

# Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología  
Volumen XV Número 2, 2013 ISSN: 1817-5996  
[www.revreumatologia.sld.cu](http://www.revreumatologia.sld.cu)



## ARTÍCULO DE OPINIÓN Y ANÁLISIS

### Artritis reumatoide y embarazo

### Rheumatoid arthritis and pregnancy

Ana Marta López Mantecón <sup>I</sup>, Yusimí Reyes Pineda <sup>II</sup>, María Isabel Hernández Cuellar <sup>I</sup>, Dinorah Prada Hernández <sup>I</sup>, Claudino Molinero Rodríguez <sup>II</sup>

<sup>I</sup> MSc, Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral y 2do Grado en Reumatología

<sup>II</sup> Especialista de 1er Grado en Medicina Interna y 2do Grado en Reumatología

Centro de Reumatología. Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre. Facultad de Ciencias Médicas 10 de Octubre. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

#### RESUMEN

La presencia de artritis reumatoide en el embarazo no es infrecuente. Este hecho es posible por su mayor prevalencia en mujeres en edad fértil. Independiente de cuál sea la situación, la coexistencia de estas dos situaciones clínicas siempre representa un desafío importante para el equipo médico tratante. Se acepta que existe un efecto protector del embarazo sobre el desarrollo de artritis reumatoide, así como que sus síntomas y signos frecuentemente mejoran espontáneamente durante el embarazo y sólo se exacerban durante el post-parto. La artritis reumatoide no parece afectar la fertilidad de las enfermas, incrementar la frecuencia de abortos, el número de muertes fetales ni de partos pretérmino si se compara con la población general. Es recomendable, no obstante, que el tratamiento se individualice pues muchos medicamentos antirreumáticos utilizados para su control poseen efectos adversos, muy bien evidenciados, para el embarazo y en otros casos todavía no hay información suficiente disponible. La atención multidisciplinaria de estas pacientes con la inclusión del médico reumatólogo en el equipo de tratamiento son pasos fundamentales para reducir las complicaciones materno-fetales y neonatales. En este artículo se analiza a la artritis reumatoide y su relación con el embarazo.

**Palabras clave:** Embarazo, artritis reumatoide, fertilidad, muerte fetal, parto pretérmino

#### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis during pregnancy is not a rare condition, considering higher prevalence of this disease in women during fertile period. The coexistence of both clinical conditions (rheumatoid arthritis and pregnancy) is always an important challenge for physicians in charge to these patients. It is accepted both that pregnancy has a protective influence for Rheumatoid arthritis development, and symptoms frequently ameliorate during the pregnancy period and only be worst after delivery. It seems that Rheumatoid arthritis does not affect fertility ratio between female patients, neither increases abortion frequency, number of fetal

death, nor pre-term birth in comparison with normal population. Nevertheless, it is recommended that treatment must be personalized, because most of anti-rheumatic drugs have adverse effects, some of them related to pregnancy well established in some drugs and with not enough information and the present time, for some others. Interdisciplinary medical care of pregnancy women with Rheumatoid arthritis, including Rheumatology doctor in the treatment team are important steps in order to reduce mothers, fetus and perinatal complications. In this paper we review rheumatoid arthritis related with pregnancy.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis pregnancy, pregnancy, fertility, pre-term birth small full-term infants

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune caracterizada por una sinovitis erosiva y persistente, la afectación sistémica en algunos casos y la presencia de algunos autoanticuerpos. Afecta al 0,5-1 % de la población mundial, aparece en 5 a 50 casos por cada 100 000 habitantes cada año y su prevalencia difiere en las diversas áreas geográficas.<sup>1</sup> Se señala la mayor frecuencia de la enfermedad en el sexo femenino (2:1) y en las edades sobre los 35 años.<sup>1</sup>

Su etiología no se conoce. Existe evidencia de la interrelación compleja entre factores hormonales, ambientales, que resultan ser los puntos detonantes de su aparición y la susceptibilidad genética de los enfermos. El 60 % del riesgo de desarrollarla es atribuible a los factores genéticos determinados por la presencia de determinados alelos del complejo mayor de histocompatibilidad.<sup>2</sup> La activación y perpetuación de la cascada inflamatoria, la producción de numerosas citoquinas y el daño del cartílago articular y del hueso subcondral caracteriza su fisiopatología.<sup>1</sup>

