

ANALES MEDICOS

Volumen
Volume **44**

Número
Number **4**

Enero-Marzo
January-March **1999**

Artículo:

Lupus y embarazo. Mitos y evidencias

Derechos reservados, Copyright © 1999:
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Lupus y embarazo. Mitos y evidencias

Mary-Carmen Amigo Castañeda*

RESUMEN

Debido a que el lupus eritematoso generalizado es una enfermedad frecuente en mujeres jóvenes y que no afecta su fertilidad, no es raro tener que enfrentar la situación clínica del embarazo en una paciente con lupus. Si bien el pronóstico del embarazo en la mujer lúpica ha cambiado favorablemente, se debe considerar como de alto riesgo y debe ser controlado por un equipo multidisciplinario que tenga comunicación frecuente. Existe gran controversia sobre si el embarazo incide sobre la actividad del lupus eritematoso generalizado o no; sin embargo, de existir exacerbaciones, éstas son leves y se controlan con cambios menores en la medicación. Por otra parte, sin duda, la actividad del lupus eritematoso generalizado se asocia a complicaciones tales como pérdida del embarazo, parto pretérmino, preeclampsia o HELLP (por sus siglas en inglés: *Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*). Más aún, en los embarazos planeados durante la etapa de inactividad del lupus eritematoso generalizado, se observan complicaciones maternas (hipertensión, parto pretérmino), así como prematuridad, retraso en el crecimiento intrauterino y lupus neonatal (que ocurre por el paso transplacentario del anticuerpo anti-SS-A/Ro de la madre al producto). La historia de nefropatía no impide un embarazo exitoso, pero la nefritis activa se relaciona con pérdida del embarazo. Puede ser muy difícil la diferenciación entre nefritis lúpica activa, hipertensión arterial inducida por el embarazo y preeclampsia. Existe una fuerte asociación entre la presencia de anticuerpos anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico con muerte fetal, parto pretérmino, preeclampsia y retraso en el crecimiento fetal. Además, la historia obstétrica de pérdidas previas de embarazos es uno de los factores más importantes para predecir pérdidas futuras. El embarazo en la mujer con lupus eritematoso generalizado requiere una vigilancia muy intensa por un equipo multidisciplinario para lograr que llegue a feliz término. El tratamiento será individualizado en cada caso. No se recomienda aumento profiláctico de esteroides. Si

existe síndrome antifosfolípido asociado, se deberá tratar de acuerdo a las características individuales del caso. Si bien el embarazo en la mujer con lupus es un embarazo de alto riesgo, hoy en día se considera una opción viable para la mujer que así lo desee.

Palabras clave: Lupus eritematoso diseminado, embarazo, síndrome de antifosfolípidos, anticuerpos anticardiolipina.

ABSTRACT

Because systemic lupus erythematosus is frequent in young women, and because fertility is not affected in systemic lupus erythematosus, pregnant lupus patients are frequently encountered in clinical practice. Even though prognosis has improved considerably, pregnancy in systemic lupus erythematosus must be considered as high-risk and as such should be followed by a multidisciplinary team. There is still some controversy as to whether pregnancy impacts unfavorably on systemic lupus erythematosus activity. However, if there are exacerbations, they tend to be mild and well controlled with minor changes in medication. On the other hand, systemic lupus erythematosus activity associates with complications such as miscarriage, pre-term delivery, preeclampsia, and HELLP (Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets). Moreover, even in planned in inactive systemic lupus erythematosus, there may be maternal complications including arterial hypertension and preterm deliveries, as well as retarded intrauterine growth, prematurity, and neonatal lupus (from the transplacental passage of maternal SSA/Ro antibodies into the fetus). A successful pregnancy is not precluded by a history of renal disease. However, active lupus nephritis associates with pregnancy loss. It may be difficult to distinguish between active lupus nephritis, arterial hypertension induced by pregnancy, and preeclampsia. There is a strong correlation between the presence of aCL antibodies and/or lupus anticoagulant with fetal loss, preterm delivery, preeclampsia, and fetal growth retardation. In addition, a history of miscarriage is a strong predictor of a subsequent loss. Pregnancy in a lupus patient requires a close multidisciplinary surveillance to achieve best results. Treatment should be individualized. Prophylactic corticosteroids are not recommended. Treatment of an associated antiphospholipid syndrome should be treated on its merits. Despite its inherent risks, pregnancy is a viable option for the lupus patient.

* Servicio de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
y Hospital ABC.

Recibido para publicación: 01/08/99. Aceptado para publicación: 01/12/99.

