

Lupus y Embarazo. Consideraciones en Relación a Situaciones Críticas

Aurelio Carvallo V.

Unidad de Reumatología, Servicio de Medicina,
Hospital San Juan de Dios

Summary

There is a reciprocal relationship between lupus and pregnancy, which implies greater risks for both mother and fetus, and even though this was very important until the middle of the last century, it has currently decreased significantly due to increased awareness of the disease, its treatment, and when certain basic conditions are considered prior to conception. It is also important to understand situations that increase risks, as well as others that are completely contrary to pregnancy.

Nevertheless, a well-planned pregnancy is not always the case and different courses of action must be adequately implemented if needed. We review options when faced with pregnancy with lupus, in presence of antiphospholipids, when the mother is a carrier of anti-Ro and anti-La antibodies; and finally the problems of pregnancy with arterial hypertension and proteinuria. We emphasize the importance of a close relation between rheumatologists and gynecologist/obstetricians, and conclude that the more informed we are, both in terms of the disease itself and the risks implied for a pregnant women with lupus, the better we can treat and face this situation with tranquility and optimism.

Key words: *Systemic lupus erythematosus, pregnancy, complications*

Es necesario recordar que existe una relación recíproca entre lupus y embarazo, lo que significa mayores riesgos, tanto para la madre como para el feto, los que hasta mediados del pasado siglo eran importantes y a veces catastróficos.¹ En la actualidad la situación es diferente y los problemas adversos de esta condición han disminuido significativamente, derivado de un mejor conocimiento

de la enfermedad, de un diagnóstico y tratamiento más precoces y, en especial, de una mejor planificación del embarazo.^{2,3} Sin embargo, los riesgos existen, tanto para la madre como para el feto, los que se han resumido en la Tabla 1. Existen elementos clínicos y de laboratorio que los aumentan (Tabla 2)⁴ y, finalmente, condiciones que los contraindican (Tabla 3).⁵

Basados en lo anterior se hace necesario que se reúnan ciertas condiciones básicas cuando se planifica un embarazo en la paciente portadora de lupus:

- En primer lugar, debe existir una buena y eficaz relación médico-paciente, con una clara explicación de la situación y pronóstico. Los padres deben conocer los posibles mayores riesgos que existen para la madre y el feto y tomar de este modo una decisión deliberativa, basada en una buena información por parte del médico y adecuada comprensión por parte de los padres. Aun en las mejores condiciones, la posibilidad de daño fetal es mayor que en la población normal (20% versus 10%) y es mayor la reactivación de la enfermedad o el empeoramiento de un compromiso preexistente, en especial renal.^{2,3}
- Evaluación y seguimiento en conjunto con el gineco-obstetra. Apoyo nefrológico de acuerdo a la evolución.
- Enfermedad inactiva al menos seis meses antes de la concepción. Aplicar el SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) o algunos de sus derivados.
- Ausencia de nefropatía clínica.
- De haber compromiso renal clínico, que éste sea conocido previamente, no exista actividad y que la función

renal esté normal o discretamente alterada, esto es, con una creatinina igual o menor de 1,50 mg %, un *clearance* mayor o igual a 50 ml por minuto y una albuminuria igual o menor a 3 gramos en 24 horas.

- Ausencia de compromiso neurológico.
- Es necesario determinar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (Anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico), como también anti Ro y La, por la implicancia que estas últimas tienen en el lupus neonatal.
- Usar o mantener tratamiento corticoesteroideal de base, cuyas dosis dependerán de la evolución del cuadro clínico. Están contraindicados los inmunosupresores, a excepción de la azatioprina, cuando su uso se considera indispensable (Ej.: presencia de nefropatía lúpica activa). Se permite la hidroxicloroquina, si se considera necesario.

Sin embargo, no siempre se da esta condición de un embarazo bien planificado y existen otras situaciones en que las alternativas de acción variarán de acuerdo a las circunstancias.

