



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



REVISIÓN DE CONJUNTO

Lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolipídico: fertilidad y complicaciones obstétricas y fetales de la gestación

M. Valverde Pareja*, M.S. López Criado y A.A. Santalla Hernández

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Recibido el 23 de diciembre de 2008; aceptado el 26 de enero de 2009

Disponible en Internet el 25 de julio de 2009

PALABRAS CLAVE

Lupus;
Lupus eritematoso sistémico;
Gestación;
Complicaciones obstétricas;
Complicaciones fetales;
Tratamiento

KEYWORDS

Lupus;
SLE;
Pregnancy;
Obstetric complications;
Fetal complications;
Treatment

Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que puede afectar a cualquier aparato o sistema del organismo y, por tanto, ocasionar una gran variedad de manifestaciones clínicas. Esta enfermedad es frecuente en mujeres en edad fértil. En este artículo se analizan las complicaciones que esta enfermedad puede ocasionar sobre la fertilidad, el embarazo y el parto, así como en su tratamiento.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: Fertility and obstetric and fetal complications in pregnancy

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that can affect any tract or system of the body and therefore causes a wide variety of clinical manifestations. This disease is common in women of fertile age. The present article analyzes the implications of SLE in fertility, pregnancy and delivery, as well as the treatment of affected patients.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dravalverde@ono.com (M. Valverde Pareja).

Visión general de la enfermedad

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de causa desconocida que puede afectar a cualquier aparato o sistema del organismo y, por tanto, ocasionar una gran variedad de manifestaciones clínicas³.

La prevalencia oscila, según la población estudiada, entre 4 y 250 casos por 100.000 habitantes. Es más frecuente en la raza negra. La proporción entre sexos en la edad adulta es de 9:1 a favor del femenino, pero en la infancia la relación puede ser de 5:1 y en pacientes mayores de 65 años de 2:1. En el 65% de los casos la enfermedad comienza entre la segunda y la cuarta década de la vida; el 20% de los enfermos tiene menos de 16 años y el 15% restante tiene más de 55 años^{3,7}.

Etiología y patogenia

Se desconoce la etiopatogenia de la enfermedad, aunque la propuesta más apoyada es la que considera que un estímulo o varios estímulos etiológicos (agente infeccioso, radiación u otros) actuarían sobre una serie de variables de un huésped genéticamente susceptible, como la inmunidad celular, la inmunidad humoral, el sistema mononuclear fagocítico y/o el sistema del complemento. La interacción de éstos originaría la aparición de mediadores (inmunocomplejos circulantes, anticuerpos citotóxicos, células citotóxicas y/o mediadores químicos) que, como sistemas efectores, serían responsables de las distintas manifestaciones de la enfermedad³.

Clínica

La clínica puede ser muy variada pero lo más frecuente es:

- 1) Artralgias: se manifiestan en el 95% de las gestantes. Suelen presentar artritis (90%) de medianas y de pequeñas articulaciones, simétrica, poliarticular, no erosiva y no deformante. Puede aparecer necrosis avascular de las articulaciones de la cabeza femoral y humeral que es indolora. La afectación muscular se manifiesta en el 20 al 30% de las pacientes y suele ser en forma de mialgias y/o debilidad muscular.
- 2) Lesiones cutáneas: suelen aparecer en el 70 al 80% de las pacientes. Pueden ser específicas o inespecíficas³:
 - a) Específicas:
 - Eritema malar o en alas de mariposa: afecta a las mejillas y al puente de la nariz. Suele aparecer tras exposición solar, al comienzo de la enfermedad o en las exacerbaciones. No deja cicatriz, aunque puede dejar hiperpigmentaciones y telangiectasias. Esta lesión puede extenderse al resto de la cara, al cuero cabelludo, al cuello, a la región del escote, a los hombros, a las superficies de extensión de los brazos y al dorso de las manos (*lupus cutáneo agudo*).
 - Pápulas eritematosas, escamosas, de distribución simétrica, con tendencia a confluir, que no dejan cicatriz y afectan a los brazos, a la región del escote y a la región dorsal del tórax (*lupus cutáneo subagudo*).

