



Revisión

Manejo integral de las pacientes con esclerosis sistémica durante el embarazo



Alexandra Rueda de León Aguirre^a, José Antonio Ramírez Calvo^b y Tatiana Sofía Rodríguez Reyna^{a,*}

^a Departamento de Inmunología y Reumatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F., México

^b Departamento de Medicina Fetal, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México, D.F., México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de marzo de 2014

Aceptado el 3 de junio de 2014

On-line el 8 de agosto de 2014

Palabras clave:

Esclerosis sistémica

Embarazo

Complicaciones obstétricas

Keywords:

Systemic sclerosis

Pregnancy

Obstetric complications

R E S U M E N

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conectivo poco común que afecta principalmente a mujeres (relación mujer:hombre de 4-10:1).

En el pasado se pensaba que existía gran riesgo de complicaciones fatales en los embarazos de pacientes con ES. Actualmente, 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 subtipo y la fase clínica de la enfermedad y de la presencia y la gravedad de la afección de órganos internos durante el embarazo.

El manejo del embarazo de las pacientes con ES debe realizarse en un centro de atención especializada, con un equipo multidisciplinario capaz de detectar y tratar las complicaciones tempranamente.

El tratamiento debe limitarse a fármacos sin potencial teratogénico, excepto en crisis renales y en complicaciones cardiopulmonares que pongan en peligro la vida de la madre.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Comprehensive approach to systemic sclerosis patients during pregnancy

A B S T R A C T

Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease that usually affects women, with a male:female ratio of 1:4-10.

It was thought that there was a prohibitive risk of fatal complications in the pregnancies of patients with SSc. It is now known that the majority of these women undergo a normal progression of pregnancy if the right time is chosen and a close obstetric care is delivered. The obstetric risk will depend on the subtype and clinical stage of the disease, and the presence and severity of the internal organ involvement during the pregnancy.

The management of these pregnancies should be provided in a specialized center, with a multidisciplinary team capable of identifying and promptly treating complications.

Treatment should be limited to drugs with no teratogenic potential, except when renal crises or severe cardiovascular complications develop.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) o esclerodermia generalizada es una enfermedad del tejido conectivo de etiología desconocida,

que afecta piel, articulaciones, vasos sanguíneos, corazón, pulmones, tracto gastrointestinal y riñones. Es 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^{1,2}.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sofarodriguez@yahoo.com.mx (T.S. Rodríguez Reyna).

La supervivencia de la ES ha mejorado en los últimos años, principalmente gracias a la introducción de los inhibidores de la enzima conversiva de angiotensina (IECA) en la década de los 80, que disminuyeron las complicaciones y la mortalidad debidas a crisis renales. La enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión arterial pulmonar han reemplazado a la insuficiencia renal como las causas más comunes de morbimortalidad por esclerodermia²⁻⁹. La mejoría en el pronóstico de los pacientes con ES, el mayor conocimiento de la enfermedad, así como el mayor acceso a servicios de salud y a tratamientos de las complicaciones de la ES, se han acompañado de un incremento en el número de mujeres con esta afección que buscan y logran quedar embarazadas.

En este artículo discutiremos los efectos de la ES sobre el embarazo, la influencia de la vasculopatía, la inflamación y la fibrosis sobre la salud de la madre y del feto, así como los efectos del embarazo sobre la ES.

Embarazo y esclerosis sistémica

En el pasado había pocos reportes de embarazos en pacientes con ES debido, en parte, a que la edad pico de inicio de la enfermedad es de entre 45 a 55 años, y al hecho de que los informes de casos iniciales mostraban desenlaces desalentadores tanto para las madres como para los bebés¹⁰⁻¹⁴. Hace 25-30 años, era relativamente común que los médicos recomendaran a sus pacientes con ES no concebir e incluso abortar si llegara a suceder debido al supuesto riesgo elevado de complicaciones fatales para la madre y el bebé. Esta información inicial, basada en reportes de casos aislados, fue sustituida por series de casos retrospectivas y prospectivas, que mostraron que gran proporción de mujeres con ES pueden llevar a buen término un embarazo, con poco riesgo de complicaciones importantes si la paciente y sus médicos discuten el tema y eligen un momento adecuado para el embarazo, y se realiza monitorización obstétrica estrecha¹⁵⁻¹⁸.

El embarazo en mujeres con ES debe ser considerado desde un inicio como un embarazo de alto riesgo, debido al incremento en el riesgo de parto prematuro y recién nacidos con peso bajo para la edad gestacional. Al inicio del embarazo, se deberá evaluar cuidadosamente a cada paciente para establecer el subtipo de enfermedad que presenta (difusa o limitada), la fase (temprana o tardía) y la extensión y la gravedad del daño de órganos internos. Aquellas pacientes con duración de los síntomas menor a 4 años (esclerodermia en fase temprana), subtipo difuso, o anticuerpos antitopoisomerasa I 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 tardía y, por ende, menos activa de la enfermedad¹⁵.

El tercer trimestre del embarazo se considera el de mayor riesgo, ya que la paciente puede presentar complicaciones secundarias a hipertensión, insuficiencia renal, hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia cardíaca o neumopatía intersticial^{19,20}.

Fertilidad en esclerosis sistémica

Ha sido difícil establecer si la fertilidad se encuentra afectada en las pacientes con ES, ya que los estudios realizados han mostrado resultados contradictorios. Un reporte italiano realizado hace varias décadas sugirió que no existían asociaciones directas de la enfermedad con disminución de la fertilidad y que los problemas para la concepción que pudieran llegar a presentar estas pacientes no deberían atribuirse a la ES²¹; por otro lado, en 2 estudios ingleses los autores postulan que la fertilidad puede verse afectada en las pacientes aun años antes del inicio de síntomas de la enfermedad,

llegando a presentar incluso el doble de frecuencia de aborto espontáneo y 3 veces más problemas de fertilidad, definido por ellos como embarazo no exitoso a los 35 años de edad^{22,23}.

Steen et al. han analizado esta controversia en 2 estudios retrospectivos en los que compararon a las pacientes con ES con pacientes con artritis reumatoide (AR) y mujeres sanas, y después en un estudio prospectivo.

En el primer estudio demostraron que las pacientes que ya presentaban ES y que se embarazan tienen frecuencias similares de abortos espontáneos (15%) que las pacientes con AR (16%) y las sanas (13%), y concluyen que la enfermedad per se no afecta directamente a la fertilidad total por incremento en la proporción de abortos¹⁶.

En el segundo estudio se analizaron los desenlaces de los embarazos de mujeres en las que apareció la ES durante la edad fértil y se compararon con mujeres con AR y sanas. En cuanto a la fertilidad, mostraron que el porcentaje de mujeres que nunca se habían embarazado es mayor en los grupos de pacientes con ES y AR que en las sanas ($p < 0,05$). Sin embargo, esto no significa necesariamente que las pacientes tengan problemas de fertilidad, ya que hay factores adicionales que contribuyen a estas diferencias. Entre las pacientes del estudio, el 8-10% no tenía actividad sexual; las mujeres con ES o AR de este grupo habían desarrollado la enfermedad a una edad menor comparada con aquellas sexualmente activas; un cuestionario de ese estudio mostró que más mujeres con ES (5%) y AR (11%) habían elegido no tener hijos comparadas con el grupo control (3%), algunas de ellas motivadas por el consejo de sus familiares o médicos. Solo el 2-5% de las pacientes con ES habían buscado un embarazo sin éxito; en la mayoría de ellas, la edad de inicio de la ES fue después de los 40 años, así que probablemente ya eran infértiles desde antes¹⁷.

