

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y EMBARAZO

AUTORES	REVISORES	Fecha elaboración
Luis D. Ramos Céspedes Raquel Carrillo Vadillo	Rosa Ostos Serna José Román Broullón Molanes	30-09-23
		Fecha revisión
		01/12/2023

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica que puede afectar prácticamente a cualquier órgano del cuerpo. Las anomalías inmunológicas, incluida la producción de anticuerpos antinucleares (ANA), es una característica de la enfermedad.

La incidencia y prevalencia del LES varía ampliamente entre las distintas regiones geográficas. La prevalencia del LES en España es de 210 casos por 100.000 habitantes. Las mujeres se ven sistemáticamente más afectadas por el LES que los hombres, así, en las mujeres, la prevalencia es aproximadamente nueve veces mayor. Las poblaciones negras, hispanas y asiáticas se ven más afectadas que las poblaciones blancas. La mortalidad por LES es dos o tres veces mayor que la de la población general.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGIA

La etiología sigue siendo desconocida y es claramente multifactorial:

- Factor genético: El LES parece tener algún componente genético subyacente, aunque los factores genéticos por sí solos no explican el fenotipo del LES. Se requiere una combinación de genes de susceptibilidad, o la presencia de genes de susceptibilidad más la ausencia de genes protectores, para permitir el desarrollo de la enfermedad, y es probable que los cambios ambientales o epigenéticos desempeñen un papel importante.
- Factor hormonal: Dado que el LES afecta con mayor frecuencia a las mujeres, se ha sugerido que los factores hormonales pueden tener un papel importante. La función inmunoreguladora del estradiol, la testosterona, la progesterona, la dehidroepiandrosterona y las hormonas hipofisarias, ha apoyado la hipótesis de que modulan la incidencia y la gravedad del LES.

- Factor inmunológico: Existen numerosos defectos inmunológicos en pacientes con LES. Sin embargo, la etiología de estas anomalías sigue sin estar clara.
- Factor ambiental: El medio ambiente probablemente tenga un papel en la etiología del LES a través de sus efectos sobre los cambios epigenéticos y el sistema inmunológico. Se han propuesto como candidatos: la exposición a la luz ultravioleta, la infección por el virus de Epstein-Barr, secuencias retrovirales endógenas y múltiples fármacos.

La fisiopatología del LES es compleja y no se comprende en su totalidad. La enfermedad es causada por una reacción autoinmune en la que los sistemas inmunológicos innato y adaptativo dirigen una respuesta inmune inapropiada a partículas celulares que contienen ácido nucleico. Sin embargo, la producción de anticuerpos contra estos ácidos nucleicos (anticuerpos antinucleares (ANA)) pueden estar presentes en personas que no presentan la enfermedad, lo que sugiere que otros mecanismos deben promover la progresión de la autoinmunidad hacia una enfermedad manifiesta.

Las manifestaciones clínicas están mediadas directa o indirectamente por la formación de anticuerpos y la creación de complejos inmunes (CI). Los pacientes con LES producen anticuerpos contra varios antígenos de la superficie celular, como los del complejo fosfolípido beta 2 glicoproteína I; estos anticuerpos están involucrados en eventos tromboembólicos y complicaciones obstétricas. El inicio de la enfermedad renal en el LES probablemente se debe al depósito o formación de CI en el mesangio y en los espacios subendotelial o subepitelial, con la posterior activación del complemento.

SINTOMATOLOGÍA

El LES tiene una amplia gama de manifestaciones clínicas y serológicas que pueden afectar prácticamente cualquier órgano. El curso de la enfermedad suele estar marcado por remisiones y recaídas y puede variar de leve a grave.

Las principales manifestaciones clínicas del LES incluyen las siguientes:

- Síntomas constitucionales: fiebre, fatiga y pérdida de peso.
- Artritis y artralgias: ocurren en más del 90 % de los pacientes con LES y, a menudo, son una de las primeras manifestaciones.
- Afectación mucocutánea.

- Afectación cardiovascular: puede verse afectado el pericardio, el miocardio, las válvulas, el sistema de conducción y las arterias coronarias. También se pueden observar varias anomalías vasculares, incluido el fenómeno de Raynaud, vasculitis, angina microvascular y enfermedad tromboembólica.
- Afectación renal: es clínicamente evidente en aproximadamente el 40 % de los pacientes y es una causa importante de morbilidad y mortalidad.
- Afectación gastrointestinal: casi cualquier órgano del tracto gastrointestinal puede estar comprometido. Sin embargo, la mayoría de los síntomas están relacionados con reacciones adversas a medicamentos o infecciones.
- Afectación pulmonar: las manifestaciones pulmonares incluyen pleuritis, neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar y hemorragia alveolar.
- Afectación neuropsiquiátrica: consiste en una amplia gama de manifestaciones que incluyen disfunción cognitiva, síndromes cerebrales orgánicos, delirio, psicosis, convulsiones, dolor de cabeza y/o neuropatías periféricas.
- Anomalías hematológicas: anemia, leucopenia y trombocitopenia. También se pueden observar linfadenopatía y esplenomegalia.

