



## Revisión

# Fármacos durante el embarazo y métodos contraceptivos en enfermedades reumáticas. Nuevas aportaciones

Xavier Juanola Roura \*, Valeria Ríos Rodríguez y Diana de la Fuente de Dios

Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 16 de diciembre de 2008

Aceptado el 28 de enero de 2009

On-line el 26 de noviembre de 2009

#### Palabras clave:

Fármacos  
Embarazo  
Lupus  
Contracepción

#### Keywords:

Drugs  
Pregnancy  
Lupus  
Contraception

### RESUMEN

El control voluntario de la natalidad, el hecho de poder establecer el mejor momento de la gestación en función de la actividad de la enfermedad y la necesidad de evitar el embarazo debido a la indicación de fármacos potencialmente teratógenos constituyen las razones principales para la utilización de métodos contraceptivos en pacientes afectas de enfermedades reumáticas.

En este artículo se revisan los posibles riesgos durante el embarazo de las medicaciones utilizadas en reumatología y los diversos métodos contraceptivos disponibles actualmente. En los últimos años se ha producido un mejor conocimiento de la seguridad de los métodos contraceptivos hormonales con datos especialmente relevantes de su utilización en pacientes con lupus eritematoso sistémico. La evolución de la contracepción hormonal con nuevas vías de administración como la transdérmica, la intravaginal y los dispositivos intrauterinos o los implantes liberadores de progestágenos han significado avances evidentes en este campo.

La implicación del reumatólogo, como responsable de la atención de estos pacientes, es requerida con mayor frecuencia y el conocimiento de todos los métodos disponibles, con todas sus ventajas, desventajas y efectos adversos ayudará a facilitar información para que la pareja pueda escoger en cada caso la mejor opción.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Drugs employed during pregnancy and contraceptive methods in rheumatic disease. New evidence

### ABSTRACT

Voluntary birth control, the ability to identify the best moment for becoming pregnant depending on disease activity, and the need to avoid conception during the administration of teratogenic drugs are the main reasons for the use of contraceptive methods among women with rheumatic diseases.

This article reviews the risks that antirheumatic drugs represent during conception, pregnancy and lactation and the contraceptive methods that are currently available to patients. Hormonal therapy has developed considerably and can further our understanding of safety aspects, especially for systemic lupus erythematosus patients. Recently the methods of administration have evolved, and now include transdermal and intravaginal routes, a progesterone-releasing intrauterine device, and an extended-cycle oral contraceptive.

Rheumatologists work increasingly in conjunction with patients to assist in choices regarding contraceptive methods and pregnancy planning. Each decision should be individualized according to the personal preference and the stage of reproductive life.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

«El primer gran mandamiento es no permitir que te asusten»

E. Davis

El control voluntario de la natalidad constituye la principal indicación de la utilización de métodos contraceptivos. En las pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias la necesi-

dad de evitar el embarazo debido a la indicación de fármacos potencialmente teratógenos o que pueden perjudicar su curso y el hecho de poder establecer el mejor momento de la gestación en función de la actividad de la enfermedad constituyen razones añadidas a las de la población general.

La decisión de utilizar un determinado método contraceptivo, suele realizarse conjuntamente entre la persona o personas implicadas y el médico responsable de la atención sanitaria. En el caso de las pacientes con enfermedades reumáticas la implicación del reumatólogo, como responsable de la atención de estos pacientes, es requerida con mayor frecuencia. Deberíamos

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: x.juanola@bellvitgehospital.cat, xjuanola@comb.es  
(X. Juanola Roura).

disponer de suficiente conocimiento de todos los métodos disponibles, con todas sus ventajas, desventajas y efectos adversos para ayudar a que la pareja pueda escoger el método de su preferencia, siendo deber y responsabilidad del profesional de la salud aportar las instrucciones y recomendaciones oportunas con lo que conseguiremos una mejor eficacia y protección.

### Efecto de los fármacos sobre el embarazo

Una de las indicaciones principales para la utilización de métodos contraceptivos en las enfermedades reumáticas reside en los posibles efectos perjudiciales de determinados fármacos en la evolución del embarazo. Desde hace años, la *Federal Drug Administration* (FDA) ha establecido una clasificación de los diversos fármacos en función de su efecto sobre el curso del embarazo con inclusión de la mayor parte de los tratamientos utilizados en nuestra especialidad.

