

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune y de causa desconocida. Se caracteriza por un curso clínico con periodos de actividad y remisión. Tiene una prevalencia estimada de 20 casos por 100.000 habitantes y una incidencia de 1 a 10 casos por 100.000 habitantes/año. Afecta principalmente a mujeres en edad fértil con una razón mujer/hombre de 10/1.

El éxito de la gestación en las mujeres con LES depende en gran medida de la evaluación preconcepcional junto con el seguimiento prenatal en unidades especializadas y multidisciplinarias. Estas unidades deben contar con la participación del especialista en medicina materno-fetal y del especialista en enfermedades autoinmunes con el fin de detectar de forma precoz las posibles complicaciones maternas y/o fetales. Es bien conocido el efecto que puede tener la gestación sobre la actividad del LES, con tasas de exacerbación de la actividad durante el embarazo que pueden llegar a ser del 60%, sobre todo en las pacientes con enfermedad activa en el momento de la concepción. El estudio PROMISSE realizado en 385 pacientes mostró una tasa de malos resultados obstétricos del 19%; con pérdida fetal > 12 semanas del 4%, muerte neonatal relacionada con la prematuridad o insuficiencia placentaria del 1%, parto prematuro < 36 semanas debido a trastornos hipertensivos del embarazo del 9% y peso al nacer < percentil 5 del 10%. La preeclampsia (PE) antes de la semana 36 tuvo lugar en el 2% de las gestaciones.

La aparición de complicaciones durante la gestación es mayor en presencia de actividad lúpica, anticoagulante lúpico, niveles elevados de anticuerpos antidsDNA, hipocomplementemia, hipertensión arterial, nefritis lúpica y plaquetopenia.

De la misma manera que la valoración preconcepcional identifica las pacientes con LES con un bajo riesgo de desarrollar complicaciones materno-fetales, el control durante la gestación es fundamental, ya que el seguimiento clínico y analítico programado permite la identificación

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

precoz de todas aquellas manifestaciones que pueden afectar tanto la salud materna como fetal.

En toda paciente con LES que desee quedarse embarazada debe realizarse:

2. VISITA PRECONCEPCIONAL

En las pacientes con LES es obligatoria la valoración preconcepcional por el especialista en enfermedades autoinmunes, ya que permitirá estimar el riesgo materno-fetal, realizar un plan individualizado para cada paciente, determinar la seguridad de los fármacos, e informar sobre los posibles riesgos y complicaciones.

En esta visita preconcepcional se debe llevar a cabo:

2.1. Valoración clínica:

En primer lugar, se debe valorar el daño orgánico ocasionado por la propia enfermedad, ya que éste empeora el pronóstico de la gestación en estas pacientes. Así, el daño renal crónico se ha relacionado con un mal control de la tensión arterial durante la gestación y una incidencia aumentada de PE y de abortos, sobre todo con cifras de creatinina sérica por encima de 3 mg/dl. Además, se deben identificar factores considerados de alto riesgo de malos resultados obstétricos. Algunos como los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) o los anti-Ro/anti-La están relacionados con la propia enfermedad y otros como la edad, los antecedentes obstétricos y la gestación múltiple son factores adicionales para considerar en la evaluación del riesgo (Tabla 1).

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

Tabla 1: Situaciones de alto riesgo obstétrico en gestantes con LES.

Relacionadas con el lupus
<ul style="list-style-type: none">- Daño orgánico irreversible<ul style="list-style-type: none">Insuficiencia renalInsuficiencia cardíacaHipertensión pulmonarEnfermedad pulmonar intersticial- Nefritis lúpica (sobre todo en caso de respuesta renal parcial)- Presencia de actividad lúpica- Corticosteroides a dosis altas en el momento de la concepción- Presencia de anticuerpos antifosfolipídicos o síndrome antifosfolipídico- Presencia de anticuerpos anti-Ro/anti-La
No relacionadas con el lupus
<ul style="list-style-type: none">- Complicaciones obstétricas previas- Edad > 40 años

Es muy importante tener en cuenta que ante algunas situaciones se debe desaconsejar el embarazo (Tabla 2):

Tabla 2: Situaciones en las que el embarazo debe contraindicarse en pacientes con LES.

<ul style="list-style-type: none">- Hipertensión pulmonar grave (PAP sistólica estimada > 50 mmHg o sintomática)- Enfermedad pulmonar restrictiva grave (CVF < 1 litro)- Insuficiencia cardíaca- Insuficiencia renal crónica (creatinina sérica > 2,8 mg/dl [500 mmol/l])- Ictus en los 6 meses previos- Brote grave de lupus (poliartritis, nefropatía lúpica proliferativa o membranosa, síndrome confusional agudo, psicosis, mielitis, trombocitopenia < 30 x 10⁹/L, miositis, rash cutáneo afectando más de 2/9 de la superficie corporal, serositis) en los 6 meses previos- Las pacientes con antecedentes recurrentes de insuficiencia vascular placentaria como muerte intrauterina, PE grave precoz, síndrome HELLP o retraso crecimiento intrauterino (RCIU) a pesar de tratamiento con aspirina y heparina, presentan un riesgo elevado de

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

recurrencia de complicaciones obstétricas. Este dato unido a la escasez de posibilidades terapéuticas basadas en la evidencia se debe explicar a la paciente y en algunos casos, puede hacer desaconsejar una futura gestación.

2.2. Valoración de laboratorio:

Existen una serie de parámetros analíticos que deben constar de forma obligatoria en esta valoración preconcepcional:

2.2.1. Analítica general:

- Hemograma completo.
- Reactantes de fase aguda (VSG, PCR).
- Bioquímica (glucosa, creatinina, filtrado glomerular, BUN, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina, CPK, proteínas totales, albúmina, sodio, potasio).
- Hemostasia (tiempo de protrombina y tiempo de cefalina).