## DESARROLLO

Los criterios del American College of Rheumatology (ACR 1987) para el diagnóstico de la AR actualmente se consideran poco sensibles y específicos para clasificar pacientes con artritis temprana, pero continúan vigentes. 4 Como resultado del consenso de grupos de trabajo del ACR y de la European League Against Rheumatism (EULAR por sus siglas en inglés) se han desarrollado nuevos criterios de clasificación que evalúan las articulaciones afectadas, el estado de los auto- anticuerpos, los reactantes de fase aguda y la duración de los síntomas. Estos resultan particularmente útiles para el diagnóstico precoz de la AR temprana.<sup>1,4</sup>

Clínicamente se presentan manifestaciones generales, manifestaciones articulares caracterizadas por la artritis simultánea, sucesiva y aditiva de las pequeñas articulaciones de las manos, metacarpofalángicas y las muñecas, pero en el 25 % de los casos puede ser mono articular, oligoarticular, o tendosinovial. Es distintiva la artritis de otras articulaciones diartrodiales como codos, hombros, tobillos, esternoclaviculares y temporomandibulares.

**Tabla 1.** Criterios para la clasificación de la artritis reumatoide (The American College of Rheumatology 1987)

Criterios para la clasificación de la artritis reumatoide	
1.	Rigidez matutina.- Durante al menos 1 hora. Presente durante al menos 6 semanas.
2.	Tumefacción.- (Observado por un médico).De 3 ó más articulaciones simultáneamente. Durante al menos 6 semanas.
3.	Tumefacción.- (OPM) De carpo, articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas proximales. Durante 6 ó más semanas.
4.	Tumefacción articular simétrica.- (OPM)
5.	Cambios radiológicos típicos.- En manos. Deben incluir erosiones o descalcificaciones inequívocas.
6.	Nódulos reumatoideos.
7.	Factor reumatoide sérico. Por un método que sea positivo en menos del 5% de los controles normales.

\* Cuatro o más de los siguientes criterios deben estar presentes para el diagnóstico de la artritis reumatoide

Las manifestaciones extrarticulares suelen observarse en AR seropositivas y de la larga evolución y son la anemia, manifestaciones oculares como la episcleritis, escleritis, queratoconjuntivitis, xeroftalmia, xeroftomia, vasculitis acra o cutánea o sistémica, nódulos reumatoideos, manifestaciones neurológicas como mononeuritis múltiple, poli neuropatía sensitivo-motora, polineuritis sensitiva. La afectación cardiaca como pericarditis, miocarditis o endocarditis, las pulmonares como pleuritis, enfermedad intersticial difusa, bronquiolitis obliterante, nódulos reumatoideos pulmonares, hipertensión pulmonar y las renales como amiloidosis, glomérulo nefritis mesangial también pueden presentarse.<sup>5</sup>

## TRATAMIENTO

Existe consenso sobre la necesidad del diagnóstico y tratamiento precoz para evitar el deterioro articular y la discapacidad permanente. El tratamiento farmacológico de los síntomas dolorosos incluye los analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos y los esteroideos en bajas

dosis asociados a la suplementación con calcio y vitamina D.<sup>6</sup>

El soporte principal del tratamiento son las drogas modificadoras de la enfermedad (FARMES) utilizadas para minimizar el dolor, la inflamación, los reactantes de fase aguda, la progresión de la enfermedad y recuperar la función articular. Con mecanismos incompletamente comprendidos, se utilizan solos o en combinación. Los más utilizados son el metotrexato, los antipalúdicos y la sulfasalazina. En los últimos 15 años se han desarrollado medicamentos, con mecanismos dirigidos a silenciar algunas citoquinas y otras moléculas implicadas en la patogenia de la enfermedad, como la leflunomida, los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) como el infliximab y el etanercept, la anakinra, leflunomida, adalimumab, rituximab, abatacept y el tocilizumab.<sup>7-11</sup>

Los métodos no farmacológicos incluyen la educación sanitaria del paciente, el abandono del hábito tabáquico y alcohólico, los antioxidantes, el suplemento de la dieta con ácidos grasos esenciales, y la fisioterapia. Si el dolor es inaceptable, la pérdida de la movilidad es importante o el deterioro funcional es grave, debe considerarse el tratamiento quirúrgico.<sup>7</sup>