Dirección para correspondencia: Dra. Mary-Carmen Amigo Castañeda
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"
Juan Badiano núm. 1 Tlalpan, México, D.F. 14080

Key words: *Systemic lupus erythematosus, pregnancy, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies.*

Ya que el lupus eritematoso generalizado (LEG) se caracteriza por afectar con mayor frecuencia a las mujeres, particularmente jóvenes y, por tanto, en edad reproductiva, no es raro que tengamos que enfrentar la situación clínica del embarazo en una mujer con LEG. Esto se debe a que la fertilidad en pacientes con LEG no difiere de la encontrada en mujeres sanas, tal como se ha mostrado en diversas series,^{1,2} incluyendo la de Fraga y colaboradores³ quienes encontraron un grado de esterilidad de 24.5% en mujeres mexicanas con LEG, similar al 25% que mostró el grupo control. Ante este escenario, surgen dos grandes preguntas.

- 1) ¿Cómo afectará el LEG al embarazo?
- 2) ¿Cómo afectará el embarazo al LEG?

Para responder a estas preguntas, presentaré un caso clínico real y, a partir de él, podremos ir revisando todos los aspectos relevantes del embarazo en la mujer lúpica.

Se trata de una mujer de 26 años, a quien se le diagnosticó LEG a los 15 años por un cuadro de eritema malar, alopecia, artralgias, úlceras orales y glomerulonefritis proliferativa focal que fue tratada con prednisona y azatioprina.

A los 22 años tuvo su primer embarazo, estando inactivo el lupus y con función renal normal. A las 24 semanas presentó ruptura prematura de membranas, dando a luz un producto vivo que falleció 24 horas después por insuficiencia respiratoria. No se conocen más datos excepto que tuvo anticuerpos anticardiolipina (aCL) positivos de isotipo IgG (> 5 desviaciones estándar).

A los 23 años, estando inactivo el LEG tuvo un segundo embarazo. En esa ocasión recibió prednisona (25 mg diarios) con descenso progresivo, así como aspirina (80 mg diarios) durante todo el embarazo. Cursó sin complicaciones, dando a luz mediante operación cesárea a las 37 semanas de gestación, un producto vivo y sano.

A los 26 años acudió por primera vez a nuestro Instituto, por presentar fiebre, caída de pelo, artralgias y amenorrea de dos meses. A la exploración física se apreció alopecia, eritema malar, dolor abdominal en hipogastrio y descarga vaginal sanguinolenta. Su tensión arterial era 110/70 mm Hg. Se diagnosticó aborto espontáneo y se refirió al Servicio de Ginecología, donde se le practicó legrado uterino. Se inició tratamiento con prednisona (15 mg diarios).

Este caso ejemplifica que el embarazo en la mujer con lupus conlleva alto riesgo y requiere una intensa vigilancia materna y fetal. Por supuesto, el reumatólogo y el obstetra deben trabajar en conjunto y,

Cuadro I. Factores asociados con pérdida del embarazo en lupus eritematoso generalizado (LEG).

- Actividad del LEG
- Nefritis lúpica activa
- Anticuerpos antifosfolípido
- Hipertensión arterial
- Historia de pérdida de embarazo previa
- Hipocomplementemia
- Anti-SS-A (inconsistente)

si es necesario, otros especialistas, como el nefrólogo o el hematólogo, deben participar en una estrecha colaboración multidisciplinaria.

Empecemos por revisar cuáles son los factores asociados con pérdida del embarazo en pacientes con LEG (*Cuadro I*).

Actividad de LEG

¿El embarazo incide sobre la actividad del LEG?

Este punto es controvertido. La frecuencia de activación del LEG durante el embarazo varía ampliamente en las series desde 8 hasta 74%.⁴⁻⁷ La mayoría de los episodios son leves, no se producen en órganos críticos y se controlan con cambios menores en la medición. Las alteraciones mucocutáneas, musculoesqueléticas y hematológicas son las más comunes. En general, la activación es más frecuente en el tercer trimestre y en el posparto. La actividad al inicio del embarazo es un factor de riesgo para reactivación durante el curso del mismo.^{5,8,9} Por otra parte, cuando el LEG inicia durante el embarazo o posparto, las manifestaciones clínicas tienden a ser graves.¹⁰⁻¹²

¿El LEG influye sobre el embarazo? Sin duda, la actividad del LEG se asocia a complicaciones del embarazo tales como preeclampsia,^{4,13} HELLP (por sus siglas en inglés: *Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*),⁴ parte de pretérmino^{4,14,15} o pérdida del embarazo.^{4,16-18}

Vamos a revisar a continuación algunas series recientes sobre el curso del embarazo en mujeres con LEG. Estas series son prospectivas, se refieren a embarazos planeados y, por tanto, representan el mejor escenario posible para un embarazo exitoso. Como verán, aún en esas condiciones, el embarazo en la mujer con lupus se considera de alto riesgo y requiere una intensa vigilancia para llegar a feliz término. Desde luego, no hay duda que el pronóstico ha cambiado favorablemente y hoy en día ya no se reco-

mienda la interrupción del embarazo en la mujer con lupus como se hacía en el pasado. Por el contrario, al conocer mejor las posibles complicaciones y su prevención o tratamiento, han aumentado considerablemente las tasas de embarazos exitosos.