En ese estudio se encontró que no había diferencias significativas entre los grupos en cuanto al número de mujeres que reportaron un periodo de al menos un año durante el cual no pudieron concebir (15% de pacientes con ES, 12% de pacientes con AR y 13% de los controles). Hubo 27 mujeres con ES que fueron evaluadas para infertilidad, el 63% de ellas ya tenían la enfermedad en el momento de la evaluación; la tasa de embarazos exitosos en pacientes evaluadas para infertilidad, independientemente del tratamiento que recibieron para ello, fue similar en los 3 grupos: 37% para pacientes con ES, 40% para pacientes con AR y 43% para mujeres sanas. El análisis no encontró diferencias significativas en la frecuencia de infertilidad o la tasa de embarazos exitosos entre mujeres con ES y mujeres con AR antes o después del inicio de la enfermedad¹⁷.

Además de lo anterior, este tema se encuentra especialmente relacionado con la sexualidad de las pacientes, ya que las limitaciones físicas por la afección pulmonar, cutánea y vascular, así como los cambios en la apariencia y los efectos emocionales de la enfermedad, tienen la capacidad de impactar en las relaciones interpersonales de algunas de las pacientes, afectando de esta manera la posibilidad de que exista concepción. Los principales síntomas que las pacientes refieren que afectan su vida sexual son: fatiga, mialgias/artralgias, sequedad vaginal y dispareunia. También pueden estar asociados el fenómeno de Raynaud, dolor en las manos, úlceras digitales, disnea y dolor torácico²⁴⁻²⁶.

También debemos considerar que puede coexistir el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) secundario en las pacientes con ES, por lo que sería adecuado determinar anticuerpos anticardiolipinas, anti- β_2 glicoproteína 1 y anticoagulante lúpico en todas las pacientes con ES y pérdidas fetales recurrentes. En un estudio realizado por Steen et al. se encontraron anticuerpos antifosfolípidos en 50% de las pacientes con ES y úlceras de miembros inferiores, lo cual indica que la asociación de ES y SAF puede no ser tan infrecuente²⁷. Además, hay otros estudios que indican que los anticuerpos antifosfolípidos pueden estar asociados independientemente a hipertensión arterial pulmonar,

Tabla 1
Efectos del embarazo en la ES

General	La enfermedad permanece estable
Fenómeno de Raynaud	Mejoría durante el embarazo. Puede empeorar después del parto, especialmente en caso de complicaciones durante el mismo
Afección de piel	Puede tener su inicio durante el embarazo, y en algunos casos de ES difusa puede haber progresión posparto
Articulaciones	Artralgias. Similar a embarazo en pacientes sin ES Puede haber artritis
Gastrointestinal	Mayor reflujo, náusea, vómito y constipación. Manejo similar a pacientes sin ES Manejo especializado en casos de absorción intestinal deficiente
Cardiopulmonar	Se agravan los síntomas asociados a afección cardiopulmonar por ES. El manejo debe ser igual al de pacientes embarazadas con enfermedades cardiopulmonares sin ES Mal pronóstico en pacientes con HAP
Renal	Las crisis renales ocurren más frecuentemente en pacientes con ES difusa temprana con o sin embarazo. Debido a la alta mortalidad, el manejo con IECA debe iniciarse tempranamente ante la sospecha de esta complicación, a pesar del riesgo fetal No hay evidencia de mayor incidencia de crisis renales durante el embarazo

ES: esclerosis sistémica; HAP: hipertensión arterial pulmonar; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

enfermedad macrovascular e incremento en la mortalidad total en pacientes con esclerosis sistémica^{28,29}.

Efectos del embarazo sobre la esclerosis sistémica

Resulta difícil determinar los efectos que tiene el embarazo sobre la enfermedad, ya que algunos síntomas son muy parecidos y, por lo tanto, no es fácil distinguir cuál de las causas son atribuibles. Tal es el caso del reflujo gastroesofágico, las artralgias y el edema, por mencionar algunos. El consenso de varios trabajos al respecto es que no existen cambios significativos en la enfermedad durante el embarazo^{10,30}. El estudio prospectivo de Steen et al. mostró que la enfermedad se encontró estable en el 60% de las pacientes, el 20% notó mejoría, particularmente del fenómeno de Raynaud, y el 20% empeoró, particularmente respecto al reflujo, las arritmias, la artritis, el engrosamiento cutáneo y el desarrollo de crisis renales en 2 casos¹⁸.

Después del parto, el 33% de las mujeres notaron un incremento en la gravedad de algunos síntomas, particularmente: fenómeno de Raynaud, artritis, engrosamiento cutáneo y una crisis renal. La supervivencia a 10 años de mujeres con ES con o sin embarazo es similar. La mayoría de las mujeres no tuvieron empeoramiento de los síntomas después del parto¹⁸.

La hipertensión arterial pulmonar es una complicación que sí empeora durante y después del embarazo y en la cual sí se desaconseja el embarazo debido a la alta mortalidad en este grupo de pacientes durante el embarazo³¹.

La **tabla 1** resume los cambios en las manifestaciones clínicas por órganos y sistemas en pacientes con ES durante el embarazo.

Fenómeno de Raynaud y vasculopatía. Generalmente estas molestias mejoran durante el embarazo, presumiblemente por la vasodilatación asociada al embarazo³¹. Es común que las pacientes reporten exacerbación durante el puerperio, por lo que convendrá reiniciar el tratamiento en esta etapa, tempranamente, particularmente en pacientes que han tenido úlceras o amputaciones previamente.

Afección cutánea. En general, las series de casos refieren que las manifestaciones cutáneas suelen mantenerse estables durante

el embarazo, sin embargo hay algunos informes del inicio de ES durante el embarazo. Como son casos aislados, no es posible determinar si la ES se desarrolla más frecuentemente durante el embarazo¹⁵. En las series de Steen y Medsger hubo algunas pacientes con ES difusa que empeoraron de sus manifestaciones cutáneas durante el embarazo; en este periodo, las pacientes habían suspendido su tratamiento y la exacerbación pudo desencadenarse también por este factor¹⁸.

Artralgias y artritis. Las artralgias son comunes en todas las mujeres embarazadas, no hay evidencia de que sean más frecuentes en pacientes con ES, aunque sí son una queja común; hay que evaluar si existe además artritis, ya que puede mejorar con el tratamiento que se discutirá más adelante en este texto¹⁸.

Gastrointestinal. La náusea, el vómito y el reflujo son más frecuentes e intensos en pacientes con ES que en mujeres embarazadas sanas; la absorción intestinal deficiente debido a dismotilidad intestinal y la sobrepoblación bacteriana puede representar un problema grave que puede amenazar la vida de la paciente y del bebé, por lo que su manejo debe continuarse durante todo el embarazo. Otro problema frecuente es la constipación^{18,32,33}.