- Lupus cutáneo crónico, constituido por las formas de lupus discoide: placas eritematosas elevadas, con una superficie escamosa que afecta a los folículos pilosos, dejan una despigmentación permanente y una cicatriz central atrófica (*lupus profundo o paniculitis lúpica*).
 - b) Inespecíficas: livedo reticularis, telangiectasias, úlceras isquémicas, vasculitis de pequeños vasos, afectación de la mucosa oral, etc.
- 3) Pleuritis, pericarditis y endocarditis.
 - 4) Valvulopatías.
 - 5) Fenómeno de Raynaud.
 - 6) Hipertensión (la mayoría de las veces secundaria a nefropatía).
 - 7) Trombosis venosa de extremidades inferiores.
 - 8) ACV.
 - 9) Manifestaciones neuropsiquiátricas (convulsiones, migrañas, etc.).
 - 10) Nefropatía (signo de mal pronóstico).
 - 11) Alteraciones hematológicas (anemia, trombocitopenia, leucocitopenia, etc.)^{3,7}

Diagnóstico

La American College of Rheumatology publicó en 1982 criterios de clasificación que se revisaron en 1987; reflejan las afecciones más típicas y significativas^{3,10} (tabla 1). La American College of Rheumatology publicó en 1982 unos criterios de clasificación del lupus que se revisaron en 1987 y que reflejan las afecciones más típicas y significativas.

Para el diagnóstico deben coincidir secuencial o simultáneamente al menos 4 criterios^{3,10}.

Tabla 1 Criterios diagnósticos de lupus publicados por el American College of Rheumatology en 1982 y revisados en 1987

Criterios:
<ul style="list-style-type: none"> ● Exantema malar ● Lupus discoide ● Fotosensibilidad ● Úlceras orales ● Artritis ● Serositis (pleuritis y pericarditis) ● Afección renal: proteinuria superior a 500 mg/24 h o superior a 3+, cilindros celulares, tubulares, granulares o mixtos ● Afección neuropsiquiátrica (p. ej. convulsiones) ● Afección hematológica: anemia hemolítica con reticulocitosis, leucocitopenia, linfocitopenia y trombocitopenia ● Afectación inmunológica: anti-ADN, anti-Sm, antifosfolípidos positivos o serología luética falsamente positiva durante 6 meses y confirmada como falsa positiva ● Anticuerpos antinucleares
<p>Anti-ADN: <i>deoxyribonucleic acid antibody</i> 'anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico'; anti-Sm: anticuerpo anti-Smith.</p>

Tratamiento

Se basa en 4 pilares fundamentales:

- AINE, para manifestaciones menores.
- Antipalúdicos, principalmente hidroxiclороquina. Se recomienda mantenerlo durante la gestación ya que previene recaídas. Sobre todo para síntomas articulares y en la piel.
- Corticoides en dosis bajas para manifestaciones menores y en altas dosis para manifestaciones más graves: vasculitis, nefritis y afección neuropsiquiátrica.
- Inmunosupresores, para manifestaciones graves añadidos a los corticoides.

El empleo de cada uno de ellos depende del tipo y de la gravedad de las manifestaciones clínicas³.

Fertilidad de las pacientes con lupus eritematoso sistémico y planificación de la gestación

La fertilidad de las pacientes con LES en determinadas series de pacientes se ha visto disminuida, pero parece que no se sabe si es por los brotes de enfermedad, por el tratamiento inmunosupresor o por el deterioro de la función renal. Sabemos que en estas pacientes aparecen anticuerpos «antiovario», que producen una ooforitis autoinmune y una amenorrea precoz y transitoria en mayor medida que en la población general. Con respecto al tratamiento, encontramos ciertos fármacos que pueden disminuir la fertilidad por su acción a nivel ovárico, como la azatioprina, el metotrexato y, en particular, la ciclofosfamida. Pero estos fenómenos que producen infertilidad son transitorios y reversibles¹.

La gestación en la paciente con LES debería planificarse en todos los casos, ya que puede haber situaciones en las que incluso se contraíndique la gestación. Estas situaciones pueden ser:

- Enfermedad clínicamente activa.
- Tratamiento inmunosupresor intenso para controlar la enfermedad.
- Complicaciones viscerales graves que impliquen mal pronóstico de la enfermedad o una mala tolerancia de la gestación (p. ej. nefropatía).
- Tratamiento con ciclofosfamida.

Hay otras situaciones en las que se puede predecir una mala evolución de la gestación, como anticuerpos antifosfolípidos (AAFL) (anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina) positivos, anticuerpos anti-Ro (SSA) o anti-LA (SSB) o anti-RNP positivos, hipocomplementemia persistente, antecedentes de complicaciones obstétricas previas tipo preeclampsia o el lupus neonatal (LN) en los hijos previos^{1,3,10}.

Anticoncepción en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Con respecto a los métodos anticonceptivos, sabemos que los anticonceptivos orales (ACO) tradicionalmente han estado contraindicados por aumentar el riesgo de trombosis en estas pacientes, aunque no está confirmado. Como excepción, podemos hablar de los ACO que sólo portan progestágenos por su menor poder trombótico, aunque debemos advertir a las pacientes que estos producen períodos menstruales más irregulares e impredecibles^{3,7}.

