

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Implicación perinatal del lupus durante el embarazo

Perinatal implication of lupus during pregnancy

Dr. Eduardo Bauer, Jr.¹**Cómo citar este artículo:**

Bauer E.: Implicación perinatal del lupus durante el embarazo. Rev. Latin. Perinat. (2022) 25:221.

Fecha de recepción: 05 de mayo 2022

Fecha de aceptación: 23 de junio 2022

RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune, que se presenta con frecuencia en mujeres jóvenes y por tanto, en su etapa reproductiva. Afecta a una de cada 1.000 mujeres y está asociada a un alto riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal. Se engloba en un grupo heterogéneo de entidades que se caracterizan por un mecanismo patogénico común, promovida por anticuerpos con reacción inmunológica contra antígenos propios. Es la respuesta del sistema inmune que origina la formación de inmunocomplejos que se depositan en diferentes tejidos. Se exponen las consecuencias de esta enfermedad sobre el desarrollo de la gestación, la influencia del embarazo sobre el proceso clínico y los resultados adversos materno-fetales derivados de este trastorno autoinmune.

PALABRAS CLAVE: Lupus y embarazo. Anticuerpos antifosfolípidos.

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus is an autoimmune disease that frequently occurs in young women and therefore in their reproductive stage. It affects 1 in 1,000 women and is associated with a high risk of perinatal morbidity and mortality. It is included in a heterogeneous group of disorders that are characterized by a common pathogenic mechanism, promoted by antibodies with an immunological reaction against self-antigens. It is the response of the immune system that causes the formation of immune complexes that are deposited in different tissues. The consequences of this disease on the development of pregnancy, the influence of pregnancy on the clinical process and the adverse maternal-fetal results derived

from this autoimmune disorder are registered.

KEY WORDS: Lupus and pregnancy. Antiphospholipid antibodies.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, que se presenta con frecuencia en mujeres jóvenes, afecta a 1 de cada 1000 mujeres en edad reproductiva y está asociada a un alto riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal. Se engloba en un grupo heterogéneo de entidades, que se caracterizan por un mecanismo patogénico común: una reacción inmunológica contra antígenos propios promovida por anticuerpos. Esta exagerada respuesta del sistema inmune origina la formación de inmunocomplejos que se depositan en diferentes tejidos. (1,3)

Médico. Miembro Comité Editorial FLAMP

En el LES influyen también factores epigenéticos, ambientales y hormonales. Algunos fármacos pueden inducir procesos de un pseudo LES, incluyendo la producción de autoanticuerpos, pero sin repercusión clínica. Las complicaciones más frecuentes son los abortos, la muerte fetal, la prematuridad, el crecimiento intrauterino retardado y el lupus neonatal. Los anticuerpos potencialmente perjudiciales sobre la gestación son los antifosfolípidos, tal como el anticoagulante lúpico y las anticardiolipinas. La maternidad es un reto en estas pacientes, por lo que se requiere adecuado control durante el embarazo y el puerperio, para lograr resultados perinatales con probabilidad de éxito

La relación mujer/hombre es de 9 a 1, principalmente

entre la segunda y cuarta década de vida. Es menos frecuente en mujeres blancas que en negras o asiáticas. Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas. El síndrome antifosfolípido se presenta en el 50 % de pacientes afectadas con LES, sin embargo, menos del 10% de las mujeres que padecen este síndrome de manera primaria acabarán desarrollando lupus. (2,5)

La enfermedad es multisistémica. Las manifestaciones clínicas son muy variables, pudiendo presentarse alteraciones cutáneas (73%), artritis o artralgiás (67%), fatiga (50%), fiebre (36%), hepatoesplenomegalia (23%), neuropatías (19%), abortos de repetición (12%).

