

Consideraciones obstétricas del Lupus Eritematoso sistémico

R. de la Cuesta, E. Iglesias.

Servicio de ginecología. Hospital universitario "Clínica Puerta de Hierro". Madrid.

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es la enfermedad autoinmune que más frecuentemente compromete la gestación. Si el embarazo induce o no exacerbación del lupus, continúa siendo controvertido, el riesgo de exacerbación es significativamente mayor si el LES está activo en el momento de la concepción. La planificación del embarazo y la consulta preconcepcional pueden contribuir a disminuir la morbilidad materna y a mejorar la tasa de recién nacidos sanos.

Se trata de embarazos de alto riesgo con mayor frecuencia de preeclampsia, aborto precoz, muerte fetal intraútero, retraso del crecimiento fetal intrauterino y prematuridad. En este artículo se ha revisado la influencia de la gestación sobre el lupus, la morbilidad materna, fetal y neonatal asociadas al LES, el efecto sobre el feto de los fármacos empleados en el lupus y el protocolo para el seguimiento de estas gestaciones.

La planificación del embarazo, aplicando criterios de selección en las mujeres con lupus y el control estricto, permite obtener una tasa de niños vivos similar a la de la población general con un riesgo de exacerbación lúpica bajo.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico. Gestación.

SUMMARY

Systemic lupus erythematosus (SLE) is the autoimmune disease that most frequently compromises pregnancy. If pregnancy induces lupus flare is still not clear. The flare rate is significant higher when lupus is active during the conception period. Planned pregnancy and preconceptional advise may improve mother morbidity and fetal outcome. Those are high risk pregnancies with different complications: preeclampsia, frequent fetal loss, intrauterine fetal growth retardation and prematurity.

This article reviews the influence of pregnancy in SLE, the maternal, fetal and neonatal morbidity associated with SLE, the fetal effects of drugs and the medical and obstetrical management of this patients.

Planning of conception and multidisciplinary monitoring allows to obtain a birth live rate similar to the general population with a low risk of lupus flare.

Key words: Systemic lupus erythematosus. Pregnancy.

Correspondencia: Dra R. De la Cuesta
María Benítez, 133
28224 (Pozuelo de Alarcón). MADRID

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad de etiología desconocida, multisistémica, en la que los tejidos y células son destruidos por autoanticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo celular (1). Casi un 90% de los casos afecta a mujeres, fundamentalmente en edad reproductora (15-44 años); y su fertilidad, excluyendo períodos de amenorrea e infertilidad asociados a las crisis severas, es similar a la de la población general. El lupus eritematoso sistémico, es la enfermedad autoinmune que con mayor frecuencia compromete la gestación; Gimovsky y Montoro (2) estiman que la prevalencia del lupus en el embarazo es de 1/1660-2952 partos, de los cuales el 89% ya estaba diagnosticado antes del embarazo.

Hasta hace unos años el efecto agravante de la gestación sobre el lupus, era un dogma tal que se prohibía a las mujeres con lupus quedar gestantes, y en caso de embarazo con frecuencia se aconsejaba la interrupción de éste. Estos conceptos han cambiado particularmente debido a la mejoría del pronóstico global de la enfermedad, cuya supervivencia es actualmente del 90-95% a los 10 años, a un mejor conocimiento de los factores agravantes, y a un manejo más eficaz de la terapéutica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DE LES

La formación de anticuerpos frente al DNA autólogo y otros componentes celulares, origina depósitos de complejos antígeno-anticuerpo con la consecuente respuesta inflamatoria en los tejidos diana. En la tabla 1 queda reflejado cómo la producción de autoanticuerpos puede afectar a múltiples sistemas orgánicos.

Tabla 1
SISTEMAS ORGÁNICOS AFECTADOS POR EL LES

Sistema	Manifestación clínica
Cardiovascular	Pericarditis, endocarditis.
Cutáneo y tegumentario	Rash, úlceras cutáneas, artritis.
Hemático	Anemia, trombocitopenia, leucopenia.
Nervioso	Depresión, irritabilidad, convulsiones, cefaleas, psicosis.
Ocular	Fotosensibilidad.
Renal	Síndrome nefrótico, nefritis glomerular aguda.
Respiratorio	Neumonitis, pleuritis

“The American Rheumatism Association” establece criterios diagnósticos específicos y recomienda el diagnóstico de LES si se cumplen cuatro o más de los signos o síntomas que se enumeran la tabla 2 (3).

Tabla 2
CRITERIOS DE LA AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION PARA EL DIAGNÓSTICO DE LES

- 1 Exantema malar
- 2 Lupus discoide
- 3 Fotosensibilidad
- 4 Artritis
- 5 Anticuerpos anti- DNA, anti-Sm, células LE o resultados falsos positivos para serología de sífilis
- 6 Proteinuria de 6.5 gr/día o cilindros celulares
- 7 Pleuritis y pericarditis
- 8 Úlceras bucales
- 9 Psicosis o convulsiones
- 10 Anemia hemolítica, leucopenia o trombocitopenia
- 11 Concentraciones anormales de anticuerpos antinucleares

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se incluyen la artralgia o artritis (90% de los casos), dermatosis (70-80%), nefropatía (46%), hemopatías (50%) y afectación cardiovascular (30-50%).

Los anticuerpos anti-DNA son diagnósticos de LES y varían según la actividad de la enfermedad. Otros anticuerpos característicos del LES son: antifosfolípidos (AAF) presentes en el 30% de LES, anti Ro/Ssa, La/SSb, RNP, Sm y anti proteína Pribosomal.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL EMBARAZO QUE PUEDEN INFLUIR EN EL CURSO DEL LES

Durante el embarazo tiene lugar un aumento del volumen plasmático que puede llegar a ser del 40%, las pacientes que presenten compromiso renal, vascular o cardíaco pueden no tolerar este aumento del volumen intravascular.

