



## Lupus eritematoso sistémico en el embarazo

Daniela Stuht López,<sup>1</sup> Samuel Santoyo Haro,<sup>2</sup> Ignacio Lara Barragán<sup>3</sup>

### Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, multisistémica que se caracteriza por una respuesta autoinmune aberrante a autoantígenos con afección a cualquier órgano o tejido, que afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva. LES afecta aproximadamente a 300,000 personas en los Estados Unidos de América con relación mujer:hombre de 10:1. El objetivo de este artículo es revisar los principales riesgos asociados al embarazo de pacientes con LES, así como las recomendaciones generales en cuanto al periodo pre-concepcional, el manejo general y farmacológico durante el embarazo y la lactancia.

**Palabras clave:** Embarazo, lupus eritematoso sistémico, fertilidad, tratamiento.

### Summary

Systemic lupus erythematosus (LES), is a chronic, inflammatory and multisystemic disease characterized by an aberrant autoimmune response to autoantigens that attacks any organ or tissue, affecting primarily women in reproductive age. In the United States of America, LES affects nearly 300,000 people, primarily women with a ratio female: male of 10:1. The aim of this article is to resume the primary risks of pregnancy associated to LES, as well as the general recommendations for preconceptional period and treatment during pregnancy and lactation.

**Key words:** Pregnancy, systemic lupus erythematosus, fertility, treatment.

### INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, multisistémica que se caracteriza por una respuesta autoinmune aberrante a autoantígenos con afección a cualquier órgano o tejido, que afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva.<sup>1,2</sup> Diversos factores ambientales en individuos que se encuentran predispuestos genéticamente

desencadenan una activación y proliferación de células inmunes innatas y linfocitos autorreactivos.<sup>2</sup>

La heterogeneidad clínica de la enfermedad constituye un reto diagnóstico para muchos médicos, por esta razón se establecieron 11 criterios clínicos, siendo necesarios cuatro para establecer el diagnóstico.<sup>3</sup>

LES afecta aproximadamente a 300,000 personas en los Estados Unidos de América. La prevalencia varía según la región, oscilando en un rango de 20 a 150 casos por cada 100,000 habitantes, con la más alta prevalencia en brasileños.<sup>3,4</sup> La enfermedad se presenta en todas las razas, aunque los hispanos y negros tienen una presentación de enfermedad más severa; la edad de presentación va de entre los 17 y 35 años, y la relación mujer:hombre es de 10:1, esta relación es menos marcada cuando la enfermedad se presenta en los extremos de la vida. El pronóstico ha mejorado en los últimos años: la supervivencia a 10 años es de alrededor del 80% y a 20 años del 65%; sin embargo, la mortalidad sigue siendo tres veces mayor cuando se compara con la población en general.<sup>5</sup>

En México, se cuenta con el registro de que aproximadamente 1.5 millones de personas padecen esta enfermedad, lo que se traduce a 20 casos por cada 100,000 habitantes, de los cuales el 90% son mujeres de entre los 20 y 45 años de edad.<sup>6</sup> La Fundación Mexicana para Enfermos Reumá-

<sup>1</sup> Residente de Ginecología y Obstetricia de la Facultad Mexicana de Medicina Universidad La Salle.

<sup>2</sup> Profesor titular del Curso de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia.

<sup>3</sup> Profesor adjunto del Curso de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia.

Hospital Ángeles Pedregal.

Correspondencia:

Dra. Daniela Stuht López

Correo electrónico: dstuht@me.com

Aceptado: 30-04-2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

ticos AC estableció que por cada nueve mujeres enfermas de LES, sólo hay un hombre con la enfermedad.<sup>6</sup>

Las mujeres con LES tienen las mismas tasas de fertilidad en comparación con el resto de las mujeres, con excepción de aquellas pacientes con un compromiso de la función renal importante (tasa de filtrado glomerular < 50 mL/min), enfermedad activa o amenorrea inducida por terapia citotóxica.<sup>7</sup> Sin embargo, las mujeres embarazadas con lupus tienen un riesgo elevado de desenlaces adversos tanto maternos como fetales, dentro de los que se incluyen mayores tasas de parto pretérmino, muerte fetal, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacimiento, preeclampsia y hemorragia obstétrica.<sup>8</sup> Aproximadamente de 10 a 25% de las pacientes con enfermedad reumática sistémica que acuden a valoración a un servicio de urgencias, requieren ser hospitalizadas, y la mortalidad de estas pacientes varía de 47 hasta 79%, a pesar del incremento de la supervivencia en pacientes con LES.<sup>8</sup>

