Trabajos Originales

MANEJO Y RESULTADO PERINATAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO*

Drs. *Max Araneda A.¹, José A. Poblete L.^{1,2} Jorge A. Carvajal C.^{1,2}*

¹Departamento de Obstetricia y Ginecología. ²Laboratorio de Medicina Materno-Fetal. Pontificia Universidad Católica de Chile

RESUMEN

Se presenta el control prenatal y resultado materno-perinatal de un grupo de pacientes portadoras de Lupus Eritematoso Sistémico que controlaron su embarazo y resolvieron su parto durante el lapso de un año en la maternidad del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Mostramos además una sucinta revisión crítica de la literatura respecto de esta asociación. Evidenciamos que un adecuado diagnóstico prenatal de la enfermedad, junto a un control estricto multidisciplinario de esta patología durante el embarazo, permite reducir los riesgos maternos y perinatales.

PALABRAS CLAVES: *Lupus eritematoso y embarazo*

SUMMARY

We report the maternal and fetal outcome of patients with Systemic Lupus Erythematosus who delivered during a one-year period at the Hospital of the Pontificia Universidad Católica de Chile. We also show a critical of literature regarding this association. We proved that appropriate prenatal diagnosis of the disease, coupled to a strict evaluation and multidisciplinary approach during pregnancy, allows reduction of maternal and perinatal risk of this condition.

KEY WORDS: *Pregnancy, Systemic Lupus Erythematosus, Perinatal outcome*

INTRODUCCION

En las últimas dos décadas, y producto de importantes cambios demográficos, ha incrementado el número de embarazos en mujeres portadoras de enfermedades crónicas. Muchas de estas enfermedades fueron durante largo tiempo consideradas contraindicaciones absolutas al embarazo; incluso hoy en día, el aborto terapéutico es una alternativa considerada para tales casos en países desarrollados. Los resultados maternos y neonatales han mejorado debido a la optimización en los cuidados

médicos de la mujer embarazada y del recién nacido. Sin embargo, persisten problemas como la prematuridad y la restricción de crecimiento fetal (RCF), frecuentemente asociados a patologías médicas del embarazo, que condicionan mortalidad neonatal o estadías prolongadas del recién nacido en unidades de cuidado intensivo. Una de estas enfermedades crónicas es el lupus eritematoso sistémico (LES). Aquí reportamos todos los casos de embarazadas portadoras de LES, que fueron manejadas por nuestra unidad de medicina materno-fetal en lapso de un año; agregamos una sucinta revisión

*Trabajo recibido en junio de 2002 y aceptado para publicación por el Comité Editor en agosto de 2002.

crítica de la literatura existente respecto de esta asociación.

CASOS CLINICOS

Reportamos la evolución del embarazo y el resultado perinatal de 7 pacientes portadoras de LES, los datos se resumen en la Tabla I, y se detallan a continuación.

Caso Nº 1: Paciente de 36 años, con diagnóstico de LES desde hace 12 años, sin actividad lúpica por 8 años, sin tratamiento farmacológico previo al embarazo actual. Tiene como antecedentes 2 embarazos previos resueltos a término mediante operación cesárea. El embarazo actual fue controlado en nuestra unidad desde las 12 semanas de edad gestacional y curso sin complicaciones, no hubo evidencias clínicas ni de laboratorio de actividad lúpica, con ausencia de anticuerpos antifosfolípidos, anti-Ro y anti-La. Tampoco se evidenció alteración en el crecimiento fetal. El parto fue resuelto a las 38 semanas mediante operación cesárea, se obtuvo un recién nacido de 3.440 g que no presentó patología en el período neonatal inmediato.

Caso Nº 2: Primigesta de 35 años de edad, en tratamiento por LES desde hace 5 años con corticoides. Sin antecedentes obstétricos previos, inició su control prenatal en la semana 15 de gestación, recibiendo 10 mg de prednisona al día. Durante la gestación no presentó clínica ni laboratorio compatible con actividad lúpica: el análisis de laboratorio no demostró anticuerpos antifosfolípidos, anti-Ro y anti-La. Se evidenció a las 32 semanas, en control ultrasonográfico de rutina, restricción del crecimiento intrauterino; controlándose semanalmente con perfil biofísico y Doppler de arteria umbilical, la fetometría se efectuó cada dos semanas; a las 36

semanas se detectó un aumento en los índices de resistencia del Doppler de arteria umbilical, motivo por el cual se decidió la interrupción del embarazo. Se efectuó inducción combinada con misoprostol y ocitocina, y debido a la falta de progresión del trabajo de parto se realizó una cesárea, obteniéndose un recién nacido de 2.250 g que no presentó ninguna complicación neonatal.

