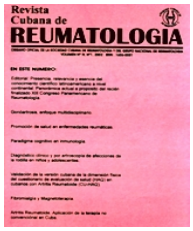
Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XV Número 2, 2013 ISSN: 1817-5996

www.revreumatologia.sld.cu



ARTICULO DE REVISIÓN

Embarazo y puerperio en el lupus eritematoso sistémico. Actualización

Pregnancy and puerperium in patients with systemic lupus erythematosus. Update

Guibert Toledano Zoila Marlene*, Reyes Llerena Gil Alberto, Rigñack Ramírez Lliliams***, Cruz García Y****, Acosta Lapera Daisy*****, Salgado Galloso S B********

**Dra. C, Especialista de1er y 2do grado en Reumatología. Profesor titular.*
***Dr. C, Especialista de 1er grado en Medicina interna y 2do grado en Reumatología. Profesor titular.*
****MSc. Especialista de 1er grado en Medicina General Integral*
*****MSc. Especialista de 1er grado en Medicina General Integral*
******MSc. Especialista de 1er grado en Angiología*
*******Especialista de 1er grado en Medicina General Integral*

Centro de Reumatología. Facultad de medicina ¨10 de Octubre¨. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ). La Habana, Cuba.

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico ocurre predominantemente en mujeres y durante la etapa reproductiva. Cuando ocurre el embarazo, se espera que, igualmente, exista una incrementada exposición a los estrógenos. Dados los efectos deletéreos conocidos en el lupus eritematoso sistémico derivado de dicha exposición, razonablemente, el embarazo podría tener un impacto negativo en su curso y progresión.

El impacto del embarazo en el lupus ha sido investigado pero sigue siendo controversial, especialmente con relación a la incidencia de la enfermedad y exacerbaciones durante la gestación. En cambio, el impacto del lupus eritematoso sistémico en el embarazo se entiende más claramente. Las mujeres con lupus eritematoso sistémico no son menos fértiles que las mujeres no afectadas, pero el resultado fetal en pacientes con lupus eritematoso sistémico está caracterizado por: cifra elevada de pérdidas fetales, parto pretérmino y retardo del crecimiento intrauterino. El daño acumulado aumenta significativamente durante en el puerperio. Resulta muy importante tener presente el rol que algunos aspectos juegan en el lupus eritematoso sistémico y embarazo: el manejo de la enfermedad, consejos de planificación familiar y una apropiada educación de la paciente para prevenir completamente los resultados adversos, tanto fetales como maternos, que las pacientes con lupus eritematoso sistémico puedan experimentar.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, embarazo, puerperio

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is known to occur predominantly in women and in their childbearing years. When pregnancy occurs, an increased exposure to oestrogens is expected. Given the known deleterious effects of exposure to oestrogens in systemic lupus erythematosus, pregnancy would reasonably be expected to have an overall negative impact on its course and progression. The impact of pregnancy on lupus disease has been investigated but remains controversial, especially with regard to the incidence of disease y exacerbations during gestation. In contrast, the impact of systemic lupus erythematosus on pregnancy is more clearly understood. Women with lupus disease are not less fertile than unaffected women, but fetal outcome in lupus pregnancy is characterized by higher rates of fetal loss, preterm delivery and intrauterine growth restriction. Post-partum damage accrual significantly increased after pregnancy**.** It is very important to take into account the role that some features have in systemic lupus erythematosus and pregnancy: disease management, family planning counselling and appropriate patient education in order to prevent the thoroughly described adverse maternal and fetal outcomes pregnant lupus patients may experience.

