

Gestación en pacientes con lupus eritematoso y síndrome antifosfolípido

CHALMETA VERDEJO C, ROMÁN IVORRA JA, ALEGRE SANCHO JJ, IVORRA CORTÉS J, FERNÁNDEZ-LLANIO N, BELTRÁN CATALÁN E, MUÑOZ GIL S, SENABRE GALLEGO JM, VALLS PASCUAL E

Sección de Reumatología - Hospital Universitario Dr Peset - Valencia

Correspondencia: Dra. C. Chalmeta Verdejo - Sección de Reumatología - Hospital Universitario Dr Peset - Valencia - Avda. Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia

✉ inchave@yahoo.es

RESUMEN

El Lupus eritematoso sistémico (LES) y las alteraciones de la hemostasia de carácter trombofílico como el síndrome antifosfolípido (SAF) primario o secundario, se asocian a un aumento de pérdidas gestacionales, si se compara con mujeres de la misma edad sin patología asociada. En algunas de estas pacientes se producen, incluso, pérdidas fetales recurrentes.

Objetivo. Estudiar el perfil de las pacientes con LES y/o SAF que sufren pérdidas gestacionales así como la influencia del tratamiento asociado de acetilsalicílico (AAS) con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en la evolución de la gestación. **Material y métodos.** Revisión de historias clínicas de 20 pacientes en edad gestacional diagnosticadas de LES y/o SAF, recogiendo para todas ellas datos de edad, tiempo de evolución de la enfermedad, nº de gestaciones (abortos, recién nacidos (RN) a término y pretérmino), patología gestacio-

nal, tratamiento farmacológico durante gestación y nº de gestaciones a término tras inicio de tratamiento con AAS y HBPM.

Resultados. De las 20 mujeres en edad gestacional, 6 pacientes estaban diagnosticadas de LES (1 con LES cutáneo), 7 de SAF primario y 6 pacientes tenían LES+SAF. Contabilizamos un total de 42 gestaciones: 29 RN vivos y 13 abortos. La presencia de anticuerpos antifosfolípido (Acs APL) se detectó en 17 pacientes y 7 tenían, además, presencia de anticoagulante lúpico (AL). Datos clínicos de preeclampsia se objetivaron en 4 pacientes. Todas las pacientes con presencia de Acs APL llevaban tratamiento con AAS previo a la gestación y en 7 pacientes se añadió HBPM al tratamiento con AAS por abortos de repetición, consiguiendo todas ellas RN vivos. **Conclusión:** la frecuencia de pérdidas gestacionales es alta en pacientes con LES y/o SAF. El tratamiento combinado con AAS y HBPM puede mejorar la evolución de estas pacientes.

Palabras clave: Lupus eritematoso, síndrome antifosfolípido, pérdidas gestacionales.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica que se presenta con frecuencia en mujeres, fundamentalmente en edad fértil. Como consecuencia de la aparición de nuevos tratamientos, se ha observado en los últimos años una mejoría en la esperanza y la calidad de vida de estas pacientes, por lo que es lógico que éstas tengan un mayor deseo de ser madres. Sin embargo, la fertilidad en estas pacientes puede verse comprometida, en

la mayoría de los casos de forma transitoria, como consecuencia de las alteraciones de la función ovárica¹ y del ciclo menstrual, asociados con frecuencia a la actividad de la enfermedad^{2,3}, y a la utilización de tratamientos inmunosupresores¹ como la ciclofosfamida⁴ o los corticoides. Este hecho ha sido investigado en varias series, con diferentes conclusiones: mientras para algunos no existen diferencias significativas en el grado de fertilidad entre grupos de pacientes con y sin diagnóstico de LES, en otras series de

pacientes^{3,5}, si se observa una mayor incidencia de pérdidas fetales (21%) y nacimientos pretérmino (12%) en pacientes con LES.

