

Hijo de madre con patología autoinmune

Estefanía Moreno Ruzafa, Mireia López Corbeto

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Moreno Ruzafa E, López Corbeto M. Hijo de madre con patología autoinmune. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020;2:129-139.



RESUMEN

Las enfermedades autoinmunes sistémicas afectan especialmente a mujeres jóvenes en edad fértil. Estas enfermedades se han asociado a riesgos materno-fetales durante el embarazo. Diferentes estudios han objetivado que un buen control y la remisión de la enfermedad previa al embarazo, se asocia a mejores resultados obstétricos.

El perfil de anticuerpos antifosfolípidos, anti-Ro/La y la evaluación de la actividad de la enfermedad, son cruciales para evaluar el riesgo en el embarazo y es necesaria una monitorización con un equipo multidisciplinar, controles analíticos y ecográficos con Doppler de la circulación fetal.

Palabras clave: embarazo y enfermedades autoinmunes; lupus neonatal.

Children born to mothers with autoimmune disease

ABSTRACT

Systemic autoimmune diseases predominantly affect young women of childbearing age. These diseases are associated with different maternal and foetal risks during pregnancy. Studies show that appropriate disease control and a remission period of reasonable length before pregnancy are associated with favourable obstetric outcomes.

The antiphospholipid autoantibodies profile, anti-Ro/anti-La antibodies tests and the evaluation of disease activity are crucial in assessing the level of risk in pregnancy, and close follow-up by a multidisciplinary team is required, including periodic assessment with laboratory tests and Doppler ultrasound of maternal and foetal circulation.

Key words: pregnancy and autoimmune diseases; neonatal lupus.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), afectan especialmente a mujeres en edad fértil. Este hecho condiciona que uno de los motivos de preocupación del clínico en cuanto al manejo de estas enfermedades sea el embarazo y las posibles consecuencias sobre los hijos, tanto de la propia enfermedad, como de los fármacos necesarios para su control en este periodo.

Clásicamente se desaconsejaba el embarazo en las pacientes con este tipo de enfermedades. Afortunadamente, hoy en día, podemos, con una buena planificación y conociendo los posibles riesgos, acompañar a nuestras pacientes y a sus futuros hijos a lo largo de este proceso.

El control óptimo de la enfermedad, la remisión o baja actividad de la actividad inflamatoria antes del embarazo, es un requisito fundamental para obtener buenos resultados. La presencia de enfermedad activa durante el embarazo puede aumentar el riesgo de una gestación complicada. Y en este caso, la enfermedad materna se considera potencialmente más perjudicial para el feto en desarrollo que los posibles efectos secundarios de los fármacos usados para su control. El tratamiento farmacológico de las enfermedades reumáticas inflamatorias se adapta según el tipo de patología, la gravedad de la enfermedad y la respuesta individual al tratamiento.

Por tanto, podríamos considerar dos aspectos a tener en cuenta para el normal desarrollo del embarazo y posteriormente del niño: por un lado, la enfermedad de base y por otro los tratamientos necesarios para su control durante la gestación.

2. EFECTO DE LAS DIFERENTES EAS SOBRE EL EMBARAZO Y EL FETO

Las enfermedades autoinmunes se han relacionado con diferentes posibles complicaciones a lo largo de la gestación, pudiendo afectar de este modo al feto y al neonato.

De forma general, es importante un buen control de la enfermedad antes del inicio de la gestación. Será aconsejable el asesoramiento de las pacientes por un equipo multidisciplinar para el buen desarrollo de la gestación y para la detección precoz de las posibles complicaciones.

Los riesgos materno-fetales durante el embarazo en pacientes con este grupo de enfermedades se resumen en la **Tabla 1** y se describen a continuación:

2.1. Lupus eritematoso sistémico¹⁻⁶

Dado que, hoy en día, ha mejorado el control clínico de las pacientes afectas de esta enfermedad, actualmente el tener un diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) no es un motivo para desaconsejar el embarazo a nuestras pacientes, aunque continúa siendo una situación de riesgo tanto para la madre como para el feto, que obliga a un control estrecho durante la gestación.