En un estudio prospectivo, Thi Huong y colaboradores¹⁹ comentan su experiencia en relación con el curso de embarazos planeados en mujeres con LEG inactivo. Estudiaron 62 embarazos en 38 mujeres. El 45% tenía anticuerpos antifosfolípidos (aPL). Durante el embarazo, todas las pacientes recibieron prednisona (PDN) 10 mg diarios más aspirina (100 mg diarios) o heparina en caso de síndrome antifosfolípido asociado.

Se exacerbaron 13 casos (27%) (seis en el posparto). La exacerbación lúpica fue moderada en todos los casos (artralgias/piel) excepto en una paciente con glomerulonefritis proliferativa difusa.

El curso del embarazo terminó en aborto espontáneo supuestamente no relacionado a LEG en 10 casos, mortinato (> 20 semanas) en dos, aborto inducido en dos, parto pretérmino en 29 (incluyendo tres embarazos gemelares) y parto a término en 19 casos.

Fueron en total 51 productos vivos (26 del sexo femenino, 25 del masculino), hubo infección grave en prematuros, retraso en el crecimiento en un caso y lupus neonatal (cutáneo) en dos productos. No hubo fallecimientos ni bloqueos aurículo-ventricular (A-V). La presencia de mortinatos y prematuros fue más común en presencia de síndrome antifosfolípido. La tasa de nacidos vivos fue de 96%. Las complicaciones maternas incluyeron exacerbaciones del lupus, hipertensión arterial, un caso de hematoma de pared en una paciente que recibía aspirina y heparina, hemorragia durante el parto en una mujer que tomaba aspirina y un caso de diabetes, otro de infección genital y uno más de evento vascular cerebral en una enferma que había suspendido la aspirina antes del parto.

Los autores compararon también la historia obstétrica y el curso del embarazo planeado en 15 pacientes con LEG y afección renal o de sistema nervioso central, encontrando una dramática diferencia en el índice de nacidos vivos en los embarazos planeados, tal como se observa en el cuadro II.

Otro estudio prospectivo muy reciente es el de Carmona y colaboradores,²⁰ quienes estudiaron 60 embarazos en 46 mujeres con LEG. Los embarazos fueron planeados durante el lupus inactivo. Se llevaron a cabo visitas frecuentes al internista, reumatólogo y obstetra durante todo el curso del embarazo. Se realizaron ultrasonido, Doppler y ecocardiografía fetal secuencial, así como evaluación inmunológica materna. Se inició aspirina un mes antes de intentar la concepción. El diagnóstico de LEG durante el embarazo se hizo en dos casos. Al momento de la concepción cuatro pacientes tenían LEG activo. Las pacientes recibían prednisona (nueve casos) o azatioprina (dos casos).

Dieciséis mujeres tenían anticuerpos antifosfolípidos y 15 anticuerpo anti-Ro (SS-A). Diez enfermas tenían nefropatía lúpica. Se detectaron tres pérdidas del primer trimestre, cuatro abortos voluntarios, 15 exacerbaciones y muerte del producto en cinco casos (un bloqueo A-V, tres membranas hialinas, una muerte intrauterina por mutación de Leiden).

Las complicaciones obstétricas fueron: parto pretérmino en 11 casos, retraso en el crecimiento intrauterino en cinco, hipertensión arterial en 10 (cinco con preeclampsia), ruptura prematura de membranas en cuatro y bajo peso de neonatos (< 2,500 g) en 13.

Un estudio interesante es el de Rahman y colaboradores,²¹ quienes estudiaron 141 embarazos en 73 mujeres con LEG para tratar de detectar predictores clínicos de la evolución fetal.

En la serie estudiada encontraron: 86 (60.1%) nacidos vivos, 34 (23.8%) abortos espontáneos y 20 (14%)

Cuadro II. Historia obstétrica y curso del embarazo en 15 pacientes con lupus eritematoso generalizado.

	Historia obstétrica		Embarazo planeado	
	n	%	n	%
Nacidos vivos	0	0	19	82
Muerte neonatal	3	30	0	0
Mortinato	1	10	0	0
Aborto espontáneo	6	60	4	18
Total	10	100	23	100

abortos terapéuticos. De los nacidos vivos, 21 (24.4%) fueron prematuros, en seis (7.9%) hubo retraso en el crecimiento intrauterino, en tres (3.5%) lupus neonatal, dos productos (2.3%) presentaron malformaciones congénitas y hubo dos (2.3%) muertes perinatales.

Mediante análisis univariado, los autores encontraron a la nefropatía como el único predictor de pérdida fetal ($p < 0.012$) y a la hipertensión arterial como predictor de mala evolución fetal ($p < 0.024$).