Fibrosis pulmonar. Los artículos en la literatura no han mostrado deterioro de la función pulmonar en pacientes con afección leve o sin fibrosis^{18,31}. En casos leves de fibrosis pulmonar, hay informes de desenlaces exitosos con el manejo adecuado, pero en los 5 casos de mujeres con fibrosis pulmonar grave, con capacidad vital forzada (CVF) < 65% reportados por Steen et al. hubo 3 recién nacidos pretérmino, un aborto y una muerte materna por fallo multiorgánico y un aborto electivo¹⁸. Además, la disnea es una queja común, que se incrementa particularmente durante el tercer trimestre del embarazo.

Hipertensión arterial pulmonar. La HAP es una complicación grave que ocurre principalmente en pacientes con ES limitada y largo tiempo de evolución de la enfermedad y se ha asociado a la presencia de anticuerpos anticentrómero, anti-Th/To y anti-U3 RNP (los últimos 2 con patrón nucleolar en la inmunofluorescencia). Sin embargo, también puede ocurrir en pacientes en edad reproductiva, por lo que existe el riesgo de HAP concomitante durante el embarazo. Las mujeres con HAP que se embarazan pueden desarrollar complicaciones hemodinámicas graves debido a la baja reserva de las arteriolas pulmonares, las cuales no son capaces de soportar el incremento del volumen sanguíneo y del gasto cardíaco fisiológicos que ocurren durante el embarazo³¹.

Algunos estudios en mujeres embarazadas con HAP, donde se incluye a pacientes con HAP por diversas causas, estiman que la mortalidad materna es del 17 al 50%, presentándose mayor riesgo durante el parto y en las primeras 2 semanas posparto, por colapso cardiovascular agudo³⁴⁻³⁶.

Un análisis de desenlaces de embarazos de mujeres con HAP primaria mostró que estas pacientes tienen un incremento en el riesgo de hospitalización y de trastornos hipertensivos del embarazo³⁷. Múltiples informes de casos y series retrospectivas realizadas, tanto antes como después de la introducción de tratamientos vasodilatadores como sildenafil, análogos de prostaglandinas y óxido nítrico, muestran alta mortalidad en este grupo de pacientes³⁸⁻⁴⁸; no hay estudios controlados que comparen la mortalidad antes y después de la era de estos nuevos vasodilatadores, y todavía se recomienda a las pacientes con ES y HAP que eviten concebir, e incluso se les puede ofrecer terminar el embarazo electivamente.

Enfermedad renal. La crisis renal es un síndrome agudo caracterizado por hipertensión de difícil control, proteinuria e insuficiencia renal aguda y progresiva, asociada a cambios microangiopáticos en la biopsia, con apariencia de «piel de cebolla» de las arterias renales por proliferación endotelial. Afecta al 5-10% de los pacientes con ES de origen caucásico, en especial a aquellos con ES cutánea difusa (EScd) de rápida evolución en los primeros 5 años a partir del inicio

de síntomas atribuibles a la enfermedad, con presencia de anticuerpos antitopoisomerasa I o anti-ARN polimerasa III, y con exposición previa a corticoides a dosis iguales o mayores a 15 mg/día, todo esto en presencia o no de embarazo^{1,15,20}. En México, la frecuencia de crisis renales probablemente sea menor; un análisis de complicaciones en órganos internos y autoanticuerpos en nuestra cohorte (en un centro nacional de referencia), formada principalmente por mestizos mexicanos, en un centro nacional de referencia, encontró prevalencia de 2% de crisis renales en toda la cohorte, incluyendo casos incidentes y prevalentes, una de estas pacientes con ESdc y otra con ESlc (esclerosis sistémica limitada)⁴⁹.

En caso de que exista la sospecha diagnóstica, se deben realizar exámenes de laboratorio generales que incluyan determinación de creatinina sérica, biometría hemática para buscar anemia hemolítica microangiopática y/o trombocitopenia, pruebas de función hepática para diagnóstico diferencial con síndrome de HELLP, así como examen general de orina en busca de proteinuria y otras anomalías^{1,15,20}.

Se han descrito casos en los cuales el aumento de la presión arterial (PA) no es tan marcado (crisis renal normotensa), por lo que el resto de las manifestaciones clínicas hacen necesario el diagnóstico diferencial con púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), en la cual también se presenta anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal. Para esto, recientemente se ha descrito la utilidad de medir los niveles plasmáticos de la actividad de la enzima metaloproteinas ADAMTS13, ya que su función se encuentra disminuida (< 10%) o ausente en la mayoría de los pacientes con PTT, mientras que se encuentra normal en los pacientes con ES y crisis renal⁵⁰.

Otro diagnóstico diferencial relevante es con preeclampsia y eclampsia. En este caso, el predominio de la proteinuria apoyaría más el diagnóstico de preeclampsia y la elevación de niveles plasmáticos de renina apoyaría más el diagnóstico de crisis renal por esclerodermia¹.

El manejo se discutirá más adelante en la sección correspondiente.

Debe aconsejarse a las mujeres con esclerodermia difusa que se embaracen después de que su enfermedad se encuentre estable, durante al menos 6 meses y haya pasado el periodo de mayor riesgo de desarrollar crisis renal, lo cual suele ser después de 3-5 años del inicio de los síntomas atribuibles a la enfermedad³¹. El tiempo de esta recomendación se basa en observaciones realizadas sobre la historia natural de la enfermedad y los informes de datos publicados, ya que no hay estudios longitudinales observacionales que permitan obtener información prospectiva al respecto.

Microquimerismo

La persistencia a largo plazo de niveles bajos de células conteniendo un ADN de un individuo genéticamente diferente se conoce como microquimerismo. Actualmente, se sabe que durante el embarazo existe intercambio celular entre la madre y el feto a través de la placenta, con estimaciones de 2-6 células fetales por mililitro de sangre materna en el segundo trimestre del embarazo y niveles menores después del parto. Sin embargo, se han encontrado en la circulación de hasta el 64% de las mujeres sanas, incluso décadas posteriores al parto^{1,51}.

En el caso de la ES, el papel del microquimerismo en la génesis de la enfermedad es de interés debido a las similitudes que presenta la enfermedad con el síndrome de injerto contra huésped. Se ha considerado que el microquimerismo tiene la capacidad de inducir autoinmunidad a través de la diferencia entre el complejo principal de histocompatibilidad (HLA) de las células del donante (feto) y el huésped (madre). Un estudio prospectivo comparó la presencia de ADN masculino en mujeres con ES y controles sanas

años después al nacimiento de hijos varones, obteniéndose niveles mayores en el primer grupo⁵². Es posible que ciertos genes del HLA y las relaciones entre el HLA del huésped y las células microquiméricas sean factores determinantes del efecto final del microquimerismo en el huésped, ya que existen estudios que muestran mayor compatibilidad del HLA clase II, pero no clase I en las familias con ES. Se ha propuesto que la mayor compatibilidad conlleve a un aumento en el intercambio de células a través de la placenta. Estas células fetales podrían tener la capacidad de reaccionar contra los antígenos clase I u otros antígenos menores de histocompatibilidad, alterando los mecanismos inmunorreguladores de la madre, resultando en autoinmunidad^{1,53,54}.