Las principales afecciones reportadas durante el embarazo incluyen enfermedades hipertensivas (preeclampsia, eclampsia), síndrome de HELLP, restricción de crecimiento intrauterino y pérdidas fetales recurrentes. Adicionalmente, se ha reportado aumento en la actividad lúpica durante el embarazo, así como aumento en el número de cesáreas en pacientes con lupus y embarazo.<sup>9-14</sup>

En 2012, se realizó un estudio retrolectivo en población mexicana que incluyó 23 mujeres con lupus activo atendidas en una unidad de cuidados intensivos. Las principales complicaciones encontradas fueron: restricción del crecimiento intrauterino en 39.1%, parto pretérmino en 78.2%, preeclampsia severa en 30.4%, y muerte materna en 17.4%.<sup>8</sup> Por otro lado, más recientemente Farfan y co-

laboradores realizaron un estudio de cohorte para evaluar incidencia de resultados perinatales adversos en mujeres mexicanas con LES encontrando: nacimientos pretérmino 41.8%, óbito 1.6%, oligohidramnios 6.6%, aborto 5.7%, rotura prematura de membranas 9.8%, hipertensión gestacional 5.7%, preeclampsia 24.6%, anemia 23%, restricción del crecimiento intrauterino 14.7%, cesárea 78.2%.<sup>15</sup>

El objetivo de este artículo es revisar los principales riesgos asociados al embarazo de pacientes con LES, así como las recomendaciones generales en cuanto al periodo preconcepcional, el manejo general y farmacológico durante el embarazo y la lactancia.

## PERIODO PRECONCEPCIONAL

Desde la primera vez que se tiene contacto con una paciente en edad reproductiva con diagnóstico de LES, se debe abordar el tema de planeación familiar con la finalidad de determinar el tiempo adecuado para embarazarse (remisión de la enfermedad por lo menos seis meses antes del embarazo), así como el tratamiento compatible para el control de la enfermedad durante el embarazo.<sup>7,16</sup>

### Estratificación del riesgo

El asesoramiento previo a la concepción es vital en mujeres con LES. El paso inicial en el asesoramiento consiste en la estratificación del riesgo para resultados maternos y fetales adversos en mujeres embarazadas con LES. Diversos hallazgos clínicos e inmunológicos permiten identificar embarazos de alto riesgo (*Tabla 1*).<sup>17</sup>

**Tabla 1:** Factores de riesgo a identificar en mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES) durante el asesoramiento preconcepcional.

Relacionados con la enfermedad	Generales
LES activo en los últimos 6 a 12 meses o en la concepción	Edad materna
Nefritis lúpica (antecedente o actividad durante la concepción)	Hipertensión arterial
Actividad serológica (C3/C4 sérica, anti-ADN)	Diabetes mellitus
Resultados adversos en embarazos previos	Sobrepeso/obesidad
Antecedente de trombosis	Enfermedad tiroidea
Perfil anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, IgG/IgM anticuerpos anticardiolipina, IgG/IgM anti ab2GPI)	Tabaquismo o alcoholismo
Anticuerpos anti-Ro y anti-La	Inmunizaciones
Daño de órgano en estadio final y comorbilidades	

C3 = Complemento 3. C4 = Complemento 4. anti-ADN = Anticuerpos anti-ADN de doble cadena.  
Modificado de: Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76 (3): 476-485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.

Aunque algunos autores comentan que los embarazos en pacientes con LES son de alto riesgo, lo que es cierto es que no todas las pacientes con LES tienen el mismo riesgo. Aquéllas de mayor riesgo son las que tengan una historia obstétrica deficiente, compromiso renal, complicaciones cardíacas, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad activa, altas dosis de esteroides, anticuerpos positivos (antifosfolípidos, anti-Ro, anti-La, embarazo múltiple).<sup>18</sup>

En mujeres con LES, la prematuridad, preeclampsia y eclampsia se asocian a riesgo de eventos adversos en 25-35%, 10-15% y 1.0-1.5%, respectivamente. Durante el embarazo, los principales factores de riesgo incluyen: lupus activo, nefritis activa, hipertensión arterial, y uso de glucocorticoides, particularmente en dosis de mantenimiento (prednisona  $\geq$  10-20 mg/día).<sup>17</sup>

El estudio PROMISSE, que incluyó 385 pacientes embarazadas con lupus y/o síndrome antifosfolípidos, demostró que los predictores de desenlaces adversos durante el embarazo incluyen el uso de antihipertensivo, etnia africana e hispana, presencia de anticoagulante lúpico, brote leve o moderado, actividad clínica moderada de la enfermedad y trombocitopenia. En este estudio, las tasas de exacerbación fueron menores a las reportadas en la literatura; sin embargo, es importante recalcar que los pacientes incluidos tenían una actividad muy baja de la enfermedad, lo que confirma que la planificación eficaz resulta en resultados favorecedores.<sup>19</sup>

