



## ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

### Manejo del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico

A. Ugarte, I. Villar y G. Ruiz-Irastorza\*

Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

Recibido el 30 de mayo de 2011; aceptado el 7 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 14 de enero de 2012

#### PALABRAS CLAVE

Lupus eritematoso sistémico;  
Embarazo;  
Síndrome antifosfolípido;  
Hidroxicloroquina;  
Prednisona

**Resumen** Las pacientes con lupus eritematoso sistémico están expuestas a un número no despreciable de potenciales complicaciones materno-fetales durante la gestación. El conocimiento de la influencia recíproca entre el lupus y el embarazo es un importante punto de partida para asegurar la correcta monitorización de las pacientes, así como lo es la realización de una exhaustiva valoración preconcepcional con el fin de evaluar de forma individualizada el riesgo de cada paciente. El perfil inmunológico, los antecedentes de nefropatía, la historia obstétrica previa, el daño crónico y la actividad son puntos clave que condicionarán el perfil de riesgo. Por último, es fundamental asegurar un correcto manejo farmacológico en este período, teniendo en cuenta el perfil de seguridad de los diversos tratamientos durante el embarazo y la lactancia.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Systemic lupus erythematosus;  
Pregnancy;  
Antiphospholipid syndrome;  
Hydroxychloroquine;  
Prednisone

**Management of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus**

**Abstract** Patients with systemic lupus erythematosus are exposed to a remarkably high number of maternal-fetal complications during pregnancy. Knowledge regarding the reciprocal influence between lupus and pregnancy is the starting point to assure that these patients are correctly monitored. It is also important to carry out comprehensive preconception evaluation to individually evaluate the risk of each patient. The immunological profile, history of nephritis, presence of chronic damage and disease activity are the basic data that will determine the specific individual risk profile. Finally, correct drug management must be assured during this period, based on the safety profile of the different treatments during pregnancy and lactation.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### El problema clínico

Mujer de 44 años, con antecedentes de lupus eritematoso sistémico (LES), debut en el año 1999, y con afectación articular y de serosas. En el año 2002 presenta proteinuria

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(G. Ruiz-Irastorza\).](mailto:r.irastorza@euskaltel.net)

no nefrótica y hematuria, con positivización de anticuerpos anti-DNA y descenso del complemento. Se realizó biopsia renal con diagnóstico de glomerulonefritis tipo IV. Presenta un perfil de autoinmunidad con anti-ENAS y anticuerpos anti-fosfolípido negativos. En ese momento, se desaconsejó el embarazo debido a la presencia de actividad grave. Recibió tratamiento con ciclofosfamida hasta un total de 12 pulsos de 500 mg, y ante la persistencia de actividad sistémica y renal, se estableció tratamiento con rituximab, pasándose posteriormente a micofenolato como mantenimiento, con remisión completa desde 2006. En la actualidad se mantiene asintomática, en tratamiento con hidroxicloroquina 200 mg/día, prednisona 2,5 mg/día, micofenolato 500 mg/12 horas, calcio y vitamina D y atorvastatina. Plantea el deseo de quedar embarazada mediante técnicas de fecundación *in vitro*.

## Introducción

Las mujeres con LES están expuestas durante el embarazo a un número mucho mayor de complicaciones que la población general. Presentan mayor tasa de hipertensión arterial, diabetes gestacional y trombofilia, y tienen una frecuencia de complicaciones obstétricas, como preeclampsia, nacimientos pretérmino o retraso del crecimiento intrauterino de dos a 4 veces superior. Problemas médicos como el ictus, la trombosis venosa profunda, el embolismo pulmonar, las infecciones, el sangrado y la trombopenia son de dos a 8 veces más frecuentes en las mujeres embarazadas con lupus. Estas pacientes también están expuestas a complicaciones específicas de la enfermedad<sup>1</sup>. Cada una de ellas tiene un perfil de riesgo y un significado pronóstico diferente.

## Complicaciones del lupus durante el embarazo

### Brote lúpico

No está absolutamente establecido que el embarazo provoque un incremento en la actividad lúpica. Sin embargo, cuando el LES lleva un largo período de tiempo inactivo, los brotes durante el embarazo son mucho menos frecuentes<sup>2,3</sup>. En general, los brotes son leves y pueden suceder durante el embarazo o en el puerperio<sup>4</sup>. Existen escalas validadas que miden la actividad lúpica en este período<sup>5</sup>. Sin embargo, en la práctica habitual, las decisiones terapéuticas deben estar basadas en criterios clínicos, lo cual implica un alto grado de experiencia del médico responsable.

Reconocer un brote de actividad lúpica es una cuestión importante, ya que representa un problema para la madre y el feto: las mujeres con alta actividad lúpica durante el embarazo tienen mayor probabilidad de presentar abortos, muertes fetales y prematuridad<sup>6</sup>.

