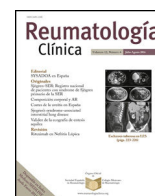




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Elaboración de un protocolo asistencial en el embarazo y las artritis inflamatorias crónicas, en un grupo de trabajo multidisciplinar



Andrea Pluma^a, Laia Alsina^{b,c,d}, Estefanía Moreno^a, Rafael Touriño^a, Manel Casellas^e,
Dolors Grados^{f,*} y Grup de Treball de Societat Catalana de Reumatologia FEMCAT

^a Rheumatology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Pediatric Allergy and Clinical Immunology Department, Clinical Immunology and Primary Immunodeficiencies Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

^c Study Group for Immune Dysfunction Diseases in Children, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona, España

^d Department of Surgery and Surgical Specializations, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, University of Barcelona, Barcelona, España

^e High Risk Obstetric Unit, Gynecology and Obstetrics Department, Vall de Hebron Hospital Campus, Universitat Autònoma of Barcelona (UAB), Barcelona, España

^f Rheumatology Department, Hospital Universitari d'Igualada, Consorci Sanitari Anoia, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de septiembre de 2023

Aceptado el 21 de marzo de 2024

On-line el 30 de abril de 2024

Palabras clave:

Artritis
Embarazo
Enfermedades reumatológicas
Lactancia
Prescripción
Glucocorticoides
FAME
Biologicos

RESUMEN

Objetivo: Diseñar un protocolo asistencial en las artritis inflamatorias crónicas durante el período pre-concepcional, el embarazo, el posparto y la lactancia. Este protocolo tiene como objetivo ser práctico y aplicable en las consultas donde se atienden a pacientes con enfermedades inflamatorias reumatológicas crónicas, ayudando así a un mejor control de estas pacientes. Asimismo, se ofrecen recomendaciones sobre en qué momento se podría consultar/remitir a las pacientes a un centro especializado por parte del facultativo.

Métodos: Un panel multidisciplinar de médicos expertos de diferentes especialidades identificó los puntos claves, analizó la evidencia científica y se reunió para elaborar el protocolo asistencial.

Resultados: Las recomendaciones elaboradas se han dividido en 3 bloques: reumatología, ginecología y pediatría. El primer bloque se ha dividido en visita pregestacional, gestación y posparto.

Conclusiones: Este protocolo intenta homogeneizar el seguimiento de las pacientes desde el momento del deseo gestacional hasta el año de vida de los lactantes. Es importante realizar análisis en las pacientes en edad fértil y usar fármacos compatibles con la gestación. Si procede, se debe derivar a la paciente a unidades especializadas. La multidisciplinariedad (reumatología, ginecología y pediatría) es fundamental para mejorar en el control y en el seguimiento de estas pacientes y sus recién nacidos.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Development of a care protocol in pregnancy and chronic inflammatory arthritis, in a multidisciplinary work group

ABSTRACT

Objective: To design a care protocol in chronic inflammatory arthritis during the pre-conceptional period, pregnancy, postpartum and lactation. This protocol aims to be practical and applicable in consultations where patients with chronic inflammatory rheumatological diseases are treated, thus helping to better control these patients. Likewise, recommendations are offered on when patients could be consulted/referred to a specialized center by the physician.

Methods: A multidisciplinary panel of expert physicians from different specialties identified the key points, analyzed the scientific evidence, and met to develop the care protocol.

Keywords:

Arthritis
Pregnancy
Rheumatic disease
Breastfeeding
Prescribing
Corticosteroids
DMARDs, Biologics

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mgrados@csa.cat (D. Grados).

Results: The recommendations prepared have been divided into three blocks: rheumatology, gynecology and pediatrics. The first block has been divided into pre-pregnancy, pregnancy and postpartum visits.