Una vez establecida la sospecha clínica, las pruebas de laboratorio son útiles para llegar al diagnóstico, ya que pueden revelar alteraciones hematológicas como leucopenia, trombopenia o anemia. Respecto a la determinación de autoanticuerpos, los antinucleares se encuentran elevados, con títulos superiores a 1/160 y la posibilidad de presentar LES en ausencia de ellos es solo del 0.14%. Los anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina y anticoagulante lúpico) se encuentran con frecuencia elevados y su presencia se asocia con abortos de repetición y fenómenos trombóticos. (4,7)

LES Y EMBARAZO

Las mujeres con LES presentan embarazos con complicaciones; el 33% tendrán parto prematuro y más del 20% desarrolla preeclampsia. En la revisión sistemática Smyth y cols (11) sobre los resultados del embarazo en pacientes con LES y nefritis lúpica, registran retraso del crecimiento intrauterino (12,7%) y nacimientos prematuros en el 39,4%.

En las mujeres con LES la incidencia de abortos y pérdidas fetales es 20%, superior a la población general, llegando a ser superior al 50% en gestantes con nefritis lúpica a expensas de muertes fetales durante la segunda mitad de la gestación. La incidencia de pérdidas fetales depende del grado de actividad del LES, de la existencia de afectación renal o neurológica y de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. La presencia de proteinuria, trombocitopenia e hipertensión durante el primer trimestre del embarazo, pero sobre todo el antecedente de pérdidas gestacionales previas, son factores de riesgo independientes de pérdida gestacional. Las pacientes que presenta cualquiera de estos signos

tienen un riesgo de pérdida de embarazo de un 30-40%. (6,9)

Mayor riesgo de muerte fetal tardía y parto prematuro: La incidencia de prematuridad en las pacientes con LES se estima en 33%, casi siempre espontánea y en ocasiones, relacionada con una rotura prematura de membranas. Una parte de los partos prematuros son yatrogénicos por el deterioro de la condición materna, usualmente por nefritis lúpica o por afectación fetal. Solo una de cada dos pacientes con LES tiene un recién nacido a término y con peso adecuado para la edad gestacional. La hipertensión, proteinuria y deterioro de la función renal se debe a activación del LES o a preeclampsia sobreañadida. Este estado hipertensivo puede ser una causa importante de muerte fetal tardía y/o parto prematuro.

Los trastornos hipertensivos del embarazo son cada vez más factores de riesgo de futuras enfermedades cardiovasculares, que es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES.

Preeclampsia: Las pacientes con LES presentan incidencia de preeclampsia del 30%, asociada a la mayor frecuencia de nefritis lúpica e insuficiencia renal en el momento de la concepción. No es fácil diferenciar la preeclampsia de un brote de nefritis lúpica, ya que la proteinuria, HTA y deterioro de la función renal son comunes en las dos entidades. Ambos procesos pueden coexistir, pues se debe tener en cuenta que la enfermedad renal supone un alto riesgo de alteraciones hipertensivas del embarazo. Las complicaciones maternas como la enfermedad trombótica, infecciones, trombocitopenia y muerte materna, se encuentran elevadas en las pacientes con lupus. Los efectos colaterales del embarazo generan actividad repentina y agudas del LES por sus exacerbaciones y remisiones. Estudios prospectivos (8,10) reportan datos discordantes, señalando que el 50% de mujeres con LES, presentan estimulación de los efectores lúpicos durante el embarazo, pero que solo el 30% de ellas registran signos de activación reciente de la enfermedad.

Pese a que los brotes durante el embarazo y el postparto en pacientes con LES son frecuentes en cualquier trimestre de la gestación y el puerperio, éstos suelen ser cutáneos, articulares y hematológicos leves. Según diferentes series (11,15) la incidencia de brotes cutáneos en el LES varía del 25 al 90%, la de

trombocitopenia va del 10 al 40% y la de artritis se registra en el 20%.

