

Estudio analítico y actualización temática de una serie de pacientes en Cuba con Lupus y embarazo

Analytical study and subject matter updating of a Cuban group of patients presenting with Lupus and pregnancy

Gil A. Reyes Llerena^I; Marlene Guibert Toledano^{II}; Raúl Vasallo Prieto^{III}; Ana Marta López Mantecón^{IV}; Ida Rosa López Aguilera^V; Iván Delgado Ferreiro^{VI}

^IDoctor en Ciencias Médicas. Especialista de I grado en Medicina Interna. Especialista de II Grado en Reumatología. Profesor e Investigador Titular. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Reumatología. Profesora e Investigadora Auxiliar del Servicio Nacional de Reumatología. La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de II Grado en Ginecología y Obstetricia. Instructor. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de II Grado en Reumatología. Asistente. Servicio Nacional de Reumatología. La Habana, Cuba.

^VEspecialista de II Grado en Reumatología. Profesora Auxiliar. Servicio Nacional de Reumatología. La Habana, Cuba.

^{VI}Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Residente del Servicio Nacional de Reumatología de Cuba. La Habana, Cuba.

RESUMEN

OBJETIVOS: conocer el comportamiento epidemiológico clínico de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) que resultaron embarazadas, el desenlace materno fetal y el enfoque terapéutico actualmente propuesto. Analizar la frecuencia de factores como anticoagulante lúpico y otras manifestaciones clínicas asociadas al desarrollo de síndrome antifosfolípido secundario que complican el curso del lupus y al feto.

MÉTODOS: se realizó un estudio de tipo observacional, analítico y ambispectivo de 160 pacientes con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), atendidos o ingresados en el Servicio Nacional de Reumatología (SNR) y CIMEQ, entre enero 1985 y febrero de 2009. El análisis estadístico se realizó utilizando las frecuencias

relativas y porcentajes a partir de una base de datos en Excel. El nivel de significación se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS: se produjeron 385 embarazos con una razón de 2,40 embarazos / paciente I, nacieron vivos y sanos 313 (81,29 %); 72 (18,71 %) pérdidas de la gestación, considerando entre ellas 64 abortos (16,6 %). Desarrollaron partos pretérminos 22 pacientes (13,7 %), hipertensión asociada a la gestación 18 (11,25 %) y pre-eclampsia 12 (7,53 %) de las embarazadas. Se constataron manifestaciones clínicas de síndrome antifosfolípido asociado a lupus en el 10% de las embarazadas.

CONCLUSIONES: la fertilidad no parece estar comprometida, el embarazo es de alto riesgo, y resultan frecuentes la ocurrencia de brotes de la enfermedad en la madre, abortos espontáneos, partos pretérmino y posibilidad de fetos muertos. Consideramos que esta constituye una valiosa información para el equipo multidisciplinario que enfrente el reto de llevar a feliz término el cuidado y atención de mujeres embarazadas con lupus eritematoso sistémico.

Palabras clave: Lupus, desenlace, niveles de actividad, mortalidad materno-fetal.

ABSTRACT

OBJECTIVES: to know the clinical and epidemiological behavior of the pregnant patients presenting with systemic lupus erythematosus (SLE), the maternal-fetal outcome, and the therapeutical approach presently proposed. To analyze the factor frequency e.g. lupus anticoagulant and other clinical manifestations associated with secondary antiphospholipid syndrome complicating the lupus course and the fetus.

METHODS: a analytical, observational and ambispective study of 160 patients diagnosed with SLE, seen or admitted in National Service of Rheumatology (NSR) and in CIMEQ from January, 1985 and February, 2009. Statistical analysis was made using the relative frequencies and percentages from a Excel database. Significance level was established in $p < 0,05$.

RESULTS: there were 385 pregnancies with a ratio of 2,40 pregnancies/ patient I, life birth and healthy 313 (81,29 %); 72 (18,71 %) losses of pregnancy including 14 abortions (16,6 %). There were preterm labors in 22 patients (13,7%), high blood pressure associated to pregnancy in 18 (11,25 %), and preeclampsia in 12 (7,53 %). We confirmed clinical manifestations of lupus-associated antiphospholipid syndrome in 10 % of pregnant.]

CONCLUSIONS: fertility was not compromised; it is a high risk pregnancy and is frequent the occurrence of mother disease outbreaks, spontaneous abortions, preterm labors and possibility of dead fetus. We considered that it is valuable information for the multidisciplinary staff facing the challenge to achieve the care of pregnant presenting SLE.

Key words: Lupus, outcome, activity levels, maternal-fetal mortality.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES), constituye una enfermedad autoinmune cuya prevalencia general para nuestro país se ha demostrado en 0,06 %, (IC / 0,01-0,25), que suele afectar a las mujeres 5 /1 en relación con los hombres y que suele ocurrir en etapa fértil y reproductiva de la vida.¹ Hasta hace unos pocos años, estaba prácticamente contraindicado el embarazo para estas mujeres por considerarse de muy alto riesgo, por consiguiente, la toma de decisiones en cuanto a desarrollar una gestación, su control y seguimiento hasta arribar al parto y puerperio constituye un reto para el equipo integral desde la atención primaria. Este grupo debe estar conformado por el médico general integral, obstetra y enfermera obstétrica, reumatólogo y neonatólogo, los cuales deberán estar profundamente entrenados para asumir la responsabilidad de llevar a feliz término el embarazo.