El DIU en estas pacientes parece que produce una tasa de infecciones mayor que en la población general. Puede ser un método para tener en cuenta en aquellas mujeres que no toman prednisona o algún otro inmunosupresor y no tienen historia de infecciones de repetición. Según el último protocolo de la SEGO de anticoncepción intrauterina en LES no está contraindicado el DIU, con un nivel de evidencia II-1⁹.

Después de estas afirmaciones, es frecuente la recomendación de los métodos de barrera y en cuanto la paciente ha completado su deseo genésico, la ligadura tubárica sería el método de elección¹.

La gestación en la paciente con lupus

Inmunología del embarazo

El embarazo es una situación fisiológica caracterizada por diversos cambios inmunoendocrinos con el objeto de que el sistema inmunitario alcance tolerancia a los antígenos paternos y fetales. Los procesos que participan en este fenómeno de tolerancia inmunológica son complejos y no están completamente dilucidados. Existe evidencia de que se produce un cambio en la respuesta de las células T helper (Th) 1 a células Th 2 durante el embarazo, lo que lleva a una inhibición de la inmunidad celular y a un aumento de la inmunidad humoral. Este cambio en el patrón de citocinas se ve influido por factores hormonales. Se requieren diversos factores locales en la interfase materno-fetal para mantener la tolerancia y asegurar la supervivencia fetal. El rechazo del trofoblasto se evita a través de la expresión regulada de antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (HLA) por las células del trofoblasto placentario, como HLA-G, así como por la práctica ausencia de antígenos HLA clase I, lo que favorece la inducción de la tolerancia materna. Por otro lado, la expresión de proteínas reguladoras del complemento (CD46, CD55 y CD59) y del ligando Fas favorece esta inmunorregulación.

Así, en el LES, al tratarse de una enfermedad autoinmunitaria, todo este proceso está alterado y participa en algunas de las alteraciones en las gestantes con lupus⁴.

Complicaciones obstétricas

El LES en gestantes da lugar a un aumento de la morbilidad materna. Se ha señalado un incremento de la frecuencia de presentación de hipertensión (del 37 al 58%), de infecciones de vías urinarias, de diabetes y de preeclampsia que puede

alcanzar frecuencias del 25 al 30%. La presencia de AAFL se ha asociado a preeclampsia y a síndrome HELLP^{1,3,4,6,7,10}.

Las razones que explican esta elevada incidencia de complicaciones pueden ser:

- **Inmunitarias:** en la tolerancia a la gestación normal influyen componentes tanto de inmunidad humoral como de inmunidad celular y en la gestante con lupus ambas respuestas están alteradas.
- **Placentarias:** aunque no se han detectado alteraciones específicas, se han descrito depósitos de inmunocomplejos, hematomas, vasculopatía necrotizante decidual con componente inflamatorio y con necrosis fibrinoide (similar a la que se encuentra en la eclampsia), diabetes o hipertensión arterial. Dicha lesión puede causar isquemia placentaria, disminución del desarrollo de la placenta y de su función, con el consiguiente retraso del crecimiento y/o de muerte fetal.

Incluso se valoran cifras de mortalidad materna del 2 al 3% de las pacientes con enfermedad activa y se relacionan sobre todo con nefropatía lúpica^{1,4,6,7,10}.

Complicaciones fetales

Los embarazos en pacientes con lupus se caracterizan por un incremento de las tasas de aborto de hasta un 30% y de las muertes fetales de hasta un 50%; más frecuentemente con la presencia de AAFL, trastorno de la función renal, trombocitopenia y descenso del complemento. Asimismo está aumentada la incidencia de crecimiento intrauterino retardado (CIR) y la prematuridad, que es 3 veces más frecuente que en la población general, relacionándose con la actividad de la enfermedad y estando producida por preeclampsia, situaciones de riesgo de pérdida de bienestar fetal que indican finalizar la gestación y la rotura prematura de membranas (RPM) (sobre todo relacionada con el uso de corticoides)^{1,4,6,7,10}. Se sabe que sólo una de cada 2 pacientes con LES tiene un recién nacido a término y con peso adecuado para la edad gestacional^{8,10}.

