

4

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

* Juan Manuel Senlor Sánchez

RESUMEN

Se presenta una revisión del tema: "Lupus Eritematoso Sistémico y Embarazo". Su relación con la fertilidad, actividad, pronóstico materno y fetal, nefropatía, preeclampsia, síndrome lupus neonatal, síndrome antifosfolípido y tratamiento.

Palabras clave: Lupus Eritematoso Sistémico, Embarazo.

SUMMARY

This is a review on "Systemic lupus erythematosus and pregnancy". The relation with: fertility, activity, maternal and fetal outcome, nephropathy, pre-eclampsia, neonatal lupus syndrome, antiphospholipid antibody syndrome and management.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus, Pregnancy.

* Residente III Nivel de Medicina Interna, U. de A.

Separatas: Carrera 82 No. 44 B 78. Medellín - Colombia.

DEFINICION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar piel, articulaciones, riñones, pulmones, sistema nervioso, serosas y otros órganos. Su curso clínico se caracteriza por períodos de exacerbación y remisión (1).

La incidencia anual ha sido determinada en 25 por 100.000 habitantes y la prevalencia entre 4-250 casos por 100.000 y de 1:1660 en pacientes embarazadas con diferencias que reflejan la influencia de factores raciales y/o geográficos (1,2).

Afecta predominantemente a las mujeres con una relación mujer:hombre de 10:1, con un pico de inicio que ocurre en la segunda a cuarta década (1).

ETIOLOGIA: La causa es desconocida pero probablemente intervengan diferentes factores genéticos, endocrinos, ambientales y metabólicos junto a un defecto en los mecanismos de regulación del sistema inmunológico (1). Debido a la alta prevalencia de la enfermedad en mujeres en edad reproductiva el LES plantea problemas únicos los cuales analizaremos:

FERTILIDAD: El efecto del LES sobre la fertilidad y esterilidad ha sido medido en varios reportes llegando a la conclusión que no hay efecto aparente sobre la frecuencia de fecundidad cuando se comparan con grupos control; sin embargo existen importantes excepciones que incluyen pacientes con enfermedad severa, especialmente con compromiso renal y el efecto de la terapia con altas

dosis de esteroides y ciclofosfamida (2,3,4).

ACTIVIDAD: Los diversos ajustes fisiológicos en el embarazo normal, incluyen alteraciones en el sistema inmune. Los mecanismos responsables de la tolerancia materna al feto no han sido completamente dilucidados; se han implicado la ausencia de expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad por el sincitio - trofoblasto placentario, la producción materna de anticuerpos que bloquean la inmunidad medida por células y la acción de las células fetales linfoides en la supresión de la reactividad de los linfocitos maternos (4). Tales alteraciones nos harían esperar una disminución en la actividad de las enfermedades autoinmunes en la paciente grávida. Por otro lado el alto medio estrogénico en el cual se desenvuelve la gestación ha sido implicada por estudios experimentales en la expresión de fenómenos autoinmunes (4).

El efecto del embarazo sobre la actividad de la enfermedad ha sido ampliamente estudiada en los últimos 30 años, pero la evidencia existente, con pocas excepciones, es retrospectiva.

Los diversos estudios reportan una frecuencia de recaídas (durante el embarazo) entre 30-60% con una notable correlación entre la actividad de la enfermedad en los 6 meses previos al embarazo y el subsecuente riesgo de exacerbación (5,6,7,8). Sin embargo, no existe diferencia alguna en la frecuencia de exacerbaciones entre pacientes lúpicas embarazadas y no embarazadas (7,8).

Cuando el inicio del LES ocurre durante el embarazo o post-parto, las ma-

manifestaciones clínicas tienden a ser más severas (9).

PRONOSTICO: El efecto deletéreo del LES materno sobre el feto ha sido claramente definido en la mayoría de las series publicadas con una mejoría en el resultado del embarazo en las últimas dos décadas, probablemente como reflejo del avance en el manejo de la enfermedad en todo su contexto por equipos multidisciplinarios.

La mayoría de los autores concluyen que existe una mayor frecuencia de aborto espontáneo, parto prematuro, muerte fetal intrauterina y retardo del crecimiento intrauterino en este grupo de pacientes, asociado a la actividad de la enfermedad materna (2,5,9,10). Se ha propuesto el depósito de complejos inmunes y la reacción de anticuerpos linfocitotóxicos con el trofoblasto, con el posterior desarrollo de una vasculopatía decidual e interferencia de la perfusión como causa (10,11).

NEFROPATIA: La presencia de nefropatía lúpica tiene un efecto adverso sobre la supervivencia fetal si se asocia a hipertensión arterial y alteración en la función renal. La mayoría de los pacientes con nefropatía lúpica pueden tener un embarazo sin complicaciones si la enfermedad renal es satisfactoriamente controlada (12,13).