Debe considerarse así mismo el tratamiento de las comorbilidades que acompañan a estos enfermos relacionadas fundamentalmente con la afección cardiovascular, las infecciones, las enfermedades linfoproliferativas y las enfermedades endocrino-metabólicas.<sup>1</sup>

### **ARTRITIS REUMATOIDE Y EMBARAZO**

El deseo de la reproducción es un verdadero reto para los médicos a cargo de los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide. Se requiere por lo tanto la estricta evaluación de los posibles riesgos de activación de la enfermedad reumática durante el embarazo; la evaluación de los riesgos en los resultados del embarazo y el desarrollo del feto y la acción de las diferentes drogas antirreumáticas con el fin de mantener un control óptimo de la actividad de la enfermedad y evitar cualquier evento teratogénico.

### **EFFECTOS DEL EMBARAZO SOBRE LA ARTRITIS REUMATOIDE**

Se ha planteado que existe un efecto protector del embarazo sobre el desarrollo de AR. Estudios de casos y controles han demostrado un mayor riesgo de desarrollar AR entre la población nulípara y que además, la probabilidad de comenzar con AR durante el embarazo es menor que fuera de

él. El uso de anticonceptivos orales también parece proteger del desarrollo de AR, con un efecto sumatorio al del embarazo. Como consecuencia, las pacientes nulípara sin historia de uso de anticonceptivos orales presentan un riesgo, expresado como odds ratio, cuatro veces superior para el desarrollo de AR que aquellas con al menos un embarazo e historia de uso de anticonceptivos.<sup>12</sup>

Se reconoce desde hace mucho tiempo, que los síntomas y signos de la AR frecuentemente mejoran espontáneamente durante el embarazo y sólo se exacerban durante el postparto. Aunque los mecanismos detrás de este fenómeno permanecen incomprendidos en su totalidad, hay interés creciente en los cambios inmunológicos que ocurren durante el embarazo saludable como una posible explicación, porque el sistema inmunológico materno debe adaptarse durante el embarazo para aceptar el feto, se ha supuesto que estos cambios naturales inducidos por el embarazo en las células reguladoras del sistema inmune materno puede tener el beneficio adicional para controlar la inmunopatología y la actividad de la enfermedad.<sup>13</sup>

Diversas series de casos y estudios retrospectivos, revisados por Nelson y Ostent en apoyan esta impresión.<sup>14</sup> Algunos se han llevado a cabo para determinar la influencia de la disparidad HLA materno-fetal sobre la actividad de la enfermedad. Se ha determinado el efecto del embarazo en las mujeres ya diagnosticadas de AR. Sólo el 12 % de las pacientes mantuvo signos de actividad durante el embarazo. En el subgrupo de 18 pacientes seguidas prospectivamente, el 95 % presentó mejoría de los síntomas.<sup>14</sup> Otros trabajos prospectivos han obtenido resultados en la misma línea. Esta mejoría suele comenzar ya desde el primer trimestre. Sin embargo, en el 90 % de las ocasiones se experimenta una reactivación posparto.<sup>12</sup> De hecho, el puerperio se demostró como el período de mayor riesgo para el inicio de la AR en el estudio publicado por Silman et al.<sup>12</sup>

Aunque la mayoría de los estudios epidemiológicos basados en evidencias informan este efecto favorable del embarazo sobre el curso de la enfermedad solo hasta el año 2007 no se utilizaron instrumentos validados para evaluar la actividad de la enfermedad durante el embarazo y finalmente confirmaron que efectivamente resulta beneficiada por el embarazo la actividad de la enfermedad,<sup>15</sup> el debut de la enfermedad y su empeoramiento unos meses después del parto y que las complicaciones obstétricas y ginecológicas son raras e insignificantes.<sup>16</sup>

Actualmente la mejoría de los síntomas y signos de la enfermedad en el curso de la gestación se tratan de explicar por los mecanismos relacionados con el microquimerismo

fetal y por diversos cambios hormonales que se producen, y que pudieran conllevar al mejoramiento de las células cooperadoras (Th2) y el descenso de las Th1 y como consecuencia de ello a la disminución de la producción de citoquinas pro inflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) y otras. Se plantea también que la disparidad en la clase II de antígenos de histocompatibilidad HLA-DR y DQ entre la madre y el feto correlaciona significativamente con la mejoría clínica.<sup>16,17</sup>