En la gestación normal la vida media plaquetaria está disminuida, pero hay un incremento en la síntesis de plaquetas, de forma que no hay cambios en el recuento plaquetario periférico. A veces, se produce una trombocitopenia en el embarazo no complicado, que puede ser difícil de diferenciar de una trombocitopenia del lupus.

Durante el embarazo se producen cambios en los factores de la coagulación que llevan a un estado de hipercoagulabilidad y tendencia a la trombosis:

- Aumento niveles plasmáticos de fibrinógeno, factores II, V, VIII y X

- Disminución de la fibrinólisis
- Disminución proteína S y antitrombina III

Los cambios inmunológicos del embarazo producen unas alteraciones en la inmunidad que pueden afectar a la regulación de las enfermedades del colágeno (4). Entre estos cambios destacan:

- Depresión de la inmunidad celular, de ciertas respuestas mediadas por AC y de la respuesta inflamatoria.
- Aumento linfocitos T y de complejos inmunes circulantes
- Aumento síntesis del complemento con aumento niveles C3, C4 y CH50
- No hay cambios en los niveles séricos de autoanticuerpos

Los estrógenos estimulan la respuesta de las células T y la síntesis de inmunoglobulinas. Parece que el hiperestronismo del embarazo puede ser una causa de empeoramiento de la enfermedad (5).

CAMBIOS PLACENTARIOS EN LAS PACIENTES CON LES

En el lupus se produce una vasculitis por depósito de inmunocomplejos (IC) y complemento (C). La placenta de pacientes con LES presenta alteraciones relacionadas con el depósito IC y de C (6), por anticuerpos antitrofoblasto (7) y trombosis decidual mediada por AAF (8). Se ha descrito que la placenta es más pequeña y de menor peso, presenta vasculitis, trombosis y hemorragias a nivel decidual y cambios isquémico-hipóxicos con infarto. Estos cambios tienen lugar en la placenta de paciente de LES independientemente de la presencia de AAF (9).

¿CUÁL ES EL MEJOR MOMENTO PARA QUE LA PACIENTE CON LUPUS QUEDE GESTANTE?

Como regla general se admite que cuanto más tiempo lleve la paciente en remisión, mayores son las posibilidades de que no se produzca una exacerbación de la enfermedad durante la gestación (5). El embarazo se puede autorizar cuando la enfermedad está controlada desde hace más de 6-12 meses y bajo un control médico y obstétrico riguroso, siendo gestaciones de alto riesgo. En la tabla 3 se enumeran las condiciones médicas para autorizar la gestación (10).

Aunque la enfermedad esté en remisión el embarazo siempre debe considerarse como un riesgo añadido. El embarazo es verdaderamente inaceptable desde el punto de vista médico cuando el riesgo de mortalidad materna o fetal es alto o hay pocas posibilidades de obtener un hijo sano. En la tabla 4 que-

dan reflejadas las circunstancias en las que el embarazo está contraindicado (11).

Tabla 3
CONDICIONES PARA AUTORIZAR GESTACIÓN

- Enfermedad inactiva > 6 meses
- Corticoterapia < 10 mg prednisona /día
- Ausencia afectación neurológica
- Ausencia nefritis lúpica progresiva: enfermedad renal estable al menos 6 meses:
 - Creatinina < 140 μ mol/l
 - Aclaramiento creatinina > 60 ml/min
 - Proteinuria < 3 gr/día
 - TA controlada

M. Bandt y cols. Ann Med Interne 2000 (10)

Tabla 4
CONTRAINDICACIONES DE EMBARAZO EN LES:

- Exacerbación del lupus reciente o actual
- HTA severa
- Insuficiencia renal progresiva, aclaramiento creatinina < 40 ml/min
- Cardiopatía o HT pulmonar moderada-severa
- Afectación severa SNC
- Trombocitopenia severa
- Antecedente trombótico en gestación previa o ACO, generalmente asociado a AAF
- Tratamiento con fármacos teratógenos o abortivos (Metotrexate y Ciclofosfamida)
- Corticoterapia > 1/2 mg/kg/día

B. Wechsler y col Ann. Med. Interne 1999 (11)

MORBILIDAD MATERNA: EFECTO DE LA GESTACIÓN SOBRE EL CURSO DEL LUPUS

Si el embarazo induce o no exacerbación de la enfermedad, sigue siendo controvertido. Como se expresa en la tabla 5, en la literatura hay publicados estudios que concluyen que el embarazo no aumenta la frecuencia de exacerbaciones, así como trabajos que indican que sí lo aumentan.

Bandt y cols (10) en su revisión de los estudios controlados de 1984-96, concluyen que en conjunto la tendencia es a considerar que el embarazo aumenta la incidencia de exacerbaciones del lupus respecto a los controles no gestantes y a las mismas pacientes después del embarazo, y parece que esto ocurriría en el 55% de los casos (16). Las exacerbaciones se darían con más frecuencia en el segundo y tercer trimestre, así como en el postparto y puerperio.

Tabla 5
EXACERBACIONES LUPUS EN GESTANTES Y
CONTROLES

Autores	Año	Exacerbación Gestante	Exacerbación Controles	Conclusión
Lockshin et al. (12)	1984	25%	25%	Embarazo no causa exacerbación
Petri et al. (13)	1991	59%	53%	Embarazo causa exacerbación
Urowitz et al. (14)	1993	70%	80%	Embarazo no causa exacerbación
Ruiz-Irastorza et al. (15)	1996	8.2%	3.9%	Embarazo causa exacerbación

El porcentaje de exacerbaciones del lupus durante el embarazo y postparto, oscila entre el 14 y 73 % si el lupus estaba inactivo en el momento de la concepción y, del 33 al 77%, si el lupus estaba activo en la concepción. (Tabla 6).