2.2.2. Análisis de orina:

- Perfil básico de orina.
- Cociente proteína/creatinina en orina reciente (en el caso de que la paciente presente un antecedente de nefropatía lúpica (NL) considerar la determinación de la proteinuria en orina de 24h).

2.2.3. Perfil inmunológico:

- Anticuerpos anti-DNA de doble cadena.
- Niveles de complemento (C3, C4, CH50).
- Anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) si las determinaciones previas fueron negativas. Los AAF incluyen el anticoagulante lúpico (AL) y los isotipos IgG e IgM de los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anti- β_2 glicoproteína I (a β_2 GPI).
- Anticuerpos anti-Ro y anti-La, si las determinaciones previas fueron negativas (ver apartado 4.1). En estos dos últimos casos, la determinación se realizará si la última fue hecha más de un año antes de la valoración preconcepcional.

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

2.3. Valoración del tratamiento preconcepcional:

Es muy importante revisar el tratamiento que la paciente esté siguiendo para identificar el que tenga un potencial teratógeno con el fin de suspenderlo o sustituirlo por otro que se pueda administrar durante la gestación (Anexo 1). En este sentido si la paciente está en tratamiento con metotrexate o micofenolato se debe sustituir por azatioprina y posponer el embarazo durante un periodo aproximado de 4-6 meses. Si durante este tiempo, la enfermedad se mantiene estable, se puede permitir la gestación.

- Debe considerarse la indicación de iniciar tratamiento con hidroxicloroquina 5 mg/kg/día previamente a la gestación en aquellas gestantes con LES.
- Se recomienda el tratamiento preconcepcional con AAS 100 mg en aquellas pacientes con LES + AAF o SAF obstétrico (ver protocolo de tratamiento de síndrome antifosfolípido).

2.4. Tratamiento en el momento de la concepción:

En el Anexo 1, se resume la compatibilidad durante el embarazo y lactancia de los fármacos usados en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido.

- Se debe asegurar el tratamiento con hidroxicloroquina (5 mg/kg/día).
- No está indicado el aumento de la dosis basal de corticoides con fines preventivos en ausencia de manifestaciones clínicas de actividad lúpica.
- En caso de antecedente de afectación renal, AAF, historia de PE y/o hipertensión (factores de riesgo de desarrollo de PE), se sugiere el tratamiento con ácido acetilsalicílico (150 mg/día) desde la confirmación del embarazo (idealmente antes de semana 16) para disminuir el riesgo de desarrollo de pre-eclampsia.

3. CONTROL DE LA GESTACIÓN

El control de la gestación en las mujeres con LES debe realizarse en unidades especializadas que deben contar con la participación del especialista en medicina materno-fetal, en enfermedades autoinmunes, hematólogos y neonatólogos, con el fin de detectar de forma precoz las posibles complicaciones maternas y/o fetales.

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

3.1. Periodicidad de las visitas

La periodicidad de las visitas dependerá de la gravedad de la enfermedad, de la actividad durante la gestación y el riesgo de complicaciones maternas y fetales, en función de los resultados de las analíticas y los estudios ecográficos.

El calendario de las visitas se ajustará de acuerdo con la evolución de la paciente y a los protocolos de las unidades involucradas, tratando de hacerlo lo más práctico y cómodo posible, para asegurar la adherencia al seguimiento. En términos generales, en pacientes estables, sin evidencia de actividad lúpica, morbilidad materna y sin compromiso fetal, se sugiere el siguiente esquema de visitas:

3.1.1. Primera visita (idealmente alrededor de la semana 6-8 de gestación): En caso de no haberse llevado a cabo la visita preconcepcional, se debe realizar en esta visita (ver apartado 2). Una vez confirmada la viabilidad de la gestación, se debe explicar de forma clara a la gestante el seguimiento, los resultados esperados dada su condición actual, la necesidad de continuar con la medicación ya ajustada en la visita preconcepcional y se solicita la primera analítica y la ecografía de primer trimestre.

3.1.2. Visitas sucesivas: Se deben realizar cada 4 semanas hasta la semana 36, cada 1-2 hasta la semana 39 y cada semana hasta el parto, el cual se programará entre las 40 y 41 semanas para pacientes estables, sin evidencia de actividad de la enfermedad durante la gestación.

En cada visita se investigará por signos y síntomas compatibles con actividad lúpica además de valorar la tensión arterial. Se considera importante disponer en cada visita de un análisis básico de orina, con el objeto de detectar la presencia de proteinuria que puede alertar, junto con la clínica de la paciente, del desarrollo de un brote renal y/o PE. La determinación de niveles séricos de C3 y C4 y de anticuerpos anti-dsDNA debe estar guiada por la situación clínica de la paciente.

Ante la evidencia de actividad lúpica o complicaciones que afecten a la madre y/o al feto, se ajustará la frecuencia de las visitas según las necesidades y protocolos ya existentes (CIR, hipertensión, diabetes gestacional, prematuridad, etc).

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

3.2. Controles analíticos:

Se deben combinar aquellos parámetros de laboratorio usados en el seguimiento habitual de la gestación con aquellos que permitan identificar complicaciones maternas o identificar de forma precoz la actividad lúpica.

