

## Nefritis lúpica y embarazo. Perspectiva obstétrica

Alondra Montserrat Barba-Jiménez y Norma Gisel De León-Peguero.

### Autor para correspondencia

Alondra Montserrat Barba Jiménez. Servicio de Obstetricia del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Domicilio: Hospital 278, Guadalajara, Jalisco, CP 44280.  
Contacto al correo electrónico: [alondris3000@hotmail.com](mailto:alondris3000@hotmail.com)

**Palabras clave:** embarazo, hipertensión, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, restricción del crecimiento intrauterino.

**Keywords:** pregnancy, hypertension, Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, intrauterine growth restriction.



## Nefritis lúpica y embarazo Perspectiva obstétrica

Barba-Jiménez AM, De León-Peguero NG.

### Resumen

Paciente femenina de 17 años de edad, primigesta con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y Nefritis lúpica proliferativa difusa clase IV desde los 10 años de edad, tratada con prednisona, cloroquina y azatioprina, medicamentos que fueron suspendidos hace un año sin indicación médica. Cursando embarazo de 18 semanas, inicia con malestar general, anasarca, hipertensión y lesiones cutáneas por lo que acude a la consulta de control prenatal. Es valorada diagnosticándose Enfermedad Renal Crónica (ERC) estadio V secundaria a nefritis lúpica y se ingresa para terapia de sustitución renal.

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente a las mujeres en edad fértil. La afectación renal activa en forma de Nefritis Lúpica o un brote de LES al momento de la concepción o de nuevo inicio durante el embarazo se acompaña de un incremento en la morbimortalidad materna, fetal y neonatal, por lo que es fundamental que las pacientes con esta patología sean monitorizadas estrechamente para lograr los mejores resultados para el binomio.

**Palabras clave:** embarazo, hipertensión, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, restricción del crecimiento intrauterino.

## Lupus nephritis and pregnancy, obstetric perspective

### Abstract

*A 17 years of age female patient, first-timer diagnosed with Systemic lupus erythematosus and Lupus Nephritis class IV proliferating diffuse since she was 10 years old, treated with prednisone, chloroquine, azathioprine, medicines that were suspended a year ago without medical indication. Coursing 18 weeks of pregnancy, initiates general discomfort, generalized edema, hypertension and skin lesions reason why she attends to prenatal control consultation. She is appraised and diagnosed with chronic renal disease (CRD) stage V second to Lupus Nephritis and admitted for kidney substitution therapy.*

*The Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease that mainly affects women on fertile age. The active renal affection as Lupus Nephritis o a outbreak of SLE at the time of conception or new beginning during pregnancy is accompanied by an increase on maternal, fetal and neonatal morbidity-mortality, so is fundamental that patients with this pathology are closely observed for the achievement of better results for the binomial.*

**Key words:** pregnancy, hypertension, Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, intrauterine growth restriction.

Servicio de Obstetricia del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

**Autor para correspondencia:** Alondra Montserrat Barba Jiménez. Servicio de Obstetricia del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Domicilio: Hospital 278, Guadalajara, Jalisco, CP 44280. Correo electrónico: alondris3000@hotmail.com

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) afecta comúnmente a mujeres en edad reproductiva. La incidencia y prevalencia es de 1.4-21.9 y 7.4-159.4 por 100,000 personas con predominio en la relación mujer:hombre 9:1. La enfermedad activa está presente en 40-50% de los embarazos, siendo las manifestaciones más comunes: afectación cutánea 25-90%, afectación renal sin nefritis en un 20-49%, nefritis lúpica (NL) >75%, artritis 20% y enfermedad hematológica incluyendo trombocitopenia 10-40%.<sup>1,2</sup>

Una de las complicaciones más graves del lupus es la enfermedad renal, particularmente la NL, que afecta a más de la mitad de los pacientes con LES, con necesidad de tratamiento sustitutivo en el 25% de los afectados.<sup>3</sup> La presentación varía desde una proteinuria leve asintomática hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva con insuficiencia renal, que puede ocurrir durante el embarazo o en el periodo postparto.<sup>1,3</sup>

Las pacientes con nefropatía y embarazo tienen una alta incidencia de hipertensión gestacional y preeclampsia, con una tasa de mortalidad materna de 1.3%. La nefritis activa se vincula a complicaciones maternas en un 57%, con una tasa de mortalidad fetal de 35%, parto prematuro en un 33%, producto con bajo peso al nacer, retraso en el crecimiento intrauterino y mortalidad perinatal en un 6%.<sup>3</sup>

## Presentación de caso

Se trata de paciente femenino de 17 años de edad, primigesta, ama de casa, en unión libre, originaria y residente de Guadalajara Jalisco, con escolaridad de secundaria completa.