Esta teoría no explica la incidencia de ES en mujeres nulíparas y hombres, pero se ha especulado que podría estar asociada a la presencia de células maternas en estos pacientes. En un estudio que comparó la asociación del orden de nacimiento y el número de embarazos/partos con el desarrollo de ES, tomando como controles a las hermanas de las pacientes afectadas, se encontró que el riesgo de desarrollar ES aumentaba según aumentaba el número de nacimiento al cual correspondían las pacientes (2.º-5.º nacimiento: OR 1,25, 6.º-9.º nacimiento: OR 2,22, 10.º-15.º nacimiento: OR 3,53). Se cree que esto podría estar relacionado con un aumento en la exposición a células quiméricas de los embarazos maternos previos. Esto puede apoyarse en el hecho de que se han encontrado pequeñas cantidades de ADN de cromosoma Y incluso en mujeres nulíparas^{51,54}.

Además, se ha demostrado la presencia de células maternas microquiméricas en hombres con ES. Se ha sugerido que las células maternas microquiméricas son más agresivas o requieren de menor estímulo para activarse. En un estudio, se encontró incluso incremento del riesgo de desarrollar ES en pacientes nulíparas que en aquellas con paridad (OR 1,37)^{53,55}.

Efectos de la esclerodermia sobre el embarazo

Los estudios sobre los efectos de la ES en el embarazo son escasos. Los grupos de la doctora Steen¹⁵⁻¹⁸ y de la doctora Black²² han publicado algunas series de casos retrospectivas y otras prospectivas que han analizado este tema.

Aborto: recientemente se ha demostrado en diversos estudios que, a pesar de que se observa un leve incremento del porcentaje de abortos cuando el embarazo se presenta posterior al inicio de la enfermedad con respecto a las pacientes embarazadas previo al inicio de los síntomas (15% contra 11%), la incidencia de abortos en las pacientes con ES no es superior a la de la población general ni a la de un grupo control de pacientes con AR¹⁷.

Patología placentaria: debido a la gran afección vascular que existe en las pacientes con ES, se ha investigado si estos cambios fisiopatológicos también afectan a la circulación placentaria. Un estudio en el que se analizaron 3 placentas demostró que existe vasculopatía decidual con fibrosis del estroma e infartos crónicos de las vellosidades coriónicas, incluso en presencia del nacimiento de bebés sin complicaciones entre las semanas 34 y 38 del embarazo⁵⁶. También se ha observado presencia de displasia del mesénquima placentario, degeneración espumosa de las células endoteliales con obstrucción vascular, focos con disminución de la vasculatura, focos de corioangiomas, depósitos de material fibrinoide, corioamnionitis y maduración placentaria acelerada en estas pacientes^{57,58}. En 4 de los 13 casos reportados en el estudio realizado por Doss et al., las anomalías placentarias correlacionaron con retardo en el crecimiento fetal⁵⁸. Estas alteraciones son similares a las halladas en embarazos complicados por hipertensión inducida por embarazo y tal vez son las responsables de las complicaciones fetales, tales como restricción del crecimiento intrauterino y parto pretérmino.

Parto pretérmino: el estudio de Steen et al. mostró un incremento marcado en la frecuencia de recién nacidos prematuros en las

pacientes con ES, siendo esta complicación más frecuente en las pacientes que ya presentan la enfermedad en el momento del embarazo (15%) contra pacientes que se embarazan antes del inicio de la enfermedad (8%). En este estudio, que tuvo un grupo control de pacientes sanas y otro de pacientes con AR, las pacientes con AR también tuvieron mayor frecuencia de nacimientos prematuros después del inicio de la enfermedad, lo cual indica que las razones para presentar estos desenlaces podrían no ser exclusivas de la ES. Es posible que este incremento en el número de partos pretérmino sea secundario a que la madre presente una enfermedad crónica, más que por la enfermedad per se¹⁶. No hay ningún estudio actualmente que haya logrado encontrar mayor frecuencia de complicaciones en el embarazo de las pacientes con ES que justifique los partos prematuros¹⁶⁻¹⁸. Resulta importante resaltar que, a pesar de que las mujeres con ES presentan mayor riesgo de parto pretérmino, este riesgo no es lo suficientemente grande como para desaconsejar el embarazo.

Complicaciones hipertensivas: si bien en la mayoría de los estudios no se encuentra un aumento en la frecuencia de enfermedades hipertensivas durante el embarazo, un estudio realizado con datos epidemiológicos que incluía centros de primer nivel de atención encontró un aumento del riesgo de 4 veces con respecto a los controles. Los autores asociaron este aumento a una vigilancia menos estrecha de las pacientes en comparación con los centros de tercer nivel en los que normalmente se desarrollan los estudios clínicos^{37,59}.

En caso de aumento de la PA se debe diferenciar si esta es secundaria a la ES (crisis renal), al evento obstétrico (preeclampsia) o a la aparición de sobreposición con otra enfermedad reumatológica como lupus eritematoso generalizado con afección renal, lo cual puede resultar especialmente complicado desde el punto de vista clínico. Al diferenciar si la etiología es de origen obstétrico, las convulsiones, elevación de las transaminasas o de los uratos pueden ser de utilidad; sin embargo, si el diagnóstico aun no es claro, se ha probado la utilidad de la medición de los niveles de renina plasmática. En la preeclampsia, el nivel sérico de renina varía entre bajo a normal, mientras que en la crisis renal por ES el nivel plasmático de renina se encuentra elevado como resultado de la isquemia reno-cortical. En las situaciones en que ambos escenarios sean imposibles de distinguir, se debe proceder al tratamiento empírico inmediato. Si por alguna situación se considera que el diagnóstico definitivo es estrictamente necesario para iniciar el tratamiento, puede estar indicada la realización de biopsia renal⁶⁰.

Efectos sobre el feto

1. Peso bajo al nacimiento: existe un incremento en la frecuencia de peso bajo para la edad gestacional al momento del nacimiento con respecto a las pacientes sin enfermedad (10% contra 2%, aproximadamente). Este resultado es indicativo de restricción del crecimiento intrauterino durante el desarrollo fetal, la cual se ha asociado a la afección vascular desarrollada en las pacientes con ES. Los recién nacidos a término con peso bajo al nacer se han observado con mayor frecuencia en pacientes que se embarazan después del inicio de la ES (11%) comparado con mujeres que se embarazan antes del inicio de la enfermedad (5%). Otro artículo, si bien también es retrospectivo pero con mejor metodología, muestra un OR para restricción del crecimiento intrauterino de 3,74, con un intervalo de confianza significativo. En este punto se recomienda ampliamente buscar la asociación con SAF secundario, ya que este y la presencia de nefropatía con proteinuria son determinantes pronósticos de este desenlace fetal.

2. Muerte fetal: aun cuando tradicionalmente se consideraba que existía mayor riesgo de presentar esta complicación, los estudios de los últimos años han demostrado que no existe un incremento

significativo en los casos de muerte fetal con respecto a controles sanos (4% vs. 1,4-2%)¹⁷⁻²⁰.