Resulta interesante el estudio de 1586 mujeres grávidas incluidas en la cohorte del Norfolk Arthritis Registro (NOAR) entre los años 1990-2004 en las cuales los autores examinaron la relación entre los antecedentes patológicos obstétricos (APOs) de abortos espontáneos y muertes fetales (después de las 28 semanas de embarazo) y el Health Assessment Questionnaire (HAQ por sus siglas en inglés) y la escala de actividad de la enfermedad-28 (DAS28) (CRP). En sentido general las proporciones de APOs en NOAR eran comparables con los de la población general sin embargo en promedio, las mujeres con una historia de 2 APOs tenían HAQ significativamente más alto y DAS28 más elevado que las mujeres sin APOs. Los autores concluían que las mujeres con dos o más APOs antes del inicio de la AR tenían un peor comportamiento de la enfermedad que las mujeres sin APOs.<sup>18</sup>

### **EFFECTOS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE SOBRE LA GESTACIÓN**

Aunque se ha observado un incremento en el tiempo transcurrido hasta la concepción, la fertilidad es normal en las mujeres con AR y es ampliamente aceptado que no se incrementa la frecuencia de abortos en comparación con la población general, parece que se incrementa tampoco el número de muertes fetales ni de partos pretérmino.<sup>14,19</sup>

En un estudio observacional longitudinal que analizó la historia reproductiva de 578 mujeres con AR, analizando los hijos planeados y los concebidos, las pacientes fueron divididas en tres grupos de estudio. El primer grupo estuvo constituido por las que tuvieron el número de hijos planeados, el segundo las que tuvieron menos hijos que de los planeados y el tercer grupo por aquellas que ya no se interesaron en tener hijos después de tener el diagnóstico de AR. Más del 60 % estaban en el último grupo y el 55 % de estas pacientes tuvieron menos niños de los que originalmente planearon.

Estos resultados fueron asociados por los autores con las preocupaciones sobre la salud del niño y el bienestar personal de las pacientes más que por el efecto de la enfermedad sobre la capacidad de concebir.<sup>20</sup> Sin embargo la presentación de eventos obstétricos en pacientes con AR como: la amenaza

de aborto, aborto, muerte natal temprana, anomalías congénitas y el síndrome del preeclampsia-eclampsia, antes y después del diagnóstico de la enfermedad, se evaluó en 700 mujeres sexualmente activas de las cuales solo 47 fueron elegibles por su edad.

Después del diagnóstico de AR ocurrieron 63 gestaciones en 36 mujeres. En estas gestaciones se encontró de forma significativa un aumento de la frecuencia y número de partos por cesárea, un número más alto de embarazos con preeclampsia y adicionalmente, se informaron cuatro recién nacidos con anomalías congénitas después de dicho diagnóstico en relación con la ausencia de estas anomalías en partos de pacientes sin diagnóstico de AR al momento del embarazo.<sup>21</sup>

Reconocidos estos elementos se puede considerar que las pacientes con AR no deben presentar grandes problemas durante el embarazo, sin embargo uno de los aspectos a considerar por el reumatólogo en la atención de la paciente con AR en edad fértil es justamente la acción de las diferentes drogas antirreumáticas que se utilizan para mantener un control óptimo de la actividad de la enfermedad. Esta es una preocupación que también, con reiterada frecuencia, es expresada por las pacientes y su familia y resulta en muchas ocasiones el gran dilema al que se enfrenta el profesional. Debe ser también evaluable esta situación en varones con la enfermedad que deseen procrear.