En su clasificación, la FDA establece 5 categorías en función del riesgo de un determinado fármaco sobre el embarazo. Los fármacos de «categoría A» son aquellos que son adecuados durante el embarazo por existir estudios realizados correctamente que han mostrado que no presentan riesgo para el feto. Los de «categoría B» incluyen aquellos en los que se ha señalado un riesgo en animales pero no en los estudios humanos o bien en los casos en que no existen estudios en mujeres pero que no han mostrado riesgo en los estudios con animales. La «categoría C» incluye los fármacos en los que no hay estudios en mujeres embarazadas, pero que han mostrado riesgo en animales o bien que no hay estudios en mujeres ni en animales. Los de «categoría D» han mostrado riesgo para el feto ya sea en estudios o en experiencias previas, pero en los que el posible efecto beneficioso puede justificar su utilización, y los de «categoría X» incluyen aquellos fármacos en los que diversos estudios han mostrado un claro riesgo para el feto que sobrepasa claramente cualquier beneficio para la paciente.

La ficha técnica de los distintos fármacos suele incluir su indicación o no durante el embarazo y existen diversas revisiones sistemáticas sobre la utilización de fármacos antirreumáticos durante el embarazo y la lactancia. A modo de resumen de las principales características de los fármacos más utilizados en reumatología son las siguientes<sup>1,2</sup>.

**Glucocorticoides:** son uno de los fármacos más utilizados en las enfermedades reumáticas. La cortisona y la hidrocortisona atraviesan la placenta pero la enzima 11-beta deshidrogenasa convierte la hidrocortisona en cortisona, que es biológicamente inactiva, por lo que se consideran de la categoría B. Si se quiere administrar glucocorticoides a la madre con poco efecto sobre el feto, debería darse cortisona, hidrocortisona o prednisona. La dexametasona y la betametasona no se inactivan por esta enzima y se consideran de la categoría C. Si el feto requiere corticoides, por ejemplo en el caso de un distress respiratorio, estos fármacos serían los de elección. Los corticoides aumentan el riesgo de fisura del paladar si se utiliza a dosis altas en el primer trimestre de embarazo. Suelen detectarse dosis bajas en la leche materna, aunque en casos de dosis altas se aconseja la lactancia como mínimo después de 4 h desde la última toma de corticoides.

**Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):** para algunos autores los AINE tradicionales pertenecen a la categoría B y los nuevos COX 2 a la categoría C, pero si se considera su administración en el tercer trimestre de embarazo, son considerados de la categoría C o D<sup>3</sup>. 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, o sea, a partir de la semana 32 de gestación. Pueden darse durante la

lactancia, pero al poder desplazar la bilirrubina, existe un mayor riesgo de ictericia o quernicterus.

**Hidroxicloroquina:** se considera de la categoría C, aunque se puede continuar su administración durante el embarazo. Debemos tener en cuenta que la cloroquina se acumula 2,5 veces más que la hidroxicloroquina. Atraviesa la placenta, 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.

**Metotrexato:** pertenece a la categoría X por su efecto teratogénico y abortivo. 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, pero se aconseja también retirar el fármaco 3 meses previos a la concepción.

**Leflunomida:** incluido en la categoría X. Antes de iniciar su administración debemos asegurarnos de que la paciente no está embarazada y debemos aconsejar medidas contraceptivas adecuadas. Puede permanecer en el organismo durante mucho tiempo debido a la circulación enterohepática, por lo que si se quiere eliminar del organismo se aconseja una pauta con colestiramina 8g 3 veces al día durante 11 días y después confirmar que existen niveles inferiores a 0,02 mg/l en 2 determinaciones separadas 2 semanas. Para un embarazo posterior se aconseja esperar 3 ciclos después de la terapia con colestiramina. También está contraindicado durante la lactancia.

**Salazopirina:** incluida en la categoría D o B. No aumenta la morbilidad ni la mortalidad fetal. No se ha demostrado que provoque desplazamiento de la bilirrubina ni ictericia. Se considera un fármaco seguro durante la lactancia.

**Azatioprina:** categoría D. Atraviesa la placenta, pero el hígado del recién nacido no dispone de la enzima inosinato pirofosforilasa para crear metabolitos activos. No se considera teratogénico, aunque se han descrito casos aislados relacionados con retraso del crecimiento, leucopenia neonatal, linfopenia o hipogammaglobulinemia que pueden condicionar un mayor número de infecciones por citomegalovirus y Gram negativos. Durante la adolescencia el desarrollo es normal. Estudios controlados no han mostrado diferencias en abortos, malformaciones congénitas, neoplasias o infecciones. Si es necesaria para el control de la enfermedad autoinmune, se considera una opción durante el embarazo. Está contraindicada en la lactancia.

**Ciclofosfamida:** categoría D. Puede provocar infertilidad y amenorrea, además de aumentar el riesgo de malformaciones. Se han descrito casos de retraso de crecimiento, craniosinostosis, blefarofimosis, aplanamiento del puente nasal, alteraciones de los pabellones auriculares, oligodactilia... Debe evitarse durante el embarazo, especialmente, el primer trimestre y también durante la lactancia.

