

Lupus Eritematoso Sistémico y embarazo

Revisión de la literatura

María Fátima Vallecillo, Jorge Erlanger Becerra**

RESUMEN. El presente artículo es producto de una cuidadosa revisión de la patogénesis, incidencia, tratamiento y pronóstico del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en la mujer embarazada. Debido a su alta prevalencia en el sexo femenino y sobre todo en la edad reproductiva, puede complicar el embarazo ocasionando aborto, muerte fetal, preeclampsia, Retardo del Crecimiento Intrauterino (RCIU) y parto prematuro cuando se asocia a enfermedad activa al momento de la concepción. Así mismo el LES puede exacerbarse en el 30 % de los casos. Se ha observado un aumento en la incidencia del LES en las cuatro últimas décadas y el 15% de los pacientes con esta enfermedad presentaran otra enfermedad autoinmune adyacente. Existen un sinnúmero de terapias para el manejo del LES desde los esteroides, análogos de las purinas y terapias experimentales que pueden ser utilizadas durante el embarazo las cuales mejoran el pronóstico tanto materno como fetal. El manejo de la paciente embarazada portadora de LES debe ser realizado por un equipo médico multidisciplinario e idealmente tener un control médico adecuado seis meses previo a la concepción.

ABSTRAC. This article is product of careful review about the pathogenesis, incidence treatment and prognosis of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in pregnant women. Due to its high prevalence in reproductive age, women, SLE can complicate pregnancy causing abortion, fetal demise, preeclampsia, IUGR and preterm birth when associated with achieve illness at the

time of conception. Furthermore SLE can be exacerbated in 30% of the cases we have observed an increase in the incidence of SLE in the four last decade and the 15 % of the patient with SLE develop another autoimmune disease. Exist a lot of therapy for the management of SLE likes steroids, purine analogues and experimental therapys they can use in the pregnancy, they can improve the prognostic so much maternal than fetal. The management of the pregnant patient would be making for a medical team and the patient to devise a medical control six months before the conception.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria en la que los órganos tejidos, y células se dañan por la adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios, caracterizada por la aparición de manifestaciones clínicas multisistémicas.^{1,2} El 90 % de los casos corresponden a mujeres en edad reproductiva entre los 16 a 55 años. Las mujeres tienen la mayor frecuencia de afección entre el 78 al 98% según las series de estudios, siendo la relación mujer: varón de 10:1 en adultos jóvenes, mientras que en personas de edad avanzada es de 5:1 (Ref. No. 2).

Uramoto y colaboradores en un estudio realizado en Estados Unidos (USA) reportaron que la incidencia de LES se ha triplicado en las ultimas cuatro décadas. Utilizando los criterios del Colegio Americano de Reumatología estos demostraron que la incidencia de LES era de 5.56 por mil habitantes durante 1982-92, comparado con 1.51 por 100,000 habitantes durante 1950-79. Una revisión de 19

* Gineco-Obstetra. Medicina Materno Fetal
Dirigir correspondencia a: Correo electrónico: clinica_genesis@yahoo.com.mx
drbecerradom@hotmail.com

publicaciones entre 1965 a 1995 se obtuvo una incidencia de 124 casos por 100,000 habitantes. El 6% de las pacientes con LES tendrán otro tipo de enfermedad autoinmune y el 15% presentarán Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAFF) secundario.³

El LES es causado por interacciones, entre ciertos genes de predisposición y factores ambientales, originando respuestas inmunitarias anormales. Esta respuesta inmunitaria abarca desde hiperreacción e hipersensibilidad de los linfocitos T y B hasta una regulación deficiente de la disponibilidad de antígenos con respuestas sostenidas por parte de anticuerpos. La hiperreacción de las células T y B se traduce por una mayor expresión de determinadas moléculas, como HLA-D y CD40-L, lo que demuestra que las células son activadas fácilmente por antígenos que inducen las primeras señales activadoras y las moléculas que estimulan la activación celular completa a través de una segunda señal. El resultado final de estas anomalías es la producción sostenida de autoanticuerpos patógenos y la formación de complejos inmunitarios que se unen a ciertos tejidos provocando: secuestro y destrucción de células revestidas de Ig G, liberación de factores de la quimiotaxis y fijación y segregación de proteínas que forman el complemento.⁴