### Nefritis lúpica

El riesgo de presentar un brote de nefritis lúpica durante el embarazo es variable y depende fundamentalmente del estado de actividad que presenta la enfermedad en el momento de la concepción y de la historia previa de nefropatía<sup>1</sup>. Las pacientes con nefritis reciente tienen un

mayor riesgo de recidiva que aquellas que están en remisión prolongada<sup>7</sup>.

Reconocer un brote de nefritis lúpica en este período puede no ser sencillo: la excreción urinaria de proteínas se incrementa durante el embarazo de forma fisiológica en mujeres con proteinuria residual, por lo que un aumento de sus valores no siempre refleja actividad renal<sup>7</sup>; los niveles de complemento también aumentan de forma habitual, por lo que su utilidad como marcador de actividad disminuye. Una revisión sistemática y metaanálisis publicados recientemente concluyen que las mujeres con un episodio de nefritis lúpica durante el embarazo o con historia previa de afección renal lúpica tienen mayor probabilidad de padecer HTA, pre-eclampsia, prematuridad y parto pretérmino<sup>8</sup>. En las pacientes con insuficiencia renal residual, la presencia de niveles de creatinina superiores a 2,5-2,8 mg/dl se relaciona con una alta tasa de complicaciones durante el embarazo y un deterioro de la función renal tras el parto<sup>9</sup>.

El tratamiento de un brote de nefropatía lúpica durante el embarazo no es fácil en absoluto, por lo que la mejor opción es su prevención: mantener la hidroxicloroquina, iniciar el embarazo tras un largo período sin actividad y llevar a cabo un estrecho seguimiento médico del mismo.

### Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una de las principales causas de complicaciones gestacionales. Puede asociarse a abortos, muertes fetales, prematuridad, bajo peso gestacional y trombosis materna. La presencia de un SAF va a condicionar aspectos terapéuticos importantes, así como un seguimiento más exhaustivo de las pacientes. *A priori*, no todas las mujeres presentan el mismo perfil de riesgo, y éste depende tanto del perfil clínico (trombosis o pérdidas fetales previas), como del inmunológico (pacientes con triple positividad para anticuerpos anticardiolipina [aCL], anticoagulante lúpico [AL] y anti $\beta$ 2-glicoproteína I muestran un mayor riesgo gestacional)<sup>10</sup>. Un metaanálisis reciente ha confirmado la relación entre la positividad de aCL a títulos medios-altos y la aparición de pre-eclampsia<sup>11</sup>.

El tratamiento óptimo en cada caso dependerá de la historia o no de trombosis y de la presencia de muertes fetales o pérdidas embrionarias previas. En cualquier caso, el tratamiento preconcepcional con aspirina se recomienda en todas las pacientes con positividad para anticuerpos antifosfolípido. El resumen de las recomendaciones terapéuticas actuales se expone en la tabla 1.

### Pre-eclampsia

Los principales predictores del desarrollo de pre-eclampsia en la población general son los antecedentes de pre-eclampsia previa y la presencia de síndrome antifosfolípido o de insuficiencia renal<sup>12</sup>. El lupus en general, y la presencia de hipertensión arterial (HTA) o enfermedad renal en particular, también incrementan el riesgo de pre-eclampsia<sup>13</sup>. No es fácil diferenciar la pre-eclampsia de un brote de nefritis lúpica, ya que la proteinuria, HTA y deterioro de la función renal son comunes en las dos entidades. Ambos procesos pueden coexistir, ya que la enfermedad renal supone un alto riesgo de complicaciones hipertensivas del embarazo<sup>14</sup>.

**Tabla 1** Recomendaciones para el tratamiento del síndrome antifosfolípido durante el embarazo

**Síndrome antifosfolípido sin trombosis previa**

a) Abortos tempranos de repetición (preembionario o embrionario)

Aspirina a dosis bajas sola o asociada a:

HBPM a dosis profilácticas habituales (p. ej.

enoxaparina 40 mg/d sc. o dalteparina 5.000 U/d sc.)

b) Muerte fetal (> 10 semanas de gestación) o parto prematuro (< 34 semanas de gestación) secundario a preeclampsia grave o insuficiencia placentaria

Aspirina a dosis bajas asociada a:

HBPM a dosis profilácticas habituales (p. ej.

enoxaparina 40 mg/d sc. o dalteparina 5.000 U/d sc.)

**Síndrome antifosfolípido con trombosis previa**

Aspirina a dosis bajas asociada a:

HBPM a dosis terapéuticas habituales (p. ej. enoxaparina 1 mg/kg sc. o dalteparina 100 U/kg sc. cada 12 horas o enoxaparina 1,5 mg/kg/día sc. o dalteparina 200 U/kg/día sc.)

HBPM: heparina de bajo peso molecular.

Algunos trabajos asocian la presencia de nefritis proliferativa con el desarrollo de pre-eclampsia<sup>15</sup>. La elevación de los niveles de ácido úrico habla a favor de la pre-eclampsia, mientras que la elevación de los títulos de anti-DNA, el descenso del complemento, la actividad extrarrenal y la presencia de hematuria y cilindros en el sedimento urinario apoyarían la presencia de nefritis lúpica<sup>14</sup>.