Conclusions: This protocol tries to homogenize the follow-up of the patients from the moment of the gestational desire until the year of life of the infants. It is important to perform tests in patients of child-bearing age and use drugs compatible with pregnancy. If appropriate, the patient should be referred to specialized units. Multidisciplinary (rheumatology, gynecology and pediatrics) is essential to improve the control and monitoring of these patients and their offspring.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades reumáticas afectan frecuentemente a pacientes jóvenes y en edad reproductiva¹. Actualmente, y gracias a la introducción de las terapias biológicas, gran parte de las pacientes presentan largos periodos de baja actividad o remisión, lo que permite que el embarazo se pueda plantear cada vez más a menudo². La interacción que se genera entre la enfermedad reumática y el embarazo es diferente en cada enfermedad, abarcando desde la mejoría hasta la reactivación. También es importante resaltar que cada enfermedad presenta tipos de complicaciones diferentes durante este período, por ejemplo en artritis psoriásica un estudio mostró que la mayoría (58%) de las pacientes mejoraban durante el embarazo y el 50% informó de un empeoramiento durante el primer año posparto³; En otro estudio entre 136 pacientes embarazadas, se produjeron exacerbaciones de la enfermedad durante el embarazo en el 29% de las pacientes con artritis reumatoide y en el 25% de las pacientes con espondiloartritis axial⁴.

De forma general, las mujeres embarazadas con enfermedad activa tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones como preeclampsia, aborto espontáneo, parto prematuro, tamaño pequeño para la edad gestacional⁵, lo que puede contribuir a importantes consecuencias en la salud general del niño.

Durante el embarazo se dan importantes cambios a nivel del sistema endocrino e inmunológico. Se generan cambios inmunológicos clave que mantienen la tolerancia materna⁶ y las respuestas inmunológicas en la interfaz materno-fetal receptiva no se suprimen simplemente, sino que, por el contrario, son altamente dinámicas⁷. Durante este período se genera tolerancia a los antígenos fetales, manteniendo activos los mecanismos de defensa de la madre (p. ej., presentarán respuestas normales a inmunizaciones activas o pasivas)⁸.

Se pueden prescribir diferentes inmunomoduladores durante el embarazo sin efectos teratogénicos. Algunos fármacos presentan capacidad de transferencia placentaria, alcanzando su máxima transferencia en el trimestre tercero del embarazo. Esto podría causar algún grado de inmunodeficiencia secundaria en el neonato y lactante que debe ser conocida para su correcto manejo⁹.

Actualmente, dentro de la reumatología, existe una subespecialidad dedicada al estudio de la fertilidad, el embarazo y los tratamientos farmacológicos durante el embarazo o la lactancia¹⁰.

Objetivo

El objetivo del presente documento es generar un protocolo asistencial en las artritis inflamatorias crónicas durante el período preconcepcional, el embarazo, el posparto y la lactancia. Este protocolo tiene como objetivo ser práctico y aplicable a distintos tipos de centros hospitalarios, ayudando así a un mejor control de estas pacientes. Se proporcionan recomendaciones de en qué momento consultar/remitir a un centro especializado a las pacientes. Este protocolo se centra en las artritis inflamatorias crónicas en la mujer.

Métodos

Se trata de una opinión de expertos elaborada dentro del grupo de trabajo multidisciplinar (ginecología, reumatología, pediatría y reumatología pediátrica) de una sociedad autonómica de reumatología. Se realizaron reuniones periódicas en las que se identificaron los puntos clave, se analizó la evidencia científica y se elaboró el documento de consenso. Realizamos una revisión bibliográfica específica no sistemática con una selección informada de artículos de revisión y originales actuales y de alta calidad sobre artritis, gestación y fármacos utilizados, disponibles desde 2009 en la base de datos PubMed. Cada especialidad revisó más en profundidad su parte. Posteriormente se discutieron los puntos del protocolo hasta llegar a la recomendación de consenso. Posteriormente, el protocolo se compartió con todos los miembros del grupo de trabajo para su posterior evaluación, modificación y aprobación.

Resultados

Organización en reumatología. Mujer con deseo gestacional

La visita preconcepcional es fundamental para el seguimiento de estas pacientes.

En esta visita se debe realizar la valoración global de la paciente. En primer lugar, evaluaremos el componente inflamatorio que ha presentado durante la evolución de la enfermedad y el que presenta en la actualidad; así como objetivar que la paciente permanece en remisión clínica o baja actividad durante como mínimo 6 meses antes de un embarazo planificado.