Resulta importante, por lo tanto, que el médico proporcione una información adecuada, tanto a la enferma, como a su familia de la conveniencia de los fármacos que puede utilizar considerando como referencia la información contenida en la tabla 2

### **Categorización de los Medicamentos según categoría riesgo- beneficio en el embarazo. Tabla 2**

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) no se asocian a malformaciones fetales. Sin embargo aumentan el riesgo de hemorragia fetal y posparto por su efecto antiagregante. También se han relacionado con el cierre del ductus arterioso con hipertensión. Es aconsejable evitarlos en el primer trimestre y sobre todo 6-8 semanas previas al parto, a partir de la semana 32 de gestación. Pueden administrarse durante la lactancia, pero al poder desplazar la bilirrubina, existe un mayor riesgo de ictericia o quernicterus.<sup>12,19,22,23</sup>

Kuriya B et al,<sup>23</sup> al evaluar el curso y desenlace de 393 embarazos en mujeres con AR identificaron que comparado a las mujeres con parto exitoso las mujeres que abortaron fueron expuestas más frecuentemente a AINEs /coxibs (P <0.05).

En un meta análisis realizado para establecer un consenso sobre el uso apropiado de los antiinflamatorios en reumatología los autores afirman que aunque la evidencia obtenida fue escasa, los estudios revisados apuntan a un aumento de teratogenia y partos prematuros o aborto, por lo que recomiendan debería evitarse el uso de AINE no solo al final del embarazo, sino también desde los primeros meses.<sup>25</sup>

En relación con los esteroides la prednisona, prednisolona y la metilprednisolona se inactivan en un 90 % por la 11-hidroxilasa placentaria y no pasan a la circulación fetal, por lo que su acción directa sobre el feto en desarrollo es casi nula, sin embargo, a pesar de la pequeña fracción de la dosis que pasa a la circulación fetal.

El uso de prednisona se ha asociado de manera repetida a prematuridad, bajo peso al nacimiento, preeclampsia, diabetes materna y necrosis avascular y al aumento del riesgo de fisura del paladar si se utilizan dosis altas en el primer trimestre de embarazo, por tanto, su uso debe limitarse a las situaciones en las que la clínica lo requiera, utilizando la menor dosis posible el menor tiempo posible.

Suelen detectarse dosis bajas en la leche materna, aunque en casos de dosis altas se aconseja la lactancia como mínimo después de 4 horas desde la última toma de corticoides.<sup>12,19</sup>

Existen algunos datos (escasos) de toxicidad fetal en relación al uso de cloroquina, por lo que se recomienda su sustitución por hidroxiclороquina en las pacientes con embarazo en curso o planeado. Debemos tener en cuenta que la cloroquina se acumula 2,5 veces más que la hidroxiclороquina. La suspensión durante el embarazo no detiene la exposición del embrión porque la eliminación es lenta de los tejidos de la madre Atraviesa la placenta.

En teoría se acumula en el tracto uveal del feto pero no se han reportado malformaciones congénitas en estudios de casos controles pero en las dosis habituales no está demostrada la toxicidad fetal (alteraciones visuales, sordera y retraso del crecimiento). Se han observado concentraciones en la leche materna del 2 % que no provocan complicaciones oculares por lo que también se puede administrar durante la lactancia.<sup>12,19</sup>

**Tabla 2.** Medicamentos más utilizados en Reumatología .Relación riesgo-beneficio durante el embarazo

	Justificación	Medicamentos
A	Estudios controlados sin evidencias de daño fetal (1er Trim )	Ácido fólico y vitamina D
B	Estudios en animales y humanos sin riesgo fetal No han sido comprobados en humanos en el primer trimestre	Acetaminofen, aspirina infantil, Anti TNF, ciclobenzaprina salazosulfipiridina Anti TNF, anaKinra, AINEs prednisona e hidrocortisona
C	Estudios en animales revelan efectos teratogénicos No hay estudios controlados en humanos. Utilizar solo si los beneficios potenciales justifican los riesgo sobre el feto	Inhibidores Cox2, prednisona, sales de oro, hidroxiclороquina, ciclosporina A, amitriptilina, tramadol, gabapentina, rituximab, dexamentasona y betametasona
D	Evidencia positiva de riesgo fetal humano (Solo si hay riesgo para la vida )	Azatioprina, D-penicilamina, AINES (3er Trimestre ), ciclofosfamida, warfarina (2do y3er Trim ) Micofenolato de Mofetil
X	Anomalías fetales en estudios con animales y humanos. Contraindicados en mujeres que puedan embarazarse	Talidomida, metotrexato, leflunomida, misoprostol, bifosfonatos (?), micofenolato de mofetil
M	Productos clasificados como no apto por el Fabricante. Los estudios han mostrado un claro riesgo para el feto que sobrepasa claramente cualquier beneficio para la paciente	Abatacep
*	Divergencias en la clasificación entre fabricantes y autores	Azatioprina

El metotrexate a dosis altas en el inicio del embarazo es letal para el embrión.<sup>22,23</sup> Existen más dudas sobre su toxicidad a dosis más bajas (como las empleadas en el tratamiento de la AR), y al ser administrado después de finalizada la embriogénesis.