Caso Nº 3: Paciente de 30 años, con el antecedente de LES diagnosticado hace 3 años, en tratamiento con prednisona 5 mg al día. Sin antecedentes obstétricos de importancia, inicio su embarazo sin evidencias de actividad lúpica, anticuerpos antifosfolípidos, anti-Ro y anti-La. El embarazo cursó sin complicaciones maternas ni fetales, y se resolvió a las 38 + 6 semanas mediante una operación cesárea, dada la presentación podálica del feto, se obtuvo un recién nacido de 3.650 g que no presentó patologías en su período neonatal.

Caso Nº 4: Paciente de 33 años, con LES diagnosticado hace 2 años. Su historia obstétrica consta de un parto de término, dos de pretérmino y un aborto espontáneo, todos controlados en otro centro hospitalario y previos al diagnóstico de LES. En tratamiento con corticoides desde el momento del diagnóstico de la enfermedad. Inició control prenatal en nuestra unidad a las 7 semanas de edad gestacional, recibiendo 5 mg, de prednisona al día, sin evidencias de actividad lúpica, con resultado negativo en la medición de anticuerpos antifosfolípidos, anti-Ro y anti-La. El embarazo cursó sin complicaciones maternas ni fetales, y se resolvió, por parto vaginal espontáneo a las 37 semanas, se obtuvo un recién nacido de 2.850 g, que no presentó patología neonatal.

Caso Nº 5: Paciente de 27 años con antecedentes de LES diagnosticado hace dos años, evolucionando con nefropatía lúpica, hipertensión arterial

Tabla I

CARACTERISTICAS CLINICAS Y RESULTADO PERINATAL DE PACIENTES EMBARAZADAS PORTADORAS DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

	Edad	LES	Patología	Tratamiento	Actividad lúpica	Ac	RCF	EG	Patología neonatal
Caso 1	36	12 a	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	38	(-)
Caso 2	35	5 a	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	36	(-)
Caso 3	30	3 a	(-)	Sí	(-)	(-)	(-)	39	(-)
Caso 4	33	2 a	(-)	Sí	(-)	(-)	(-)	37	(-)
Caso 5	27	2 a	Sí	Sí	(-)	(-)	Sí	36	(-)
Caso 6	42	2 a	Sí	Sí	(-)	Sí	(-)	37	(-)
Caso 7	27	2 a	Sí	Sí	Sí	Sí	(-)	36	(-)

LES: Tiempo en años transcurrido desde el diagnóstico de Lupus eritematoso; Ac: Presencia de anticuerpo anti-Ro o anti-La; RCF: Restricción de crecimiento fetal intrauterino; EG: Edad gestacional al parto.

severa, y mieloencefalitis lúpica; sin signos de vasculitis. Su historia obstétrica es de un parto de término hace 4 años, previo al diagnóstico de LES. El estudio de función renal previo al embarazo actual comprobó el compromiso renal en rango de síndrome nefrótico, con albuminemia de 1,7 g/dl, proteinuria (24 horas) de 3 g/l, con cilindruria, hematuria y dismorfia, siendo tratada con metilprednisolona y pulsos de ciclofosfamida. Inició control a las 6 semanas de edad gestacional, suspendiendo los pulsos de ciclofosfamida ante la evidencia de normalización de los niveles de complemento y mejoría de la función renal. Se trató durante el embarazo con prednisona 10 mg/día, azatioprina 150 mg/día, alfa-metil-dopa 250 mg cada 12 horas, doxazosín 4 mg cada 12 horas y fenitoína 100 mg cada 8 horas. Fue controlada clínicamente a intervalos de 2 a 3 semanas, evidenciándose ausencia de actividad lúpica y mejoría de parámetros de laboratorio: proteinuria de 24 horas de 210 mg y *clearance* de creatinina de 90,8 ml/min, complementemia C3 de 126 mg/dl, C4 de 36 mg/dl, hematocrito de 34%, plaquetas normales y VHS de 27 mm a la hora. Evolucionó sin complicaciones maternas, efectuándose el diagnóstico de restricción de crecimiento fetal a las 30 semanas de edad gestacional. Se inició evaluación semanal con perfil biofísico y Doppler de arteria umbilical; y fetometría cada dos semanas para evaluar la curva de crecimiento. Ante la detención del crecimiento fetal en el último control, se decidió la interrupción del embarazo a las 36 semanas iniciándose inducción ocitócica, se obtuvo un recién nacido de 2.520 g mediante parto vaginal, catalogado como pequeño para la edad gestacional, el que no presentó patología en el período neonatal.

