

Lupus eritematoso sistémico y embarazo: una visión desde la medicina materno fetal

Dr. Raúl García Posada

Ginecólogo y Obstetra, especialista en Medicina Materno fetal.
Docente de Medicina Materno Fetal Universidad Pontificia Bolivariana

Dra. Ana Teresa Ospina

Residente de segundo año Ginecología y Obstetricia Universidad de Antioquia

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune de carácter sistémico con una predominancia considerable en el sexo femenino donde la relación mujer: hombre se ha establecido en 9:1.

Alrededor del 75% de los pacientes con LES tiene un inicio de la enfermedad entre las edades de 16 y 55 años con una edad promedio al momento del diagnóstico de 37 a 50 años en mujeres blancas y 15 a 44 en las de raza negra. Con un aumento en la supervivencia y la calidad de vida en los últimos años; llevando esta suma de factores a que cada vez se encuentren mujeres con LES en edad reproductiva en capacidad de lograr un embarazo.

La coexistencia de LES y embarazo se ha asociado con un aumento en la morbilidad en relación con los efectos de la gestación sobre el sistema inmune y a los efectos del LES y las comorbilidades asociadas sobre el desarrollo feto-placentario. Sin embargo, las diferentes intervenciones terapéuticas han llevado a mejorar las tasas de embarazos exitosos en los últimos años.

El enfoque de las pacientes con LES debe comenzar desde la etapa preconcepcional y debe involucrar la actuación de un equipo multidisciplinario en cabeza del obstetra y el reumatólogo.

Evaluación preconcepcional

La valoración preconcepcional es un punto de vital importancia en la paciente con LES que desea embarazarse y el objetivo principal de esta, es la evaluación de la condición basal de la paciente, valorar factores pronósticos, modificar el tratamiento farmacológico en caso de ser necesario y establecer un plan de manejo individualizado durante la futura gestación.

Las condiciones listadas en la Tabla 1 implican alto riesgo de complicaciones materno fetales y podrían contraindicar la gestación, en éstas destacan la crisis severa, accidente cerebrovascular o nefritis activa en los últimos 6-12 meses y deben alertar a la paciente a retrasar la búsqueda de la gestación.

La presencia de actividad o crisis lúpica en los últimos 6-12 meses previo al momento de la concepción aumenta el riesgo de activación de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio (RR 2.1), complicaciones hipertensivas (OR 12.7 para preeclampsia (PE) - eclampsia) y morbilidad fetal (RR: 5.7 de pérdida del embarazo, OR 3.0 para pérdida fetal temprana, RR 3,5 para restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), RR: 6.5 para parto pretérmino); así como el riesgo de cesárea de emergencia (OR 19.0).

El antecedente o la nefritis lúpica activa al momento de la concepción es el predictor más fuerte de complicaciones

maternas, como descompensación renal durante o después de la gestación (OR 19.0) y de complicaciones fetales con un RR: 7.3 para pérdida fetal y RR: 18.9 para parto pretérmino.

La hipertensión arterial representa un aumento de riesgo de preeclampsia (OR 4.8–7.3) y de parto pretérmino (RR 1.8).

El uso de glucocorticoides con dosis de mantenimiento ≥ 10 –20 mg/día de prednisona o equivalente ha mostrado un aumento del riesgo de parto pretérmino (OR 3.5).

La suspensión de la hidroxiclороquina está relacionada con un incremento en el riesgo de exacerbaciones durante el embarazo.

En general, en las mujeres con LES (con o sin SAF) la tasa de prematuridad es de 25-35%, preeclampsia - eclampsia 10-15% y HELLP 1-1.5%. Y cuando se asocia con SAF (primario o asociado a LES) las frecuencias son 25-35%, 10-20% y 3-5%, respectivamente.

