

# LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y EMBARAZO

Ana M<sup>a</sup> Pereda Núñez.

Servei de Ginecologia y Obstetricia. Fundació Hospital/Asil de Granollers

[apereda@fhag.es](mailto:apereda@fhag.es)

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de afectación sistémica, autoinmune y de etiología desconocida (5). Es la enfermedad autoinmune que más frecuentemente compromete el embarazo(3).

Afecta predominantemente a mujeres (9:1) jóvenes y por tanto en edad fértil (25-35 años). (1)

Su diagnóstico se basa en unos criterios:

- eritema malar
- eritema discoide
- fotosensibilidad
- úlceras orales
- artritis
- pleuritis y/o pericarditis
- afectación renal
- convulsiones y/o psicosis
- anemia y/o trombopenia y/o leucopenia y/o linfopenia
- alteraciones inmunológicas ( anti-ADN, anti-Sm y células LE )
- positividad para ac-ANA

debiendo cumplir 4 o más de ellos para poder afirmar el diagnóstico(5).

## COMPLICACIONES DURANTE EL EMBARAZO

### COMPLICACIONES MATERNAS

#### Disminución de la fertilidad

Es la primera complicación materna que nos encontramos en una paciente con LES en fase activa, ya sea por la misma enfermedad (presencia de ac antiovario, brotes, deterioro de la función renal...) (4,5) o por los fármacos utilizados para controlarla, sobretodo la ciclofosfamida (4).

En cualquier caso suele ser un fenómeno transitorio y reversible (5).

#### Mortalidad materna

Se cifra entre el 2-3 % de las pacientes con enfermedad activa y casi siempre se relaciona con casos de nefropatía lúpica (1).

#### Reactivaciones

Son sin duda la complicación más frecuente en gestantes con lupus. Según las series pueden llegar a suponer entre el 50 y el 60% (1) de nuestras pacientes. El momento más frecuente del embarazo para la aparición del brote es lo que está en discusión (4).

Clásicamente se ha sostenido que son esperables durante el 2º y 3º trimestre de embarazo así como en el posparto inmediato (1), pero según algunas series también pueden aparecer durante el 1º trimestre (4) y puerperio (3).

Las reactivaciones más frecuentes son leves y afectan al sistema cutáneo y/o articular(4,5), suponiendo el 80% del total (1).

Las reactivaciones más preocupantes son las graves, que si bien solo suponen el 20% del total (1), suman un buen porcentaje de morbi-mortalidad tanto materna como fetal. Son (4):

- Psicosis
- Trombocitopenia severa
- Nefritis lúpica: con HTA persistente en el 7% de los casos, proteinuria irreversible en el 2% y preeclampsia y EHE en el 64% de los casos (1).

## **COMPLICACIONES FETALES**

### **Pérdidas fetales**

Se calcula la tasa de aborto en hasta un 30% (5) y la de muerte fetal entre un 10 y un 50% (1) dependiendo de las series. Esta complicación se relaciona de forma directa con la existencia de enfermedad renal activa y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos maternos (2).

### **Prematuridad**

Se cifra entre el 25 (1) y el 50% (5) de los casos y se relaciona con la HTA materna y con la rotura prematura de membranas (5), básicamente por obligar a finalizar las gestaciones previamente a la semana 37s

### **Retraso de crecimiento intrauterino**

Presente en el 30% de los casos (4), y probablemente relacionado con dificultades en la vascularización útero-placentaria.

### **Rotura prematura de membranas**

Afecta a aproximadamente el 11% de estas gestaciones (4). Es la principal causa de prematuridad (5) y está íntimamente relacionado con el gran uso de corticoides en estas pacientes (1).

### **Lupus neonatal**

Puede estar asociado o no al bloqueo cardíaco congénito. Afecta al 1% (4) de los hijos de madres anti-Ro/SSA o anti-La/SSB positivas y es la complicación fetal menos frecuente y la más grave que nos podemos encontrar.

## **MARCADORES DE MAL PRONÓSTICO**

### **Presencia de Ac anti Ro/SSA, anti La/SSB maternos**

Estos anticuerpos se encuentran positivos en el 20-30% de las gestantes con LES (1).

La principal complicación con la que se han asociado son el ya mencionado lupus neonatal cuyas manifestaciones clínicas son: dermatológicas, hepáticas (que son leves y transitorias), cardíacas y el bloqueo cardíaco congénito que es la lesión más significativa (5).

Se ha demostrado la asociación con el Ac antiRo, observándose el bloqueo cardíaco congénito en el 2-10% de hijos de madre portadora (5). La asociación con el ac antiLa queda más en entredicho y está pendiente de verificación (4).

La etiopatogenia de esta complicación es por el momento desconocida pero se ha demostrado que dichos anticuerpos atraviesan la barrera placentaria y presentan avidéz por el tejido cardíaco lesionando el tejido de conducción por un mecanismo de inmunidad celular (1).