El LES es una enfermedad multigénica, es probable que los alelos de varios genes contribuyan a las respuestas inmunitarias anormales. Algunos genes predisponentes se ubican en la región del antígeno leucocitario humano (HLA) de la clase II DR y DQ así como genes con HLA de la clase III que codifican C'2 y C'4. Los genes relevantes HLA DR/DQ duplican el riesgo de padecer LES.¹ Existen por lo menos cinco regiones cromosómicas, independientes del HLA, que contienen genes de predisposición, en el cromosoma 1 existen alelos que codifican los receptores Fc y que enlazan subgrupos de Ig G. Una región del cromosoma 16 contiene genes que predisponen a padecer de LES, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad de Crohn, lo que sugiere la presencia de "genes de autoinmunidad" que al interactuar con otros genes predisponen a padecer de distintas enfermedades autoinmunitarias.^{4,5}

La mujeres tiene una mayor propensión a padecer de LES esto es debido a que el estrógeno y estradiol se une a los receptores de los linfocitos T y B, amplificando su activación y supervivencia, con lo cual se favorece una respuesta

autoinmunitaria prolongada; el inicio de la enfermedad es con frecuencia en períodos cercanos a la menarquia, durante el embarazo o el periodo posparto y se ha observado su relación con el uso de anticonceptivos. Es de hacer mención que en las pacientes con LES presentan niveles bajos de andrógenos incluyendo dehidroepiandrosterona (DHEA), se ha documentado un incremento en la 16 alfa hidroxilación de estrógenos en algunos pacientes lo que origina la presencia de metabolitos más activos.⁵ Se informa de la presencia de la enfermedad en familiares hasta 10 veces más frecuente que en la población en general y en gemelos monocigóticos en un 60 % en comparación con los dicigóticos 9%, la menarquia temprana, una menopausia tardía y la exposición a prolactina en el embarazo se han mencionado como factores promotores de LES.⁵

Dentro de los factores ambientales que se han relacionado con la aparición de LES se mencionan: la exposición a la luz ultravioleta que provoca exacerbación del lupus hasta en un 70% de los casos al incrementar la apoptosis en los queratinocitos y otras células o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigénicas.¹ Otras sustancias que se mencionan son químicos y fármacos como ser: procainamida, hidralacina, clorpromacina, isoniácida, propiltiouracilo, alfa metildopa, fenitoina, fenobarbital, aminas aromáticas, tricloroetileno, sílice y molibdeno, son capaces de inducir LES así como sustancias encontradas en la dieta como ser: alfalfa, psolarenos, fenilalanina y tirosina. Se hace mención que algunos estudios mencionan como desencadenantes de LES el tabaquismo y tintes para el cabello, (no se hace especificación de sus componentes).^{5,6}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico característico y la presencia de autoanticuerpos. Los criterios para clasificarlo se presentan en el cuadro No. 1 (Ref. 1,7).

La finalidad de los criterios es confirmar el diagnóstico de LES en los pacientes que participan en los estudios clínicos, el autor los utiliza en cada paciente para calcular la probabilidad que su enfermedad sea Lupus. Cualquier combinación de cuatro ó más de los once criterios comprobados durante la historia clínica aumenta la probabilidad que se trate de Lupus con una especificidad del 95% y sensibilidad del 75% respectivamente.¹

Cuadro No. 1. Criterios de Lupus Eritematoso Sistémico

Eritema malar:	Eritema fijo, plano o en relieve sobre las eminencias malares.
Eritema discoide:	Placas circulares eritematosas en relieve con descamación queratósica adherente y tapones foliculares, en ocasiones con lleva cicatrices atróficas.
Fotosensibilidad:	La exposición a la luz ultravioleta genera eritema.
Ulceras bucales:	Comprende las ulceras bucales y nasofaríngeas que observa el médico.
Artritis:	Artritis no erosiva de dos o más articulaciones periféricas con hipersensibilidad, edema o derrame.
Serositis:	Pleuritis o pericarditis demostrada por medio de ECG, frote o signo de derrame.
Trastornos renales:	proteinuria > 0.5 g/día o >= 3 +++, o cilindros celulares.
Trastornos neurológicos:	Convulsiones o psicosis sin más causa.
Trastornos hematológicos:	Anemia hemolítica o leucopenia (<4,000/mcl) o Linfopenia (< 1,500/mcl) o trombocitopenia (<100,000/mcl) en ausencia de fármacos agresores.
Trastorno inmunitario:	Anti-dsDNA de doble cadena, anti-Sm, o Antifosfolípidos.
Anticuerpos antinucleares:	Concentración anormal de ANA por inmunofluorescencia o un análisis similar en cualquier momento en ausencia de fármacos que induzcan la formación de ANA.