Más frecuente es, sin embargo, el alto riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal, con lo que la posibilidad de conseguir una gestación con éxito a término desciende³, especialmente, en presencia de Acs APL. El pronóstico para la madre y el feto puede verse empobrecido por las siguientes circunstancias:

1. Mayor riesgo de aborto. La inci-

FIGURA 1

PATOLOGÍA DE LAS PACIENTES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

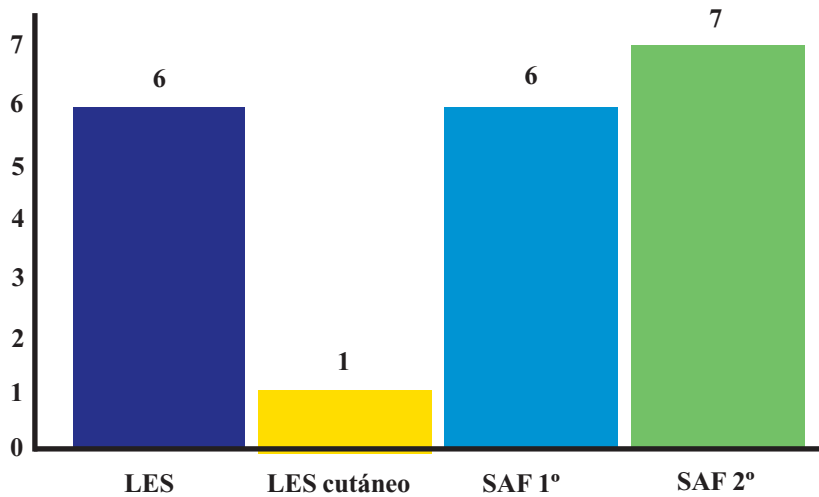
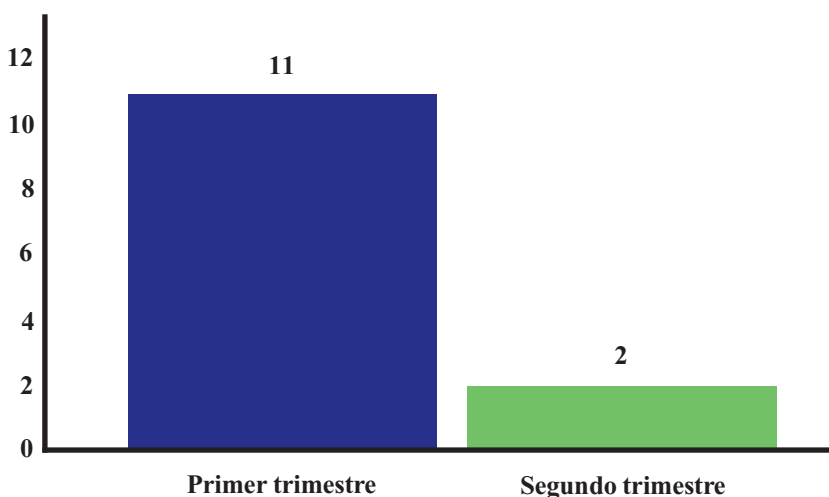


FIGURA 2

NÚMERO DE PACIENTES Y TIEMPO DE GESTACIÓN EN EL MOMENTO DEL ABORTO



dencia de aborto puede ser hasta de un 40%, fundamentalmente en aquellas que presentan Acs APL.

2. Mayor riesgo de muerte fetal tardía y parto prematuro. Debido a la aparición de HTA o agravamiento de la misma, proteinuria y deterioro de la función renal, lo cual indicaría reactivación del LES o una preeclampsia sobreañadida.

3. Lupus eritematoso neonatal. El

paso de Acs anti-Ro y anti-La a través de la placenta puede producir bloqueos en la conducción AV de forma permanente, alteraciones hematológicas o un rash transitorio del recién nacido.