Tabla 1. Contraindicaciones para la gestación en pacientes con LES

- Crisis lúpica severa en los últimos 6 meses
- Nefritis lúpica activa en los últimos 6 meses
- ACV en los últimos 6 meses
- Antecedente de preeclampsia severa y precoz o HELLP a pesar de tratamiento
- Hipertensión pulmonar severa (PSAP > 50 mmHg o sintomática)
- Enfermedad pulmonar restrictiva severa (capacidad vital forzada < 1lt)
- Falla renal crónica (creatina > 2.8 mg/dl)
- Falla cardíaca

La valoración clínica y paraclínica estará enfocada a descartar la presencia de las condiciones listadas y debe incluir además de los exámenes básicos de función hematológica, hepática y renal.

Perfil de síndrome anti fosfolípido: anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM, anti-B2 glicoproteína 1 y anticoagulante lúpico.

Perfil de anticuerpos antinucleares extractables (ENAS)

Perfil de actividad de la enfermedad que incluya: anti-DNA y complemento C3, -C4 y CH50. En estos últimos existen pacientes con niveles bajos de complemento o anti-DNA positivos sin manifestaciones clínicas ni daños de órgano blanco en los cuales no se contraindicaría la gestación.

En cuanto a los medicamentos, una práctica habitual y que debe evitarse es suspender los medicamentos inmunomoduladores. Deben evaluarse cada uno de ellos y establecer su compatibilidad con la gestación o no y la pertinencia de suspenderlo o cambiarlo por otro similar en función de la estabilidad de la enfermedad y las comorbilidades asociadas, en la Tabla 2 se listan los medicamentos y su compatibilidad con la gestación. En nuestro medio las pacientes en tratamiento con micofenolato o metotrexate deben cambiarlo y posponer la gestación por un periodo al menos de 6 meses.

Manejo durante la gestación

La gestación de pacientes con LES se encuentra asociado a un mayor número de complicaciones materno fetales que hacen necesario un protocolo de manejo específico. Un estudio evidenció un incremento de 20 veces en el riesgo de morir y un aumento del riesgo de 2-8 veces de complicaciones como preeclampsia, HTA, HPP e infecciones.

Una experiencia local en la Clínica Universitaria Bolivariana mostró que las complicaciones más frecuentes fueron la preeclampsia (25,6%), la restricción del crecimiento intrauterino (14%) y el parto pretérmino (18,6%); sin encontrarse ningún caso de mortalidad en el periodo del estudio.

🌸 **Tabla 2.** Medicamentos en LES

| Medicamento | Compatibles | Contraindicaciones |
|---------------------------------|--|--|
| Esteroides | Prednisolona Metilprednisolona Betametasona Dexametasona | |
| Antimaláricos | Hidrocloroquina Cloroquina | |
| Inmunosupresores | Azatioprina Ciclosporina Tacrolimus | Ciclofosfamida Micofenolato Metrotexate Leflunomida Rituximab Belimumab |
| Antiagregantes plaquetarios | Aspirina | Ticlopidina Clopidogrel |
| Antidepresivos | Alfametildopa Labetalol Nifedipino Hidralazina Betabloqueadores | |
| Antiinflamatorios y analgésicos | Acetaminofén AINES (solo en caso extremadamente necesario y siempre antes de las 32 semanas) | Inhibidores de la ciclooxigenasas 2 |
| Tratamiento de osteoporosis | Calcio Vitamina D | Bisfosfanatos |

Del lado fetal las complicaciones más frecuentes son: mayor tasa de pérdida gestacional, parto pretérmino (50% nacen antes de las 37 semanas), restricción de crecimiento intrauterino (RCIU 10-30%) y lupus neonatal; y los factores predictores de estas complicaciones están en relación con la actividad de la enfermedad, la presencia de nefritis lúpica, anticuerpos anti fosfolípidos, trombocitopenia, proteinuria e HTA. Sin embargo, la tasa de pérdida fetal ha disminuido significativamente, con una tasa de nacidos vivos hasta en el 90% de los casos según el reporte de los últimos estudios.