3.2.1. Primer trimestre:

- Protocolo de primer trimestre.
- Control analítico renal (creatinina, filtrado glomerular, BUN, ácido úrico, sedimento de orina y cociente proteína/creatinina en orina). En caso de pacientes con nefropatía previa y/o proteinuria residual se solicitará en la primera visita proteinuria en orina de 24 horas.
- Perfil hepático (ALT, AST, GGT, FFAA, bilirrubina total).
- Perfil tiroideo (T4, TSH).
- Anticuerpos anti-dsDNA y complemento (C3, C4 y CH50) si han transcurrido más de 3 meses de la determinación previa.
- Anticuerpos anti-Ro y anti-La si no fueron solicitados en la visita preconcepcional (apartado 2.2).
- Anticuerpos antifosfolipídicos (AL, aCL y a β 2GPI) si no fueron solicitados en la visita preconcepcional (apartado 2.2).

3.2.2. Segundo trimestre:

- Protocolo de segundo trimestre.
- Control analítico renal (creatinina, filtrado glomerular, BUN, ácido úrico, sedimento de orina y cociente proteína/creatinina en orina). En caso de pacientes con nefropatía previa y/o proteinuria residual se solicitará proteinuria en orina de 24 horas.
- Perfil hepático (ALT, AST, GGT, FFAA, bilirrubina total).
- Anticuerpos anti-dsDNA y complemento (C3, C4 y CH50).

3.2.3. Tercer trimestre

- Protocolo de tercer trimestre.
- Control analítico renal (creatinina, filtrado glomerular, BUN, ácido úrico, sedimento de orina y

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

cociente proteína/creatinina en orina). En caso de pacientes con nefropatía previa y/o proteinuria residual se solicitará proteinuria en orina de 24 horas.

- Perfil hepático (ALT, AST, GGT, FFAA, bilirrubina total).
- Anticuerpos anti-dsDNA y complemento (C3, C4 y CH50).

Si en cualquiera de las visitas hay evidencia cualitativa de proteínas en la orina y en casos de hipertensión arterial, se solicitará un sedimento de orina y la determinación de proteínas en orina de 24 horas.

La frecuencia de las analíticas se podrá modificar según las condiciones clínicas, siendo la sospecha de actividad lúpica o de complicaciones maternas y fetales las que lo determinen.

3.3. Ecografía y vigilancia fetal:

En términos generales, en pacientes estables, sin evidencia de actividad lúpica, morbilidad materna y sin compromiso fetal, se sugiere el siguiente esquema de estudios ecográficos:

- Ecografía primer trimestre (semana 11 a 14), con valoración Doppler de las arterias uterinas.
- Ecografía morfológica (semana 20 a 22) con valoración Doppler de las arterias uterinas.
- Ecografía de control (semana 24 a 26) si la ecografía previa reporta un crecimiento menor al percentil 10 o IPm de arterias uterinas por encima del percentil 95 para la edad gestacional.
- Ecografía de control de crecimiento fetal en la semana 28 con valoración Doppler de las arterias uterinas, con posterior valoración con ultrasonido cada 4 semanas.
- Monitorización cardiotocográfica semanal a partir de la semana 37-38 complementado con perfil biofísico cuando sea necesario. La frecuencia de las ecografías se puede ajustar de acuerdo con la presencia de complicaciones maternas y a la actividad de la enfermedad. La valoración de las pacientes que presenten compromiso de la curva de crecimiento fetal o con un peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para la edad gestacional, se hará juntamente con el dispensario de CIR/PREECLAMPSIA, siguiendo las pautas del protocolo CIR-PEG.

3.4 Cribado de preeclampsia:

- Se recomienda realizar el cribado de PE al inicio del embarazo (semana 12), investigando la presencia de factores de riesgo tanto previos al embarazo como gestacionales.

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

- Se recomienda la administración de AAS 150 mg antes de las 16 semanas de gestación para prevención de riesgo de PE en gestantes consideradas de alto riesgo.
- Se sugiere considerar la positividad para AAF (con o sin lupus) y la presencia o historia previa de NL como factores suficientes para inicio de profilaxis de PE, sin esperar a los resultados del screening.
- Se recomienda administrar AAS en gestantes de alto riesgo a partir de las 16 semanas si no ha podido iniciarse previamente.
- Se sugiere no considerar el LES inactivo sin historia de nefritis como un factor de riesgo a la hora de calcular el riesgo de PE.

4. SITUACIONES ESPECIALES

4.1. Presencia de anticuerpos anti-Ro y/o anti-La:

La presencia de alguno de estos dos anticuerpos otorga a la paciente con LES un riesgo aumentado de:

- Bloqueo cardíaco congénito (BCC). La forma de expresión más grave del BCC es el bloqueo auriculoventricular completo (BAV) o de tercer grado, con frecuencia asociado a miocardiopatía. El BAV se produce por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos Ro/SSA y La/SSB presentes en las células del miocardio y, sobre todo, en el sistema de conducción. Los anticuerpos atraviesan la barrera placentaria y alcanzan la circulación fetal > 16 semanas de gestación. El riesgo de BAV en gestantes portadoras de estos autoanticuerpos es de un 1,5-2%, en caso de antecedente de lupus neonatal no cardíaco de hasta un 15% y en caso de un hijo previo con BAV del 20% (riesgo que asciende hasta el 40-45% tras dos hijos previos afectos). El BAV completo puede condicionar la aparición de hidrops en un 40-60% de los casos, con un riesgo de mortalidad perinatal que se estima en un 45-50% y la necesidad de marcapasos postnatal de > 80%. La frecuencia de lupus neonatal es del 3-5%.