A la luz de los conocimientos actuales, resulta evidente que pueden ocurrir complicaciones durante el embarazo en pacientes con esa enfermedad y contamos con poca información en la literatura, la mayoría en forma de pequeñas series y reportes de casos.²⁻⁴

Se ha señalado que durante el embarazo normal, de manera fisiológica ocurre un cambio hormonal en virtud del cual hay un desplazamiento de citoquinas TH1 hacia TH2, para que se produzca un buen resultado del embarazo, y esto pudiera tener un efecto desfavorable en pacientes con lupus.⁵

Durante el curso del LES, ocurren cambios neuroendocrinos e inmunológicos asociados con el embarazo, que pueden ejercer acciones negativas causando exacerbaciones de la enfermedad.

El embarazo en una paciente con LES resulta siempre una situación de alto riesgo debido a las complicaciones que pueden surgir tanto para la madre como para el feto. De acuerdo con la revisión de *Clowse*,² la mayoría de los estudios recientes han hallado un incremento en la actividad del lupus durante el embarazo.⁶⁻⁸

A lo largo de los años ha resultado controversial la información publicada, se señala que en pacientes con lupus existe un notable aumento de abortos y pérdidas fetales, crecimiento retardado intraútero, nacimientos pretérminos, complicaciones perinatales, pérdidas fetales, incluso fenómenos de índole trombótico asociados y una mortalidad materna aumentada.

Si bien se acepta que estas pacientes pueden tener a menudo hijos sanos sin sufrir ningún deterioro en su propia salud, la mayoría de los autores concuerdan en que estas gestaciones deben planearse cuidadosamente y requieren de un seguimiento meticuloso por parte del equipo multidisciplinario.^{9,10}

Existen trabajos en la literatura internacional acerca de lupus y embarazo tanto de corte retrospectivo como reportaron las primeras series y de tipo prospectivos. En Cuba sin embargo pocos autores han publicado trabajos abordando esta problemática de salud, por lo cual, hasta donde conocemos, realizamos este primer estudio de actualización temática con reporte de una larga serie de pacientes con Lupus, cuyo objetivo fue conocer el comportamiento epidemiológico clínico de aquellas que resultaron embarazadas, el desenlace materno fetal y el enfoque terapéutico actualmente propuesto. La frecuencia de factores como anticoagulante lúpico y otras manifestaciones clínicas asociadas al desarrollo de síndrome antifosfolípidos secundario complicando el curso del lupus y al feto, también serán abordados.

MÉTODOS

Se trata de un estudio de tipo observacional y analítico de carácter ambispectivo de 160 pacientes con el diagnóstico de LES de acuerdo con los criterios revisados en 1982 por el ACR atendidos o ingresados en el Servicio Nacional de Reumatología (SNR) y Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba (CIMEQ), entre los años enero de 1985 y febrero del 2009. Los datos de las pacientes fueron tomados de los expedientes y de las diferentes consultas de control y seguimiento de los pacientes con lupus en esas instituciones. Incluimos variables sociodemográficas, criterios para el diagnóstico atendiendo al Colegio Americano de Reumatología (ACR),¹¹ tiempo de evolución de la enfermedad en años, manifestaciones clínicas y de actividad para LES, número de embarazos, partos, evolución del producto fetal y complicaciones en la madre, número de abortos, partos pretérminos considerando aquellos con menos de 37 sem de gestación, pérdidas de la gestación incluyendo abortos espontáneos, muerte fetal y materna entre otras variables de interés. Se consideran operacionalmente, como abortos, aquellas pérdidas del producto que ocurren antes de cumplir las 20 sem de gestación. Asimismo se realizaron complementarios de hematología y hemoquímica, del laboratorio de inmunología como los anticuerpos antinucleares (ANA), anti-desoxirribonucleoproteínas (anti-DNA), y anticuerpos AntiRO predictores de lupus neonatal en sangre materna. La presencia de manifestaciones clínicas y anticuerpos antifosfolípidos (SAF) también se estudió mediante la prueba del Anticoagulante Lúpico (AL), Tiempo de Kaolín (TK) y tiempo Parcial de Tromboplastina activado (TPTa) prolongados, conteo de plaquetas para evaluar la existencia de trombocitopenia, trombosis venosa o arterial y lesiones en piel como livedo reticularis.

El análisis estadístico se realizó utilizando las frecuencias relativas y porcentajes y se fijó el nivel de significación en $p < 0,05$.

Los resultados se expresaron mediante tablas de salida, las cuales nos permitieron mediante su análisis y discusión basados en evidencias de la literatura científica ampliamente revisada, arribar al establecimiento de conclusiones.

RESULTADOS

El promedio general de edades resultó 26 años DS/8. Hubo predominio de la raza blanca con 53 % y 47 % entre negras y mestizas.

El promedio de duración de la enfermedad fue de $7,5 \pm 4,6$ años, y todos cumplían con 4 criterios diagnósticos para lupus con prevalencia en el orden clínico de manifestaciones como artritis en el 85 % de los casos, fotosensibilidad 66,4 %, *rash* malar y otras lesiones de piel en 59 %.

La hipertensión arterial se determinó en 18 pacientes (11,25 %), Trombocitopenia ligera o sea cifras entre 100,000-150,000 plaquetas 8 (5 %). La presencia de anticuerpos antinucleares 73 %, y anti- DNA + (46,6 %) entre los 92 (57,5 %) a los que se les realizó este examen.