Con antecedente de LES y NL clase IV, diagnosticada desde los 10 años de vida. Cuenta con anticuerpos anti-DNA nativo con títulos de 1:10 3+ y anticuerpos antinucleares positivos en títulos de 1:1280. Fue tratada previamente por el servicio de reumatología con prednisona 5 mg vía oral cada 24 horas, cloroquina 1 tableta cada 24 horas y azatioprina 1 tableta cada 24 horas, además de bolos de rituximab cada 6 meses, se le realizó biopsia renal que mostró un cuadro histológico compatible con nefropatía lúpica proliferativa difusa, clase IV de la Clasificación ISN/RPS 2003. Suspendió todo manejo médico hace aproximadamente un año, acude a la consulta externa de control prenatal del servicio de obstetricia del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde cursando con embarazo de 18 semanas de gestación por fecha de última menstruación.

A la exploración física se encuentra paciente en mal estado general, poco cooperadora, con anasarca, palidez de piel y tegumentos, con dermatosis maculopapular eritematosa con bordes activos que afecta cuero cabelludo y cuello, área cardíaca rítmica sin soplos ni ruidos agregados, campos pulmonares con disminución del murmullo vesicular de predominio en bases, abdomen semigloboso a expensas de útero gravido a 2 cm por debajo de la cicatriz umbilical, ocupado por producto único, vivo, con frecuencia cardíaca fetal de 140 latidos por minuto (lpm). Presenta signo de la oleada positivo. Genitales con edema vulvar importante, al tacto vaginal cavidad eutérmica con leucorrea blanquecina

grumosa, cérvix cerrado, formado, posterior, extremidades con edema +++, signo de godet 3-4 mm, sin afección neurológica.

Al ingreso hospitalario los exámenes laboratoriales fueron los que se presentan en la tabla 1. Se decide iniciar con terapia de sustitución renal con hemodiálisis. La anasarca fue disminuyendo, presentó como complicación del edema vulvar una úlcera en labio mayor del lado izquierdo. Durante su estancia se mantuvo bajo tratamiento farmacológico con alfametildopa, hidralazina, amlodipino, prazocin, ciclofosfamida y metilprednisolona, hidroxicloquina, prednisona y antibioticoterapia. Evoluciono favorablemente por lo que se egresa a las 2 semanas. A su egreso continuo con monitorización frecuente de presión arterial, control de actividad lúpica y control de función renal con terapia de sustitución con hemodiálisis diariamente, vigilancia del embarazo y curación de ulcera vulvar.

Se realizó monitorización seriada con ultrasonido para vigilar el crecimiento fetal. A la semana 26 de gestación se reportan alteraciones en los flujos de las arterias umbilical y cerebral media fetal al igual que polihidramnios (Figura 1). A

Tabla 1. Exámenes de laboratorio al ingreso

Estudio	Resultado
Eritrocitos	3.04 mml/ul
Hemoglobina	9.09 g/dL
Hematocrito	27.73%
Plaquetas	210.9 miles/ul
Glucosa	99 mg/dL
Urea	107mg/dL
BUN	50.00 mg/dL
Creatinina sérica	4.4 mg/dL
Ácido úrico	7.9 mg/dL
Albúmina	1.6 g/dL
Proteínas en orina 24 hrs	5.06 g/24 hrs
Volumen	350 ml
Creatinina Urinaria	222.80 mg/dL
Depuración de creatinina	14.19
Superficie corporal	1.5
Volumen min	0.24 ml/24 hrs

BUN, nitrógeno ureico en sangre. Muestra los exámenes de laboratorio al ingreso de la paciente. Cabe resaltar los niveles de creatinina sérica, depuración de creatinina y proteínas en orina de 24 hrs.

