

ENCUENTROS 2004



FIBROSIS QUÍSTICA Y EMBARAZO PROBLEMÁTICA ACTUAL

Dra. Mercedes Jáñez
Servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital Universitario La Paz Madrid

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística afecta a las glándulas exocrinas y al tejido epitelial del páncreas, glándulas sudoríparas y glándulas mucosas del aparato respiratorio, digestivo y reproductor. La mayoría de los pacientes con fibrosis quística presentan una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática y electrolitos elevados en el sudor.

La enfermedad se transmite genéticamente con carácter autosómico recesivo, y su prevalencia en la población caucásica es de un caso cada 2.500 recién nacidos. El gen de la fibrosis quística fue identificado y clonado en 1989, localizándose en el cromosoma 7, y el defecto molecular concreto ha sido identificado en la mayoría de los casos. Se estima que un 4% de la población caucásica es portadora heterocigota del gen de la fibrosis quística.

Aunque sigue considerándose una enfermedad incurable, la supervivencia de estos pacientes ha aumentado drásticamente desde 1940. Según el *Cystic Fibrosis Foundation's Patient Registry* de EE.UU. la supervivencia a comienzos de la década de los 90 era de 29,6 años para estos pacientes. Gracias al diagnóstico y tratamiento precoz y a los avances en el tratamiento antibiótico y en el soporte nutricional, cada vez llegan más mujeres a la edad reproductiva y, por tanto, a la posibilidad de una maternidad. Además, a diferencia de los varones, las mujeres no son estériles, y tan solo pueden tener su fertilidad disminuida a causa de un factor cervical (alteración de las propiedades fisiológicas del moco cervical) o a una anovulación con amenorrea secundaria a la malnutrición que se asocia a la enfermedad en los estados avanzados.

El propósito de este trabajo es familiarizar a todos los especialistas relacionados con estas pacientes no sólo con los efectos fisiológicos de esta compleja enfermedad sobre la mujer, sino sobre todo con el impacto de la misma sobre la gestación y de esta sobre la fibrosis quística. Su justificación es clara y se basa tanto en una realidad como en una demanda actual.

La realidad es que estamos ante una enfermedad genética frecuente en nuestro medio, y que cada día hay más mujeres en edad fértil con fibrosis quística, pudiendo esperarse que aumente su número como consecuencia de la mejora en su asistencia. La demanda es que muchas de ellas plantean a su médico la posibilidad de quedarse embarazadas, buscando información sobre los riesgos que supone para ellas y para sus hijos esta posibilidad. Esta demanda, que generalmente es recibida por el neumólogo, es transmitida al obstetra, y somos o hemos de ser nosotros los que finalmente debamos dar una respuesta a estas mujeres. De ahí surge la necesidad ineludible de crear Unidades de Asesoramiento Preconcepcional para todas estas pacientes, a fin de evitar posibles riesgos potenciales a la vista de los conocimientos disponibles actualmente.

ASISTENCIA PRECONCEPCIONAL. CONSEJO REPRODUCTIVO

La asistencia preconcepcional tiene como objetivo promover la salud de la mujer y de su futura descendencia. Se basa en la promoción de la salud, la evaluación del riesgo reproductivo y en las acciones emprendidas en función de los riesgos descubiertos. Incorpora, junto con la preocupación por los problemas médicos y psicosociales, un mayor interés en los esfuerzos preventivos.

Si entendemos que la asistencia preconcepcional es un enfoque que reconoce que la asistencia médica antes del embarazo puede ayudar a valorar y modificar tratamientos en patologías conocidas y a detectar y tratar otras enfermedades asociadas con un mal resultado reproductivo, a disminuir el riesgo del embarazo para la mujer y su hijo, y a preparar a la mujer y a la familia para el embarazo, el parto y el cuidado del niño, la fibrosis quística es una de las enfermedades neumológicas en las que está más indicada esta asistencia preconcepcional.

