

Hospital Materno Provincial “Mariana Grajales”

Artículo de revisión

Lupus eritematoso sistémico y embarazo

Dr. Rogelio Orizondo Ansola¹

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico es la enfermedad autoinmune que más frecuentemente complica el embarazo. Muchos temas controversiales se han manejado durante décadas como son: el posible aumento de la actividad de la enfermedad, si la gestación trae consigo lesiones irreversibles en pacientes con nefritis, acerca de la influencia del lupus sobre pobres resultados obstétricos y perinatales y sobre si debe recomendarse o no un embarazo en una paciente con lupus. Se realizó una revisión de la literatura, incluyendo las últimas series publicadas sobre los efectos del embarazo sobre el lupus, los de este último sobre el embarazo, la afectación fetal y las opciones terapéuticas. El pronóstico de un embarazo lúpico hoy es bueno, siempre que se planifique el mismo en un período de inactividad de la enfermedad. Los resultados obstétricos continúan siendo reservados (aumento de preeclampsia, parto pretérmino, crecimiento intrauterino retardado, muerte fetal) pero han mejorado con respecto a décadas anteriores.

Palabras claves: Lupus eritematoso sistémico, embarazo, lupus neonatal.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica, multisistémica de etiología desconocida y es considerada como la enfermedad prototipo de una enfermedad, inmune. Se presenta principalmente en mujeres durante los años de vida reproductiva, con una relación 7:1 con relación a los hombres.^{1,2}

Las principales preguntas que deben realizarse ante un embarazo lúpico son las siguientes:

- ¿Afecta el embarazo el curso del LES, provocando que las recaídas sean más frecuentes y graves y originando lesiones renales irreversibles?
- ¿Cuán probable es para una paciente con LES lograr un embarazo satisfactorio con un recién nacido saludable?
- ¿Cuál es el tratamiento que debe seguirse durante el embarazo?, ¿debe suspenderse el tratamiento habitual o continuarse? y si es así ¿cuáles son los medicamentos más seguros?

Aunque algunas de estas preguntas no tengan aún una respuesta definitiva, hemos realizado esta revisión para actualizar lo más posible las últimas comunicaciones y consideraciones ante este escabroso tema.

Factores hormonales e inmunológicos

La hipótesis de las hormonas sexuales juegan un papel importante en el desarrollo y evolución del LES; viene de la observación de que este es más común en mujeres en edad reproductiva y que el 85 % de las pacientes son mujeres.^{3,4}

Esto se vio apoyado por algunas investigaciones que reportaron agravamiento del LES por ingestión de estrógenos, por la menstruación y el embarazo y también por el reporte en 1977 de la coincidencia de LES con el síndrome de Klinefelter.³ Se han encontrado algunas anomalías en el metabolismo de los estrógenos en pacientes con LES, tanto hombres como mujeres, como el aumento en la hidroxilación del estradiol C-16 que lleva al aumento de los metabolitos de los estrógenos y que, en última instancia a una disminución de la concentración de andrógenos en los tejidos. También se ha podido determinar que las mujeres con LES excretan una mayor cantidad de metabolitos de los estrógenos que los controles y que tienen un nivel reducido de testosterona.

Branch y otros recientemente investigaron la relación existente entre la concentración de las hormonas sexuales en el embarazo y la actividad del LES.¹ Encontraron que las mujeres con LES tenían significativamente disminuidos los niveles de estradiol y progesterona más que los controles y aún más los mayores valores se obtuvieron en el tercer trimestre, cuando las pacientes tuvieron los índices más bajos de actividad de la enfermedad y niveles de inmunoglobulinas. Estos resultados contradicen lo hasta ahora reconocido, que relacionaba los niveles de esas hormonas con la actividad lúpica.

En los últimos años se ha reportado elevación de la prolactina sérica hasta en el 30 % de las pacientes con LES y se ha relacionado con signos de actividad clínica de la enfermedad durante el embarazo.^{5,6}

La relación de algunos anticuerpos que se encuentran en pacientes con LES con manifestaciones clínicas específicas ésta bien documentada.^{3,7}

Los protagonistas indiscutibles de los efectos negativos del LES sobre el embarazo son los anticuerpos antifosfolípido (AFL). Se considera que entre el 15 y el 30 % de los pacientes con LES tienen anticoagulante lúpico (AL) y/o anticuerpos anticardiolípidina (ACL) IgG o IgM . En un período de 7 años el 30 %, y en uno de 20 años entre el 50-70 % de estos pacientes desarrollan las manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido (SAF), es decir, pérdidas fetales a repetición y trombosis venosas y/o arteriales.⁸ La relación de dichos anticuerpos con las mismas está bien documentada.⁹

Según los criterios diagnósticos de SAF del consenso internacional de *Sapporo* 1999 los anticuerpos a tener en cuenta para el mismo son sólo los dos mencionados arriba.⁹ Sin embargo, en los últimos años se han realizado numerosas investigaciones tratando de determinar la importancia de otros anticuerpos y su posible relación con las trombosis y las pérdidas fetales. Entre otros pueden mencionarse los anticuerpos anti beta2glicoproteína I (B2GPI), los anticuerpos anti-protrombina , anticuerpos anti-anexina V, anticuerpos anti-proteína C, anticuerpos anti-proteína S, anticuerpos anti-fosfodilserina y los anticuerpos anti-beta2glicoproteína I tipo IgA . Actualmente sólo una moderada evidencia soporta esta relación.¹⁰