Hemos hablado de actividad del LEG y de reactivación, pero a veces no es fácil determinar si en realidad hay exacerbación, o estamos ante cambios fisiológicos del embarazo. Por lo tanto, hay que estar familiarizados con los siguientes cambios que pueden presentarse normalmente durante el embarazo y simular actividad lúpica. Estos son: anemia leve, trombocitopenia leve, artralgias, eritema palmar, melasma *gravidaram*, caída de pelo y proteinuria ($< 300 \text{ mg/24 horas}$).²²

Nefropatía y embarazo

En términos generales, si la nefropatía está en remisión al inicio del embarazo, no habrá problemas durante el mismo.^{8,12,23,24} La mayoría de los estudios muestra que las exacerbaciones renales son leves y que habrá deterioro sólo en el 15% de los casos. Por otra parte, la nefropatía activa antes del embarazo influye en la frecuencia de exacerbación lúpica durante el mismo.²⁵

Por lo tanto, la historia de nefropatía no impide un embarazo exitoso, pero la nefritis activa sí se relaciona con pérdida del embarazo. La combinación de proteinuria ($> 300 \text{ mg/24 horas}$) y disminución de la depuración de creatinina ($< 100 \text{ mL/min}$) es una señal de peligro. La proteinuria fisiológica ($< 300 \text{ mg/24 horas}$)

horas) es consecuencia de aumento en el flujo renal y se acompaña de aumento en la depuración de creatinina ($> 150 \text{ mL/min}$) y disminución de la creatinina sérica.²⁶

Hipertensión arterial y proteinuria

Ante un caso de LEG con hipertensión arterial y proteinuria es muy difícil diferenciar entre nefritis lúpica activa, hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia.⁴

La hipertensión arterial inducida por embarazo es sugerida por un inicio abrupto, ausencia de cilindros en orina, ausencia de respuesta a tratamiento para el LEG y remisión después del parto.

Ahora bien, distinguir nefritis lúpica de preeclampsia, no es posible con bases clínicas solamente, ya que además las dos entidades pueden coexistir.¹³ Ambas comparten la presencia de hipertensión arterial, proteinuria, edema y deterioro de la función renal. Pueden ayudar a diferenciarlos, la ausencia de otros datos de actividad de lupus, la ausencia de hematuria, así como la inactividad serológica (anti-DNA). El complemento hemolítico (CH) puede ayudar a la diferenciación ya que en preeclampsia el CH50% es normal y el Ba (producto de la vía alterna del complemento) es en general normal. En contraste, en el LEG activo, el CH50% estará bajo y el Ba alto.²⁶ Por lo tanto, una disminución de los niveles convencionales de C3, C4 o CH50%, acompañada de una elevación de los productos de degradación del complemento, parece diferenciar una exacerbación lúpica de cuadros no lúpicos del embarazo. Otros datos de actividad lúpica incluyen aumento en el recep-

Cuadro III. Algunas diferencias entre hipertensión arterial inducida por embarazo, preeclampsia y actividad lúpica.

	Hipertensión arterial inducida por embarazo	Preeclampsia	Actividad por lupus eritematoso generalizado
Tensión arterial	↑	↑	N ó ↑
Plaquetas	N ó ↓	N ó ↓	N ó ↓
Proteinuria	↑	↑	↑
Hematuria	Macro	No	Micro
Cilindros	No	No	Sí
Calcio urinario	Normal	Bajo	Normal
Anti-DNA	Negativo	Negativo	Positivo
CH50%	Normal	Normal	Disminuido
Ba	Normal	Normal	Elevado

Abreviaturas: N = Normal. CH50% = Complemento hemolítico. Ba = Producto de degradación de la vía alterna del complemento.

tor de IL-2 y de alfa fetoproteína materna, pero estas pruebas son muy especializadas y no están disponibles en general.

En el *cuadro III* se resumen algunos datos que pueden ayudar a diferenciar entre hipertensión arterial inducida por embarazo, preeclampsia y actividad de LEG.

Síndrome HELLP

El síndrome de HELLP, caracterizado por anemia hemolítica, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas, es una complicación grave que puede coexistir con lupus activo, ensombreciendo el pronóstico.⁴

Anti-SS-A/Ro

La presencia del anticuerpo anti-SS-A/Ro se ha asociado de manera inconstante con pérdida fetal. Sin embargo, la importancia del anticuerpo anti-SS-A/Ro radica en que las madres con el anticuerpo (en el contexto de lupus u otras enfermedades autoinmunes) tienen un riesgo máximo del 32% de tener un niño con lupus neonatal.²⁷ El lupus neonatal ocurre por el paso transplacentario del anticuerpo anti-SS-A/Ro de la madre al producto. Esto puede ocasionar manifestaciones cutáneas o citopenias que son transitorias y que en general son leves. Sin embargo, en poco menos de la mitad de los casos ocurre bloqueo auriculoventricular completo que requerirá marcapaso definitivo. Las pacientes con LEG que han tenido un hijo con lupus neonatal, tienen una probabilidad de 25% de tener otro niño con este síndrome en un embarazo subsecuente.²⁸ Es por esto que, si la madre es portadora del anti-SS-A/Ro, se debe realizar un seguimiento muy estrecho con ecocardiografía fetal desde la semana 24.