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

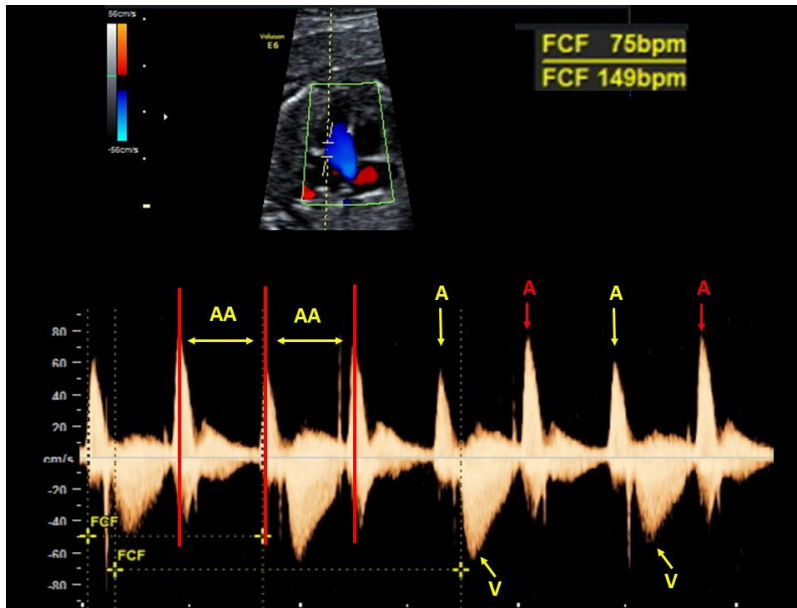


Figura 1: BAV grado II. Doppler pulsado mitro-aórtico donde se observa un ritmo auricular regular (intervalo AA constante) con conducción de uno de cada dos latidos auriculares (A) al ventrículo (V) originando una relación AV 2:1 con una frecuencia ventricular baja (la mitad de la frecuencia auricular).

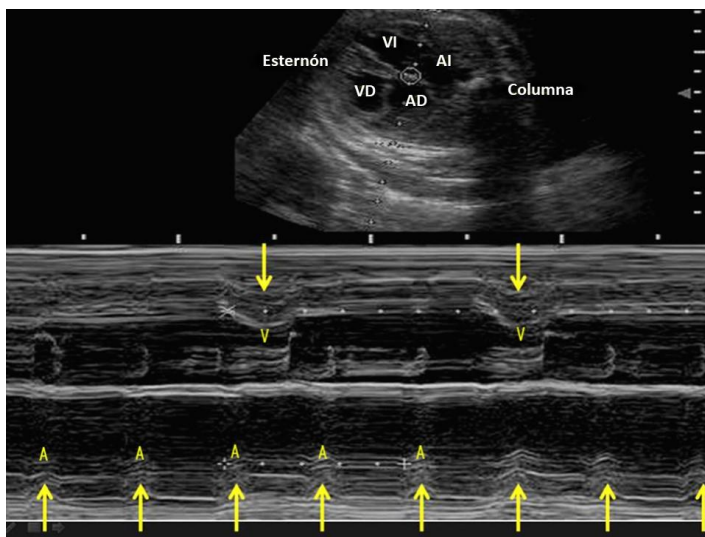


Figura 2: Bloqueo aurículo-ventricular completo. Imagen de modo M en la que el cursor atraviesa al mismo tiempo la pared lateral del ventrículo izquierdo (VI) y la aurícula derecha (AD). La frecuencia ventricular (V) es mucho más lenta que la frecuencia auricular (A) sin que se pueda establecer una relación temporal entre la aurícula y el ventrículo (disociación AV).

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

- Lupus neonatal: Se caracteriza por rash cutáneo, trombocitopenia, leucopenia, anemia o disfunción hepática.

Manejo clínico y tratamiento del bloqueo atrioventricular inmunológico (Figura 3):

1. Control ecocardiográfico: Dado que no se dispone de marcadores fiables para predecir el desarrollo de BAV en fetos expuestos a anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB, se recomienda un seguimiento ecocardiográfico seriado con objeto de medir el intervalo AV y detectar de forma precoz el BAV y/o la afectación miocárdica (fibroelastosis subendocárdica y miocardiopatía dilatada), así como para realizar la valoración pronóstica en función de los criterios detallados en el apartado anterior. La mayoría de los casos de BAV se producen entre las 18-22 semanas, por lo que se recomienda:

- **Gestantes sin antecedente de hijo previo afecto:** control semanal entre las 18-22 semanas y cada dos semanas hasta la semana 28.
- **Gestantes con hijo previo afecto:** control semanal de la semana 18 a la 32.

2. Tratamiento del BAV

El BAV inmunológico es una patología muy infrecuente y por el momento no existen estrategias terapéuticas con evidencia probada a partir de estudios previos aleatorizados ni para evitar la progresión del bloqueo AV incompleto ni para conseguir la reversión del bloqueo AV completo. En nuestro Centro se recomienda:

- Evaluar la posibilidad de realizar tratamiento antiinflamatorio con dexametasona (4-6 mg/día) en los siguientes supuestos:
 - Presencia de BAV incompleto: BAV primer grado (intervalo AV > 150ms) persistente (en varias exploraciones consecutivas durante 48-72h) o BAV de segundo grado. El objetivo del tratamiento es evitar la progresión a BAV completo. En caso de constatarse progresión a BAV completo se suspenderá la medicación por sus potenciales efectos secundarios sobre la gestante y el feto.
 - Presencia de signos de lesión miocárdica (derrame pericárdico, fibroelastosis subendocárdica, miocardiopatía dilatada) con independencia del tipo de BAV.

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

El objetivo del tratamiento es evitar la progresión a miocardiopatía asociada a BAV por lo que el tratamiento se mantendrá hasta el parto.