El único tratamiento efectivo para la pre-eclampsia es el parto, pero la administración de bajas dosis de aspirina (100 mg/día) desde el primer trimestre de embarazo disminuye un 10% la probabilidad de tener pre-eclampsia y parto pretérmino en mujeres de alto riesgo<sup>16</sup>. Por ello, se recomienda el tratamiento con aspirina desde el primer trimestre del embarazo a todas las pacientes con lupus con anticuerpos antifosfolípido, historia de pre-eclampsia, hipertensión y/o enfermedad renal<sup>17</sup>.

### Bloqueo cardíaco congénito y lupus neonatal

El bloqueo cardíaco congénito (BCC) es una entidad que afecta a los niños nacidos de madres portadoras de anticuerpos anti-Ro y/o anti-La. La prevalencia del BCC en los recién nacidos de madres portadoras de anti-Ro es del 2%<sup>18</sup>, pero este riesgo aumenta hasta el 18% si existe el antecedente de hijo afecto de BCC o lupus neonatal cutáneo en el embarazo previo<sup>19,20</sup>. Además, se han descrito formas incompletas de BCC, como bloqueos de primer grado que pueden progresar durante la infancia, por lo que la prevalencia total de la enfermedad puede ser aún mayor. Algunos niños con BCC mueren en el período perinatal y la mayoría de los que sobreviven necesitarán un marcapasos definitivo<sup>19</sup>.

Otra complicación relacionada con estos autoanticuerpos es el lupus neonatal cutáneo, que consiste en la aparición en el niño, varias semanas después del parto y coincidiendo con la exposición solar, de un eritema cutáneo similar al lupus cutáneo subagudo, que afecta frecuentemente a la cara y el cuero cabelludo, y que puede llegar a extenderse

por todo el cuerpo. Este cuadro se resuelve aproximadamente a los 6-8 meses coincidiendo con la desaparición progresiva de los anticuerpos anti-Ro y anti-La maternos de la circulación del niño.

Se deben realizar ecocardiogramas fetales seriados entre las semanas 18 y 28 de gestación a todas las mujeres portadoras de anticuerpos anti-Ro y anti-La, y si se detecta un bloqueo cardíaco incompleto, miocarditis, ascitis o hidrops, se deben administrar corticoides fluorados (dexametasona o betametasona, con capacidad para atravesar la placenta), porque en este período hay posibilidad de reversión total o parcial<sup>19</sup>. La administración de inmunoglobulinas intravenosas durante el embarazo no ha resultado efectiva en disminuir la tasa de BCC en los recién nacidos de madres portadoras de estos anticuerpos con historia de hijos previos afectos<sup>21,22</sup>, pero el tratamiento con hidroxichloroquina podría proteger del desarrollo de formas cardíacas de lupus neonatal en estos niños<sup>23</sup>.

### Valoración preconcepcional

#### Estimación del riesgo de complicaciones

Un factor esencial del cual dependerá en gran medida el éxito del embarazo en las pacientes con LES, es la realización de una exhaustiva valoración preconcepcional, que nos permitirá estimar el riesgo materno-fetal en cada uno de los casos, así como determinar la seguridad de la medicación, establecer un plan de actuación de forma individualizada e informar a la paciente adecuadamente sobre todos estos aspectos<sup>1</sup>.

Existen una serie de datos relativos al historial clínico de una paciente con LES que deberían constar obligatoriamente en toda valoración preconcepcional. La determinación de un perfil completo de autoanticuerpos antes del embarazo es fundamental, prestando atención específicamente a aquellos que pueden condicionar el manejo terapéutico y/o protocolo de seguimiento, como son los anticuerpos antifosfolípido y los anticuerpos anti-Ro y anti-La. Otro aspecto importante es la historia obstétrica de la paciente. Debemos hacer constar el número de embarazos previos, si fueron a término o no, la vía del parto, el número de abortos y pérdidas fetales, los antecedentes de pre-eclampsia, HELLP (acrónimo inglés de *Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelets*), hipertensión arterial o trombosis en embarazos previos, los antecedentes de retraso en el crecimiento o bajo peso gestacional y si existe una historia de infertilidad hasta la fecha. Una historia obstétrica adversa confiere un riesgo añadido al futuro embarazo. Igualmente, la historia de trombosis previas en el contexto de un SAF constituye un factor adverso desde el punto de vista obstétrico<sup>24</sup>.