**Ciclosporina A:** categoría C. Atraviesa la barrera placentaria. La mayor parte de los estudios se han realizados en pacientes sometidos a trasplante y no se ha observado retraso de crecimiento ni aumento de hipertensión arterial. Un metanálisis tampoco ha mostrado riesgo de malformaciones. No se aconseja su administración en la lactancia.

**Micofenolato mofetil:** incluido inicialmente en la categoría C, se considera actualmente de categoría D (evidencia positiva de riesgo fetal) según los datos del *United States National Transplantation Pregnancy Registry*. Se han descrito casos de pérdidas fetales

en el primer trimestre de embarazo y malformaciones en recién nacidos (micrognatia, hipertelorismo, anomalías de extremidades...)<sup>4</sup>. Se aconseja retirar 6 semanas previas a la concepción<sup>5</sup>. No se han descrito malformaciones en casos de padres que tomaban micofenolato en el momento de la concepción. Se aconseja evitar durante la lactancia.

**Anti-TNF:** se consideran de la categoría B. Se han publicado algunos casos de asociación de etanercept con alteraciones vertebrales, atresia anal, anomalías esofágicas y renales (Sd VATER), pero la mayoría corresponden a embarazos a término sin complicaciones. En comunicaciones recientes en las que ya se incluye un número significativo de casos, no parece observarse un incremento de malformaciones fetales entre las pacientes en tratamiento con anti-TNF<sup>5-9</sup>. Se han observado niveles de infliximab indetectables en la leche materna y niveles más altos en el caso de etanercept, aunque en general se aconseja no administrarlos durante la lactancia.

**Anakinra:** categoría B. Los estudios realizados en animales han mostrado que no interfieren en la fertilidad, pero no existen estudios en humanos. Debe utilizarse con precaución en caso de necesidad. No se conoce si se secreta por la leche materna, pero se aconseja evitar durante la lactancia.

**Rituximab:** categoría C. Se dispone de mayor experiencia que de otros fármacos introducidos en los últimos años para las enfermedades autoinmunes por su utilización previa en algunos tipos de linfoma<sup>10</sup>. Se han publicados casos de embarazos no complicados y casos de granulocitopenia y linfopenia leve, transitoria y reversible. Se puede considerar una posible opción de futuro, pero en estos momentos debe evitarse su administración durante el embarazo y la lactancia.

**Abatacept:** aunque en estudios animales no se han observado efectos en el desarrollo fetal, no hay datos suficientes sobre el uso de abatacept en mujeres embarazadas y no se aconseja su uso. Durante su tratamiento las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces hasta 10 semanas después de la última dosis<sup>5</sup>. Se desconoce si abatacept se excreta en la leche materna.

La indicación de muchos de estos fármacos debe conllevar unas estrictas medidas de anticoncepción por el riesgo que pueden suponer para el feto. Esta circunstancia junto con el voluntario control de natalidad de la paciente y la posibilidad de poder establecer el mejor momento de la gestación, según la actividad de la enfermedad, serán las indicaciones de las medidas de contracepción.

Tras establecer la indicación de la contracepción por cualquiera de las circunstancias señaladas, deberemos diferenciar entre los métodos temporales y los definitivos. Para estos últimos, se debe señalar que en estas enfermedades no existe contraindicación para la ligadura de trompas ni para la vasectomía. La paciente o el paciente, o la pareja en el mejor de los casos, deberán decidir el método definitivo si es el de elección.

Dentro de los métodos temporales, se deben resaltar en primer lugar los métodos de barrera, que incluyen el diafragma, el preservativo femenino y el masculino, asociado o no a espermicida. Para estos no existen datos publicados en el que se analice su efectividad y efectos secundarios en pacientes con enfermedades reumáticas, aunque no parece haber razones aparentes para contraindicar su uso. En estos métodos temporales, el principal problema radica en la utilización de contraceptivos orales (CO) en pacientes con enfermedades autoinmunes y sobre todos en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y con síndrome antifosfolípido.

## Contracepción hormonal

Desde la introducción de la denominada píldora anticonceptiva en 1960, la variedad de contraceptivos hormonales disponibles ha

evolucionado considerablemente. En la actualidad los contraceptivos hormonales incluyen una combinación de estrógenos y progestágenos o de progesterona sólo y las vías de administración incluyen la oral, la intramuscular, la transdérmica y la intravaginal. Las combinaciones hormonales más habituales suelen diferir en la cantidad de estrógenos, tipo de progestágeno y dosificación durante el ciclo. Los efectos de estos tratamientos pueden tener consecuencias sobre la menstruación y algunos de los tratamientos utilizados reducen el número de periodos menstruales a 4 por año.