Otro punto importante de este período es valorar las contraindicaciones absolutas¹⁰: daño orgánico grave, hipertensión pulmonar (PAP sistólica >50 mmHg o sintomática), enfermedad pulmonar restrictiva (CVF <11), insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica (cr >2,8 mg/dl) o complicaciones graves en gestaciones previas: preeclampsia grave, *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count* (HELLP) a pesar de tratamiento con ácido acetilsalicílico o heparina.

Asimismo, se realizará la evaluación de contraindicaciones relativas, por ejemplo, presentar una enfermedad con importante actividad inflamatoria en ese momento o seguir tratamiento con fármacos no compatibles con una gestación. En estos casos, una vez modificada esta situación se podría valorar de nuevo un embarazo.

En esta visita se recomienda realizar una analítica donde se solicitará un hemograma y una bioquímica completos, reactantes de fase aguda y los autoanticuerpos en función de la enfermedad que presente la paciente (anticuerpos antinucleares; anticuerpos anti-ENA, sobre todo anticuerpo anti-Ro, anticuerpo anti-La, factor reumatoide, anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado y anticuerpos anti-DNA). La guía de la Sociedad Americana de Reumatología aconseja la realización de test de anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpo anti-cardiolipina IgG/IgM; anticuerpo anti-β2 glicoproteína IgG/IgM) y anticoagulante lúpico en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedades lupus-like y en pacientes con historia o hallazgos en la exploración sugestivas. En el resto de

Tabla 1
Compatibilidad de los tratamientos farmacológicos durante la preconcepción, gestación y lactancia

Fármaco	Peri-concepción	Trimestre primero	Trimestre segundo/tercero	Lactancia
Inhibidor COX-1-2	Sí ^a	Precaución ^b	Hasta la semana 30	Sí ^c
Inhibidor COX-2	No	No	No	No
Paracetamol	Sí	Sí ^d	Sí ^d	Sí
Prednisona/metilprednisolona	Sí ^e	Sí ^e	Sí ^e	Sí ^e
MTX	Suspender al menos un mes antes	Suspender (dar 5 mg de ácido fólico)	No	No
LEF	No (lavado colestiramina)	No (lavado colestiramina)	No	No
SSZ	Sí (con 5 mg de ácido fólico)	Sí (con 5 mg de ácido fólico)	Sí	Sí ^f
Colchicina	Sí	Sí	Sí	Sí
HCQ	Sí	Sí	Sí	Sí
AZA	Sí	Sí	Sí	Sí (baja transferencia)
CsA	Sí	Sí ^g	Sí ^g	Sí (baja transferencia)
Tacrólimus	Sí	Sí ^g	Sí ^g	Sí
IFX, ADA, ETA, GOL	Sí	Sí (suspender IFX en semana 20 si bajo riesgo de brote)	Suspender ADA y GOL en semana 28 y ETA en semana 32 si bajo riesgo de brote	Sí
CZP	Sí	Sí	Sí	Sí
RTX, ANAK, CANA, ABA, TCZ, SARI, SECU, IXE, USTE	Mantener hasta la concepción	Solo si enfermedad grave y no hay alternativa	Solo si enfermedad grave y no hay alternativa	Sí (datos limitados)
Tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, apremilast	Suspender al menos 2 semanas antes	No	No	No

ABA: abatacept; ADA: adalimumab; ANAK: anakinra; AZA: azatioprina; CANA: canakinumab; CSA: ciclosporina; CZP: certolizumab; ETA: etanercept; GOL: golimumab; HCQ: hidroxiquinina; IFX: infliximab; IXE: ixekizumab; LEF: leflunomida; RTX: rituximab; SARI: sarilumab; SECU: secukinumab; SSZ: salazopirina; TCZ: tocilizumab; USTE: ustekinumab.

^a Suspender Sí dificultades para concebir.

^b Se recomienda uso intermitente. Posible asociación con aborto y malformación.

^c Mejor ibuprofeno.

^d Se recomienda un uso intermitente por bajo riesgo de asociación a asma en la infancia y especialmente en las semanas 8-14, porque se ha reportado bajo riesgo de criptorquidia.