Diferentes estudios evidencian que, a pesar de encontrarse la enfermedad en remisión hasta 6 meses antes del embarazo, entre un 7 y un 33% de las pacientes con LES pueden presentar un brote de su enfermedad durante su transcurso; este número no varía de forma significativa con respecto al mismo grupo de pacientes no gestantes. En cambio, más del 60% de las pacientes padecerán un brote de la enfermedad si

Tabla 1. Complicaciones potenciales de las enfermedades autoinmunes sistémicas durante el embarazo

Lupus eritematoso sistémico	Esclerodermia
Abortos Pérdidas fetales Prematuridad Retraso del crecimiento intrauterino Brote lúpico Aumento del daño orgánico irreversible Hipertensión arterial Preeclampsia	Aumento del reflujo gastroesofágico Crisis renal esclerodérmica Mayor restricción pulmonar secundaria a enfermedad intersticial pulmonar Empeoramiento de la hipertensión pulmonar
Síndrome antifosfolípido	Vasculitis
Abortos Pérdidas fetales Prematuridad Retraso del crecimiento intrauterino Trombocitopenia Preeclampsia Trombosis	Variabilidad entre los diferentes tipos de vasculitis Pérdidas fetales Prematuridad Retraso del crecimiento intrauterino Preeclampsia

esta se encontraba activa antes del embarazo, con un riesgo mayor si existe una afectación renal activa. Por este motivo, se aconseja un periodo mínimo de 6 meses de inactividad de la enfermedad previo al embarazo y mayor si existen antecedentes de afectación orgánica grave, como la renal o la neurológica.

El tratamiento continuado con hidroxicloroquina durante el embarazo se ha demostrado preventivo de brotes de enfermedad y ahorrador de glucocorticoides, por lo que se aconseja su uso durante todo este periodo, incluso en pacientes que no la recibían con anterioridad.

Los riesgos obstétrico-fetales que se han descrito son:

- Parto prematuro (<37 semanas de gestación): un 23-28% de incidencia en las pacientes con LES, ya sea espontáneo, por ruptura precoz de

membranas o inducido por riesgo materno o fetal. Los factores que se han identificado de riesgo son: actividad de la enfermedad materna (tanto clínica como analítica), requerimientos de altas dosis de prednisona durante la gestación, la hipertensión arterial y la alteración de la función tiroidea.

- Bajo peso al nacer (<2500 g) y retraso del crecimiento intrauterino (< percentil 10): con una incidencia de entre el 6 y el 35% de los embarazos. Probablemente sean debidos a una insuficiencia placentaria, por lo que se aconseja monitorización mediante Doppler de las arterias uterinas y la umbilical a partir de la semana 20 de gestación.
- Hipertensión o preeclampsia: se presenta en entre el 2 y el 8% de los embarazos siendo una causa importante de morbilidad materna y fetal.

Otras incidencias, como la diabetes gestacional, la insuficiencia renal, la enfermedad tromboembólica venosa y los accidentes vasculocerebrales tienen una frecuencia de entre 2 y 8 veces mayor que en la población general.

En el Estudio PROMISSE, en el que se hace un seguimiento prospectivo de 389 pacientes con LES inactivo o con baja actividad, se observó que en el 81% de las pacientes no existieron complicaciones durante el embarazo, en el 5% hubo una muerte fetal o perinatal y menos del 3% presentó un brote de la enfermedad durante la gestación.

Presentar un brote lúpico durante el embarazo se considera una complicación mayor. Y, en el feto, se ha relacionado con el aumento del riesgo de aborto, la muerte perinatal y prematuridad, junto a los posibles efectos nocivos de los tratamientos requeridos por la madre durante el brote.

Entre un 40 y un 90% de las gestantes con LES tendrán anticuerpos anti-Ro y alrededor de un 50% tendrán anticuerpos antifosfolípido, por lo que sumaran el riesgo de posible lupus neonatal y las complicaciones secundarias a los anticuerpos antifosfolípido que se detallan a continuación.