COMPLICACIONES OBSTETRICAS ASOCIADAS AL LES

- **Parto prematuro:** es la complicación obstétrica más común, informándose tasas de parto prematuro del 15 al 50 %, con una mayor incidencia en mujeres con nefritis lúpica o alta actividad de la enfermedad.
- **Pérdida fetal:** se han observado tasas significativamente elevadas de pérdida del embarazo en mujeres con LES, las cuales tienen un mayor riesgo de muerte fetal después de las 10 semanas, particularmente en presencia de LES activo, nefritis lúpica y síndrome antifosfolípido (SAF).
- **Preeclampsia (PE):** ocurre entre el 16 y el 30 % de las gestantes con LES, en comparación con el 4,6 % en la población obstétrica general. Las gestantes con mayor riesgo de PE son aquellas con enfermedad activa en el momento de la concepción, enfermedad renal, hipertensión crónica, uso de prednisona en dosis altas o presencia de anticuerpos antifosfolípido. Se recomienda ácido acetil salicílico (AAS) en dosis bajas para disminuir la aparición de PE.
- **Restricción del crecimiento fetal:** el riesgo oscila entre el 6% y el 35%. Los factores de riesgo son similares a los observados para la PE. Al igual que con otras complicaciones, el riesgo es mayor en presencia de enfermedad activa, hipertensión y nefritis lúpica.

- **Lupus neonatal:** es una enfermedad autoinmune que ocurre en algunos niños nacidos de madres con anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB, que pueden o no tener el diagnóstico de LES. Las principales manifestaciones son cutáneas y cardíacas, otras manifestaciones incluyen anomalías hematológicas y hepáticas.

La complicación más grave en el recién nacido es el bloqueo cardíaco congénito (BCC), que generalmente se manifiesta como bradicardia fetal y puede provocar hidrops y muerte fetal. En mujeres que han tenido un hijo con BCC, el riesgo de recurrencia aumenta aproximadamente entre el 16 y el 18 % en embarazos posteriores, o entre el 10 y el 15 % cuando un hijo anterior cursó con lupus neonatal cutánea.

Las manifestaciones como erupción cutánea, anemia, trombocitopenia y hepatitis generalmente se resuelven durante los primeros 3 a 6 meses de vida a medida que se eliminan los anticuerpos maternos, a diferencia de esto, el BCC suele ser permanente.

El pronóstico para los recién nacidos con BCC es variable y está relacionado con el grado de fibroelastosis y la presencia de hidrops fetal; Del 15 al 20% mueren dentro de los primeros 3 años de vida. Entre los supervivientes, aproximadamente el 60% necesitará un marcapasos.

DIAGNÓSTICO

La variabilidad en las manifestaciones clínicas y la falta de características patognomónicas hacen que el diagnóstico del LES resulte complejo. Los cambios fisiológicos del embarazo pueden superponerse con las características del LES activo, dificultando la diferenciación. Igualmente, algunos hallazgos de laboratorio se pueden observar durante un embarazo normal tales como anemia leve, trombocitopenia leve, elevación en la velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteinuria. La excreción de proteínas puede aumentar en el transcurso del embarazo normal, pero manteniéndose < 300 mg/24 h. La cuantificación de proteínas en orina de 24 h y la ratio proteínas/creatinina en sedimento aislado pueden ayudar en el diagnóstico diferencial.

La determinación de anticuerpos antinucleares (ANA), presentes en 95% de pacientes con LES, siendo una prueba fundamental para el diagnóstico, resulta poco específica. En cambio, los anticuerpos antiDNA de doble cadena (anti-dsDNA) presentan una especificidad alta. Los niveles de complemento, la VSG, la PCR y la ratio proteína/creatinina en orina, apoyan el diagnóstico. La positividad de anticuerpos anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB), presentes en una minoría de casos, implica un riesgo aumentado de BCC, lupus neonatal, hidrops y muerte perinatal.

El descenso en los niveles de complemento y la elevación de anticuerpos anti-dsDNA son indicadores de la actividad de la enfermedad. En el embarazo los niveles de complemento pueden elevarse de un 10-50% por lo que pueden estar en rango de normalidad en LES activo. Por ello la tendencia de los valores suele ser más informativa que el valor absoluto de los mismos.