La combinación más clásica de CO incluye etinilestradiol a dosis de 20-50 µg y progestágenos. Los CO de segunda generación contienen cantidades inferiores de etinilestradiol y alguno de los siguientes progestágenos: levonorgestrel, linestrenol y noretisterona. En los más recientes, considerados de tercera generación, los progestágenos incluidos son desogestrel, norgestimato o gestodene y se caracterizan por ofrecer un menor número de efectos androgénicos como acné, náuseas o cambios desfavorables en el perfil lipídico, más frecuentes en los de segunda generación<sup>11</sup>. La combinación hormonal transdérmica mediante parches (Ortho Evra<sup>®</sup>) libera 20 µg de etinilestradiol y 150 µg de norelgestromina diariamente. Estos parches semanales deben utilizarse durante 3 semanas consecutivas, seguida de una semana en la que no se utiliza. El anillo vaginal contraceptivo (Nuvaring<sup>®</sup>) ofrece 15 µg de etinilestradiol y 120 µg de etonogestrel diarios y se utiliza durante 3 semanas consecutivas seguida la retirada del anillo durante una semana.

Los contraceptivos que contienen únicamente progestágenos incluyen noretindrona, norgestrel o desogestrel (Cerazet<sup>®</sup>) y se utilizan con menor frecuencia que los contraceptivos combinados debido a que provocan sangrados vaginales irregulares; sin embargo son una alternativa en aquellos casos en los que los estrógenos estén contraindicados. Dentro de este grupo destaca la administración de acetato de medroxiprogesterona por vía intramuscular cada 12 semanas o el etonogestrel (Implanon<sup>®</sup>) en forma de implante subcutáneo que tiene una duración de 3 años y que constituyen alternativas a considerar en pacientes con poca adherencia a otros tratamientos; los efectos secundarios incluyen sangrados vaginales irregulares, aumento de peso y pérdida de masa ósea relacionada con la disminución en la secreción de estrógenos. La denominada «píldora del día después» contiene levonorgestrel (Norlevo<sup>®</sup> y Postinor<sup>®</sup>) que es eficaz dentro de las primeras 72 h después de las relaciones sexuales. Finalmente el dispositivo intrauterino (DIU) Mirena<sup>®</sup> se caracteriza por no contener cobre, sino que libera levonorgestrel y mantiene una eficacia durante 5 años<sup>12</sup>. Se ha asociado a una disminución del 75% del sangrado menstrual, lo que le situaría en franca ventaja en relación a otros métodos contraceptivos, sobre todo en pacientes que requieran anticoagulación. Los DIU habituales se han relacionado con un mayor riesgo de infección pélvica en el primer mes tras la inserción y con la expulsión precoz del dispositivo. Mirena<sup>®</sup> puede causar sangrado vaginal irregular durante los 3 primeros meses de su utilización, aunque durante el primer año de su uso hasta un 20% desarrolla amenorrea<sup>13</sup>. Las contraindicaciones de los DIU incluyen el embarazo, la historia de embarazos ectópicos previos, la presencia de inflamación pélvica, el sangrado vaginal de causa desconocida y el antecedente de neoplasia cervical o uterina. La inmunodeficiencia importante por una determinada enfermedad o por fármacos puede representar una contraindicación relativa que necesitará de una valoración individualizada.

Los efectos secundarios relacionados con el uso de CO suelen ser leves y destacan las náuseas, el edema y la tensión mamaria. Otros efectos menos frecuentes son una alteración de la tolerancia a la glucosa o la hipertensión arterial. Los estrógenos aumentan los niveles de colesterol HDL y disminuye las LDL, mientras que los progestágenos suelen tener un efecto inverso. En los CO