Tabla 6
EXACERBACIONES DURANTE EL EMBARAZO
SEGÚN LA ACTIVIDAD DEL LES EN EL
MOMENTO DE LA CONCEPCIÓN

Serie	LES inactivo exacerbaciones		LES activo exacerbaciones	
	Porcentaje	n	Porcentaje	n
Estes 1965 (17)	26%	9/35	33%	9/27
Tozman 1980 (18)	9%	1/11	39%	5/13
Hayslett 1980 (19)	32%	10/31	48%	12/25
Junger 1982 (20)	73%	11/15	9%	1/11
Mintz 1986 (21)	60%	55/92	20%	2/10
Urowitz 1993 (14)	41%	9/22	77%	44/57
SNFMI 1994 (22)	45%	34/75	68%	19/28
Bandt 2000* (10)	14%	6/49	60%	6/10

En algunos estudios como en el de Bandt y cols (10), la diferencia de exacerbaciones dependiendo de la actividad del lupus en el momento de la concepción, es estadísticamente significativa. Urowitz y cols (14), en su estudio, concluyen que el embarazo protege frente a las exacerbaciones del lupus, si este es inactivo en el momento de la concepción.

Las diferencias en la frecuencia de exacerbaciones en las diferentes series puede explicarse por varios factores como: diferentes criterios de inclusión, diferencias metodológicas, pequeño número de pacientes, diferencias en los criterios diagnósticos y de

cuantificación de las exacerbaciones, así como, a la dificultad en la identificación de éstas durante el embarazo (14, 16). El embarazo puede inducir tromboopenia y proteinuria similares a la actividad del LES. Es difícil diferenciar un empeoramiento de la nefritis lúpica de una preeclampsia sobreañadida; la aparición o empeoramiento del eritema, linfadenopatías, artritis o fiebre, son signos clínicos de actividad que van a favor del lupus. La afectación del SNC por el lupus puede desencadenar convulsiones similares a las de la eclampsia. En la tabla 7 se resume el diagnóstico diferencial entre un empeoramiento de la nefritis lúpica y una preeclampsia sobreañadida. En la práctica el mejor marcador distintivo, es el complemento total y su fracción C4, que aumenta de forma fisiológica en el embarazo y disminuye si aparece actividad en el lupus.

Tabla 7
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EMPEORAMIENTO
NEFRITIS Y PREECLAMPSIA

	Preeclampsia	Nefritis lúpica
C3, C5, CH50	Puede disminuir	Disminuido
Sedimento orina	Hematuria rara	Frecuente hematuria
Proteinuria	Importante	Importante
Transaminasas	Pueden aumentar	Normales
Trombocitopenia	No diferenciador	No diferenciador
Ac anti nucleares		aumentan
Hiperuricemia HTA	No diferenciador	No diferenciador

De las exacerbaciones que se producen durante el embarazo, un 10% pueden ser severas, con afectación renal o neurológica permanente (2). Cuando la crisis es moderada y adecuadamente tratada no influye de forma significativa sobre el embarazo, pero si es severa o no tratada, se incrementa el riesgo de toxemia y síndrome HELLP sobreañadidos con un aumento de la morbimortalidad tanto materna como fetal (23).

Aunque frecuentemente se produce un deterioro clínico durante el embarazo en la paciente con LES, muchos autores consideran que el embarazo no afecta al pronóstico a largo plazo de la enfermedad, aunque se produzcan cambios a corto plazo (24).

La afectación renal y la hipertensión arterial previa al embarazo, son factores pronósticos importantes que condicionan la morbilidad fetal y la mortalidad materna(25). Las series revisadas por Lima (26) y por Le Thi Huong (27), presentan una mortalidad materna del 2,4 y 3,3% en las pacientes con lupus activo diagnosticado en la gestación o no controlado al principio de ésta. El riesgo de infección está elevado en estas pacientes por diversos factores como la hipoproteinemia secundaria al síndrome nefrótico, el

déficit inmunitario asociado al lupus, al embarazo y al tratamiento inmunosupresor.

El embarazo no tiene efectos renales significativos cuando la creatinina al principio de éste es < 110 $\mu\text{mol/l}$. La creatinemia puede disminuir al principio de la gestación y aumentar un 20% al final, pero los niveles previos al embarazo se recuperan a los 2-4 meses del parto. En las series revisadas por Weschler de 1974-94 (11) sólo se produce un agravamiento definitivo de la creatinina sérica en el 5-10% de los casos, en el 57% de las enfermas la función renal no se modifica durante el embarazo (28).

Los embarazos de mujeres con nefropatía lúpica en remisión, en general evolucionan bien, pero si el aclaramiento de creatinina es < 50 ml/min el embarazo expone a la mujer a una descompensación renal (11).

La preeclampsia aparece con mayor frecuencia en las pacientes con lupus que en la población sana, siendo su prevalencia del 5% de las gestaciones en general y del 15-25% de los embarazos con LES. Aparece fundamentalmente si tienen nefropatía; de las pacientes con afectación renal previa al embarazo 2/3 desarrollan una preeclampsia frente al 14% de las que no tienen nefropatía. En general el cuadro clínico de la preeclampsia se normaliza de uno a tres meses después del parto, si pasado este tiempo persiste la HTA o la proteinuria hay que pensar que existe una patología de base. No es infrecuente que una preeclampsia conduzca al diagnóstico de LES por primera vez, éste debe sospecharse si la HTA es severa, de inicio precoz en el embarazo con afectación renal grave, anemia y trombocitopenia (29).

MORBIMORTALIDAD FETAL Y NEONATAL

Los efectos del lupus sobre la unidad feto-placentaria con depósito de IC y complemento, vasculitis y engrosamiento de la membrana basal del trofoblasto, se traducen en un aumento de la morbimortalidad fetal.