La función renal se deteriora en el 27% de las embarazadas pero usualmente se recupera después del parto. Solo el 7% tienen un deterioro permanente (5,10). No existe ninguna relación con el tipo de glomerulopatía lúpica (5).

PREECLAMPSIA: Ocurre en el 25% de las pacientes con LES y dado que sus

manifestaciones clínicas pueden simular una reactivación, plantea un problema diagnóstico difícil de resolver. La presencia de hipocomplementemia, productos de activación del complemento especialmente C3A, anticuerpos anti-DNA y un sedimento urinario activo están a favor del LES como un problema primario (14).

Síndrome Lupus Neonatal: Es un raro síndrome descrito inicialmente en 1954 por McCuiston y Schoch (15). Se divide en dos categorías clínicas mayores: a) Compromiso de piel con o sin manifestaciones no cardíacas y b) Defectos de conducción cardíaca con o sin manifestaciones cutáneas u otras (15).

Las lesiones cutáneas son anulares, eritematosas y edematosas. Se observan en el 38-50% de los casos (15,16). Tiene predilección por los sitios expuestos y aparece en los dos primeros meses de vida; a menudo se resuelve sin secuelas a los 6 meses.

El bloqueo cardíaco congénito ocurre en el 50% de los casos; en el 9% asociado a manifestaciones cutáneas y en el 25% a enfermedad cardíaca estructural congénita, generalmente ductus arterioso persistente.

Probablemente es secundario a injuria inmunológica durante el período crítico de la embriogénesis cardíaca y a un proceso inflamatorio con posterior destrucción y fibrosis (17).

Otras manifestaciones incluyen: Hepatoesplenomegalia (20%), trombocitopenia, linfadenopatías, neumonitis y compromiso neurológico (15,16,18).

El síndrome se asocia a la presencia de auto-anticuerpos maternos tipo anti-Ro y en menor proporción anti-La y U1 RNP.

El 80% de las madres son asintomáticas y su probabilidad de desarrollar enfermedad del tejido conectivo es probablemente alta (19). El 25% de niños subsecuentes tiene la probabilidad de desarrollar el síndrome (19). Existe una fuerte asociación entre la presencia de HLA DR3 materno y el desarrollo de lupus neonatal.

Las manifestaciones se resuelven espontáneamente, excepto el bloqueo cardíaco, y ya que no hay ningún tratamiento que prevenga el desarrollo del síndrome, la terapia profiláctica durante el embarazo no está justificada (17,20).

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO: Es la asociación de anticuerpos contra fosfolípidos cargados negativamente, medidos como anticoagulante lúpico, "test" falso positivo para sífilis y anticuerpos anticardiolipina con una variedad de manifestaciones clínicas en pacientes con o sin enfermedad del tejido conectivo bien definida (21).

La lista de asociaciones clínicas ha crecido en los últimos años, particularmente con fenómenos trombóticos tanto arteriales como venosos, trombocitopenia, manifestaciones cardíacas, neurológicas y en mujeres embarazadas con pérdidas fetales recurrentes, retardo del crecimiento intrauterino, prematuridad y muerte fetal intrauterina posiblemente por inhibición de la liberación de prostaciclina, similar a lo que ocurre en la preeclampsia (21,22,23).

Las recomendaciones actuales para tratar a las pacientes en embarazo están basadas en estudios no controlados, por lo cual son motivo de controversia. Tales recomendaciones incluyen: esteroides, aspirina y en algunas ocasiones anticoagulación con heparina (21).

TRATAMIENTO

Hay dos tópicos importantes:

1. Efectos adversos de las drogas sobre el feto (4).
2. Manejo del LES y embarazo (24).

EFFECTOS ADVERSOS

ANTIINFLAMATORIOS: La aspirina es probablemente la más usada durante el embarazo. No hay evidencia de aumento de malformaciones fetales aunque puede producir problemas clínicos menores como embarazo y expulsivo prolongado y aumento de la pérdida sanguínea durante el parto.

ESTEROIDES: Su efecto sobre el feto es mínimo ya que es protegido por la acción de la 11-Beta deshidrogenasa placentaria (11-Beta hidroxilasa), la cual oxida los esteroides a la forma 11-Ceto inactiva y menos del 10% de la droga alcanza la circulación fetal (excepto con dexametasona y betametasona).

AZATHIOPRINA: Atraviesa la barrera placentaria y aunque su potencial teratogenicidad es baja, no se recomienda su uso durante el embarazo.

CICLOFOSFAMIDA: Es un reconocido teratógeno; aunque muchos fetos han sido expuestos a esta droga y han nacido libres de anomalías.

ANTIMALARICOS: Hay reportes de malformaciones congénitas y acumulación en el tracto uveal fetal por lo cual tampoco se recomienda su uso (4).

MANEJO

Estas pacientes serán tratadas como embarazos de alto riesgo por un grupo multidisciplinario. El embarazo debe ser cuidadosamente planeado en una etapa en la cual la enfermedad esté inactiva por un período de 6 meses antes de la concepción.