- La pauta de descenso de dexametasona no está establecida. A modo orientativo, se podría disminuir 2 mg cada 15 días hasta mantener una dosis de dexametasona de 2 mg/día hasta el final de la gestación. Posterior al parto, se debería sustituir por prednisona 10 mg/día y continuar la pauta descendente hasta su suspensión en la visita de la cuarentena. Añadir suplementos de calcio y vitamina D al usar dexametasona.
- En caso de BAV completo con riesgo de insuficiencia cardiaca e hídrops (FCF ventricular < 50-55 lpm) se valorará la utilización de fármacos agonistas beta-adrenérgicos (salbutamol, 2-8 mg/6-8 horas, máximo: 40 mg/día; terbutalina, 2,5-7,5 mg/6-8 horas, máximo: 30 mg/día) con objeto de aumentar la FCF ventricular 5-10 lpm para así disminuir el riesgo de fracaso cardiaco. En todos los casos se valorará la respuesta fetal y la tolerancia materna para decidir si se mantiene el tratamiento.
- Se recomienda el tratamiento con hidroxicloroquina (5 mg/kg/día, habitualmente 400 mg/día) desde el inicio de la gestación hasta el parto en toda gestante con anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB independientemente de si se trata de su primera gestación y de si existen antecedentes de BAV fetal y/o neonatal previo. Aunque existe poca evidencia, dos estudios han mostrado un efecto protector de la hidroxicloroquina en el desarrollo de BAV en gestantes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SSA (con y sin LES asociado) e independientemente de si habían presentado BAV en una gestación previa. Además, la hidroxicloroquina es un fármaco con un perfil de seguridad bueno y que ha demostrado claramente su efecto beneficioso en el lupus (antes y durante la gestación). En casos muy seleccionados se podrá valorar la posibilidad de realizar recambios plasmáticos junto a la administración de inmunoglobulinas endovenosas (IGEV). La evidencia acerca de su eficacia es escasa y de baja calidad (estudios sin controles). Ver pauta de tratamiento en el Anexo 2.
- El seguimiento de los fetos con BAV requiere la valoración ecocardiográfica periódica de la función cardiaca. Si no hay signos de fallo cardiaco ni hídrops, el

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

objetivo es alcanzar el término de la gestación. En caso de fallo cardiaco e hídrops se evaluará el caso de forma multidisciplinar en función de la EG.

- La finalización de la gestación se realizará mediante cesárea electiva.

El nacimiento se coordinará en un centro Nivel III previa comunicación con los equipos de Neonatología y Cardiología Pediátrica.

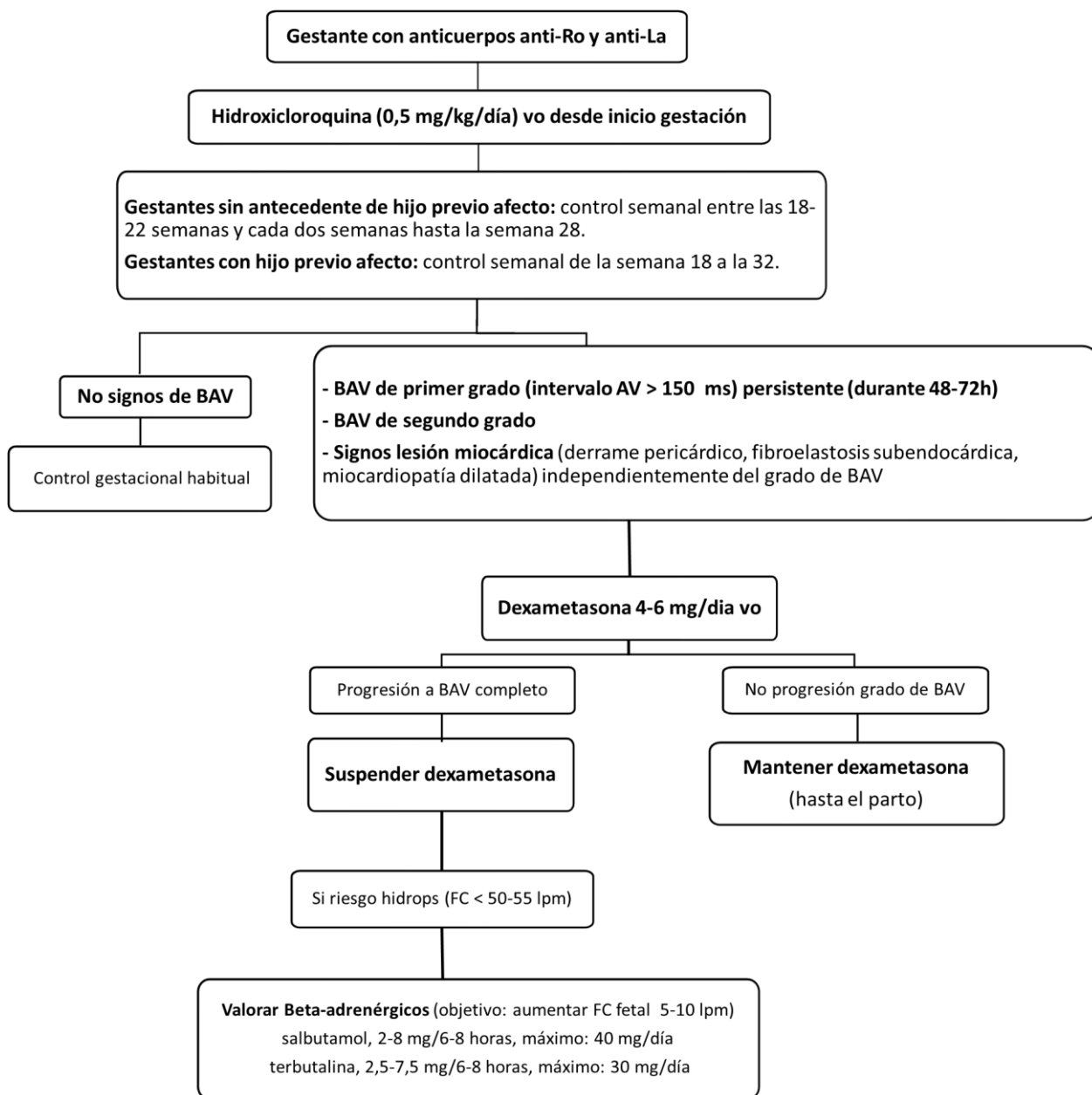


Figura 3. Algoritmo para el manejo y tratamiento de las gestantes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB .

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

4.2. Presencia de anticuerpos antifosfolipídicos:

Las pacientes con LES y AAF positivos presentan un mayor riesgo de aborto y de pérdida fetal en comparación con las pacientes sin estos anticuerpos. Para los siguientes escenarios, se recomienda:

4.2.1. Pacientes con Síndrome Antifosfolipídico: Seguir el protocolo de SAF y embarazo para el seguimiento clínico y ecográfico de estas pacientes.

4.2.2. Pacientes con AAF sin manifestaciones clínicas de SAF: En este grupo de pacientes no existe una evidencia de calidad para proponer recomendaciones. Dada la relación existente entre los AAF, las pérdidas fetales y el riesgo aumentado de PE se sugiere el tratamiento con ácido acetilsalicílico (100 mg/día), idealmente desde el periodo preconcepcional, que deberá aumentarse a 150 mg/día desde la confirmación del embarazo y hasta el momento del parto, momento en el que se suspende, para luego definir su continuidad a largo plazo en la visita de cuarentena.

4.3. Brote lúpico:

La probabilidad de exacerbación durante el embarazo se asocia directamente con el grado de actividad lúpica en el momento de la concepción, con tasas que van desde 7 al 30% en pacientes con 6 meses o más de remisión antes de la gestación, hasta el 60% en pacientes sin control de la enfermedad en el periodo periconcepcional.

En cada visita se deben valorar síntomas y signos de posible actividad lúpica (artralgias, artritis, lesiones cutáneas, fiebre, dolor torácico, aftas orales, edemas maleolares, etc.). Algunos de estos signos son característicos del embarazo por lo que se requiere de una gran experiencia para diferenciar las dos situaciones.

En cualquier caso, se debe valorar esta actividad clínica junto con los resultados de la inmunología (niveles de complemento y anticuerpos anti-dsDNA). Los anticuerpos anti-dsDNA y el complemento pueden ayudar a monitorizar la actividad de la enfermedad pero en el caso del complemento se debe tener en cuenta que su sensibilidad disminuye dado que aumenta de forma fisiológica durante el embarazo.

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

4.3.1. Brote leve (fatiga, artralgias, artritis, lesiones cutáneas, mialgias):

- Reposo relativo.
- Asegurar el adecuado uso de la hidroxicloroquina por parte de la paciente.
- Esteroides tópicos en caso de manifestaciones cutáneas.
- Paracetamol para el control del dolor articular o la fiebre.
- Si no hay mejoría de la sintomatología en 2 semanas con las medidas generales se puede añadir prednisona a la dosis más baja posible (5-7,5 mg/día y no mayor a 20 mg/día), con disminución progresiva a la dosis mínima efectiva.
- Control materno cada 1 a 2 semanas en la Unidad de Embarazo-Autoinmunes, sin necesidad de cambiar la frecuencia del control fetal si las pruebas previas fueron normales.

4.3.2. Brote moderado – grave (serositis, trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune, lupus neuropsiquiátrico):

- Además de las medidas generales del apartado anterior, se debe recurrir a las dosis elevadas de glucocorticoides (dosis máxima de 30 mg/día). En caso graves, se pueden iniciar en forma de pulsos intravenosos de metilprednisolona (250-500 mg/día por 3 días) con el fin de reducir la duración de dosis elevadas en el tiempo. Todas estas situaciones requieren de ingreso hospitalario y de control estricto materno-fetal.

4.3.3. Nefritis lúpica vs Preeclampsia: Uno de los mayores retos en el manejo de las pacientes con LES durante la gestación es diferenciar el desarrollo de PE con el de la NL. Este diagnóstico diferencial puede llegar a ser muy difícil y en la mayoría de las veces se hace en forma individualizada.

En las pacientes con LES, la incidencia de PE está aumentada, oscilando entre 11-35% según las diferentes series, frente al 5% de riesgo en la población general. Será importante identificar previamente los factores de riesgo para el desarrollo de PE, que son el antecedente de NL (principalmente en pacientes con disfunción renal residual), presencia de AAF, hipertensión arterial crónica y el antecedente de PE en gestaciones previas. Existen algunos parámetros clínicos y analíticos que pueden ayudar a diferenciar las dos entidades (Tabla 4).

- Se sugiere la determinación de niveles de factores de complemento, anti-dsDNA y sedimento urinario y la valoración clínica como apoyo en la sospecha de NL.

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

- Aunque no se puede establecer una recomendación, actualmente, los marcadores de angiogénesis como el ratio entre “soluble fms-like tyrosine kinase 1 / Placental growth factor” (sFlt-1/PIGF) y/o endoglina y la medición por Doppler del índice de pulsatilidad medio en las arterias uterinas (mUtA-PI) podrían ser útiles para el diagnóstico precoz de PE en pacientes con LES y SAF. El estudio multicéntrico PROMISSE ha demostrado la utilidad de los marcadores de angiogénesis medidos desde la semana 12 como predictor precoz de efectos adversos durante el embarazo como PE, muerte fetal y CIR en una cohorte prospectiva de pacientes con LES y SAF.

