

Lupus eritematoso sistémico y embarazo.-

**Jornadas de Educación Médica Continua 2003
Trombofilia y Embarazo
Sociedad de Hematología del Uruguay.
Dr. Pablo J. Muxí.**

Introducción.-

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de causa desconocida, que puede afectar cualquier aparato o sistema del organismo. Suele iniciarse entre la segunda y cuarta década de la vida, tiene una prevalencia que oscila entre 4 y 250 casos por cada 100.000 habitantes con una relación 9:1 a favor del sexo femenino. (1).

Es entonces el LES una enfermedad que predomina en la mujer en su etapa fértil de la vida. Pese a que las mujeres con LES tienen igual fertilidad que una mujer que no sufre esta afección, el embarazo de las pacientes lúpicas se acompaña de un mayor número de complicaciones. Yasmeen S et al estudiaron en un período de dos años las complicaciones del embarazo en 555 mujeres portadoras de LES, se comparó con una población control de 600.000 mujeres en el mismo período. Hipertensión, enfermedad renal, parto prematuro, hemorragia pos parto, cesárea no electiva y trombosis tuvieron mayor incidencia en el grupo con LES ($p < 0.001$). También se encontró mayor prevalencia de complicaciones fetales como retraso de crecimiento, mayor estadía hospitalaria y muerte neonatal ($p > 0.0001$). (2).

Se analizará la exacerbación de la enfermedad por el embarazo, las complicaciones de la gestación, las dificultades terapéuticas del LES durante la gestación, y las complicaciones sobre el feto.

Evolución del LES en embarazo y puerperio.-

Los datos son conflictivos pero la incidencia de empuje de LES durante el embarazo y el puerperio parecen ser mayores que en la población de mujeres con LES no embarazadas, parece no haber diferencias entre los distintos trimestres en lo que se refiere a frecuencia de empujes. Son también conflictivos los datos en pacientes que tienen su enfermedad controlada por más de 6 meses. En estas últimas la incidencia parece ser igual que en las mujeres no embarazadas.

Ruiz Iraztorsa G et al analizaron la incidencia de exacerbación de LES en un grupo de embarazadas con esta patología y lo comparó con un grupo control de lúpicas no embarazadas. Encontraron una incidencia de empujes en el grupo de embarazadas del 65% contra 42% en el grupo control ($p = 0.015$). También encontraron que los empujes no eran prevenidos por el uso de prednisona, que los mismos eran más frecuentes en el segundo y tercer trimestre y que no eran más severos que en el grupo control. Además en un control posterior en el grupo de embarazadas se encontró que luego del embarazo la incidencia de exacerbaciones era menor que durante el mismo. (3). Estos resultados son similares a los que ya habían publicado Petri M et al

en el año 1991 con una incidencia de 60% de empujes en el embarazo de las pacientes con LES. (4).

Por otro lado trabajos publicados por Lockshin MD et al, Urowitz MB et al, no encontraron diferencias en la incidencia de exacerbaciones de LES en pacientes que cursaban embarazo o no. (5)(6)(7). En el trabajo de Urowitz et al quedó evidente que las pacientes que iniciaban un embarazo sin actividad lúpica presentaban menos exacerbaciones que aquellas lúpicas que se embarazaban con elementos de actividad. (6).

En un estudio realizado por Cortés-Hernández J et al, en 103 embarazos en 60 pacientes con LES encontraron una incidencia de exacerbaciones del 30%, las mismas fueron mas frecuentes en el segundo trimestre (26%) y en el puerperio (51%). La mayor incidencia de empujes lúpicos se asoció con un LES activo al iniciar el embarazo, discontinuación de cloroquina y una historia de 3 o más empujes previos el embarazo. (8).

En las pacientes con afectación renal por LES puede existir un agravamiento de la función renal, pero este hecho es poco frecuente. (9). Huong DL et al en 32 embarazos en 22 mujeres con LES encontraron una baja incidencia de agravamiento de la función renal en el curso de embarazo. Si observaron un mayor riesgo de pre-eclampsia. (10).

Moroni et al no encontraron deterioro renal vinculable al embarazo en pacientes lúpicas.(11).