Los anticuerpos Anti-Ro materno evaluativo de posible lupus neonatal, solo se realizaron en 7 pacientes y fueron negativos.

Se constató alguna forma de afectación renal en 26 (16,2 %) de los casos sin recogerse en los expedientes, elementos de algún nivel de actividad de la enfermedad.

En la serie de casos se produjeron 385 embarazos con una razón de 2,40 embarazos paciente, de los cuales 313 (81,29 %) nacieron vivos y sanos.

Entre nuestras pacientes objeto de estudio, se produjeron 64 abortos (16,6 %), muertes fetales ocurrieron 8 que representa (2,07 %), para una frecuencia general de pérdidas del producto del embarazo de 72 (18,71 %).

Tuvieron partos pretérminos 22 pacientes (13,7 %). Desarrollaron hipertensión asociada a la gestación 8 (11,25 %) pacientes y pre-eclampsia 12 (7,53 %) de las embarazadas. (Anexo 1)

Presentaron trombosis vascular 7(4,37 %), de ellas venosa 6 (3,7 %). Las úlceras en MIS, fueron 4 (2,5 %) y lesiones en piel como Livedo reticularis presentaron 11 (6,8 %).

Resultó de interés que 16 pacientes (10 %) tenían anticoagulante lúpico, tiempo parcial de tromboplastina o tiempo de kaolín activado, TPT / TKa patológicos en asociación con los eventos clínicos ya señalados, que constituyen criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípido secundario al LES. No se constataron muertes maternas ni reportes de síndrome de lupus neonatal ([tabla 1](#)).

Tabla 1. Criterios clínicos y de laboratorio diagnósticos para Síndrome antifosfolípidos (SAF)

Criterios clínicos y de laboratorio diagnósticos	No.	%
Trombosis vascular	7	4,7
Trombosis venosa	6	3,7
Abortos espontáneos	64	16,6
Livedo reticularis	11	6,8
Úlceras en Miembros inferiores	4	2,5
AL(+)-TPTa.-TKa- Prolongados	16	10
Frecuencia de S. Antifosfolípidos	16	10

DISCUSIÓN

Hoy día se postula que la placenta es una barrera inmunológica. En las pacientes embarazadas con lupus, la vasculitis de la decidua es la alteración característica y en el orden histológico se aprecian cambios inflamatorios de algunas arterias

asociadas a necrosis fibrinoide y aterosclerosis, cambios similares a los constatados entre pacientes con diabetes e hipertensión. Eventualmente ocurre inflamación de las vellosidades, depósitos de inmunoglobulinas, complemento y fibrina o fibrinógeno en los vasos placentarios.¹² Todo ello condiciona la posibilidad de presentar malos resultados en cuanto al embarazo y parto entre estas pacientes.

La fertilidad en las pacientes con LES es similar a la de la población normal.¹³ Nosotros constatamos en nuestro estudio 385 gestaciones con una razón de 2,4 embarazos/paciente lo cual habla de una fertilidad normal entre las pacientes cubanas con lupus, aunque existen factores que pueden alterarla.

Resulta conocido que algunas drogas usadas para el tratamiento de pacientes con enfermedades autoinmunes como la ciclofosfamida tienen la capacidad de dañar a los ovarios y por otra parte, están formalmente contraindicadas durante el embarazo. Los anticuerpos antiovarios se ha informado que pueden determinar infertilidad entre las pacientes con LES por daño órgano específico con mayor frecuencia que en la población general.¹⁴

Los efectos del lupus sobre el embarazo determinaban hasta hace pocos años que el embarazo estuviese prácticamente contraindicado. Hoy día sin embargo este concepto ha cambiado, por lo cual solamente en casos particulares se desaconseja la gestación. Ejemplo de ello es cuando la enfermedad está activa con alteraciones funcionales orgánicas severas como es el caso de la afectación renal con deterioro, o la existencia de otro órgano severamente interesado lo cual le confiere un mal pronóstico a la enfermedad. No obstante se considera que el riesgo para un desenlace fetal adverso, para muchos autores, está incrementado entre pacientes con lupus que se embarazan.^{15,16}

Se constató que 313 (81,29 % $p < 0.05$), niños nacidos vivos entre las pacientes lúpicas estudiadas, cifra que se considera discretamente baja en relación a otros reportes como 84-87 % efectuado por autores como *Clowse*,² *Chakravarty*,⁷ y si se tiene en cuenta además que entre las pacientes con LES, las pérdidas fetales alcanzan el 19,5 %+-1,6 comparado con mujeres de la población general,¹⁷ aunque ya señalamos que el LES fundamentalmente cuando está activo al momento de la concepción, constituye un factor de riesgo para complicaciones materno-fetales incluyendo crecimiento intraútero retardado y partos pretérmino, por lo cual está considerado como un embarazo de alto riesgo materno y fetal. Luego el pronóstico dependerá en gran medida, de que haya ausencia de nivel de actividad al inicio de la concepción, cuidados médicos multidisciplinarios y especializados así como un tratamiento adecuado y seguro.¹⁷

En años recientes se han creado instrumentos estandarizados que propician una mejor evaluación de las mujeres con lupus, de manera específica para este nuevo estado que representa la gestación. Estos han sido validados para el mejor seguimiento y control del estado de actividad del lupus en las condiciones del embarazo y poder establecer estados comparativos entre diferentes series internacionales. Se trata del Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico en el embarazo (SLEPDAI), el índice de actividad del lupus en el embarazo (LAI-P), índice modificado de medida de actividad del lupus sistémico (m-SLAM), entre otros, los cuales resultan los más universalmente utilizados por los reumatólogos.¹⁻³ Resulta difícil obtener resultados válidos al aplicar de forma retrospectiva estos instrumentos por lo que nosotros implementamos su aplicación solamente en las 11 pacientes que entraron al estudio de forma prospectiva, que arrojaron nivel de SLEPDAI igual a cero, dado que en todos los casos la enfermedad lúpica estaba inactiva.