Cuando existe una alta probabilidad de complicaciones, ya sean maternas o fetales, el embarazo en estas pacientes se encuentra contraindicado. En la *Tabla 2* se describen

las principales contraindicaciones para el embarazo en pacientes con LES.<sup>20</sup>

### Medidas anticonceptivas

Se debe asesorar a las pacientes acerca de la anticoncepción con la finalidad de prevenir embarazos no deseados en periodos de alta actividad de la enfermedad, o con la ingesta de medicamentos teratogénicos.<sup>17</sup>

Se debe individualizar a cada paciente para poderle ofrecer la mejor opción anticonceptiva. El dispositivo intrauterino (DIU) es una opción; sin embargo, cabe aclarar que el DIU con levonorgestrel se debe considerar sólo en las pacientes donde el beneficio de la hormona liberada supere el riesgo de trombosis.<sup>17</sup>

El uso de anticonceptivos trifásicos (etinilestradiol más noretindrona) no está asociado con riesgo de reactivación de LES; sin embargo, no se recomiendan en pacientes con antecedente de trombosis.<sup>21</sup> Las pastillas combinadas de estrógeno más progestágeno o progestágeno solo, han demostrado seguridad en algunos ensayos clínicos, en pacientes con LES activo, inactivo o estable con anticoagulante lúpico negativo.<sup>17</sup> El acetato de ciproterona 50 mg y clormadinona 5 mg son bien tolerados y efectivos como método anticonceptivo en LES con actividad leve, moderada o grave.<sup>21</sup>

En las pacientes anticoaguladas con anticoagulante lúpico de bajo riesgo, los estrógenos pueden considerarse para trastornos ginecológicos, al igual que en los demás escenarios se debe evaluar riesgo/beneficio en relación a trombosis.<sup>17</sup>

### Fertilidad

El tema de la preservación de la fertilidad es limitado en las mujeres con LES, la preservación se debe considerar en pacientes que no han concebido y que serán expuestas a terapias citotóxicas. Otras indicaciones de preservar la fertilidad incluyen: enfermedad activa y/o sus complicaciones (nefritis y vasculitis), edad avanzada (> 33-35 años), disminución de la reserva ovárica, mayor riesgo de exacerbación o brote de la enfermedad, y parto no completado.<sup>22</sup>

La criopreservación de embriones u ovocitos se considera como la principal estrategia para preservar la fertilidad de acuerdo con los Comités de la Sociedad Americana de Reproducción, la Sociedad de Tecnología Reproductiva Asistida y la Sociedad Americana de Oncología Clínica. La congelación del tejido ovárico, la administración concomitante de agonista de la hormona liberadora de gonadotropina con administración de quimioterapia y la maduración *in vitro* son otras terapias experimentales.<sup>22</sup>

**Tabla 2:** Contraindicaciones para el embarazo en mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES).

Hipertensión pulmonar grave (PSAP > 50 mmHg o sintomática)  
 Enfermedad pulmonar restrictiva grave (CVF < 1 litro)  
 Insuficiencia cardíaca  
 Enfermedad renal crónica (creatinina sérica > 2.8 mg/dL)  
 Antecedente de preeclampsia o síndrome de HELLP a pesar de tratamiento con aspirina o heparina  
 Enfermedad cerebrovascular en los últimos seis meses  
 Exacerbación grave del lupus en los últimos seis meses

*Abreviaturas:* PSAP = Presión sistólica de la arteria pulmonar. CVF = Capacidad vital forzada. HELLP = Hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas bajas (por sus siglas en inglés). Modificado de: Ruiz-Iratorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest.* 2010; 41 (6): 672-678.

## LUPUS DURANTE EL EMBARAZO

### Control prenatal

El control prenatal debe ser llevado a cabo tanto por el ginecólogo especialista en medicina materno-fetal, como por un reumatólogo. Se recomienda una visita mensual hasta la semana 28, y posteriormente cada dos semanas hasta la semana 36, para continuar en forma semanal.<sup>23</sup>

En la primera visita o en cuanto se confirme el embarazo se deben llevar a cabo una serie de recomendaciones que incluyen:

Monitorización de la presión arterial, la cual, inclusive en pacientes con antecedente de hipertensión, preeclampsia y/o nefritis lúpica, debe ser más frecuente por lo que se debe fomentar el automonitoreo en domicilio. Los estudios recomendados son biometría hemática en búsqueda de anemia hemolítica o trombocitopenia autoinmune presentes en LES, pruebas de función renal (creatinina sérica, examen general de orina, y relación proteína urinaria/creatinina), pruebas de funcionamiento hepático, ácido úrico, y los anticuerpos anti-DNA de doble cadena (dsDNA), anti-Ro, anti-La, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, y los niveles de complemento (C3, C4 o CH 50).<sup>24</sup>