Las gestaciones con lupus presentan un aumento significativo de abortos precoces, muerte fetal intraútero, retraso del crecimiento intrauterino y de prematuridad. La probabilidad de estos trastornos es mayor si se asocian AAF (30) o enfermedad activa con HTA y nefropatía. El resultado óptimo de estos embarazos se asocia a una remisión de la enfermedad durante al menos 6 meses previos a la concepción y a una función renal adecuada (creatinina < 1.5 mg/dl , proteinuria < 3 gr/24 h y aclaramiento de creatinina > 6 ml/min). De Bandt (11) concluye en su estudio que cuando se seleccionan las pacientes y sólo se autoriza el embarazo en las condiciones expuestas, la tasa de supervivencia fetal es similar a la de la población general aunque aumenta la tasa de CIR y prematuridad.

La tasa de supervivencia fetal, excluyendo abortos precoces e IVE, varía según las series del 56-100%,

estando alrededor del 60% antes de 1980 y siendo superior al 80% en los últimos estudios (14, 31, 32). Los factores predictivos más significativos para el resultado fetal son la actividad de la enfermedad con nefropatía e HTA y la presencia de AAF (33). No se ha observado aumento de alteraciones genéticas o malformaciones congénitas asociados a LES (29).

ABORTOS PRECOCES Y MUERTE FETAL INTRAÚTERO

La incidencia de abortos espontáneos en el LES puede ser superior al 40%, frente al 10-15% de la población general. De los embarazos que llegan al tercer trimestre un 10% sufren muerte fetal intraútero (2). Tanto los abortos como la muerte intraútero se asocian a AAF y a actividad de la enfermedad.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS (AAF)

Son anticuerpos frente a fosfolípidos cargados negativamente. Incluyen los anticuerpos responsables de falsos negativos en la serología de sífilis, el anticoagulante lúpico (LAC) y los anticuerpos anticardiolipina (ACA). Pueden ser Ig M, Ig G o Ig A; los Ig G son de mayor riesgo para muerte fetal. El anticoagulante lúpico se caracteriza por un tiempo parcial de tromboplastina prolongado y aunque se llama anticoagulante, es un potente agente trombótico in vivo.

Un alto porcentaje de mujeres con LES tiene AAF, los ACA son positivos 27-34% de los casos y el LAC en el 35-44% (4). El 50% de cada grupo es positivo para ambos anticuerpos.

La presencia de estos anticuerpos en pacientes con lupus es un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis, trombocitopenia, trastornos neurológicos y pérdidas fetales con una tasa de abortos que puede llegar al 90% (34). En las gestantes con LES la tasa de aborto o muerte fetal es aproximadamente del 20%, pero si se asocian AAF se eleva al 73%.

Los AAF interfieren con los fosfolípidos de la membrana plaquetaria y del endotelio produciendo una disminución en la síntesis de prostaciclina y una elevación de la de tromboxano A₂, con el consecuente aumento de la agregación plaquetaria y vasoconstricción. Sobre la placenta se produce una vasculopatía decidual con fenómenos tromboembólicos y vasoconstricción que determinan una disminución del flujo útero-placentario y mala nutrición fetal. Todo lo expuesto sería responsable de la alta incidencia de pérdidas fetales, preeclampsia precoz y CIR que presentan estas gestantes (35).

PREMATURIDAD:

Actualmente la prematuridad es la complicación

más frecuente del embarazo con lupus. Según las series la tasa de prematuridad en estos embarazos puede llegar al 50-60% (11,28). La disminución de las pérdidas fetales, gracias a un mejor control obstétrico, ha contribuido al aumento de prematuros.

Generalmente, la prematuridad se debe a la decisión de acabar la gestación por patología materna o sufrimiento fetal. La actividad del lupus, la disminución del complemento, la HTA y preeclampsia y el tratamiento con AAS, son factores predictivos de prematuridad (31).

CIR

En la población general la incidencia de retraso del crecimiento intrauterino es del 3-7%, en las pacientes con LES hasta el 30% de los RN vivos presentan hipotrofia. Entre un 10-66% de prematuros son hipotróficos. Weschler y col (11) en su serie hallan además asociación entre CIR y aumento actividad de la enfermedad con disminución de C3, C4, lupus activo al principio del embarazo, preeclampsia y presencia de AAF.

EFFECTOS SECUNDARIOS SOBRE EL FETO DE LA CORTICOTERAPIA MATERNA

La prednisona no atraviesa la barrera placentaria, por lo que no hay riesgo de insuficiencia suprarrenal en el neonato. A altas dosis (> 40 mg/24h o 0,8 mg/kg/día) favorece la prematuridad, rotura prematura de membranas, preeclampsia y diabetes gestacional.

La betametasona y dexametasona sí pasan la barrera placentaria con el consiguiente riesgo de insuficiencia suprarrenal neonatal, este paso se aprovecha para el tratamiento fetal intraútero.

La corticoterapia favorece las complicaciones infecciosas tanto en el feto como en el recién nacido, hay mayor riesgo de infección por CMV y de sepsis neonatal bacteriana. Se ha descrito reactivación de la toxoplasmosis materna asociada a corticoterapia, por lo que se recomienda vigilancia de la tasa de anticuerpos y si ascienden está indicado el tratamiento antibiótico, así como el estudio de la posible infección fetal (36).

LUPUS NEONATAL

El lupus neonatal, es un síndrome constituido por una serie de manifestaciones clínicas neonatales debidas a la transmisión pasiva de anticuerpos maternos, en particular de anti-SSA o Ro y anti-SSB o La.

Los dos procesos más importantes son la dermatitis y el bloqueo aurículo-ventricular (BAV), también puede presentarse fotosensibilidad, hepatitis, neumonía, anemia hemolítica, leucopenia y trombopenia.

