



Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Influencia mutua entre lupus eritematoso sistémico y embarazo

Egilea /Autor:
Soledad Larburu Zavala
Zuzendaria / Director/a:
Joaquín Belzunegui Otano

© 2017, Soledad Larburu Zavala

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	2
3. MATERIAL Y MÉTODOS	2
4. RESULTADOS	4
4.1. INFLUENCIA DE LA GESTACIÓN SOBRE EL LES	6
4.2. INFLUENCIA DEL LES SOBRE EL EMBARAZO	8
4.2.1. Complicaciones fetales	8
4.2.2. Complicaciones maternas	10
5. DISCUSIÓN	10
5.1. REPERCUSIÓN DEL EMBARAZO SOBRE LA ENFERMEDAD	10
5.2. REPERCUSIÓN DE LA ENFERMEDAD SOBRE EL EMBARAZO (SOBRE EL FETO Y SOBRE LA MADRE)	14
5.2.1. Sobre el feto	14
5.2.2. Sobre la madre	16
6. CONCLUSIONES	17
7. BIBLIOGRAFÍA	17
8. ANEXO	21

1. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica y multisistémica que se caracteriza por cursar en forma de brotes. La enfermedad puede manifestarse de diversas formas y el grado de afectación puede variar, lo que en ocasiones dificulta el diagnóstico¹. Las manifestaciones clínicas principales se resumen en la **Tabla 1**. En España se estima que afecta a 9 de cada 10.000 habitantes y principalmente a mujeres, frecuentemente en edad reproductiva².

Tabla 1. Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico

Síntomas constitucionales	Fatiga, fiebre, mialgia, pérdida o ganancia de peso
Manifestaciones mucocutáneas	Eritema malar, fotosensibilidad, úlceras orales y/o nasales, alopecia, púrpura, urticaria
Manifestaciones articulares	Artritis y artralgias
Trastornos renales	Proteinuria, hematuria, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, hipertensión
Trastornos hematológicos	Anemia crónica, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
Trastornos pulmonares	Pleuritis, neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar, hemorragia alveolar difusa
Trastornos cardiovasculares	Pericarditis, miocarditis, endocarditis, enfermedad coronaria, fenómeno de Raynaud, vasculitis, fenómenos tromboembólicos (síndrome antifosfolípido)
Trastornos gastrointestinales	Esofagitis, pseudo-obstrucción intestinal, enteropatía pierde-proteínas, hepatitis lúpica, pancreatitis aguda, vasculitis o isquemia mesentérica, peritonitis
Trastornos neuropsiquiátricos	Disfunciones cognitivas, delirio, psicosis, depresión, ansiedad, manía, convulsiones, cefaleas, neuropatías periféricas, trastornos motores, neuropatías craneales, mielitis, meningitis
Otros	Trastornos oftalmológicos, linfadenopatías, esplenomegalia

Tabla que resume las principales manifestaciones clínicas del LES.

Durante el embarazo se produce la interacción entre mecanismos endocrinológicos e inmunológicos que participan en la regulación de la tolerancia inmunitaria del feto. Estos cambios pueden afectar el curso de enfermedades autoinmunitarias como el LES^{3,4}. Diversos estudios han señalado que el embarazo de estas mujeres es de alto

riesgo debido a las posibles complicaciones, tanto maternas como fetales, sobre todo si la enfermedad está activa^{3,5}.

Aunque existe discordancia sobre el efecto del embarazo en la enfermedad, la mayoría de estudios sugieren un aumento de la actividad y de la incidencia de brotes durante la gestación^{6,7}. Por otro lado, diversos trabajos han encontrado correlación significativa entre la actividad del LES y eventos adversos durante el embarazo⁷⁻¹⁰. Entre las más frecuentes se encuentran la hipertensión gestacional, la preeclampsia, el parto pretérmino y la pérdida fetal.

Una mejor comprensión de la enfermedad junto con el manejo multidisciplinar han mejorado las expectativas de las mujeres con LES y el criterio actual es que con una adecuada planificación y un seguimiento estricto para la detección precoz de posibles complicaciones, la mayoría pueden llevar a término un embarazo sin problemas⁵.