El bloqueo empieza a desarrollarse entre la semana 18 y la 20 de gestación, siendo recomendable realizar una ecocardiografía en este tiempo de embarazo y en caso de sospecha tratar a la madre con dosis de ataque de corticoides observándose resultados variables (5).

Aproximadamente un tercio de los niños con bloqueo cardíaco mueren y dos tercios de los supervivientes requieren marcapasos, a menudo en los 3 primeros meses de vida (4).

### **Hipocomplementemia**

Se relaciona de forma directa con la actividad de la enfermedad y por tanto es un signo de mal pronóstico.

La principal complicación reside en el diagnóstico diferencial entre el déficit de síntesis, el déficit congénito y el aumento en el consumo del complemento para lo cual debemos monitorizar los productos de degradación del complemento (4).

### **Actividad de la enfermedad**

Las reactivaciones leves no empeoran los resultados perinatales (4), pero las graves sí como ya se ha descrito en sus respectivos apartados.

El estado clínico de la paciente pregestacional predice en gran medida la evolución de la enfermedad durante la gestación siendo desaconsejada esta sino existe un periodo de remisión previo de 3-6 meses (5). En pacientes con enfermedad activa pregestacional, el índice de complicaciones también aumenta: riesgo de rotura prematura de membranas (36%), índice de cesáreas (48%) (1).

## **Nefropatía lúpica**

Es la principal causa de morbi-mortalidad en el LES (1). Puede presentarse en tres situaciones clínicas distintas:

- Pacientes con nefropatía previa inactiva (tasa de reactivación 10%) (5). Aunque el pronóstico es favorable pero es previsible el aumento de la tensión arterial durante el embarazo (3) y puede aparecer preeclampsia (3,4) e incluso deterioro de la función renal (2%) (1),.
- Paciente gestante durante una nefropatía lúpica activa conocida. Es el supuesto clínico de mayor morbilidad fetal con prematuridad, tetardo de crecimiento fetal intraútero. La monitorización de riesgo se cifra con creatinina sérica >1,6 mg/dl (5). Muchas pacientes precisan inmunosupresores capaces de producir malformaciones fetales por lo que el índice de interrupciones legales de embarazo suele ser elevado (5). En este grupo, el deterioro de la función renal de forma permanente sube hasta un 8-14% (1).
- Pacientes con lupus que desarrollan la nefropatía activa durante el embarazo o el puerperio (6,8%) (5). Estas pacientes pueden presentar proteinuria, hematuria, leucocituria o cilindros por lo que es difícil discriminar entre una toxemia gravídica y una nefropatía lúpica. El diagnóstico definitivo lo daría una biopsia renal que está contraindicada por lo que suelen darse corticoides de forma empírica en estas pacientes. Una mejoría clínica confirmaría el diagnóstico de nefropatía lúpica (4,5).

## **Anticuerpos antifosfolípido**

Los anticuerpos antifosfolípido son inmunoglobulinas de tipo IgG, IgM o IgA con actividad frente a fosfolípidos con carga negativa (2), que se ha demostrado que son los fosfolípidos más proteínas de la coagulación sanguínea (5). Aunque in vitro prolongan los tiempos de coagulación, in vivo provocan trombosis.

El diagnóstico de Sdre antifosfolípido requiere la presencia de anticuerpos antifosfolípido en el suero de la paciente y la historia clínica de un suceso relacionado (trombosis, abortos de repetición) (2)

Entre el 7 y el 65% de las pacientes con LES presentan anticuerpos lúpicos positivos y entre el 17 y el 86% anticardiolipina (5).

Entre el 20 y el 35% de las pacientes con lupus presentan algún anticuerpo antifosfolípido y clínica relacionada, diagnosticándose de síndrome antifosfolípido secundario (5).

La diferencia básica del primario es el peor pronóstico del secundario sobretodo de cara a la gestación (1), relacionándose con complicaciones como: trombosis, pérdidas fetales de repetición, trombocitopenia, lívedo reticulare, valvulopatía cardíaca, anemia hemolítica, corea, CIR, distrés fetal, eclampsia, prematuridad, DDPNI, infertilidad (1,5).

## SEGUIMIENTO DURANTE LA GESTACIÓN

Dada la complejidad de estas pacientes, el seguimiento debe realizarlo un equipo multidisciplinario formado por reumatólogo, ginecólogo-obstetra y hematólogo si existen trastornos a este nivel (4,5).

El **estudio basal** (4,5) de la paciente debe incluir: ANA, anti-ds DNA, ac anti-Ro, anti-La, ac antifosfolípido, C3, C4, CH50, electrolitos, función hepática, recuento sanguíneo, creatinina, proteínas, albúmina en orina de 24h, sedimento de orina, ac antiplaquetas si trombopenia.