hormonales combinados, el efecto sobre el perfil lipídico suele ser insignificante, al igual que en el caso de progestágenos solos de tercera generación. La medroxiprogesterona no suele afectar la tolerancia a la glucosa, pero puede aumentar la tensión arterial y aumentar los niveles de colesterol<sup>14</sup>. Los efectos secundarios graves son poco frecuentes y destacan el tromboembolismo venoso (TEV), el accidente vascular cerebral (AVC) o el infarto de miocardio. Su efecto sobre el carcinoma cervical o la neoplasia de mama está en discusión<sup>15</sup> y tienen efecto protrombótico al aumentar los niveles de factores procoagulantes, disminuir los niveles de antitrombina III y la fibrinólisis<sup>16</sup>. La incidencia de eventos tromboembólicos en mujeres jóvenes sanas es de 1 cada 10.000 y en pacientes bajo tratamiento con CO aumenta hasta 3-5. Tanto los estrógenos como los progestágenos contribuyen a aumentar el riesgo de trombosis venosa y los progestágenos de tercera generación inducen el doble de riesgo que los de segunda generación por su resistencia a la actividad de la proteína C, aunque no se ha observado un incremento en el riesgo de AVC. El desarrollo de efectos tromboembólicos se ha relacionado también con la duración del tratamiento hormonal y con la dosis utilizada; el riesgo es superior durante el primer año y después baja más de la mitad. El riesgo de AVC disminuye con el descenso de la dosis de estrógenos utilizada. Las presentaciones no orales como el anillo o los parches parece que presentan riesgos similares a la administración oral clásica. Debemos considerar la presencia de otros factores de riesgo como puede ser la trombofilia genética o adquirida, el hábito tabáquico, la edad o la obesidad. Así, se ha observado que el riesgo de AVC isquémico está aumentado en pacientes bajo tratamiento con CO cuando son mayores de 35 años, son fumadoras o tienen hipertensión o migraña; en caso de mujeres sanas, normotensas, no fumadoras y de menos de 35 años, no se ha observado un incremento del riesgo de AVC isquémico o hemorrágico<sup>17,18</sup>.

Las contraindicaciones absolutas del uso de CO incluyen la historia previa de trombosis, enfermedad arterial cerebrovascular o coronaria, hipertensión arterial no controlada, diabetes mellitus con complicaciones vasculares, fumadoras mayores de 35 años, presencia de neoplasia estrógenodependiente, neoplasia de mama, enfermedad hepática activa, migrañas complicadas y alteraciones trombogénicas. Se consideran contraindicaciones relativas la hiperlipidemias, la migraña y la inmovilización prolongada.

### Contracepción en pacientes con LES

En Estados Unidos los CO son el método contraceptivo más utilizado en mujeres de 15 a 44 años. En un estudio realizado en 5 centros solo el 10% de las pacientes con LES seguían tratamiento con CO en oposición al 55% de las que lo habían tomado antes del diagnóstico de la enfermedad y en otra serie previa solo el 4% de las mujeres con Hopkins Lupus Cohort estaban bajo tratamiento con CO frente al 67% de las que los habían tomado antes del diagnóstico<sup>19</sup>. Esto nos da una idea del cambio de estrategia en relación a la contracepción que se produce en mujeres afectas de LES. Veamos si existen suficientes razones para justificar estos cambios.

Existen muchos casos publicados de asociación temporal entre inicio de LES y la toma de CO y algunos estudios han indicado un incremento del riesgo de desarrollar LES relacionado con el uso previo de CO; sin embargo, estos datos no han sido confirmados en otros estudios posteriores<sup>20-22</sup>.

Un último estudio acabado de publicar muestra un aumento del riesgo de desarrollar LES en mujeres que han iniciado recientemente el uso de CO a dosis altas<sup>23</sup>.

También el aumento de actividad del LES asociado al uso de CO ha sido motivo de controversia, posiblemente motivada por las

diferencias en el diseño de los estudios. Así, un estudio publicado hace más de 25 años<sup>24</sup> ponía de manifiesto que hasta en el 43% de LES con afección renal se producía un brote de la enfermedad durante la administración de CO. Sin embargo, estudios posteriores realizados con dosis inferiores de etinilestradiol no observaron un aumento de brotes lúpicos<sup>25</sup>. Más recientemente, el estudio *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment* (SELENA), que es un trabajo prospectivo multicéntrico que incluye 2 grandes subestudios, ha analizado el efecto que provoca el tratamiento con estrógenos sobre la actividad de la enfermedad. En un primer estudio<sup>26</sup> los estrógenos son indicados como THS durante la menopausia y se observó un pequeño incremento del riesgo de brotes de grado leve-moderado en las mujeres que seguían tratamiento con THS. Los autores recomendaron evitarlos en aquellas pacientes lúpicas mayores, con enfermedad activa, afectación renal y anticuerpos antifosfolípidos (AAF) positivos, ya que les confieren un mayor riesgo de coagulopatía. El otro estudio denominado OC-SELENA, publicado poco después<sup>27</sup>, incluía 183 mujeres con LES (76% inactivas y 24% activas estables), de las que 92 tomaban placebo y 91 CO con 35 µg de etinilestradiol trifásico y noretindrona. Las pacientes con historia de trombosis o de títulos moderados-altos de anticuerpos antifosfolípido (AAF) fueron excluidas. Después de un año de seguimiento, el riesgo de brote fue de 0,084 para las pacientes en tratamiento con CO y de 0,087 en el grupo placebo. Se observó un brote renal en una paciente con CO y 4 en las pacientes con placebo. En conjunto, no se encontró un aumento del riesgo de presentar brotes durante el periodo de administración de CO por lo que se consideró un método seguro en pacientes con LES inactivo o estable con bajo riesgo de trombosis. Estos resultados fueron similares a otro estudio publicado en el mismo número de la revista<sup>28</sup> en el que se analizan 162 mujeres con LES, aleatorizadas en 3 grupos: uno recibió CO (30 µg de etinilestradiol y 150 µg de levonorgestrol); otro grupo solo progesterona oral (30 µg de levonorgestrol), y a las del tercer grupo se les implantó un DIU de cobre. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de mujeres en cuanto a acontecimientos adversos, actividad de la enfermedad, valor máximo del índice de actividad SLEDAI o incidencia y tiempo de aparición del primer brote. Los autores recogen 4 episodios trombóticos que se produjeron durante el estudio en pacientes con LES y todas ellas tenían AAF positivos por lo que recomiendan contraindicar los CO a este tipo de pacientes con AAF a cualquier título.