^e Añadir fármacos ahorradores de esteroides para lograr dosis inferior a 20 mg/día. Si dosis superior a 20 mg/día, valorar retrasar lactancia 2-4 h.

^f Evitar en niños enfermos, prematuros, hiperbilirrubinemia o déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

^g Se recomienda monitorizar la presión arterial materna, función renal, glucemia y concentración de fármaco.

Fuente: esta tabla es una adaptación de la información publicada en ACR 2020 (12), BSR y EULAR (13-16).

pacientes con menor probabilidad de resultado positivo se debe decidir en conjunto con el paciente. Si estos marcadores han sido solicitados en los últimos 6-12 meses, no es necesario repetirlos.

Asimismo, siempre es aconsejable realizar una visita por parte del equipo de ginecología/obstetricia o por la matrona.

Tras realizar esta evaluación, se realizará la compatibilización de tratamientos farmacológicos con un posible embarazo. Se reevaluará la estabilidad clínica mantenida en el tiempo con el nuevo tratamiento en el caso de que haya sido necesario realizar modificaciones. En la [tabla 1](#)¹¹⁻¹⁶ se describen los diferentes tratamientos farmacológicos durante el período pregestacional, los diferentes trimestres de la gestación y la lactancia.

Por último, aconsejamos valorar una revisión del estado de vacunación de la paciente. Se recomienda valorar la opción de consultar/remitir a una Consulta Monográfica de Embarazo y Enfermedades Reumáticas para valoración o seguimiento a criterio del reumatólogo responsable. Antes de prescribir un tratamiento durante el período preconcepcional, gestación o lactancia se indica que se revise la recomendación concreta para cada tratamiento de acuerdo con las guías actuales.

Organización en reumatología. Mujer embarazada

Artritis inflamatoria crónica

Es importante que la paciente pueda contactar con su reumatólogo lo antes posible después de conocer la positividad de la prueba de embarazo. En las pacientes que estén en remisión con la dosis mínima de tratamiento o aquellas que no requieran tratamiento, se puede realizar un seguimiento a la paciente con visitas aproximadamente cada 2-3 meses. En las pacientes que requieren tratamiento biológico para el control de la actividad inflamatoria de su enfermedad reumática, se pueden realizar visitas a la paciente cada 2

meses. En ambos casos, siempre debe existir la posibilidad de ofrecer visitas mensuales si lo requiere la actividad de la enfermedad y visita espontánea en caso de complicación. Durante las visitas se evaluará la actividad inflamatoria que presenta la paciente; los tratamientos farmacológicos que sigue y si presenta alguna complicación de su enfermedad reumatológica. También se planificará, si fuera necesario, el momento en el que se retirarán los tratamientos farmacológicos antes del parto. En el caso de las pacientes que requieren tratamiento biológico, es importante informar desde los primeros meses del embarazo de las posibles modificaciones del calendario de vacunación del recién nacido en función del tratamiento recibido por la madre.

En relación con los controles analíticos que se realizarán en estas pacientes; se recomienda realizar las analíticas de control coincidiendo con las analíticas programadas del embarazo. Asimismo, siempre se ha de valorar la posibilidad de realizar analíticas adicionales en caso de complicación. En el caso de las pacientes que no requieren tratamiento o que están en remisión con la dosis mínima de tratamiento aconsejamos, si es posible, remitir a la consulta de alto riesgo obstétrico para realizar el seguimiento obstétrico. En el caso de las pacientes que requieren tratamiento biológico, el seguimiento durante la gestación lo debe supervisar la unidad de alto riesgo obstétrico.

Se recomienda valorar la opción de consultar/remitir a una Consulta Monográfica de Embarazo y Enfermedades Reumáticas para valoración o seguimiento a criterio del reumatólogo responsable.

Organización en reumatología. Mujer en el posparto

El posparto también es un período importante al que dar cobertura y realizar un seguimiento riguroso, ya que muchas de las enfermedades reumáticas presentan reactivaciones frecuentes en

este período. Si es posible, se recomienda visitar a la paciente en la planta de obstetricia antes del alta para evaluar el componente inflamatorio y planificar el reinicio de sus tratamientos antirreumáticos.