Historia de pérdidas del embarazo

El tener historia de pérdidas previas de embarazos es uno de los factores más importantes para predecir pérdidas futuras.²⁹ Ramsey-Goldman,³⁰ en un estudio retrospectivo de pacientes con lupus, demostró que tanto las mujeres con LEG como sus controles con una evolución adversa durante su primer embarazo tuvieron un 50% de probabilidad de tener una evolución adversa en su segundo embarazo.

Anticuerpos antifosfolípido

Múltiples estudios han mostrado en forma contundente asociación entre la presencia de anticuerpos

anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico con muerte fetal, parto pretérmino, preeclampsia y retraso en el crecimiento fetal. Esto ocurre tanto en el síndrome antifosfolípidos primario como en el asociado a LEG.³¹⁻³⁵ La combinación de aCL IgG y/o anticoagulante lúpico con historia de pérdidas de embarazo recurrentes se asocia con sólo 10-20% de probabilidad de dar a luz un producto vivo si la madre no recibe ningún tratamiento. En contraste, múltiples estudios publicados en los años 90 han mostrado feliz término del embarazo en más del 80% de las mujeres que han recibido tratamiento durante la gestación.^{36,37} Sin embargo, la prematuridad y el retraso en el crecimiento intrauterino son hallazgos muy comunes.

La fisiopatología de la pérdida del embarazo aún no se conoce pero investigaciones recientes consideran que una disregulación de la coagulación placentaria y la vasculopatía resultante son elementos esenciales en la pérdida del embarazo relacionada con el síndrome antifosfolípidos.³⁸

Lima y colaboradores,³⁹ estudiaron el curso de 60 embarazos en 47 mujeres, 11 de ellas con síndrome antifosfolípidos primario y 36 con síndrome antifosfolípidos asociado a LEG. Si habían tenido historia de pérdida fetal, se les prescribió aspirina (75 mg diarios). Si había antecedentes de trombosis, los pacientes recibieron heparina más aspirina.

Sus resultados mostraron que la tasa de recién nacidos vivos aumentó de 19% (embarazos previos sin tratamiento) a 70%. Sin embargo, se observaron complicaciones tales como preeclampsia (18%), prematuridad (43%), sufrimiento fetal (50%) y retraso en el crecimiento intrauterino (31%). En siete embarazos se presentaron eventos trombóticos. Los autores encontraron como predictores de la evolución fetal a la historia obstétrica previa y a la presencia de trombocitopenia.

Por lo que hemos visto, se debe evaluar la presencia de anticuerpos antifosfolípido (aCL, anticoagulante lúpico y, en algunos casos, cuando se sospecha el síndrome y las pruebas anteriores son negativas, el anticuerpo anti-beta 2 glicoproteína 1) en toda mujer con LEG que se embarace y, dependiendo de la historia individual, se dará el mejor tratamiento.

Tratamiento

El tratamiento debe ser individualizado en cada caso; sin embargo, podemos hacer algunos comentarios que pueden resultar de utilidad. Desde luego que el embarazo ideal será un embarazo planeado en una época de inactividad del padecimiento ya que sa-

bemos que los embarazos en mujeres que llevan por lo menos seis meses de inactividad tienen un curso más favorable. No hay duda, sin embargo, que el embarazo en la mujer con LEG y síndrome antifosfolípidos es un embarazo de alto riesgo que requiere una vigilancia muy intensa y en el que debe haber gran comunicación entre los médicos tratantes (obstetra, reumatólogo, nefrólogo, hematólogo, neonatólogo).

Con relación a la terapia farmacológica, se considera un axioma que cualquier tratamiento debe mantenerse al mínimo indispensable durante el embarazo, pero en particular durante los tres primeros meses cuando el feto está en formación. Cuando se considera el empleo de drogas durante el embarazo y la lactancia, se deben tener en mente los posibles efectos teratogénicos, así como los efectos del fármaco sobre la fisiología fetal, sin olvidar la presencia del fármaco o sus metabolitos en la leche materna y los efectos que éstos pudieran tener sobre el lactante. Por otra parte, no podemos olvidar que, precisamente por el empleo adecuado de medicamentos, muchas mujeres con diversos padecimientos han podido embarazarse y llevar a feliz término la gestación.