2.2. Síndrome antifosfolípido^{1,2,4}

En las pacientes con esta patología, se ha detectado un incremento del riesgo de complicaciones obstétricas, tanto maternas como fetales. Entre las maternas, la más común es la preeclampsia y el desprendimiento prematuro de la placenta. Entre las fetales, los abortos recurrentes, la muerte fetal, la prematuridad y el retraso de crecimiento intrauterino por insuficiencia placentaria.

El riesgo de prematuridad y de retraso de crecimiento intrauterino, están aumentados incluso en pacientes tratadas, posiblemente por el efecto de los anticuerpos antifosfolípido en el desarrollo de la placenta.

Entre las personas afectas de síndrome antifosfolípido, no todas tienen los mismos riesgos de complicaciones, sino que dependerá de su perfil clínico e inmunológico. Tendrán mayor riesgo de nuevas complicaciones aquellas pacientes con antecedentes de muerte fetal previa y de trombosis. Inmunológicamente, la positividad del anticoagulante lúpico será el principal predictor de trombosis y de pérdidas fetales recurrentes antes de la semana 24 de gestación, siendo el anticuerpo que se asocia a peores resultados obstétricos. Los anticuerpos anticardiolipinas se han visto relacionados con un aumento de pérdidas fetales recurrentes. La triple positividad de los anticuerpos antifosfolípido aumentará de forma global el riesgo materno-fetal.

2.3. Esclerodermia⁷

Las placentas de pacientes con esclerodermia pueden sufrir alteraciones vasculares condicionando, en algunos casos, un parto prematuro. Se han realizado estudios inmunohistoquímicos en los que se ha observado una mayor expresión del factor de crecimiento de tejido conectivo, del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y de uno de sus receptores (VEGF-2) comparado con placentas de madres sanas.

En general, la esclerodermia suele permanecer estable durante el embarazo. Se ha evidenciado una mejoría del fenómeno de Raynaud debido a la vasodilatación y el aumento del gasto car-

diaco durante la gestación y un empeoramiento del reflujo gastroesofágico y de la disnea.

Aquellas pacientes con mayor afectación orgánica (hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial o afectación renal), han asociado un mayor riesgo de mortalidad materna. Esto lleva a contraindicar el embarazo en aquellas pacientes con una presión de la arteria pulmonar superior a 50 mmHg, en las que tengan una clase funcional de III/IV de la NYHA, en aquellas con una capacidad vital forzada pulmonar menor al 50% o con insuficiencia renal crónica con un filtrado glomerular inferior a 30-40 ml/min/1,73 m², una proteinuria >1 g/24 horas o una hipertensión no controlada.

La crisis renal esclerodérmica puede ser difícil de diferenciar de la preeclampsia y del síndrome de HELLP. Se caracteriza por hipertensión abrupta, insuficiencia renal aguda, cefalea, fiebre, retinopatía hipertensiva, encefalopatía y edema pulmonar. Se asocia al subtipo de esclerodermia difusa, al uso de corticoides, la presencia de anticuerpos anti-RNA polimerasa III o la ausencia de anticuerpos anticentrómero. En algunos casos puede ser necesaria una biopsia renal para diferenciarlas, pero dado que se asocia a una alta morbilidad materno-fetal, se aconseja realizarla en el posparto, a no ser que su resultado pueda condicionar la evolución y el tratamiento.

Se han analizado las diferentes complicaciones obstétricas:

- Parto prematuro (< semana 37 de gestación): existen estudios que han encontrado un aumento del riesgo de parto prematuro en pacientes con esclerodermia, ya sea espontáneo o provocado por riesgo materno/

fetal (15-30%). Los diferentes factores de riesgo que encontraron fueron la afectación gastrointestinal y pulmonar, el uso de corticoides y el subtipo de esclerodermia difusa de menos de 4 años de evolución. En cambio, parecen factores de protección el uso de ácido fólico y, sorprendentemente, en un estudio, el anti-Scl70.