Los anticuerpos antifosfolípidos (aPLs) están presentes en hasta un 40% de pacientes con LES; sin embargo, en ausencia de manifestaciones clínicas de SAF, su presencia no parece incrementar el riesgo de complicaciones obstétricas ni trombóticas. La determinación de aPLs (anticoagulante lúpico [AL], anticuerpos anticardiolipina IgG/Ig M [aCL] y anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína I IgG/Ig M [anti-beta2GPI]) resulta especialmente recomendable en pacientes con antecedentes trombóticos en territorios arteriales o venosos o con antecedentes obstétricos sugestivos de SAF.

SEGUIMIENTO

El manejo de pacientes con LES requiere de la colaboración de reumatólogos y obstetras.

En las pacientes con LES debe realizarse una **valoración preconcepcional** para determinar el grado de actividad de la enfermedad, que es un fuerte predictor de resultados adversos materno fetales. La presencia de anticuerpos anti-Ro/La previo a la concepción incrementa el riesgo de lupus neonatal. La determinación de aPLs es recomendable, si bien en ausencia de clínica compatible con SAF su positividad resulta difícilmente interpretable. Se recomienda la solicitud de pruebas de función renal, hepática, hemograma, anti-dsDNA y complemento (CH50 ó C3 y C4).

La afectación orgánica empeora el pronóstico de la gestación que debería desaconsejarse en determinadas situaciones:

- Enfermedad pulmonar grave
- Insuficiencia cardiaca
- Insuficiencia renal
- LES activo
- Antecedente de ICTUS

Para la valoración del riesgo materno fetal se tendrán en consideración los antecedentes obstétricos, en especial los defectos de crecimiento, PE, muerte fetal, abortos previos y partos pretérmino. Las pacientes con malos antecedentes obstétricos deben ser informadas del riesgo elevado de recurrencia.

Debe revisarse el tratamiento y suspender o sustituir aquellos fármacos con potencial teratogénico. Lo ideal es que la enfermedad esté inactiva durante 6 meses al menos con medicación compatible con el embarazo antes de que las pacientes intenten concebir.

Evaluación inicial. En la primera visita tras la confirmación del embarazo se deben realizar:

- Examen físico con control de tensión arterial
- Hemograma
- Pruebas de función renal (creatinina, sedimento, cociente proteína/creatinina)
- Pruebas de función hepática
- Anticuerpos Anti-Ro y anti-La en caso de que no se hubieran evaluado preconceptionalmente
- aPLs si no se han solicitado preconceptionalmente
- Anticuerpos dsDNA y complemento si han transcurrido más de 3 meses de la determinación previa.

Se debe asegurar el tratamiento con hidroxicloroquina (HCQ) desde el diagnóstico de la gestación y realizar profilaxis con AAS a dosis baja desde la semana 12 por el riesgo incrementado de PE.

Control de la gestación. El intervalo óptimo de seguimiento no está claramente establecido. La periodicidad de las visitas dependerá de la gravedad de la enfermedad y del riesgo obstétrico. En las pacientes con estabilidad clínica se recomienda realizar determinaciones analíticas para evaluar el grado de actividad de la enfermedad al menos una vez al trimestre.

En general la evaluación ecográfica del crecimiento fetal se hará cada 4 semanas acompañado de un perfil biofísico y/o test no estresante en las 4-6 semanas previas al parto. El estudio Doppler está indicado en caso de retraso de crecimiento intrauterino o sospecha de insuficiencia placentaria.

El BCC en fetos expuestos a anticuerpos anti-Ro y anti-La suele debutar entre la semana 18-24. Ante la sospecha de arritmia fetal o miocarditis debe realizarse ecocardiografía fetal. No hay evidencia que sustente el empleo de corticoides para el tratamiento del BCC; su beneficio no probado y los riesgos conocidos tanto para la paciente embarazada como para el feto hacen que se desaconseje su uso de forma rutinaria. Al no existir ninguna intervención terapéutica que haya demostrado prevenir la progresión del BCC, no se recomienda la evaluación periódica del intervalo PR en pacientes con anticuerpos positivos fuera del entorno de un ensayo clínico.

Se recomienda la finalización del embarazo a término en pacientes estables sin evidencia de actividad durante toda la gestación.

Postparto. Algunas pacientes pueden presentar exacerbaciones en el postparto por lo que es recomendable realizar un control clínico y analítico al mes del mismo. Se recomienda mantener el tratamiento con HCQ y ajustar el tratamiento para que sea compatible con la lactancia materna.

El incremento del riesgo trombótico en el postparto justifica la realización de tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular durante al menos 7 días, extendiéndose durante 6 semanas en casos de coexistir otros factores de riesgo.

TRATAMIENTO

La medicación debe revisarse y ajustarse antes de la concepción con el objetivo de mantener el control de la enfermedad con fármacos con el mejor perfil de seguridad durante el embarazo. Aunque algunos medicamentos utilizados son potencialmente teratogénicos o están contraindicados durante el embarazo, la mayoría son seguros.