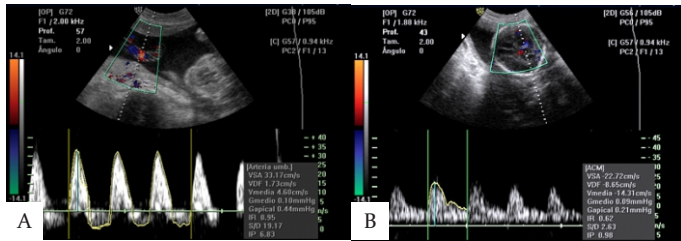


Figura 1. A. Flujiometría de arteria umbilical que muestra aumento en la resistencia y flujo diastólico invertido. B. Flujiometría de arteria cerebral media, que demuestra redistribución de flujo con vasodilatación

las 30 semanas debido al descontrol de cifras tensionales pese al tratamiento antihipertensivo, con datos clínicos y laboratoriales de preeclampsia severa y datos de restricción del crecimiento intrauterino Tipo IV, caracterizados por un retraso en el crecimiento de 6 semanas, con flujometría doppler alterada se decide interrupción del embarazo vía abdominal, cursando procedimiento quirúrgico sin complicaciones, con supervivencia del producto únicamente de tres días.

### Discusión y revisión de la literatura

El embarazo es un estado que se caracteriza por una modulación hormonal de la inmunidad adaptativa e innata para mediar la tolerancia inmunitaria materna al feto. Durante el embarazo normal el número de CD4+/CD25+ y células T es incrementado, asimismo existe un cambio de células TH<sub>1</sub> a células TH<sub>2</sub>, dichas células tienen una acción inmunosupresora potente que contribuye a la tolerancia fetal. Sin embargo, estos cambios inmunológicos pueden afectar la incidencia y la severidad de las enfermedades autoinmunes durante el embarazo.<sup>2</sup>

Durante el embarazo el filtrado glomerular incrementa en un 50 a 60% con un subsecuente aclaramiento de la creatinina sérica. Mientras que en el LES el riñón es de los órganos más afectados, ya que la mayoría de los enfermos presentarán afección renal en algún momento de la enfermedad. La lesión renal en el LES es debida tanto al proceso inflamatorio desencadenado por los mecanismos autoinmunes como a la respuesta de los diversos componentes del tejido renal a dicha inflamación, esto aunado a los cambios fisiológicos que el embarazo condiciona, propician que el manejo de la NL en el embarazo sea un reto para el obstetra.<sup>2</sup>

El daño renal puede tener un curso agresivo y rápidamente progresivo llevando a enfermedad renal terminal en poco tiempo o tener instauración paulatina, esto dependiendo del tipo histológico de la NL y el índice de activación y cronicidad demostrados en la biopsia renal. Nuestra paciente con NL clase IV desarrolló en un curso lento ERC estadio V de la clasificación de KDOQI.

La nefritis lúpica es caracterizada por presencia de depósitos inmunes y de infiltrados celulares que pueden localizarse en el glomérulo, en los vasos y a lo largo de la membrana basal tubular. Los depósitos inmunes pueden ser resultado de la interacción de autoanticuerpos con antígenos renales o al atrapamiento renal de autoantígenos como inmunoglobulinas o nucleosomas sobre los que posteriormente se enlazan los autoanticuerpos. Un reciente

meta-análisis reporta tasas de entre 1.5 a 83% para brote de NL durante el embarazo, en promedio 25.6%.<sup>2</sup> Existen 5 clases NL de acuerdo a la clasificación de ISN/RPS 2003 que se muestra en la tabla 2.<sup>4</sup>

La NL durante el embarazo se asocia a un alto riesgo de pérdida fetal súbita, especialmente en aquellas pacientes con enfermedad renal previa al embarazo o con crisis lúpicas durante el mismo, particularmente cuando es necesario

### Cuadro 1. Clasificación de nefritis lúpica de International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003

#### Clase I

Nefritis lúpica mesangial:

glomérulos normales por microscopía óptica(MO), pero con depósitos de inmunocomplejos (IC)por inmunofluorescencia (IFC)

#### Clase II

Nefritis lúpica mesangioproliferativa:

Hiper celularidad mesangial y depósitos de IC mesangiales; depósitos subendoteliales y subepiteliales visibles por IFC, pero no por MO

#### Clase III

*Nefritis lúpica focal:*

Glomerulonefritis activa o inactiva endocapilar o extracapilar, segmentaria o global; afecta a menos de 50% de los glomérulos con depósitos de IC subendotelial, con o sin alteraciones mesangiales; se divide en 3 clases:

Clase III (A) Lesiones activas: nefritis lúpica focal proliferativa.