El contenido de la consulta preconcepcional incluye:

- La evaluación del riesgo preconcepcional en función a los datos obtenidos por la historia clínica y el examen físico de la mujer respecto a su patología
- Valoración reciente de la patología pulmonar y digestiva mediante espirometría, radiografía de tórax y analítica completa
- Valoración de otros factores de riesgo no relacionados con la enfermedad de base, tanto gineco-obstétrico como generales
- Acciones educativas y promotoras de la salud generales y específicas para esta enfermedad

Como consecuencia de estas acciones sanitarias, podemos llegar a un asesoramiento o consejo reproductivo. En este consejo o asesoramiento preconcepcional, deben basarse, tanto los riesgos maternos como los riesgos potenciales para el embrión-feto y el recién nacido derivados de la repercusión de la fibrosis quística sobre el proceso gestacional y del embarazo sobre la enfermedad crónica materna.

Antes de iniciar el asesoramiento preconcepcional en estas pacientes, debe tenerse muy claro y hacérselo comprender a ellas y sus parejas la gran limitación en nuestros conocimientos sobre todo en lo que se refiere a la repercusión del embarazo sobre la morbimortalidad materna. Cuando nos enfrentamos a un asesoramiento preconcepcional en estas pacientes surge un primer problema. La información que se debe aportar a la pareja ha de basarse en evidencias clínicas y nunca en la propia experiencia. El primer embarazo registrado en la literatura en una mujer con fibrosis quística se comunicó en 1960, pero desde entonces el número de casos registrados de estos embarazos en la literatura médica especializada es más bien escaso, y por tanto toda la información se extrae de casuística pequeñas, lo que dificulta el análisis y la obtención de conclusiones respecto a los riesgos para la madre como para el feto.

La valoración del riesgo gestacional en estas pacientes se realiza evaluando:

Repercusión de la Gestación sobre la Fibrosis Quística. Riesgos Maternos

Es importante que la mujer con fibrosis quística conozca los riesgos del embarazo sobre su estado de salud a fin de poder decidir libremente la posibilidad de tener un hijo.

Se han identificado cuatro factores maternos predictivos del pronóstico gestacional:

1. El estado clínico (*score* de Shwachman)
2. El estado nutricional (índice de masa corporal o BMI)
3. La extensión de las alteraciones radiológicas de la placa de tórax (*score* de Brasfield)
4. El grado de deterioro pulmonar

Hay varios trabajos que sugieren que las mujeres con un buen estadio clínico, buen estado nutricional (dentro del 15%), con radiografías casi normales y sólo enfermedad obstructiva pulmonar moderada toleran bien el embarazo, sin gran repercusión para ellas ni para sus hijos. Sin embargo, aquellas con un estado clínico malo, malnutrición, grado avanzado de enfermedad pulmonar con hipoxemia e hipertensión pulmonar (*cor pulmonale*), tienen un riesgo muy aumentado en la gestación, puesto que los cambios fisiológicos del embarazo contribuyen de una forma clara a una descompensación respiratoria que puede conducir a un aumento de la morbilidad y mortalidad materno-fetal. También hay acuerdo en que la disfunción hepática y la diabetes mellitus también son factores de mal pronóstico del resultado del embarazo. En estos casos se debe recomendar, sin lugar a dudas, evitar el embarazo.

El trasplante pulmonar ofrece una perspectiva de mejor calidad de vida y un aumento de supervivencia en estas pacientes, por lo que la mujer puede ver en esta opción una segunda oportunidad para poder ser madre. Aunque se ha producido y publicado algún embarazo en mujeres después de un trasplante pulmonar, existe un mayor riesgo de rechazo durante el embarazo y un potencial efecto teratogénico por los inmunosupresores sobre el feto, existiendo en la actualidad un consenso sobre la falta de conveniencia del embarazo en la mujer con fibrosis quística transplantada.

La mayoría de los estudios están de acuerdo en que la función pulmonar previa al embarazo de las pacientes es el factor predictivo más importante del pronóstico de la gestación. Las mujeres gestantes con enfermedad pulmonar moderada o severa y con un FEV₁ de menos del 60% del teórico tuvieron una mayor frecuencia de recién nacidos prematuros y una mayor reducción de la función pulmonar así como unas tasas más altas de mortalidad materna.