En la tabla 8 quedan resumidas la evolución y frecuencia de las principales manifestaciones del lupus neonatal. El BAV completo puede ocurrir con o sin afectación cutánea, es una complicación grave con un 22% mortalidad (37). A excepción del BAV el resto de afectaciones neonatales, así como los anticuerpos anti Ro, desaparecen espontáneamente a los seis meses.

Tabla 8
LUPUS NEONATAL

Manifestación	Evolución	Prevalencia en hijos de madres con anti Ro o La
BAV completo	Irreversible	1-2%
Dermatitis	Reversible	5%
Trombocitopenia	Reversible	1%
Hepatitis colestásica	Reversible	1%
Hemocromatosis	Irreversible	1 caso descrito

La patogenia del BAV se explica por el paso de la barrera placentaria de los anticuerpos anti SSA a las 12 semanas, que produciría una miocarditis aguda con secuela de lesiones cicatriciales, fibrosis y calcificaciones, que serían las causantes del BAV. Las formas más graves podrían explicar alguna muerte fetal intraútero. El riesgo de BAV en hijos de madres portadoras de anti Ssa es bajo, Ramsey-Goldman y col. lo estiman en 1/20 fetos (38). Este bajo riesgo justifica el consenso actual en no dar tratamiento profiláctico a estas pacientes, siempre que no presenten antecedente de un hijo afectado (11,39). Si hay un hijo afectado el riesgo de BAV congénito en un embarazo ulterior es del 16% y en estos casos está indicado el tratamiento desde el principio de la gestación, aunque no hay acuerdo sobre la mejor terapéutica: prednisona para disminuir la tasa de anticuerpos maternos, beta o dexametasona para tratar la miocarditis fetal o azatioprina. Es necesario un ecocardiograma fetal semanal entre las 18 y 24 semanas y está indicado tratamiento con dexametasona si se produce deterioro fetal con bradicardia o hidrops (37).

En el recién nacido el BAV puede ser bien tolerado, producir crisis de Stokes Adams o insuficiencia cardiaca. A pesar del implante de marcapasos el pronóstico a largo plazo es malo y un tercio de los niños no sobreviven a los 3 años (4).

SEGUIMIENTO DEL EMBARAZO EN LA MUJER CON LUPUS

El embarazo en una paciente con lupus es de alto riesgo y requiere una colaboración estrecha entre internista, reumatólogo y obstetra. La posibilidad de

gestación debe plantearse a estas mujeres de forma precoz, con el fin de poder planificarla en las mejores condiciones posibles. En estos casos la consulta preconcepcional es fundamental para reconocer contraindicaciones del embarazo, estimar los riesgos individuales, establecer la actividad de la enfermedad y el estado de anticuerpos, instaurar el tratamiento adecuado (tabla 9), informar a la paciente de los riesgos del embarazo y de los elementos de alarma, así como poner en marcha una vigilancia multidisciplinaria (11).

Tabla 9
CONTINUIDAD DURANTE EMBARAZO DE LOS FÁRMACOS MÁS COMUNES EN EL LUPUS

Fármaco	Preconcepcional	Embarazo
Prednisona	Continuar a mínima dosis efectiva	Continuar a mínima dosis efectiva
Aspirina a dosis antiinflamatoria	Continuar a mínima dosis efectiva	Suspender o usar prednisona a dosis baja
AINE	Continuar a mínima dosis efectiva	Suspender o usar prednisona a dosis baja
Azatioprina	Considerar suspenderlo	Considerar suspenderlo
Ciclofosfamida	Suspenderlo	Suspenderlo
Metotrexate	Suspenderlo	Suspenderlo
Hidroxicloroquina	Suspenderlo 6 meses antes concepción	Considerar suspenderlo
Warfarina	Cambiar a heparina	Cambiar a heparina

Las visitas prenatales deben ser mensuales hasta las 20 semanas, cada 15 días hasta las 32 semanas y semanales hasta el parto. El seguimiento incluye el control clínico mensual de las manifestaciones del LES, control hematológico con hemograma y plaquetas mensual, control renal también mensual debido al riesgo de aparición o agravamiento de una nefritis lúpica y control inmunológico al inicio del embarazo para determinar la presencia y niveles de ciertos anticuerpos (anti Ro, anti La, anti RPN y sm y AAF) y de forma seriada cada 2-3 meses de los niveles de anticuerpos anti DNA y complemento como marcadores de la actividad del lupus.

El protocolo de seguimiento de la tabla 10 es un resumen del control propuesto por diferentes grupos (2, 40, 41).

En general se recomienda que el embarazo llegue a término salvo que aparezcan complicaciones. La actividad del lupus en sí misma no es indicación de acabar la gestación, excepto el uso necesario de ciclofosfamida antes de la semana 36 en cuyo caso sí está indicado finalizar la gestación. El embarazo puede continuar a pesar de fallo renal grave, nefrosis avanzada, trombocitopenia y afectación SNC. Las

Tabla 10
PROTOCOLO SEGUIMIENTO

1ª Visita:

- Serología que incluye: Ac anti Ro, anti La, AAF
- Niveles Ac anti DNA, de C (C3 C4 CH50), Ac anti toxoplasma. Se repite determinación cada 2-3 meses.

1ª visita y repetir cada mes:

- Hemograma con plaquetas y VSG, Ac úrico, urea, nitrógeno, creatinina sérica, transaminasas.
- Orina 24 horas para establecer aclaramiento creatinina y proteinuria 24 h.

Control bienestar fetal a partir de viabilidad:

- Eco seriada para control crecimiento fetal, grado de la placenta, cantidad de liquido amniótico y control del ritmo cardiaco.
- Fluxometría doppler umbilical
- Cardiotocografía fetal no estresante
- Ecocardiografía fetal entre 17-18 semanas, a las 24 y a las 30 semanas, si la madre es portadora anti Ro o anti La para diagnóstico BAV.

complicaciones maternas que obligan a finalizar el embarazo de forma urgente son más frecuentemente de tipo obstétrico que relacionadas con el lupus. En la tabla 11 se resumen las indicaciones de acabar la gestación tanto por complicaciones maternas como por compromiso fetal.