Complicaciones del embarazo en la paciente con LES.-

Son múltiples las complicaciones del embarazo que se atribuyen al LES. Estas pacientes tienen mayor incidencia de aborto espontáneo (21-50%), parto prematuro (19%), retardo de crecimiento intra-uterino (24%), trombosis, pre-eclampsia. Son marcadores de riesgo aumentado LES activo, nefritis lúpica, hipertensión, hipocomplementemia, títulos altos de anticuerpos anti-DNA y la existencia de un síndrome antifosfolipídico asociado. Esto se discutirá con el desarrollo del tema "Embarazo y Síndrome Antifosfolipídico". (8)(9)(10)(11)(12)

Dificultad terapéutica del LES en el embarazo.-

Glucocorticoides.- Los mas utilizados en el tratamiento del LES son la prednisona y la prednisolona, también es utilizada la metilprednisolona. Tienen un pasaje al cordón umbilical no importante ya que son metabolizadas por la placenta. El uso en el primer trimestre del embarazo aumenta 3,4 veces la posibilidad de paladar hendido y labio leporina. (13).

Otras complicaciones del uso de glucocorticoides son: hipertensión, rotura prematura de membranas, diabetes gestacional, etc.

Hidroxicloroquina.- Con el uso de la hidroxicloroquina se han reportado casos de toxicidad ocular y ototoxicidad. Con poca literatura disponible diversos estudios con pocas pacientes con LES embarazadas tratadas con hidroxicloroquina, no han encontrado una mayor incidencia de malformaciones. (14)(15)(16)(17)(18)

Se desaconseja por efecto teratogenico el tratamiento con *metotrexate*, *ciclofosfamida* o *azatioprina* en la mujer portadora de LES cursando un embarazo. El uso de pulsos de ciclofosfamida intra-venosa se puede acompañar de amenorrea generalmente transitoria (duración 4+/-3,6 meses).

En 2/3 de los casos luego de la amenorrea el embarazo es posible sin complicaciones. La insuficiencia gonadal es mayor en relación directa con la edad en que se utiliza el pulso de ciclofosfamida. Como el embarazo puede producirse en el curso de tratamientos con ciclofosfamida se recomienda control anticonceptivo. (19).

Ciclosporina.- Los datos del uso de ciclosporina en pacientes embarazadas provienen casi todos de una población de mujeres con trasplante renal. Hay pocos datos en pacientes con LES. Parece ser una droga relativamente segura. No se encontró en un recién nacido de madre tratada con ciclosporina alteraciones en la inmunidad o en la organogénesis. (20)(21).

Lupus neonatal.-

Los autoanticuerpos responsables del LES en la mujer pasan la barrera placentaria y son causantes del lupus neonatal. La incidencia es del 1-2% y la forma de presentación clínica es como un rash o como un bloqueo cardíaco congénito completo (BCCC). (22).

El rash se produce por los autoanticuerpos maternos circulando en el neonato. La vida media de los autoanticuerpos es de 21 días por lo que es autolimitado. Suele iniciarse luego de la exposición a luz ultravioleta en la enfermería, y la duración promedio es de 17 semanas. (23).

La incidencia del BCCC varía de acuerdo a la existencia de autoanticuerpos anti-RO/SSA (específicos contra 52kD) y anti-La/SSB. Buyon JP et al encontraron en 57 madres cuyos neonatos tuvieron BCCC 100% de anti-RO/SSA y 91% de anti-La/SSB. En el mismo trabajo y en 152 madres cuyos niños no desarrollaron BCCC la incidencia de anti-RO/SSA fue de 47% y de anti-La/SSB de 15%. (24). En un trabajo publicado por Brucato et al la incidencia de BCCC en 100 mujeres con anti-RO/SAA fue del 2%. (25). Se cree que los anticuerpos determinan un proceso inflamatorio con subsecuente fibrosis a nivel del nodo atrio-ventricular con el consiguiente bloqueo. La incidencia de un neonato con CBBB en mujeres que ya tuvieron un niño con esta complicación es de 15%. (26).

El BCCC puede ser detectado intra-útero entre las semanas 16 y 26 por ecocardiograma. El uso de glucocorticoides con un buen pasaje placentario puede revertir la situación al menos transitoriamente. (22). Otras manifestaciones cardíacas que se pueden encontrar son bloqueos de primer, segundo y tercer grado así como miopericarditis y anomalías estructurales. (22).