La exposición fetal puede provocar anomalías craneales y del sistema nervioso central como anencefalia o mielopatías, defectos de formación de extremidades. Es imperativo el consejo de la utilización de contracepción. Debe abandonarse el fármaco como mínimo 4 meses antes de procurar el embarazo y se debe continuar con ácido fólico durante este periodo y durante el resto del embarazo. También está contraindicado durante la lactancia. En varones existen muy pocos estudios. Considerando que la espermatogénesis dura alrededor de 74 días, es aconsejable retirar el fármaco 4 meses previos a la concepción.<sup>12,19,22-24,27,28</sup>

La azatioprina no es un fármaco de uso común en la AR. Su utilización se ha relacionado con polidactilia, pie varo equino y estenosis pulmonar si se consume en el primer trimestre del embarazo. Es considerado como categoría D. No es recomendada durante la lactancia pues induce inmunosupresión. El feto carece de la enzima hepática inosinato pirofosforicaza que la convierte en metabolito activo y por lo tanto en sus primeros meses de vida está protegido de sus efectos.<sup>28</sup>

La ciclosporina no parece presentar problemas serios para el feto aunque el número de casos es pequeño y particularmente en el tratamiento de la AR. Estudios de seguimiento en las poblaciones sometidas a trasplantes renales no han demostrado teratogeneidad, aunque en uno de ellos la población expuesta a ciclosporina presentó una mayor frecuencia de abortos y parto pretérmino. Se describen Bajo peso, trombocitopenia, leucopenia, hipoglicemia y coagulación intravascular diseminada.<sup>28</sup>

Hay que considerar, además, que la dosis empleada en el tratamiento de enfermedades reumáticas es inferior habitualmente a la utilizada en los pacientes sometidos a trasplante. Su mayor problema es el riesgo de hipertensión y deterioro renal, en particular en las pacientes.<sup>12,19,26,27</sup>

En cuanto a la utilización de biológicos, los resultados de con Anti TNF como el infliximab y el etanercept no indican un aumento del número de malformaciones o de problemas obstétricos achacables al uso de los agentes. Por tanto, si nos atenemos a la información de la que se dispone actualmente,

no parece que los fármacos anti-TNF tengan consecuencias teratogénicas importantes. El hallazgo observado en algunos de estos estudios de un posible incremento en el número de abortos, prematuros o de neonatos con bajo peso, parece que sería más achacable a la enfermedad de base que al uso de estos tratamientos.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la información es todavía limitada y, en su mayor parte, deriva de estudios observacionales sin una población control adecuada, por lo que por ahora la recomendación general es evitar estos tratamientos durante el embarazo y dejar a criterio del médico su utilización en casos individuales.

Su toxicidad sobre la lactancia no se conoce bien pues las muestras han sido pequeñas. Se recomienda que durante este periodo deben ser evitados estos fármacos aunque el infliximab no aparece en la leche materna.<sup>27,28</sup>

En una paciente con enfermedad de Crohn tratada con adalimumab, el embarazo transcurrió sin complicaciones y no se presentaron alteraciones en el neonato.<sup>28</sup>

El uso de la leflunomida está contraindicado durante el embarazo. Tiene una circulación entero-hepática por lo que su vida media es prolongada. En la bibliografía se ha recogido un total de 54 embarazos involuntarios en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con este compuesto, sin que se haya observado ninguna malformación fetal, ni ningún efecto relevante en el curso del embarazo.