En base a estos estudios los CO, preferentemente con dosis bajas de estrógenos, parecen seguros en aquellas pacientes con LES inactivo o estables y sin AAF. En las pacientes con enfermedad activa los métodos barrera o los DIU pueden ser una alternativa a considerar. Los DIU pueden utilizarse en las pacientes con LES y no parece existir una contraindicación especial para su utilización en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor aunque existen pocos estudios a este respecto.

La utilización de progestágenos solos puede ser otra alternativa a considerar en pacientes con enfermedad activa o con AAF ya que no se han asociado a un aumento de actividad ni a un claro incremento del riesgo de trombosis. La píldora de progestina debe tomarse diariamente para mantener la efectividad. La administración trimestral de acetato de medroxiprogesterona podría ser otra opción en casos de bajo cumplimiento. El acetato de medroxiprogesterona no se ha asociado a riesgo protombótico, pero puede provocar osteoporosis reversible y la recuperación de la fertilidad puede prolongarse después de su retirada.

Una importante disminución en el sangrado menstrual se ha observado con acetato de medroxiprogesterona y el DIU Mirena<sup>®29</sup>, por lo que podría ser de utilidad en pacientes bajo tratamiento anticoagulante. Otro beneficio adicional de la

contracepción con progestágenos es la disminución de riesgo de ruptura quistes ováricos.

Los progestágenos de segunda generación tienen un menor efecto que los estrógenos sobre la coagulación<sup>30</sup> por lo que podrían tener sus indicaciones en pacientes con AAF si los métodos barrera no fueran adecuados. Deberán considerarse sin embargo algunos efectos secundarios de la utilización de progestágenos solos como una mayor incidencia de embarazos ectópicos, menor eficacia, menstruaciones irregulares y cambios en el perfil lipídico y la tolerancia a la glucosa<sup>31</sup>. Los progestágenos de tercera generación (desogestrel y gestodene) han mostrado tener una mayor supresión de la actividad ovárica, poseen menos propiedades androgénicas y un menor efecto sobre el perfil lipídico por lo que podrían tener un menor efecto sobre las trombosis. Sin embargo, algunos estudios han observado que el riesgo de TEV es mayor incluso en CO que contienen progestágenos de tercera generación que los que contienen progestágenos de segunda generación<sup>32,33</sup> al parecer por su resistencia a la activación de la proteína C, aunque no se ha observado un incremento en el riesgo de AVC<sup>34,35</sup>. Estudios más recientes han indicado que etonorgestrel (Implanon) no aumenta el riesgo de trombosis<sup>36</sup>. También debemos considerar el uso de acetato de medroxiprogesterona en pacientes que reciban glucocorticoides debido al aumento de riesgo de desarrollar pérdida de masa ósea<sup>37</sup>.

### Contracepción en pacientes con anticuerpos antifosfolípido

La combinación de AAF y factores genéticos de riesgo protombótico incrementan el riesgo de trombosis. Los pacientes que han tenido un fenómeno trombótico o una pérdida fetal asociado a AAF tienen mucho mayor riesgo de poseer un riesgo hereditario de trombosis que los pacientes con AAF asintomáticos<sup>38</sup>. En un estudio de cohortes de pacientes con LES, el factor V de Leiden y la mutación de la protombina contribuía al riesgo de TEV y aumentaba el riesgo cuando se combinaba con anticoagulante lúcido o anticuerpos anticardiolipina<sup>39</sup>. No se han realizado trabajos que hayan estudiado si el riesgo de trombosis aumenta en pacientes con AAF bajo tratamiento con CO, sin embargo se han publicado muchos casos de la asociación entre el uso de CO y el desarrollo de trombosis. El estudio SELENA excluyó a los pacientes con AAF aunque no hubieran tenido fenómenos previos de trombosis y no se observó un aumento de fenómenos trombóticos en las pacientes bajo tratamiento con CO en relación a placebo.