Repercusión de la Fibrosis Quística sobre la Gestación. Riesgos Feto-Embrionarios

Los riesgos potenciales a los que están expuestos los hijos de mujeres con fibrosis quística durante la gestación son debidos, fundamentalmente a:

- Factores genéticos (enfermedad hereditaria)
- Factores médicos (enfermedad materna crónica)
- Factores ambientales (teratógenos farmacológicos)

Factores Genéticos

La primera repercusión de la fibrosis quística en el producto de la concepción es la posibilidad de transmisión de la enfermedad. Puesto que nos encontramos ante una enfermedad que se transmite genéticamente de manera autonómica recesiva, las posibilidades de afectación fetal son altas. La enfermedad se produce en uno de cada 2.500 nacimientos, y se estima que la frecuencia de portadores de alguna mutación del gen en la población caucásica es de uno cada 25. Por eso es básico en estas pacientes realizar un buen consejo genético con una transmisión clara y sencilla de la información a la pareja de modo comprensible para que sea posible tomar actitudes y elegir alternativas.

Cuando la madre tiene fibrosis quística y el padre es un caucásico de genotipo desconocido, el riesgo fetal de padecer la enfermedad es de uno entre 50, comparado con el uno de cada 2.500 de la población general. Si el padre es un portador conocido de la enfermedad el riesgo es de 1:2. Si con la prueba genética que se realiza habitualmente (actualmente se realiza el cribado de 25 mutaciones) no se identifica la mutación de la fibrosis quística en el padre, el riesgo es de 1/492.

En España no se realiza de modo generalizado la detección rutinaria de esta enfermedad. Alrededor del 50-75% de las mutaciones están causadas por la delección del aminoácido 508 ($\Delta F508$) lo que provoca una pérdida de un residuo de fenilalanina. El análisis del líquido amniótico buscando el producto génico (proteína) de la FQ aún no está disponible, lo que implica que el diagnóstico prenatal no sea posible, excepto para excluir que al feto que haya podido heredar la $\Delta F508$ del padre heterocigoto conocido.

Factores Médicos

Como consecuencia del grado de afectación pulmonar y de la malnutrición materna secundaria a la insuficiencia pancreática, aumentan los riesgos fetales. La mortalidad perinatal está aumentada en todas las series publicadas debido fundamentalmente a la mayor incidencia de crecimientos intrauterinos restringidos y la gran prematuridad, ya sea espontánea o inducida por necesidades obstétricas de terminar el embarazo ante el deterioro materno. Ambos resultados perinatales desfavorables son más frecuentes en las mujeres con valores de FEV_1 previos al embarazo menores del 60% y con una insuficiencia pancreática con un estado nutricional deficiente, o en aquellas que sufren un deterioro progresivo de la función respiratoria o tienen una escasa ganancia de peso durante el embarazo.

Factores Ambientales

La afectación pulmonar en la fibrosis quística consiste en una infección crónica de la vía aérea que produce bronquiectasias. Hay una infección selectiva por ciertos microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Berkholderia cepacia*, aunque *Pseudomonas aeruginosa* es el patógeno más frecuente. Esto obliga a que sea necesario el empleo frecuente de antibióticos, bien con carácter profiláctico o terapéutico. El problema radica en que muchos de los antibióticos de elección no deben emplearse en el periodo gestacional ante la posibilidad de riesgo embrionario (teratogenia) o fetal (alteraciones del desarrollo y maduración).

La *Food and Drugs Administration* clasifica los fármacos según su riesgo durante el embarazo en cinco categorías:

Clase A. Los estudios controlados en mujeres no demuestran riesgo para el feto en el primer trimestre y no existe riesgo evidente en los trimestres posteriores, considerándose remota la posibilidad de lesión fetal.

Clase B. Estudios de reproducción realizados en animales no indican riesgo para el feto, pero no existen estudios controlados sobre mujeres embarazadas.

Clase C. Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénico en el embrión u otros) y no existen estudios controlados en mujeres.

Clase D. Existe evidencia positiva de riesgo para el feto humano, pero se acepta su empleo en mujeres embarazadas a pesar del riesgo (si el fármaco es necesario por una situación de riesgo vital o por una enfermedad grave en la que no pueden prescribirse fármacos más seguros o resultan ineficaces)

Clase X. Estudios en animales o humanos han demostrado alteraciones fetales o existe evidencia de riesgo fetal basándose en la experiencia humana, o ambas, y el riesgo de su uso en embarazadas,

sobrepasa claramente cualquier beneficio. El fármaco está contraindicado en cualquier mujer embarazada o que pudiera estarlo.

En función de esta clasificación sobre la seguridad farmacológica durante la gestación, siempre que se pueda se elegirán fármacos de la categoría A o B, reservando los de la categoría C como fármacos de segunda elección.