Se ha señalado que la presencia de abortos espontáneos y muertes al nacimiento ocurren en el 20 % de los casos y resulta muy superior a lo que ocurre con embarazadas normales debido probablemente a vasculopatía de la arteria espiral de la placenta y ello se asocia además al uso de corticoides que con frecuencia forma parte del tratamiento de las pacientes con lupus.^{18,19} Entre nuestras pacientes con lupus se produjeron 64 abortos (16,6 %) y 8 (2,07 %) muertes fetales, con un acumulado de 18,7 %, cifra considerable aunque por debajo de las más comúnmente reportadas por la mayoría de los autores en diversas publicaciones, al margen de la metodología utilizada en la recogida de los datos en cuanto a gestaciones previas o luego de efectuado el diagnóstico del lupus. Al menos dos estudio^{2,7} mostraron cifras elevadas de fetos muertos (7-16 %), las que resultan superiores a la constatada en nuestro trabajo.

Probablemente el acertado control de la enfermedad que se exige por nuestros médicos para aconsejar el embarazo, la captación y cuidados maternos tempranos así como el seguimiento oportuno con que cuentan nuestras pacientes en Cuba, juega su papel en el alcance de estos resultados. No obstante el estudio cuenta con la desventaja de ser de tipo ambispectivo, no contar con controles y no discriminar las gestaciones previas al diagnóstico de la enfermedad.

El lupus cuenta con una bien definida asociación como ya anotamos con efectos adversos sobre el embarazo como abortos, pérdidas de la gestación en el 2do. y 3er. trimestre, crecimiento intrauterino retardado, partos inmaduros así como otros desenlaces adversos como señalaron los autores de la cohorte del *J. Hopkins*. Por consiguiente, estas pacientes deberán ser seguidas y monitoreadas cuidadosamente.¹⁹ De igual modo el desarrollo de embarazos entre las pacientes con esta enfermedad, puede incrementar la actividad del lupus y causar leves a moderados brotes o exacerbaciones a cualquier órgano o sistema aunque más comúnmente la mayoría de ellos interesa a la piel, articulaciones y la sangre.²⁰⁻²²

Al margen de lo antes expuesto algunos autores consideran que la relación entre lupus y embarazo continúa siendo aún controvertida.² En general los investigadores han encontrado un aumento en el número de exacerbaciones durante el embarazo en pacientes con lupus, en tanto otros investigadores no han hallado ninguna diferencia significativa en cuanto al incremento de brotes entre pacientes embarazadas^{23,24} o durante el parto.^{25,26}

Costa MM,²⁷ en su artículo de revisión destaca que la exacerbación de la enfermedad durante la gravidez resulta común.

Hay numerosos factores que pueden ser responsables de que existan discordancias entre los diferentes reportes de las series: diferencias étnicas y en el nivel socio-económico de la población estudiada, las razones por las que una paciente es enviada a la clínica de embarazo, la actividad y la entrada del estudio, así como la falta de consenso al definir un brote de LES.^{3,28}

De igual modo está incrementado el riesgo de partos pretérmino y muerte perinatal. La frecuencia de abortos espontáneos es alta sobre todo en pacientes que tienen en sangre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos asociados.²⁹

Provenientes de países en desarrollo existen pocos datos acerca de lupus y embarazo. Un estudio de un centro de atención terciaria de forma retrospectiva fue publicado por *Whitelaw* y otros.³⁰ Señalan la presencia de 31 pacientes participantes en el cual solo el 13 % de las madres experimentaron exacerbaciones todas leves. Hubo 12 mujeres que desarrollaron preeclampsia, de ellas una muerte

fetal intrauterina. Hubo 39 % de prematuridad y pacientes con retardo del crecimiento intrauterino. Dos niños con lupus neonatal.³⁰

Entre nuestros casos solo en 36 pacientes pesquisadas durante sus ingresos y consultas, pudimos recoger la información necesaria para determinar la frecuencia con la cual presentaron exacerbaciones o brotes de la enfermedad. En el 27,2 % ($p < 0,05$), de los casos, se constataron manifestaciones dolorosas y/o inflamatorias osteoarticulares, alteraciones mucosas y cutáneas como *rash*, alopecia, entre otras, que evaluamos de ligeras a moderadas. No constatamos alteraciones órgano específicas severas.