Tabla 11
COMPLICACIONES MATERNAS QUE INDICAN ACABAR LA GESTACIÓN:

- Preeclampsia progresiva, síndrome HELLP
- Fallo cardiaco no controlable, trombocitopenia severa

Indicaciones fetales:

- Cese crecimiento fetal o disminución líquido amniótico
- Malos resultados de tests de bienestar fetal:
 - MFNE no reactiva o patológica
 - Perfil biofísico patológico
 - Fluxometría umbilical patológica
- Fallo cardiaco feto con BAV.

La decisión sobre la vía del parto se adopta según criterios obstétricos. El lupus en sí no es indicación de cesárea pero el índice de cesáreas en estas pacientes es alto, la mayoría se deben a sufrimiento fetal o preeclampsia.

Durante el parto es necesario un estricto control tanto materno como fetal, los mayores riesgos maternos son la preeclampsia-eclampsia y el fallo multi-sistémico y para el feto el sufrimiento fetal. Los cuidados intraparto incluyen: monitorización fetal cardiotocográfica continua, control de los reflejos

tendinosos, clonus, tensión arterial y edemas cada hora y una asepsia cuidadosa (42).

Para prevenir el riesgo de exacerbación durante el trabajo de parto, se recomienda dosis de estrés de corticoides (hidrocortisona 100 mg/8 horas IV) desde inicio del parto hasta 24 horas después y mantener la dosis de prednisona que se administraba durante el embarazo hasta 2 meses después del parto (43). Hay que suspender la anticoagulación, incluida aspirina, cuando se inicia el trabajo de parto y se puede reiniciar a las 24-48 horas del parto.

FÁRMACOS EMPLEADOS EN EL LUPUS Y GESTACIÓN

Corticosteroides

La prednisona y la metilprednisolona no atraviesan la barrera placentaria y son seguros durante el embarazo incluso a dosis altas, son de elección si se requiere corticoterapia durante la gestación. Los corticosteroides fluorados (betametasona y dexametasona) sí pasan la barrera placentaria, esto se aprovecha en determinadas circunstancias para tratar al feto intraútero (44).

Estudios animales sugieren que los corticoides aumentan la incidencia de hendidura palatina, envejecimiento prematuro de la placenta y CIR, aunque en humanos no se ha demostrado.

La prednisona a altas dosis (>40 mg/día) parece favorecer la prematuridad, rotura prematura de membranas, preeclampsia y diabetes gestacional.

Antipalúdicos de síntesis

Los antipalúdicos que contienen el radical 4-aminoquinolina son eficaces en el tratamiento de la afectación cutánea y artritis de las pacientes con LES. No existe evidencia de que estos fármacos sean eficaces en el tratamiento de la afectación de otros órganos.

La hidroxicloroquina posee otras muchas acciones que incluyen un efecto antiagregante plaquetario, por lo que podría tener un efecto positivo en pacientes con síndrome antifosfolípidos asociado (45). La supresión del tratamiento con hidroxicloroquina en pacientes controladas asintomáticas induce recurrencia de los síntomas.

El uso de antipalúdicos de síntesis es controvertido, ya que mientras los antipalúdicos con radical 4 aminoquinolina son el tratamiento de elección para la profilaxis de la malaria en el embarazo, muchos estudios reumatológicos desaconsejan su uso durante el embarazo debido a que la dosis recomendada para las enfermedades reumáticas (> 400mg/día hidroxicloroquina o 500 mg de fosfato de cloroquina /día) es mucho mayor que la recomendada para la profilaxis de la malaria (400 mg fosfato cloroquina/semana o 300 mg cloroquina /semana).

Tanto la hidroxicloroquina como la cloroquina atra-

viesan la barrera placentaria y se acumulan en tejidos fetales, se habían descrito alteraciones en pabellón auricular y en retina en hijos de mujeres en tratamiento con hidroxicloroquina, pero series más recientes no han confirmado estas malformaciones. Parece que la hidroxicloroquina sería más inocua que la cloroquina ya que estudios animales indican que su concentración tisular, principalmente en retina, es mucho menor (46).

Se puede concluir que aunque teóricamente sería preferible evitar los antipalúdicos durante el embarazo, parece más seguro en pacientes que requieren este tratamiento para controlar su enfermedad continuar su administración que la posibilidad de evitar una exacerbación del lupus es mayor que la de inducir malformaciones. Se autoriza la utilización de hidroxicloroquina a dosis no superiores a 6,5 mg/kg/día (28).

Inmunosupresores

Metotrexate:

Antagonista del ácido fólico, teratogénico contraindicado en el embarazo. Induce malformaciones en más del 50% de los casos. En la literatura se ha referido que puede producir alteraciones a nivel de espermatozoide y óvulo, siendo recomendable suspender su administración desde unos 6 meses antes de la concepción.

Ciclofosfamida:

Teratogénico que induce malformaciones en el 16-22% de los fetos expuestos, fundamentalmente en el 1º trimestre. Al final del embarazo parece que no hay afectación fetal. No se han visto alteraciones cromosómicas en fetos cuyas madres habían recibido ciclofosfamida previamente al embarazo (28).

Sí induce fallo ovárico precoz siendo el efecto dependiente de la dosis y del tiempo de exposición, en pacientes menores de 25 años y con dosis acumulada inferior a 7 gramos, el riesgo de esterilidad definitiva es muy bajo.

Azatioprina:

Aunque la azatioprina y sus metabolitos pasan la barrera placentaria, numerosas series muestran que los fetos expuestos no presentan malformaciones ni inmunodepresión y su empleo se considera seguro durante embarazo. Una explicación para este fenómeno sería que el feto carece de la enzima necesaria para transformar el azatioprine en su metabolito activo, el ácido Tiinosínico y éste no atraviesa la barrera placentaria (28).