De todos ellos los más importantes son los anti B2GPI (tipo IgG o IgM). Aunque se ha señalado su asociación con fenómenos trombóticos en pacientes con AL y/o ACL negativos, no se ha demostrado que represente un riesgo de pérdidas fetales, aunque algunos reportes han señalado que los tipo IgA sí pueden tenerla.¹¹

Es difícil determinar el papel de cada uno de estos anticuerpos, ya que algunos tienen una prevalencia alta y están acompañados de otros anticuerpos de “mayor importancia” como el AL y los ACL (IgG o IgM).^{12,13} Aún así se han publicado recientemente trabajos que apoyan la relación de las pérdidas fetales con: anticuerpos contra el receptor endotelial de proteína C,¹⁴ anticuerpos anti-anexina V,¹⁵ anticuerpos anti-factor XII,¹⁶ anticuerpos anti-protrombina,¹⁷ anticuerpos anti-fosfatidilinositol tipo IgG¹⁸ y resistencia adquirida a la proteína C.¹⁹

Los AFL en general pueden negativizarse o disminuir sus títulos durante el embarazo, lo cual se considera de buen pronóstico.²⁰

Efectos del embarazo sobre el LES

El LES es la enfermedad autoinmune que más comúnmente compromete el embarazo.^{1,21} Durante la década del 60 del siglo pasado se publicaron una serie de estudios en los que se reportaba un aumento importante del riesgo fetal y materno en las mujeres con LES que salían embarazadas, por lo tanto, se recomendaba evitar el mismo. Hay que tener en cuenta que el pronóstico de las pacientes no embarazadas en esa época no era bueno y era difícil determinar si la gestación alteraba el pronóstico global de la enfermedad.^{2,7}

En 1965 *Ester y Larson* sugirieron por primera vez que el efecto del embarazo sobre el LES se correlacionaba con la actividad en el momento de la concepción, ya que en 75 embarazos estudiados, 35 se encontraban en remisión y sólo el 26 % presentaron exacerbación, mientras que en las 44 en las cuales el LES estaba activo, el 33 % la experimentaron. Este trabajo cubrió más de 20 años y en más de la mitad del total de los casos no se dieron esteroides.²

Un repaso de las comunicaciones anteriores a 1980 evidencian que el índice de exacerbaciones durante el embarazo varió ampliamente entre un 10 y 75 % lo que evidencia una diferencia en la selección de pacientes. Muchas no se trataron con esteroides por no estar disponibles, la experiencia clínica no pudo ser comparable.²

Aun analizando los trabajos posteriores a 1980 los datos disponibles sobre la frecuencia de estos brotes son contradictorios.^{2,7} Hay varias razones que pudieran mencionarse como causa de ello:

- Lo difícil que es a veces diferenciar la actividad lúpica de los síntomas y alteraciones de laboratorio propios del embarazo (eritema palmar, proteinuria, etc.).^{1,7,22}
- La inclusión en muchos trabajos de mujeres con distintos grados de actividad lúpica al inicio del embarazo.
- La inclusión en los mismos de pacientes con LES de debut en el embarazo, condición clínica donde los síntomas y signos son más graves e intensos.^{2,7}

Hasybett y Lynn en 56 embarazos tuvieron un 32 % de brotes en los LES inactivos y un 48 % en los activos, mientras *Houser* en 18 gestaciones observó un 20 % de brotes en los inactivos y un 50 % en los activos. *Junger* obtuvo resultados similares, 18 % de exacerbaciones en los inactivos y 35 % en los activos.²

Muchos trabajos siguientes no separaron las pacientes según el grado de actividad y se limitaron a señalar el porcentaje de pacientes que mejoraban o se mantenían igual y las que empeoraban, por ejemplo: *Zulman* (55 %), *Gimousky* (30 %), *Mor Yosef* (20 %), y *Mintz* (48 %).² El peor resultado lo obtuvo *Imbasciati* que en 22 embarazos tuvo un 77 % de brotes lúpicos.²³

En los 90 y en el siglo XXI no son mejores las coincidencias.²⁴⁻²⁷ De *Nicklin*²³ con un 9 % a *Kiss*²⁵ con un 70 % la diferencia es apreciable. En 2 series publicadas este año *Molady*²⁶ reportó un 20.7 % y *Clowse*²⁷ un 21%.

Aunque las manifestaciones de actividad clínica regresaron en la mayor parte de los casos, un reducido porcentaje de las pacientes experimentó alteraciones irreversibles del funcionamiento renal o murieron por causa extrarrenal .