El estudio de una gran serie de pacientes afrocaribeñas de Trinidad,³¹ desarrollado para determinar el desenlace del lupus en mujeres embarazadas versus control, arrojó que hubo doble riesgo de muertes fetales entre pacientes con lupus que con los controles. Hubo alto riesgo de pérdidas fetales entre las lúpicas aunque sin diferencias estadísticamente significativas.³¹

Entre mujeres de Campinas Brasil, las exacerbaciones fueron significativamente altas en el estudio realizado por *Surita y otros*, hubo una fuerte asociación con complicaciones maternas y perinatales para el feto.³²

Autores como *Kamashta*³³ plantean que a partir de sus experiencias, existe una mayor frecuencia de brotes durante el embarazo y el puerperio, cuando comparamos estas pacientes con otras no embarazadas. En estos y otros trabajos se ha afirmado y hoy constituye un criterio científicamente avalado, que el LES activo durante el último año constituye un importante factor de riesgo para presentar brotes durante la gestación.^{28,33,34}

Entre pacientes con lupus han sido considerados otros factores predictores de posibles complicaciones durante la gestación, como la presencia de anticoagulante lúpico y otros anticuerpos antifosfolípidos, fundamentalmente del isotipo IgG, autoanticuerpos como los anti SS-A, anti SS-B o anti LA y la presencia de hipo complementemia persistente.¹⁹ Luego se sugiere con gran fuerza que el embarazo deberá aconsejarse solamente luego de 6 meses a un año de estar inactiva la enfermedad.

En cuanto a muertes maternas nosotros no hallamos en nuestra serie, aunque hubo 3 pacientes que desarrollaron complicaciones severas como preeclampsia. Se ha informado que aunque en general las exacerbaciones suelen ser ligeras o moderadas, los brotes de la enfermedad pueden ser graves en el 10 % de los casos y el riesgo materno de muerte alcanzar del 2-3 % de los casos.³⁵ Entre nuestras pacientes no se recoge historia de muerte materna o niveles de actividad grave de la enfermedad.

Algunos autores señalan que la preeclampsia y la hipertensión inducida por el embarazo no son más frecuentes en pacientes con LES que en la población general.³⁶ Nosotros hallamos 12 pacientes que la desarrollaron para una frecuencia de 7,53 % que resultó similar a la reportada en pacientes que no presentan lupus.¹⁵

*Molad*¹⁵ halló grave hipertensión gestacional en 8 % de los casos, pre-eclampsia en 3,7 %, abortos espontáneos en 20,7 %, con prematuridad en 17 % de su pequeña serie de 29 pacientes embarazadas y 75 % de nacidos vivos. *Chakravarty*⁷ por su parte halló en 48 mujeres y 63 embarazos que doce de ellas desarrollaron preeclampsia lo cual representa 19 % de los casos, en tanto otro estudio³¹ señalaba un 56 % de casos con hipertensión en relación con los controles que

arrojaron un 44 %, cifras que resultan muy superiores a la reportada por nosotros. Diferenciar la afectación renal en mujeres con lupus del desarrollo de preeclampsia constituye un reto clínico que debemos estar preparados para asumir. (Anexo 2) Por consiguiente en el estudio y seguimiento de estas pacientes, deberemos contar con estudios que demuestren una elevación en los títulos de anticuerpos anti-DNA y sobre todo, constatar alteraciones del sedimento urinario puesto que estos datos apoyarían el diagnóstico de actividad del LES. La medida de los factores C3 y C4 y CH50 del complemento pueden también ser de utilidad ya que suelen estar altos durante el embarazo y caer los niveles durante los brotes de actividad del LES.³⁷

Por otra parte se constataron entre nuestras pacientes, 22 mujeres que desarrollaron partos pretérminos (13,7 %), cifra que resulta dentro del rango que señalan diferentes autores para LES (0-44 %) con una media de 20 %. Entre estos autores se cuenta *Molokhia*³¹ que desarrolló su estudio entre mujeres afro-caribeñas y halló un riesgo incrementado superior a tres veces entre aquellas mujeres con lupus que en el grupo control.

La prematuridad es uno de los principales problemas responsabilizados con una tasa elevada de mortalidad y morbilidad con utilización de cuidados perinatales especializados. Está íntimamente relacionada con la actividad del lupus aunque influyen muchos otros factores incluyendo el uso de esteroides. En la serie de *Costa*²⁷ sin embargo, la tasa fue notablemente baja con solo el 6 % de partos pretérminos entre los casos.

Entre los efectos más preocupantes del LES sobre el embarazo y el feto, está la frecuencia de fetos muertos y muertes al nacimiento. En nuestro estudio fueron 8 los casos que representan un bajo (2,07 %). Las principales causas determinantes de pérdidas fetales están en la presencia de enfermedad activa, de anticuerpos antifosfolípidos, y presentar patologías órgano específicas severas, como la nefritis lúpica activa que pudiera constituirse en un fuerte motivo para desaconsejar el embarazo en pacientes con LES, y se ha visto asociado a incremento de muertes fetales.¹⁷ Se ha demostrado que la nefropatía lúpica puede afectar el pronóstico, sobre todo cuando está activa y algunos autores señalan una prevalencia de 8-24 % de muertes fetales por esas razones.^{17,38,39}

Lockshin y otros,⁴⁰ publicaron que hay un incremento muy elevado de pérdidas de embarazo en las mujeres con lupus que tenían anticuerpos anticardiolipinas. Títulos altos de anticuerpos anticardiolipina (Isotipo IgG) y anticoagulante lúpico persistentemente positivo, se asocian con una mayor prevalencia de pérdidas fetales.

En nuestra serie hallamos una frecuencia del 10 % de pacientes con anticoagulante lúpico (AL), TPTa o TKa patológicos, los cuales asociados a elementos clínicos epidemiológicos como abortos, livedo reticularis, trombocitopenia y trombosis venosa cumplían criterios para el diagnóstico de síndrome antifosfolípidos secundario, en el curso del lupus.