Adicionalmente, en cada visita la valoración de laboratorios debe incluir biometría hemática, creatinina sérica, examen general de orina, relación proteína urinaria/creatinina. En relación a los anticuerpos y el complemento, existe conflicto entre los diversos autores, ya que algunos recomiendan medirlos en la primera visita y en cada trimestre, y algunos otros recomiendan su medición mensualmente, o bien cuando la enfermedad está activa o exacerbación.<sup>24</sup>

En cuanto al monitoreo óptimo para asegurar la salud materna/fetal se desconoce la frecuencia exacta, hasta el momento la recomendación es realizar ultrasonidos de rutina en el primer trimestre entre las 11 y 14 semanas de gestación, en el segundo trimestre preferiblemente ultrasonido con Doppler entre las 20 y 24 semanas de gestación, y a partir del tercer trimestre en forma mensual se recomiendan mediciones Doppler de la arteria umbilical, arterias uterinas, ducto venoso y arteria cerebral media, particularmente cuando se ha identificado restricción del crecimiento intrauterino.<sup>25</sup>

En las madres con anticuerpos antifosfolípidos positivos, es recomendable realizar en forma semanal a partir del tercer trimestre pruebas de bienestar fetal como una prueba sin estrés y el perfil biofísico fetal.<sup>26</sup>

De igual forma, en las madres que cuentan con un alto riesgo, es decir con anticuerpos anti-Ro y anti-La positivos, se debe evaluar la presencia de lupus neonatal y riesgo de

bloqueo cardíaco congénito mediante ecocardiograma fetal desde la semana 16 hasta la 26 de gestación y cada dos semanas hasta la semana 32.<sup>27</sup>

### Actividad del lupus

El lupus se caracteriza por una respuesta humoral mediada por citocinas Th2, la sobreexpresión de estas citocinas incluida IL-10 parecen ser los protagonistas en la patogénesis del lupus y las exacerbaciones de la enfermedad. Otra citocina Th2, la IL-6 ha demostrado que contribuye a la diferenciación celular de Th0 a Th2, incrementando así los niveles de citocina en la enfermedad activa.<sup>28-30</sup> En el embarazo, pacientes con lupus tienen concentraciones disminuidas de estradiol, cortisol, testosterona, dehidroepiandrosterona y progesterona, esta disminución, acompañado de incremento en los niveles de IL-10, se cree que son lo que empeora la enfermedad en el embarazo.<sup>28-30</sup>

Al incrementar la actividad del lupus antes de la concepción o al inicio del embarazo, incrementan las complicaciones materno-fetales. Aproximadamente 50% de las mujeres con LES presentan algún grado de actividad lúpica durante el embarazo. El riesgo de un brote o exacerbación de la actividad lúpica moderada o grave es alrededor de 15 a 30%, siendo más frecuente, hasta 7.25 veces, en mujeres que han tenido actividad lúpica en los seis meses previos al embarazo; por eso la recomendación de no embarazarse hasta permanecer sin actividad lúpica por seis meses.<sup>31-33</sup>

La mayoría de los brotes son leves o moderados, y la principal afección es a riñón hasta en 75%, y en 40-50% en sistema musculoesquelético, hematológico (principalmente trombocitopenia) y dermatológico. Los brotes pueden ocurrir en cualquier momento, pero se han reportado menos en el tercer trimestre. El impacto de los brotes depende del tipo y del número de brotes, de tal forma que cuando hay afección dermatológica, no se asocia a desenlaces adversos materno-fetales, no así cuando existe afección hematológica o renal. No se han elucidado los factores clínicos predictivos de los brotes de lupus, pero se han asociado diversos factores: múltiples exacerbaciones previo a la concepción, discontinuación del tratamiento, puntuación SLEDAI > 5 antes del embarazo, nefritis lúpica, entre otros.<sup>16,34,35</sup>

Es difícil diferenciar entre un brote o actividad de la enfermedad. Y a su vez constituye un verdadero reto determinar si las manifestaciones están asociadas a complicaciones del embarazo *per se*. Por esta razón, se han intentado implementar múltiples índices de actividad lúpica; de los más frecuentes es el ya comentado SLEDAI, pero también otros como ECLAM, SLAM y LAI. Sin embargo, a pesar de esto, los resultados en diversos estudios que han implementado estas escalas no son concluyentes.<sup>36</sup>

El tiempo de presentación, la afección a otros órganos, y marcadores séricos son los que permiten diferenciar las principales complicaciones del embarazo con la actividad lúpica (Tabla 3).