Otro factor que puede haber influenciado en estas contradicciones es la falta de disponibilidad, hasta hace relativamente poco tiempo, de una herramienta para definir los llamados “brotes” o exacerbación lúpica, concepto que no ha significado lo mismo para todos los investigadores.²²

A partir de 1987 se han creado al menos 5 índices para medir la actividad lúpica, entre los que se encuentran el SLEDAI (*systemic lupus erythematosus disease activity index*), el ECLAM, BILAG, SLAM y LAI. Cada uno de ellos da un puntaje global y considera un brote cuando se ha producido un incremento entre 1-3 puntos en dependencia de sus características particulares. Recientemente se publicó un trabajo donde se comparan unos con otros, concluyeron que todos eran válidos.²⁸

Algunos de ellos como el SLEDAI han sido modificados para el embarazo. En el año 2004 el grupo de trabajo del St . Thomas Hospital de Londres propuso el LAI-P diseñado específicamente para el embarazo, el cual fue validado posteriormente en una investigación realizada.²⁹

Aunque una conclusión definitiva deberá esperar estudios multicéntricos más extensos con criterios uniformes, hay datos que apoyan la clásica aseveración de que existe un aumento de la actividad lúpica en el embarazo. Algunos estudios han planteado que esta es mayor en el segundo y tercer trimestres y durante el puerperio,³⁰ pero esto ha resultado contradictorio con otras publicaciones más recientes,¹ de modo que es difícil predecir cuándo una enferma tendrá una exacerbación o si la tendrá o no.

Los brotes durante el embarazo son generalmente leves y afectan la piel y las articulaciones y a menos que exista una lesión renal no confieren mal pronóstico al resultado final de la gestación.^{1,6}

La perspectiva reciente indica que la mayoría de las madres con LES pueden soportar el embarazo sin efectos deteriorantes, si se tiene en cuenta que el mismo debe programarse en un período inactivo de la enfermedad.^{31,32} A pesar de ello aunque el riesgo fetal se ha reducido notablemente en los últimos 40 años, continúa siendo alto si se compara con las embarazadas normales.^{31,32}

En relación con pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica actualmente se considera que el embarazo no debe ser desalentado en pacientes con función renal normal o

levemente afectada.³³ El deterioro permanente de la función renal raramente ocurre cuando la nefritis está inactiva en la concepción. Un análisis de varios estudios retrospectivos, incluyendo 242 embarazos, encontró que el 59 % no cambió la función renal, en el 30 % hubo un empeoramiento transitorio y sólo en el 7 % desarrollaron insuficiencia renal permanente.¹ Hay gran riesgo de preeclampsia (que puede llegar a un 30 %), crecimiento intrauterino retardado (CIUR) y prematuridad.^{6,34} Los brotes son generalmente leves y los mejores resultados se obtienen cuando la enferma ha estado inactiva los últimos 6 meses, la creatinina es menor de 140, la proteinuria menor de 3g y la presión arterial está controlada.³³

Las pacientes con LES con transplantes renales no tienen peor pronóstico que las transplantadas por otra causa, al enfrentar un embarazo.³⁵

Efecto del LES sobre el embarazo

Desde hace años se ha reconocido el aumento de la morbi-mortalidad materno-fetal en los embarazos de mujeres con LES.

Aunque *Khamashta* y otros no encontraron diferencia en los resultados perinatales entre las que tenían enfermedad activa y las que no, al analizar 629 embarazos en 1997, trabajos posteriores parecen indicar que sí existe una relación.⁶

En 8 estudios publicados en la década del 80 la supervivencia fetal fue del 76 %. En las pacientes que presentaron remisión clínica al inicio del embarazo, la supervivencia fetal estuvo entre el 88 % y el 100 %. En contraste, cuando el embarazo ocurrió en mujeres con LES activo la supervivencia se redujo a 50-75 %. Los peores resultados se reportaron en quienes el LES se inició durante el embarazo o puerperio, fue de 50-75 %.^{2,23}

Otros trabajos posteriores en el período 1984-1994 muestran tasas claramente aumentadas de parto pretérmino, CIUR y mortalidad perinatal, especialmente en las mujeres con enfermedad activa. Analizándola globalmente vemos cómo la incidencia de aborto fue del 29 % y la de nacidos muertos de aproximadamente un 20 % (por lo cual la supervivencia fetal fue de un 51 % aproximado), el parto pretérmino fue de un 16% (varió de 12-49 %), mientras el CIUR osciló entre un 9-50 %.²³

Estudios prospectivos posteriores en el período 1987-95 demostraron un índice menor de pérdidas fetales que los retrospectivos, oscilando entre un 15-29 % (supervivencia fetal de un 71-85 %), posiblemente relacionados con cuidados perinatales de alta calificación dirigidos a estas pacientes. En casi todos se reportaron aumentos importantes de parto pretérmino (3-73 %) y CIUR (12-32 %).¹

Algunos de los trabajos publicados en los últimos 5 años son los siguientes:

Cortes-Hernández y otros²⁴ en 103 embarazos realizaron 8 abortos terapéuticos, por lo que siguieron 95 gestaciones, tuvieron un 71,5 % de nacidos vivos con un 25,2 % de CIUR y 20 % parto pretérmino. Las pérdidas fetales fueron 12 óbitos fetales (12.6 %) y 16 abortos espontáneos (15,7 %).

Tan LK y otros³⁶ en 27 embarazos, 26 de los cuales estaban en remisión en el momento de la concepción, tuvieron 18,5 % de CIUR y 7,4 % de parto pretérmino. El 18,5 % de las pacientes desarrolló preeclampsia. Tuvieron 2 pérdidas fetales en pacientes que tenían SAF (7,4 %).

Rivas-López y otros,³⁷ en 36 embarazos encontraron un 19,4 % de parto pretérmino y un 52,7 % de bajos pesos mientras *Clark* que estudió específicamente el parto pretérmino en 72 gestaciones tuvo una incidencia de 38,9 % del mismo. El 50 % de estas pacientes tomaban prednisona en dosis mayor o igual a 10mg.