El riesgo de muerte materna⁶ durante la gestación o el parto es 20 veces superior para las pacientes con LES. Es decir, si entre la población normal 14 mujeres de cada 100.000 que dan a luz mueren,

entre las enfermas de LES, la cifra se dispara hasta las 325 muertes por 100.000 embarazos. Otras alteraciones, como hemorragias, infecciones, tromboembolismo o infarto de miocardio, también son más frecuentes en este grupo.

Son predictores de complicaciones materno fetales durante la gestación la actividad de la enfermedad, la neuropatía, los APL, anti-Ro, anti-La, anti-U1RNP, la hipocomplementemia, o los niveles de anti-DNA elevados.

En cuanto a las complicaciones obstétricas³, el 37% de los hijos de madres con LES nace por cesárea -un 15% más que la media-, los partos prematuros son 2.5⁷ veces más frecuentes y la preeclampsia tres veces más que en la población general.

No obstante, aquellas mujeres que hayan estado durante los seis meses anteriores a la concepción en una fase inactiva de la enfermedad tienen un mínimo riesgo de que su enfermedad se reactive durante el embarazo y, por tanto, es menos probable que sufran complicaciones graves.

OBJETIVO

El objetivo principal fue revisar de forma retrospectiva el perfil de las pacientes con LES y/o SAF que sufren pérdidas gestacionales así como la influencia de la administración de acetilsalicílico (AAS) asociado a heparina de bajo peso molecular (HBPM) en la evolución de la gestación.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron las historias clínicas de 20 pacientes con LES y/o SAF que quedaron embarazadas durante el seguimiento en nuestro servicio en los últimos 10 años. De todas ellas recogimos datos de edad, tiempo de evolución de la enfermedad, historia obstétrica incluyendo el nº de gestaciones, abortos, recién nacidos (RN) a término y pretérmino (< 37 semanas), patología gestacional (fundamentalmente preeclampsia) y tratamiento farmacológico durante gestación. En el estudio analítico para marcadores de trombofilia se determinó la presencia de Acs APL y AL.

RESULTADOS

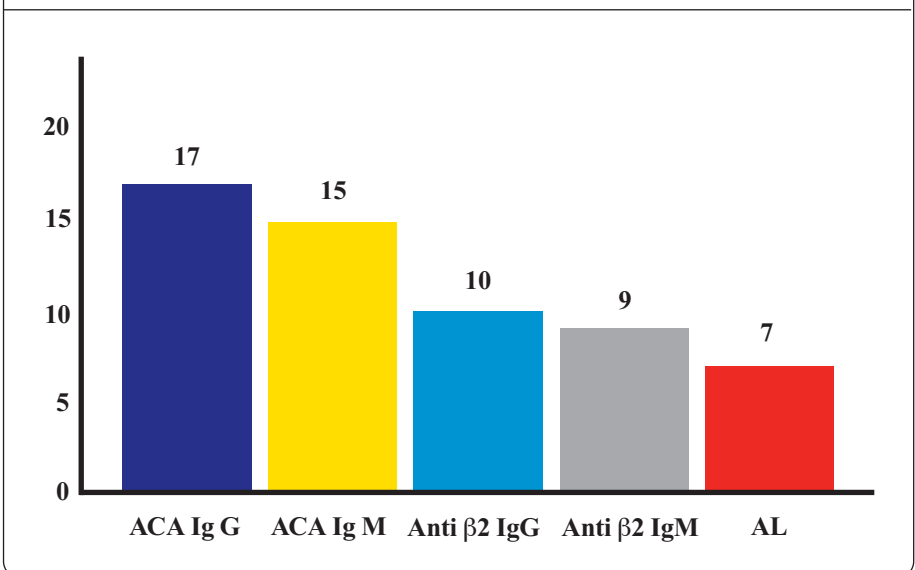
Se incluyeron un total de 20 mujeres en edad gestacional (6 pacientes con LES, 1 con LES cutáneo, 6 LES+SAF y 7 SAF 1°) (Figura 1), documentándose un total de 42 gestaciones: 29 (45.2%) RN vivos, 5 (11.9%) de ellos pretérmino y 13 (31%) abortos de 7 pacientes (3 pacientes tuvieron 1 aborto, 2 pacientes 2 abortos cada una y 2 pacientes 3 abortos cada una). Las pérdidas gestacionales se produjeron en el primer trimestre en 11 (84.61%) pacientes y en 2 (15.38%) pacientes en el segundo trimestre (Figura 2). Todas ellas se encontraban en remisión clínica en los 6 meses anteriores al inicio de la gestación. En el estudio analítico para marcadores de trombofilia (Figura 3) se detectó la presencia de ACA IgG en 17 (85%) pacientes (16 con SAF 1° o 2° y una paciente con LES pero sin clínica de SAF), ACA IgM en 15 (75%) pacientes, 10 (50%) pacientes anti-β2-GP IgG y 9 (45%) pacientes anti-β2-GP IgM en cualquier momento de la evolución de su enfermedad. El anticoagulante lúpico se detectó en 7 (35%) pacientes.