Algunos síntomas propios del embarazo incluyen fatiga, melasma, eritema palmar y facial, caída del cabello en el puerperio, disnea, artralgias y cefalea. Hallazgos como anemia hemolítica pueden ser manifestaciones de actividad lúpica o síndrome de HELLP; trombocitopenia  $< 100,000$  plaquetas/mm<sup>3</sup> puede ser secundaria a actividad lúpica, preeclampsia severa o síndrome de HELLP.

Al incrementar el flujo sanguíneo renal, incrementa la tasa de filtrado glomerular, se considera normal una excreción urinaria de proteínas  $< 300$  mg/24 h, si se duplica esta cifra se deberá considerar como un dato de alarma. Durante el embarazo, habitualmente los niveles de complemento CE y C4 incrementan por una mayor producción hepática, por lo que si disminuye el valor muy probablemente estemos ante actividad lúpica, asimismo si existe un incremento de anticuerpos anti dsADN.<sup>31</sup>

Particularmente, constituye un reto diferenciar preeclampsia de nefropatía lúpica, porque, de hecho, las mujeres con enfermedad renal pueden desarrollar hipertensión inducida por el embarazo. En el escenario de proteinuria e hipertensión después del segundo trimestre, con elevación del ácido úrico, hematuria y/o cilindros celulares, la sospecha debe ser de lupus activo. Si a eso se agrega actividad extrarrenal, aumento de los anticuerpos anti-dsADN y disminución de los niveles de complemento, esto apunta a nefritis lúpica.<sup>18</sup>

### MANEJO DURANTE EL EMBARAZO

El tratamiento también debe ser llevado por un reumatólogo y un ginecólogo especialista en medicina materno-fetal por tratarse de un embarazo de alto riesgo.

Como se había comentado, uno de los principales factores de riesgo para desenlaces adversos es la suspensión de medicamentos, esto con base en resultados de ensayos clínicos.

En 2006, Clowse y colaboradores realizaron un ensayo clínico prospectivo en el que distribuyeron a las pacientes

**Tabla 3:** Principales diferencias entre preeclampsia, síndrome de HELLP, nefritis lúpica activa, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome antifosfolípidos.

	Preeclampsia	Síndrome de HELLP	Nefritis lúpica activa	Púrpura trombocitopénica trombótica	Síndrome antifosfolípidos
Tiempo de presentación	> 20 SDG	> 34 SDG o puerperio	Cualquier momento	Segundo trimestre tardío o tercer trimestre temprano	Segundo o tercer trimestre
Involucro a órganos	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
CrS > 1.2 mg/dL	Típicamente ausente	Raro	Común	Variable	Variable
Trombocitopenia	Ausente	Presente	Presente	Presente	Común
Neutropenia	Ausente	Ausente	Presente	No reportada	No reportada
Anemia hemolítica microangiopática	Ausente	Presente	Variable	Presente	Variable, presente en combinación con HELLP o PTT
Niveles de complemento C3, C4	Normal	Normal	Disminuido	Normal	Normal
Enzimas hepáticas	Ausente	Presente	Ausente	Poco común	No reportado
Sedimento urinario activo	Ausente	Ausente	Común	Común	Común
ADAMS-T13 < 5%	Ausente	Ausente	Ausente	Común	No reportado
Ácido úrico	Elevado	Elevado	Normal	No reportado	No reportado

*Abreviaturas:* HELLP = Hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas bajas (por sus siglas en inglés). CrS = Creatinina sérica. PTT = Púrpura trombocitopénica trombótica.

Tomado y modificado de: Barbhayya M, Bernas B. Evaluation and management of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis during pregnancy. *Clin Immunol.* 2013; 149 (2): 225-235.

en tres grupos: sin exposición a hidroxicloroquina, uso continuo de hidroxicloroquina durante el embarazo, y cese de hidroxicloroquina. Los resultados fueron contundentes en relación a ausencia de toxicidad fetal de la hidroxicloroquina durante el embarazo, y el aumento de la actividad del lupus al suspender el tratamiento.<sup>37</sup> Más recientemente, en 2015, se publicó un estudio retrospectivo que incluyó 118 mujeres embarazadas con LES durante 11 años. Dividieron a las pacientes en dos grupos: las expuestas a hidroxicloroquina y las no expuestas. En este estudio se confirmó que la hidroxicloroquina disminuye la morbilidad neonatal (prematuridad y restricción del crecimiento intrauterino).<sup>38</sup>