1) **Embarazo en presencia de actividad lúpica.** Es una contingencia que desgraciadamente se presenta y hay que estar preparados para enfrentarla. Se debe considerar todo lo señalado previamente, en especial, evaluar el grado de actividad de la enfermedad aplicando el SLEDAI, evaluar la función y actividad renal: creatininemia, *clearance*, sedimento, proteinuria de 24 horas y presión arterial; soli-

**TABLA 1
RIESGOS EN LA EMBARAZADA LUPICA**

Madre	Feto
- Tendencia a reactivación del lupus: 40% - 70%	- Pérdida fetal (aborto)
- Hipertensión arterial	- Mortalidad perinatal
- Mayor riesgo de preeclampsia	- Parto prematuro
- Síndrome HELLP (hemólisis, alza de enzimas hepáticas, disminución de plaquetas)	- Lupus neonatal
- Complicaciones vasculares (antic. antifosfolípidos)	
- Otros: hiperglicemia, infección urinaria	

**TABLA 2
ELEMENTOS QUE AUMENTAN EL RIESGO EN LA EMBARAZADA LUPICA**

- Actividad del LES
- Nefritis lúpica activa
- Hipertensión arterial
- Historia de pérdidas en embarazos previos
- Anticuerpos antifosfolípidos
- Anticuerpos anti Ro y La
- Hipocomplementemia.

Adaptada de Amigo CMC.
An Med Asoc Med Hosp ABC 1994; 44:183-91.

**TABLA 3
CONTRAINDICACIONES DE EMBARAZO EN EL LES**

- Exacerbación de LES reciente o actual (lupus activo)
- Hipertensión arterial severa
- Insuficiencia renal, con *clearance* de creatinina < 50 ml/minuto
- Cardiopatía o hipertensión pulmonar moderada o severa
- Compromiso severo del sistema nervioso central
- Trombocitopenia severa
- Antecedente trombótico en gestación previa o en relación a anticonceptivo oral (ACO), generalmente asociado a anticuerpos antifosfolípidos
- Tratamiento con fármacos teratogénicos (ciclofosfamida, metotrexato)
- Corticoterapia mayor de 0,5 mg por kg diario

Adaptado de Wechsler *et al.* Ann Med. Interne 1999.

citar anticuerpos antifosfolípidos, Ro y La; mantener control conjunto con ginecoobstetra. Adecuar la prednisona de acuerdo a la evaluación y a la evolución del cuadro. Si hay nefritis activa subir la dosis a 1 mg por kg de peso diario (si es necesario pulso de metilprednisolona) y considerar el uso de azatioprina (2 a 2,5 mg por kg de peso diarios). En este caso, debe ser tratada y controlada en conjunto con el nefrólogo. Si la paciente está con hidroxicloroquina, se puede mantener una dosis no superior a 6,5 mg por kg de peso diarios. Hay oportunidades en que la paciente se embaraza en pleno tratamiento con ciclofosfamida, indicada por actividad lúpica y en especial por actividad renal. Es una situación complicada, que debe quedar en conocimiento de la madre, ya que la ciclofosfa-

mida es teratogénica (16% a 22% de los fetos expuestos) cuando se administra en la etapa de organogénesis (tres primeros meses).^{6, 7} En todo caso, debe procederse al cambio por azatioprina, ya que puede haber más riesgos a nivel del feto al prolongar su uso.

2) Embarazo en presencia de anticuerpos antifosfolípidos (ac. AFL). Es necesario enfatizar que se debe realizar determinación de ac. AFL en toda lúpica embarazada. La presencia de ac. AFL significa un riesgo de pérdida fetal, aumentado principalmente en el segundo y tercer trimestre. Si existe además el antecedente de pérdida fetal previa, es un predictor independiente de futuras muertes fetales. También títulos elevados de anticardiolipinas IgG combinados con pérdidas fetales previas significan un mayor riesgo de pérdida fetal. Por otra parte, la disminución del título de anticardiolipinas durante el embarazo no se correlaciona con un mejor pronóstico fetal.⁸

Basados en lo anterior, la conducta a seguir frente a la presencia de ac. AFL varía de acuerdo a las siguientes circunstancias:

- Embarazo en paciente sin manifestaciones clínicas de SAFL (trombosis, pérdidas fetales previas): observación y aspirina 100 mg diarios.
- Embarazo en paciente con manifestaciones de SAFL previo: combinación de aspirina a bajas dosis al inicio del embarazo (primer trimestre), con anticoagulación con heparina (de bajo peso molecular o clásica: 10 a 20.000 μ /día), hasta la semana 32; luego, y de acuerdo a la paciente, volver a aspirina o prolongar la heparina hasta el parto.
- Presencia de trombocitopenia + ac. AFL (+): prednisona (inicio con 0,5 mg/kg./día y adecuar según evolución); observación de si es necesario el uso de heparina y, potencialmente, gammaglobulina IV (0,4 g/kg./día, por cinco días).
- Presencia de SAFL catastrófico: heparina más aspirina 100 mg; prednisona a dosis altas (1 mg por kg de peso diario). Según evolución, usar gammaglobulina i.v. y, si es necesario, plasmaféresis.