3. Bloqueo cardíaco fetal: la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en el suero materno se ha asociado al desarrollo de bloqueos cardíacos en el feto o en el recién nacido. La prevalencia de estos autoanticuerpos es del 12-37% y el 4%, respectivamente, en pacientes con esclerosis sistémica^{49,61,62}. El bloqueo cardíaco completo se desarrolla en 1-2% de los embarazos de pacientes con estos anticuerpos, pero la frecuencia puede aumentar hasta 10 veces con embarazos recurrentes, por lo que se recomienda vigilancia fetal estrecha con búsqueda intencional de datos indicativos de esta complicación.

No hay evidencia de aumento en la frecuencia de malformaciones congénitas en hijos de madres con esclerosis sistémica.

Plan de manejo

Idealmente, previo al embarazo, se debe realizar una evaluación detallada del estado de la paciente, discutir con ella las posibles complicaciones y la importancia de la monitorización obstétrica de alto riesgo. Es importante que la enfermedad materna se encuentre estable previa al embarazo para reducir la probabilidad de complicaciones obstétricas tanto maternas como fetales. Además, se debe documentar la gravedad del involucro orgánico de la paciente y los anticuerpos que presenta (antitopoisomerasa, anticentrómero, anti-ARN polimerasa III, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anticardiolipinas, anti-β2 glicoproteína 1, anticoagulante lúpico), para poder tratar y prevenir complicaciones de manera adecuada.

A continuación, presentamos la evaluación y el manejo de estas pacientes según los distintos órganos y sistemas que pueden verse afectados.

Vasculopatía. En pacientes con fenómeno de Raynaud y/o úlceras digitales deben extremarse las medidas generales para evitar cambios bruscos de temperatura. Durante el embarazo están contraindicados la mayoría de vasodilatadores, los mismos que pueden reiniciarse justo después del parto^{18,31}. Los inhibidores de 5 fosfodiesterasa como sildenafil se han utilizado sin efectos adversos importantes para la madre ni para el feto para el tratamiento de la HAP durante el embarazo, particularmente en la segunda mitad^{38,46}, y, recientemente en algunos estudios abiertos para retardo en el crecimiento intrauterino y ensayos clínicos aleatorizados para el tratamiento de preeclampsia^{63,64}, así que teóricamente podrían utilizarse en casos graves de vasculopatía durante el embarazo, aunque no hay hasta el momento estudios al respecto.

Piel. En el caso de progresión de las manifestaciones cutáneas, hay pocas opciones de tratamiento ya que están contraindicados los fármacos habitualmente utilizados para este fin (ciclofosfamida, D-penicilamina, metotrexato, micofenolato mofetil). Hay informes de mejoría de las manifestaciones cutáneas y articulares con el uso de inmunoglobulina IV en pacientes con ES⁶⁵ y es un fármaco considerado seguro en el embarazo⁶⁶, pero su utilidad es controvertida.

Manifestaciones articulares. Para el tratamiento de la artritis asociada a ES durante el embarazo, pueden utilizarse analgésicos como paracetamol, dosis bajas de corticoides (menos de 15 mg/día de prednisona o su equivalente), hidroxicloroquina o, a falta de esta, cloroquina, a las dosis y temporadas mínimas necesarias, ya que no se han asociado a un incremento en la tasa de defectos congénitos ni a complicaciones de la esclerodermia^{20,67,68}. Los antiinflamatorios no esteroideos deben limitarse por su asociación con oligohidramnios.

Manifestaciones gastrointestinales. Para las manifestaciones gastrointestinales altas, como reflujo y náusea, pueden utilizarse antiácidos como magaldrato, inhibidores de la bomba de protones y bloqueadores de receptor de histamina en las dosis mínimas efectivas^{20,69}. El embarazo debe desaconsejarse en casos de trastornos graves de la absorción intestinal; sin embargo, en una serie de

pacientes se reportó el caso de una paciente con absorción intestinal deficiente grave que había tenido 3 pérdidas fetales y que logró 2 embarazos exitosos, a término, con bebés de peso normal, después de hiperalimentación y antibioticoterapia para malabsorción¹⁸.

Fibrosis pulmonar. Se recomienda realizar pruebas de función respiratoria con difusión de monóxido de carbono antes del embarazo y frecuentemente durante el mismo, según esté indicado por el cardioneumólogo, y desaconsejar el embarazo en casos de afeción grave (CVF < 50%)¹⁸. Durante el embarazo está contraindicado el uso de inmunosupresores, como ciclofosfamida o micofenolato mofetil, que se han utilizado para tratar de detener la progresión de la fibrosis pulmonar; podrían utilizarse dosis bajas de corticoides e iniciar el inmunosupresor en el puerperio inmediato.

Hipertensión arterial pulmonar. Se recomienda realizar un ecocardiograma antes del embarazo y ante cualquier dato de deterioro clínico durante el mismo. Se aconseja que las mujeres con HAP no se embaracen. En caso de embarazo, debe manejarse a la paciente en un centro de tercer nivel, con estrecha vigilancia de un cardioneumólogo que continúe el tratamiento específico para la HAP según sea necesario, particularmente durante la segunda mitad del embarazo, durante y después del parto³¹. En esta etapa, pueden utilizarse inhibidores de 5 fosfodiesterasa como sildenafil, análogos de prostaglandinas como iloprost o epoprostenol, óxido nítrico y tratamiento de soporte como antagonistas de los canales de calcio y anticoagulación con heparina^{38,43-46}. El uso de antagonistas de receptores de endotelina está contraindicado durante el embarazo⁴⁷⁻⁴⁹.

Manifestaciones cardíacas. En cuanto a la afeción cardíaca, puede haber aparición o empeoramiento de insuficiencia, la cual puede documentarse con ecocardiograma. Se recomienda evitar el embarazo en casos graves (fracción de eyección < 30%). En los escasos informes de casos de mujeres con ES y fallo cardíaco que se embarazaron, hubo desenlaces favorables aunque con partos pretérmino, con monitorización frecuente y manejo agresivo durante y después del alumbramiento con fármacos habitualmente usados para fallo cardíaco⁷⁰; en el caso de bloqueos de conducción diagnosticados por electrocardiograma, rara vez se requiere intervención.

Alteraciones renales. Como ya se ha discutido a lo largo del texto, la presencia de cualquier elevación en la PA con respecto a las mediciones previas debe ser considerada potencialmente seria. Debido a que se trata de una verdadera urgencia médica en la que está en juego la vida de la madre y del bebé y la función renal, el tratamiento no debe esperar la confirmación diagnóstica y consiste en dosis altas de IECA por vía oral o IV. El más utilizado ha sido enalapril, el cual debe continuarse indefinidamente¹⁵, a pesar de la posibilidad de toxicidad fetal (anhidramnios, atresia renal, hipoplasia pulmonar y muerte fetal), ya que el riesgo de complicaciones maternas sobrepasa el riesgo fetal.

Si una mujer con una crisis renal previa se embaraza, puede intentarse el control de la PA con otro antihipertensivo y monitorizar estrechamente la creatinina y la PA. Sin embargo, si se eleva alguna de las 2, hay que reiniciar el IECA. En la serie de casos prospectivos de Steen et al. hubo 3 mujeres con crisis renales previas que continuaron con IECA durante el embarazo y lograron un embarazo exitoso cada una, y una tuvo un aborto; también hubo 2 mujeres con esclerodermia difusa temprana que desarrollaron crisis renal durante el embarazo; una de ellas requirió diálisis temporalmente y tuvo un bebé pretérmino, y en otra se realizó un aborto electivo pero requirió diálisis a pesar de esto¹⁸.