### **Seguimiento obstétrico:** (4)

- Hasta la semana 26: 1 visita mensual
- Entre la semana 26 y 32: 1 visita cada 2 semanas
- A partir de la semana 32 y hasta parto: visita semanal

### **Pruebas recomendadas** (5):

- 1. Trimestre:** ecografía de confirmación de vitalidad fetal y datación de edad gestacional.
- 2. Trimestre:**
  - ecografía de monitorización de crecimiento fetal cada 2-3semanas.
  - Ecografía morfológica entre las 18-20 semanas
  - Ecocardiografía (16-18) si se confirma anticuerpos antiRo y/o antiLa y seguimiento posterior (1)
- 3. Trimestre**
  - altura uterina semanal
  - eco Doppler desde la semana 24 cada 2-3 semanas y semanalmente a partir de las 28 (1)
  - ILA, perfil biofísico, TRF semanal a partir de la semana 28
  - Biometrías cada 2-3 semanas

## OBJETIVOS DURANTE LA GESTACIÓN

Como conclusiones de todo lo anterior podemos decir que los objetivos del profesional que realiza el seguimiento de una paciente de LES que desea gestación son:

- aconsejar la gestación en periodos de inactividad (1,3).
- Mantener la enfermedad inactiva durante la gestación
- Monitorizar el crecimiento fetal
- Control adecuado de la presión arterial en pacientes lúpicas con nefritis (4)
- Detectar el distrés fetal de forma precoz
- Interrumpir la gestación ante distrés manifiesto en función de la viabilidad fetal.
- Programar el parto en un centro con cuidados intensivos neonatales (5)

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento debe iniciarse cuando se presentan síntomas de la enfermedad (1,4). En ninguna serie se ha demostrado la eficacia del tratamiento profiláctico para disminuir la frecuencia de brotes y complicaciones (4).

En situaciones graves como la insuficiencia renal aguda, la vasculitis, etc, precisamos tratamientos muy agresivos como son los bolos de esteroides, los citotóxicos, la plasmaféresis o megadosis de gammaglobulinas (5).

En el resto de situaciones los fármacos más utilizados son:

### **AAS**

Indicada de forma profiláctica en pacientes con síndrome antifosfolípido primario o secundario (3,4), sola o asociada a heparina de bajo peso molecular para evitar la pérdida fetal (1,3,4,5). No se asocia a malformaciones fetales y se utiliza a dosis bajas para prevenir complicaciones como el sangrado durante el parto o la constricción a nivel del ductus arterioso fetal (5). Sin embargo la evidencia de mejorar los resultados perinatales con su utilización es débil ya que no existen estudios a doble ciego que lo demuestren en pacientes con diferentes grados de riesgo. (2)

### **Inmunosupresores**

No se recomienda su uso durante los 3 primeros meses de gestación (5). Solo se utiliza la azatioprina o en menos ocasiones la ciclosporina si la situación lo requiere. Ambas cruzan la barrera placentaria. (5) La azatioprina puede asociarse a polidactilia e inmunosupresión transitoria del recién nacido pero de forma muy infrecuente por eso es la más aceptada (5).

### **Antipalúdicos**

La hidroxicloroquina es la más empleada (3), estando contraindicada la cloroquina que se acumula en úvea y a altas dosis produce sordera (5)

### **Corticoides**

No se recomienda el uso profiláctico de corticoides (3), sin embargo, es utilizado en altas dosis para controlar exacerbaciones moderadas a severas. No se han observado efectos adversos en niños de madres que recibieron prednisolona durante el embarazo (5).

Los mayores riesgos de los corticoides son: la rotura prematura de membranas, el retardo de crecimiento intrauterino, la HTA, la diabetes gestacional, la osteoporosis, la necrosis vascular (1,5).

En pacientes corticodependientes hay que administrar suplementos de hidrocortisona intramuscular en el momento del parto o cesárea para prevenir una posible insuficiencia suprarrenal (5).

### **AINES**

No hay evidencias que sugieran que los antiinflamatorios no esteroideos sean teratogénicos pero se recomienda suspender su tratamiento en los últimos estadios del embarazo porque pueden causar cierre prematuro del ductus arterioso (5).

## **MANEJO INTRAPARTO**

No existe consenso sobre el momento para finalizar la gestación. Las normas básicas se centrarían en (1,5):

- llegar a un parto a término (>37semanas) si no existen complicaciones
- llegar a la viabilidad fetal (>34semanas) si existe alguna complicación asumible
- finalizar la gestación en cualquier momento previa maduración si las complicaciones son severas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Meyer O. Making pregnancy safer for patients with lupus. *Joint Bone Spine* 71 (2004) 178-182
2. Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipis syndrome in pregnancy-a systematic review of randomized therapeutic trials. *Thrombosis research* (2004)
3. Cervera R, Font J, Carmona F, Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmunity Reviews* 1 (2002) 354-359
4. Vargas Lopez S. *Lupus eritematoso sistémico y embarazo* (2004)
5. Puertas Prieto A. *Gestación en pacientes con lupus eritematoso sistémico y/o síndrome antifosfolípido* (2001)