- Retraso del crecimiento intrauterino (< percentil 10): existen resultados dispares en cuanto al riesgo de retraso del crecimiento intrauterino en la esclerodermia, pero igualmente se recomienda un control estrecho de este.
- Morbimortalidad perinatal: en general no existen diferencias con respecto a la población general, excepto en el registro australiano publicado en 2015, donde observaron que la esclerodermia y las vasculitis son las enfermedades autoinmunitarias sistémicas con mayor riesgo.

2.4. Vasculitis⁸

Dado que existen diferencias en cuanto a los riesgos durante la gestación entre los tipos de vasculitis, los analizaremos de forma independiente.

- Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Es recomendable que la enfermedad esté inactiva en el momento del inicio del embarazo, dado que, en la mayoría de las pacientes en las que se encuentra activa al inicio, persiste activa a lo largo de la gestación. Igualmente, un 40% de las pacientes en remisión previa presentarán un brote de vasculitis. La enfermedad activa aumenta la morbimortalidad materno fetal y el riesgo de parto prematuro.

- **Poliarteritis nodosa:** la evolución del embarazo suele ser favorable, excepto en aquellos casos en que la vasculitis se inicie durante la gestación, en estos casos existe un elevado riesgo de mortalidad materno-fetal.
- **Arteritis de Takayasu:** es más frecuente que otras vasculitis durante el embarazo, dado que su inicio suele ser en pacientes entre la segunda y tercera décadas de la vida. Existe un mayor riesgo de hipertensión y preeclampsia (40%), retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro y muerte intrauterina. Estas complicaciones obstétricas serán más frecuentes en pacientes con mayor gravedad de la enfermedad y en relación a la afectación de las arterias renales o de la aorta abdominal.
- **Enfermedad de Behçet:** el 60% de las pacientes permanecerán estables o mejorarán durante el embarazo. En aquellas con antecedentes de trombosis previa a la gestación se considerará el tratamiento anticoagulante durante esta, por el aumento del riesgo de nuevos eventos trombóticos. Aunque se han publicado complicaciones obstétricas, su riesgo no parece estar aumentado respecto a la población general.

En cuanto al resto de EAS (síndrome de Sjögren, miopatías inflamatorias...), se han publicado estudios con un número limitado de casos, en los que se observa un aumento general de las diferentes complicaciones obstétricas. En general, se aconseja el inicio de la gestación una vez conseguida la remisión de la enfermedad, junto al control estrecho por un equipo multidisciplinar para detectar y tratar para las posibles complicaciones que puedan aparecer⁹.

3. LUPUS NEONATAL^{1-4,10}

La enfermedad neonatal prototipo asociada a madres con EAS es el lupus neonatal (LN) que se produce como consecuencia del paso de anticuerpos por vía transplacentaria, principalmente anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB, aunque también se han relacionado con la afección cutánea del LN los anti-U1RNP. A pesar de su nombre, no solo se asocia a las madres diagnosticadas de LES, sino que se relaciona con el paso de anticuerpos por vía placentaria detectados en enfermedades como el síndrome de Sjögren o el síndrome antifosfolípido e incluso pueden ser positivos en pacientes sin una enfermedad autoinmune asociada. La condición de positividad de estos anticuerpos es necesaria pero no determinante para la aparición del LN.

3.1. Etiopatogenia

Esta entidad fue descrita inicialmente por el Dr. Morquio en 1901 y, posteriormente, fueron identificados los anticuerpos relacionados, en la década de los 70. Hasta el momento actual no conocemos con exactitud cuál es el mecanismo por el cual estos anticuerpos pueden provocar la enfermedad neonatal, en algunos casos tan grave como el bloqueo cardíaco completo y la muerte fetal. Este desconocimiento hace que existan diferentes cuestiones sin respuesta en cuanto a la etiopatogenia del LN, como el por qué estos anticuerpos no afectan al tejido cardíaco de la madre, que solo entre el 1-2% de los casos desarrollan un bloqueo cardíaco, o qué hace que en algunos casos el órgano diana sea la piel y en otros sea el corazón.