Otra complicación para tener en cuenta es el LN^{1,4,10}, un síndrome caracterizado por lesiones cutáneas transitorias, hemocitopenias, trastornos hepáticos y bloqueo cardíaco congénito (BCC), que se considera un modelo de autoinmunidad adquirida pasivamente. Su incidencia se estima en alrededor de uno por cada 20.000 nacidos vivos. Un 98% de los bebés con LN tiene SSA, pero sólo entre el 1 y el 2% de las madres con estos anticuerpos tiene bebés con LN⁴; sin embargo, el riesgo se incrementa alrededor del 20% con historia previa de LN. Las lesiones cutáneas habitualmente son fotosensibles y similares al eritema subagudo por lupus, distribuidas en la cara, el cuero cabelludo, el tronco y las extremidades. Se presentan durante las primeras semanas de vida posnatal y desaparecen regularmente de forma espontánea a los 6 meses¹⁰. El BCC es la manifestación más frecuente de LN y actualmente se acepta que está causada por el paso de SSA y/o SSB o anti-RNP maternos a través de la placenta, independientemente de si las madres tienen LES, síndrome de Sjögren o son totalmente asintomáticas. En las pacientes con LES y SSA, el riesgo de BCC en el recién nacido va del 1,5 al 20,5%. Ésta es una complicación grave

que condiciona que hasta el 60% de los bebés pueda requerir marcapasos y del 15 al 22% pueda morir⁴. La patogenia de la enfermedad no se ha dilucidado por completo, pero se ha puesto en evidencia un proceso inflamatorio iniciado por la apoptosis de cardiocitos que condiciona la expresión de SSA y de SSB en la superficie celular, lo que lleva a una cascada inflamatoria y, secundariamente, a fibrosis; en tanto que los anticuerpos maternos inician mecanismos de cicatrización en estos tejidos. Los anticuerpos usualmente se trasladan al feto entre las semanas 18 y 24 de gestación⁴. Por ello, en las madres de hijos con riesgo alto de desarrollar LN se recomienda la realización de ecocardiografía fetal a partir de las semanas 16 a 24 de gestación para identificar los BCC u otras complicaciones, tales como miocarditis, pericarditis y trastornos valvulares¹.

Marcadores de mal pronóstico en la gestante con lupus

Son predictores de complicaciones materno-fetales durante la gestación la actividad de la enfermedad, la nefropatía, los AAFL, los SSA, los SSB, los anti-RNP, la hipocomplementemia o los niveles de anti-ADN bicatenario elevados^{1,8,10}.

Los AAFL son un grupo heterogéneo de anticuerpos de los que el anticoagulante lúpico y/o anticardiolipina son los más representativos, estando el primero presente del 7 al 65% de las pacientes con lupus y el segundo del 17 al 85%, diagnosticándose síndrome antifosfolípido (SAF) del 20 al 35% de las pacientes con lupus.

Los AAFL identifican a un subgrupo de pacientes con LES con una alta incidencia de complicaciones, lo que constituiría el SAF secundario. Las complicaciones principales son:

- Trombosis.
- Pérdidas fetales de repetición.
- Trombocitopenia.
- Valvulopatía cardíaca.
- Corea.
- Distrés fetal.
- Prematuridad.
- Infertilidad.
- Lívedo reticularis.
- Anemia hemolítica.
- CIR.
- Eclampsia.
- DPPNI.

Estas complicaciones guardan relación con niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina tipo inmunoglobulina (Ig) G o IgM y/o anticoagulante lúpico. El mecanismo de las pérdidas fetales por AAFL se atribuye a trombosis placentaria en relación con el estado de hipercoagulabilidad y de trombosis que presentan estas mujeres.

Está aceptado el peor pronóstico de estas formas secundarias de SAF en comparación con las primarias, siendo en aquéllos más frecuentes las valvulopatías cardíacas, la anemia hemolítica, la linfocitopenia, la neutropenia y la trombocitopenia^{1,2}.

Los SSA y SSB están presentes en el 20 al 30% de los pacientes con LES y se asocian al LN y al BCC; los anti-RNP también se relacionan con el BCC, aunque de forma

excepcional. Presentan BCC sólo del 2 al 10% de los hijos de portadores de SSA, pudiendo producir la muerte fetal o precisar la inserción de marcapasos. Estos anticuerpos atraviesan la placenta y tienen una avidéz por el tejido de conducción cardíaco, al que lesionan por un mecanismo de inmunidad celular^{1,10}.

El patrón de hipocomplementemia por consumo de C3, C4 o CH50 bajos se ha relacionado con actividad de la enfermedad y mala evolución de la gestación. La determinación de los productos de degradación del complemento es el mejor método para valorar la hipocomplementemia en LES, ya que permite diferenciar entre un déficit congénito del mismo, una disminución de la síntesis o un aumento del consumo por actividad de la enfermedad^{1,10}.