Otro aspecto a considerar es si la paciente presenta datos de actividad de la enfermedad. Es crucial asegurarse de que el lupus se encuentra estable cuando se plantea un futuro embarazo, ya que, como se ha comentado previamente, existe evidencia de que mujeres con un incremento de la actividad lúpica durante el embarazo muestran una tasa de mortalidad perinatal tres veces mayor que mujeres con enfermedad controlada, con un aumento de los nacimientos pretérminos y de crecimiento intrauterino retardado<sup>6</sup>. Las mujeres con actividad lúpica en los 6 meses previos al

**Tabla 2** Contraindicaciones de embarazo en mujeres con lupus eritematoso sistémico

- Hipertensión pulmonar grave (PAP sistólica estimada > 50 mmHg o sintomática)
- Enfermedad pulmonar restrictiva grave (CVF < 1 litro)
- Insuficiencia cardiaca
- Fracaso renal crónico (Cr > 2,8 mg/dL)
- Preeclampsia grave previa o HELLP a pesar de tratamiento con aspirina o heparina
- Ictus en los 6 meses previos
- Brote grave de lupus en los 6 meses previos

Cr: creatinina; CVF: capacidad vital forzada; PAP: presión arterial pulmonar.

embarazo tienen una mayor probabilidad de reactivación, por lo que el embarazo debería ser pospuesto en estas circunstancias. No se consideran dentro de este grupo las mujeres con signos de actividad inmunológica persistente (niveles bajos de complemento, niveles elevados de anti-DNA) no acompañada de manifestaciones clínicas. La presencia de daño orgánico establecido, tanto a nivel renal como en otros sistemas, puede llegar a ser motivo de contraindicación del embarazo (**tabla 2**).

### Fármacos y embarazo

Uno de los aspectos prioritarios cuando se valora a una paciente que desea quedarse embarazada, es determinar si su tratamiento habitual es seguro para el feto. Si atendemos de forma individual a los fármacos que forman parte del arsenal terapéutico de las pacientes con lupus podemos dividir a los fármacos en dos categorías (**tabla 3**):

1. Fármacos que han demostrado un buen perfil de seguridad: hidroxicloroquina, aspirina (AAS), corticoides

**Tabla 3** Fármacos en el embarazo y la lactancia

	Embarazo	Lactancia
AINE	Permitido (prohibido tras la semana 32)	Permitido
Hidroxicloroquina	Permitida	Permitida
Prednisona	Permitida	Permitida
Azatioprina	Permitida	Permitida
Ciclosporina	Permitida	Permitida
Metorexato	Prohibido	Prohibido
Micofenolato	Prohibido	Prohibido
Ciclofosfamida	Prohibido	Prohibido
Anti-TNF	Prohibido ?	Prohibido
Rituximab	Prohibido	Prohibido
Anticoagulantes orales	Prohibido (con precaución tras la semana 12)	Permitido
Heparina	Permitida	Permitida
AAS	Permitida	Permitida

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroides; TNF: factor de necrosis tumoral.

(empleados a dosis bajas), AINE (excepto al final de la gestación, por el riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso), azatioprina, tacrolimus, ciclosporina y heparina.

2. Fármacos contraindicados en el embarazo: metotrexate, micofenolato mofetilo/sódico, ciclofosfamida, anticoagulantes orales (contraindicados durante la organogénesis), rituximab, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECA) y bloqueadores del receptor de la angiotensina 2 (ARA2).

En lo que respecta a la hidroxicloroquina, existe una clara evidencia de sus beneficios sobre la actividad de la enfermedad, el daño crónico, las trombosis y la supervivencia a largo plazo<sup>25</sup>. Otro factor importante a considerar es que la suspensión de la hidroxicloroquina puede conducir a un brote gestacional<sup>8</sup>. La seguridad de su uso de está bien documentada, como demuestran los resultados de un metaanálisis reciente, que no encuentra un riesgo aumentado de defectos congénitos, abortos, muertes fetales, prematuridad o descenso del número de nacidos vivos<sup>26</sup>. Existen numerosos estudios que han evaluado los efectos a largo plazo en niños expuestos a la HCQ intraútero o durante la lactancia, sin que se hayan detectado alteraciones visuales ni tampoco auditivas en los mismos<sup>25</sup>. La hidroxicloroquina no debe suspenderse tampoco durante la lactancia.

Los AINE pueden emplearse de forma puntual durante el embarazo, si bien cabe la posibilidad de que produzcan alteraciones en la función renal materna. Deben evitarse en la segunda mitad del tercer trimestre debido al riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso.

El AAS, empleado a dosis bajas, tiene un buen perfil de seguridad. De acuerdo con los resultados de un metaanálisis, las mujeres que fueron tratadas con aspirina tuvieron un riesgo significativamente menor de parto pretérmino que aquellas tratadas con placebo<sup>27</sup>. No hubo diferencias en la tasa de mortalidad perinatal ni en la de retraso del crecimiento intrauterino.

En lo que respecta a la heparina de bajo peso molecular (HBPM), ésta no atraviesa la barrera placentaria, luego es segura para el feto. Los dicumarínicos, en cambio, deben ser evitados durante la organogénesis (semanas 6 a 10) debido al elevado riesgo de embriopatía.