2. OBJETIVOS

Debido al riesgo atribuido al embarazo en las mujeres con LES, el propósito de este estudio es describir la aparición de problemas fetales y maternos así como la presencia de un aumento de la actividad de la enfermedad durante el mismo en un grupo de pacientes controladas en el Hospital Universitario Donostia (HUD). Por otro lado, determinar si existe relación entre la incidencia de brotes y complicaciones y los factores de riesgo más frecuentemente descritos en la literatura.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión de la bibliografía referente al lupus eritematoso sistémico durante el embarazo. Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas y artículos originales en la base de datos Pubmed mediante las ecuaciones de búsqueda “lupus [MeSH] AND pregnancy [MeSH]”, “lupus [MeSH] AND foetal [MeSH] AND outcome [MeSH]” y “lupus [MeSH] AND maternal [MeSH] AND outcome [MeSH]” y se limitó la búsqueda a las publicaciones de los últimos 10 años y al término más cercano (“best match”). Además se localizaron a través de Pubmed las referencias bibliográficas de los artículos escogidos que se consideraron de interés para el trabajo actual. También se realizó una búsqueda en UpToDate, con los

descriptores lupus y pregnancy, donde se localizaron dos guías sobre el lupus durante el embarazo así como una guía general sobre el lupus.

Los datos fueron recogidos mediante un estudio retrospectivo en el que se incluyeron los embarazos ocurridos en las pacientes diagnosticadas de lupus eritematoso sistémico que fueron seguidas y dieron a luz en el HUD entre los años 1997 y 2016. Se analizaron aquellas gestaciones en las que el diagnóstico del LES fue anterior a la concepción, y se excluyeron los embarazos en los que el LES debutó durante el mismo, los gemelares (por tener mayor riesgo por sí mismos), las interrupciones voluntarias y las complicaciones secundarias al uso de fármacos teratógenos. La información se obtuvo del historial clínico de las pacientes con el consentimiento del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) (**Anexo 1**).

Se recogieron datos sobre:

- La edad de las pacientes en el momento de la concepción.
- El tiempo de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico hasta el momento del embarazo.
- La presencia o no de actividad del LES en los 6 meses previos a la concepción. Se consideró enfermedad activa la descrita como tal en las historias clínicas.
- Las características de brotes anteriores: manifestaciones mucocutáneas, manifestaciones musculoesqueléticas, trastornos renales, hematológicos, pulmonares, cardiovasculares, gastrointestinales, neuropsiquiátricos y síndrome antifosfolipídico. En caso de trastorno renal se buscó si existía diagnóstico de nefritis lúpica y si así era, su clasificación histológica según la OMS.
- Las características de los brotes durante el embarazo y el periodo postparto. El primer trimestre se definió desde el momento de la concepción hasta la semana 13 de gestación, el segundo de la semana 14 hasta la 27, el tercero de la semana 28 al momento del parto y el periodo postparto los 6 meses siguientes al parto o a la pérdida fetal. Se consideraron brotes los registrados como tales en las historias clínicas.
- Complicaciones fetales: prematuridad, definida como nacimiento antes de la semana 37 de gestación (entre 32 y 37 semanas prematuro moderado-tardío; <32 semanas muy prematuro); la muerte fetal; recién nacido pequeño para su edad

gestacional (o PEG, que se define como un peso al nacimiento menor al percentil 10 correspondiente a su edad gestacional), crecimiento intrauterino restringido (o CIR, peso al nacimiento menor al percentil 5 correspondiente a su edad gestacional), la inducción del parto (tanto vaginal como por cesárea) y la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA, transferidos de la madre, en el recién nacido.

- Complicaciones maternas: muerte, la presencia de hipertensión arterial (HTA; presión arterial $\geq 140/90$ mmHg tomada en dos ocasiones separadas), preeclampsia/ eclampsia (HTA junto a proteinuria [> 300 mg/ orina 24h] a partir de la semana 20 de gestación), brote de LES y diagnóstico de síndrome antifosfolipídico durante el embarazo (según criterios clínicos y analíticos).
- Tratamiento farmacológico recibido antes del estado de gravidez y durante el mismo.
- Parámetros analíticos durante el embarazo: la presencia de anticuerpos anti-dsDNA, anti-Ro/SSA y anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína-1), característicos del LES, junto con la existencia hipocomplementemia (C3 < 91 mg/dl y/o C4 < 18 mg/dl) y trombocitopenia ($< 100.000 \times 10^9$ plaquetas/l.), considerados marcadores de actividad de la enfermedad.