Caso Nº 6: Paciente de 42 años, LES diagnosticado dos años atrás, en tratamiento con plaquinol y medrol. Su historia obstétrica es de 4 abortos espontáneos y un parto de término. Ingresa a control prenatal a las 11 semanas, manteniéndose el tratamiento con plaquinol (200 mg/día), y agregándose aspirina (100 mg/día); ante la presencia de cifras tensionales elevadas se le indica alfametildopa. La titulación de anticuerpos antifosfolípidos resultó negativa y se detectó la presencia de anticuerpos anti-La. El LES se mantuvo inactivo, durante el embarazo; con crecimiento fetal adecuado. Dado el antecedente de una microcesárea en uno de sus abortos; se interrumpió el embarazo por vía alta a las 37 semanas, previa comprobación de madurez pulmonar, resultando un RN de 3.120 g, 48 cm, Apgar 9-10 con evolución neonatal normal.

Caso Nº 7: Paciente de 27 años; dos años atrás debido a un episodio de trombosis venosa profunda

infrapoplíteica y pericarditis se realiza diagnóstico de LES, requiriendo tratamiento con plaquinol y prednisona; en dicha ocasión se detectó la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y anticardiolipinas). Inicia su control prenatal en nuestro centro a las 8 semanas, evidenciándose un LES activo, con criterios de nefropatía lúpica: anti-Ro (+); anti-La (+); *clearance* de creatinina 87 ml/min, proteinuria de 460 mg/24 horas y microhematuria. Se decidió tratamiento con prednisona (10 mg/día), Imurán (150 mg/día), heparina de bajo peso molecular (enoxaparina 20 mg/día), plaquinol (200 mg/día) y aspirina (100 mg/día). Durante el embarazo la función renal permaneció estable, con disminución de la actividad lúpica; el embarazo cursó normal, con adecuado crecimiento fetal. A las 36 semanas rompe membranas espontáneamente; se indujo el parto y se resolvió por vía vaginal; RN de 2.950 g, 49 cm, Apgar 8-9, con evolución neonatal sin inconvenientes.

DISCUSION

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune multisistémica; se caracteriza por la generación de autoanticuerpos y de vasculitis en los pequeños vasos. Los criterios diagnósticos utilizados en la actualidad fueron revisados por la Asociación Americana de Reumatología (American Rheumatism Association: ARA) en 1982 (1). La enfermedad afecta principalmente a mujeres (11:1), y su incidencia se ha definido en alrededor de un 3% de la población en edad reproductiva, de allí que no sea rara su asociación con el embarazo (2).

La información es contradictoria respecto del efecto del embarazo sobre el lupus; no se ha demostrado una mayor frecuencia de reactivación de la enfermedad durante la gestación si se compara con el curso del LES en mujeres sin embarazo (3). Se estima que entre un 10 a 30% de las pacientes evidenciarán reactivación de la enfermedad durante la gestación (4). Ya sea que suceda de modo espontáneo, o bien inducido por el embarazo, se considera fundamental el diagnóstico precoz de la aparición de signos clínicos o de laboratorio de reactivación del lupus, por lo que se recomienda evaluación seriada trimestral de marcadores de actividad tanto en orina (sedimento de orina) como en sangre (niveles de completar C₃ y C₄).

El pronóstico materno es adverso, las pacientes portadoras de esta enfermedad presentan una mayor frecuencia de complicaciones perinatales como: síndrome hipertensivo del embarazo, daño renal y proteinuria, hemorragia postparto, y trombo-

sis venosa profunda, al compararlas con la población obstétrica sana (2, 5). El pronóstico materno, puede ser modificado por el adecuado control de la enfermedad durante el embarazo, teniendo como objetivo primario el evitar o detectar precozmente la activación lúpica. Existe evidencia de una menor frecuencia de morbilidad materna en el grupo de mejor control y adherencia al tratamiento (6). La droga de elección para el tratamiento del LES durante el embarazo es la prednisona, ya que este esteroide es metabolizado por la placenta sin paso significativo al compartimiento fetal. No se han demostrado, en las dosis habituales, efectos teratogénicos por lo que puede ser usada durante todo el embarazo, incluyendo el período embrionario de ser necesario (7).

El pronóstico fetal es francamente adverso; se ha reportado que las pacientes con LES logran sólo un 46% de hijos vivos, con 36% de abortos espontáneos y 3,3% de muertes neonatales, del total de los embarazos logrados (8). Se ha demostrado un mejor pronóstico en aquellas pacientes en que se realizó el diagnóstico de LES antes del embarazo, y en las cuales se logró la estabilización de la enfermedad, con reportes que alcanzan un 85% de hijos vivos y 10% de abortos espontáneos, aunque sin modificación en la frecuencia de óbitos y mortineonatos para este grupo de pacientes (9).

