (19). El tratamiento con fludrocortisona debe reiniciarse cuando las dosis de hidrocortisona no superan los 50mg/d (23).

En caso de cesárea, se administrarán 200mg de hidrocortisona/d ev en perfusión continua, con un protocolo similar al del tratamiento de la crisis suprarrenal (5). No obstante, un pequeño estudio en gestantes sanas mostró que las concentraciones de cortisol sérico antes y después de una cesárea electiva eran más bajas que las observadas durante un parto vaginal (25). Las autoras proponen utilizar una dosis menor de hidrocortisona al finalizar la gestación mediante cesárea antes del inicio del trabajo de parto.

### *Prevención y tratamiento de la crisis adrenal*

Un 9% de las gestantes con EA desarrollan una crisis adrenal, a pesar de estar en seguimiento por especialistas en endocrinología (16).

Tanto el parto vaginal como la cesárea pueden desencadenar una crisis addisoniana si no se aumenta la dosis de glucocorticoides tal y como se describió en el apartado previo. Otras situaciones que aumentan las necesidades del tratamiento con glucocorticoides in-

cluyen: estrés físico por otras cirugías o enfermedades intercurrentes y, en menor medida, el estrés psíquico. Además, siempre que no sea posible la vía oral, la paciente debe recibir la hidrocortisona por vía parenteral, ya sea intramuscular, endovenosa o incluso subcutánea. Esto resulta especialmente relevante en el primer trimestre de embarazo. Es fundamental que tanto la paciente como su pareja (26) estén instruidos en los ajustes de tratamiento y en la administración de los corticoides de emergencia en caso de intolerancia digestiva o signos de insuficiencia suprarrenal aguda (ver **Tabla 3**). La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición ha puesto a disposición de las pacientes unos vídeos que ilustran cómo se administran los corticoides de emergencia (27).

**Tabla 3:** Medidas preventivas y tratamiento de la crisis suprarrenal

SITUACIÓN	RECOMENDACIÓN
Desde el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal	Distintivo (pulsera, colgante,) indicativo del diagnóstico y de la necesidad de tratamiento con hidrocortisona y sueroterapia ev en caso de emergencia Educación sobre incrementos de dosis sustitutivas en situaciones de estrés Entrenamiento en administración parenteral de glucocorticoides y prescripción de éstos
Enfermedad intercurrente, fiebre, cirugía menor	Duplicar o triplicar la dosis habitual de glucocorticoides
Cirugía mayor, enfermedad crítica	Administración de 100mg ev/im y 200mg/24h en perfusión continua o 50mg/6h ev hasta que se resuelva la causa del estrés
Intolerancia digestiva	(Auto)-administración im o sc de 50-100mg de hidrocortisona o 20mg de prednisolona
Crisis adrenal	Bolo ev de 100mg de hidrocortisona Seguido de 200-300mg ev en perfusión continua o 50mg/6h Suero salino 0,9% con o sin glucosa 5% ev 3-4 litros/24 horas, iniciando a 1 litro/hora y con seguimiento hemodinámico Tratamiento del desencadenante

*Fuentes de la Tabla: referencias 5 y 28*

### *Enfermedad de Addison y lactancia*

La información existente sobre la lactancia y el tratamiento sustitutivo de la EA es tranquilizador. Aunque la hidrocortisona

pasa a la leche materna, lo hace en concentraciones tan bajas que las dosis utilizadas en el tratamiento sustitutivo de la EA no se espera que tengan efectos significativos sobre el/la lactante (21), y lo mismo sería aplicable a la prednisolona (13). No obstante, dosis muy altas y mantenidas de tratamiento glucocorticoideo en la madre (más relevante en enfermedades tratadas en otros capítulos de este libro) pueden ocasionar supresión de la producción endógena de cortisol del/de la lactante y aumentar su riesgo de insuficiencia suprarrenal (21).

No existen datos sobre concentración de fludrocortisona en leche materna, así que las decisiones sobre su continuidad deben hacerse en base a la necesidad del tratamiento por parte de la madre y de los beneficios de la lactancia para su descendencia (24).

A las mujeres con EA se les debe animar y apoyar para la consecución de una lactancia exitosa, dados los numerosos beneficios para la madre y su lactante (29).

### *Conclusiones*

La insuficiencia suprarrenal autoinmune (enfermedad de Addison) es una entidad rara pero potencialmente letal, que se asocia con un riesgo aumentado de complicaciones materno-fetales. Por tanto, es importante el seguimiento especializado durante la gestación. Se recomienda un adecuado tratamiento sustitutivo de las hormonas de la corteza suprarrenal (con hidrocortisona y fludrocortisona) antes del inicio de la gestación, y un incremento de la dosis de hidrocortisona en la segunda mitad de embarazo y de fludrocortisona, si es preciso, al final de la gestación. Aunque las guías internacionales son consistentes en estas recomendaciones, el incremento y momento exactos no están tan definidos y la práctica clínica es heterogénea. El parto, tanto si es por vía vaginal como mediante cesárea, constituye una situación de estrés y, por tanto, deben administrarse dosis apropiadas de hidrocortisona por vía parenteral para prevenir la aparición de una crisis suprarrenal. Así mismo, las pacientes y sus parejas deben