El manejo debe realizarse por un grupo multidisciplinario que involucre al reumatólogo, el obstetra y el especialista en medicina materno fetal. La periodicidad de las visitas se establecerá según la severidad de la enfermedad y las comorbilidades asociadas.

Reumatología la evaluará cada mes o más frecuentemente en caso de crisis, por su parte obstetricia la evaluará cada mes hasta la semana 28, luego cada 2 semanas hasta la semana 36 y semanalmente de ahí en adelante.

En la valoración clínica, se debe interrogar por la presencia de síntomas y buscar signos de actividad de la enfermedad. En caso de evidencia clínica de actividad se deben ajustar los controles y el manejo.

La valoración paraclínica se realizará al ingreso con:

- Perfil renal completo, perfil hepático y perfil tiroideo
- Perfil de actividad: Anti DNA y complemento C3-C4
- ENAS si no se han realizado previamente en los últimos 6 meses
- Anticuerpos antifosfolípidicos si no se dispone de los de la visita preconcepcional (AL, AcL, B2GP1).

Y en cada trimestre se hará perfil hepático, renal y perfil de actividad de control, o más frecuentemente si la valoración clínica lo sugiere.

Del lado fetal se harán según el protocolo de cualquier gestación, con tamización genética entre la semana 11-14, valoración morfológica en la semana 22 adicionando un Doppler de arterias uterinas.

Se debe realizar ecografía de control de crecimiento entre la semana 24 a 26 si en la previa se evidenció crecimiento menor al p10 o Doppler de arterias uterinas alterado y en caso contrario ecografía de control de crecimiento en la semana 28 y luego cada 4 semanas hasta el final de la gestación.

El bienestar fetal mediante monitorización fetal y perfil biofísico cada semana a partir de la semana 36.

En caso de detección de un feto pequeño para la edad gestacional el protocolo de vigilancia se ajustará según el protocolo específico de RCIU.

Este manejo se modificará según las condiciones específicas que se mencionan a continuación.

Paciente con ENAS positivos

La presencia de anticuerpos nucleares extractables y en especial de anti-Ro y anti-La positivos incrementa en este grupo de pacientes el riesgo de bloqueo cardíaco congénito y de lupus neonatal.

El riesgo de bloqueo cardíaco congénito se ha estimado en 2-3% y puede llegar hasta un 20-30% cuando hay un hijo previo con historia de bloqueo. En caso de bloqueo AV de tercer grado se asocia a hidrops fetal hasta en el 40% de los casos y la mortalidad asociada a este en un 50%; en general la necesidad de marcapasos de más del 80%.

Estas pacientes requieren un seguimiento ecocardiográfico estricto que permita detectar de manera temprana la presencia de bloqueo AV. En esta valoración ecocardiográfica se evalúan signos de compromiso cardíaco, fundamentalmente el intervalo PR mecánico con valores normales entre 90 -140 mSg. Esta valoración debe iniciarse en la semana 16 y continuar realizándose cada 2 semanas hasta la semana 28 a 30. En caso de bloqueo cardíaco la paciente debe remitirse a una unidad de medicina materno fetal con disponibilidad de valoración y manejo multidisciplinario.

La única intervención que parece disminuir el riesgo de bloqueo cardíaco congénito es el uso de hidroxicloroquina.

El lupus neonatal es la manifestación de autoinmunidad adquirida pasivamente, donde los anticuerpos cruzan la placenta y ocasionan las manifestaciones, se presenta con una frecuencia del 3-5%, manifestándose con rash, alteraciones hematológicas, hepáticas y compromiso cardíaco. Estas manifestaciones se resuelven entre 6-8 meses después del nacimiento, excepto cuando hay bloqueo cardíaco congénito donde los daños pueden dejar secuelas a largo plazo.