No hay evidencia que indique que el aborto electivo, cuando ya hay crisis renal, revierta los cambios; sin embargo, en casos de gran compromiso de la salud materna o fetal, puede considerarse la terminación del embarazo con nacimiento pretérmino del producto, aunada al inicio de la terapia con IECA.

En el tratamiento de las crisis renales, puede requerirse diálisis temporalmente; hay casos de pacientes que han requerido diálisis durante hasta 2 años después de la crisis renal y que finalmente recuperan la función renal suficiente para suspender la diálisis⁷¹.

En caso de que durante el embarazo se presente el peor escenario posible, en el cual el médico se enfrente a una paciente con progresión rápida del compromiso cutáneo, y/o rápido deterioro de la función orgánica, se puede guiar la decisión clínica sobre la base de las semanas de gestación y los deseos de la paciente. En el primer trimestre debe considerarse la terminación del embarazo y en el tercer trimestre se puede inducir el parto; en ambos casos, con el fin de permitir el tratamiento intensivo que disminuya la velocidad de progresión de la enfermedad; en caso de no ser posibles estas opciones, durante cualquier momento del embarazo se puede tratar sintomáticamente a la paciente con fármacos permitidos, tratando de llevar a la paciente al momento en que se pueda realizar un parto pretérmino y dar el tratamiento intensivo posterior al mismo³¹.

Vigilancia obstétrica. Como se analizó previamente, hay ciertas complicaciones más frecuentes en las mujeres con ES, sobre todo cuando estas se asocian a SAF o nefropatía, las cuales son determinantes importantes de resultado perinatal. Por eso, en estas mujeres se recomienda ampliamente primero determinar la edad gestacional con certeza, por lo que deberá realizarse ultrasonido durante el primer trimestre del embarazo; en particular, es de importancia el ultrasonido de las 11 a 13 semanas con 6 días, dado que nos permite, además de identificar cromosomopatías y algunos defectos fetales, también tamizar para enfermedad placentaria mediante la medición del índice de pulsatilidad de arterias uterinas y con ello se selecciona a las pacientes a las que deberá darse un seguimiento más estrecho de preeclampsia y retraso en el crecimiento intrauterino. De acuerdo con la revisión sistemática realizada por el Bujold⁷², el uso de ácido acetilsalicílico a dosis baja durante el embarazo, siempre y cuando se inicie antes de la semana 16, puede disminuir en 52% la probabilidad de preeclampsia cuando se administra a pacientes con alto riesgo de la enfermedad, por lo cual se considera pertinente iniciar en este grupo de pacientes con dosis baja (80-160 mg/día) desde el final del primer trimestre.

La vigilancia obstétrica deberá incluir el ultrasonido estructural del segundo trimestre y además un seguimiento más estrecho del crecimiento fetal, también por ultrasonido, durante la segunda mitad del embarazo.

Manejo del parto

En el momento del parto, se debe considerar que las pacientes con ES pueden representar un desafío para el anestesiólogo, debido a los cambios cutáneos y la consiguiente dificultad para los accesos periféricos, la colocación del bloqueo, la posición durante el parto y la monitorización con oxímetros de pulso y esfigmómetros. En general, se consideran candidatas a bloqueo epidural, el cual proporciona anestesia adecuada, vasodilatación periférica e incremento en la perfusión cutánea⁷³⁻⁷⁵; algunos autores indican dosis de anestesia menor a la utilizada normalmente, ya que pueden presentar mayor tiempo de bloqueo motor y sensitivo postparto⁷⁴. La anestesia general no está recomendada debido a la dificultad para la intubación y el riesgo de aspiración. Se recomienda cuidar el entorno para evitar complicaciones asociadas al fenómeno de Raynaud. Las medidas utilizadas pueden ser: atención del parto en una sala con temperatura cálida, precalentar los líquidos IV, utilizar compresas tibias, guantes, calcetas térmicas, etc.

Para el acceso venoso puede requerirse un catéter central o incluso uno de Swan-Ganz en caso de complicaciones cardiopulmonares, hipertensión o insuficiencia renal.

Tabla 2
Recomendaciones para el manejo del embarazo en pacientes con ES**Antes del embarazo o durante el primer trimestre**

Evaluación temprana de la fase de la enfermedad, la extensión de la afección orgánica y análisis de anticuerpos para establecer riesgos potenciales
Descontinuar el uso de fármacos con potencial teratogénico preferentemente desde 3 meses antes de que inicie el embarazo

Durante todo el embarazo

Cuidados obstétricos de alto riesgo

Uso de inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores de histamina y magaldrato en las dosis más pequeñas posibles, para manifestaciones gastrointestinales

Minimizar el uso de corticoides

Aumentar la frecuencia de monitorización de tamaño fetal y de las contracciones uterinas

Monitorización frecuente de la PA materna

Tratamiento intensivo de cualquier evento hipertensivo según los siguientes lineamientos generales

Cualquier aumento nuevo de la PA debe ser considerado como grave y requerirá evaluación urgente

Buscar si existe aumento de la creatinina, proteinuria o anemia hemolítica microangiopática, elevación de las enzimas hepáticas

o ácido úrico

No asumir que se trata de preeclampsia

Dar tratamiento necesario para el control de la PA con medicamentos permitidos durante el embarazo, pero si aumenta la creatinina, agregar IECA a dosis bajas e incrementarlas según sea necesario, a pesar del riesgo de toxicidad fetal. El control de la PA puede salvar la vida de la madre y el feto

Labor y parto

Preferir anestesia epidural

Cuidar la temperatura de la sala de parto, la paciente y las soluciones administradas

Colocar acceso venoso central preparto

Atención especial al realizar episiotomía o cesárea

Puerperio

Monitorización de signos vitales los primeros días

Reinstauración de medicamentos para el tratamiento de la ES y tratamiento intensivo de cualquier evento hipertensivo que se presente

Vigilancia estrecha de posible fallo cardíaco, particularmente en pacientes con insuficiencia cardíaca y/o HAP, las primeras 2-4 semanas posparto

Vigilancia estrecha de la función renal

ES: esclerosis sistémica; HAP: hipertensión arterial pulmonar; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; PA: presión arterial.

Dependiendo de las condiciones fetales al final del embarazo en caso de optar por un parto, este deberá ser monitorizado electrónicamente de forma continua.

Hay que enfatizar los cuidados en la herida quirúrgica de la cesárea o de la episiotomía en caso de afectación cutánea en el abdomen o la vulva, pero no hay datos publicados sobre complicaciones locales al respecto y la afectación cutánea en el abdomen no se ha asociado con la necesidad de interrumpir el embarazo prematuramente.

En el posparto, se debe proporcionar monitorización continua para tratar de forma oportuna las complicaciones que pudieran presentarse, recordando que el fallo cardíaco y el colapso cardiovascular en pacientes con HAP son las complicaciones más letales. Los medicamentos que se hayan suspendido durante el embarazo deben ser reiniciados y no se recomienda esperar para ver si serán requeridos nuevamente.

La **tabla 2** muestra un resumen de las recomendaciones de manejo del embarazo en pacientes con ES.