Para el análisis estadístico se utilizó el test de ji-cuadrado (χ^2). La significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

Se recogieron datos de 39 embarazos en 28 mujeres. En el momento de la concepción la edad media fue de 32,74 años (rango entre 25 y 41 años). El tiempo medio de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico fue de 8,0 años (rango entre 1 y 20 años). En la **Tabla 2** se recogen los parámetros analíticos de interés recogidos. Los anticuerpos anti-dsDNA fueron positivos en el 43,6% de las mujeres y los anticuerpos anti-Ro/SSA en el 51,3%. En ocho casos (20,5%) los anticuerpos aFLs fueron positivos. En cuatro existía un diagnóstico previo de síndrome antifosfolipídico y en uno se diagnosticó durante la gestación. Se detectaron hipocomplementemia y trombocitopenia en el 38,5% y 7,7% respectivamente.

Tabla 2. Parámetros analíticos durante gestación.

	Número (%) (n=39)
Anticuerpos aFLs + ^a	8 (20,5)
Anticuerpos anti dsDNA +	17 (43,6)
Anticuerpos anti-Ro/SSA+	20 (51,3)
Hipocomplementemia ^b	15 (38,5)
Trombocitopenia ^c	3 (7,7)

Los valores corresponden al número (%) de gestaciones. Anticuerpos ^aaFLs: anticuerpos antifosfolípidicos.

^bHipocomplementemia: C3 <91mg/dl y/o C4 <18mg/dl. ^cTrombocitopenia: <100.000x10⁹ plaquetas/l.

En el 94,9% de los casos la enfermedad estuvo inactiva durante más de 6 meses previos al embarazo. En dos ocasiones se constató actividad en los 6 meses anteriores a la concepción; en uno de los casos se registró una proteinuria en rango nefrótico y otro fue clasificado de lupus analíticamente activo. En la **Tabla 3** se recogen las características de la enfermedad antes de la concepción. Las más frecuentes fueron las manifestaciones articulares, seguidas de las cutáneas. Cinco pacientes fueron diagnosticadas de nefritis lúpica (NL), que sumaban un total de siete gestaciones. Una presentaba una NL clase II, dos NL clase III y una NL clase IV (clasificación histológica de la OMS de las NL). En una no se encontró información sobre la clase histológica.

En la **Tabla 4** se resume el tratamiento recibido antes y durante la gravidez. La mayoría de las mujeres fueron tratadas con antimaláricos en combinación con corticoides. En el periodo previo a la concepción el 79,5% fueron tratadas con hidroxicloroquina o cloroquina en porcentajes similares; en las ocasiones en las que se mantuvo el tratamiento con antimaláricos (43,6% de las pacientes), el fármaco de elección fue la hidroxicloroquina. En todos los casos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los fármacos teratógenos (rituximab, micofenolato, ciclofosfamida y metotrexato) fueron suspendidos. Los teratógenos al menos tres meses antes de la concepción. En uno de los casos se mantuvo el tratamiento con azatioprina. En el 48,7% de los embarazos las pacientes no recibieron ningún tratamiento, de ellas un 28,2% recibían alguno que fue suspendido antes o inmediatamente tras la concepción y un 20,5% no recibían ningún tipo de terapia

previa. En caso de brote se utilizaron corticoides y en cinco ocasiones el parto fue inducido.

Tabla 3. Características clínicas del LES previas a la gestación.

	Número (%) (n=28)
Manifestaciones mucocutáneas	18 (64,3)
Manifestaciones musculoesqueléticas	25 (89,3)
Trastornos renales	7 (25,0)
Glomerulonefritis lúpica^a	5 (17,9)
Clase II	1 (3,6)
Clase III	2 (7,1)
Clase IV	1 (3,6)
Clase desconocida	1 (3,6)
Trastornos hematológicos	11 (39,3)
Trastornos pulmonares	3 (10,7)
Trastornos cardiovasculares	7 (25,0)
Trastornos gastrointestinales	1 (3,6)
Trastornos neuropsiquiátricos	1 (3,6)
Síndrome antifosfolipídico	2 (7,1)

Los valores corresponden al número (%) de pacientes. En algunos casos la misma paciente presentó más de una manifestación a lo largo de la evolución. ^aClasificación histológica de la OMS de las NL