estar instruidas en el aumento de dosis de tratamiento en situaciones de estrés y en utilizar la vía parenteral cuando la oral no es viable.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Betterle C, Presotto F, Furmaniak J, Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease. *J Endocrinol Investig* 2019; 42: 1407-33
2. Betterle C, Dal Para C, Mantero F, Zanchetta R, Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr. Rev* 2002; 23: 327-64
3. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2018; 378: 1132-41
4. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, Sjöberg O, Nilsson B, Ekblom A, et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:697-704
5. Saverino S, Falorni A. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34: 101379
6. Schneiderman M, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Abenhaim HA. Maternal and neonatal outcomes of pregnancies in women with Addison's disease: a population-based cohort study on 7.7 million births. *BJOG* 2017; 124:1772-9.
7. Lindsay JR, Nieman LK, The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev.* 2005;26:775-99
8. Carr BR, Parker Jr CR, Madden JD, MacDonald PC, Porter JC. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationship throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:416-422
9. Melmed S, Polonsky K, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams tratado de Endocrinología* 13 edición, España, Elsevier 2017, c21, p. 833-839

10. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1049-55
11. Remde H, Zopf K, Schwander J, Quinkler M, Fertility and pregnancy in primary adrenal insufficiency in Germany. *Horm Metab Res* 2016; 48: 306-11
12. Bensing S, Giordano R, Falorni A. Fertility and pregnancy in women with primary adrenal insufficiency. *Endocrine* 2020; 70: 211-7
13. Anand G, Beuschlein F. Fertility, pregnancy and lactation in women with adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2018;178: 45-53
14. Björnsdóttir S, Cnattingius S, Brandt L, Nordenström A, Ekblom A, Kämpe O, et al. Addison's disease in women is a risk factor for an adverse pregnancy outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: 5249-57
15. Erichsen MM, Husebye ES, Michelsen TM, Dahl AA, Løvås K. Sexuality and fertility in women with Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4354-60
16. Bothou C, Anand G, Li D, Kienitz T, Seejore K, Simeoli C et al. Current management and outcome of pregnancies in women with adrenal insufficiency: experience from a multi-center survey, *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105: e2853-63.
17. Wälinder O. Addison disease during pregnancy. A diagnostic dilemma. Symptoms are similar to normal pregnancy problems. *Läkartidningen* 2005;102:1988-90.
18. Ambrosi B, Barbetta L, Morricone L. Diagnosis and management of Addison's disease during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 698-702.
19. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:364-89. doi:10.1210/jc.2015-1710
20. Samuels MH. Effects of variations in physiological cortisol levels on thyrotropin secretion in subjects with adrenal insuffi-

- ciency: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1388-93.
21. European Medicines Agency. Product Information. Plenadren. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plenadren-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plenadren-epar-product-information_en.pdf) consultado 09.01.22.
  22. Pofi R, Tomlinson JW. Glucocorticoids in pregnancy. *Obstet Med* 2020; 13:62-69.
  23. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhoop K, Bensing S, Betterle C et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 2014;275:104-15
  24. Agencia española del medicamento. Ficha técnica de Astonin. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48921/FT\\_48921.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48921/FT_48921.html) Consultado 09.01.22.
  25. Stjernholm YV, Nyberg A, Cardell M, Höybye C. Circulating maternal cortisol levels during vaginal delivery and elective cesarean section. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294:267-271. doi:10.1007/s00404-015-3981-x
  26. Claessen KMJA, Andela CD, Biermasz NR and Pereira AM. Clinical Unmet Needs in the Treatment of Adrenal Crisis: Importance of the Patient's Perspective. *Front. Endocrinol.* 2021;12:701365.
  27. <https://www.seen.es/portal/informacion-sobre-enfermedades/glandulas-adrenales/administracion-urbason-actocortina-suprarrenal> (consultado 08.01.2022).
  28. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2021; 397:613-29
  29. World Health Organisation. Health Topics. Breastfeeding. [https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_1) Acceso 09.01.22

# ÍNDICE

PATROCINADORES	7
ESTRUCTURA DE LA OBRA Y AUTORES	9
PRÓLOGO	19
PALABRAS DE LOS AUTORES	21
CAPÍTULO 1	23
Introducción a las Enfermedades Autoinmunes	
CAPÍTULO 2	51
Inmunología y Embarazo	
CAPÍTULO 3	69
Artritis Reumatoidea y Embarazo	
CAPÍTULO 4	93
Lupus Eritematoso Sistémico y Embarazo	
CAPÍTULO 5	109
Síndrome Antifosfolipídico y Embarazo	
CAPÍTULO 6	123
Síndrome de Sjögren y Embarazo	
CAPÍTULO 7	141
Enfermedades Autoinmunes de Tiroides en Gestación y Postparto	
CAPÍTULO 8	165
Hepatitis Autoinmune y Embarazo	
CAPÍTULO 9	183
Esclerosis Múltiple y Embarazo	
CAPÍTULO 10	209
Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Embarazo	

CAPÍTULO 11	233
Diabetes Mellitus Tipo I y Embarazo	
CAPÍTULO 12	257
Enfermedad Celiaca y Embarazo	
CAPÍTULO 13	275
Colangitis Biliar Primaria y Embarazo	
CAPÍTULO 14	303
El Embarazo en la Esclerosis Sistémica Progresiva	
CAPÍTULO 15	335
Enfermedad de Behcet y Embarazo	
CAPÍTULO 16	347
Embarazo en las Vasculitis Sistémicas Primarias	
CAPÍTULO 17	389
Enfermedad de Addison y Embarazo	