Se han elaborado diferentes hipótesis para poder explicar el mecanismo patogénico de estos anticuerpos en el neonato:

- Efecto en la apoptosis celular con un mecanismo similar al del lupus inducido por drogas.
- Interacción con los canales del calcio de las células cardíacas fetales y, por consiguiente, la alteración de la despolarización cardíaca.
- Microquimerismo de células maternas en diferentes tejidos fetales.
- Sistema inmune tolerogénico fetal.
- Implicación de los *toll like receptors*, identificados como un factor de activación macrofágica con producción de TGF- β y endotelina-1 y como consecuencia la inflamación y la posterior fibrosis en el tejido cardíaco.

Ninguna de estas teorías ha podido ser demostrada hasta el momento.

3.2. Clínica

La clínica del LN puede ser muy variable, siendo la más común la afectación cutánea, aunque también pueden existir alteraciones hematológicas, hepáticas y del sistema nervioso central. Habitualmente se resuelve de forma espontánea en los primeros meses de vida del neonato, coincidiendo con la eliminación de los anticuerpos maternos.

La **afectación cutánea** habitualmente es en forma de *rash* con lesiones anulares eritematosas o máculas con centro atrófico. Las zonas donde se presentan habitualmente son las fotoexpuestas (perioculares, cuero cabelludo, menor frecuencia la zona malar), aunque también pueden afectar a zonas no fotoexpuestas (palmas, plantas y zona del pañal) o estar presentes desde el nacimiento. La histología de las lesiones es

más sugestiva de lupus subagudo que de lupus discoide. Entre un 10-20% de los casos dejarán de forma residual lesión cicatricial o telangiectasias en la zona afectada tras su resolución. Habitualmente no requieren de un tratamiento específico excepto la fotoprotección de las zonas expuestas y no existe evidencia de que siendo tratadas se prevenga las lesiones residuales¹¹.

La **alteración hepática** suele ser asintomática y, al igual que la cutánea, se resuelve en los primeros meses de vida sin secuelas secundarias. Habitualmente se trata de una alteración de las enzimas de función hepática (predominantemente, elevación de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa), en ocasiones se puede asociar a colestasis¹¹.

Hematológicamente, puede existir una alteración de cualquiera de las líneas, pero lo más habitual es, de forma más temprana, una alteración de las plaquetas que no suele asociarse a sangrados y posteriormente neutropenia sin asociarse a infecciones secundarias¹¹.

Finalmente, entre las alteraciones **menos frecuentes**, destacamos la hidrocefalia, que se puede observar hasta en el 8% de los niños, y la condrodisplasia *punctata*, caracterizada por una afectación de las epífisis óseas y vertebral que suele resolverse a lo largo del primer año¹¹.

3.3. Afectación cardíaca

Especial atención, por su gravedad y por la lesión permanente, merece el bloqueo cardíaco que, en algunos casos, puede provocar la muerte fetal, dependiendo de su detección precoz y del tratamiento instaurado, que suele ser la colocación de un marcapasos definitivo. Se puede presentar desde el periodo fetal hasta el primer año de vida del niño.

La prevalencia del bloqueo cardíaco congénito en el LN, reportada por las diferentes publicaciones, oscila entre el 1-2% de los embarazos en los que se detectan anticuerpos positivos, aunque puede aumentar hasta alrededor del 20% en un segundo embarazo de madres con un primer hijo afecto de LN. La afectación en forma de bloqueo cardíaco congénito tiene una mortalidad estimada de hasta el 20%. El riesgo aumenta de forma proporcional al título de anticuerpos en sangre materna.

El paso de inmunoglobulinas de sangre materna a fetal se inicia sobre la semana 12 de la gestación y se acelera a partir de la semana 23 hasta la 36 de gestación. Por este motivo, se recomienda la realización de ecocardiograma semanal/quincenal entre las semanas 18-30 de gestación e incluso hasta la semana 34 en algunas unidades para una detección precoz del bloqueo cardíaco congénito. Deben controlarse tanto el intervalo PR, para identificar los bloqueos incompletos, como la existencia de signos de miocarditis o *hydrops* fetal.