Es muy importante reconocer un brote lúpico, ya que puede significar un problema grave para la gestante y el feto. El riesgo de nefritis lúpica oscila entre el 4 y el 30 %. El 30% de las mujeres que han tenido nefritis lúpica previa al embarazo, padecen un nuevo brote durante la gestación. Una cuarta parte de las pacientes que presentan empeoramiento de la función renal por nefritis lúpica durante el embarazo, tienen persistencia del deterioro después de la gestación, pese al empleo de tratamientos agresivos, registrando una prevalencia elevada de complicaciones maternas. (12,14)

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

Los anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) son elementos proteicos que se unen a los fosfolípidos de las membranas de las células endoteliales e inducen un fenotipo procoagulante. Desde el punto de vista clínico, los más importantes son el anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anticardiolipina (aCL). Su presencia se asocia con episodios de trombosis arterial o venosa y a una importante morbilidad gestacional, que culmina en la muerte fetal súbita, abortos repetidos sin causa aparente, nacimientos prematuros y su relación con la preeclampsia e insuficiencia placentaria grave.

Respecto al tratamiento, como terapia primaria debe usarse heparina a dosis profiláctica (5000-10000 U/día) asociada a bajas dosis de ácido acetilsalicílico (AAS) (80-100 mg/día). Igual de eficaz es la heparina de bajo peso molecular (HBPM).

El tratamiento debe iniciarse una vez confirmado el embarazo y debe continuarse durante el puerperio (hasta 6 semanas postparto en pacientes sin antecedentes o en caso de mujeres con antecedentes trombóticos, se sustituirán en el postparto por anticoagulantes orales tan pronto como sea posible). (13,16)

PROGRAMACIÓN DE EMBARAZO EN PACIENTE LES

La gestación debe aconsejarse luego de 12 meses de remisión clínica y ante la evidencia de que no hay repercusión renal, con creatinina <1.5 g/dl, aclaramiento de creatinina > 65ml/min., normalización de la tensión arterial), sedimento

urinario negativo, proteinuria inferior a 1g/día y normalización del nivel de C3.

CONTROL MATERNO

El control del LES debe establecerse antes de que la gestación se produzca, ya que está demostrado que el pronóstico, tanto materno como fetal, es mejor cuando la enfermedad está inactiva al menos 6 meses. Durante la gestación, los brotes se presentan como enfermedad renal, dermatológicos o articulares. La identificación y el seguimiento de estos brotes resulta difícil durante el embarazo, debido a las modificaciones fisiológicas que se producen. El control y el tratamiento deben ser coordinados entre el reumatólogo y el obstetra especializado en gestaciones de alto riesgo. Se debe valorar la actividad de la enfermedad, al menos una vez por trimestre o con mayor frecuencia, si la paciente presenta lupus activo. (17)

CONTROL FETAL

Las principales complicaciones asociadas al LES con repercusión fetal son los estados hipertensivos del embarazo, la preeclampsia, la pérdida gestacional (aborto y muerte fetal), el parto pretérmino, el retardo del crecimiento fetal y el LES neonatal congénito con el bloqueo cardíaco en su mayor grado de expresión. El control fetal va encaminado a anticipar y si es posible, diagnosticar precozmente estas situaciones para adaptar el seguimiento, tratamiento y finalización del embarazo. El riesgo fetal en la mayoría de estas afecciones, esta directamente relacionado con la insuficiencia placentaria. Se calcula que el retardo del desarrollo fetal puede estar presente en 40% de las gestaciones, asociada con alteraciones hipertensivas y es más frecuente en aquellas pacientes que ya presentan hipertensión crónica e insuficiencia renal antes del embarazo.

Se debe realizar vigilancia ecográfica cada mes a partir de las 20 semanas para detectar los casos con anomalías de crecimiento y oligoamnios. El control biofísico debe interpretarse con cautela en edades gestacionales tempranas, ya que tanto la prueba no estresante como el perfil biofísico fueron diseñados para fetos cerca del término. En las pacientes con brote lúpico, hipertensión arterial (HTA), proteinuria, retardo del crecimiento fetal o anticuerpos antifosfolípidos, los controles ecográficos se realizarán con mayor frecuencia y en caso de diagnóstico de retardo del desarrollo, los controles se realizarán mediante ecografía Doppler, planificando

la extracción fetal en función de la aparición y progresión de una centralización del flujo fetal y de la edad gestacional. La evaluación en arteria umbilical combinada con pruebas de bienestar fetal reduce el riesgo de muerte intraútero en 50% de los casos. (18)