Paciente con anticuerpos antifosfolipídicos

Se encuentra hasta en un 25-50% de las pacientes con LES, la mayoría de pacientes son asintomáticas. Estas pacientes presentan un mayor riesgo de pérdida fetal, por lo tanto se recomienda que en caso de tener el diagnóstico de SAF sean manejada según el protocolo específico. El mejor predictor de complicaciones es el anticoagulante lúpico.

El tratamiento va a depender de la combinación de anticuerpos y de la presencia de otros factores de riesgo asociados y en general se clasifican en 3 grupos:

- Portadores asintomáticos: aunque hay datos limitados estas pacientes deben recibir ASA durante el embarazo
- SAF obstétrico: paciente con antecedentes de pérdida gestacional, este grupo debe recibir ASA + HBPM a dosis profilácticas
- SAF con trombosis sistémica: Se manejarán según el momento pero en general están anticoaguladas con dosis plenas de HBPM.

Crisis lúpica

Un determinante del riesgo de una crisis lúpica corresponde con la actividad de la enfermedad al momento de la concepción; pacientes con enfermedad controlada por más de 6 meses antes del embarazo tiene una posibilidad de crisis lúpica entre el 7-30%, pero en caso de no control en los últimos 6 meses la posibilidad puede llegar hasta el 60%.

La mayoría de las crisis involucran el sistema renal, hematológico y músculo esquelético; haciendo necesario valorar en cada control signos y síntomas de actividad clínica como artralgias, lesiones mucocutáneas, fiebre, dolor torácico, edemas, entre otros. Algunos de estos síntomas presentes en el embarazo o asociados a un trastorno hipertensivo de la gestación son muy comunes y exige su diferenciación para orientar el manejo.

Inicialmente se deben realizar paraclínicos encaminados a hacer el diagnóstico diferencial e incluye: perfil de actividad (anti-DNA y complemento sérico). Se debe tener en cuenta que hay un aumento fisiológico del complemento a medida que avanza la gestación, lo que podría disminuir su sensibilidad.

Las crisis pueden ir de leve a severo, y aunque la mayoría son leves a moderadas, las crisis severas se pueden presentar hasta en el 10-40% de las pacientes.

Las crisis leves son en las que las paciente se presentan con artralgias, lesiones cutánea, mialgias, fatiga; estas pacientes se benefician de reposo relativo, acetaminofén para el control del dolor o la fiebre y asegurar que estén usando la hidroxycloquina; generalmente en el transcurso de 2 semanas presentará mejoría de la sintomatología; en caso contrario se puede dar un curso de esteroides orales con prednisona a dosis de 5-7,5 mg hasta 20 mg/día. Estas pacientes deben continuarse vigilando cada semana hasta la resolución de la sintomatología.

La crisis moderada a severa con serositis, trombocitopenia, anemia hemolítica o compromiso del SNC, entre otros, se deben manejar de manera hospitalaria en un grupo multidisciplinario generalmente con esteroides a dosis altas.

Nefritis lúpica

Uno de los retos del manejo de la paciente con crisis lúpica es la diferenciación entre una nefritis lúpica y una preeclampsia, es importante ir con calma y no apresurarse a la terminación del embarazo, sobre todo en gestaciones tempranas, hasta no haber realizado el ejercicio del diagnóstico diferencial que se ilustra la Tabla 3.

Existen otras herramientas a tener en cuenta como son los biomarcadores (PIGF y el sFLT1) y el Doppler de arterias uterinas ya que está alterado en el 80% de las PE precoces y en más del 50% de los casos se encuentra PE asociada a RCIU.

🌸 **Tabla 3.** Diagnóstico diferencial de nefritis lúpica y preeclampsia

| Parámetro | Nefritis lúpica | Preeclampsia |
|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Presión arterial | Normal-Alta | Alta |
| Inicio de HTA | Antes o después de 20 semanas | Después de 20 semanas |
| Proteinuria | Presente | Presente |
| Sedimento urinario | Activo (hematuria-cilindros) | Inactivo |
| Ácido úrico | Normal | Elevado |
| Anticuerpos antiDNA | En aumento | Estables o normales |
| Complemento sérico | Disminuido | Normal |
| Actividad extrarrenal | Puede estar presente | Ausente |

Su manejo también requiere de la participación de reumatología pues en muchos casos requiere el uso de pulsos de esteroides y de medicamentos inmunomoduladores.