Sai Yan Yuen y otros,¹⁷ hallaron en su trabajo de investigación 21 % de anticuerpos antifosfolípidos asociado a LES, y en su revisión amplia de la literatura, 13 publicaciones referían cifras de 36,8 +-6,1 de LES y antifosfolípidos, cuya influencia en el desarrollo del síndrome y pérdidas fetales ha sido bien documentada.

Nosotros no hallamos casos de lupus neonatal con la presencia en sangre materna y del niño de anticuerpos anti-Ro como predictor del desarrollo de lupus neonatal grave en el recién nacido. Esta constituye una rara condición que ocurre cuando los

anticuerpos maternos atraviesan la placenta y se ligan con tejido fetal pudiendo causar lupus congénito neonatal no cardíaco o establecer severas lesiones cardíacas tributarias de marcapasos y que en ocasiones conducen a la muerte.⁴¹

Discutimos un interesante estudio argentino realizado por *Cavallasca*⁴² muy similar al nuestro en cuanto a resultados, aunque metodológicamente fue de tipo retrospectivo, en el cual evaluaron el seguimiento y resultados del embarazo en 61 gestantes lúpicas con 72 embarazos. Reportaron una duración del lupus de 4,5+3,2 años, 85 % de nacidos vivos y un bajo porcentaje, 8 % de muertes fetales. Hallaron exacerbaciones en 19,4 % de los casos durante el embarazo, la mayor parte ligeras a moderadas, e hipertensión asociada, muy común, situada en 15 (20,8%) y preeclampsia 8 (11 %), (tabla 2). Estos resultados concuerdan con los nuestros aunque la prematuridad reportada fue más alta con 46 % de los casos. En sus conclusiones enfatiza de igual modo, la importancia de poder contar con un buen equipo multidisciplinario para obtener un feliz desenlace del embarazo y partos con un recién nacido saludable.

Tabla 2. Pérdidas fetales con Lupus E. Sistémico y embarazo en varias series de pacientes

	No. gestaciones	% pérdidas fetales
Mintz G (1986)	102	22
Tincani (1992)	25	16
Petri M (1993)	481	21
Urowitz (1993)	76	25
Costa MM (1994)	51	18
Lima F (1995)	108	18
Le Thi Huong (1996)	58	19
Sittiwangkul (1999)	48	18
Cortés-Hernández (2002)	103	26
Molad Y (2005)	29	20
Phadungkiatwattana (2007)	68	10
Sai Yan Yuen (2008)	108	19
Cavallasca JA (2008)	72	15
Gil Reyes (2009)	385 *	18

*Estudio ambispectivo considerando toda pérdida de embarazo.

Nuestros resultados demuestran que las pacientes cubanas estudiadas con lupus, presentan con marcada frecuencia alteraciones importantes durante el embarazo para el feto y la madre. Por consiguiente consideramos que el manejo terapéutico del embarazo en una paciente con LES deberá sustentarse en una estrecha cooperación entre reumatólogo, obstetra y neonatólogo así como por personal de enfermería entrenado.⁴³ Un seguimiento y monitorización cuidadosos tanto de la actividad del lupus como de la evolución de la gestación y el feto y una intervención

terapéutica temprana cuando sea necesario, son los requisitos indispensables para terminar con éxito esta situación.⁴⁴

La paciente debería ser revisada mensualmente por ambos clínicos (reumatólogo y obstetra) durante el primer y segundo trimestre y la evaluación se hará más frecuentemente o sea cada dos sem en el tercer trimestre.

En todas las pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, aunque no hayan tenido trombosis o pérdidas fetales previas, debería determinarse habitualmente el crecimiento del feto, el volumen de líquido amniótico y otras medidas de desarrollo fetal correcto.

A partir del 5to. mes debería monitorizarse por Doppler el flujo de la arteria umbilical, ya que es un indicador preciso de sufrimiento fetal.⁴⁵ En aquellas mujeres con anticuerpos anti-Ro positivo, se debe hacer ecocardiograma del feto a partir de la sem 20, para la detección precoz de eventual daño cardíaco.

Los antiinflamatorios no esteroideos deben evitarse sobre todo durante el 2do. y 3er. trimestre por el riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso, incluso a dosis bajas.^{44,45}

Los esteroides son el tratamiento de elección para los brotes de actividad del LES en la madre, pues aunque atraviesan la placenta, la enzima 11-hidroxigenasa placentaria los metaboliza antes de que alcancen la circulación fetal.

El antimalárico hidroxicloroquina puede utilizarse durante la gestación para controlar síntomas como las manifestaciones articulares o cutáneas. Si fuese necesario administrar tratamiento inmunosupresor, se intentarán controlar los síntomas con azatioprina. La ciclofosfamida y el metrotrexate son claramente teratogénicos y su uso debe ser evitado.^{20,46}

Contar con una unidad de cuidados intensivos neonatales deberá de tenerse en cuenta para obtener buenos resultados en el cuidado de estos pacientes.