No obstante, la FDA la mantiene con una categoría X, a partir de los datos de experimentación animal y de su mecanismo de acción que potencialmente podría tener efectos teratogénicos. Se recomienda en caso de que ocurra un embarazo durante su utilización, retirar el fármaco y administrar 8 gms de colestiramina 3 veces al día durante 11 días, o como alternativa 50 gms de carbón activo en polvo, 4 veces al día, durante 11 días. Adicionalmente deben medirse los niveles plasmáticos del metabolito activo de la leflunomida.<sup>29,30</sup>

Respecto al resto de tratamientos biológicos: anakinra, rituximab y batacept, en la actualidad no se dispone de información, salvo algunos casos aislados, que permita establecer ningún tipo de juicio sobre su utilización durante el embarazo, por lo que lo más razonable es evitarlas hasta que se disponga de más datos al respecto.<sup>19</sup> La Asociación Americana de Pediatría no permite su utilización en la lactancia.<sup>28,31</sup>

Fischer-Betz et al.<sup>27</sup> informan de dos pacientes con enfermedad de Still con partos exitosos a pesar de haber recibido tratamiento con anakinra durante el embarazo.

En relación con el puerperio, cuando la enfermedad rebrota en casi la totalidad de las pacientes, dosis de hasta 20 mg/día de prednisona pueden ser administradas sin suspender la lactancia, solo con la recomendación de ocurra tras 4 horas de la administración del fármaco. La medicación habitual puede reintroducirse tras finalizar ésta.<sup>14</sup>

Nosotros tenemos la experiencia personal de 16 años de servicio en la especialidad de ocho pacientes en edad fértil que reciben nuestra atención que nos han expresado su deseo de concebir, pero a la vez su preocupación por los medicamentos que consumen. Siete de ellas han logrado embarazos saludables. En una de ellas se sustituyó el medicamento modificador de la enfermedad previamente.

Hemos también tenido la oportunidad, en este periodo, de valorar dos pacientes enviadas al Centro de Reumatología, ya embarazadas, a las cuales se les modificó la dosis de esteroides y sugerimos analgésicos.

Solo una consumía una droga modificadora cuyo uso es bastante seguro en el embarazo, consideramos no era necesario por los elementos clínicos introducirlo en el otro caso en ese momento, pero si se introdujo a los 6 meses después del parto. Los embarazos transcurrieron sin complicaciones así como el parto y el alumbramiento y sus bebés fueron saludables.

## CONCLUSIONES

Las pacientes en edad fértil con AR deben ser consideradas como población de riesgo por lo que el embarazo planificado en periodos de remisión es la mejor opción.

La decisión del momento del embarazo en esta población de enfermas o enfermos es una responsabilidad compartida con el equipo médico de asistencia, donde respetando la autonomía de la paciente, deben estar el consentimiento informado y comprendido y la disposición del médico para evaluar opciones terapéuticas que no perjudiquen el desarrollo del feto y la evolución de la actividad materna.

Aunque el embarazo influye favorablemente en los índices de calidad de vida de las pacientes con AR y el comportamiento del embarazo no difiere grandemente de un embarazo en una mujer sana, requieren de atención multi e interdisciplinaria abordando los aspectos de la reumatología, obstetricia y neonatología para reducir las complicaciones materno-fetales y neonatales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scott D, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094-108.
2. Reino J. Artritis Reumatoide. En *Manual SER de las Enfermedades Reumáticas*, 5ta ed. Madrid: Ed. Medica Panamericana; 2008. p. 190-9.
3. Iebba F, Di Sora F, Tarasi A, Leti W, Montella F. Rheumatoid arthritis: a typical multifactorial genetic disease: review of the literature *Recenti Prog Med*. 2011;102(4):175-82.
4. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2011;6(3):33-7.
5. Jain A, Gordon C. Managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases. *Arthritis Research & Therapy*. [revista en Internet]. 2011 [citado 20 septiembre 2013];13(206). Disponible en: <http://arthritisresearch.com/content/13/1/206>
6. Suarez-Almazor ME, Osiri M, Emery P. Ottawa Methods group. Capítulo 9: Rheumatoid Arthritis. En: *Evidence Based Rheumatology*. Ottawa: Ed. BMJ Books. 2003. p. 243-314.
7. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;1239-19.
8. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V. Actualización del documento de consenso de la sociedad española de reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Reumatoide. *Reumatol Clin*. 2010;6:23-36
9. Martín Mola E; Hernández B; Garcia-Arias M; Álvaro-Gracia JM; Balsa A; Gómez Reino J. et al. Consenso de uso de rituximab en artritis reumatoide. Un documento con recomendaciones basadas en la evidencia. *Reumatol Clin*. 2011;7(1):30-44.
10. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR., Pavelka K. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum*. 2007;66(2):143-50.
11. Genovese MC. Abatecept for Rheumatoid Arthritis refractory to TNF alfa inhibition. *NEJM*. 2005;353(11):1114-23.
12. Smolen J, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a