En el análisis del subgrupo de 7 pacientes que habían tenido algún aborto, 5 de ellas tenían SAF 1° y las 2 restantes SAF2° a LES; todas las pacientes tenían ACA IgG positivos (Tabla 1). Únicamente en 4 (9.5%) pacientes se objetivaron datos clínicos de preeclampsia durante gestación (2 SAF primario y 2 LES con SAF secundario). El diagnóstico de preeclampsia fue establecido por la presencia de edemas, hipertensión arterial y proteinuria después de la semana 20 de gestación. En todos casos se trató de una preeclampsia leve y fue necesaria la interrupción del embarazo para su resolución. La evolución fue satisfactoria tanto para la madre como para el recién nacido.

En las pacientes con LES no se detectó actividad de su enfermedad durante la gestación. En todas las pacientes con presencia de Acs APL se había instaurado tratamiento con AAS previo al inicio de la gestación y en 7 de ellas se añadió HBPM al tratamiento con AAS por antecedentes de abortos de repetición,

FIGURA 3

NÚMERO DE PACIENTES Y LOS DIVERSOS MARCADORES DE TROMBOFILIA QUE PRESENTAN



ACA: anticuerpos anticardiolipina. AL: anticoagulante lúpico

TABLA 1

MARCADORES DE TROMBOFILIA EN LAS PACIENTES CON ABORTOS						
Abortos	Nº pacientes	AL	ACA Ig G	ACA Ig M	Anti β2 IgG	Anti β2 IgM
1	2	+	+	+	+	+
	1	-	+	+	+	+
2	1	+	+	+	+	+
	1	-	+	+	-	-
3	1	+	+	+	+	-
	1	+	+	-	+	+

consiguiendo todas ellas recién nacidos vivos.

A modo de resumen, en nuestra serie de pacientes:

1. La frecuencia de abortos (31%) en nuestro grupo de pacientes con LES y/o SAF fue similar a la descrita en la literatura. Las pérdidas gestacionales se produjeron en el fundamentalmente en el primer trimestre (84.6%).

2. Los ACA IgG fueron el marcador de trombofilia más frecuentemente detectado y estuvo presente en todas las pacientes que sufrieron abortos.

3. La preeclampsia fue la patología gestacional más frecuentemente detectada (9.5%); todas las pacientes tenían

ACA positivos; la resolución del cuadro precisó la interrupción prematura del embarazo pero con resultados satisfactorios tanto para la madre como para el feto.

4. El tratamiento asociado de AAS y HBPM mejoró los resultados obstétricos en pacientes con abortos previos, permitiéndoles completar la gestación.