Si la madre ha seguido un tratamiento durante el embarazo que requiere modificar el calendario de vacunación del recién nacido, se recomienda contactar e informar al equipo responsable de pediatría de la planta. En aquellos casos en los que no se pueda valorar a la paciente en planta, se aconseja realizar un informe previo al parto donde especifique cuándo reiniciar los tratamientos por parte de la madre y la modificación del calendario de vacunación del recién nacido.

En caso de que la madre desee realizar la lactancia materna o mixta se valorarán aquellos tratamientos compatibles durante el embarazo.

Recomendamos que la primera visita a consultas externas de reumatología se lleve a cabo al mes del parto, con posibilidad de visita espontánea previa si se presenta una complicación reumatológica. Se aconseja que las visitas durante los siguientes 6 meses sean cada 2-3 meses, con la posibilidad de ofrecer visitas mensuales si lo requiere la actividad de la enfermedad y visita espontánea en caso de complicación.

Se aconseja valorar la opción de consultar/remitir a una Consulta Monográfica de Embarazo y Enfermedades Reumáticas para valoración o seguimiento a criterio del reumatólogo responsable.

Situaciones especiales en las que se puede valorar remitir a una consulta de embarazo y enfermedades reumáticas

En la literatura se recogen las diferentes complicaciones que pueden presentar las AIC como el retraso del crecimiento intrauterino, el bajo peso al nacer o el parto prematuro¹⁷. Estas complicaciones se pueden relacionar con la actividad de la enfermedad durante la gestación o los tratamientos realizados durante este período. Por eso sería aconsejable valorar la opción de remitir a pacientes que presenten una elevada actividad inflamatoria o que inicien durante la gestación su enfermedad reumatológica.

Otras situaciones donde se puede valorar esta opción podrían ser las pacientes que presentan una AIC refractoria a los tratamientos más habituales compatibles con el embarazo y que presente un deseo gestacional, o bien las pacientes que presentan una prolongación de más de uno año para conseguir un embarazo en el contexto de una actividad inflamatoria mantenida.

Pacientes con anticuerpos anti-Ro positivo

Los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB están en la mayoría de los casos asociados al síndrome de Sjögren (SS) primario, pero también pueden estar presentes en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y también en personas sanas¹⁸.

Durante el embarazo, los anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B son clínicamente muy relevantes por su asociación al bloqueo auriculoventricular congénito (BAVC) y el lupus neonatal (LN), una enfermedad autoinmune adquirida pasivamente¹⁹.

Actualmente se considera que el uso de hidroxiquina durante el embarazo podría prevenir la aparición del bloqueo auriculoventricular en el lupus neonatal²⁰.

Las pacientes que presenten la positividad para este anticuerpo deben ser remitidas a una unidad de alto riesgo obstétrico para el seguimiento del embarazo y posteriormente seguimiento por parte de neonatología/reumatología pediátrica/cardiología pediátrica durante el primer año de vida del bebé²¹.

Se aconseja la realización de un ecocardiograma fetal cada 2 semanas desde la semana 16 a la 28 del embarazo y posterior control en unidad de neonatología.

Asimismo, antes del parto, se informará al servicio de neonatología de la fecha prevista del parto para iniciar el protocolo de bebé nacido de madre anticuerpos anti-Ro positiva desde el nacimiento.

Organización de las visitas de alto riesgo obstétrico

Se realizará un seguimiento de las pacientes que presenten gestaciones de alto riesgo obstétrico tanto por la propia enfermedad como por los tratamientos asociados. Asimismo, se realizará la atención estandarizada necesaria para este tipo de embarazos.

Preferiblemente, los pacientes deberían recibir una evaluación previa a la concepción. Durante esta evaluación se realizaría la adecuación de la medicación en los casos que se estime necesario y la evaluación del riesgo trombotico pregestacional, estableciendo las recomendaciones farmacológicas oportunas en función del riesgo estimado. Este riesgo debe reevaluarse ante cualquier cambio clínico en cualquier ingreso y particularmente intraparto o en el posparto inmediato.