Clase III (A/C) Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica focal proliferativa y esclerosante.

Clase III (C) Lesiones crónicas inactivas con cicatrización glomerular: nefritis lúpica focal esclerosante.

#### Clase IV

*Nefritis lúpica proliferativa difusa:*

GN endo o extracapilar activa o inactiva difusa, segmentaria o global comprometiendo  $\geq 50\%$  de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Se divide en difusa segmentaria (IV-S) cuando  $\geq 50\%$  de glomérulos tienen lesiones segmentarias, y difusa global (IV-G) cuando  $\geq 50\%$  tienen lesiones globales. Se define segmentario como una lesión que compromete  $< 50\%$  del penacho. Se incluyen en esta clase casos con "asas de alambre" sin o con poca proliferación

Clase IV-S (A): Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa

Clase IV-G (A): Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa global difusa

Clase IV-S (A/C): Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa y esclerosante segmentaria difusa

Clase IV-G (A/C): Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa y esclerosante global difusa

Clase IV-S (C): Lesiones crónicas inactivas con cicatrización glomerular: nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa

Clase IV-G (C): Lesiones crónicas inactivas con cicatrización glomerular: nefritis lúpica esclerosante global difusa

#### Clase V

*Nefritis lúpica membranosa:*

Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas por MC y por IF o ME, con o sin alteraciones mesangiales

Puede ocurrir en combinación con las Clases III ó IV y en estos casos se diagnosticarán ambas clases.

Puede haber cualquier grado de hiper celularidad mesangial.

Pueden haber lesiones crónicas esclerosantes avanzadas

#### Clase VI

*Nefritis lúpica avanzada con esclerosis:*

$\geq 90\%$  de glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual

mantener dosis de prednisona de 20 mg/día o más para lograr el control de la enfermedad, conduciendo en la mitad de los casos a aborto o muerte fetal. En nuestro caso, la dosis máxima de prednisona fue de 5mg/día.<sup>5,7</sup>

Se considera reactivación de NL cuando se obtiene en un sedimento urinario activo: >5 eritrocitos y leucocitos por campo, proteinuria >0.5g/dL., elevación de creatinina sérica del  $\geq 30\%$ , incremento de la proteinuria de 2g/24h si la medición basal era de  $\leq 3.5\text{g}/24\text{h}$  o  $\geq 1\text{g}$  en ausencia de proteinuria previa asociada a hipocomplementemia y/o títulos elevados de anticuerpos contra DNA de doble cadena.<sup>2,5</sup> En este caso la paciente presentó creatinina sérica de 4.4 g/dL. y proteínas de 24 h de 5.06 g/dL. Los factores de riesgo para LES activo incluyen enfermedad activa dentro de los 6 meses antes de la concepción, historia de múltiples caídas y mal apego al tratamiento. Los factores de riesgo que han sido identificados para un mal pronóstico del embarazo son: hipertensión, síndrome antifosfolípido, lupus activo, el grado de proteinuria, hiperprolactinemia y presencia de compromiso renal.<sup>2,5</sup> En este caso, la paciente presentaba 4 factores que dieron pauta a complicaciones tempranas en el embarazo.