Molad y otros,²⁶ en 29 embarazos tuvieron 75,9 % de recién nacidos vivos, 17,4 % de parto pretérmino, 50 % de CIUR y un 3,7 % de preeclampsia con 20,7 % de abortos espontáneos.

Dos estudios son particularmente de interés, ya que correlacionaron los resultados perinatales a la actividad de la enfermedad durante el embarazo.

Chandran y otros,³⁸ en 2004 estudiaron 52 gestaciones. De ellas 31 estaban con LES inactivo y 21 con LES activo en el momento de la concepción. La supervivencia fetal en el grupo inactivo fue de 82,6 % mientras en el activo fue de 27,7 %. La mayoría de las pérdidas fetales de este grupo se debieron a abortos espontáneos.

En un estudio publicado en el año 2005 *Clowse* y otros,²⁷ siguieron 267 embarazos, obtuvieron un 85,8 % de nacidos vivos en general. En las pacientes con LES inactivo en la concepción tuvieron un 88 % de nacidos vivos, mientras que en las que el LES estaba activo se redujo a un 77 %.

Como decíamos anteriormente estos 2 trabajos apoyan en el criterio de que la actividad lúpica durante el embarazo modifica los resultados obstétricos.

Un análisis de estos 6 trabajos en su conjunto permiten apreciar que aún pueden encontrarse variaciones importantes de un estudio a otro en ciertos resultados (por ejemplo CIUR de 18.5-52.7 %, parto pretérmino de 7.4-38.9 %) pero los porcentajes de nacidos vivos han mejorado (82.6-92.6 %) si los comparamos con décadas anteriores (alrededor del 60 %). Otros autores han mencionado también esta tendencia.³⁹

Entre las consecuencias más temibles del LES sobre el embarazo está el aumento de las posibilidades de presentar una preeclampsia. Esta enfermedad modifica negativamente los resultados perinatales, aun en pacientes sin antecedentes de LES, por lo que es muy difícil precisar si estos son debidos a la enfermedad de base o a la preeclampsia en sí. Esta última es particularmente frecuente en pacientes con nefritis lúpica.^{7,23, 34,40} Puede instalarse temprana y ser severa. Casi todas las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la preeclampsia coinciden con las de actividad lúpica como son la hipertensión arterial, proteinuria y edemas. La afectación del sistema nervioso central en el LES puede culminar con convulsiones semejantes a la eclampsia. La trombocitopenia puede confundir más aún el diagnóstico.²³

El diagnóstico diferencial entre nefropatía por lupus activo y preeclampsia grave puede ser muy difícil, si no imposible.²³ Hasta ahora el criterio que más valor ha recibido para este fin es la dosificación del complemento (C3, C4 y CH50). Estas concentraciones

tienden a ascender habitualmente en el embarazo, por lo que se ha planteado que si los signos anteriores se acompañan de hipocloremia, son más probablemente debidos a actividad lúpica que a preeclampsia.^{1,7} Los niveles más altos de C3, C4 y CH50 no proporcionan garantía alguna de que no exista activación de la enfermedad.

Huoung y otros,³⁴ publicaron en el año 2001 un trabajo con 32 pacientes portadoras de nefritis lúpica con un promedio de 6 años del inicio de la lesión. Una paciente falleció por brote; hubo 5 abortos y 2 pérdidas fetales (74,5 %) de supervivencia, 18 prematuros (75 %) y 6 neonatos a término (25 %).

En la serie más grande publicada por un solo centro, *Moroni G* y otros,⁴¹ reportaron en 2002 los resultados de 70 embarazos en pacientes con nefritis lúpica; 13 de ellas debutaron con la nefritis durante la gestación y 57 ya la tenían de antes. Excluyendo 6 pacientes a las que se le realizó el aborto terapéutico, quedaron 51 gestaciones. Obtuvieron 36 % de pérdidas fetales en general (38 % en las que debutaron y 35 % en las ya conocidas). De los 41 recién nacidos vivos el 31,9 % fue prematuro y 68,1 % nacieron a término. La proteinuria, la hipertensión arterial y los AFL fueron factores de riesgo independientes de pérdida fetal. La inactivación de la enfermedad al momento de la concepción fue el único predictor de resultados perinatales favorables.

Efectos del LES sobre el feto

El lupus neonatal (LEN) es una enfermedad poco frecuente, descrita en 1954 que se caracteriza por:^{7,42}

- Lesiones dermatológicas: máculas eritematosas anulares, pápulas o placas que tienden a confluir.
- Alteraciones hematológicas: trombocitopenia, anemia hemolítica, puede verse también pancitopenia.⁴³
- Alteraciones hepáticas: de tipo y colestásico con elevación de las enzimas hepáticas.
- Bloqueo aurículo-ventricular completo congénito (BAVCC).