En cuanto al tratamiento en caso de presentación durante la gestación, se recomienda el uso de glucocorticoides fluorados, como la dexametasona o la betametasona, dado que atraviesan la placenta. Se recomienda su uso a lo largo de una semana y reevaluación, dada la alta toxicidad materna y fetal a la que puede estar asociado su uso (hipertensión, diabetes, Cushing iatrogénico, retraso del crecimiento intrauterino, oligohidramnios y leucomalacia cerebral fetal). Este tratamiento ha obtenido resultados controvertidos en publicaciones recientes^{2,10}. Asimismo, diferentes estudios han evaluado la administración de inmunoglobulinas endovenosas como tratamiento profiláctico sin obtener los beneficios deseados^{1,2}.

Diversas publicaciones han evidenciado beneficios de la hidroxicloroquina como tratamiento preventivo del bloqueo cardíaco. Probablemente por su acción inhibiendo la estimulación de los TLR-7 y, por tanto, frenando la secreción de factores profibróticos por parte de los macrófagos. Barsalou *et al.* publicaron un estudio en 2018 en el que evaluaron este posible efecto preventivo a nivel cardíaco y valoraron además la posibilidad de prevenir el LN con afectación no cardíaca. Como resultados, observaron que la hidroxicloroquina podía prevenir la lesión cardíaca del LN con un 98% de probabilidad; en cambio, estos resultados no se reprodujeron para el resto de manifestaciones del LN³.

4. EFECTO DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS EMPLEADOS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES SOBRE EL FETO

En el periodo de planificación del embarazo y durante la propia gestación, el tratamiento farmacológico tendrá como objetivo fundamental el control óptimo de la enfermedad en la madre, con el consiguiente desarrollo saludable del niño.

Entre de los tratamientos utilizados habitualmente, destacan los fármacos modificadores de enfermedad (FAME), aunque un porcentaje importante de pacientes requieren, debido a su actividad, la utilización concomitante de fármacos biológicos.

La planificación del embarazo en estos pacientes conlleva la suspensión de fármacos con riesgo teratogénico, como es el caso de algunos FAME (**Tabla 2**)¹². Sin embargo, algunos pacientes, especialmente los que tienen patologías más graves, refractarias o en caso de brote du-

Tabla 2. Compatibilidad de fármacos durante el embarazo y la lactancia¹²

	Compatible con el embarazo	Compatible con el 1.º trimestre	Compatible con el 2.º/3.º trimestre	Compatible con la lactancia	Compatible con la exposición paterna
Corticoesteroides					
Prednisolona	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Metilprednisolona	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Antimaláricos					
Hidroxicloroquina	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí ^a
FAME					
MTX (<20 mg/semana)	Suspender 3 meses antes	No	No	No	Sí ^a
SSZ (+ ácido fólico)	Sí	Sí	Sí	Sí ^b	Sí ^c
LEF	Lavado con resinolectiramina/no	No	No	Sin datos	Sí ^a
AZA (<2 mg/kg/día)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
CSA	Sí	Sí ^d	Sí ^d	Sí ^a	Sí ^a
Tacrolimus	Sí	Sí ^d	Sí ^d	Sí ^a	Sí ^a
CYC	No	No ^e	No ^e	No	No
MMF	Suspender 6 semanas antes	No	No	No	Sí ^a
IVIG	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí ^a
Anti-TNF					
Infliximab	Sí	Sí	Suspender en la semana 16	Sí ^a	Sí ^a
Etanercept	Sí	Sí	2.º sí/3.º no	Sí ^a	Sí ^a
Adalimumab	Sí	Sí	2.º sí/3.º no	Sí ^a	Sí ^a
Certolizumab	Sí	Sí	Sí	Sí	Sin datos
Golimumab	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos
Otros biológicos					
Rituximab	Suspender 6 meses antes	No ^f	No	Sin datos	Sí ^a
Tocilizumab	Parar 3 meses antes	No ^f	No	Sin datos	Sin datos ^g
Anakinra	No	No ^f	No	Sin datos	Sin datos ^g
Abatacept	No	No ^f	No	Sin datos	Sin datos ^g
Belimumab	No	No ^f	No	Sin datos	Sin datos ^g

AZA: azatioprina; **CSA:** ciclosporina; **CYF:** ciclofosfamida; **FAME:** fármacos modificadores de la enfermedad; **IVIG:** inmunoglobulinas intravenosas; **LEF:** leflunomida; **MMF:** micofenolato mofetilo; **MTX:** metotrexato; **SSZ:** sulfasalazina.