Los corticoides no fluorados no tienen capacidad de atravesar la barrera placentaria en concentraciones significativas. Los efectos adversos de los mismos durante el embarazo incluyen todos aquellos presentes fuera del embarazo (diabetes, HTA, osteopenia, susceptibilidad a infecciones, etc.), junto con una complicación específica de este período, como es el riesgo de rotura prematura de membranas. Es importante mantener a las pacientes con la mínima dosis posible, intentando evitar dosis superiores a 5 mg diarios de prednisona de forma prolongada. Si, debido a la actividad de la enfermedad, fueran necesarias dosis elevadas de corticoides, éstas se administrarían en forma de pulsos iv de 250-500 mg de metilprednisolona. No se recomienda la administración (o elevación de la dosis habitual) de prednisona de forma preventiva.

En lo que respecta a los fármacos inmunosupresores, el metotrexate, la ciclofosfamida, y el micofenolato, debido a sus efectos teratogénicos demostrados, están formalmente contraindicados durante la gestación. La azatioprina

Semana	8	12	16	20	24	28	30	32	33	34	35	36	37	38	39	40	A quién
TA																	Todas
HRF y perfil																	Todas
Sedimento orina																	Todas
Orina 24 h Pr/CR orina																	Proteinuria +
Anti-DNA, C3,C4																	LES
Eco																	Todas
Doppler umbilical																	aFL, nefropatía HTA
Doppler uterinas																	Todas
Ecocardio fetal																	Anti-Ro y/o anti-La +
CTG																	Todas

**Figura 1** Calendario de control de embarazo de alto riesgo en pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido. aFL: anticuerpos antifosfolípido; Cr: creatinina; CTG: cardiotocograma; HRF: hemograma; HTA: hipertensión arterial; LES: lupus eritematoso sistémico; Pr: proteínas; TA: tensión arterial.

es un fármaco seguro, dado que el hígado fetal carece de la enzima inosinato-ribofósforilasa, que convierte a la azatioprina en su metabolito activo. La ciclosporina y el tacrolimus, de los cuales se tiene una notable experiencia proveniente de trasplantadas renales, también pueden ser utilizados durante el embarazo, a la mínima dosis efectiva posible.

En relación a los fármacos biológicos, los datos disponibles no aportan evidencias sobre la implicación de los anti-TNF en embriotoxicidad, teratogenicidad o pérdidas embrionarias o fetales. Los datos disponibles sobre rituximab son todavía más escasos, si bien se observado una alta frecuencia de leucopenia en el neonato, por lo que no se recomienda su utilización<sup>28</sup>. Finalmente, y en relación con el tratamiento antihipertensivo, la mayor parte de los fármacos de uso común (IECA, ARA2, diuréticos, etc.) están contraindicados durante el embarazo<sup>29</sup>. Por lo tanto, en el momento de confirmarse el mismo, deben suspenderse e iniciarse tratamiento con los fármacos que sí han demostrado seguridad durante la gestación, que son la metildopa, el nifedipino y el labetalol.

En el caso de que durante la valoración preconcepcional detectemos que la paciente sigue un régimen terapéutico no seguro para un futuro embarazo, ese sería el momento de realizar las modificaciones necesarias, siempre y cuando la situación clínica sea estable.

Una vez evaluados todos estos aspectos, debemos decidir si la paciente puede o no quedarse embarazada. Para ello, hemos debido identificar por medio de la valoración preconcepcional las situaciones de especial alto riesgo y las contraindicaciones (tabla 2). Finalmente, las pacientes deben ser adecuadamente informadas de los riesgos generales e individuales y del plan de seguimiento durante el embarazo.

## Plan de seguimiento durante el embarazo

Una atención de calidad para este tipo de pacientes durante la gestación depende, en primer lugar, de un manejo conjunto médico-obstétrico durante el curso de la misma. Las pacientes con LES requieren ser controladas en el contexto de una unidad de embarazo de alto riesgo, de la cual forme parte personal experto en enfermedades autoinmunes. En segundo lugar, requiere del establecimiento de un protocolo de seguimiento individualizado y bien definido. Por último, es muy importante la existencia de una buena Unidad Neonatal.

En la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital de Cruces, el esquema de seguimiento (fig. 1) incluye una serie de parámetros generales, y otros que serán de importancia en función de los factores de riesgo individuales de cada paciente. En general, la frecuencia de las visitas será mayor a medida que la gestación vaya avanzando. En cada una de ellas, es obligatoria la medida de la presión arterial, comprobar la presencia de edemas, y valorar síntomas o signos indicativos de actividad de la enfermedad. Es obligatorio monitorizar la presencia de proteinuria, que puede ser el primer signo de la aparición de una pre-eclampsia o un brote renal. Es asimismo recomendable la realización periódica de controles analíticos, tanto rutinarios como específicos (hemograma, analítica hepática, hormonas tiroideas, anti-DNA, complemento).