Asimismo, se recomienda la administración de ácido fólico preconcepcional y discutir las recomendaciones de la lactancia (dependiendo de farmacoterapia).

Número y periodicidad de las visitas

Se realizará una visita mensual desde el inicio del embarazo hasta la semana 32 de la gestación.

Se realizarán visitas quincenales desde la semana 32 hasta la 36, y posteriormente las visitas serán semanales hasta el parto.

Evaluación del riesgo de anomalía cromosómica

Se llevará a cabo el triple *screening* por despistaje de cromosomopatías en el trimestre primero.

Evaluación de riesgo de preeclampsia

Se realizará la estimación del riesgo de preeclampsia durante el trimestre primero. Si se requiere, en los casos de riesgo, se realizará la profilaxis con ácido acetilsalicílico.

Seguimiento analítico y ecográfico

En relación con los controles analíticos, de forma protocolizada, se realizará la analítica estándar de los trimestres primero, segundo y tercero.

Durante el seguimiento de la mujer gestante se realizará la ecografía del trimestre primero por el asesoramiento de aneuploidías. En el transcurso de esta primera ecografía y, combinada con datos analíticos obtenidos en la analítica del trimestre primero, se establecerá el riesgo de preeclampsia. Se realizará la ecografía del trimestre segundo para evaluar la morfología fetal y la ecografía del trimestre tercero para evaluar el crecimiento y el bienestar fetal. En pacientes con factores de riesgo se monitorizará el crecimiento fetal.

Se administrará la vacuna de la gripe según el calendario vacunal y de la tos ferina entre las semanas 26-36.

Parto

En la gran mayoría de las gestantes la finalización del embarazo será por indicación obstétrica. En la consulta de ginecología se deberá tener en cuenta las posibles indicaciones de cesárea diferentes de la población general como la imposibilidad de abducción y/o rotación externa de caderas por secuela de la enfermedad o prótesis de cadera.

Organización del seguimiento por parte de pediatría

En la actualidad el hijo de una paciente con enfermedad reumática debe considerarse un bebé sano, por lo que no requerirá un seguimiento específico ni la realización de exámenes complementarios en este sentido. El seguimiento desde pediatría será el estándar de todos los bebés sanos teniendo en cuenta una serie de puntos que se detallan a continuación:

1. Diferentes enfermedades reumáticas pueden afectar al embarazo y al desarrollo normal del feto. Se han descrito diferentes situaciones como: retraso del crecimiento intrauterino, abortos, preeclampsia, prematuridad... en estos casos, será necesario realizar el seguimiento protocolizado por parte de neonatología y posteriormente por pediatría^{22,23}.
2. Será especialmente importante conocer el tratamiento recibido por la madre durante el embarazo y el parto para controlar su enfermedad. De esta forma, se deben conocer los diferentes riesgos, especialmente la teratogénesis de algunos de los fármacos utilizados en el control de diferentes enfermedades reumáticas, o la linfopenia y neutropenia asociada a fármacos como la azatioprina en bebés de madres que la han requerido durante el embarazo^{24,25}. Conjuntamente a sus efectos sobre la gestación, debe conocerse la compatibilidad de estos fármacos con la lactancia (tabla 1).

Actualmente, aunque se pueden utilizar diferentes tratamientos biológicos durante el embarazo con seguridad respecto al desarrollo del feto, se debe tener en cuenta que el TNF-alfa está involucrado en el desarrollo inmunitario fetal a lo largo del embarazo y en la protección (tanto de la madre como del bebé) frente a gérmenes intracelulares tales como micobacterias y leishmania. Este paso transplacentario se produce principalmente a partir de la semana 32 de gestación²⁶. Por tanto, el uso de tratamientos anti-TNF-alfa que atraviesan la placenta por parte de la madre, principalmente durante el trimestre tercero de la gestación, podría afectar este proceso²⁷. Lo mismo ocurre con cualquier otro biológico de tipo IgG, cuyo paso transplacentario será mayor a partir de la semana 32. En el trimestre tercero, pues, el uso de biológicos con paso transplacentario debe ser evaluado en base al riesgo/beneficio de su uso en relación a la salud materna y a la del neonato, con planificación del embarazo en base a modelos de atención multidisciplinar. De forma general, y excepto para los anti-TNF-alfa, la evidencia sobre el impacto sobre el uso de biológicos y pequeñas moléculas durante el embarazo es muy baja.