Las 3 primeras son transitorias, y pueden durar hasta 6-8 meses, coincidiendo con la desaparición de los AC maternos. Las lesiones cutáneas desaparecen si dejan cicatriz, aunque pueden persistir algunos cambios de la pigmentación. El BAVCC en el 90 % de los casos no es transitorio.⁷

El BAVCC puede presentarse en forma aislada o conjuntamente con las otras manifestaciones mencionadas. Puede aparecer en madres asintomáticas hasta ese momento; se detecta generalmente a partir de la semana 22, cuando el corazón ha alcanzado su madurez. En este caso 2/3 de los fetos afectados son femeninos y la mortalidad fluctúa entre el 15-22 %, ocurre en el período neonatal y se asocia con la presencia de otras manifestaciones cardiovasculares, así como de pericarditis o miocarditis. Puede desencadenar crisis de Stoke-Adams o en cambio ser bien tolerado y requerir un marcapasos.^{7,42}

EL lupus neonatal se ha relacionado directamente con la presencia en la madre de anticuerpos anti Ro /SSA, anti La /SSB y menos, los anti U (RNP).⁴²

La frecuencia de anti Ro /SSA en una población femenina normal es menor de 1%; en la población obstétrica normal es de 1-2 %, mientras que en enfermos con LES varía entre 25-40 %; en las madres con hijos con bloqueos AV es de 84 %.⁷ Más de la mitad del total de estas madres eran asintomáticas para enfermedad del tejido conectivo, pero estudios prospectivos demostraron que el 50 % desarrollaron una enfermedad de este tipo a veces muchos años después.

El anticuerpo anti Ro se encuentra prácticamente en todos los recién nacidos con LEN o con bloqueo AV aislados y desaparecen de la circulación alrededor de los 9 años.⁷

El riesgo de la embarazada con lupus de dar a luz un hijo con bloqueo es alrededor del 2 %. Si la madre es anti Ro positiva varía entre 1,5-2,5 %, si no tiene anti Ro es del 0,6%. El riesgo aumenta si ha tenido un hijo con esa patología.⁷

Un estudio en el año 2003, con 124 embarazos con madres positivas a anti Ro /SSA, anti La/SSB o ambos, reportó 2 BAVCC (1.6 %), 21 LEN cutáneo (16 %) y 27 % mostraron alteraciones de laboratorio.⁴⁴

Esta baja probabilidad de hacer un pronóstico de que la madre con estos anticuerpos va a desarrollar un BAVCC, puede mejorarse según *Salomonsson* y otros, quienes señalaron que hay 2 proteínas diferentes llamadas Ro/SSa: 52KDaRo (con 2 subtipos y B) y 60KDaRo y que el BAVCC está fuertemente ligado a Ro52Kd, por lo que la determinación de anticuerpos específicos a Ro52Kd puede ser útil para identificar la paciente con más riesgo de CCHB.⁴⁵

Se ha estudiado también en los últimos años el mecanismo inmunológico intrínseco que origina la fibrosis del sistema de conducción. Se propone que el miosito cardíaco fetal experimenta apoptosis, lo cual facilita la transferencia de Ro intracelular y otros antígenos tipo La a la superficie celular. A estos se le unen los anticuerpos circulantes Anti La/SSB. Los macrófagos fagocitan estos inadvertidamente opsonizados cardiocitos llevando a la secreción de citocinas proinflamatorias y profibróticas y estas últimas transfieren los fibroblastos en miofibroblastos provocando con ello, cicatrización.⁴⁶

Los anticuerpos anti Ro /SSA se han asociado con algunos subtipos del LES tales como el de instalación tardía (>50 años), LES subagudo, el LES inducido por drogas y el que aparece en personas con deficiencia hereditaria de C3 y C4. También aparece el síndrome de Sjogren (50-60 %) y en la enfermedad mixta del tejido conectivo.⁴⁷

Se ha reportado también que estos anticuerpos pueden provocar prolongación del intervalo QT⁴⁷ y fibroelastosis endocárdica⁴⁸ en neonatos, en ausencia de BAVCC, en cambio no se ha demostrado que tengan otra influencia negativa en el curso de la gestación.⁴⁹

Se han observado alteraciones en la tomografía axial computarizada⁵⁰ realizadas a neonatos con LEN (atenuación difusa de la sustancia blanca cerebral, y atenuación en parches de la sustancia blanca de la subcorteza), lo cual se piensa sea un fenómeno transitorio que se resuelve a medida que desaparecen los anticuerpos de la circulación del neonato; las secuelas potenciales no están claras.⁵¹

Dadas las bajas probabilidades de tener un hijo con BAVCC, no parece recomendable realizar tratamiento profiláctico para el LEN con esteroides o plasmaféresis, ya que estos no son inocuos hasta no tener mejores marcadores de riesgo para esta afección.⁷

Tratamiento del lupus durante el embarazo

En esencia el tratamiento del LES es el mismo que en mujeres no embarazadas.

La prednisona actualmente se considera un medicamento seguro a las dosis habituales en cuanto a teratogenicidad,^{7,52} pero no está exenta de efectos secundarios sobre la madre como hipertensión, desbalances glicéricos y rotura prematura de membranas.¹ A pesar de ello sería la primera indicación ante signos de actividad de la enfermedad y no debe discontinuarse en caso que la paciente salga embarazada con una dosis de mantenimiento, la cual generalmente es baja. Hay datos que demuestran que el índice de producción de cortisol es normal en los neonatos de mujeres tratadas con esteroides. Se supone que el feto está protegido de los niveles elevados maternos de prednisolona (metabolito activo de la prednisona) e hidrocortisona a causa de la 11-beta deshidrogenasa de la placenta, la cual oxida estos medicamentos a la forma 11-ceto inactiva.² No parece razonable el uso profiláctico con esteroides cuando la enfermedad está inactiva.⁷

Se ha mencionado que la exposición fetal prolongada a otros esteroides como la dexametasona y la betametasona pueden llevar a disminución del crecimiento intrauterino y desarrollo neuronal anormal, ya que se ha demostrado que atraviesan la placenta.⁵² El uso de la dexametasona para la maduración pulmonar del feto ha demostrado su eficacia y no es dañino, ya que el tratamiento es de corta duración.