Criterios de LES según Asociación Americana de Reumatología.

La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en el 95% de los pacientes durante la evolución de la enfermedad; si varios análisis resultan negativos hay que pensar en otras posibilidades diagnosticas como ser: Artritis Reumatoidea, Urticaria, Eritema Multiforme, Rosácea, Liquen Plano, Epilepsia ideopatica, Esclerosis Múltiple, Púrpura Trombocitopenica Ideopática, alteraciones psiquiátricas. Por el contrario la presencia de Anti-dsDNA y anti-SM los cuales son específicos de LES ratifican el diagnóstico en caso de cuadro clínico compatible.^{6,7} La presencia de estos autoanticuerpos sin síntomas clínicos no hacen diagnóstico de la enfermedad pero estos pacientes tienen mayor riesgo de padecerla a futuro, por lo que se recomienda control clínico y laboratorio cada año, es de hacer mención que hay pacientes que no presentan los cuatro criterios y tienen lupus, por ejemplo pacientes con SAFF con anticardiolipinas en valores altos o medios, ANA positiva, trombocitopenia y convulsiones por un evento cerebrovascular.^{1,7}

INTERPRETACIÓN DEL CUADRO CLÍNICO:

Al establecer el diagnóstico de LES es importante valorar su gravedad, probables consecuencia tanto maternas como fetales y la respuesta al tratamiento. Dentro de las manifestaciones clínicas se mencionan las siguientes:

Síntomas generales: fatiga, astenia y fiebre (en el 90% de los casos), pérdida de peso y malestar general son las manifestaciones más frecuentes.

Dermatosis: Las manifestaciones de la piel, pelo y mucosas ocupan el segundo lugar presentándose en el 85% de los casos. El clásico eritema facial en alas de mariposa se presenta en el 52% de los casos.

La alopecia y la fragilidad del pelo aparecen en el 70% de los pacientes y en general se correlaciona con la actividad de la enfermedad. En el 40% de los casos se observan ulceras bucales y puede presentarse vasculitis, lesiones bulosas púrpura, equimosis y petequias.

Musculoesqueléticas: Artralgias y artritis se observan en el 95% de los casos, que en ocasiones se presentan a confusión con artritis reumatoide, en particular en la etapa inicial, sobretodo porque se localizan con frecuencia en las manos y las rodillas. Algo semejante son la rigidez o entumecimiento articular matutino y los nódulos subcutáneos. Radiológicamente no hay disminución en el espacio articular y pocas veces ocurren cambios como los descritos para la artritis reumatoide (osteopenia yuxtaarticular y erosiones, por ejemplo).

Manifestaciones renales: La nefritis suele ser la manifestación más grave, puesto que ésta y las infecciones constituyen las principales causas de mortalidad durante los primeros diez años de evolución. La nefritis es asintomática en casi todos los pacientes con lupus, de manera que es importante realizar un examen general de orina en todos los pacientes con sospecha de LES, los hallazgos que traducen la afección renal son la proteinuria, hematuria y leucocituria.

La clasificación de la nefritis lúpica es básicamente histológica y dependiendo de la clasificación de la OMS se basa el tratamiento a elegir

Clasificación de la nefritis lúpica:

- Tipo I: Sin cambios histológicos
- Tipo II: Cambios proliferativos confinados al tejido mesangial
- Tipo III: Cambios proliferativos en los penachos del 10 al 50% de los glomérulos. Cuanto mayor es la porción afectada peor es el pronóstico
- Tipo IV: Glomerulonefritis proliferativa difusa en más del 50% de los glomérulos
- Tipo V: Cambios básicamente membranosos con diversos grados de proliferación
- Tipo VI: Fase Terminal glomérulos fibrosados.

En general no se recomienda brindar tratamiento a los pacientes con nefritis grado I o II ni con cambios irreversibles extensos, por el contrario en pacientes con lesiones proliferativas III, IV y V se recomienda administrar un esquema energético a base de inmunosupresores, puesto que la mayoría de estos pacientes desarrolla nefropatía terminal en un lapso de 2 años si no recibe tratamiento.

Manifestaciones del sistema nervioso central (SNC):

Hay desordenes neurológicos con participación tanto del SNC como del sistema nervioso periférico (SNP). El compromiso del SNC se manifiesta principalmente como psicosis orgánica y convulsiones. La principal causa de la cerebritis lúpica es la vasculitis del SNC y la acción de anticuerpos antineuronas. Se observan pequeños infartos cerebrales relacionados con alteraciones vasculares.