El parto pretérmino, la preeclampsia, la restricción del crecimiento intrauterino y la mortalidad materna, fetal y neonatal son incrementadas cuando la paciente sufre deterioro renal severo ocasionado por NL.<sup>2</sup> La preeclampsia es la principal complicación presente en las pacientes con NL, alcanzando cifras de hasta 35%, de igual manera se puede presentar desprendimiento de placenta normoinsera y eventos trombóticos.<sup>1,6</sup> Aunque es difícil realizar el diagnóstico diferencial entre un brote de NL y preeclampsia en este tipo de pacientes, es fundamental que logremos distinguir una enfermedad de la otra, dado que el enfoque terapéutico es muy diferente. El brote de NL se puede producir en cualquier momento del embarazo. La preeclampsia no se produce antes de la semana 20 de gestación y con frecuencia, a partir de la semana 32. En ambos casos hay un aumento de la proteinuria, hipertensión arterial y puede haber deterioro de función renal. En ambos casos puede haber trombocitopenia. La presencia de un sedimento urinario activo, con microhematuria, cilindros, la

presencia de hipocomplementemia y títulos altos de anticuerpos anti-DNA son propias del brote de NL, a diferencia de que el complemento se encuentra alto o normal en la preeclampsia, la trombocitopenia, enzimas hepáticas y ácido úrico elevado también son más comunes en la preeclampsia.

El control adecuado de la presión arterial es clave en estas pacientes, se ha propuesto como objetivo mantener cifras inferiores a 140/90 mmHg, sin embargo, se ha descrito que la excesiva reducción de la presión puede conducir al retraso del crecimiento intrauterino.<sup>3</sup>

Dentro de las complicaciones fetales y neonatales, el nacimiento pretérmino es el más común teniendo una incidencia de 39.4%. La NL específicamente se relaciona con pérdida fetal, con una pérdida en un 50% en aquellos pacientes con una creatinina  $\geq 106 \mu\text{mol/l}$  y un 60% con una creatinina  $\geq 133 \mu\text{mol/l}$ , bajo peso al nacer en un 30-58%, restricción del crecimiento intrauterino en un 12.7%, muerte fetal 3.6%, muerte neonatal 2.5% y bloqueo cardíaco en aquellas pacientes que presentan anticuerpos anti-Ro positivos.<sup>1</sup>

La frecuencia de polihidramnios ha sido estimada entre un 30 y 70%, este aumento en la producción de orina fetal se cree es secundario a diuresis osmótica causado por los niveles de urea materna, complicación observada en nuestro caso.<sup>8</sup>

El pronóstico del binomio es mejor cuando el LES ha estado quiescente y con remisión de enfermedad renal por lo menos 6 meses antes de iniciar el embarazo.<sup>6</sup> Desafortunadamente nuestra paciente suspendió su tratamiento un año previo, por lo que el embarazo tuvo mal pronóstico desde su inicio.

Las pacientes con LES deben ser tratadas idealmente por un grupo multidisciplinario que incluya al obstetra, reumatólogo y nefrólogo, para el adecuado control preconcepcional que debería ser planeado en un periodo de remisión de la enfermedad durante por lo menos un año, sin terapia o con dosis bajas de corticoesteroides. Una vez instaurado el embarazo, las visitas de control prenatal deben ser indicadas mensualmente, con frecuentes exámenes de laboratorio dependiendo del grado de actividad de la enfermedad.<sup>7</sup>

## Referencias bibliográficas

- 1.- Bramham K, Soh MC and Nelson-Piercy C (2012) Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide management, *Lupus* 2012. 21; 1271-1283.
- 2.- Tood J, Stanhope, Wendy M. White *et al.* Obstetric Nephrology: Lupus and Lupus Nephritis in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 7:2089-2099,
- 3.- Ruiz Irastorza Guillermo, Ezpinosa Gerard, Frutos Miguel A. Jiménez Alonso Juan *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.), *Nefrología* 2012; 32 suppl(1): 1-35
- 4.- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, *et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-250, .
- 5.- Saavedra Miguel A., Cruz-Reyes Claudia, Vera-Lastra Olga, Romer Griselda T., Cruz-Cruz Polita *et al.* Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy. *Clin Rheumatol* 2012;31:813-819
- 6.- Shur Peter H, Bermas Bonnie L, *et al.* Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. UptoDate Wellesley MA, 2012.
- 7.- Paul Jungers and Dominique Chauveau, Perspectives in renal medicine Pregnancy in renal disease. *Kidney International* 1997;52:871-885.
- 8.- Furaz- Czerpak Karina R., Fernández-Juárez Gema, *et al.* Embarazo en mujeres en diálisis crónica: revisión. *Revista de nefrología* 2012;32(3):287-94