Por otro lado, desde el punto de vista obstétrico, la ecografía es de enorme utilidad para establecer la viabilidad del embrión, detectar posibles malformaciones y valorar la adecuación del crecimiento fetal. En su modo Doppler es, además, una ayuda inestimable para la valoración del flujo placentario y como predictor de pre-eclampsia y sufrimiento fetal. Se recomienda la realización de una ecografía

Doppler de arteria uterina en la semana 20, y su repetición en la semana 24 si el resultado del previo fuese anormal. Según los datos aportados por un metaanálisis, el aumento del índice de pulsatilidad y la presencia de melladura protodiastólica («*notch*») en eco-Doppler de arterias uterinas realizada en el segundo trimestre del embarazo son los mejores predictores de pre-eclampsia<sup>30</sup>. El Doppler umbilical se realiza a partir de la semana 24, y la ausencia de flujo diástólico o la presencia de un flujo reverso nos permite predecir insuficiencia placentaria y sufrimiento fetal. El valor predictivo negativo de los estudios Doppler uterino y umbilical es elevado, así la normalidad repetida de los índices Doppler se asocia con una baja incidencia de complicaciones obstétricas.

Dentro del protocolo de seguimiento, y en lo que respecta a las gestaciones de madres anti-Ro y/o anti-La positivas, se incluye obligatoriamente la realización de ecocardiogramas fetales seriados entre las semanas 18 y 28, con el fin de descartar casos de BCC. La determinación ecográfica del intervalo P-R nos puede permitir detectar casos de BCC incompleto, y, por tanto, potencialmente reversibles con tratamiento<sup>19</sup>.

## Seguimiento postparto

El parto y el puerperio es un momento clave en el seguimiento de estas pacientes. El parto puede ser el desencadenante de nuevos problemas, como el desarrollo de un brote lúpico o de una trombosis. Por ello, estas mujeres deben ser reevaluadas de forma ambulatoria en el transcurso de las 4 semanas siguientes. Es recomendable que en esta visita se lleve a cabo una valoración clínica que incluya una analítica con complemento, anti-DNA y sedimento urinario para detectar la presencia de actividad lúpica.

## Tromboprofilaxis

En el período del parto y postparto inmediato se produce un estado de hipercoagulabilidad fisiológico que impide el sangrado excesivo. Por tanto, las pacientes que presentan riesgo de trombosis deben ser vigiladas estrechamente durante este período. Las pacientes con SAF merecen especial atención: estas mujeres constituyen un grupo de muy alto riesgo de presentar trombosis<sup>31</sup>. Aquellas pacientes que han seguido profilaxis con HBPM durante el embarazo deben mantenerla durante 6 semanas tras el parto<sup>32</sup>. Las mujeres que recibían tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) antes del embarazo por trombosis previas deben volver a recibir tratamiento con ACO tan pronto como el riesgo de sangrado disminuya, lo que se estima ocurre al quinto-séptimo día postparto. Los ACO no pasan a la leche materna. Las pacientes con anticuerpos antifosfolípido persistentes que no hayan recibido anticoagulación durante el embarazo, deben recibir tromboprofilaxis con HBPM durante al menos 7 días tras el parto<sup>32</sup>. Este período se puede extender hasta 6 semanas si la paciente presenta otros factores de riesgo para el desarrollo de trombosis<sup>33</sup>. Aquellas pacientes en tratamiento con HBPM durante períodos prolongados y durante la lactancia materna deben recibir tratamiento con calcio y vitamina D para evitar el desarrollo de osteoporosis<sup>17</sup>.

El LES es una enfermedad inflamatoria y por sí misma constituye un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis durante el postparto. Es frecuente que se asocien otros factores de riesgo en estas pacientes que aumentan el riesgo de trombosis, como es la edad mayor de 35 años, la obesidad, el tabaquismo, la multiparidad, embarazo múltiple, la presencia de grandes venas varicosas, las trombofilias asociadas, el desarrollo de pre-eclampsia o el parto por cesárea. En las pacientes que presentan lupus y otro factor de riesgo asociado está indicada la tromboprofilaxis con HBPM 7 días postparto, y, si presentan dos factores de riesgo deberían, además de la HBPM, iniciar movilización precoz y utilizar medias de compresión fuerte<sup>32</sup>.

Uno de los problemas prácticos más importantes es el uso de anestesia epidural en las pacientes que usan HBPM. La evidencia publicada es escasa y controvertida. Sin embargo, la guía de consenso para procedimientos anestésicos en pacientes anticoagulados del 2003 establece que las pacientes con HBPM profiláctica pueden ser subsidiarias del procedimiento 12 horas después de la última dosis recibida y aquellas que reciban HBPM a dosis anticoagulantes deben esperar 24 horas. El tratamiento con HBPM no debe iniciarse hasta pasadas 4 horas de la retirada del catéter epidural. La antiagregación no contraindica la realización del procedimiento<sup>33,34</sup>.