Efecto del embarazo sobre la actividad del lupus

La influencia potencial del embarazo en la actividad del LES ha sido motivo de debate durante muchos años. Los estudios retrospectivos iniciales invariablemente comunicaban un incremento de la actividad de la enfermedad durante la gestación. Con el desarrollo de estudios prospectivos con grupos controlados, se han puesto en duda las observaciones previas; sin embargo, el tema está lejos de resolverse ya que los resultados han sido contradictorios. Algunos estudios no encuentran un incremento de la incidencia de recaídas durante el embarazo cuando las pacientes se comparan con controles, en tanto que otros han descrito lo contrario. Los motivos de estas discrepancias son múltiples, entre ellos se encuentran la definición de recaída empleada, los métodos para evaluar la actividad de la enfermedad, la selección del grupo control y la influencia que tiene el SAF en la morbilidad maternofetal. La evaluación de la actividad de la enfermedad es complicada por la presencia de cambios fisiológicos durante el embarazo que simulan manifestaciones clínicas por lupus, por lo que se ha intentado el uso de escalas de actividad validadas para la gestación (tabla 1). Con todo, existe la impresión general de que la actividad del lupus durante el embarazo es común, aunque generalmente es de intensidad leve, caracterizada por síntomas constitucionales, artritis, manifestaciones cutáneas, serositis y trombocitopenia. Sin embargo, pueden presentarse manifestaciones graves, tales como afección neurológica o renal, sobre todo en pacientes con afección previa de estos órganos. Por otro lado, es difícil predecir cuándo se producirá una recaída durante el embarazo; los estudios han mostrado resultados variables, encontrando recaídas en cualquier trimestre de la gestación e incluso en el puerperio. Algunos de los factores que se han identificado como predictivos de recaída de la enfermedad durante la gestación son la presencia de enfermedad activa en el momento de la concepción (principalmente afectación renal), la duración de la remisión previa al inicio del embarazo y el comportamiento de la actividad del lupus en embarazos anteriores^{7,5}.

La vigilancia clínica y de laboratorio es imprescindible en la búsqueda de exacerbaciones lúpicas. Los indicadores confiables de actividad lúpica durante el embarazo son los niveles en ascenso de anticuerpos anti-ADN, la hipocomplementemia (especialmente la vía alternativa), el sedi-

mento urinario activo, la artritis verdadera, el eritema, las úlceras y las adenopatías.

Finalmente, en las gestantes con lupus que presentan datos clínicos de nefropatía activa, como proteinuria, hematuria, leucocituria o cilindros con o sin manifestaciones extrarrenales de actividad del LES, es muy difícil discriminar entre nefropatía lúpica o una toxemia gravídica. Sólo la biopsia renal diferencia entre ambas posibilidades. Apoyan el diagnóstico de nefropatía activa los datos de laboratorio antes indicados: ascenso de anticuerpos anti-ADN, hipocomplementemia de los componentes de la vía alternativa, aumento de productos de degradación del complemento y ausencia de hipertensión. Si no hacemos biopsia renal, podemos recurrir al tratamiento empírico con prednisona; si mejora la clínica, será una exacerbación del LES, pero si se trata de una eclampsia, la situación empeora y debemos finalizar la gestación.

Pronóstico de la enfermedad en relación con la actividad de la misma durante el embarazo

Los trabajos más recientes muestran que dicha actividad, la aparición o no de brotes, no empeora el resultado perinatal.

Además, también se ha visto que una gestación intercurrente en el curso del LES no afecta a la evolución de la enfermedad¹.

Tratamiento del lupus eritematoso sistémico en la mujer gestante

El tratamiento de las gestantes con LES es similar al descrito para pacientes no embarazadas en el caso de presentar reactivación de la enfermedad y se prefiere el uso de prednisona ya que es metabolizada en la placenta y no pasa al feto en cantidades significativas^{1,4,10}.

El paracetamol es el analgésico y el antirreumático de elección durante el embarazo, aunque de ser necesario se puede usar aspirina e indometacina. De igual forma, la única droga citotóxica aprobada para utilizarse en el embarazo es la azatioprina.

El momento de la interrupción del embarazo en pacientes con LES depende de la severidad de la enfermedad de base y de la existencia de compromiso renal o hipertensión. Si no existen estas complicaciones, la paciente puede llevar su embarazo a término y si se ha tratado con glucocorticoides durante más de 2 meses en los últimos 8 meses, debe recibir hidrocortisona de 100 mg cada 8 h en el parto para evitar una crisis Addisoniana. Luego se debe realizar una disminución progresiva de la dosis después del parto en 100 mg cada 24 h hasta la dosis previa o hasta suspenderla (si no recibía tratamiento) entre los 3 y los 5 días siguientes¹⁰.