FÁRMACO	SEGURIDAD	RECOMENDACIÓN	LACTANCIA
AAS	La aspirina a dosis baja puede considerarse segura. Uso recomendado	Se recomienda su uso en todas las gestantes con LES a partir de la semana 12 hasta el parto. Se asocia a una reducción del riesgo de preeclampsia cuando se inicia entre 12-20 semanas.	Seguro
HCQ	Uso seguro en el embarazo. No se han reportado efectos adversos para el feto. Uso recomendado	Su interrupción puede inducir un brote de actividad lúpica, aumentar la tasa de resultados adversos y la necesidad de tratamiento con corticoides, por lo que debe continuarse durante el embarazo. Se asocia a una disminución de bloqueos A-V en hijos de madres con anticuerpos anti-Ro y anti-La.	Seguro
GLUCO CORTICOIDES	Estudios recientes no encuentran asociación con anomalías fetales. Uso selectivo	Indicados cuando no hay control de la enfermedad solo con HCQ. Los no fluorados (prednisona, hidrocortisona o prednisolona) son los de elección al no tener paso transplacentario. Mantener a la menor dosis posible para minimizar los efectos secundarios, idealmente prednisona < 10 mg/día.	Seguro
AINES	Uso selectivo	Se asocia a oligoamnios por encima de las 20 semanas. Debe evitarse por encima de las 30 semanas por cierre prematuro del ductus arterioso. En caso de emplearse, evitar su uso más allá de 48 h. Se desaconseja el uso de COX-2. Como alternativa puede emplearse Acetaminofén, con mejor perfil de seguridad, aunque menos efectivo.	Seguro

AZATIOPRINA (AZA)	No se ha descrito teratogenicidad en humanos a dosis <2 mg/kg/día. Uso selectivo	Empleo en brotes refractarios a tratamiento con HCQ y prednisona	Seguro
CICLOSPORINA	No teratogénico en animales. Experiencia amplia en pacientes trasplantadas. Uso selectivo	Uso en caso de actividad refractaria a otros tratamientos. Particularmente útil en nefritis lúpica.	Opción razonable, con monitorización del recién nacido
TACRÓLIMO	Asociación con disfunción renal e hiperkalemia neonatal. Uso selectivo	Empleado en casos NL refractaria a HCQ, corticoides y AZA. Incrementa el riesgo de hipertensión, PE y parto prematuro.	Datos limitados de seguridad
INMUNO GLOBULINAS	Uso selectivo	Empleo en trombocitopenia secundaria a LES.	Compatible
FÁRMACOS BIOLÓGICOS (Rituximab, Belimumab)	Uso selectivo con precaución. No se disponen de datos de seguridad.	Su uso parece seguro hasta la semana 12 por el bajo paso transplacentario de IgG. Uso posterior justificado si no hay otras alternativas más seguras. Individualizar	No se dispone de datos de seguridad
CICLOFOSFAMIDA	Se asocia con malformaciones congénitas faciales y esqueléticas. En tercer trimestre, con retraso de crecimiento y pancitopenia fetal. Valorar riesgo/beneficio	Evitar durante las 10 primeras semanas de gestación. Efectivo en nefritis lúpica.	Contraindicado
MICOFENOLATO-MOFETILO	Se asocia a anomalías congénitas orofaciales. Contraindicado	Sustitución por AZA o tacrólimus al menos 6 semanas antes del embarazo; alternativamente se pueden usar corticoides a bajas dosis para controlar la actividad de la enfermedad.	Contraindicado, datos limitados
METROTREXATE	Embriotóxico y teratogénico. Categoría X FDA. Contraindicado	Suspender de 1 a 3 meses antes de la concepción.	Contraindicado
LEFLUNOMIDA	Teratogénico en animales. Categoría X FDA. Contraindicado	Debe evitarse el embarazo en los dos años siguientes a su suspensión por tener una vida media larga y circulación enterohepática. La colestiramina puede emplearse para acelerar su eliminación.	Contraindicado

Tabla 1. Fármacos empleados en el tratamiento del LES durante el embarazo y lactancia

BIBLIOGRAFIA

- Bermas BL, Smith NA. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. En: Pissetsky DS, Lockwood CJ (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Silver R, Craigo S, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #64: Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(3):B41-B60. doi:10.1016/j.ajog.2022.09.001
- Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus [published correction appears in *Nat Rev Rheumatol.* 2021 Sep 1;:]. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(9):515-532. doi:10.1038/s41584-021-00668-1
- Cortés Verdú R, Pego-Reigosa JM, Seoane-Mato D, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Spain: higher than previously reported in other countries?. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(9):2556-2562. doi:10.1093/rheumatology/kez668
- Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16039. Published 2016 Jun 16. doi:10.1038/nrdp.2016.39
- Schur PH, Hahn BH. Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. En: Pissetsky DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.
- Wallace DJ, Gladman DD. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. En: Pissetsky DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.
- 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