En la mujer con LEG que se embaraza, en términos generales se recomienda seguir el mismo tratamiento que antes del embarazo, si los medicamentos están permitidos durante el mismo⁴⁰ (*Cuadro IV*). En el *cuadro V* se encuentran las recomendaciones para el tratamiento del LEG durante el embarazo.⁴¹ Algunos autores recomiendan un aumento profiláctico de prednisona para evitar exacerbaciones; sin embargo, esto es muy controvertido y habrá que valorar los riesgos/beneficios de su empleo en cada caso en particular. En general, se acepta que la dosis de este medicamento debe aumentarse sólo en caso de que la paciente presente activación del lupus. Vale la pena comentar que la prednisona no llega al producto, ya que es metabolizada por la 11-hidroxigenasa placentaria. Por esto, cuando se pretende que el esteroide alcance al feto (por ejemplo, para aumentar la madurez pulmonar asociada al parto pretérmino o como tratamiento del bloqueo cardíaco congénito del lupus neonatal), se deberá utilizar dexametasona o betametasona; y cuando se requieren tratar las complicaciones maternas, se utilizará prednisona. Los corticoides se han utilizado durante 50 años para tratar diversos padecimientos en mujeres embarazadas y no hay evidencia clara de efecto teratogénico con las dosis empleadas.⁴² En animales, los estudios sobre el potencial teratogénico (paladar hendido, malformaciones cardíacas) de los corticoides han mostrado que existe una gran variabilidad entre las especies.⁴³

No se deben extrapolrar los hallazgos de estos experimentos animales a los seres humanos. La *Food and Drug Administration* (FDA) tiene cinco categorías para las drogas administradas durante el embarazo. De acuerdo a estas categorías, la FDA considera a la prednisona y a la metil-prednisolona en la categoría de riesgo B (Categoría B: Fármacos sin evidencia de riesgo en humanos. Hay estudios efectuados en animales que no demostraron teratogénesis, pero no existen estudios válidos en la especie humana, o bien hay datos de teratogénesis en animales no comprobados en estudios controlados en seres humanos).⁴⁴

Con relación al tratamiento del síndrome antifosfolípido (primario o asociado a enfermedad autoin-

Cuadro IV. Lupus eritematoso generalizado y embarazo.

Medicamentos permitidos	Medicamentos contraindicados
Corticosteroides	AINEs
Aspirina (dosis baja)	Clorambucil
Hidroxicloroquina	Metotrexato
Azatioprina	Ciclosporina
Metildopa	Bloqueadores beta
Hidralazina	Bloqueadores canales de calcio
	Inhibidores de la ECA

Abreviaturas: AINEs = Antiinflamatorios no esteroideos.

ECA = Enzima convertidora de angiotensina.

Cuadro V. Recomendaciones para el tratamiento del lupus eritematoso generalizado durante el embarazo.

Corticosteroides

- Usar prednisona para controlar actividad.
- Usar dexametasona o betametasona para casos específicos (ver texto).

Antiinflamatorios no esteroideos

- Usar ácido acetilsalicílico en caso necesario.
- Evitar otros antiinflamatorios.

Antimaláricos

- Usarlos en casos seleccionados.
- La hidroxicloroquina tiene preferencia sobre la cloroquina.

Fármacos inmunosupresores

- Usar sólo en caso de afección visceral importante.
- La azatioprina tiene preferencia.

mune, particularmente lupus), se han propuesto los siguientes lineamientos:⁴⁵

- En primigestas o mujeres con embarazos previos normales, no se requiere tratamiento. Puede utilizarse aspirina a dosis bajas (80 mg diarios).
- En mujeres con pérdida fetal previa: dosis bajas de aspirina o heparina.
- En pérdida recurrente que no respondió a aspirina o heparina: prednisona o gammaglobulina intravenosa.

Seguimiento del embarazo

A continuación se mencionan los lineamientos para el adecuado seguimiento de la mujer lúpica embarazada.

- En todos los casos, supervisión estricta del embarazo.
- Visitas médicas frecuentes (evaluar TA, presencia de edema).
- Determinar actividad clínica del LEG.
- Determinar actividad serológica del LEG (anticuerpos antinucleares, anti-SS-A, aCL, anticoagulante lúpico).
- Anticuerpos antiplaquetarios (en caso de trombocitopenia).
- C3, C4, CH50%
- Estudio del sedimento urinario.
- Pruebas de función renal.
- Depuración de creatinina, proteinuria y niveles de calcio en orina de 24 horas.

Dado el riesgo elevado de pérdida del embarazo, la viabilidad del feto debe evaluarse mediante la auscultación del latido fetal en cada visita. Sin embargo, desde la semana 10 puede evaluarse mediante Doppler o ultrasonografía. Durante el segundo trimestre (semanas 14-26) además de los estudios prenatales comunes, se debe realizar un cuidadoso ultrasonido entre la semana 18-20, buscando defectos de conducción que estarían señalando la presencia de bloqueo cardíaco congénito asociado a lupus neonatal. También es importante evaluar el crecimiento fetal y, si es menor que el esperado, se deberá seguir muy de cerca con ultrasonidos seriados. Durante el tercer trimestre (semana 28), se intensificará la vigilancia fetal mediante el perfil biofísico fetal que incluye la prueba sin estrés, ultrasonido, evaluación de la cantidad del líquido amniótico, movimientos fetales, tono fetal y movimientos respiratorios fetales. Los resultados de este perfil biofísico pueden sugerir el bienestar fetal. La falta de movimiento y respiración implica una dis-

minución en las reservas fetales. La presencia de oligohidramnios puede representar hipoperfusión placentaria, así como ruptura de membranas, agenesia renal fetal u obstrucción urinaria, causas que fácilmente pueden ser reconocidas mediante ultrasonido fetal.