Ciclosporina A:

Ampliamente utilizada en la prevención del rechazo a trasplantes. Aunque pasa la barrera placentaria no

se ha visto que aumente el riesgo de malformaciones tanto en ensayos animales como en humanos.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son considerados como no teratogénicos, pero la experiencia en embarazo es limitada. Al final del embarazo los AINE y AAS a dosis antiinflamatorias inducen cierre precoz del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar fetal, por lo que están contraindicados a partir 34 semanas. La aspirina a dosis terapéutica, no a 80-150 mg/día, se ha asociado a oligoamnios. En general, en el embarazo es preferible tratar los pequeños brotes de artritis o serositis con prednisona a baja dosis debido a su conocida seguridad, que con AINE o aspirina (5).

TRATAMIENTO DEL LUPUS EN EL EMBARAZO

Los criterios para el tratamiento del LES en la paciente gestante no difieren de los de la no gestante. Las exacerbaciones clínicas cutáneas, articulares, renales, neurológicas... si se atribuyen al LES más que al embarazo siempre requieren el mismo incremento de dosis de corticoides que si se tratase de una no gestante, y este incremento debe mantenerse durante el resto del embarazo (5, 11). Cualquier disminución del nivel de complemento puede ser indicativo de aumento de actividad del lupus y debe ser también tratado.

El uso profiláctico de corticosteroides durante el embarazo está en discusión, algunos autores recomiendan la administración sistemática de prednisona a la dosis mínima de 10 mg / 24 horas durante todo el embarazo en todas las gestantes con lupus (21, 31). Otros autores (32, 47^{kk}) sostienen que no hay evidencia de que un aumento de dosis de corticosteroides sólo por estar embarazada prevenga las exacerbaciones y mejore el pronóstico materno o fetal.

Los inmunosupresores se reservan para el tratamiento de la nefritis lúpica o del lupus resistente a esteroides.

El tratamiento debe continuar durante el período de parto igual que si se sometiese a una cirugía. Para evitar exacerbaciones en este período está indicado dar dosis de esteroides de estrés desde el inicio del parto y se mantiene hasta 24 h después.

Si está en tratamiento anticoagulante debe suspenderse al comenzar el parto para disminuir el riesgo de hemorragia, se reinicia 24-48 h.

En el postparto no se recomienda aumentar la dosis de corticosteroides para prevenir una crisis (5), pero el tratamiento debe continuarse durante al menos dos meses ya que el puerperio es un período estresante para la madre y puede desencadenarse una exacerbación de la enfermedad.

Para el tratamiento de la paciente con AAF se han

utilizado diferentes terapias como: AAS a baja dosis, heparina y pednisona. Si existe antecedente de pérdida fetal es obligado el tratamiento y si el antecedente es de trombosis, la anticoagulación terapéutica es necesaria desde el principio de la gestación y durante el puerperio.

La lactancia no está contraindicada en el lupus. El paso de prednisona a la leche es muy bajo y no tiene efectos adversos. Los antipalúdicos de síntesis no contraindican lactancia, ya sólo pasa a la leche un 2 %. Sí está contraindicada lactancia en caso de tratamiento inmunosupresor o con AINE.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Mills JA:** Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 330: 1871-8; 1994.
2. **Gimovsky ML, Montoro M:** Systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 34: 35-50; 1991.
3. **Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Tallal N, Winchester RJ:** The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 25(11): 1271-77; 1982.
4. **Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hanks GPV, Clark SL:** Enfermedades del tejido conectivo. En: Williams obstetricia 20^o edición, *Editorial médica Panamericana*, Buenos Aires, 1151-64; 1998.
5. **Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S:** Lupus pregnancy. En : Systemic lupus erythematosus 3^a edición. Ed.: Lahita R.G. *Academia Press*. San Diego, 507-36; 1999.
6. **Labarre CA, Catoggio LJ, Mullen EG, Althabe OH:** Placental lesions in maternal autoimmune diseases. *Am J Reprod Immunol Microbiol*, 12: 78-86; 1986.
7. **Silver MM, Laxer RM, Laskin CA, Smallhorn JF, Gare DJ:** Association of fetal heart block and massive placental infarction due to maternal antibodies. *Pediatr Pathol*, 12: 131-9; 1992.
8. **Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RHWM:** Histopathological findings in placentae from patients with intrauterine fetal death and antiphospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 41: 179-86; 1991.
9. **Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, Peterson M, Druzin ML, Lockshin MD:** Placental pathology in systemic lupus erythematosus: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol*, 179(1): 226-34; 1998.
10. **De Bandt M, Palazzo E, Belmatoug N, M'Bappe P, Hayem G, Kahn MF, Meyer O:** Devenir des grossesses lupiques: une expérience monocentrique. *Ann Med Interne*, 151(2): 87-92; 2000.
11. **Wechsler B, Le Thi Huong Du, Piette JC:** Grossesse et lupus érythémateux systémique. *Ann Med Interne*, 150(5): 408-18; 1999.
12. **Lockshin M, Reinitz E, Druzin M, Murrman M, Estes D:** Lupus pregnancy: case control prospective study demonstrating the absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am J Med*, 77: 893-8; 1984.