Evitar el uso de CO en todas las pacientes con títulos moderados o altos de AAF parece lo más razonable. El riesgo en pacientes con títulos bajos y sin antecedente trombótico es más dudoso y en estos casos la detección de otros factores hereditarios de riesgo podrían ayudar a la decisión. Se desconoce si el riesgo persiste en aquellas pacientes bajo tratamiento anticoagulante. En los casos con riesgo los métodos barrera, los DIU o la utilización de progestágenos solos pueden ser una alternativa a considerar.

### Contracepción en pacientes con artritis reumatoide

Al contrario de lo que ocurre en el LES, los pacientes con artritis reumatoide (AR) podrían beneficiarse del tratamiento con CO, ya que se ha visto que los síntomas mejoran durante el embarazo y el riesgo de brotes poliarticulares aumenta en el posparto. Sin embargo, los diversos estudios que han analizado la influencia de los CO en el riesgo de desarrollar AR no han mostrado resultados concluyentes<sup>40-42</sup>. Tampoco el uso de CO en pacientes con AR establecida parece tener efectos beneficiosos sobre la actividad de

la enfermedad, aunque su utilización no provoca ningún tipo de exacerbación de los síntomas articulares<sup>43</sup>. La utilización de CO o en forma de parches de terapia combinada parece ser la opción mejor en pacientes con AR, ya que la utilización del diafragma o del anillo vaginal con estrógenos puede provocar problemas de colocación en pacientes con importante afección articular de manos. El DIU puede estar contraindicado en pacientes con terapia inmunosupresora, pero no existen estudios realizados específicamente en pacientes bajo tratamiento con inhibidores del TNF.

### Contracepción en otras enfermedades autoinmunes

Aunque los CO habían sido inicialmente desaconsejados en las pacientes con fenómeno de Raynaud, estudios posteriores mostraron que el tratamiento con estrógenos endovenosos tenían un efecto positivo en el fenómeno de Raynaud de pacientes con esclerodermia<sup>44</sup>. Sin embargo, estudios realizados con estrógenos por vía oral no mostraron ningún efecto sobre la frecuencia y severidad de los episodios de Raynaud<sup>45</sup>.

No se existen datos sobre la utilización de estrógenos en las pacientes con vasculitis, pero parece razonable evitarlos al igual que se hace en las pacientes con arteriosclerosis y otros factores de riesgo.

Deberemos considerar asimismo las posibles interacciones farmacológicas en pacientes bajo tratamiento con CO ya que puede verse reducida su eficacia o aumentar sus efectos tóxicos. Dentro de estos fármacos a tener en cuenta, se incluirían los anticonvulsivantes y en menor medida los corticoides, la warfarina o la ciclosporina<sup>33</sup>. También se aconseja evitar el uso de CO durante los prolongados periodos de inmovilización que puedan producirse debido a un brote importante de la enfermedad o por la práctica de una cirugía relacionada con la enfermedad y debe indicarse profilaxis anticoagulante, especialmente, en pacientes con AAF. Se aconseja discontinuar la contracepción hormonal durante dos ciclos previos a una cirugía electiva.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Temprano K, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic Drugs in Pregnancy and Lactation. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:112-21.
2. Jansen NM, Genta MS. The effects of Immunosuppressive and Anti-inflammatory Medications on Fertility, Pregnancy and Lactation. *Arch Intern Med*. 2000;160:610.
3. Martínez-López JA. Revisión sistemática: ¿es seguro el uso de AINE durante el embarazo en mujeres con afección sistémica?. *Reum Clin*. 2008;4:191-6.
4. Pisoni CN, D'Cruz DP. The safety of mycophenolate mofetil in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7:219-22.
5. Ostensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology*. 2008;47:iii28-31.
6. Snoeckx Y, Keenan G, Sanders M, Gardiner M. Pregnancy in women taking Infliximab: The Infliximab Safety Database. *Arthritis Rheum*. 2008 ACR Concurrent Abstract Session P 702.
7. Johnson DL, Jones KL, Chambers C. Pregnancy outcomes in women exposed to Etanercept: The OTIS Autoimmunity Diseases in Pregnancy Project. *Arthritis Rheum*. 2008 ACR Concurrent Abstract Session P 1387.
8. Johnson DL, Jones KL, Chambers C. Pregnancy outcomes in women exposed to Adalimumab: The OTIS Autoimmunity Diseases in Pregnancy Project. *Arthritis Rheum*. 2008 ACR Concurrent Abstract Session P 1388.
9. King EY, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL. Pregnancy outcome in women exposed to anti-TNF agents: An update from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Arthritis Rheum*. 2008 ACR Concurrent Abstract Session P 1011.
10. Ojeda-Urbe M, Gilliot C, Jung G, Drenou B, Brunot A. Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. *J Perinatol*. 2006;26:252-5.