Keywords: systemic lupus erythematosus, pregnancy, post-partum

El lupus eritematoso sistémico (LES) ocurre predominantemente en mujeres y durante la etapa reproductiva. Hoy día puede afirmarse que en las pacientes con LES, el embarazo suele evolucionar de normalmente, aunque implica riesgos. No obstante, el hecho de que exista una incrementada exposición a los estrógenos, puede conducir a efectos deletéreos del mismo en estas pacientes.[1, 2, 3] En otras palabras; el embarazo en el LES lleva implícito riesgos debido a que estas enfermas no sólo pueden experimentar complicaciones propias del embarazo sino que, igualmente, pueden presentar problemas resultantes del propio LES.[4]
La cohorte LUMINA halló que más del 70% de resultados adversos de los embarazos ocurrieron después de haberse realizado el diagnóstico de LES.[5]

Hoy día se conoce que los predictores de complicaciones tanto para la madre como para el feto son: niveles altos de actividad del LES preexistente, antecedente de daño orgánico en la madre (principalmente renal), presencia de anticuerpos antifosfolípidos o de autoanticuerpos anti SSA/ SSB en la paciente y medicación tomada por esta. Observaciones publicadas han mostrado que, si en el momento de la concepción, el lupus esta compensado, la posibilidad de un embarazo exitoso es superior al 80%.[4]
Por otro lado, manifestaciones tales como: fiebre alta, trombocitopenia severa en la madre, enfermedad renal y enfermedad cardiopulmonar comprometen la salud fetal.[6, 7]

Nos gustaría referirnos a una de las manifestaciones más importantes y frecuentes en el LES y embarazo; la nefritis lúpica (NL).[8] Uno de los aspectos que sustenta la relevancia de la complicación renal en embarazadas con LES está en el hecho de que esto forma parte de los predictores de malos resultados obstétricos, a saber, función renal basal alterada con cifras de creatinina superior a 100 ml/L, proteinuria mayor de 0.5g/24 horas, además de la actividad del propio LES en el momento de la concepción o durante el embarazo temprano, presencia concurrentes de síndrome antifosfolípido e hipertensión arterial.[8]

La NL puede presentarse de varias formas, es decir, desde proteinuria ligera hasta fallo renal rápidamente progresivo, y a su vez, esto puede ocurrir antes, durante o después del embarazo. Esta complicación no sólo propicia cambios hemodinámicas con repercusión en la integridad útero - placentaria, de igual modo se asocia a eventos inmunológicos debido al lupus y su tratamiento. Aunque existen estudios que no están de acuerdo sobre el efecto de la nefropatía lúpica en la pérdida fetal,[9, 10, 11, 12] está aceptado que existe un mejor pronóstico si la enfermedad permanece inactiva por un periodo de 3 a 6 meses antes de la concepción y en ausencia de hipertensión arterial.[13]

En el estudio de J. Cortés Hernández y colab se observó que las mujeres con NL previa al embarazo, tuvieron una mayor proporción de pérdida fetal comparadas con las mujeres sin afectación renal.[14]

Los avances en el tratamiento del lupus han favorecido que un gran número de pacientes con el antecedente de afectación renal puedan tener un embarazo de evolución satisfactoria.[8] Esta evolución en la terapéutica del LES ha producido un gran impacto en la morbilidad, y en algunos casos, en la mortalidad por dicha enfermedad. Las drogas más utilizadas en esta patología y en las últimas tres décadas han sido: azatioprina, metotrexato y ciclofosfamida.[15] No obstante, la toxicidad implicada en su uso no constituye un secreto.

El conocimiento alcanzado acerca del sistema inmune, y las nociones previas de la inmunopatogenia de la enfermedad, han estimulado a varios grupos de científicos a identificar y ensayar un inmunosupresor anti-proliferativo: micofenolato de mofetilo. Esta droga ha mostrado buenos resultados en los últimos catorce años como terapia de inducción en la NL, con eficacia similar a la ciclofosfamida.[15]

Se conoce poco y no existe un consenso acerca del efecto del embarazo sobre el lupus activo.[16, 17, 18,19, 20] Se ha estimado que la frecuencia de exacerbaciones durante el embarazo es de un 10% - 30% por pacientes que no tenían enfermedad activa antes de la gestación, y de alrededor de un 60% en pacientes con enfermedad activa.[20]

Llama la atención que cuando han tenido lugar más de tres exacerbaciones del lupus antes de la concepción, con calificación SLEDAI mayor o igual a 5, la activación del LES es, igualmente más frecuente.[14] En estos casos coincidió el hecho de haberse interrumpido previamente el tratamiento con antimaláricos.[14] Ya ha sido reportado que la suspensión de estas drogas en pacientes con LES activa la enfermedad.[21]
Se considera que a pesar de los avances en el manejo del embarazo en mujeres con LES, tanto las complicaciones maternas como los resultados fetales adversos son superiores, numéricamente, a las complicaciones obstétricas de la población general.[22]