13. **Petri M, Howard D, Repke J:** Frequency of lupus flare in pregnancy. The Johns Hopkins lupus pregnancy center experience. *Arthritis Rheum*, 34: 1538-45; 1991.
14. **Urowitz M, Gladman D, Farewell V, Stewart J, McDonald J:** Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum*, 36: 1392-7; 1993.
15. **Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alvés J, Khamasta MA, Simpson J, Hughes GMN, Buchanam NMN:** Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium. *Br J Rheumatol*, 35: 133-8; 1996.
16. **Khamasta M, Ruiz-Irastorza G, Hughes G:** Systemic Lupus Erythematosus flares during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*, 23: 15-30; 1997.
17. **Estes D, Larsun DL:** Systemic Lupus Erythematosus and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 8: 307-12; 1965.
18. **Tozman EC, Urowitz MB, Gladman DD:** Systemic Lupus Erythematosus and pregnancy. *J. Rheumatol*, 7: 624-32; 1980.
19. **Hayslett JP, Lynn RI:** Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy. *Kidney int*, 18: 207-20; 1980.
20. **Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Kuttent F, Tron F, Legravre P, Bach JF:** Lupus nephropathy and pregnancy. Report of 104 cases in 36 patients. *Arch Intern Med*, 142 (4): 771-6; 1982.
21. **Mintz G, Niz J, Gutiérrez G, García-Alonso A, Karchmer S:** Prospective study of pregnancy in Systemic Lupus Erythematosus: results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol*, 13: 732-9; 1986.
22. **Le Thi Huong Du, Wechsler B, Piette JC, Blétry O et le groupe d'Étude sur la grossesse lupique:** Registre français des grossesses lupiques. *Le bilan. Rev Med interne*, 15: 305-17; 1994.
23. **Le Thi Huong Du, Wechsler B, Piette JC:** Influence de la grossesse, de la ménopause et du traitement hormonal substitutif sur l'évolution du lupus érythémateux disséminé. *Presse med*, 29(1): 55-9; 2000.
24. **Harvey CJ and Verklan T:** Systemic lupus erythematosus: obstetric and neonatal complications. *NAA-COG'S Clin Issu Perinat Womens Health Nurs*, 1: 177-85; 1990.
25. **Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB:** Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 25: 1526-30; 1998.
26. **Lima F, Khamashta MA, Buchanan NMM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GRV:** A study of sixty pregnancies in the patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*, 14: 131-6; 1996.
27. **Le Thi Huong Du, Wechsler B, Piette JC, Blétry O, Godeau P:** Pregnancy and its outcome in systemic lupus erythematosus. *Q J Med*, 87: 721-9; 1994.
28. **Parke AL:** Pregnancy and the connective tissue diseases. En: Principles and practice of medical therapy in pregnancy. Third edition, Ed.: Gleicher N, *Appleton and Lange*, Stamford (Connecticut), 529-38; 1998.
29. **Balasz Cortina J:** Lupus eritematoso sistémico y embarazo. En: Casos clínico Obstetricia y Ginecología. Ed.: Balasz Cortina *J. Salvat*, Barcelona, 318-25; 1990.
30. **Ogasawara M, Aoki K, Hayashi Y:** A prospective study on pregnancy risk of antiphospholipid antibodies in association with systemic lupus erythematosus. *J Reprod Immunol*, 28: 159; 1995.
31. **Petri M, Howard D, Repke J, Goldman DW:** The Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987-1991 update. *Am J Reprod Immunol*, 28: 188-91; 1992.
32. **Wong KL, Chan FY, Lee CP:** Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A prospective study. *Arch Intern med*, 151: 269-73; 1991.
33. **Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB:** Clinical predictors of fetal outcome in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*, 25(8): 1526-30; 1998.
34. **Love PE, Santoro SA:** Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non SLE disorders. *Ann Intern Med*, 112: 682; 1990.
35. **Nayar R, Lage JM:** Placental changes in first trimester missed abortion in maternal lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Hum Pathol*, 27(2): 201-6; 1996.
36. **Wechsler B, Le Thi Huong D, Vignes B, Piette JC, Chomette G, Godeau P:** Toxoplasmose et lupus. A propos de 4 observations. *Ann Med Interne*, 137: 324-30; 1986.
37. **Buyon J:** Autoantibodies native with Ro (SSA) and La (SSB) and pregnancy. *J Rheumatol suppl* 50, 24: 12-16; 1997.
38. **Ramsey-Goldman R, Hom D, Deng J, Casterline Ziegler G, Kahl LE, Steen VD:** Anti-SSA antibodies and fetal outcome in maternal systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 29: 1269-73; 1986.
39. **Reichlin M:** Systemic Lupus Erythematosus and pregnancy. *J Reprod Med*, 43(4): 355-60; 1998.
40. **Cabero Roura LL, Cerqueira MJ:** Lupus eritematoso sistémico. En: Protocolos de Medicina Materno-Fetal(Perinatología). Eds: Cabero Roura L, Cerqueira MJ. *Ergon*, Madrid, 135-38; 1996.
41. **Buchanan NM, Khamashta MA, Morton K, Kerslake S, Baguley EA, Hughes GR:** A study of 100 high risk lupus pregnancies. *Am J Reprod Immunol*, 28: 192-4; 1992.
42. **Classen SR, Paulson PR, Zacharias SR:** Systemic Lupus Erythematosus: Perinatal and neonatal implications. *JOGNN Principles and Practice*, 1998; 27(5): 493-500; 1992.
43. **Scott JR:** Trastornos inmunitarios del embarazo. En: Tratado de obstetricia y ginecología 6ª edición. Ed: Danforth D.N. *Interamericana- Macgraw-Hill*. Madrid, 483-509; 1994.
44. **Rayburn WF:** Glucocorticoid therapy for Rheumatic diseases maternal, fetal and breast feeding considerations. *Am J Reprod Immunol*, 28: 138-40; 1992.
45. **Parke AL:** Antimalarial drug in pregnancy. *Scand J Rheumatol*, 27: 125-7; 1998.
46. **Parke A and West B:** Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 23: 1715-18; 1996.
47. **Carmona F, Font J, Cervera R, Muñoz F, Cararach V, Balasz J:** Obstetrical outcome of pregnancy in patients with Systemic Lupus Erythematosus. A study of 60 cases. *European J Obstet and Gynecol and Reproductive Biology*, 83: 137-42; 1999.