Lactancia

Como ya se ha mencionado, una vez terminado el embarazo se debe reinstaurar el tratamiento para la ES en todas las pacientes; sin embargo, se debe tener en consideración si estos son aptos durante la lactancia, por lo que se debe individualizar a cada paciente sobre la base de sus deseos y la necesidad de los medicamentos durante este periodo²⁰. Las recomendaciones generales se enumeran en la **tabla 3**.

Tabla 3
Recomendaciones generales del uso de fármacos durante el puerperio y lactancia en mujeres con ES

Fármaco	Recomendación
Analgésicos y AINE	Considerados seguros, particularmente el paracetamol. Pequeñas cantidades pasan a la leche materna. Evitar el uso de aspirina por riesgo de sangrado en el neonato
Corticoides	Secretados en la leche materna pero seguros. Retrasar la alimentación 4 h en dosis > 20 mg de prednisona
Antimaláricos	Pequeñas cantidades (2%) en leche materna, pero generalmente considerados seguros
Metotrexato, micofenolato mofetil, D-penicilamina y ciclofosfamida	Inseguros. No deben utilizarse durante la lactancia; si son necesarios por progresión de la enfermedad, hay que considerar suspender la lactancia
Biológicos	No existe suficiente evidencia

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ES: esclerosis sistémica.