4.1.INFLUENCIA DE LA GESTACIÓN SOBRE EL LES

Se observaron 6 brotes durante el embarazo (15,4%), uno durante el primer trimestre, tres durante el segundo trimestre y dos durante el tercer trimestre. Además se observaron cuatro recaídas en el periodo de 6 meses postparto (10,1%). Las características clínicas de estos brotes se recogen en la **Tabla 5**. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las musculoesqueléticas y las renales (40% ambas). En una de las pacientes se diagnosticó un síndrome antifosfolipídico tras un episodio trombótico, en presencia de anticuerpos aFLs. Por otro lado, hasta un 15,6% de las mujeres refirieron clínica mucocutánea y un 18,7% molestias articulares. Del mismo modo, un 7,9% manifestaron clínica mucocutánea y un 10,5% articular en el periodo postparto.

Tabla 4. Tratamiento recibido antes de la gestación y durante la misma.

	Antes de la gestación Número (%) (n=39)	Durante la gestación Número (%) (n=39)
AINEs^a	5 (12,8)	0 (0)
Corticoides	16 (41,0)	9 (23,1)
Hidroxicloroquina	16 (41,0)	14 (35,9)
Cloroquina	15 (38,5)	3 (7,7)
Rituximab	4 (10,3)	0 (0)
Micofenolato	3 (7,7)	0 (0)
Ciclofosfamida	3 (7,7)	0 (0)
Metotrexato	6 (15,4)	0 (0)
Inmunoglobulinas	1 (2,6)	0 (0)
Azatioprina	4 (10,3)	1 (2,6)
No tratamiento	8 (20,5)	19 (48,7)

Los valores corresponden al número (%) de gestaciones. ^aAINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

Tabla 5. Características clínicas del brote de LES durante gestación y el periodo postparto.

	Durante gestación (n=6)	Durante periodo postparto (n=4)	Total (%) (n=10)
Manifestaciones mucocutáneas	1	1	2 (20)
Manifestaciones articulares	2	2	4 (40)
Manifestaciones renales	3	1	4 (40)
Trastornos hematológicos	1	0	1 (10)
Síndrome antifosfolípido	1	0	1 (10)

Los valores corresponden al número (%) de brotes. En el mismo brote algunas pacientes presentaron más de una manifestación.

La presencia de brotes de lupus durante el embarazo se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de anticuerpos aFLs ($p=0,011$) e hipocomplementemia ($p=0,031$); por otro lado, la presencia de brotes en los 6 meses siguientes al parto se relacionó de forma significativa con la presencia de anticuerpos anti-dsDNA ($p=0,039$) (**Tabla 6**).

Tabla 6. Asociación de la incidencia de brotes durante la gestación y 6 meses tras el parto con los factores de riesgo descritos

	% brotes durante gestación	<i>P</i>	% brotes <6 meses tras parto	<i>P</i>
Inactividad de la enfermedad > 6 meses				
No	50,0	0,287	0,0	1,000
Sí	13,5		12,5	
Afectación renal antes del embarazo				
No	10,3	0,163	11,5	1,000
Sí	30,0		12,5	
Presencia de anticuerpos aFLs^a				
No	6,5	0,011	13,8	1,000
Sí	50,0		0,0	
Presencia de anticuerpos anti-dsDNA				
No	13,6	1,000	0,0	0,039
Sí	17,6		25,0	
Presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA				
No	14,3	1,000	15,4	0,573
Sí	20,0		6,3	
Hipocomplementemia^b				
No	4,5	0,031	4,8	0,106
Sí	33,3		27,3	
Trombocitopenia^c				
No	13,9	0,403	9,7	0,322
Sí	33,3		33,3	
Interrupción del tratamiento antes o durante la gestación				
No	17,9	0,655	8,0	0,281
Sí	9,1		22,2	

^aAnticuerpos aFLs: anticuerpos antifosfolípidicos. ^bTrombocitopenia: <100.000x10⁹ plaquetas/l.

^cHipocomplementemia: C3 <91mg/dl y/o C4 <18mg/dl.