- double-blind, placebo-controlled, randomised trial. The Lancet.* 2008 March 22; Vol. 371: 76-91.
13. Geiler J, Buch M, McDermott MF Anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des.* 2011;17(29):3141-54.
  14. Hazes J, Coulie P, Geenen V, Veimeire S, Carbonnel F, Louis E et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: Evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(11):1955-68.
  15. Amin S, Peterson EJ, Reed AM, Mueller DL Pregnancy and rheumatoid arthritis: insights into the immunology of fetal tolerance and control of autoimmunity. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(5):449-55.
  16. Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:195-212.
  17. Alvarez-Nemegyei J, Cervantes-Diaz MT, Avila-Zapata F, Marin Ordonez J. Pregnancy outcomes before and after the onset of rheumatoid arthritis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011;49(6):599-604.
  18. Sukenik Halevy - R, Sukenik S. Embarazo y artritis reumatoide. *Harefuah.* 2007;146(4):301-5.
  19. Ostensen M, Villiger PM. La remisión de la artritis reumatoide durante el embarazo. *Semin Immunopathol.* 2007;29(2):185-91.
  20. Camacho EM, Verstappen SM, Lunt M, Bunn DK, Symmons DP. Multiple adverse pregnancy outcomes before symptom onset are associated with a worse disease outcome in women with recent-onset inflammatory. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):528-33.
  21. Roura X; Valeria Ríos V, Diana de la Fuente D. Fármacos durante el embarazo y métodos contraceptivos en enfermedades reumáticas. *Nuevas aportaciones. Reumatol Clinica.* 2010;6(1):43-8.
  22. 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 Res (Hoboken).* 2012;64(5):668-74.
  23. Hazes JM, Van de Fe G, Krommenhoek C, Dolhain RJ: Medición de la actividad de la enfermedad durante el embarazo y la funcionalidad en los pacientes con artritis reumatoide. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):716-22.
  24. Calvo J. Tratamiento de situaciones clínicas difíciles en pacientes con artritis reumatoide: Embarazo. *Reumatol Clin.* 2009;5(1):48-52.
  25. Chambers C, Koren G, Tutuncu ZN, Jonson D, Kenneth L, Jones KL. Son los nuevos agentes utilizados para tratar la artritis reumatoide de seguridad a tomar durante el embarazo? *Can Fam Physician.* 2007;53(3):409-12.
  26. Kuriya B, Hernández-Díaz S, Liu J, Bermas BL, Daniel G, Solomon DH. Patterns of medication use during pregnancy in rheumatoid arthritis *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(5):721-8.
  27. Bori Segura G, Hernandez Cruz B, Gobboc M, Lanás Arbeloa A, Salazar Páramo M, Terán Estrada L. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin.* 2009;5(1):3-12.
  28. Makol A, Wright K, Amin S. Rheumatoid arthritis and pregnancy: safety considerations in pharmacological management. *Drugs.* 2011;71(15):1973-87.
  29. Meriño-Ibarra E, Delgado Beltrán C. Rheumatoid arthritis: how to use drugs during pregnancy and lactation? *Reumatol Clin.* 2011;7(4):262-6.
  30. Fischer-Betz R, Specker C, Schneider M. Successful outcome of two pregnancies in patients with adult-onset Still's disease treated with IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(6):1021-3.
  31. Mesquita Ciconelli R. Fármacos utilizados em reumatologia no gravidez. *En: Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP-EPM. 2ta ed. Brasilia: Ed. Manole Ltd. 2010. p. 499-508.*

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Recibido: 3 de abril de 2013

Aprobado: 30 de julio de 2013

Contacto para la correspondencia: Dra. Ana Marta López Mantecón. E-mail: [amart@infomed.sld.cu](mailto:amart@infomed.sld.cu)  
Calle N, No 312 apto 4 % 23 y 25. Vedado. Plaza. La Habana. Cuba.