La vía del parto es determinada según criterios obstétricos habituales (tabla 2):

- Corticoides: no se les atribuyen malformaciones ni tampoco crean importante inmunosupresión en el feto. Se suelen relacionar con prematuridad, RPM y/o APP. Se utilizan para las crisis y/o los brotes^{1,4,10}. La dexametasona cruza la placenta y puede acceder activa al feto.
- Inmunosupresores: la azatioprina cruza la placenta. La polidactilia y la inmunosupresión transitoria del recién

Tabla 2 Fármacos, gestación y lupus

Sustancia	Aceptado	No aceptado
<i>Corticoides</i>	Prednisona (10 mg/día) Metilprednisolona	Dexametasona*
<i>Antipalúdicos</i>	Hidroxiclороquina	Cloroquina
<i>Inmunosupresores</i>	Azatioprina Ciclosporina	Metotrexato Talidomida C Ciclofosfamida
<i>Anticoagulantes</i>	Heparina	Warfarina Dicumárinicos
<i>Antiagregantes</i>	Aspirina	
<i>Antiinflamatorios</i>	Indometacina	
<i>Hipotensores</i>	Metildopa Labetalol Hidralacina Nifedipino	Diuréticos IECA
<i>Otros</i>	Inmunoglobulina Vitamina D Bromocriptina (2,5 mg/día) Plasmaféresis	Retinoides Sales de oro

IECA: inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina.

*La dexametasona cruza la placenta y puede acceder activa al feto.

nacido se han descrito como efectos fetales del fármaco. No obstante, se acepta que las complicaciones neonatales de este fármaco son muy infrecuentes. La ciclofosfamida se considera teratogénica y a las mujeres que toman este inmunosupresor se les aconseja evitar la gestación e incluso la anticoncepción^{1,4,10}.

- La cloroquina atraviesa la placenta, se acumula en la úvea y con altas dosis produce sordera. La hidroxiclороquina, la más empleada, no parece producir malformaciones ni efectos secundarios en los fetos¹.
- Bromocriptina: en los últimos estudios publicados^{11,13} se ha analizado la relación de los niveles de prolactina (PRL) con las complicaciones prenatales, como la prematuridad, la RPM o las exacerbaciones, de tal modo que se ha concluido que al disminuir este nivel se obtienen mejores resultados neonatales con mayor porcentaje de embarazos a término sin sufrir exacerbaciones de la enfermedad. Estos estudios no han dado resultados estadísticamente significativos (muestra insuficiente), por tanto, nos han abierto un posible campo para analizar en el tratamiento de estas pacientes.
- Plasmaféresis: se ha comprobado que unido a bajas dosis de prednisona puede ser útil en los casos en los que la primera línea (heparina y/o aspirina) falla, ya que disminuye las complicaciones obstétricas, las complicaciones neonatales y las pérdidas fetales¹².

En general, no se recomienda un tratamiento específico para las pacientes embarazadas con lupus sin historia de muertes fetales o con títulos bajos de anticardiolipinas e IgG o IgM (< 40U). Cuando las pacientes poseen títulos altos de anticardiolipinas o de anticoagulante lúpico positivo y 3 o

más abortos o una pérdida fetal (> 10 SG), se debe considerar la adición de aspirina en dosis bajas (100 mg/día), en la preconcepción hasta pocos días antes del parto, y HBPM en dosis profilácticas (enoxaparina [40 mg/24h] y bemparina [3.500 U/24h]), desde que se evidencia latido fetal hasta 6 semanas tras el parto. En las pacientes con mayor riesgo (fenómenos trombóticos previos) se recomienda el uso de heparina subcutánea en dosis terapéuticas (1 mg/kg/12 h) desde el inicio del embarazo hasta 6 semanas después. En caso de haber sufrido la paciente una trombosis arterial, podemos doblar la dosis de HBPM a partir de la semana 20 de gestación. Todas las pacientes en tratamiento con heparina deben tomar de forma profiláctica 1 g de calcio más 450 a 800 U de vitamina D al día, durante el embarazo y la lactancia para prevenir la osteoporosis^{4,6}.