Fuera de la esfera cardiovascular se puede encontrar enfermedad hepatobiliar, trombocitopenia, anemia aplásica y trastornos del aprendizaje.(22)(27).

Bibliografía.-

- 1) Villardell Tarrés M, Ordi Ros J. Lupus eritematoso sistémico. Medicina Interna. Farreras Rozman. Harcourt Internacional. 2000; 147:1260-1267.
- 2) Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, Sheikh RA, Gilbert WM. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. J Matern Fetal Med 2001 Apr;10(2):91-6.
- 3) Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GR, Buchanan NM. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the

- puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996 Feb;35(2):133-8.
- 4) Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkin Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 1991 Dec;34(12): 1538-45.
 - 5) Lockshin MD. Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum* 1989 Jun;32(6):665-70.
 - 6) Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, Mc Donald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993 Oct;36(10):1393-7.
 - 7) Lockshin MD, Reinitz E, Druzin ML, Murrman M, Estes D. Lupus pregnancy. Case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am J Med* 1984 Nov;77(5):893-8.
 - 8) Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study in 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2002 Jun;41(6):643-50.
 - 9) Bobrie G, Liote F, Hoillier P et al. Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am J Kidney Dis* 1987; 9:339.
 - 10) Houg DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beaufils H, Lefebvre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis* 2001 Jun;60(6):599-604.
 - 11) Morono G, Quaglini S, Banfi G, Caloni M, Finazzi S, Ambroso G, Como G, Ponticelli C. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2002 Oct;40(4):713-20.
 - 12) Schur PH, Bermas B. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *UpToDate* 2002 Nov 19;1-10.
 - 13) Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Koren G. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000 Dec;62(6):385-92.
 - 14) Al-Herz A, Schulzer M, Esdaile JM. Survey of antimalarial use in pregnancy and lactation. *J Rheumatol* 2002 Apr;29(4):700-6.
 - 15) Parke AL, Rothfield NF. Antimalarial drugs in pregnancy—The North American experience. *Lupus* 1996 Jun;5 Suppl 1:S67-9.
 - 16) Klinger G, Morad Y, Westall CA, Laskin C, Spitzer KA, Koren G, Ito S, Buncic RJ. *Lancet* 2001 Sep 8;358(9284):813-4.
 - 17) Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA, Lima F, Kerslake S, Hughes GR. Hydroxycloquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996 Jul;55(7):486-8.
 - 18) Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, Albuquerque EM, Jesus NR. Hydroxycloquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001;10(6):401-4.
 - 19) Huong du L, Amoura Z, Shai A, Costedoat N, Wechsler B, Piette JC. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol* 2002 Dec;29(12):2571-6
 - 20) Airo P, Antonioli CM, Motta M, Faden D, Chirico G, Cattaneo R, Tincani A. The immune development in a child born to a cyclosporin A-treated woman with systemic lupus erythematosus/polymyositis. *Lupus* 2002;11(7):454-7

- 21) Bermas B. Use of immunosuppressive drugs in pregnancy. UpToDate 2002 Nov;1-7.
- 22) Buyon J. Neonatal lupus syndrome. UpToDate 2003 Apr. 1-8.
- 23) Neiman AR, Lee LA, Weston WL, Buyon JP. Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J Pediatr* 2000; 137:674.
- 24) Buyon JP, Winchester RJ, Slade SG, et al. Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot for measurement of anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1263.
- 25) Brucato A, Doria A, Frassi M, Castellino G, Franceschini F, Faden D, Pisoni MP, Solerte L, Muscara M, Lojaco A, Motta M, Cavazzana I, Ghirardello, Vescovi F, Tombini B, Cimaz R, Gambari PF, Meroni PL, Camesi B, Tincani A. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study. *Lupus* 2002,11(11):716-21.
- 26) Buyon JP, Hiebert R, Copel J, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1658.
- 27) Ross G, Sammaritano L, Nass R, Lockshin M. Effects of mothers' autoimmune disease during pregnancy on learning disabilities and hand preference in their children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003 Apr;157(4):397-402.