En general, dependiendo de los resultados del perfil biofísico, se repetirá el estudio a las 24 horas o se indicará el alumbramiento.

Cuando se sospecha anormalidad en la función placentaria, se realizará Doppler de la arteria umbilical que mide los flujos sistólico y diastólico. El flujo diastólico bajo o ausente se ha asociado a muerte fetal.

Si se considera necesario interrumpir el embarazo, antes de la semana 34, se administrarán a la madre corticoides que crucen la placenta (dexametasona o betametasona) para reducir el riesgo de complicaciones por prematuridad en el neonato (insuficiencia respiratoria, enterocolitis necrosante y hemorragia intraventricular).⁴⁶

Consideraciones sobre el parto

El cuidado obstétrico de la mujer lúpica durante el parto no difiere del de un embarazo normal. Las indicaciones para la operación cesárea son las mismas que para cualquier otra mujer. Sin embargo, quizás porque el embarazo lúpico es de alto riesgo, existe una frecuencia mayor de esta cirugía en mujeres con LEG. Se deben administrar dosis de estrés de corticoides a toda mujer que haya recibido esteroides durante el embarazo. Se deberán suspender los medicamentos antitrombóticos cuando el parto sea inminente. Se deberán estudiar los tiempos de coagulación en toda mujer que desee anestesia regional. Vale la pena recordar que los parámetros de coagulación se corrigen en 4-6 horas después del empleo de heparina convencional, pero pueden tardar más de 24 horas si se emplea heparina de bajo peso molecular. La aspirina en dosis bajas posee muy bajo riesgo para la anestesia regional. Desde luego, el médico neonatólogo debe evaluar a todo niño nacido de una madre lúpica para descartar la presencia de lupus neonatal u otras complicaciones asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Cuidados en el posparto

Se recomienda que la mujer con lupus, una vez terminado el embarazo, reinicie el tratamiento farmacológico que recibía antes del mismo. Generalmente, no se recomienda tratamiento profiláctico para prevenir exacerbaciones. No hay contraindicaciones para la lactancia; sin embargo, algunos medicamentos pueden pasar a la

leche materna y ser riesgosos para el neonato, por lo que se deberá discutir individualmente.

Contracepción

Existe controversia sobre si el empleo de contraceptivos orales causa exacerbaciones del LEG.^{47,48} Lo que sí es claro es que las pacientes con anticuerpos anti-fosfolípidos no deben recibirlos, ya que los estrógenos aumentan el riesgo de eventos trombóticos. Las opciones son los métodos de barrera y quizás los contraceptivos que contienen progesterona, aunque no existen aún datos concluyentes. Por otra parte, se prefiere no utilizar dispositivos intrauterinos por el riesgo de infección en pacientes con una función inmunológica comprometida y que frecuentemente reciben tratamiento inmunosupresor.