Hoy día, la patogénesis de eventos tales como: pérdida de embarazo, retardo del crecimiento intrauterino, preeclampsia y prematuridad han sido reflejados en la literatura actual con un sustrato inflamatorio clínico o sub-clínico. Junto a esto hay que agregar; la presencia de autoanticuerpos, disfunción hormonal y alteraciones inmunes del propio lupus, lo que en su conjunto contribuye a las complicaciones observadas durante el embarazo.[22] Es bueno recordar que se han descrito alteraciones tempranas en la placenta incluida la pobre vascularización. Esto ha traído como consecuencia que, a partir de la pobre vascularización, se ha detectado isquemia placentaria con un subsecuente daño endotelial.

Quisiéramos realizar algunos comentarios relacionados con algunos de los tratamientos utilizados en el LES embarazo.

El micofenolato de mofetilo (MMF) es teratogénico y necesita ser re-emplazado antes del embarazo. Este cambio puede conducir a la activación del lupus. Un estudio reciente mostró que en pacientes con NL compensada antes de la concepción y con embarazo planificado, el cambio de MMF a azatioprina trae como resultado una evolución satisfactoria del mismo en el mayor número de casos.[23]

La inmunoglobulina endovenosa (IgEV) es una de las medicaciones seguras en pacientes con LES y embarazo. Su eficacia ha sido probada en pacientes con lupus con historia previa de abortos espontáneos recurrentes, incluyendo la normalización del complemento y anticuerpos, cuando se compara con grupo control.[24]

Recientemente se realizó un estudio para examinar la eficacia y seguridad de bajas dosis de aspirina (BDA) comparado con la administración de BDA más warfarina (BDA + W) en la prevención primaria de pacientes con LES y/o morbilidad obstétrica que tenían, además, anticuerpos antifosfolípidos positivos. Sorpresivamente, no hubo diferencias en el número de trombosis entre pacientes tratadas con BDA y las tratadas con BDA + W. Incluso se halló una mayor cantidad de casos con sangramiento en el grupo de BDA + W.[25]

En otro orden de cosas, quisiéramos referirnos a la evolución del puerperio en pacientes lúpicas.

Hoy día no es posible abordar este tema sin tener presente la importancia que tiene el postparto en las mujeres con LES y embarazo.[5] La cohorte LUMINA en su estudio refleja que el daño acumulado en el puerperio no es debido, de por sí, al embarazo sino más bien a factores tales como: duración del mismo, nivel de actividad del LES, al grado de daño pre-existente al embarazo y al tiempo general de duración de la enfermedad.[5] Todo lo anterior incrementa su importancia si partimos del hecho que, en contraste con la actividad, el daño acumulado aumenta de modo significativo después del embarazo. Llama la atención que por vez primera se hace referencia a la relación entre duración del embarazo y daño acumulado previo en pacientes con LES, probablemente por exposición prolongada a los estrógenos, como señalamos anteriormente. Aunque son bien conocidos los efecto deletéreos de los mismos en el lupus,[1, 2,3, 26, 27,28, 29] esto no debe interpretarse como una indicación para la interrupción del embarazo en mujeres con LES. Igualmente se ha podido demostrar que un alto grado de actividad del LES cerca del inicio del embarazo, es un fuerte predictor de daño acumilado en el puerperio [5]

Aunque los avances en el tratamiento de las complicaciones obstétricas y el mejoramiento en la medicina neonatal han permitido que las mujeres con LES tengan un embarazo y parto exitoso, esta enfermedad continúa asociada a significante morbilidad fetal y materna.[30]