Uso de fármacos durante la lactancia

Diversos fármacos usados para el tratamiento del LES se excretan en la leche materna. La aspirina debe usarse con precaución debido a que hasta un 21% de la dosis materna alcanza al lactante. De los AINE, el **ibuprofeno** es el de elección debido a su escaso paso a la leche materna y ha sido bien estudiado en niños. Además, otros AINE, como la indometacina o el naproxeno, también pueden utilizarse durante la lactancia. El **paracetamol** es una opción segura en el tratamiento del dolor. Los corticoides (**prednisona** y **prednisolona**) se encuentran sólo en pequeñas cantidades en la leche materna y no provocan efectos secundarios; de ahí que su uso durante la lactancia sea seguro. Pueden encontrarse pequeñas cantidades de antimaláricos en la leche materna y, aunque su uso se considera compatible con la lactancia, se debe tener precaución por la potencial acumulación tóxica en el bebé.

Los fármacos citotóxicos o los inmunosupresores, tales como la ciclofosfamida, la ciclosporina A, la azatioprina o el metotrexato, no son compatibles con la lactancia debido a que las cantidades excretadas por la leche materna pueden causar inmunodepresión, retraso en el crecimiento y carcinogénesis en el neonato^{4,10}.

Síndrome por anticuerpos antifosfolípidicos

Es un estado protrombótico, de naturaleza autoinmune, caracterizado por la presencia de trombosis arterial y/o venosa y un amplio espectro de resultados obstétricos desfavorables (generalmente asociados a la insuficiencia placentaria).

Puede ser primario (cuando no existe enfermedad subyacente) o secundario (cuando está en el contexto de otra enfermedad autoinmune, como el LES)^{1,2}.

Diagnóstico

Para su diagnóstico se utilizan los criterios propuestos en el *workshop* de Sapporo en 1998^{1,3}:

- Clínicos:
 - Trombosis vascular, arterial, venosa o de pequeños vasos.

- Morbilidad obstétrica:
 - Tres o más abortos consecutivos (< 10 semanas).
 - Una o más muertes fetales (> 10 SG).
 - Uno o más partos prematuros (< 34 semanas) debidos a preeclampsia grave o a insuficiencia placentaria (CIR, DPPNI, pérdida de bienestar fetal, oligoamnios y Doppler alterado).
- Laboratorio:
 - Anticuerpos anticardiolipina tipo IgG o IgM (títulos medios/altos) en 2 o más ocasiones separadas al menos 6 semanas.
 - Anticoagulante lúpico en 2 o más ocasiones separadas al menos 6 semanas.

El diagnóstico se realiza cuando se cumple uno o más criterios clínicos y uno o más criterios de laboratorio. Siempre antes de realizar este diagnóstico debemos descartar que se trate de un LES¹.

Clínica

- Trombosis de cualquier vaso o sistema: son más comunes en los miembros inferiores, pero no es rara la afectación de territorios inusuales, como las venas porta, mesentérica, subclavia o incluso las venas cerebrales. Las trombosis arteriales son menos comunes (30%), afectando sobre todo a las arterias cerebrales, en concreto a la cerebral media y también en lugares atípicos.
- Complicaciones obstétricas: lo más usual es la pérdida gestacional recurrente (sobre todo en el segundo y en el tercer trimestre). La muerte fetal suele preceder de CIR severo, oligoamnios, alteración Doppler, etc. También aparece preeclampsia grave y precoz entre un 18 y un 45%. En orden inverso se detectan AAFL entre un 5 y un 18% de estas pacientes con preeclampsia. La restricción del crecimiento intrauterino y la pérdida del bienestar fetal complican alrededor del 30% de las gestaciones con SAF bien definido (asociado o no a preeclampsia). Todo lo anterior lleva a unas elevadas tasas de prematuridad (el 30% aproximadamente). Estas complicaciones se intentan explicar a través de trombosis y de infartos placentarios múltiples. Se han descrito necrosis fibrinoides, aterosis aguda y trombosis intraluminales de las arterias espirales y de la placa basal.
- Otras: trombocitopenia (entre el 40 y el 50%): suelen ser plaquetopenias leves o moderadas, lívedo reticularis y trastornos neurológicos (migraña, corea, demencia multiinfarto, etc.)².

Tratamiento

El tratamiento profiláctico de la trombosis en aquellas pacientes con AAFL, sin clínica ni antecedentes, no se suele indicar, salvo en situaciones de riesgo (cirugía).