Cuando la paciente ha tenido pérdidas fetales anteriores debe tratarse con dosis bajas de ácido acetil-salicílico y si ha tenido trombosis previas debe mantenerse anticoagulada durante el embarazo.⁴⁷⁻⁴⁹

Las pacientes aquejadas de una enfermedad reumática tienen el derecho a resultar embarazadas y tener la posibilidad de desarrollar un parto y conformar de manera satisfactoria una familia. En estos casos consideramos que la atención prenatal juega un importante papel. Es una condición imprescindible que las pacientes con estas afecciones fundamentalmente con lupus, hagan una correcta planificación de su maternidad en conjunto con su médico de familia, su enfermera y con el especialista en Reumatología quienes son los máximos responsables de llevar a feliz término su embarazo. Una condición necesaria es que las pacientes cuando decidan embarazarse, planifiquen su embarazo con los especialistas teniendo en cuenta que su enfermedad lleva al menos 6 meses bajo control de todos los síntomas y signos que la caracterizan.

La lactancia materna en sí misma no tiene ninguna contraindicación para la madre ni para el niño. Durante la lactancia pueden usarse corticoesteroides, ya que menos de un 10 % del fármaco activo pasa a la leche materna y los antipalúdicos como la hidroxicloroquina son consideradas drogas no tóxicas, luego no resulta

imprescindible la suspensión de la misma. Las drogas inmuno supresoras, no deberían aconsejarse durante la lactancia materna.⁵⁰

Podemos concluir que nuestro estudio ambispectivo de pacientes cubanas con LES sugiere que la fertilidad no parece estar disminuida entre ellas, sin embargo como se ha publicado en la literatura, resultan frecuentes la ocurrencia de alteraciones para la madre y el feto vinculadas con el padecimiento de la enfermedad lúpica pre-existente, particularmente la frecuencia de brotes de la enfermedad, abortos espontáneos, partos prematuros y posibilidad de fetos muertos. La hipertensión asociada a la gestación y desarrollo de preeclampsia resultó frecuente entre nuestros casos, y no se constataron muertes maternas ni la presencia de lupus neonatal. Valoraciones acerca de cómo abordar la atención de este tipo de pacientes ante el embarazo, y la conducta clínico terapéutica a asumir también fueron revisadas. Consideramos que esta experiencia puede representar una valiosa información para el equipo médico multidisciplinario que se interese por el apasionante y complejo capítulo de velar y llevar a feliz término el embarazo, parto y puerperio de mujeres con lupus y sus recién nacidos, lo cual constituye un gran reto. Otros estudios de casos y controles estamos por concluir para confrontar estos resultados preliminares que consideramos de gran interés.

Anexo 1

Características sociodemográficas y desenlace materno fetal de una serie de pacientes cubanas con lupus eritematoso sistémico.

Serie de 160 pacientes cubanas.

Blancas: 84 / 53% Negras y mestizas: 76 / 47%

Edad promedio: 26 años- DS-8

Tiempo de evolución del LES: 7,5 años DS / 4,6

Total de gestaciones: 385 (100 %)

Fertilidad: razón 2,40 embarazos / paciente

Nacidos vivos: 313 / (81,29 %)

Total de pérdidas fetales: 72 (18,70 %)

Total de abortos: 64 (16,6 %)

Total de partos pretérminos: 22 (13,7 %)

Total de fetos muertos: 8 (2,07 %)

Hipertensión gestacional: 18 (11,25 %)

Preeclampsia: 12 (7,53%)

Muertes maternas y lupus neonatal: 0

Anexo 2

Test de laboratorios que ayudan a discriminar lupus activo de preeclampsia.

Hallazgos de Hallazgos Clínicos Lupus preeclampsia.

Trombocitopenia < 100,000 (+) (+ + +)

Anemia Hemolítica (+ +) (-)

Leucopenia (+ + +) (-)

Función hepática alterada (+) (+ + +)

Creatinina (+ +) (+ / -)

Antitrombina III (+ / -) (+ +)

Cilindros en orina (+ + +) (+ / -)

Hematuria (+ + +) (+ / -)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reyes Llerena Gil A, Guibert Toledano M, Penedo Coello A, Pérez Rodríguez A, Báez Rosa M. Community based study to estimate Prevalence and burden of illness rheumatic diseases in Cuba: A COPCORD study. JCR: Journal of Clinical Rheumatology. 2009;15(2):51-5.
2. Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. Rheum Dis North Am. 2007;33(2):237-52.
3. Petri M. The Hopkins lupus pregnancy center: ten key issues in management. Rheum Dis Clin North Am. 2007;33(2):227-35.
4. Olesínska M, Wiesik-Szewczyk E, Chwalinska-Sadowska H. Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. Pol Arch Med Wewn. 2007;117(7):312-6.
5. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus. Int Rev Immunol. 2002;21(6):471-95.
6. Wong CH, Chen TL, Lee CS, Lin CJ, Chen CP. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. Taiwan J Obstetr Gynecol. 2006;45:120-3.
7. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnant that are complicated by systemic lupus erythematosus. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(6):1897-904.

8. Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beaufiles H, Lefebvre G. Pregnancy in past lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:599-604.
9. Zurier RB. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Clin Rheum Dis.* 1975;1:613-9.
10. Johnsosn Mary Jo. Obstetric complications and rheumatic diseases. *Rheumatic Diseases Clin North Am.* 1997;23(1):169-80.
11. Tan E M, Cohen A S, Fries J. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-7.
12. Abramowsky CR, Vegas M, Swinehart G, Gyves M. Decidual vasculopathy of the placenta in lupus erythematosus. *NEJM.* 1980;303:668-72.
13. Fraga A, Mintz G, Orozco J. Sterility and fertility rates, fetal wastage and maternal morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1974;1:293-98.
14. Mintz G, RodríguezÁlvarez E. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989;15:257-3.
15. Molad Y, Borkowski T, Monselise A, Ben-Haroush A. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus.* 2005;14:145-51.
16. Phadungkiatwattana P, Sirivatanapa P, Tongsong T. Outcomes of pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus (SLE). *J Med Assoc Thai.* 2007;90(10):1981-5.
17. Sai Yan Yuen, Krizova A, Quimet JM. Pregnancy outcome in systemic lupus is improving. Results of a case control study and literature review. *Open Rheumatology J.* 2008;2:89-98.
18. Rahman FZ, Rahman P, Al Suleiman SA, Rahman MS. Pregnancy outcome in lupus. *Am J Obstet.* 2005;271:222-6.
19. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flares in pregnancy: The Hopkins lupus pregnancy center experience. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1538-45.
20. Cortéz Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Villardell-Tares M. Clinical predictors of fetal and maternal outcomes in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:643-50.
21. Tincani A, Faden D, Tarantini M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: a prospective study. *J Clinical Experimental Rheumatology.* 1992;10:439-46.
22. Julkunen H, Jouhikainen T, Kaaja R, Leirisalo-Repo M. Outcome in lupus pregnancy; a retrospective case control study of 242 pregnancy. *Lupus.* 1993;2:125-31.

23. Meehan RT, Dorsey JK. Pregnancy among patients with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive therapy. *J Rheumatol.* 1986;13:732-9.
24. Lockshin MD. Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum.* 1989;32:665-70.
25. Mintz G, Niz J, Gutiérrez G, García Alonso A, Karchmer S. Prospective study of lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol.* 1986;13:(4):732-9.
26. Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1392-97.
27. Costa María M, Marques A, Queiroz V. Complicacoes do gravidez no lupus eritematoso sistêmico. *Arquivos do CIAR.* 2000;1:17-21.
28. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J. Increase rate of lupus flares during pregnancy and puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol.* 1996;35:133-8.
29. Gati T, Pajor A, Géher P, Nagy G. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Orv Hetil.* 2008;149(16):723-31.
30. Whitelaw DA, Hall D, Kotze T. Pregnancy in systemic lupus erythematosus: a retrospective study in developing community. *Clin Rheumatol.* 2008;27(5):577-80.
31. Molokhia M, Maconochie M, Patrick AL, Doyle P. Cross-sectional analysis of adverse outcomes in 1029 pregnancies of Afro-Caribbean women in Trinidad with and without systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(6):R124.
32. Surita FG, Pardinelli MA, Yonechara E, Krupa F, Cecatti JG. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: clinical evolution and perinatal outcomes and placental findings. *Sao Paulo Med J.* 2007;125(2):91-5.
33. Kamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:15-30.
34. Lima F, Buchanam MN, Kamashta MA. Obstetric outcomes in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:184-92.
35. Meyer O. Making pregnancy safer for patients with lupus. *Joint Bone Spine.* 2004;71(3):178-82.
36. Lockshin MD, Reinitz E, Druzin MS. Lupus pregnancy. Case control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during of after pregnancy. *AM J Med.* 1984;28:188-91.
37. Buyon JP, Tamerius J, Odorica S. Activation of alternative complement pathway accompanies disease flares in systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Arthritis Rheum.* 1992;35:55-61.
38. Le Thi Wong D, Wechsler B, Godeau P. Epidemiologic study of pregnancy cohort with lupus. *Interne (Paris).* 1990;141:AT-239-43.

39. Packhman DK, Lam SS, Nichollos K, Fairley K. Lupus nephritis and pregnancy. *Q J Med.* 1992;83:315-24.
40. Lockshin MD, Druzin MI, Goei S. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1985;313:152-6.
41. Buyon JP, Clancy RM. Neonatal lupus: review of proposed pathogenesis and clinical research registry for neonatal lupus. *Autoimmunity.* 2003;36:41-50.
42. Cavallasca JA, Laborde HA, Ruda-Vega H, Nassweter GG. Maternal and fetal outcomes of 72 pregnancies in Argentine patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2008;27(1):41-6.
43. Bernal Sánchez M. Enfermedades Reumáticas y Embarazo. Servicio Nacional de Reumatología. 1997-2006). [tesis de Maestría]. La Habana: Facultad Calixto García; 2008.
44. Bertsias J, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR Recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):195-205.
45. Katz M, Cesay RK. Uterine blood flow distribution after indomethacin infusion in the pregnant rabbit *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140:430-1.
46. Josephine P Dhar, Robert J. Sokol. Lupus and pregnancy: complex yet manageable. *Clinical Medicine Research.* 2006;4(4):310-21.
47. Kamashta MA, Wallington T. Management of antiphospholipid syndrome *Ann Rheum Dis.* 1991;50:959-62.
48. Sammaritano LR. Update on the management of the pregnant patients with antiphospholipid antibody. *Current Rheumatol Rep.* 2001;3(3):213-21.
49. Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(4):685-94.
50. Petri M. Immunosuppressive drugs use in pregnancy. *Autoimmunity.* 2003;36:51-5.

Recibido: 10 de julio de 2009.
Aprobado: 23 de julio de 2009.

Dr.C. *Gil A. Reyes Llerena*. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ).
E-mail: gil.reyes@infomed.sld.cu