La epilepsia puede anteceder al diagnóstico de LES o ser la primera manifestación de la enfermedad. Otros síntomas son: la migraña, depresión, manías y ansiedad. El 10 a 15 % de los pacientes con LES presentan afección de los pares craneales o nervios periféricos, siendo la neuropatía craneal más frecuente, a la oftalmoplejía. En los nervios periféricos el defecto más común es sensorial, pero también se ven defectos mixtos sensitivos. Estos episodios ocurren con mayor frecuencia cuando hay enfermedad activa.

Obstrucción vascular:

En los pacientes con LES aumenta la prevalencia de crisis de isquemia transitoria, apoplejía e infarto del miocardio. La isquemia cerebral es causada por la obstrucción focal (ya sea inflamatoria o por vasculitis) o por embolias provenientes de una placa en la carótida o de vegetaciones fibrinosas en la endocarditis de Liebman-Sachs. En el LES la presencia de infartos del miocardio suele ser manifestación de una aterosclerosis acelerada. El riesgo de padecer incidentes vasculares es casi 50 veces mayor en las mujeres con LES menores de 45 años que en las mujeres sanas. Algunas características vinculadas con el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con LES son la edad avanzada, la hipertensión, la dislipidemia, SAPP, y las dosis elevadas de glucocorticoides. Cuando aumenta la probabilidad que la paciente padezca de trombosis el tratamiento preferente consiste en anticoagulantes.

Manifestaciones pulmonares:

La más común es la pleuritis con o sin derrame pleural, el cual cuando es leve responde al tratamiento de antiinflamatorios no esteroideos, en casos graves se recomienda esquemas cortos de glucocorticoides; otro dato activo de lupus son infiltrados pulmonares difíciles de distinguir de una infección en estudios de radioimagen. Las manifestaciones más peligrosas son la inflamación intersticial que origina fibrosis y la hemorragia intraalveolar, probablemente ambas requieran tratamiento inmunosupresor.

Manifestaciones cardíacas:

La manifestación cardíaca más frecuente es la pericarditis, casi siempre responde al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y rara vez ocurre taponamiento, los problemas más graves son miocarditis y endocarditis fibrinosa de Liebman Sachs.

Manifestaciones hematológicas:

La anemia se encuentra en el 50 % de los pacientes con LES, se presentan dos tipos distintos: Anemia normocítica normocrómica: es la más frecuente, su causa es debido a un retardo de la eritropoyesis, la celularidad medular y los valores del hierro sérico son normales. Anemia hemolítica autoinmune se puede presentar como un signo más o como una manifestación mayor del LES, el anticuerpo generalmente es de la clase IgG (caliente) con especificidad por uno o más de los componentes del sistema Rh,

raramente es la clase IgM (frío). El bazo es el mayor sitio de destrucción de los glóbulos rojos sensibilizados, pero también puede contribuir los macrófagos del hígado o los ganglios linfáticos.

Se puede observar leucopenia que suele consistir en linfopenia y no en granulocitopenia, rara vez predispone a infecciones. La trombocitopenia obedece a la presencia de anticuerpos antiplaquetarios, si la cuenta plaquetaria es mayor de 40,000/ml y no existe hemorragia no es necesario la administración de tratamiento alguno.

Manifestaciones digestivas:

Algunas exacerbaciones del LES se manifiestan por náuseas a veces acompañadas de vómito y dolor abdominal difuso debido a peritonitis autoinmunitaria. Se han descrito ulceraciones esofágicas o gástricas secundarias a la arteritis.

La perforación colónica debida a vasculitis necrotizante es causa de un dolor tipo cólico localizado en el hemiabdomen inferior o área periumbilical. En periodos de actividad de la enfermedad es común encontrar pancreatitis aguda, ya sea causada por arteritis o por el tratamiento prolongado con esteroides o azatioprina.

Manifestaciones oculares:

Los párpados se ven afectados por erupción eritematosa, telangectasias y púrpura. Se presenta queratoconjuntivitis seca como manifestación de un Síndrome de Sjögren asociado. Es característica la aparición de cuerpos citoides, los cuales representan una vasculitis de los capilares retinianos, con microinfartos localizados en la superficie de los nervios de la retina. Glaucoma y cataratas son complicaciones frecuentes del uso de corticosteroides.^{1,6-8}

Hallazgos laboratoriales:

Los anticuerpos antinucleares (ANA) se encuentran presentes en el 95% de los casos, casi siempre al principio de la enfermedad. En algunos pacientes los ANA se presentan un año después del inicio de la enfermedad por lo cual es importante repetir el estudio. Se ha observado la presencia de LES sin la presencia de ANA, el cual no es frecuente, en los adultos y suele acompañarse de otros anticuerpos como ser anti Ro o anti DNA de doble cadena. Los anticuerpos contra DNA de doble hélice (dsDNA) son específicos de LES con sensibilidad del 60%, el aumento de dsDNA sirve como marcador para presagiar exacerbación de la enfermedad principalmente en nefritis lúpica o vasculitis. Los

anticuerpos contra Sm son específicos de lupus y ayudan al diagnóstico pero no se correlacionan con la actividad de la enfermedad.¹

Los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) no son específicos de LES, pero su presencia constituye uno de los criterios utilizados para su clasificación e identifica a los pacientes con mayor riesgo de padecer obstrucción venosa, arterial, abortos o trombocitopenia, estas pruebas son los anticuerpos anticardiolipinas y el anticoagulante lúpico. En algunos protocolos de manejo también se recomienda la medición de los anticuerpos contra la glucoproteína 1B2, cofactor proteico sérico, que es el destinatario de la mayor parte de los anticuerpos contra la cardiolipina y algunos anticoagulantes del lupus. La concentración alta de anticuerpos anticardiolipina (ACL) indica un gran riesgo de padecer episodios clínicos de trombosis.

El hallazgo de anticuerpos anti-Ro indica un mayor riesgo de padecer lupus neonatal, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso subagudo. La mujeres en edad reproductiva con LES deben realizarse medición de aPL y anti-Ro.^{1,8}

Para vigilar la evolución de la enfermedad y la probabilidad de daño orgánico durante las exacerbaciones del LES, se recomienda realizar los siguientes exámenes: hemograma para valorar la hemoglobina y el conteo de plaquetas, general de orina para investigar la presencia de proteinuria o hematuria, concentración sérica de creatinina o albúmina, concentración de anticuerpos anti DNA de doble cadena y la medición de C3. En vista del alto número de pacientes con aterosclerosis se recomienda realizar un perfil lipídico.^{1,8}

Efecto del LES sobre el embarazo:

La fertilidad en los pacientes con LES no está disminuida, pero las pérdidas fetales son mayores (aproximadamente del 30%), se recomienda que toda mujer con LES que desee embarazarse que por lo menos debe estar controlada por 6 meses, estar sin tratamiento inmunosupresor y/o compromiso de órganos vitales como ser el riñón o corazón.⁶

El LES se relaciona con mayor riesgo de aborto, muerte fetal, preeclampsia, parto pretermino y RCIU. Estos riesgos se atribuyen a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, nefritis lúpica, hipertensión y enfermedad activa al momento de la concepción. El lupus renal no controlado se relaciona con riesgo elevado de pérdida fetal, pre-

eclampsia y RCIU principalmente si antes del embarazo presenta hipertensión y proteinuria, por lo cual algunos estudios no recomiendan el embarazo en la paciente con daño renal. Se ha demostrado que la presencia LES activo sin presencia de fiebre materna, anemia severa, uremia hipertensión o preeclampsia no compromete al feto.⁹

Efecto del embarazo sobre el LES:

El embarazo puede exacerbar el LES en un 30 % de los casos. Uno de los problemas al valorar las exacerbaciones ha sido que la definición de exacerbación varía de un estudio a otro, a las características inherentes a cada paciente, la intensidad del LES y los criterios utilizados para considerarlo activo, por lo anterior no se desaconseja el embarazo a las pacientes con lupus, al menos que exista una lesión orgánica importante que expondría a la madre a un riesgo elevado.^{9,10}

NEFRITIS LUPICA:

La nefritis lúpica es la manifestación más grave del Lupus, puesto que esta y las infecciones constituyen las principales causas de mortalidad durante los primeros 10 años de evolución y durante la gestación, por lo cual toda paciente que desee embarazarse o este en control prenatal es imperante realizar examen general de orina y pruebas de función renal.^{1,11}

El compromiso renal es el principal determinante del pronóstico del LES, por lo cual se requiere una evaluación y seguimiento muy cuidadoso de la nefritis lúpica. El riesgo de exacerbación de la nefritis lúpica puede ser de un 40%. Las pacientes con nefritis lúpica tienen un riesgo del 7.1% de presentar deterioro renal irreversible y en un 57.2% no se produce ningún daño.^{6,11}