3) Embarazo en presencia de anticuerpos anti Ro y La. Significan un mayor riesgo de que el feto desarrolle un lupus neonatal y en especial un bloqueo cardiaco completo (BCC). Aproximadamente 2% a 5% de las madres portadoras de anticuerpos anti Ro tienen un hijo con lupus neonatal, independientemente de si la madre tiene manifestaciones clínicas o es asintomática.⁹ En este caso, la conducta a seguir es: realizar ecografía mensual a partir de la semana 18 (el BCC es identificado habitualmente entre

la semana 18 y 24); flujometría Doppler fetoplacentaria (la ausencia de flujo diastólico es de mal pronóstico para el feto); perfil biofísico (movimientos, respiración, líquido amniótico, distrés fetal). La frecuencia de estos procedimientos dependerá del control ginecoobstétrico. Si se presenta un BCC se debe realizar una vigilancia estricta. Si el bloqueo es precoz o incompleto (2º grado) y/o se asocia a miocarditis, falla cardiaca congestiva o hidrops fetal se debe usar dexametasona diaria (4 mg diarios), la que no es metabolizada por la placenta, de modo tal que actúa a nivel del feto. En casos severos de hidrops fetal se ha preconizado el uso de plasmaféresis, como una última posibilidad de remover en forma rápida los anticuerpos maternos.⁹

4) Embarazo con hipertensión arterial y proteinuria. En esta situación se plantea el diagnóstico diferencial entre una nefritis lúpica activa (inicial o preexistente), hipertensión desencadenada por el embarazo y preeclampsia. La hipertensión arterial inducida por el embarazo se caracteriza por un inicio agudo, ausencia de cilindros en la orina, falta de respuesta al tratamiento para el lupus y remisión posparto.⁴

La diferenciación de nefritis lúpica activa y preeclampsia es muchas veces difícil; sin embargo, hay algunos elementos que se resumen en la Tabla 4 que son orientadores y permiten distinguir entre ambas situaciones.^{4, 6, 10} Como se observa, en el lupus destaca la presencia de cilindruria (en especial, cilindros hemáticos), baja del complemento, positividad y tendencia al alza de los anticuerpos anti DNA y manifestaciones clínicas de actividad lúpica.

Si se confirma que es una nefritis lúpica activa, se deben seguir las indicaciones señaladas en punto 1.

En relación a la preeclampsia, ésta se observa con mayor frecuencia en las pacientes con LES que en la población general, señalándose una prevalencia de 15% a 25% de los embarazos en lúpicas, a diferencia de un 5% en la población normal. Es más frecuente en la paciente con nefropatía: 2/3 de las pacientes con compromiso renal previo al embarazo desarrollan preeclampsia, en relación a sólo el 14% de las que no tienen nefropatía. Habitualmente el cuadro de preeclampsia se normaliza entre uno a tres meses posparto. Si pasado este tiempo persisten la hipertensión arterial y la proteinuria, se debe plantear la existencia de que hay una patología de base.⁶

Las situaciones antes señaladas distan de ser las ideales para un embarazo bien planificado en una paciente lúpica, pero existen y, por consiguiente, se debe estar preparado para enfrentarlas. Ante estas circunstancias se deben tomar

todas las medidas necesarias para que el embarazo alcance su término. Se considera que la actividad del lupus como tal no es una indicación de adelantar el parto, pero hay algunas complicaciones que sí hacen necesario plantear la interrupción de la gestación antes de término. En primer lugar, por parte de la madre: preeclampsia progresiva, síndrome HELLP (hemólisis, alza de enzimas hepáticas, disminución de plaquetas); insuficiencia cardíaca no controlable y trombocitopenia severa. En segundo lugar, por parte del feto: cese del crecimiento fetal o disminución del líquido amniótico, alteración progresiva de los tests de bienestar fetal, insuficiencia cardíaca fetal con bloqueo cardíaco completo⁶

En relación al parto y los cuidados obstétricos de la paciente lúpica hacia el final del embarazo, son semejantes a lo normal. La decisión de la vía de parto depende de criterios obstétricos. El LES como tal no es una indicación de cesárea; sin embargo, éstas se realizan con mayor frecuencia que en la población normal, probablemente por tratarse de pacientes de mayor o alto riesgo, o bien, por sufrimiento fetal o preeclampsia.⁶