11. World Health Organization (2005). Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos Tercera edición- 2005. (<http://who.int/reproductive-health/publications/es/mec/index.htm>). (acceso 12 Octubre 2008).
12. Erkkola R. Recent advances in hormonal contraception. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology.* 2007;19:547–53.
13. Kaunitz AM. Beyond the pill: new data and options in hormonal and intrauterine contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:998–1004.
14. Burkman R, Schlesselman J, Zieman M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:5–22.
15. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996;347:1713–27.
16. Martinelli I. Risk factors in venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2001;86:395–403.
17. Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch M, Bollen E, Helmerhorst FM, van der Graaf Y, et al. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke.* 2002;33:1202–8.
18. Pettiti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf S, Quesenberry Ch, Ziel HK, et al. Stroke in users of low dose contraceptives. *N Engl J Med.* 1996;335:8–15.
19. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:797–803.
20. Sanchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:804–8.
21. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus: results of a population based, case-control study. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1830–9.
22. Bengtsson AA, Rylander L, Hagmar L, Nived O, Sturfelt G. Risk factors for developing systemic lupus erythematosus: a case-control study in southern Sweden. *Rheumatology.* 2002;41:563–71.
23. Bernier MO, Mikaeloff Y, Hudson M, Suissa S. Combined oral contraceptive Use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009; 61:476–81.
24. Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Kuttenn F, Tron F, Lesavre P, Bach JF. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:618–23.
25. Julkunen HA. Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus side-effects and influence on the activity of SLE. *Scand J Rheum.* 1991;20:427–33.
26. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:953–62.
27. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005;353:2550–8.
28. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005;353:2539–49.
29. Schaedel ZE, Dolan G, Powell MC. The use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia in women with hemostatic disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1361–3.
30. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995;345:1326–30.
31. Otubu JA, Towobola OA, Aisien AO, Ogunkeye OO. Effects of Norplant contraceptive subdermal implants on serum lipids and lipoproteins. *Contraception.* 1993;47:149–59.
32. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptive: results of an International multicentric case-control study. *Lancet.* 1995;346:1575–82.
33. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ.* 1996;312:83–8.
34. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. *Contraception.* 2006;73:566–70.
35. Lisa R. Sammaritano Therapy Insight: guidelines for selection of contraception in women with rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3: 273–81.
36. Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Pinta MC, Azevedo GD, Gomes MKO, et al. Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Human Reproduction.* 2007;22:2196–201.
37. Shaarawy M, El-Mallah SY, Seoudi S, Hassan M, Mohsen IA. Effects of the long-term use of depot medroxyprogesterone acetate as hormonal contraceptive on bone mineral density and biochemical markers of bone remodelling. *Contraception.* 2006;74:297–302.
38. Forastiero R, Martinuzzo M, Adamczuk Y, Varela ML, Pombo G, Carreras LO. The combination of thrombophilic genotypes is associated with definite antiphospholipid syndrome. *Haematologica.* 2001;86:735–41.
39. Brouwer JL, Bijl M, Veeger N, Kluin-Nelemans H, van der Meer J. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood.* 2004;104:143–8.
40. Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1996; 55:94–8.
41. Pikwer M, Bergström U, Nilsson JA, Jacobsson L, Berglund G, Turesson C. Breast-feeding, but not oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008 [Epub ahead of print].
42. Bhatia SS, Majka DS, Kittelson JM, Parrish IA, Ferucci ED, Deane KD, et al. Rheumatoid factor seropositivity is inversely associated with oral contraceptive use in women without rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:267–9.
43. Drossaers-Bakker KW, Zwiderman AH, van Zeben D, Breedveld FC, Hazes JMW. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:405–8.
44. Lekakis J, Mavrikakis M, Papamichael C, Papazoglou S, Economou O, Scotiniotis I, et al. Short-term estrogen administration improves abnormal endothelial function in women with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Am Heart J.* 1998;136:905–12.
45. Bartelink ML, Wollersheim H, Vemer H, Thomas CM, de Boo T, Thien T. The effects of single oral doses of 17 beta-oestradiol and progesterone on finger skin circulation in healthy women and in women with primary Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46:557–60.