^aDatos limitados.

^bSolo en recién nacidos sanos a término.

^cLa concepción puede mejorarse suspendiendo el fármaco 3 meses antes.

^dSe sugiere realizar una monitorización de la presión arterial materna.

^eSolo considerar en caso de riesgo vital u orgánico grave de la madre.

^fLa exposición no intencionada durante el primer trimestre parece no ser insegura.

^gPoco probable que no sea seguro.

rante la gestación, precisaran mantener el tratamiento durante el embarazo para conseguir el control de la actividad inflamatoria.

De entre los fármacos biológicos, los que tienen un mayor número de estudios en cuanto a su efecto sobre el feto son los anti-TNF α . Recientemente diversas sociedades científicas han sugerido que podrían mantenerse hasta las semanas 16-20 de gestación, según el tipo de fármaco anti-TNF α y que, incluso en el caso de certolizumab pegol, podría mantenerse durante toda la gestación, debido al bajo paso placentario.

Al tratarse de anticuerpos monoclonales IgG, cruzan la placenta mediante transporte activo a través de los receptores neonatales (FcRn) a partir de la semana 13 de gestación en adelante. Las concentraciones de IgG en el feto aumentan de forma logarítmica desde la semana 20 hasta el parto.

El TNF- α juega un papel importante en el desarrollo del sistema inmunitario durante la gestación. Debido a la posible afectación del sistema inmunitario, y a haberse descrito un caso de muerte tras la administración de una vacuna atenuada (BCG) en un niño expuesto a anti-TNF- α durante el embarazo, se recomienda posponer todas las vacunas de virus atenuados en los niños nacidos de mujeres que han recibido fármacos anti-TNF- α durante el tercer trimestre hasta que estos tengan al menos 7-12 meses de edad¹³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang C. The pathogenesis of neonatal autoimmune and autoinflammatory diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2013;41:100-10.
2. Danza Á, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Pregnancy in systemic autoimmune diseases: myths, certainties and doubts. *Med Clin (Barc).* 2016; 147(7):306-12.
3. 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 (Oxford).* 2017;56(9):1552-9.
4. Nalli C, Iodice A, Andreoli L, Lojacono A, Motta M, Fazzi E, *et al.* The effects of lupus and antiphospholipid antibody syndrome on foetal outcomes. *Lupus.* 2014;23(6):507-17.
5. Kroese SJ, Abheiden CNH, Blomjous BS, van Laar JM, Derksen RWHM, Bultink IEM, *et al.* Maternal and Perinatal Outcome in Women with Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Bicerter Cohort Study. *J Immunol Res.* 2017;2017:8245879.
6. Couture J, Bernatsky S, Scott S, Pineau CA, Vinet E. Brief Report: Risk of Childhood Rheumatic and Nonrheumatic Autoimmune Diseases in Children Born to Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1796-800.
7. Sobanski V, Launay D, Depret S, Ducloy-Bouthors AS, Hachulla E. Special considerations in pregnant systemic sclerosis patients. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(11):1161-73.
8. Machen L, Clowse MEB. Vasculitis and Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(2):239-47.
9. Chen JS, Roberts CL, Simpson JM, March LM. Pregnancy Outcomes in Women With Rare Autoimmune Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(12):3314-23.
10. 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 Jul 1;57 (suppl_5):v9-v17.

11. Silverman E, Jaeggi E. Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 2010;72:223.
12. 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 breastfeed-

ing-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1693-7.

13. Martínez JA, García ML, Cáliz R, Freire M, Galindo M, Hernández MV, *et al*. Recommendations for the evaluation and management of patients with rheumatic autoimmune and inflammatory diseases during the reproductive age, pregnancy, postpartum and breastfeeding. *Reumatol Clin*. 2017;13(5):264-81.