En relación a los medicamentos, se deben usar dosis de estrés de corticosteroides (hidrocortisona 100 mg c/8 hrs. i.v.) desde el inicio del parto hasta 24 horas después y mantener la dosis que se usó durante el embarazo hasta dos meses después. Esto, para prevenir exacerbaciones, que tienden a ser más frecuentes durante el puerperio. La anticoagulación, incluida la aspirina, debe suspenderse cuando se inicia el trabajo de parto.⁶ Se ha señalado que los índices de coagulación se corrigen en cuatro a seis horas al usar heparina clásica, pero se prolongan a 24 hrs. o más cuando se ha empleado heparina de bajo peso molecular. Se debe mantener la anticoagulación al menos tres meses posparto en aquellas pacientes con LES y SAFL asociado. Es importante la evaluación y control pediátrico frecuente del niño nacido de madre lúpica, con el fin de descartar la presencia de lupus neonatal u otra complicación, especialmente asociada a la presencia de ac. AFL.⁴

En conclusión, se puede señalar que el embarazo en la mujer lúpica establece una relación recíproca de éste con la enfermedad, en que si bien existen mayores riesgos para ambos, madre y feto, éstos disminuyen significativamente cuando se consideran y respetan ciertas condiciones básicas previas a la concepción, las que deben ser muy bien informadas y a su vez comprendidas por los padres. Sin embargo, no siempre se dan estas condiciones, y con frecuencia se presentan circunstancias que aumentan estos riesgos, como ha sido previamente señalado, las que deben ser conocidas, precozmente diagnosticadas y adecuadamente tratadas, para evitar situaciones que significan muchas veces complicaciones graves tanto

para la madre como para el producto del embarazo. Por eso, debe existir un control periódico estricto, tanto por el reumatólogo como por el obstetra, a los que se agregarán otros especialistas si es necesario. Basados en todo lo anterior, actualmente se puede ser más optimista, no sólo en cuanto al curso y pronóstico de la enfermedad misma, sino también frente a algo tan importante no sólo para la mujer, sino para la pareja humana, como es ser responsables del inicio de una nueva vida.

TABLA 4
Si hay hipertensión arterial y proteinuria: el diagnóstico diferencial es entre empeoramiento de una nefritis lúpica y preeclampsia.

Elementos a considerar		
	Preeclampsia	LES
- Presión arterial	↑	No ↑
- Plaquetas	No ↓	No ↓
- Proteinuria	↑	↑
- Hematuria	Macro (±)	Micro (+)
- Cilindros	No	Sí
- Calciuria	↓	N
- Uricemia	↑	No ↑
- Complemento	N	↓
- a DNA	(-)	(+) en alza
- Otros elementos	(-)	(+)

Adaptado de Lockshin MD, 1998.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Cecere FA y Percellin RJ. The interaction of pregnancy and the rheumatic diseases. *Clin Rheum Dis* 1981; 7:747-67.
- Carvalho A y Moreno E. Lupus eritematoso sistémico y embarazo. Experiencia clínica en 57 pacientes. *Rev Méd Chile* 1989; 117:1243-50.
- Massardo L. Lupus eritematoso generalizado y embarazo. En: Rodríguez JA, López G. (Ed.): *Medicina de la mujer*. 1a edición. Santiago de Chile, Editorial Mediterráneo Ltda. 2001; pp. 265-69.
- Amigo CMC. Lupus y Embarazo. Mitos y Evidencias. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1999; 44:183-91.
- Wechsler B, Le Thi Huong Du, Prette JC. Grossesse et lupus érythémateux systémique. *Ann Med Interne* 1999; 150:408-18.
- De la Cuesta R e Iglesias E. Consideraciones obstétricas del lupus eritematoso sistémico. *Actualidad Obstétrica Ginecológica* 2002; 14:77-86.
- Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20:87-118.
- Lokshin MD, Tosneem A, Druzin ML et al. Antibody to cardiolipin, lupus coagulante and fetal death. *J Rheumatol* 1987; 14:259-62.
- Buyon JP. Neonatal lupus. En: Klippel JH, Dieppe PA. (Ed.): *Rheumatology*. 2nd edition. St Louis, London: Mosby 1998; pp 7-8.18.
- Lokshin MD. Nefritis in a pregnant lupus patient. En: Klippel JH, Dieppe PA. (Ed.). *Rheumatology*. 2nd edition. St Louis, London: Mosby 1998; pp 7 - 8.17.