Los agentes antiinfecciosos que se pueden considerar seguros en cualquier momento del embarazo

(clase B) son:

- Amoxicilina - Amoxicilina-clavulánico - Ampicilina
- Azitromicina - Azlocilina - Bacampicilina
- Bacitracina - Carbenicilina - Cefaclor
- Cefadroxilo - Cefalexina - Cefaloridina
- Cefalotina - Cefamandol - Cefapirina
- Cefazolina - Cefixima - Cefonicina
- Cefoperazona - Ceforanida - Cefotaxima
- Cefotetan - Cefoxitina - Cefoxitina
- Cefpodoxima – Cefprocilo - Cefradina
- Cefuroxima – Ceftizoxima - Ciclacilina
- Ceftazidima - Cinoxacino
- Clindamicina - Cloxacilina - Colistina
- Dicloxacilina - Eritromicina - Espectinomicina
- Etambutol - Lincomicina - Loracarbete
- Metampicilina - Metacilina - Metronidazol
- Mezlocilina - Nafcilina - Nitrofurantoína
- Oxacilina - Penicilina G - Penicilina V
- Polimixina - Ticarcilina

El resto de los antibióticos, bien por los posibles riesgos testogénicos, o por la toxicidad fetal comprobada deben evitarse y sustituirse por algunos del listado anterior. Todos estos riesgos deben ser evaluados y explicados de forma clara y comprensible tanto a la mujer como a su pareja, con el fin de que comprendan los riesgos a los que se exponen ante una posible gestación.

El asesoramiento preconcepcional no debe terminar sin una valoración precisa del apoyo psicológico y físico que estas pacientes precisan después del parto por parte de la pareja y por extensión del resto de la familia. En los casos de una gravedad intermedia es necesario considerar los posibles riesgos de deterioro materno durante el puerperio y la menor capacidad para encargarse del cuidado cotidiano del recién nacido. La familia debe estar dispuesta a proporcionar un apoyo emocional y físico y ha de ser advertida del riesgo de deterioro del estado de salud e incluso de la posibilidad de muerte materna. Por otro lado, ante su menor expectativa de vida ha de plantearse a lo largo del asesoramiento el tema de la tutela del niño en el caso de muerte materna. No olvidemos que a pesar del trasplante pulmonar y de la terapia génica, hoy por hoy la esperanza de vida de estas pacientes no suele sobrepasar los 30-40 años.

Si el asesoramiento no se acompaña de una contraindicación absoluta para la gestación se deberán realizar las intervenciones terapéuticas preventivas tendentes a minimizar los riesgos identificados.

Fundamentalmente las intervenciones terapéuticas a realizar serán:

1. Aporte de folatos a dosis adecuadas como mínimo un mes previo a la concepción y mantenido hasta la 12ª semana de gestación, independientemente del tiempo que tarde en quedar embarazada, a fin de prevenir la aparición de defectos del tubo neural en el feto.
2. Adecuación de las dosis de vitaminas A y D, por el riesgo teratogénico que comportan estas vitaminas liposolubles a dosis altas.

3. Modificación de la política antibiótica en estas pacientes, empleando fármacos seguros desde este momento a fin de evitar la teratogenia en las fases precoces del embarazo (blástula y gástrula), etapa inicial en el que la mujer ni siquiera sabe que está embarazada o a lo máximo puede sospecharlo por un retraso de días de su próxima regla.
4. Modificación nutricional, a fin de conseguir el 90% de su peso ideal antes del embarazo.

Solamente con este enfoque preventivo lograremos minimizar los riesgos reales que supone la gestación para estas pacientes y su descendencia. No se debe olvidar que el riesgo siempre existirá, pero es posible su modificación y su manejo si se actúa antes de que el producto de la gestación sea concebido, y si la asistencia prenatal de estas pacientes se realiza en una Unidad de Alto Riesgo Maternofetal por un equipo multidisciplinario y bien coordinado e integrado por especialistas familiarizados con la fibrosis quística, sus complicaciones y su manejo.

En otros casos el único enfoque preventivo posible será recomendar a la paciente evitar el embarazo, ante los riesgos no asumibles para su salud que supondría la sobrecarga gestacional.

El abordaje planteado en este trabajo es hoy por hoy el único que nos permite disminuir los riesgos y permitir a estas pacientes tener una maternidad más segura y debe considerarse el punto “0” de la asistencia prenatal en estas pacientes.