DISCUSIÓN

Como consecuencia de la aparición de nuevos tratamientos, se ha observado en los últimos años una mejoría en la esperanza y la calidad de vida de las pacientes con LES asociado o no a la presencia de ACA, lo que en muchas de ellas hace

que aumente el deseo de ser madres. Aunque no existe un consenso⁸ de cómo manejar las gestaciones en este tipo de pacientes, las principales estrategias para evitar que sufran abortos o pérdidas fetales se basan en "planificar" adecuadamente el embarazo⁹. Las únicas contraindicaciones formales de embarazo deberían ser la actividad de la enfermedad autoinmune o cuando el tratamiento farmacológico para control de la enfermedad sea teratogénico y no se pueda discontinuar o cambiar. Con un correcto asesoramiento preconcepcional^{10,11}, y un adecuado seguimiento durante el embarazo y el puerperio, preferiblemente en equipos multidisciplinares, en los que participen reumatólogos, se puede conseguir de manera exitosa la maternidad en estas pacientes si no existen complicaciones durante la gestación (actividad de la enfermedad, hipertensión o deterioro de la función renal, etc). La vía de parto se determinará según los criterios obstétricos habituales priorizándose la vía vaginal si no existen contraindicaciones. En las pacientes con SAF secundario y sin historia de tromboembolismo se recomienda la administración de 100 mg de AAS al día¹², pero en las que tienen antecedentes de manifestaciones trombóticas o abortos previos se recomienda asociar HBPM subcutánea al AAS. El tratamiento se inicia una vez confirmada la viabilidad del embarazo por ecografía.

Aunque el número de pacientes en nuestra serie no es muy elevado, hay que resaltar los datos positivos como el hecho de que sólo se hayan producido abortos en presencia de ACA, los pocos casos de preeclampsia y la ausencia de

mortalidad; datos éstos similares a los publicados en otras series^{3,13}.

Finalmente, dado el mayor interés por este tipo de patología y con el objetivo de mejorar los resultados y poder ofrecer una mejor asistencia a nuestras pacientes en este aspecto, recientemente nuestro grupo ha puesto en marcha, en colaboración con ginecología, un protocolo de actuación y seguimiento de gestantes con patología reumática.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Shabanova SS, Ananieva LP, Alekberova ZS, Guzov II. Ovarian function and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 May-Jun; 26(3):436-41.
- 2.- Pasoto SG, Viana VS, Mendonca BB, Yoshinari NH, Bonfa E. Anti-corpus luteum antibody: a novel serological marker for ovarian dysfunction in systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol*. 1999 May; 26(5):1087-93.
- 3.- Petri M, Allbritton J. Fetal outcome of lupus pregnancy: a retrospective case-control study of the Hopkins lupus cohort. *J Rheumatol* 1993;20:650-6.
- 4.- Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2004;13(9):673-8. Review.
- 5.- Andrade R, Sanchez ML, Alarcón GS, Fessler BJ, Fernández M, Bertoli AM. LUMINA Study Group. Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus from a multiethnic US cohort: LUMINA (LVI).

Clin Exp Rheumatol. 2008 Mar-Apr; 26(2):268-74.

- 6.- Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Aug;199(2):127.e1-6.
- 7.- Julkunen H, Jouhikainen T, Kaaja R, Leirisalo-Repo M, Stephansson E, Palo-suo T, et al. Fetal outcome in lupus pregnancy: a retrospective case-control study of 242 pregnancies in 112 patients. *Lupus*. 1993 Apr;2(2):125-31.
- 8.- Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 May;33(2):227-35.
- 9.- Huang L, Wechsler B, Vauthier Brouzes D, Seebacher J, Lefèbvre G. Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus. A prospective study on 51 pregnancies. *British Journal of Rheumatology* 1997; 36: 772-777.
- 10.- Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Aug; 20(4):685-94.
- 11.- Mok CC, Wong RW. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J*. 2001 Mar; 77(905):157-65.
- 12.- Khamashta MA. Management of thrombosis and pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1998; 7: S162-S165
- 13.- Cavallasca JA, Laborde HA, Ruda-Vega H, Nasswetter GG. Maternal and fetal outcomes of 72 pregnancies in Argentine patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol*. 2008 Jan;27(1):41-6. Epub 2007 May 22.