Conclusiones

En resumen, podemos decir, que el panorama para la mujer con LEG que desea embarazarse ha mejorado notablemente en los últimos años, pero existe aún la posibilidad de morbilidad significativa tanto para la madre como para el producto. Es fundamental el conocimiento del curso de la enfermedad durante el embarazo, de los cambios fisiológicos del mismo, de los efectos del lupus sobre el feto y de los tratamientos permitidos durante la gestación. El consejo prenatal y la cooperación entre los especialistas involucrados son esenciales para la evolución exitosa del embarazo en la mujer con lupus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Friedman EA, Rutherford JW. Pregnancy and lupus erythematosus. *Obstet Gynecol* 1956; 8: 601.
2. Nossent HC, Swakk TJJG. Systemic lupus erythematosus. VI Analysis of the interrelationship with pregnancy. *J Rheumatol* 1990; 17: 771.
3. Fraga A, Mintz G, Orozco J. Sterility and fertility rates, fetal wastage and maternal morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1974; 1: 293.
4. Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 87-119.
5. Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1392-1397.
6. Tincani A, Faden D, Tarantini M, Lojacono A, Tanzi P, Gastaldi A et al. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: A prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 439-446.
7. Moga SY, Formiga PF, Canet GR, Pac FM, Mitjavila VF, Fernández NF. Embarazo y lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 530-533.
8. Jungers P, Dougados M, Pelissier E, Kutten F, Lesavre P, Bach JF. Lupus nephropathy and pregnancy: Report of 104 cases in 36 patients. *Arch Intern Med* 1982; 142: 771-776.
9. Tozman ECS, Urowitz MB, Gladman DD. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *J Rheumatol* 1980; 7: 624-632.
10. Hayslett JP. Maternal and fetal complications in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 123-126.
11. Bobrie G, Liote F, Houillier P, Grunfeld JP, Jungers P. Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 339-343.
12. Imbasciati E, Surian N, Bottino S, Cosci P, Colussi G, Ambroso GC et al. Lupus nephropathy and pregnancy: A study of 26 pregnancies in patients with lupus erythematosus and nephritis. *Nephron* 1984; 36: 46-51.
13. Minakami H, Idei S, Koike T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N. Active lupus and preeclampsia: a life threatening combination. *J Rheumatol* 1994; 21: 1562-1563.
14. Mintz G, Niz J, Gutierrez G, Garcia-Alonso A, Karchmer S. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 1986; 13: 732-739.
15. Estes D, Larson DL. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1965; 8: 307-321.
16. Piatiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenbert JR. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21: 55-64.
17. Petri M, Allbritton J. Fetal outcome in lupus pregnancy: a retrospective case-control study of the Hopkins lupus cohort. *J Rheumatol* 1993; 20: 650-656.
18. Julkunen H, Jouhikainen T, Kaaja R, Leirisalo RM, Stephansson E, Palosuo T et al. Fetal outcome in lupus pregnancy: A retrospective case-control study of 242 pregnancies in 112 patients. *Lupus* 1993; 2: 125-131.
19. Le Thi Huong D, Wechsle B, Vauthier-Brouzes D, Seebacher J, Lefebvre G, Blettry O et al. Outcome planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: A prospective study on 62 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 772-777.
20. Carmona F, Font J, Cervera R, Muñoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 137-142.
21. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 1526-1530.
22. Mascola MA, Repke JT. Obstetric management of the high-risk lupus pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 22: 119-132.
23. Fine LG, Barnett EV, Danovitch GM y col. Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Ann Intern Med* 1981; 94: 667.
24. Hayslett JP, Lynn RI. Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy. *Kidney Int* 1980; 18: 207-220.
25. Zulman JI, Talal N, Hoffman GS, Epstein WV. Problems associated with the management of pregnancies in patient with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1980; 7: 37-49.
26. Buyon JP. Systemic lupus erythematosus and the maternal-fetal dyad. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1990; 4: 85-103.
27. Abramson SB, Buyon JP. Activation of the complement pathway: comparison of normal pregnancy, preeclampsia, and systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 183-187.
28. Lockshin MD, Bonfa E, Elkron K et al. Neonatal lupus risk to newborns of mothers with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988; 1: 697-701.
29. Mc Cune AB, Weston WL, Lee LA. Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987; 106: 518-523.

30. Englert HJ, Derue GM et al. Pregnancy and lupus: prognostic indicators and response to treatment. *Q J Med* 1988; 250: 125-136.
31. Ramsey-Goldman R. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14: 169-185.
32. Branch DW. Immunologic disease and fetal death. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30: 295-311.
33. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome; an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 614-620.
34. Branch WD, Scott JR, Kochenour NK, Hershgold E. Obstetric complications associated with the lupus, anticoagulant. *N Engl J Med* 1985; 313: 1322-1326.
35. Gregorini G, Setti G, Remuzzi G. Recurrent abortion with lupus anticoagulant, and preeclampsia: A common final pathway for two different diseases? *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 194-196.
36. Amigo-Castañeda MC. Síndrome antifosfolípido y embarazo. En: Fabián SMG (ed). *Temas de medicina interna. Problemas médicos del embarazo*. Vol III, Núm 3, México: Interamericana-McGraw-Hill, 1995: 651-663.
37. Triplett DA. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 1989; 20: 52-67.
38. Lockshin MD. Pregnancy loss and antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1998; 7: S89.
39. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NMM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GRV. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exper Rheumatol* 1996; 14: 131-136.
40. Amigo MC. Pregnancy loss in systemic lupus erythematosus. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). *Rheumatology*. London: Mosby, 1998: 7, 8, 20.
41. Silveira-Torre LH. La embarazada con colagenopatía. En: Fabián SMG (ed). *Temas de medicina interna. Problemas médicos del embarazo*. Vol. III, Núm. 3, México: Interamericana-McGraw-Hill, 1995: 633-650.
42. Amigo MC. La corticoterapia durante el embarazo. *Rev Mex Reumatol* 1998; 13: 255-259.
43. Sidhu RK. Corticosteroids in pregnancy. In: Hawkins DF (ed). *Drugs and pregnancy. Human teratogenesis and related problems*. New York: Churchill Livingstone, 1983: 116-127.
44. Ramsey-Goldman R, Schilling E. Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 149-167.
45. Cowchock S. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Lupus* 1998; 7: S95-S97.
46. Mascola MA, Repke JT. Obstetric management of high-risk lupus pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 119-132.
47. Jungos P, Dougados M, Pelissier C. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 618.
48. Julkunen HA. Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: side effects and influence on the activity of SLE. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 427-433.