Finalización de la gestación

Las pacientes con LES inactivo y sin la coexistencia de otras comorbilidades no se benefician de finalizar prematuramente la gestación y puede llevarse hasta las 40 semanas siguiendo el protocolo de vigilancia y manejo descrito previamente.

En caso de coexistencia de otras condiciones la finalización de la gestación están guiadas por estas.

Puerperio

Un punto importante es la tromboprofilaxis de estas pacientes, las cuales son consideradas de riesgo intermedio se debe iniciar con enoxaparina al menos durante 10 días, sin embargo si la paciente persiste con lupus activo se debe considerar por más tiempo.

En cuanto al tratamiento se debe mantener el mismo tratamiento usado durante la gestación con posibilidad de usar

antiinflamatorios y otros antihipertensivos en casos necesarios. Siendo compatibles con la lactancia, la hidroxiclo-roquina, prednisona a dosis menores de 20mg, la cicloporina y la azatioprina; los antihipertensivos sin restricción excepto los IECAS cuando se va a lactar un bebé que nació por debajo de las 32 semanas.

Anticoncepción

Deben plantearse métodos anticonceptivos altamente efectivos y en caso de paridad satisfecha, los métodos quirúrgicos definitivos son una buena opción.

El dispositivo intrauterino tipo T de cobre puede ser usado en cualquier paciente, mientras no exista contraindicación ginecológica, los dispositivos liberadores de levonorgestrel pueden ser usados cuando sus beneficios adicionales, generalmente sobre el volumen de sangrado, superen el riesgo bajo de trombosis.

La seguridad de las píldoras combinadas y píldoras de solo progestágenos en pacientes con LES inactivo o activo estable y anticuerpos anti fosfolípidos negativo ha sido demostrada en un RCT.

En mujeres con anticuerpos anti fosfolípidos (con o sin diagnóstico de SAF) los anticonceptivos hormonales (píldoras, anillos, parches) están contraindicados.

En pacientes jóvenes con infarto de miocardio o accidente cerebrovascular el uso de píldoras combinadas aumenta el riesgo de eventos arteriales. En pacientes que estén bajo regímenes completos de anticoagulación, con un perfil de SAF de bajo riesgo, los compuestos de solo progestágenos, podrían ser recomendados siempre y cuando se balanceen riesgos/beneficios. ■



Referencias bibliográficas

1. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476–85.
2. Gupta N. Sjögren Syndrome and Pregnancy: A Literature Review. *Perm J [Internet]*. 2017.
3. Marder W, Littlejohn EA, Somers EC. Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet]*. 2016 Feb;30(1):63–80.
4. Demas KL, Costenbader KH. Disparities in lupus care and outcomes. *Curr Opin Rheumatol [Internet]*. 2009 Mar;21(2):102–9.
5. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jun;192(6):1897–904.
6. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*. 2001 Jun 2;10(6):401–4.
7. Kwok L-W, Tam L-S, Zhu T, Leung Y-Y, Li E. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011 Jul 4;20(8):829–36.
8. Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol*. 2005 Sep;32(9):1709–12.
9. Petri M, Qazi U. Management of Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006 Aug;32(3):591–607.
10. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, Doria A, Moroni G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Nov 7;24(2):519–25.
11. Carvalheiras G, Vita P, Marta S, Trovão R, Farinha F, Braga J, et al. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus: Review of Clinical Features and Outcome of 51 Pregnancies at a Single Institution. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr 15;38(2–3):302–6.
12. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum*. 1991 Dec;34(12):1538–45.