Como señalamos anteriormente, el impacto del embarazo sobre el lupus ha sido bien investigado pero sigue siendo controversial, especialmente con relación a la incidencia de exacerbaciones de la enfermedad durante la gestación. Varios estudios han demostrado que la actividad del lupus puede aumentar,[31, 32, 16, 17] disminuir o permanecer inactivo.[20, 26, 27, 33, 34, 35] Se han propuesto varias razones para explicar esta disparidad como son: diferencias en la composición de las diferentes cohortes, uso no estandarizado de definiciones de exacerbación del LES, entre otras. Otro aspecto de importancia similar es que muchas de las complicaciones comunes al embarazo pueden ser, erróneamente, atribuidas al LES.[36]

No es la primera vez que abordamos el tema de LES y embarazo en nuestro medio, mostrándose cifras de fertilidad,

prematuridad, fetos muertos, complicaciones renales y presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos vinculadas al embarazo de mujeres con lupus. [37]

Consideramos de vital importancia puntualizar que todo lo comentado en el presente artículo es, de igual modo válido para adolescentes con lupus eritematoso sistémico juvenil (LESj). En previa revisión realizada por nuestro grupo pudimos constatar que las pacientes femeninas con LESj de 22 o menos años de edad, tienen tanta posibilidad de experimentar pérdida fetal como las mujeres adultas con LES.[38] Por consiguiente, parece que la edad no constituye un factor que influya en un resultado del embarazo diferente en el LESj.

No cabe dudas de que el embarazo en mujeres con LES representa un reto para el profesional de la salud. Los factores básicos para enfrentarlo son: tener conocimiento acerca de la medicación segura para estas pacientes, el efecto del embarazo sobre el lupus y viceversa, concebir la existencia de un equipo multidisciplinario, además de los consejos pre-concepcionales tanto generales como los inherentes a en esta enfermedad en cuestión. El embarazo planeado es la carta de triunfo para una mayor posibilidad de éxito.[39] Finalmente, tener presente que este ciclo no termina con el parto, y que el posparto requiere cuidados y medicación segura en estas enfermas.

Resumiendo, la activación del LES durante el embarazo es difícil de medir pero es muy importante su control. El mayor riesgo para la madre está contemplado en la existencia previa de afectación renal o enfermedad cardiopulmonar. Los corticoesteroides, antimaláricos y azatioprina son medicamentos seguros durante el embarazo. Es vital tener presente que el daño acumulado aumenta de modo significativo durante el embarazo, bien por la larga exposición a los estrógenos, o por la existencia de daño antes de la concepción. El LES inactivo antes de la concepción y el monitoreo multidisciplinario de estas mujeres, deriva en embarazos exitosos y niños sanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Cutolo M, Wilder RL. Different roles for androgens and estrogens in the susceptibility to autoimmune rheumatic diseases. Rheum Dis Clin North Am. 2000;26:825-39.*

2. *Wilder RL, Elenkov IJ. Hormonal regulation of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-12 and interleukin-10 production by activated macrophages. A disease-modifying mechanism in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus? Ann N Y Acad Sci. 1999;876:14-31.*

3. *Wilder RL. Hormones, pregnancy, and autoimmune diseases. Ann N Y Acad Sci. 1998;840:45-50.*

4. *Hochberg Mc, Silman AJ, Smolen JS Weinblatt ME, Weisman MH. systemic lupus erythematosus. Rheumatology 5 ta ED. Philadelphia: Ed. Mosby; 2011.*

5. *Andrade RM, Mc Gwin Jr G, Alarcón GS, Sanchez ML, Bertoli AM, Fernández M, et al. Reveille 4 for the LUMINA Study Group Predictors of post-partum damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (XXXVIII) Rheumatology. 2006;45(11):1380-84.*

6. *Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GRV, Buchanan NMM. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. Br J Rheumatol. 1996;35:133-8.*

7. *Lockshin MD, Samaritano LR. Lupus pregnancy. Autoimmunity. 2003;36:33-40.*

8. *Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. Lupus. 2012;21(12):1271-83.*

9. *Uehara N, Hashimoto H, Shiokawa Y, Takeuchi H, Kino H. Clinical study on systemic lupus erythematosus with pregnancy. Clin Immunol. 1980;12:645-54.*

10. *Hayslett JP, Lynn RI. Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy. Kidney Int. 1980;18:207-20.*