TRATAMIENTO

El embarazo en la mujer con LES requiere seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinar que incluya obstetra especializado en alto riesgo y un internista experto en el manejo de esta patología. Durante la gestación existe mayor riesgo de que se produzcan exacerbaciones agudas de la enfermedad. El riesgo fetal es también superior. Por ello, es importante que el LES permanezca durante este período lo más inactivo posible, para mejorar los resultados fetales y disminuir la morbilidad materna. Se debe mantener la enfermedad inactiva durante la gestación; monitorizar el crecimiento y desarrollo fetal; Intensa control al detectar distres fetal; Interrupción de la gestación cuando los signos de alarma fetal sean muy manifestos; Se debe tener disponible el servicio de una unidad de cuidados intensivos neonatales.

El tratamiento farmacológico des LES durante el embarazo se basa en 4 pilares fundamentales: AINEs, para manifestaciones menores; Hidroxicloroquina. Se recomienda mantenerlo durante la gestación, ya que previene recaídas. Sobre todo, para síntomas articulares y en la piel; Corticoides, en dosis bajas para manifestaciones menores y en altas dosis para manifestaciones graves; Inmunosupresores, para manifestaciones graves, añadidos a los corticoides. (19)

Los fármacos comúnmente empleados en el tratamiento del LES son: Antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la COX-1 y la COX-2 son considerados seguros en cuanto al riesgo de teratogenicidad. Los datos sobre los inhibidores de la COX-2, meloxicam y celecoxib, son limitados, por lo que parece prudente evitar su empleo durante el embarazo. Todos (excepto el AAS a dosis menores de 100mg/día) se deben suspender a partir de la 32ª semana, debido al riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso fetal y de hipertensión pulmonar del recién nacido. Corticosteroides: prednisona: 1mg/kg/día (2-3 semanas) hasta controlar el brote, volviendo después a la dosis mínima efectiva (15mg/día). Por sus potenciales efectos secundarios con dosis mayores de 20 mg/día (riesgo de preeclampsia

y diabetes gestacional), es por lo que se aconseja mantener la dosis de prednisona siempre por debajo de los 20 mg/día. En efecto, aunque el potencial teratogénico de la prednisona y de la prednisolona es bajo, su empleo durante el primer trimestre se asocia a un incremento del riesgo del labio leporino, paladar hendido y retraso del crecimiento intrauterino. A su vez, el tratamiento materno crónico con altas dosis se socia a un riesgo incrementado de HTA, preeclampsia, insomnio, depresión, osteopenia, supresión adrenal, insuficiencia útero-placentaria, intolerancia a la glucosa y rotura prematura de membranas. En caso de tratamientos prolongados con corticosteroides, se recomienda administrar suplementación con calcio para prevenir osteopenia. El empleo de dexametasona o betametasona deberá considerarse en casos en los que se pretenda tratar al feto por un bloqueo cardíaco incompleto, o para la maduración pulmonar fetal previa a la extracción fetal a edades gestacionales $\leq$ 34 semanas. (12,15)

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES: 1.- ANTIMALÁRICOS: la cloroquina atraviesa la placenta y se acumula en determinados tejidos fetales, especialmente en el oído interno, su empleo a dosis terapéuticas durante el embarazo no se ha asociado con un incremento de la incidencia de defectos congénitos. La hidroxicloroquina 200mg/día tiene menor tendencia que la cloroquina a acumularse en los tejidos fetales y dado que la toxicidad de este fármaco se correlaciona con la acumulación tisular, se aconseja el empleo de hidroxicloroquina frente a cloroquina. No se asocia con un mayor riesgo de defectos congénitos, abortos espontáneos, partos prematuros, muerte fetal o disminución en el número de nacidos vivos. Su uso durante el embarazo se ha asociado a una menor frecuencia de problemas maternofetales con el consecuente incremento de neonatos vivos. Ha demostrado que evita las exacerbaciones de la enfermedad. Por todo ello, se considera un fármaco seguro en embarazo y lactancia. El tratamiento con antimaláricos no se debe suspender durante el embarazo. Es fundamental mantener la hidroxicloroquina durante todo el embarazo, ya que si se suspendiera su administración, se exacerbaría la enfermedad y habría mayor incidencia de partos prematuros. Mejor resultado existe con la hidroxicloroquina. (11,18)