No se desaconseja el embarazo en las pacientes con nefritis lúpica, si tienen creatinina menor o igual a 1.5 mg/ ml, proteinuria menor de 3 gramos en orina de 24 horas, tensión arterial dentro de rangos normales y depuración de creatinina mayor o igual al 50 %. La aparición de hipertensión, proteinuria o insuficiencia renal puede anunciar el apareamiento de nefritis lúpica activa o preeclampsia, por lo anterior se sugiere la medición de C3 C4 para diferenciar estas dos entidades.^{11,12}

LUPUS NEONATAL:

Se caracteriza por anormalidades hematológicas, dermatológicas y cardíacas debido al paso de autoanticuerpos

maternos a través de la placenta; esto se presenta en el 1 % de las pacientes con LES. El 50 % de estos recién nacidos con lupus neonatal tienen manifestaciones hematológicas o dérmicas y el otro 50% manifestaciones cardíacas. Las manifestaciones hematológicas incluyen: trombocitopenia, anemia hemolítica y neutropenia; dentro de los cambios dermatológicos se incluyen: piel escamosa, lesiones discoideas, salpullido y piel atrófica. El manejo que se brinda es de soporte ya que las manifestaciones resuelven espontáneamente dentro de los primeros 6 a 12 meses de vida.^{6,9}

Las manifestaciones cardíacas son más problemáticas y resultan en daño cardíaco permanente. Bloqueo cardíaco congénito (BCC) es el más común, y defectos cardíacos con o sin bloqueo ocurren en el 25 % de los casos. El BCC es identificado prenatalmente por ultrasonido o mediante monitoreo fetal por la presencia de bradicardia estable entre 80 y 90 latidos (inclusive a veces menor) por minuto a las 20 a 22 semanas gestacionales. Dentro de los defectos cardíacos que se pueden encontrar se mencionan: defectos del septum atrial, fibrosis de la válvula tricúspide y fibrosis de la arteria pulmonar.

En asociación con BCC y lupus neonatal esta la presencia de anticuerpos anti Ro (SS A) y en menor proporción anti LA (SS B), pacientes con Ro SSA tiene un riesgo elevado en tres veces de presentar BCC. El pronóstico de los infantes esta relacionado con la presencia y severidad de la lesión cardíaca, pacientes con BCC aislado tienen buen pronóstico, en algunos casos especiales se necesita el uso de marcapaso, en caso de defecto cardíaco el pronóstico depende del tipo de lesión.^{9,10}

Los anticuerpos están correlacionados con la presencia de HLA-DR3 el cual es más frecuente en los pacientes con anti Ro (SSA). Histológicamente, estos anticuerpos median el proceso de inflamación y posteriormente fibrosis del nodo atrioventricular, a la fecha no existe tratamiento prenatal para prevenir el BCC, pero una valoración materna cuidadosa la realización de ecocardiografía fetal y monitoreo fetal permiten un diagnóstico temprano, lo cual permite vigilar estrechamente el desarrollo fetal.¹²⁻¹⁴

MANEJO:

El manejo de la paciente con LES debe ser realizado por un equipo médico conformado por el Reumatólogo, el Especialista en Medicina Materno fetal y el Internista. Hay que

tener en consideración que no todos los medicamentos utilizados actualmente pueden aplicarse a la madre por la posibilidad de daño fetal; a su vez se debe desaconsejar la gestación, mientras la enfermedad este activa, se este tratando a la madre con medicamentos inmunosupresores, exista compromiso grave de órganos como el riñón o corazón.⁶

VALORACION PRECONCEPCIONAL:

Se debe explicar a la paciente las probables complicaciones tanto maternas como fetales que se pueden presentar en el embarazo, y las opciones terapéuticas que podemos brindar, así como la posibilidad que el LES se reactive durante el embarazo y los efectos sobre la salud materna o fetal.

Dentro de los estudios laboratoriales que se deben solicitar inicialmente se enumeran: anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (ACA), creatinina sérica, proteinuria de 24 horas, depuración de creatinina, hemograma, ácido úrico, proteínas totales. Transaminasas hepáticas, C3 C4, anticuerpos anti DNA de doble cadena, anti Sm y Anticuerpos antinucleares (ANA). Es importante que la paciente durante los 6 meses previos a la concepción este controlada para evitar un empeoramiento del lupus o reactivación de la nefritis lúpica.^{1,6}

Valoración durante el embarazo y el parto:

La paciente idealmente debe ser cita cada dos semanas durante los primeros 6 meses de embarazo y luego cada semana, se debe realizar vigilancia clínica y laboratorial para la detección de exacerbaciones lúpicas durante y después del embarazo. Indicadores confiables de actividad lúpica son la medición de anticuerpos anti DNA y disminución del C3 y C4. En nuestro medio por cuestiones de costo los perfiles laboratoriales pueden realizarse cada 10 a 12 semanas si la paciente no muestra alteraciones clínicas. Dentro de los exámenes que deben solicitarse se mencionan: AL, ACA, ANA, anti DNA, C3 C4, anticuerpo anti Sm, Ac Ro SSA, hemograma creatinina sérica, proteinuria de 24 horas, depuración de creatinina.^{1,6}

Para valorar la integridad fetal se recomienda ultrasonido a partir de la semana 18 y luego cada 3-4 semanas para controlar el crecimiento fetal y el índice de liquido amniótico, realización de monitoreo fetal a partir de la semana 28 y luego dos veces por semana hasta la resolución del embarazo. El ultrasonido Doppler para vigilar la onda de flujo de la arteria umbilical se debe realizar a partir de las

16 semanas gestacionales, también se puede realizar medición de la onda de flujo de la arteria cerebral media para valorar el estado fetal a partir de las 18 semanas gestacionales.^{6,11}

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO:

CORTICOESTEROIDES

Tiene un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, se administran vía oral intravenoso o intramuscular según se a la necesidad del tratamiento. Se puede usar en dosis bajas para el tratamiento de las citopenias leves pleuropericarditis y artritis que no responden al tratamiento con AINEs. Los AINEs no se utilizan durante el embarazo ya que según la FDA se consideran en el grupo C.

La administración de esteroides es el principal tratamiento para el LES activo durante el embarazo. La dosis puede ser aumentada si aparecen síntomas de actividad lúpica; en ausencia de actividad de la enfermedad no se recomienda la administración de esteroides durante el embarazo ni en el puerperio. Dentro de los medicamentos utilizados se menciona prednisona en dosis de 15 a 20 mg día que deben ser administrados antes de las 12 AM, en caso de enfermedad severa (anemia hemolítica, trombocitopenia, convulsiones neuropatía leve) se recomienda prednisona 1mg por Kg. día; otros medicamentos utilizados son la prednisolona en dosis iniciales de 5 a 7.5 mg día e hidrocortisona 100mg IV cada 8 o 6 horas Durante el trabajo de parto se debe administrar hidrocortisona 100 mg IV cada 6 horas para evitar la crisis Addisoniana y continuar prednisona de 15 a 20 mg en el puerperio, cuando el tratamiento con esteroides es mayor de 4 semanas estos no deben ser suprimidos en forma repentina para evitar una insuficiencia suprarrenal.

La prednisona y la prednisolona son inactivados por la hidroxilasa placentaria por lo cual no tienen ningún efecto sobre el feto. A su vez se recomienda la ingesta de 600 mg a 1000mg de calcio al día por los efectos adversos del uso de los esteroides.^{9,10}

Azatioprina

Este medicamento tiene un efecto inmunosupresor, inmunomodulador y antiinflamatorio, estas drogas son indicadas aquellos pacientes con serias manifestaciones del LES, como nefritis lúpica, trastornos neurológicos, miositis y

artritis, en quienes el tratamiento con corticoesteroides ha fallado o se necesite la combinación con esteroides para un mejor manejo.

La azatioprina es un análogo de las purinas que es un antimetabolito muy eficaz, se ha utilizado por mas de 20 años en el tratamiento del LES, actualmente existen varios estudios que no demuestran efectos teratogénicos en recién nacidos de madres expuestas a la azatioprina. La dosis recomendada varía de 1 a 2 mg por kg día. Según la FDA la azatioprina esta dentro de la categoría D y no se debe administrar durante la lactancia.¹⁰

Un caso especial es la paciente con LES y Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos secundario (SAFF) en la cual la terapia idónea corresponde a la combinación de aspirina y heparina ya sea de alto peso o bajo peso molecular con la cual se espera culminar un 85% de todos los embarazos. Por los efectos secundarios de la heparina, se recomienda agregar calcio y vitamina D a dicho protocolo de manejo

Terapias experimentales:

En Estados Unidos existen varios citotóxicos selectivos y biológicos nuevos que se encuentran en diversas fases de estudio clínico. Los destinatarios de la mayor parte de las estrategias son los linfocitos T o B, en particular las que realizan activación en lugar de utilizar poblaciones completas de células. Estos comprenden a los anticuerpos LJP 394 (que puede provocar tolerancia en las células B que elaboran anti DNA) contra CD40L y la proteína de fusión entre CTLA4-Ig (interrumpe las segundas señales de T/B), anticuerpo contra el complemento C'5 y anticuerpo contra CD 20 (evacua a algunas células B). En varios estudios se ha utilizado el trasplante de células hematopoyéticas para el tratamiento del LES agresivo y refractario.^{1,15}