11. *Fine LG, Barnett EV, Danovitch GM et al. Systemic lupus erythematosus in pregnancy. Ann Intern Med. 1981;142:771–6.*

12. *Imbasciati E, Surian M, Bottino S et al. Lupus nephropathy and pregnancy. Nephron. 1984; 36:46-51.*

13. *Lima F, Buchanan N, Khamashta M, Kerslake S, Hughes G. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 1995;25:184-92.*

14. *J Cortés Hernández, OrdiRos, F. Paredes, M. Casellas, F. Castillo and M. Vilardell-Tarres. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies Rheumatology. 2002;4(6):643-50.*

15. *Karim MY, Pisoni CN, Khamashta MA. Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus-what's hot and what's not! Rheumatology. (2009)48(4):332-41.*

16. *Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flares in pregnancy: the Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. Arthritis Rheum. 1991;34-1538-45.*

17. *Zulman JC, Talal N, Hoffman GS, Epstein WV. Problems associated with the management of pregnancies in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1980;7:37-49.*

18. *Derksen RM, Bruinse HW, Groot PG, Kater L. Pregnancy in systemic lupus erythematosus: a prospective study. Lupus. 1994;3:149-55.*

19. *Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. Rheum Dis Clin North Am. 1997;23:15-30.*

20. *Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. Rheumatology. 2000; 39:1014-9.*

21. *Assessment ZT. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 1991(324):150-4.*

22. *Ostensen M, Clowse M. Pathogenesis of pregnancy complications in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2013; Curr Opin Rheumatol. 2013;25(5):591-6.*

23. *Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, Aringer M, Schneider M. Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine Rheumatology. 2013;52(6):1070-6.*

24. *Perricone R, De Carolis C, Kröegle B, Greco E, Giacomelli R, Cipriani P, Fontana L, Perricone C. Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patients affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion Rheumatology.2008;47 (5): 646-651.*

25. *Maria J. Cuadrado, Maria L. Bertolaccini, Paul T. Seed, Maria G. Tektonidou, Angeles Aguirre, Luisa Mico et al. Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS). Rheumatology.. 2013;10-1093.*

26. *Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. Arthritis Rheum. 1993;36:1392-7.*

27. *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;13:732-9.*

28. *Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. Arthritis Rheum. 2005;52:514-21.*

29. *Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. Rheumatol. 2000;39:1014-9.*

30. *Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. Rheum Dis Clin North Am. 1994;20:87-118.*

31. *Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium. Br J Rheumatol. 1996;35:133-8.*

32. *Wong KL, Chan FY, Lee CP. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. Arch Intern Med. 1991;151:269-73.*

33. *Lockshin MD, Reinitz E, Druzin MS et al. Lupus pregnancy: I. Case–control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. Am J Med. 1984;77:893-8.*

34. *Meehan RT, Dorsey JK. Pregnancy among patients with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive therapy. J Rheumatol. 1987;14:252-8.*

35. *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. 1999;83:137-42.*

36. *Alarcón GS, Friedman AW, Straaton KV, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. LUpus in MInority populations: NAture vs. Nurture. Lupus. 1999;8:197-209.*

37. *Gil A. Reyes Llerena; Marlene Guibert Toledano; Raúl Vasallo Prieto; Ana Marta López Mantecón; Ida Rosa López Aguilera; Iván Delgado Ferreiro. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2009; (35):4.*

38. *Guibert Toledano ZM, Reyes Llerena GA., Gil Armenteros R, Prada Hernández DM. Hernández Cuéllar IM. Lupus y embarazo en adolescentes. En: Coto Hermosilla C, editora. Reumatología Pediátrica 1ed. La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2012. p. 230-35.*

39. *Ateka-Barrutia O, Khamashta M. The challenge of pregnancy for patients with SLE. Lupus. 2013;22(12):1295-308.*

Los autores refieren no presentar conflicto de intereses

Recibido: 20 de septiembre de 2013
Aprobado: 27 de septiembre de 2013

Contacto para correspondencia: *Dra. Marlene Guibert Toledano* **E-mail:** marleneg@infomed.sld.cu
Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre. Calzada de 10 de Octubre No 122, esquina Agua Dulce. Cerro. La Habana, Cuba