Como bien se conoce los antiinflamatorios no esteroideos son una alternativa para algunas manifestaciones del LES, tales como la artritis, las artralgias, fiebre y la serositis. La mayor parte de estas drogas pueden disminuir las contracciones uterinas, por su efecto anti prostaglandínico, prolongando la gestación y la duración del parto y además, pueden ocasionar cierre precoz del *ductus* arterioso, lo cual lleva a hipertensión pulmonar en el neonato. El riesgo es mayor para la indometacina y el ibuprofeno que para la aspirina. Por esto no deben utilizarse después de las 26-28 semanas, a partir de entonces se recomienda utilizar paracetamol como analgésico.^{7,52} Este actúa a nivel central, por lo que el riesgo del efecto sobre el útero es mínimo y aunque atraviesa la placenta no se han reportado malformaciones.⁷

Los antimaláricos, la cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ), son particularmente útiles para el manejo de la artritis inflamatoria y la enfermedad cutánea.³ Se conoce que pueden atravesar la placenta y se depositan en los tejidos pigmentados del feto. Esto ha hecho que muchos los discontinúen en el embarazo a pesar de ser utilizados como profilaxis del paludismo para gestantes viajeras y que varios trabajos han apoyado que se continuaran utilizando durante el mismo.^{7,52}

Cincuenta y dos expertos en LES de Estados Unidos y el Reino Unido, respondieron a un cuestionario de 19 preguntas relacionadas con el uso de estos medicamentos en el embarazo y la lactancia. La mayoría respondió que mantenían frecuentemente o siempre el tratamiento durante la gestación. Ninguno reportó toxicidad fetal y el embarazo nunca

se interrumpió a causa del mismo. La mayoría recomendó la lactancia y mantener ambas drogas.⁵³

Un estudio de 250 embarazos que ingirieron HCQ no reveló aumento de la incidencia de malformaciones congénitas, toxicidad retiniana ni ototoxicidad.⁵⁴

El consenso actual es que la HCQ no debe ser suspendida si la paciente la estaba tomando al inicio del embarazo, ya que se ha reportado exacerbación de la enfermedad al suspenderla, con el consiguiente aumento del riesgo que implican estos brotes.^{1,7,54,55} Parece ser que no es necesario contraindicar la lactancia ya que la cantidad excretada por la leche es muy poca.^{54,55} Los datos en relación con la CQ no son tan claros.⁷

La aziatoprina en dosis menores de 2,5 mg/kg /día es útil para tratamiento de la enfermedad renal activa durante el embarazo sin que se hayan reportado malformaciones congénitas.^{7,52} Se ha señalado que los inmunosupresores durante la gestación podrían predisponer la progenie a trastornos autoinmunes, malignidades y problemas en la reproducción para lo cual son necesarios estudios a largo plazo.^{52,56} Nunca debe utilizarse el metrotexate y la ciclofosfamida, deben reservarse para casos en que peligre la vida materna.^{1,7,57}

En algunas situaciones puede ser necesaria la utilización de anticoagulantes durante el embarazo, tales como antecedentes de pérdidas fetales inexplicables o episodios trombóticos, ambos fenómenos relacionados generalmente con un SAF secundario.⁹

La heparina se ha asociado a un aumento del riesgo de osteoporosis pero se señala que este efecto es leve durante el embarazo.⁵⁸ La heparina fraccionada de bajo peso molecular parece tener un perfil más favorable al disminuir al mínimo este efecto. Durante la lactancia podría ser un período de mayor riesgo por aumento de las demandas de calcio, por lo que debe darse suplementos de este y vitamina D.⁵⁸

Los esteroides deben ser reducidos al mínimo indispensable durante el tratamiento con heparina.^{1,9,58}

De ser necesario utilizar la warfarina, el período más seguro es entre las 15 y las 34 semanas, ya que se ha asociado a múltiples efectos sobre el feto.⁵⁹

Se han utilizado tratamientos novedosos con el objetivo de disminuir los anticuerpos circulantes, principalmente los relacionados con efectos indeseables sobre el feto como el anti Ro /SSA, la plasmaféresis, el DNA-inmunoabsorbente 60 y la inmunoabsorción.⁶¹ En el caso de la primera se cuestiona su utilidad dada la baja incidencia de BAVCC. Los demás se han reservado para casos de complicaciones gestacionales sin respuesta al tratamiento habitual.

La broncocriftina oral por 2 semanas en el postparto se ha planteado pudiera proteger a la paciente de los brotes del puerperio y disminuir la dosis de esteroides.⁶²

SUMMARY

Systemic lupus erythematosus and pregnancy

The systemic lupus erythematosus is the autoimmune disease that complicates pregnancy more frequently. Some of the controversial topics that have been dealt with during decades are: the possible increase of the disease activity, whether gestation causes irreversible lesions in patients with nephritis, the influence of lupus on the poor obstetric and perinatal results, and whether a pregnancy is recommendable in a patient with lupus. A literature review was made that included the last series published about the effect of pregnancy on lupus, the impact of lupus on gestation, the fetal affection and the therapeutic options. The prognosis of a lupus pregnancy is good at present, provided that it is planned in a period of inactivity of the disease. The obstetric results are still reserved (increase of preeclampsia, preterm delivery, retarded intrauterine growth, fetal death), but they have improved compared with previous decades.