Tabla 4: Diagnóstico diferencial entre nefritis lúpica y preeclampsia

	PE/Eclampsia/HELLP	NL
Inicio	> 20 SG	En cualquier SG y postparto
Exploración Física		
HTA	+	+
Edema	+	+
Dolor en HCD	+	-
Convulsiones/M. neurológicas	+	+/-
Fiebre	-	+/-
Eritema, artritis, úlceras orales, linfadenopatía, ...	-	+/-
Laboratorio		
Sedimento urinario activo	-	+
Proteinuria	+ (≥ 20 SG)	+ (en cualquier momento)
Anemia	+/-	+
Trombopenia	+ (casos graves)	+/-
Hipocomplementemia	-	+
Anti-dsDNA	-	+
AAF	-	+/-
Ácido úrico*	Aumentado	Normal/Aumentado en IR
Alt. PFH	+ (casos graves)	-
Cr sérica	Habitualmente N	+/-
Marcadores Angiogénesis		
Endoglina	Aumentado	Normal
Ratio sFlt1/PIGF	Aumentado	Normal
mUtA –PI	Alterado	Normal
Anatomía patológica	Endoteliosis, pérdida de fenestraciones, oclusión de la luz capilar	Dependiendo del tipo histológico según clasificación ISN/RPS (II-VI)
Respuesta a corticoides	No	Sí
AAF: anticuerpos antifosfolípido; HCD: hipocondrio derecho; PE: preeclampsia; PFH: pruebas de función hepática; Cr: creatinina; ISN/RPS: International Society of Nephrology/Renal Pathology Society; mUtA-PI: índice de pulsatilidad medio de arterias uterinas; SG: semanas gestación.		

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

5. PARTO Y PUERPERIO

Se recomienda esperar el inicio espontáneo del parto de forma similar a la población general si la evolución del embarazo cursa sin complicaciones.

La finalización de la gestación se adaptará a la aparición de complicaciones materno-fetales (ej: trastornos hipertensivos del embarazo, CIR), que como se ha comentado anteriormente son más frecuentes en las gestantes con LES.

El parto y el puerperio son dos situaciones de riesgo para el desarrollo de trombosis y de un brote de actividad del LES. La probabilidad de aumento de la actividad lúpica que presenta la paciente durante la gestación es igual en el periodo postparto, siendo mayor, como ya se ha comentado, en las pacientes con enfermedad activa en el momento de la concepción.

Se recomiendan las siguientes pautas para el periodo postparto:

5.1. Tromboprofilaxis:

- Pacientes con LES, sin AAF, que presenten uno o más factores de riesgo para trombosis (edad > 35 años, obesidad, tabaquismo, presencia de grandes venas varicosas, trombofilias asociadas, multiparidad, embarazo múltiple, desarrollo de PE o parto por cesárea): se recomienda profilaxis con heparinas de bajo peso molecular durante todo el periodo de ingreso y hasta 7 días postparto.
- Pacientes con LES y AAF sin criterios clínicos de SAF: deben recibir profilaxis con heparinas de bajo peso molecular durante 7 días sin otro factor de riesgo de trombosis y durante 6 semanas (hasta la visita de cuarentena) si presentan otro factor de riesgo para trombosis (edad > 35 años, obesidad, tabaquismo, presencia de grandes venas varicosas, trombofilias asociadas, multiparidad, embarazo múltiple, desarrollo de PE o parto por cesárea).
- Pacientes con SAF: consultar el protocolo de SAF y embarazo.

Como norma general, durante la cuarentena se mantendrá la misma dosis de tratamiento anticoagulante que la administrada durante la gestación. Durante este periodo no es necesario la asociación con ácido acetilsalicílico, a la espera de la revaloración del riesgo en la visita de la cuarentena.

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

5.2. Pauta terapéutica en el postparto:

Se debe mantener el mismo tratamiento que se usó durante el embarazo.

- Hidroxicloroquina: es compatible con la lactancia y no debe suspenderse.
- Prednisona: dosis menores de 20 mg/día son seguras durante la lactancia (para dosis mayores se debería descartar la leche materna de las siguientes 4 horas que sigan una toma de prednisona mayor de 20 mg/día).
- Inmunosupresores: no existe evidencia clara sobre su seguridad en la lactancia materna (azatioprina, ciclosporina y tacrolimus son probablemente seguros) y se debería valorar en forma individualizada.
- Antihipertensivos: en este período, es posible el uso de IECAs para el tratamiento de la hipertensión arterial y de la proteinuria (teniendo en cuenta que no se recomienda su uso en caso de lactancia materna de prematuros de menos de 32 semanas), además de contar con otros fármacos antihipertensivos como labetalol, nifedipino e hidralazina.

5.3. Visita cuarentena:

En 4-6 semanas en la Unidad de embarazo-autoinmunes para, un control clínico y analítico que debe incluir un hemograma, perfil renal, perfil hepático, perfil básico de orina con cociente prot/creatinina orina reciente, niveles de complemento (C3, C4 y CH50) y de anticuerpos anti-dsDNA. Este control analítico deberá ser programado al momento del alta para la visita de cuarentena.

5.4. Anticoncepción:

Además de los métodos de barrera, si la paciente no presenta AAF, puede hacer uso de un método hormonal, teniendo en cuenta que existe un riesgo bajo de aumento de actividad lúpica que en la mayoría de los casos se relaciona con los estrógenos y es leve. En presencia de AAF, está contraindicado el uso de anticonceptivos que contengan estrógenos.

Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona.

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

Responsables del protocolo:	Medicina Materno-Fetal : Núria Baños, Olga Gómez , Narcís Masoller, JM Martínez, Laura Guirado Enfermedades Autoinmunes: Gerard Espinosa.
Fecha del protocolo y actualizaciones:	20/05/2013
Última actualización:	23/05/2019
Próxima actualización:	23/05/2013
Código Hospital Clínic:	MMF-54-2013
Código Sant Joan de Deu:	

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

Anexo 1. Compatibilidad durante el embarazo y lactancia de los fármacos usados en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido.