En las pacientes con anticuerpos lúpicos persistentemente elevados sin pérdidas fetales asociadas se utiliza tratamiento en dosis pequeñas de AAS (100 mg/24 h). En caso de tener anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico positivos (> 40 U), 3 o más pérdidas fetales de menos de 10 semanas, una pérdida fetal de más de 10 semanas u otro problema obstétrico (como preeclampsia, síndrome

Tabla 3 Resumen terapéutico

Gestante con anticuerpos	AAS (100 a 150 mg/día)
Gestante con alguna pérdida embrionaria y AC positivos	AAS + HBPM (enoxaparina [40 mg/día] o bemiparina [3.500 mg/día])
Gestante con algún aborto y episodio de trombosis previa	HBPM (dosis terapéutica)
Gestante con fracasos de tratamiento previo	Gammaglobulina intravenosa + AAS + HBPM
Gestante con enfermedad inactiva, que ha negativizado los anticuerpos	AAS
AAS: ácido acetilsalicílico; HBPM: heparina de bajo peso molecular.	

HELLP, etc.) en gestaciones anteriores, debemos utilizar AAS en dosis bajas y HBPM en dosis profilácticas. El tratamiento con AAS, al igual que la HBPM, debe iniciarse en el momento que la paciente presenta un test de gestación positivo. Las gestantes con episodios de trombosis previa y/o episodio agudo de enfermedad tromboembólica en la gestación tendrán tratamiento con dicumarínicos, que en el momento de conocer el embarazo se pasará a tratamiento con HBPM en dosis de 1 mg/kg/12 h. Este régimen de tratamiento consigue una tasa de éxitos del 70 al 75%. En nuestro hospital no se cumplen estrictamente los criterios clínicos; con anticuerpos positivos y alguna pérdida fetal (aunque sea sólo una de menos de 10 semanas de gestación) se utiliza tratamiento con AAS y HBPM, ya que estas pacientes tienen en torno a un 80% de probabilidad de tener otra pérdida fetal y con el tratamiento, como se ha mencionado, la tasa de éxitos está en torno al 70-75%^{2,10}.

Podemos usar corticoides en caso de trombocitopenia o anemia hemolítica (tabla 3).

Control del embarazo

Los 5 puntos fundamentales en el tratamiento del lupus y del embarazo son:

- Mantener la enfermedad inactiva durante la gestación.
- Monitorizar el crecimiento y el desarrollo fetal.
- Intensa monitorización en el momento de detectar distrés fetal.
- Interrupción de la gestación cuando el distrés fetal es muy manifiesto.
- Tener una unidad de cuidados intensivos neonatales.

El control de la madre gestante con LES debe ser precoz y llevado por un médico reumatólogo, un hematólogo y un obstetra con experiencia en perinatología^{1,3,5}.

Bibliografía

1. Puertas Prieto A. Gestación en pacientes con lupus eritematoso sistémico y/o síndrome antifosfolípido. Guía de práctica clínica. Disponible en: <http://www.gine.hvn.es>

2. Síndrome antifosfolípido. Protocolo de la SEGO. PROSEGO. Actualizado en junio 2008. Disponible en <http://www.prosego.com>
3. Vilardell Tarrés M, Ordi Ros J. Lupus eritematoso sistémico. En: Farreras P, Rozman C, editores. Medicina Interna. Volumen I. Capítulo 147. 14.º edición. Madrid: Harcourt; 2000. p. 1260–7.
4. Saavegra-Salinas MA, Carrillo-Vázquez SM, Jara-Quezada LJ, Miranda-Limón JM. Tratamiento del lupus eritematoso sistémico en la paciente embarazada. *Reumatología Clínica* 2005;1: 46–51.
5. Olesinska M, Wiesik-Szewczyk, Chwalinska-Sadowska H. Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2007;117:1–5.
6. So-Young K, Jung-Hyum L. Prognosis of neonates in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Yonsei Medical Journal* 2008;49:515–20.
7. Kiss E, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002;101: 129–34.
8. Andrade R, Sánchez ML, Alarcón GS, Fessler BJ, Fernández M, Bertoli AM, LUMINA Study Group, et al. Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus from a multiethnic US cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:268–74.
9. Anticoncepción intrauterina. Protocolo de la SEGO; PROSEGO. Última actualización en 2006. Disponible en <http://www.prosego.com>.
10. Castillo Motilva R. Embarazo y lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2001;17:580–3.
11. Jara LJ, Cruz-Cruz P, Saavedra MA, Medina G, García-Flores A, Ángeles U, et al. Bromocriptine during pregnancy in systemic lupus erythematosus: A pilot clinical trial. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:297–304.
12. El-Haieg DO, Zanati MF, El-Foual FM. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99:236–41.
13. Jara LJ, Pacheco-Reyes H, Medina G, Ángeles U, Cruz-Cruz P, Saavedra M. Prolactin levels are associated with lupus activity, lupus anticoagulant and poor outcome in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:218–26.