Key words: Systemic lupus erythematosus, pregnancy, neonatal lupus.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Warren J, Silver R M. Autoimmune disease in pregnancy: systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol Clin* 2004;31(2):634-65.
2. Haysbett J, Reece EA. Lupus eritematoso generalizado en el embarazo. *Clin Perinatol* 1985;(3):562-71.
3. Schur PH. Lupus eritematoso sistémico . En : Bennet JC, Plum F. Cecil. Tratado de Medicina Interna. 20ª ed. Ciudad de La Habana: Ciencias Médicas; 1998.p.1703-13.
4. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St . Clair EW, Gilkeson GS. Hormonal and reproductive factors for development of systemic lupus erythematosus of a population based case-control study. *Arthritis Rheum* 2002;46(7);1830-9.
5. Jara LD, Veralastra O, Miranda JM, Alcalá M, Alvarez Nemegeyid J. Prolactin in human systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10(10):748-56.
6. Kamashta MA, Ruiz Irastorza G, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheum Dis Clin NA* 1997;23:15.
7. Jacobelli S, Figueroa F. Enfermedades del tejido conectivo y embarazo. En : Pérez Sánchez. Obstetricia. Publicaciones Técnicas Mediterráneo LTDA. 3ra ed. 1999.p.845-56.
8. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990;112:682-98.
9. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *New Engl J Med* 2002;346(10):752-63.
10. Fausset MB, Branch DW. Autoimmunity and pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18(4);379-92.
11. Lee RM, Branch DW, Silver RM. Immunoglobulin A anti beta 2 glycoprotein I antibodies in women who experience unexplained and recurrent spontaneous abortion and unexplained fetal death. *Am J Obstet Gynec* 2001;185:748-53.
12. Canino-Pereira S, Bertolaxccini ML, Escudero-Contreras A, Khamashta MA, Hughes GR. Value of IgA anticardiolipin and antibeta 2 glycoprotein antibody testing in patients with pregnancy morbidity. *Ann Rheum Dis* 2003;62(6);540-3.
13. Bertolaccini ML, Atsumi T, Escudero Contreras A, Khamashta MA, Hughes GR. The Value of IgA testing for diagnosis of antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28(12):2637-43.

14. Hurtado V. Antibodies against EPCR are found in antiphospholipid syndrome and are a risk factor for fetal death. *Blood* 2004;104:1369-74.
15. Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, Nampula M, Tozzoli R. Prevalence and clinical correlation of antiphospholipid binding protein antibodies in anticardiolipin negative patients with systemic lupus erythematosus and woman with unexplained recurrent miscarriages. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129(1);61-8.
16. Jones DW, Gallimore MJ, Winter M. Antibodies to factor XII: a possible predictive marks for recurrent foetal loss. *Immunobiol* 2003;207(1):43-6.
17. von Landerberg P, Mathias T, Zaech J, Schultz M, Lorber M, Blank M et al. Antiprothronbin antibodies are associated with pregnancy loss in patients with the antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol* 2003;49(1);51-6.
18. Musial J, Swadzba J, Motyl A, Iwaniec T. Clinical significance of antiphospholipid protein antibodies. Receiver operating characteristics plot analysis. *J Rheumatol* 2003;30(4):723-30.
19. Muñoz Rodríguez FJ. Clinical significance of acquired activated protein C resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11(11):730-5.
20. Salazar Paramo M, Jara LJ, Ramos A, Bariel L, Machado G. Longitudinal study of antinuclear antibodies in pregnant women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int* 2002;22(4):142-7.
21. Cervera R, Font J, Carmona F, Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus : good news for the new millennium. *Autoimmun Rev* 2002;1(6):354-9.
22. Ruiz Irastorza G, Khamashta MA. Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. *Lupus* 2004;13(9):679-82.
23. Cunningham FG. *Williams Obstetricia*. 20ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana SA; 1998.
24. Cortez-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarses M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(6):643-50.
25. Kiss E, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szeged G. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus . *Eur J Obstet Gyney otros Reprod Biol* 2002;101(2):129-34.
26. Molad Y, Borkowsky T, Monselle A, Ben Haroush A, Sullec J, Hod M et al. Maternal and fetal outcomes of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus* 2005;14(2):145-51.
27. Clowse ME, Magder LS, Wittter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstretic outcomes. *Arthritis Rheum* 2005;52(2):514-21.
28. Ward MM, Marx AS, Barry NN. Comparison of the validity and sensivity of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000;27(3):664-70.
29. Ruiz Irastorza. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arthritis Rheum* 2004;51(1):78-82.
30. Beltry O, Molina V, Somogy A. Biological monitoring of autoimmune diseases during pregnancy. *Gynec Obstet Fertil* 2003;31(2):151-6.
31. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus* 2005;14(1):89-94.