Los fármacos que han demostrado un buen perfil de seguridad son: hidroxicloroquina, ácido acetilsalicílico, esteroides sistémicos (bajas dosis), antiinflamatorios no esteroideos (excepto al final de la gestación), azatioprina, ciclosporina y heparina.<sup>39</sup>

Los fármacos contraindicados en el embarazo son: metotrexato, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, anticoagulantes orales (durante organogénesis), rituximab, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor de angiotensina II.<sup>39</sup>

#### Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Los AINEs pueden ser usados en el embarazo para el control de manifestaciones articulares.<sup>40</sup> Sin embargo, es bien sabido que se deben evitar en el segundo y tercer trimestre por el efecto que tienen en el cierre prematuro del ducto arterioso, y recientemente se asociaron a defectos congénitos en el primer trimestre. Por esto deben ser utilizados con cautela, ya que además se asocian a alteraciones en la función renal de la madre<sup>39</sup> y valorando riesgo-beneficio. En relación a los inhibidores de la COX-2 los estudios son limitados por lo que se deben evitar.<sup>41-43</sup>

El ácido acetilsalicílico empleado a dosis bajas tiene un perfil de seguridad bueno, e inclusive se ha asociado a un riesgo menor de parto pretérmino, pero no tiene efecto a nivel de mortalidad y retraso en el crecimiento intrauterino.<sup>39</sup>

#### Glucocorticoides

La prednisona y la prednisolona son los esteroides preferidos, ya que se transfieren cantidades muy pequeñas al feto por el metabolismo placentario.<sup>41</sup> A pesar de esto, la exposición de esteroides debe limitarse a un mínimo durante el embarazo (prednisona < 20 mg/día), ya que altas dosis se asocian a un mayor riesgo de diabetes, hipertensión, preeclampsia y ruptura prematura de membranas.<sup>42,44</sup>

En un estudio retrospectivo que incluyó 78 mujeres embarazadas con LES, se concluyó que el uso de prednisona no previene brotes de la enfermedad.<sup>45</sup>

En caso de brote o exacerbación moderada a severa del lupus, se requerirán dosis mayores de esteroides, pero por un tiempo corto, metilprednisolona 1 g vía intravenosa por tres días puede ayudar a controlar rápidamente la sintomatología.<sup>42,43</sup>

#### Agentes antimaláricos

Como se comentó en párrafos anteriores, se recomienda la continuación de hidroxicloroquina, ya que no incrementa el riesgo teratogénico y tiene efectos benéficos en relación a los brotes, desenlaces fetales o neonatales.<sup>41</sup>

#### Agentes inmunosupresores

Tanto la azatioprina, como la ciclosporina y el tacrolimus son compatibles con el embarazo, y se deben tener en cuenta cuando se necesitan agentes ahorradores de esteroide.<sup>41</sup>

El perfil de seguridad de la azatioprina es bueno; sin embargo, se debe limitar a una dosis máxima de 2 mg/kg/día para evitar citopenias e inmunosupresión fetal.<sup>44</sup> Se recomienda continuar con el medicamento en pacientes que ya lo usaban, y como alternativa a tratamiento con micofenolato al querer embarazarse.<sup>42</sup>

La ciclosporina no confiere un mayor riesgo de anomalías congénitas, y también constituye una opción terapéutica, en la nefritis lúpica activa en el embarazo.<sup>42</sup> El tacrolimus habitualmente es empleado para inmunosupresión en trasplantes; Webster y su grupo demostraron en un estudio que incluyó a nueve pacientes con un brote de nefritis lúpica, que todas las pacientes en terapia con tacrolimus presentaron respuesta parcial o total, y ninguna desarrolló enfermedad activa, por lo que lo sugieren como una terapia adyuvante o alternativa a los esteroides.<sup>46</sup>

El resto de los medicamentos inmunosupresores están contraindicados, y deben suspenderse tres meses antes de la concepción.<sup>43</sup>

#### Inmunoglobulina intravenosa

De acuerdo con Perriconi y colaboradores, el uso de gammaglobulina intravenosa también es seguro y efectivo, sobre todo en pacientes que han cursado con pérdidas fetales recurrentes.<sup>47</sup> Sin embargo, hacen falta más estudios.<sup>41</sup>

#### Agentes biológicos

La evidencia en relación a la seguridad de los biológicos es limitada, por lo que la recomendación es no emplearlos. En el estudio más grande no se demostró incremento en las tasas de malformaciones congénitas, pero sí se encontraron algunas anomalías hematológicas en el feto.<sup>41</sup>