La utilización de gammaglobulina endovenosa esta indicada en trombocitopenia, vasculitis cutánea, anemia hemolítica refractaria, neuropatías, encefalitis y para la prevención de las pérdidas fetales recurrentes asociadas ala presencia de anticuerpos antifosfolípidos. La plasmaféresis se utiliza en presencia elevada de niveles de complejos inmunes y autoanticuerpos los cuales no responden al tratamiento con esteroides y citotóxicos, por lo que se agrega al manejo médico.^{1,11,15}

TRATAMIENTO PSICOLOGICO

Las repercusiones físicas del lupus, como las alteraciones en la piel, fatiga, fotosensibilidad, variaciones del peso pueden desencadenar depresión, baja autoestima, disminución de la seguridad en sí mismo, incapacidad para cumplir la jornada laboral, irritabilidad, insomnio hasta ideas suicidas. La mayoría de los clínicos se olvidan de estos sentimientos que muchas veces el paciente no se atreve a expresar y el medico no se recuerda de investigar, por lo que es necesario solicitar ayuda profesional para el paciente para lograr manejar estos síntomas y mejorar la calidad de vida del mismo.

Con el manejo actual se espera una respuesta adecuada al tratamiento en un 80 a 85% de todas las pacientes con LES. La vía de nacimiento es de acuerdo a indicación obstétrica; la paciente que toma esteroides puede amamantar ya que la cantidad de esteroide que es secretada por la leche es mínima. El método de planificación familiar ideal para la paciente con LES son los de barrera.^{9,10}

REFERENCIAS

- 1.- Harrison. Principios de Medicina Interna. 16 a Edición. Mexico: Editorial Mc Graw-Hill Interamericana; 2006.
- 2.- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastian GD, Gil A, Lavilla P. Systemic Lupus Erytematosus: Clinical and Immunologic Patterns of Disease expression in a curt of 1,000 patients. *Medicine* 1993; 113-124.
- 3.- Uramoto KM, Michel CJ, Thumboo J, O'Fallom WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999, 42: 46-50.
- 4.- Davison A, Diamond B: Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 354:340.
- 5.- Swapan KN, Kilpatrick J, Harley J. Genetic of human systemic lupus erythematosus: the emerging picture. *Current Opinion in Inmunology* 2000; 16: 794-800.
- 6.- Gleicher. Tratamiento de las complicaciones Clínicas del embarazo. 3 era Ed. Buenos aires: Editorial médica Panamericana; 2000.
- 7.- Motiva Campillo R. Embarazo y Lupus Eritematoso Sistémico: *Rev. Cubana MED Gen Integr* 2001; 17 (6):580-3.
- 8.- Ruiz IG, Khamashta M, Castellano G, Huges GR. Systemic lupus erythematosus. *Seminar. The Lancet* 2001; 357: 31.
- 9.- Saeta HA , C Nelson- Piercy. Connective tissue and skin disorders in pregnancy. *Current Obstetric and Gynecology* 2001; II: 329-335.
- 10.- Gordon Carolina. Pregnancy and autoimmune diseases. *Best Practice Research Clinical Rheumatology* 2004; 18(3): 359-379.

- 11.- Creasy RK, Resnik R. Maternal-Fetal Medicine Fifth Edition. Philadelphia: Editorial Saunders; 2004.
- 12.- Lakasing L, Williamson. Obstetric Complication due to autoantibodies. Best practice and research Clinical Endocrinology and Metabolism 2005; Vol 19 (1): 149-175.
- 13.- Costedoat N, Amoura Z, Villain E, Cohen L and Piette Ch. Anti SSA/Ro antibodies and the hearth: more than complete congenital hearth block? A review of electrocardiographic and myocardial abnormalities and treatment options. Arthritis Res Ther 2005; 7:69-73.
- 14.- Vesel S, Mazic U, Blejec T and Podnar T. First-degree hearth Block in the fetus of an Anti SSA/Ro- Positive mother. Arthritis & Rheumatism 2004; Vol 50 (7): 2223-2226.
- 15.- Alfaro Rodríguez H, Cejudo Carranza E, Fiorelli Rodríguez S. Complicaciones Médicas del embarazo. Segunda edición. México: editorial McGraw Hill; 2004.