32. _____. The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J Nephrol* 2003;16(2):161-7.
33. Julkesen H. Pregnancy and lupus nephritis . *Scand J Urol Nephrol* 2001;35(4):319-27.
34. Huong DL, Wechles B, Vauthier-Brouzes D, Beaufiles H, Lefebvre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single center. *Ann Rheum Dis* 2001;60(6):599-604.
35. Mc Grory CH, Mc Closkey LJ, De Horatios RJ, Dunn SR, Moritz MJ, Armeti VT. Pregnancy outcomes in female recipients: a comparison of systemic lupus erythematosus with other diagnoses. *Am J Transplant* 2003;3(1):35-42.
36. Tan LK, Tan HK, Lee CT, Tan AS. Outcome of pregnancy in Asian women with systemic lupus erythematosus : experience of a single perinatal centre in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2002;31(3):290-5.
37. Rivas-Lopez R, Buitron L, Garcia Figueroa R, Romero Cabello R. Systemic lupus erythematosus and pregnancy . *Ginec Obstet Mex* 2003;71:400-8.
38. Chandran V, Aggarwal A, Misra R. Acute disease pregnancy is associated with poor fetal outcome in Indian patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2004 (Epub ahead of print).
39. Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, Sheikh RA, Gilbert WM. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern fetal Med* 2001;10(2):91-6.
40. Lockshin MD, Samaritano LR. Lupus pregnancy. *Autoimmunity* 2003;36(1):33-40.
41. Moroni G. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kid Dis* 2002;40(4):234-56.
42. Iwamoto M. Neonatal lupus syndrom. *Nihon Rinsho Meneki Gakki Kaishi* 2005;28(1):4-9.
43. Wang LJ, Yang YH, Lin MI, Chiang BL. MUSC. Neonatal lupus erythematosus with recurrentpancitopenia : a case report. *J Microbiol Immunol Infect* 2002;35(4):262-4.
44. Cimaz R, Spence OL, Hornberger L, Silverman ED. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus : a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro antibodies. *J Pediatr* 2003;142(6):678-83.
45. Salomosson S, Dorner T, Theander E, Bremme K, Larsson P, Wahren-Herlenius M. A serologic marker for fetal risk of congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2002;46(5):1233-41.
46. Buyon JP, Clancy RM. Neonatal lupus: review of proposed pathogenesis and clinical data from the us-based research registry for neonatal lupus. *Autimmunity* 2003;36(1):41-50.
47. Meyer O. Anti SSA/Ro and anti SSB/La antibodies. What's new? *Ann Med Intern (Paris)* 2002;153(8):520-9.
48. Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, Taylor GP, Mullen JB, Benson LN et al. Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(4):796-802.
49. Brucato A, Doria A, Frassi M, Castellino G, Franceschini F, Faden D. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study. *Lupus* 2002;11(11):716-21.
50. Prendiville JS, Cabral DA, Poskitt KJ, Sargent MA. Central nervous system involment in neonatal lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol* 2003;20(1):60-7.

51. Ross G, Samaritano L, Nass R, Lockshin M. Effect of mother's autoimmune disease during pregnancy on learning disabilities and hand preference in their children. *Arch Pediat Adolesc Med* 2003;157(4):397-02.
52. Scott JR. Risk to the children born to mothers with autoimmune diseases. *Lupus* 2002; 11(10):655-60.
53. Al Herz A, Schulzer M, Edaile JM. Survey of antimarial use in lupus pregnancy and lactation. *J Rheumatol* 2002;29(4):700-6.
54. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Houngdu LT, Lechat P, Piette JC. Safety of hydroxycloquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autimmun Rev* 2005;4(2):111-5.
55. Costedoat-Chalumeau N. Safety of hydroxycloquine in pregnant patients with connective diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with control group. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3207-11.
56. Scott JR, Branch DW, Holman J. Autoimmune and pregnancy complications in the daughter of a kidney transplant patient. *Transplantation* 2002;73(5):677-8.
57. Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity* 2003;36(1):51-6.
58. Ruiz Irastorza G, Khamashta MA, Nelson- Piercy C, Hughes GR. Lupus pregnancy: is heparin a risk factor for osteoporosis? *Lupus* 2001;10(9):597-600.
59. Puzner R, Dulitzi M, Langevitz P, Livneh A, Kenet R, Many A. Low molecular weight heparin and warfarin in the treatment of patients with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Thromb Haemost* 2001;86(6):1379-84.
60. Li G, Zhao Y, Li Y, Wang A, Lin E, Chen C, YU Y. Outcome of pregnancy with systemic lupus erythematosus treated with DNA immunoabsorbent . *Zhonghua Fu Chanke Za Zhi* 2002;37(3):139-41.
61. Dittrich E, Schmaldienst S, Langer M, Jansen M, Horl WH, Derfler K. Immunoabsorption and plasma exchange in pregnancy. *Kidney Blood Press Res* 2002;25(4):232-9.
62. Yan XY, Liang LQ, Xu HS, He M, Yao SZ, Zhan ZP et al. Efficacy of oral bromocriptine in protecting the postpartum systemic lupus erythematosus patients from disease relapse. *Zhonghua Nei Ke ZA Zhi* 2003;42(9):621-4.

Recibido: 3 de diciembre de 2005. Aprobado: 5 de febrero de 2006.

Dr. *Rogelio Orizondo Ansola*. Cuba No. 171, entre San Miguel y Nazareno, Santa Clara, Villa Clara, CP 50100, Cuba.

¹Especialista de II Grado en Medicina Interna. Asistente del ISCM-VC. Interconsultante del Hospital Materno "Mariana Grajales" de Santa Clara.