## Lactancia

La lactancia materna es la mejor opción de alimentación en el neonato y, por lo tanto, se debe animar a la madre a administrarla, siempre y cuando no existan contraindicaciones. Muchos fármacos son seguros para el recién nacido, puesto que aparecen en mínimas concentraciones o no se detectan en la leche materna, como son la prednisona a dosis menores de 20 mg/día, la hidroxicloroquina, los AINE, los dicumarínicos o la heparina<sup>35</sup>. Hay algunas dudas sobre la azatioprina y la ciclosporina, pues no se conoce en qué proporción aparecen en la leche materna, aunque actualmente se consideran seguros<sup>17</sup>. Sin embargo, la ciclofosfamida, el micofenolato y el metotrexate aparecen en grandes cantidades en la leche materna, lo que puede provocar daño en el lactante. En las pacientes cuya utilización sea indispensable, se debe suprimir la lactancia materna<sup>35</sup>. Debido a la falta de información que existe todavía sobre la excreción en la leche de los fármacos biológicos, se debe desaconsejar la lactancia en las pacientes que precisen de estos fármacos<sup>35</sup>.

En cuanto a los fármacos antihipertensivos, durante el embarazo es frecuente el uso de alfa-metildopa, el cual debe ser suspendido en el postparto inmediato debido al aumento de la incidencia síndrome de depresión postparto. En este período, es posible el uso de IECA para el tratamiento de la HTA y de la proteinuria, ya que no se detectan en la leche materna, pero está contraindicado el tratamiento con ARA II porque al tratarse de moléculas de pequeño tamaño, se detectan en cantidades no deseables en la leche materna. Otros antihipertensivos seguros en la lactancia son el labetalol y el nifedipino<sup>36</sup>.

## Áreas de incertidumbre

Uno de los aspectos sobre los cuales existe una mayor incertidumbre, tanto entre las pacientes como entre los médicos, es la seguridad de los fármacos que se van incorporando a gran velocidad a nuestro arsenal terapéutico. En el campo específico de las enfermedades autoinmunes, los diferentes tratamientos biológicos han irrumpido con fuerza y se utilizan en muchos casos con particulares dificultades de manejo. Los datos acerca de los anti-TNF en concreto apuntan hacia un número de malformaciones no superior al esperable en la población general, pero se trata de datos en número escaso y obtenidos de forma no controlada. La escasa experiencia con el rituximab apunta a posibles efectos indeseables sobre los linfocitos del recién nacido. No hay información sobre otros compuestos de reciente incorporación, como el abatacept o el belimumab.

Otro tema sobre el se esperan nuevos datos en un futuro próximo es el tratamiento de las pacientes con síndrome antifosfolípido. Es necesario clarificar los perfiles de riesgo específico, tanto clínico como inmunológico, y establecer de forma más clara el papel concreto de la aspirina y la heparina en antecedentes de abortos, pérdidas fetales o parto pretérmino asociado a preeclampsia o insuficiencia placentaria.

No disponemos todavía de ninguna terapia que prevenga la aparición de bloqueo cardíaco congénito en hijos de mujeres portadoras de anti-Ro. Esta complicación, infrecuente pero grave, conlleva una importante morbilidad y un alto nivel de incertidumbre en las mujeres embarazadas de riesgo. Es importante aclarar en el futuro el papel de la hidroxicloroquina en este escenario clínico.

Como ya se ha comentado, diferenciar un brote de nefritis lúpica de un episodio de preeclampsia en el transcurso del embarazo de una mujer con LES puede ser muy complicado. Estudios recientes apuntan a la utilidad de los niveles en sangre u orina de una serie de moléculas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y su receptor soluble de tipo I (sFlt1), el factor de crecimiento placentario (PlGF) y la endoglin para el diagnóstico de preeclampsia<sup>37</sup>. El desarrollo de kits comerciales y los estudios específicos en población lúpica desvelarán en el futuro el papel real de estos marcadores.

## Conclusión

En el caso concreto de nuestra paciente, en primer lugar era necesario asegurarse de que no presentaba datos de actividad, mediante una minuciosa evaluación clínica (presencia de síntomas articulares, cutáneos, etc.) y analítica (antiDNA, complemento, proteinuria y hematuria). En segundo lugar, era fundamental que la paciente se encontrase en remisión completa renal prolongada, sin deterioro significativo de la función renal. En nuestro caso, la remisión se prolongaba durante más de tres años, con cifras normales de creatinina y sin proteinuria.

Otra consideración importante es que la paciente no presentaba anticuerpos antifosfolípido. Tampoco presentaba anticuerpos anti-Ro, que hubieran condicionado la realización de un seguimiento ecocardiográfico exhaustivo del feto. No había antecedentes obstétricos.

Dentro de este esquema de actuación, no debemos olvidar informar a la paciente sobre los riesgos generales e individuales del embarazo y solucionar las dudas que puedan surgir. Se expuso detalladamente a la paciente que existe un aumento de riego de recidiva renal y preeclampsia en pacientes con historia de nefritis lúpica. Otros factores que, en este caso concreto, suponen una mayor probabilidad de sufrir una preeclampsia son la edad de la paciente y el estar sometida a un tratamiento de fecundación *in vitro*. El tratamiento con AAS desde el primer trimestre de la gestación reduce sustancialmente el riesgo de preeclampsia, muerte perinatal y retraso del crecimiento intrauterino en pacientes con este perfil.