LES Y LACTANCIA

Se desconoce el efecto de la lactancia sobre la

actividad de la enfermedad y ésta debe fomentarse, excepto en mujeres que requieran tratamiento con ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A o metotrexate en el período puerperal. Estos son medicamentos que aparecen en grandes cantidades en la leche materna, lo que puede provocar daño al lactante. En las pacientes cuya utilización sea indispensable, se debe, pues, suprimir la lactancia materna. Dada la inmadurez del metabolismo neonatal, el AAS debe ser empleado con cautela durante la lactancia y deben evitarse dosis elevadas. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno, la indometacina o el naproxeno se consideran seguros durante la lactancia, si bien deben evitarse en caso de ictericia neonatal. El uso de prednisona, prednisolona e hidroxiclороquina son compatibles con la lactancia. Entre otros fármacos compatibles con la lactancia materna podemos citar a los AINES, el AAS (aunque deberán evitarse dosis elevadas) y los corticoides. No existe evidencia clara sobre el uso de la ciclosporina y la azatioprina. El resto se consideran incompatibles. En cuanto a los fármacos antihipertensivos, la alfa-metildopa debe ser suspendida en el postparto inmediato, por un aumento en la incidencia de depresión postparto. Si es posible el uso de IECAs para el tratamiento de la HTA, así como el labetalol y el nifedipino.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007;369:587-96.
- 2.- Witter FR. Management of the high-risk lupus patient. *Rehum Dis Clin Noth Am* 2007;33:253-65.
- 3.- Mackillop LH, Germain SJ. Systemic lupus erythematosus. *BMJ* 2007; 335:933-6.
- 4.- Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 May;33(2):237
- 5.- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus* 2008;17:416-20.
- 6.- Brucato A. Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers. *Rheumatology* 2008;47: Suppl 3:iii35-7.
- 7.- Goldstein LH, Dolinsky G. et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Teratol* 2007;79:696-701.
- 8.- Østensen M , M Lockshin , Doria A , G Valesini , Meroni P , Gordon C, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive antirheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47 Suppl 3: iii9-12.
9. Valverde Pareja M, López Criado MS, Santalla Hernández AA. Lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido: fertilidad y complicaciones obstétricas y fetales de la gestación. *Clin InvestGinObst* 2009;36(5):173-180
- 10.-Serra Zantop B, Rodríguez Melcón A, Missón G. Asistencia a las complicaciones médicas y quirúrgicas del embarazo. *Lupus eritematoso* 2010; 409-21.
11. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov;5(11):2060-8
- 12.- Andreoli L , M Fredi , Nalli C , R Reggia , Lojacono A , M Motta , Tincani A. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome . *J Autoimmun* 2012 ; 38(2-3):J197-208.
- 13.-Baer AN, Witter FR, Petri M. Lupus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2011 Oct; 66(10):639-53.
- 14.- Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: laboratory testing and diagnostic strategies. *Am J Hematol* 2012 May; 87 Suppl 1:S75-81.
- 15.- Canti V , L Maggio , Ramírez GA , Locatelli A , S Cozzolino , Ramoni V, et al. Hypertension negatively affects the pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2012 Jun;21(7):810-2
- 16.- Empson MB, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.
17. Stojan G, Baer AN. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8(5):439-453.
18. Ugarte A, Villar I, Ruiz-Irastorza G. Manejo del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Clin Esp* 2012;212(10):491-98.
19. Reyes O. Síndrome Antifosfolípido Obstétrico. *Rev Latin Perinat* 2012; 15 (3):159-167

DIRECCIÓN DEL AUTOR

Dr. Eduardo Bauer jr
bauer_92c@hotmail.com
Gayaquil. Ecuador