### Otros medicamentos

El tratamiento de la hipertensión se limita a agentes anti-hipertensivos antiguos, incluidos metildopa, hidralazina, nifedipino y labetalol, que han mostrado seguridad durante el embarazo, ya que los inhibidores de la angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina II están contraindicados por sus efectos adversos a nivel fetal (fetopatía por IECA, hipotensión arterial neonatal, falla renal e incluso muerte fetal).<sup>43</sup>

El uso de heparina, ya sea de bajo peso molecular o no fraccionada, es segura durante el embarazo y está indicada en aquellas pacientes con síndrome antifosfolípidos y LES. Está contraindicado el uso de warfarina.<sup>43</sup>

La suplementación con calcio debe ser rutinaria, especialmente en aquellas pacientes que reciben esteroides y heparina.<sup>43</sup>

### LACTANCIA

La lactancia materna, como es bien sabido, es la mejor opción de alimentación para los neonatos, al proveer de los nutrientes necesarios para un desarrollo y crecimiento sano, se recomienda hasta los seis meses para continuar con suplementos alimenticios hasta los dos años.<sup>48</sup> La mayoría de los medicamentos consumidos por las mujeres con lupus, aparecen en concentraciones mínimas en la leche materna (prednisona < 20 mg/día, hidroxiclороquina, AINE, heparina), por lo que de no existir contraindicación se debe de estimular a la madre a amamantar.<sup>43</sup>

Acevedo y colaboradores en 2017 publicaron un estudio transversal para evaluar la lactancia materna en pacientes con LES. Encontraron que 19.4% de las mujeres con LES no iniciaron lactancia materna; la duración de la lactancia materna fue de seis meses en pacientes con LES en comparación a 12 meses en mujeres sanas. Las pacientes con LES comentaron que dejaron la lactancia por inicio de tratamiento médico; sin embargo, al revisar sus expedientes, los medicamentos que se iniciaban eran hidroxiclороquina y esteroides, por lo que los autores concluyen que la lactancia se podría optimizar al mejorar la información proporcionada.<sup>49</sup>

### CONCLUSIÓN

El embarazo en mujeres con lupus eritematoso sistémico es una condición de alto riesgo que cada vez se torna más común, los resultados favorables cada vez son mayores; sin embargo, los eventos adversos materno-fetales siguen siendo elevados, todo esto asociado a los brotes o exacerbaciones, actividad lúpica y a las complicaciones propias del embarazo. El cuidado de las mujeres con LES se torna verdaderamente desafiante, y requiere de una atención

multidisciplinaria estrecha, con la finalidad de identificar a las mujeres de alto riesgo y proporcionar el asesoramiento adecuado para el momento de la concepción, así como monitorizar el embarazo, y otorgar un tratamiento oportuno; con una adecuada planificación, la mayoría de las pacientes con LES pueden tener resultados favorables. Aún existen muchas áreas de oportunidad, con la evolución acelerada de la tecnología se espera que los resultados en este tipo de pacientes sean aún mejores.

### REFERENCIAS

- Golder V, Hoi A. Systemic lupus erythematosus: an update. *Med J Aust.* 2017; 206 (5): 215-220.
- Paglia G, Leone M, Lepri G. One year in review 2017: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2017; 35: 551-561.
- Vu Lam NC, Ghetu M, Bieniek M. Systemic lupus erythematosus: primary care approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2016; 94 (4): 284-294.
- Tsokos G. Systemic lupus erythematosus. *NEJM.* 2011; 365: 2110-2121.
- Nucamendi C. *Boletín epidemiológico (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Sistema Único de información): ¿Qué es el lupus eritematoso? México, 2013.* Recuperado de: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/13761/2013\\_30.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/13761/2013_30.pdf).
- Centro Estatal de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades (2017). *Lo que debes de saber del lupus.* Estado de México. Recuperado de: <http://salud.edomex.gob.mx/cevece/documentos/difusion/tripticos/2017/Semana%2019.pdf>.
- Doria A, Laccarino L, Arienti S et al. Th2 immune deviation induced by pregnancy: the two faces of autoimmune rheumatic diseases. *Reprod Toxicol.* 2006; 22: 234-241.
- Narcés-Torices MA, Hernández-Pacheco JA, Estrada-Altamirano A y cols. Lupus eritematoso sistémico activo durante el embarazo, curso clínico y pronóstico en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Perinatol Reprod Hum.* 2012; 26 (2): 96-105.
- Molad Y, Brokowski T, Monselise A et al. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus.* 2005; 14: 145-151.
- Kroese S, Abheiden C, Blomjous B et al. Maternal and perinatal outcome in women with systemic lupus erythematosus: a retrospective bicenter cohort study. *J Immunol.* 2013; 2017: 1-9.
- Bundhun PK, Soogund MZ, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: a meta-analysis of studies published between years 2001-2016. *J Autoimmun.* 2017; 79: 17-27.
- Saavedra MA, Miranda-Hernández D, Sánchez A et al. Pregnancy outcomes in women with childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study. *Rheumatol Int.* 2016; 36: 1431-1437.
- Zhan Z, Yang Y, Zhan Y et al. Fetal outcomes and associated factors of adverse outcomes of pregnancy in southern Chinese women with systemic lupus erythematosus. *PLoS ONE.* 2017; 12 (4): e0176457. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176457>.
- Phansenee S, Sekararithi R, Jatavan P et al. Pregnancy outcomes among women with systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study from Thailand. *Lupus.* 2018; 27: 158-164.
- Farfan-Labonne B, Luis-Vásquez I, Ávila-Carrasco A y cols. Resultados perinatales en mujeres mexicanas con lupus eritematoso sistémico. *Perinatol Reprod Hum.* 2017; 31 (1): 3-9.
- Doria A, Tincani A, Lockshin M. Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology.* 2008; 47: iii9-iii12.

17. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76 (3): 476-485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.
18. Ruiz-Irasterza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus*. 2008; 17 (5): 416-420.
19. Marder W, Littlejohn E, Somers E. Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016; 30 (1): 63-80.
20. Ruiz-Irasterza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest*. 2010; 41 (6): 672-678.
21. Saavedra MA, Barrera A, Cabral A y cols. Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología. Parte 1. *Reumatol Clin*. 2015; 11 (5): 295-304.
22. Oktem O, Yagmur H, Bengisu H, Urman B. Reproductive aspects of systemic lupus erythematosus. *J Reprod Immunol*. 2016; 117: 57-65.
23. Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20: 685-694.
24. Lockshin MD, Sammaritano LR. Lupus pregnancy. *Autoimmunity*. 2003; 36 (1): 33-40.
25. Andreoli L, Crisafulli F, Tincani A. Pregnancy and reproductive aspects of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2017; 29: 473-479.
26. Erkan D, Sammaritano L. New insights into pregnancy-related complications in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2003; 5: 357-363.
27. Izmirly PM, Rivera TL, Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007; 33: 267-285.
28. Al-Janadi M, al-Balla S, al-Dalaan A, Raziuddin S. Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and other rheumatic disease. *J Clin Immunol*. 1993; 13: 58-67.
29. Diehl S, Rincon M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol*. 2002; 39: 531-536.
30. Petri M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2008; 17: 412-415.
31. González L, Restrepo M. Lupus eritematoso sistémico y embarazo. *Rev Col Reumatol*. 2011; 18 (3): 175-186.
32. Kattah A, Garovic V. Pregnancy and lupus nephritis. *Sem Nephrol*. 2015; 35 (5): 487-499.
33. Lightstone L, Hladunewich M. Lupus nephritis and pregnancy: concerns and management. *Sem Nephrol*. 2017; 37 (49): 347-353.
34. Jara L, Medina G, Cruz-Dominguez P et al. Risk factors of systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Immunol Res*. 2014; 60 (2-3): 184-192.
35. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus (SLE). *Eur J Intern Med*. 2016; 32: 7-12.
36. Barbhaiya M, Bermas B. Evaluation and management of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis during pregnancy. *Clin Immunol*. 2013; 149 (2): 225-235.
37. Clowse ME, Magder L, Witter F et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 3640-3647.
38. Leroux M, Desveaux C, Parcevaux M et al. Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study. *Lupus*. 2015; 24: 1384-1391.
39. Ugarte A, Villar I, Ruiz-Irasterza G. Manejo del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Clin Esp*. 2012; 212 (10): 491-498.
40. Baer AN, Witter FR, Petri M. Lupus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2011; 66: 639-653.
41. Sammaritano L. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Annu Rev Med*. 2017; 68: 271-285.
42. Petri M. The Hopkins lupus pregnancy center: ten keys issues in management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007; 33 (2): 227-235.
43. Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013; 27 (3): 435-447.
44. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Research & Therapy*. 2006; 8 (3): 209.
45. Ruiz-Irasterza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GR et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: A prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol*. 1996; 35: 133-138.
46. Webster P, Wardle A, Bramham K et al. Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. *Lupus*. 2014; 23: 1192-1196.
47. Perricone R, de Carolis C, Kröegler B et al. Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patients affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion. *Rheumatol*. 2008; 47: 646-651.
48. World Health Organization. Breastfeeding health topic. [Accessed on 12 March 2018] Available at: <http://www.who.int/topics/breastfeeding/es>.
49. Acevedo M, Petrini J, Micelli M et al. Breastfeeding initiation, duration, and reasons for weaning in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2017; 37: 1183-1186.