Si es necesaria la anticoncepción, la utilización de píldoras que contengan sólo progestágenos han demostrado ser seguros, al igual que los métodos de barrera.

La paciente será seguida cada dos semanas y además de los exámenes habituales en toda paciente embarazada, se obtendrán anticuerpos antifosfolípidos, perfil completo de auto-anticuerpos y cada mes: estudio renal completo, títulos de anti-DNA, complemento y ácido úrico. Ecografía en la primera visita prenatal, en la semana 20 y posteriormente cada mes.

En la semana 28 se iniciará el monitoreo fetal con NST semanal y en caso de ser no reactivo se realizará CST y/o perfil biofísico.

El tiempo y la vía del parto es importante y será individualizada, basada

sólo en indicaciones maternas y fetales (24).

La administración de drogas no será alterada durante el embarazo con excepción de los agentes citotóxicos. La dosis de esteroides depende de la severidad y el órgano comprometido. Algunos autores abogan por la utilización profiláctica de dosis bajas de prednisona, aunque la enfermedad esté inactiva (8). Si la paciente está tomando esteroides durante el parto y las primeras horas post-parto, se utilizan esteroides por vía parenteral y posteriormente orales (24).

LACTANCIA: No tiene relación con la actividad de la enfermedad, sólo debe tener precaución con los efectos de las drogas que se excretan por la leche materna. La mayoría de los antiinflamatorios son aceptables, excepto la indometacina.

Es prudente no utilizar antimaláricos. No se recomienda la lactancia cuando la madre requiere terapia inmunosupresora o dosis de prednisona mayores a 30 mg/día.

REFERENCIAS

1. Schur H, Peter. Clinical Features of SLE. En: Kelley W, Harris F, Ruddy S, and Sledge C (EDS). *Textbook of Rheumatology* W.B. Saunders 1989; pp 1101-1129.
2. Gimovsky Martin, Montoro Martin. Systemic Lupus Erythematosus and other diseases of connective tissue. *Clin Obst Gynecol* 34: 35-50; 1991.
3. Moncayo H., Moncayo R., Benz R. et al. Organ-specific antibodies against ovary in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol.* 160:1227-9; 1989.

4. Dombroski Raymond. Autoimmune disease in pregnancy. *Med Clin North Am.* 73:605-622; 1989.
5. Ramsey G. Rosalind. Pregnancy in systemic lupus erythematosus *Rheum Dis Clin North Am.* 14:169-186; 1988.
6. Lokushin M., Reinitz E., Druzln M., Murrman M. and Estes D. Lupus pregnancy. *Am J Med* 77:893-98; 1984.
7. Lokushin M. Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum* 32:665-670; 1989.
8. Wong K.L, Chan F.Y, Lee Ch.P. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 151:269-273; 1991.
9. Hayslett J.P. Maternal and fetal complications in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis.* 17: 123-126; 1991.
10. Mintz G., Rodríguez E. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 15:255-274; 1989.
11. Hany J.G., Gladman D., Rose T., Laskin C., Urowitz M. Lupus Pregnancy. *Arthritis Rheum.* 31:358-366; 1988.
12. Jungers P., Dougados M., Peilissier C et al. Lupus Nephropathy and Pregnancy. *Arch Intern Med.* 142:771-776; 1982.
13. Hayslett J.P., Lynn R., Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy. *Kidney Int.* 18:207-220; 1980.
14. Buyon J., Cronstein B., Morris M., Tanner M., Weissman G., Serum complement values to differentiate between systemic lupus activity and pre-eclampsia. *Am J Med.* 81:194-200; 1986.
15. Watson R., Lane A., Barnet N et al. Neonatal lupus erythematosus. *Medicine* 63:362-378; 1984.
16. Goldsmith D. Neonatal rheumatic disorders. *Rheum Dis Clin North Am.* 15:287-305; 1989.
17. Buyon J., Winchester R. Congenital complete heart block. *Arthritis Rheum.* 33:609-613; 1990.
18. Watson R., Uang E., May M. et al. Thrombocytopenia in the neonatal lupus syndrome. *Arch Dermatol* 124:560-563; 1988.
19. Mc Cune A., Weston W., Lee L. Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 106:518-523; 1987.
20. Lockshin M., Bonta E., Elkon K., Druzln M. Neonatal lupus risk to newborns of mothers with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 31:697-701; 1988.
21. Parke A. Antiphospholipid antibody syndromes. *Rheum. Dis Clin North Am.* 15:275-286; 1989.
22. Mackworth Ch. Antiphospholipid antibodies: more than just a disease marker? *Immunol. Today* 11:60-65; 1990.
23. Sammaritano L. Gharoni A., Lockshin M. Antiphospholipid antibody syndrome: Immunologic and clinical aspects. 20:81-96; 1990.
24. Samuels P., Pfeifer S. Autoimmune diseases in pregnancy. The obstetrician's view. *Rheum Dis Clin North Am.* 15:307-322; 1989.