En las recientes guías británicas BSR de 2022, se hace una recomendación sobre cuándo sería aconsejable suspender los distintos fármacos anti-TNF-alfa para no afectar al calendario vacunal del bebé. En el caso del certolizumab, no sería necesario suspenderlo en el trimestre tercero del embarazo debido a su mínimo paso transplacentario. El etanercept debería suspenderse en la semana 32, adalimumab y golimumab en la semana 28 e infliximab en la semana 20.

Si el riesgo de reactivación en la madre al suspender el fármaco es moderado/alto, la recomendación sería mantener el fármaco en el trimestre tercero. En este caso no se recomendarán las vacunas atenuadas hasta los 7-12 meses de edad (a los 12 meses de edad se considera que el fármaco ya es indetectable). En esta franja de edad debemos considerar las vacunas del rotavirus, BCG y gripe intranasal atenuada²⁸. Recientemente en las guías americanas 2022²⁸ solo en los anti-TNF-alfa, la vacuna rotavirus es la excepción, pudiéndose administrar en los primeros 6 meses de vida del neonato. En cambio, la vacuna de BCG debe posponerse a etapas posteriores de la vida (> 12 meses).

Por último, los niños nacidos de madres con anticuerpos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, positivos, independientemente de si se

relacionan con enfermedad desarrollada por la madre o no, pueden presentar un lupus neonatal.

Como se ha mencionado anteriormente, este punto no se abordará en este protocolo, sino que, en general, solo se tendrá en cuenta:

- La afectación neonatal más frecuente será la afectación cutánea. Se trata de un proceso transitorio, por lo que se recomienda la foto protección de las zonas expuestas del niño.
- La afectación cardíaca en forma de bloqueo auriculoventricular, aunque su prevalencia oscila entre el 1-2% de los embarazos, puede aumentar hasta el 20% en caso de segundo embarazo de madres con un primer hijo afectado. Dado que se trata de una afectación de especial gravedad, las madres con positividad para estos anticuerpos tendrán que realizar un seguimiento de la gestación por parte de una unidad de riesgo obstétrico con el fin de realizar una detección y tratamiento precoz en caso de instaurarse. En caso de no presentarse durante el desarrollo fetal, se debe realizar un seguimiento del bebé hasta el año de vida por parte de pediatría/reumatología pediátrica/cardiología pediátrica dado que podría hacer su comienzo a lo largo de este período.

Conclusiones

Este protocolo intenta homogeneizar el seguimiento de los pacientes desde el momento del deseo gestacional hasta el año de vida de los lactantes. Pensamos que puede ser útil como base en todas las consultas de reumatología donde se visiten pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas en edad fértil. Este protocolo tiene como limitaciones: la relativa poca solidez metodológica de las recomendaciones, dado que provienen de un grupo de trabajo multidisciplinar, pero puede servir como base de futuros protocolos y los cambios que se producen en las guías por lo que en el caso de los fármacos siempre valorar que no se hayan producido cambios en las fichas técnicas o guías internacionales. Es importante realizar análisis en las pacientes en edad fértil y usar fármacos compatibles con la gestación. Si procede, se debe valorar a la paciente en unidades especializadas. La valoración multidisciplinar de estas pacientes es fundamental para su control (reumatología, ginecología y pediatría).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Andreoli L, García-Fernández A, Chiara Gerardi M, Tincani A. The Course of Rheumatic Diseases During Pregnancy. *Isr Med Assoc J*. 2019;21:464–70.
2. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: A systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:744–59.
3. Polachek A, Polachek Shlomi I, Spitzer K, Pereira D, Ye JY, Chandran V, et al. Outcome of pregnancy in women with psoriatic arthritis compared to healthy controls. *Clin Rheumatol*. 2019;38:895–902.
4. Van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, Villiger PM, Østensen M, Förger F. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2017 20;19:64.
5. Eisefeld H, Glimm A, Burmester G, Ohrndorf S, Backhaus M. Pregnancy outcome in women with different rheumatic diseases: A retrospective analysis. *Scand J Rheumatol*. 2021;50:299–306.
6. Ander SE, Diamond MS, Coyne CB. Immune responses at the maternal-fetal interface. *Sci Immunol*. 2019;4:eaat6114.
7. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:469–82.
8. Ostensen M, Villiger PM. Immunology of pregnancy-pregnancy as a remission inducing agent in rheumatoid arthritis. *Transpl Immunol*. 2002;9:155–60.