En lo que respecta a la medicación, era necesario realizar ajustes previos, ya que, tanto el micofenolato como la atorvastatina están contraindicados en gestantes. Se procedió inicialmente al cambio de micofenolato por azatioprina, tras lo cual se dio un plazo de 6 meses para asegurarse de que no existía una reactivación de la enfermedad. Además, se suspendió la atorvastatina y se estableció tratamiento con ácido fólico. El resto de la medicación habitual no precisaba ningún ajuste pregestacional.

Tras asegurarse de la estabilidad clínica con el nuevo tratamiento inmunosupresor, y pasado un plazo de 6 meses, se dio el visto bueno al embarazo. No fue precisa medicación especial durante el tratamiento en la Unidad de Reproducción, que transcurrió sin incidencias.

Una vez confirmado el embarazo, se inició tratamiento con AAS 100 mg/día. Se estableció un seguimiento conjunto médico-obstétrico, con vigilancia especial sobre las cifras tensionales y la aparición de proteinuria. El Doppler uterino de la semana 20 fue normal, lo que permitió establecer un bajo riesgo de aparición de preeclampsia. Los Doppler umbilicales y los controles ecográficos de crecimiento fetal fueron asimismo normales. La gestación transcurrió sin incidencias, y el parto se produjo a término, con un recién nacido de peso adecuado. Durante el puerperio, período problemático por el riesgo de brote lúpico, la paciente se mantuvo estable desde el punto de vista clínico y analítico.

## Financiación

Este trabajo cuenta con la financiación del Departamento de Educación, Universidades e Investigación del Gobierno Vasco.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. Eur J Clin Invest. 2011;41:672-8.
- Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. Arthritis Rheum. 1993;36:1392-7.
- Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Seebacher J, Lefebvre G, Blétry O, et al. Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: a prospective study on 62 pregnancies. Br J Rheumatol. 1997;36:772-7.

4. Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:15–30.
5. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C, Lockshin MD, Johns KR, Sammaritano L, et al. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the Lupus Activity Index in Pregnancy scale. *Arthritis Rheum.* 2004;51:78–82.
6. Clowse MEB, Magder LS, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum.* 2005;52:514–21.
7. Day CJ, Lipkin GW, Savage CO. Lupus nephritis and pregnancy in the 21st century. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:344–7.
8. Smyth A, Oliveira G, Lahr B, Bailey K, Norby S, Garovic V. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2060–8.
9. Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus.* 2006;15:148–55.
10. Ruiz-Irastorza G, Crowther MA, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010;376:1498–509.
11. do Prado D, Piovesan M, Staub L, Horta L. Association of anticardiolipin antibodies with preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2010;116:1433–43.
12. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *Br Med J.* 2005;330:576–80.
13. Clowse M. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am.* 2007;33:237–52.
14. Mackillop LH, Germain SJ, Nelson-Piercy C. Systemic lupus erythematosus. *Br Med J.* 2007;335:933–6.
15. Carmona F, Font J, Moga I, Lazaro I, Cervera R, Pac V, et al. Class III–IV proliferative lupus nephritis and pregnancy: a study of 42 cases. *Am J Reprod Immunol.* 2005;53:182–8.
16. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, on behalf of the PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007;369:1791–8.
17. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus.* 2008;17:416–20.
18. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1832–5.
19. Izmirly PM, Rivera TL, Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Rheum Dis Clin N Am.* 2007;33:267–85.
20. Izmirly PM, Llanos C, Lee LA, Askanase A, Kim MY, Buyon JP. Cutaneous manifestations of neonatal lupus and risk of subsequent congenital heart block. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1153–7.
21. Friedman D, Llanos C, Izmirly PM, Brock B, Byron J, Copel J, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1138–46.
22. Pisoni C, Brucato A, Ruffatti A, Espinosa G, Cervera R, Belmonte-Serrano M, et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1147–52.
23. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askanase AD, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1827–30.
24. Ruffatti A, Calligaro A, Hoxha A, Trevisanuto D, Ruffatti AT, Gervasi MT, et al. Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome. *Arthritis Care Res.* 2010;62:302–7.
25. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:20–8.
26. Sperber K, Ho C, Chao CP, Shapiro D, Ash J. Systematic review of hydroxicloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009;7:9, doi:[10.1186/1546-0096-7-9](https://doi.org/10.1186/1546-0096-7-9).
27. Kozer E, Moldovan A, Boskovic R, Nulman I, Nikfar S, Koren G. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2003;68:70–84.
28. Vinet E, Pineau C, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky S. Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2009;61:587–92.
29. Cooper WO, Hernández-Díaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006;354:2443–51.
30. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BWJ, Van der Post JAM, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008;11:701–11.
31. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. The treatment of antiphospholipid syndrome: a harmonic contrast. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:1078–92.
32. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. *Green Top Guideline n° 37;* 2009.
33. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Management of thrombosis in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:606–12.
34. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, American College of Chest Physicians. Executive summary: regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35:102–5.
35. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:209–27.
36. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. *Green Top Guideline n° 37;* 2010.
37. Hertig A, Liere P. New markers in preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 2010;411:1591–5.