Conclusiones

- Gran proporción de las mujeres con ES pueden llevar a buen término un embarazo, con poco riesgo de complicaciones importantes si la paciente y sus médicos discuten el tema y eligen un momento adecuado para el embarazo, y se realiza monitorización obstétrica estrecha.
- El embarazo en mujeres con ES debe ser considerado desde un inicio como un embarazo de alto riesgo, debido al incremento en el riesgo de parto prematuro y recién nacidos con peso bajo para la edad gestacional.
- Al inicio del embarazo, se deberá evaluar cuidadosamente a cada paciente para 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 duración de los síntomas menor de 4 años (esclerodermia en fase temprana), subtipo difuso, o anticuerpos antitopoisomerasa I 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 tardía y, por ende, menos activa de la enfermedad.
- El tercer trimestre del embarazo se considera el de mayor riesgo, ya que la paciente puede presentar complicaciones secundarias a hipertensión, insuficiencia renal, hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia cardíaca o neumopatía intersticial.
- El consenso de varios trabajos es que no existen otros cambios significativos en la actividad de la ES durante el embarazo.
- La evidencia indica que las pacientes con ES no tienen problemas de fertilidad derivados de su enfermedad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lidar M, Langevitz P. Pregnancy issues in scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2012;11:A515–9.
2. Barnes JK, Mayes MD. Epidemiology and environmental risk factors. En: Varga J, Denton CP, Wigley FM, editores. *Scleroderma. From pathogenesis to comprehensive management.* London: Springer; 2012. p. 17–28.
3. Chung L, Fransen J, Van den Hoogen FJH. Evolving concepts of diagnosis and classification. En: Varga J, Denton CP, Wigley FM, editores. *Scleroderma. From pathogenesis to comprehensive management.* London: Springer; 2012. p. 53–69.
4. Allanore Y. Genetic factors. En: Management, Varga J, Denton CP, Wigley FM, editores. *Scleroderma. From pathogenesis to comprehensive management.* London: Springer; 2012. p. 29–44.
5. Masi AT, Rodnan GP, Medsger Jr TA, Altman RD, D'Angelo WA, Fries JF, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980;23:581–90.
6. LeRoy EC, Medsger Jr TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28:1573–6.
7. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Auto-antibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3902–12.
8. Medsger Jr TA, Rodríguez-Reyna TS, Domsic RT. Esclerosis sistémica: clasificación e historia natural. En: Vera-Lastra OL, Jiménez SA, editores. *Esclerosis sistémica.* México: Ed. Elsevier; 2010. p. 185–96.
9. Domsic RT, Medsger Jr TA. Disease subsets in clinical practice. En: *Scleroderma. From Pathogenesis to Comprehensive, Management, Varga J, Denton CP, Wigley FM, editores. Scleroderma. From pathogenesis to comprehensive management.* London: Springer; 2012. p. 45–52.
10. Black CM, Stevens WM. Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989;15:193–212.
11. Karlen JR, Cook WA. Renal scleroderma and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1974;44:349–54.
12. Slate WG, Graham AR. Scleroderma and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;101:335–41.
13. Steen VD. Sexual function and pregnancy in systemic sclerosis. En: Clements PJ, Furst DE, editores. *Systemic sclerosis.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 319–30.
14. Scarpinato L, Mackenzie AH. Pregnancy and progressive systemic sclerosis: Case report and review of the literature. *Cleve Clin Q.* 1985;52:207–11.
15. Steen VD. Pregnancy in scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am.* 2007;33:345–58.
16. Steen VD, Conte C, Day N, Ramsey-Goldman R, Medsger Jr TA. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1989;32:151–7.
17. Steen VD, Medsger Jr TA. Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:763–8.
18. Steen VD. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet Gynecol.* 1999;94:15–20.
19. Mecacci F, Pieralli A, Bianchi B, Paidas MJ. The impact of autoimmune disorders and adverse pregnancy outcome. *Semin Perinatol.* 2007;31:223–6.
20. Miniati S, Guiducci S, Mecacci G, Mello G, Matucci-Cerinic M. Pregnancy in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2008;47:iii16–8.
21. Giordano M, Valentini G, Lupoli S, Giordano A. Pregnancy and systemic sclerosis [letter]. *Arthritis Rheum.* 1985;28:237–8.
22. Silman AJ, Black C. Increased incidence of spontaneous abortion and infertility in women with scleroderma before disease onset: A controlled study. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:441–4.
23. Englert H, Brennan P, McNeil D, Black C, Silman AJ. Reproductive function prior to disease onset in women with scleroderma. *J Rheumatol.* 1992;19:1575–9.
24. Impens AJ, Rothman J, Schioppa E, Cole JC, Dang J, Gendarno N, et al. Sexual activity and functioning in female scleroderma patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:38–43.
25. Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques-Neto JF. Gynaecologic history in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2000;19:184–7.
26. Bhadauria S, Moser DK, Clements PJ, Singh RR, Lachenbruch PA, Pitkin RM, et al. Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:580–7.
27. Shanmugam VK, Price P, Attinger CE, Steen VD. Lower extremity ulcers in systemic sclerosis: Features and response to therapy. *Int J Rheumatol.* 2010;2010:747946. Doi:10.1155/2010/747946.
28. Marie I, Jouen F, Hellot MF, Levesque H. Anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein I antibodies and lupus-like anticoagulant: Prevalence and significance in systemic sclerosis. *Br J Dermatol.* 2008;158:141–4.
29. Boin F, Franchini S, Colantuoni E, Rosen A, Wigley FM, Casciola-Rosen L. Independent association of anti-beta(2)-glycoprotein antibodies with macrovascular disease and mortality in scleroderma patients. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2480–9.
30. Weiner SR. Organ function: sexual function and pregnancy. En: Clements PJ, Furst D, editores. *Organ function: Sexual function and pregnancy.* New York: Williams and Wilkins LTD; 1995. p. 483–99.
31. Steen VD, Chakravarty EF. Pregnancy. Scleroderma. From pathogenesis to comprehensive management. En: Varga J, Denton CP, Wigley FM, editores. London: Springer; 2012. p. 547–57.
32. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2007;46:1634–40.
33. Cho KH, Heo SW, Chung SH, Kim CG, Kim HG, Choe JY. A case of Mallory-Weiss syndrome complicating pregnancy in a patient with scleroderma. *Korean J Intern Med.* 2003;18:238–40.
34. Madden BP. Pulmonary hypertension and pregnancy. *Int J Obstet Anesth.* 2009;18:156–64.
35. Huang S, DeSantis ER. Treatment of pulmonary arterial hypertension in pregnancy. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:1922–6.
36. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J.* 2009;30:256–65.
37. Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol.* 2008;111:927–34.
38. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: A retrospective, multicenter experience. *Chest.* 2013;143:1330–6.
39. Ma L, Liu W, Huang Y. Perioperative management for parturients with pulmonary hypertension: Experience with 30 consecutive cases. *Front Med.* 2012;6:307–10.
40. Smith JS, Mueller J, Daniels CJ. Pulmonary arterial hypertension in the setting of pregnancy: A case series and standard treatment approach. *Lung.* 2012;190:155–60.
41. Hsu CH, Gomberg-Maitland M, Glassner C, Chen JH. The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Clin Pract Suppl.* 2011;172:6–14.
42. Sanchez O, Marié E, Lerolle U, Wermert D, Israël-Biet D, Meyer G. Pulmonary arterial hypertension in women. *Rev Port Cardiol.* 2010;27:e79–87.
43. Goland S, Tsai F, Habib M, Janmohamed M, Goodwin TM, Elkayam U. Favorable outcome of pregnancy with an elective use of epoprostenol and sildenafil in women with severe pulmonary hypertension. *Cardiology.* 2010;115:205–8.
44. Lynch TD, Laffey JG. Sildenafil for pulmonary hypertension in pregnancy? *Anesthesiology.* 2006;104:382 [author reply 383].
45. Cotrim C, Simões O, Loureiro MJ, Cordeiro P, Miranda R, Silva C, et al. Acute resynchronization with inhaled iloprost in a pregnant woman with idiopathic pulmonary artery hypertension. *Rev Port Cardiol.* 2006;25:529–33.
46. Monnery L, Nanson J, Charlton G. Primary pulmonary hypertension in pregnancy; a role for novel vasodilators. *Br J Anaesth.* 2001;87:295–8.
47. Hrometz SL, Shields KM. Role of ambrisentan in the management of pulmonary hypertension. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1653–9.
48. Heresi GA, Minai OA. Bosentan in systemic sclerosis. *Drugs Today (Barc).* 2008;44:415–28.
49. Rodríguez-Reyna TS, Hinojosa-Azaola A, Martínez-Reyes C, Núñez-Alvarez CA, Torrico-Lavayen R, García-Hernández JL, et al. Distinctive autoantibody profile in Mexican Mestizo systemic sclerosis patients. *Autoimmunity.* 2011;44:576–84.
50. Torok KS, Cortese-Hassett A, Kiss JE, Lucas M, Medsger Jr TA. Scleroderma renal crisis and thrombotic thrombocytopenic purpura: Are they related? *Arthritis Rheum.* 2008;58. S377–378.
51. Lee ESM, Bou-Gharios G, Seppanen E, Khosrotehrani K, Fisk NMF. Fetal stem cell microchimerism: Natural-born healers or killers? *Mol Hum Reprod.* 2010;16:869–78.
52. Nelson JL. Maternal-fetal immunology and autoimmune disease: Is some autoimmune disease auto-alloimmune or allo-autoimmune? *Arthritis Rheum.* 1996;39:191–4.
53. Artlett CM, Rasheed M, Russo-Stieglitz KE, Sawaya HH, Jimenez SA. Influence of prior pregnancies on disease course and cause of death in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:346–50.
54. Cockrill T, del-Junco DJ, Arnett FC, Assassi S, Tan FK, McNearney T, et al. Separate influences of birth order and gravidity/parity on the development of systemic sclerosis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:418–24.
55. Lambe M, Björnadal L, Neregard P, Nyren O, Cooper GS. Childbearing and the risk of scleroderma: A population-based study in Sweden. *Am J Epidemiol.* 2004;159:162–6.
56. Ibba-Manneschi L, Manetti M, Milia AF, Miniati I, Benelli G, Guiducci S, et al. Severe fibrotic changes and altered expression of angiogenic factors in maternal scleroderma: Placental findings. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:458–61.
57. Papakonstantinou K, Hasiakos D, Kondi-Paphiti A. Clinicopathology of maternal scleroderma. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99:248–9.
58. Doss BJ, Jacques SM, Mayes MD, Qureshi F. Maternal scleroderma: Placental findings and perinatal outcome. *Hum Pathol.* 1998;29:1524–30.
59. Healthcare cost and utilization project: Overview of the Nationwide Inpatient Sample (NIS) [consultado Feb 2013]. Disponible en: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/nisoverview.jsp>
60. Mok CC, Kwan TH, Chow L. Scleroderma renal crisis sine scleroderma during pregnancy. *Scand J Rheumatol.* 2003;32:55–7.
61. Bell S, Krieg T, Meurer M. Antibodies to Ro/SSA detected by ELISA: Correlation with clinical features in systemic scleroderma. *Br J Dermatol.* 1989;121:35–41.
62. Brucato A, Cimaz R, Caporali R, Ramoni V, Buyon JP. Pregnancy outcomes in patients with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40:27–41.
63. Von Dadeltsen P, Dwinnell S, Magee LA, Carleton BC, Gruslin A, Lee B, et al. Sildenafil citrate therapy for severe early-onset intrauterine growth restriction. *BJOG.* 2011;118:624–8.
64. Samangaya RA, Wareing M, Skillem L, Baker PN. Phosphodiesterase inhibitor effect on small artery function in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30:144–52.

65. Nacci F, Righi A, Conforti ML, Miniati I, Fiori G, Martinovic D, et al. Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: A pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:977–9.
66. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:209.
67. Klump TG. Safety of chloroquine in pregnancy. *JAMA.* 1965;191:765.
68. Levy M, Buskila D, Gladman DD, Urowitz MB, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to chloroquine. *Amer J Perinatol.* 1991;8:174–8.
69. Diav-Citrin O, Arnon J, Schechtman S, Schaefer C, van Tonningen MR, Clementi M, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: A multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:269–75.
70. Ballour SP, Morley JJ, Kushner I. Pregnancy and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1984;27:295–8.
71. Steen VD, Constantino JP, Shapiro AP, Medsger Jr TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: Relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med.* 1990;113:352–7.
72. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery doppler: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31:818–26.
73. Thompson J, Conklin KA. Anesthetic management of a pregnant patient with scleroderma. *Anesthesiology.* 1983;59:69–71.
74. Eisele JH, Reitan JA. Scleroderma, Raynaud's phenomenon and local anesthetics. *Anesthesiology.* 1971;34:386–7.
75. Younker D, Harrison B. Scleroderma and pregnancy. *Anaesthetic considerations.* *Br J Anaesth.* 1985;57:1136–9.