También existe un empeoramiento en el resultado perinatal entre aquellas pacientes portadoras de LES que han desarrollado complicaciones derivadas de la enfermedad principalmente hipertensión arterial y nefritis lúpica (10). Por otra parte, se ha reportado que la asociación con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos aumenta cuatro veces la morbilidad materna y neonatal (11).

Desde el punto de vista fetal se ha reportado asociación con restricción del crecimiento fetal, muerte neonatal y aumento de la estadía hospitalaria (2, 12); además se ha descrito un aumento de la incidencia de parto prematuro, que podría alcanzar hasta un 46% de los casos (13). Se ha observado la influencia de anticuerpos generados en el proceso patológico; así por ejemplo, existe suficiente evidencia para sostener que los anticuerpos anti-Ro y anti-La, detectados en la madre son los responsables de la producción del bloqueo aurículo-ventricular cardíaco congénito (14) y que su incidencia no se modifica con la terapia esteroideal durante el embarazo (15). En el período neonatal, se presentan alteraciones hematológicas, respiratorias, metabólicas, cardíacas, aunque de rara ocurrencia, con una sobrevida del 94,4%. La alteración más frecuente es el lupus neonatal, caracterizado por un *rash* cutáneo, el cual

se ha descrito en un 8,3% de los casos, con una sobrevida a las otras complicaciones neonatales del Lupus (16).

Gran parte de la evidencia expuesta, está dedicada a enfatizar la importancia del control de la actividad de la enfermedad antes y durante el transcurso del embarazo, monitorizando a la madre con la medición de los niveles de complemento, hemograma y análisis de orina, en forma seriada. Así también, adquiere importancia la evaluación del crecimiento fetal y la función placentaria mediante la velocimetría doppler cuando se sospeche insuficiencia placentaria.

El manejo acucioso y multidisciplinario de nuestras pacientes nos permitió obtener un excelente resultado materno y perinatal, con todos los recién nacidos iguales o mayores a 36 semanas de edad gestacional, y sin patología neonatal. El buen resultado se debió probablemente al manejo agresivo de la patología de base que permitió mantener inactiva la enfermedad en todas, excepto una, paciente.

Gracias a los avances de la medicina, es hoy evidente que el lupus eritematoso sistémico no es una contraindicación al embarazo. Si bien existen complicaciones asociadas, ellas pueden ser reconocidas precozmente con un adecuado control y manejo perinatal. Es importante, el diagnóstico del LES previo al embarazo ya que ello mejora significativamente el pronóstico, principalmente si se logra mantener inactiva la enfermedad. Un control prenatal orientado a la detección de las complicaciones propias de la enfermedad, y al descubrimiento precoz de los signos que indiquen actividad lúpica permitirán mejorar significativamente el resultado materno y perinatal.

BIBLIOGRAFIA

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF y cols: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 1982; 25: 127.
2. Meier DB, Parker AL: Subclinical autoimmunity in recurrent abortions. *Fertil Steril* 1989; 51: 280.
3. Carvallo A, Moreno E: Lupus eritematoso sistémico y embarazo, experiencia clínica 57 paciente. *Rev Méd Chile* 1989; 117: 1243-50.
4. Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT: Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med* 2001; 10(2): 91-6.
5. Ríos L, Sáez R: Embarazo. ¿Nuevo factor de riesgo? *Rev Méd Chile* 2000; 128: 59.
6. Kleinman D, Katz VL, Kuller JA: Perinatal outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Perinatol* 1998; 18(3): 178-82.
7. Rhaman P, Gladman DD, Urowitz MB: Clinical predic-

- tors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25(8): 1526-30.
8. Ramsey-Goldman R, Kutzer JE, Kuller LH: Pregnancy outcome and anti-cardiolipin antibody in women with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 1993; 138(12): 1057-69.
 9. Mintz G, Niz J, Gutiérrez G, García-Alonso A: Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 1986; 13(4): 732-9.
 10. Bobrie G, Liote F, Houllier P: Pregnancy in lupus Nephritis and related disorders. *Am J Kidney Dis* 1987; 9(4): 339-43.
 11. Ramsey-Goldman R: Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14: 16.
 12. Gimovsky ML, Montoro M, Paul RH: Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 686.
 13. Petri M, Allbritton J: Fetal outcome of lupus pregnancy: A retrospective case-control study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol* 1993; 20: 650.
 14. Petri M, Howard D, Repke J *et al*: The Hopkins Lupus Pregnancy Center 1987-1991 Update. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 188.
 15. Arroyo LM, Guzmán J, Romero S: Perinatal morbidity and mortality secondary to systemic lupus erythematosus in a tertiary care institution. *Ginecol Obstet Mex* 2000; 68: 55-9.
 16. Waltuck J, Buyon P: Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med* 1994; 120: 544.
-