Fármacos	Compatible preconceptual	Compatible 1º trimestre	Compatible 2º y 3º trimestre	Compatible lactancia	Compatible exposición paterna	Recomendaciones
Analgésicos/antiinflamatorios - Paracetamol - AINE - Inhibidores COX2	Sí Sí No	Sí Sí No	Sí Sí/No No	Sí Sí No	Sí Sí Sí	Los AINE e inhibidores de COX2 se deben evitar en el 3º trimestre ya que pueden producir cierre del ductus arteriosus (evitar su uso a partir de la semana 32)
Corticosteroides - Prednisona - Metilprednisolona - Betametasona - Dexametasona	Sí Sí No No	Sí Sí No No	Sí Sí No/Sí No/Sí	Sí Sí No No	Sí Sí Sí Sí	Los corticosteroides se deben utilizar a la dosis menor posible. El uso de dosis altas se ha asociado con cataratas, insuficiencia renal e infecciones. Betametasona y Dexametasona se usan en mujeres con riesgo de parto pretérmino.
Bisfosfonatos	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Se recomienda suspenderlos al menos 6 meses antes
Antipalúdicos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Aunque los datos son limitados, su uso se

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

						considera seguro, preferiblemente hidroxicloroquina
FAMEs/Inmunosupresores						
- Metotrexato (MTX)	No	No	No	No	Sí*	Tanto el MTX como la LFN se deben suspender al menos 3 meses antes. En el caso de la LFN se debe hacer lavado con colestiramina. El MMF se debe suspender al menos 6 semanas antes. En el caso de la CyA y tacrolimus se deben monitorizar las cifras de tensión arterial, función renal y niveles del fármaco.
- Leflunomida (LFN)	No	No	No	No	Sí*	
- Azatioprina	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
- Micofenolato (MMF)	No	No	No	No	Sí*	
- Ciclofosfamida	No	No	No	No	No	
- Ciclosporina (CyA)	Sí	Sí	Sí	Sí*	Sí*	
- Tacrolimus	Sí	Sí	Sí	Sí*	Sí*	
Inmunoglobulinas i.v.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí*	Considerar la profilaxis trombótica
Biológicos	No	No	No	No	Nd	Aunque no existen datos sólidos, la exposición no intencionada durante el 1º trimestre a estos biológicos es poco probable que sea perjudicial El RTX se suspenderá al menos 6-12 meses antes.
- Belimumab	No	No	No	Nd	Sí	
- Rituximab (RTX)	No	No	No	No	Nd	
- Abatacept						
- Antagonistas del TNF	Sí	Sí	Sí/No	Sí	Sí	
• Certolizumab pegol	Sí	Sí	Sí/No	Sí	Sí	
• Adalimumab	Sí	Sí	Sí/No	Sí	Sí	
• Otros						

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

						<p>Certolizumab pegol es el primer biológico que, basado en estudios específicos durante embarazo y lactancia, así como en datos de registros, ha incluido modificaciones en su ficha técnica respecto a su seguridad durante el embarazo y lactancia. Recientemente, Adalimumab también ha incluido modificaciones en su ficha técnica respecto a su seguridad durante el embarazo y lactancia. El uso de antagonistas del TNF en el tercer trimestre se ha asociado con un aumento de infecciones en el recién nacido durante el primer año.</p>
<p>Antiagregantes/anticoagulantes</p> <ul style="list-style-type: none"> - AAS (≤ 100 mg) - Clopidogrel - Heparina de bpm - Cumarínicos 	<p>Sí</p> <p>Sí</p> <p>Sí</p>	<p>Sí</p> <p>Sí</p> <p>Sí</p>	<p>Sí</p> <p>Sí</p> <p>Sí</p>	<p>Sí</p> <p>Nd</p> <p>Sí</p>	<p>Sí</p> <p>Sí</p> <p>Sí</p>	<p>Clopidogrel se debe suspender al menos 1 semana antes del parto. Los cumarínicos son</p>

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

- Rivaroxaban	No No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí Nd	teratogénicos entre las semanas 6 y 12 del embarazo.
Agentes anti-HTA						Se recomienda preferentemente el uso de labetalol, y evitar atenolol por el riesgo de retraso de crecimiento fetal. Atenolol debe ser utilizado con precaución también durante la lactancia
- Metildopa	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
- Betabloqueantes	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
- Nifedipino	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
- Hidralazina	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
- Hidroclortiazida	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
- IECA/ARB	No	No	No	Sí/No	Sí	

AINE: anti-inflamatorios no esteroideos, FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; AAS: ácido acetil salicílico a dosis antiagregante; bpm: bajo peso molecular, * Datos limitados; nd: no datos;

PROTOCOLO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO y EMBARAZO

Anexo 2.

Pauta de recambios plasmáticos en BAV autoinmune:

Validar siempre de forma multidisciplinar para casos muy seleccionados. En nuestro centro, en caso de plantearse su uso se propone seguir la pauta consensuada con el Servicio de Hemoterapia y Hemostasia:

- Acceso venoso periférico en todos los casos
- Recambio de volumen plasmático por sesión: 1,2 litros
- Reposición con solución de albúmina al 5%
- Anticoagulación con citrato (ACD-A): tasa de infusión de 1,2 mL/min/L (proporción: 1/12)

Esquema de tratamiento (se puede repetir la pauta cada 21 días):

Día 1: recambio plasmático

Día 3: recambio plasmático

Día 5: recambio plasmático

Días 6 y 7: administración de IGEV 1g/Kg