9. Luo Y, Acevedo D, Baños N, Pluma A, Castellanos-Moreira R, Moreno E, et al. Expected impact of immunomodulatory agents during pregnancy: A newborn's perspective. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34:e13911.
10. Martínez López JA, García Vivar ML, Cáliz R, Freire M, Galindo M, Hernández MV, et al. Recomendaciones sobre actuaciones a seguir durante la edad fértil, el embarazo, parto y lactancia en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes. *Reumatol Clin.* 2017;13:264–81.
11. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72:461–88, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.24130>.
12. Schreiber K, Frishman M, Russell MD, Dey M, Flint J, Allen A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: comorbidity medications used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62:e89–e104.
13. Mark D, Russell and others, Executive Summary: British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: Immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology.* 2023;62:1370–87.
14. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:795–810.
15. APILAM. You can save breastfeeding. e-lactancia.org [accessed 2020 Feb 6] Available from: <http://e-lactancia.org/donativos/>
16. De Man YA, Hazes JMW, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJM, Steegers EAP, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: Results of a national prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3196–206.
17. Martínez-Sánchez N, Pérez-Pinto S, Robles-Marhuenda Á, Arnalich-Fernández F, Martín Cameán M, Hueso Zalvide E, et al. Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: A prospective cohort study. *Immunol Res.* 2017;65:487–94.
18. Vanoni F, Lava SAG, Fossali EF, Cavalli R, Simonetti GD, Bianchetti MG, et al. Neonatal Systemic Lupus Erythematosus Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53:469–76.
19. Barsalou J, Jaeggi E, Laskin CA, Brown P, Tian SY, Hamilton RM, et al. Prenatal exposure to antimalarials decreases the risk of cardiac but not non-cardiac neonatal lupus: A single-centre cohort study. *Rheumatology.* 2017;56:1552–9.
20. Clowse MEB, Eudy AM, Kiernan E, Williams MR, Bermas B, Chakravarty E, et al. The prevention, screening and treatment of congenital heart block from neonatal lupus: A survey of provider practices. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57 Suppl_5:v9–17.
21. Moreno Ruzafa E, López Corbeto M. Hijo de madre con patología autoinmune. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2020;2:129–39.
22. Danza Á, Ruiz-Irastorza G, hamashta M. Pregnancy in systemic autoimmune diseases: Myths, certainties and doubts [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc).* 2016;147:306–12.
23. De Felipe B, Olbrich P, Lucenas JM, Delgado-Pecellin C, Pavon-Delgado A, Marquez J, et al. Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:70–7.
24. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: Standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology.* 2016;55:1693–7, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev404>.
25. Berkhout A, Clark JE, Wen SCH. In utero exposure to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs and effects to the infant: Infectious complications, vaccine response, and safety of live vaccine administration. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18:495–504.
26. Esteve-Solé A, Deyà-Martínez À, Teixidó I, Ricart E, Gompertz M, Torradeflot M, et al. Immunological Changes in Blood of Newborns Exposed to Anti-TNF- α during Pregnancy. *Front Immunol.* 2017;8:1123.
27. Pluma A, Alsina L, Baniandres O, Caliz R, Casellas M, Grados D, et al. Multi-disciplinary models for pregnancy care in patients with rheumatic diseases: Clinical experiences and experts opinion. *Eur J Rheumatol.* 2022;9:191–6, <http://dx.doi.org/10.5152/eujrheum.2022.20012>.
28. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75:333–48, <http://dx.doi.org/10.1002/art.42386>.