4.2. INFLUENCIA DEL LES SOBRE EL EMBARAZO

4.2.1. Complicaciones fetales

Se produjeron complicaciones fetales en el 51.3% de los casos (**Tabla 7**). Nueve (23,1%) fueron recién nacidos prematuros, ocho prematuros moderados o tardíos y

uno muy prematuro. Se registraron cuatro pérdidas fetales espontáneas, todas ocurridas durante el primer trimestre. Se observaron dos casos de recién nacidos pequeños para su edad gestacional, uno de ellos debido a un CIR. En un recién nacido se determinó la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA. Se indujeron diez partos (cinco por brote de la enfermedad, dos por síndrome antifosfolipídico, dos por preeclampsia materna y uno por riesgo de pérdida de bienestar fetal). Cinco de los recién nacidos prematuros correspondieron a partos inducidos.

Tabla 7. Complicaciones fetales ocurridas en las pacientes con LES.

	Número	% total complicaciones (n=20)	% de gestaciones (n=39)
Prematuro	9	45	23
Prematuro moderado-tardío^a	8	40	20
Muy prematuro^b	1	5	2,6
Pérdida fetal	4	20	10,2
Parto inducido	10	50	25,6
PEG^c	2	10	5,1
CIR^d	1	5	2,6
Recién nacido anti-Ro/SSA +	1	5	2,6

Los valores corresponden al número de complicaciones fetales y su % respecto al total de complicaciones y respecto al total de gestaciones. En ocasiones el mismo recién nacido presentó más de una complicación.

^aPrematuro moderado-tardío: 32-37 semanas de gestación. ^bMuy prematuro: <32 semanas de gestación. ^cPEG: pequeño para edad gestacional (peso al nacimiento menor al percentil 10 correspondiente a su edad gestacional). ^dCIR: crecimiento intrauterino restringido (peso al nacimiento menor al percentil 5).

La presencia de complicaciones fetales se asoció de modo estadísticamente significativo con la existencia de un brote de LES durante el embarazo ($p=0,020$), presencia de aFLs ($p=0,003$) e hipocomplementemia ($p=0,020$). No se advirtió relación con la afectación renal previa a la gestación pero sí con la afectación renal durante la misma ($p=0,047$) (**Tabla 9**).

4.2.2. Complicaciones maternas

Se produjeron en el 23,1% de las mujeres (**Tabla 8**). La más frecuente fue el brote de LES, que se observó en seis ocasiones. Se documentó una HTA gestacional en seis ocasiones, en dos de ellas de nueva instauración. Por otro lado, dos de las pacientes presentaron una preeclampsia, existiendo en ambos casos un antecedente de HTA y nefropatía. En el estudio realizado se observó un diagnóstico de síndrome antifosfolipídico, que fue catalogado como brote de la enfermedad. No se registró ningún fallecimiento materno.

La incidencia de complicaciones maternas fue estadísticamente mayor en presencia de afectación renal previa a la concepción ($p=0,032$) (**Tabla 9**).

Tabla 8. Complicaciones maternas ocurridas durante la gestación en las pacientes con LES.

	Número	% total complicaciones (n=10)	% de gestaciones (n=39)
Muerte materna	0	0	0
HTA ^a	6	66,7	15,4
Preexistente	4	44,4	10,2
Instaurada durante la gestación	2	22,2	5,1
Preeclampsia/ eclampsia	2	22,2	5,1
Brote de LES durante la gestación	6	66,6	15,4
Síndrome antifosfolipídico	1	11,1	2,6

Los valores corresponden al número de complicaciones maternas y su % respecto al total de complicaciones y respecto al total de gestaciones. En ocasiones la misma paciente presentó más de una complicación. ^aHTA: hipertensión arterial.

5. DISCUSIÓN

5.1.REPERCUSIÓN DEL EMBARAZO SOBRE LA ENFERMEDAD

En los trabajos consultados existen discrepancias respecto al aumento de la actividad del LES durante este periodo, al igual que sobre los factores asociados a este fenómeno. Esta discordancia es multifactorial y probablemente se deba a las diferencias en la definición de exacerbación, la selección del grupo de control, el

número limitado de pacientes gestantes con LES incluidas en los estudios, los criterios de exclusión de pacientes o diferencias en el tratamiento, entre otros factores^{8,9}.

En la serie de casos analizada la incidencia de brotes durante la gestación fue del 15,38%, similar a la descrita en la literatura, que abarca desde un 7% a un 33%^{8,10}. En una revisión sistemática que incluyó 2.751 embarazos en 1.842 pacientes con LES se observó una recaída en el 25,6% de los casos⁹. Diversos estudios coinciden en que se produce un aumento de la actividad del LES durante el embarazo, con un riesgo 2-3 veces mayor de brote^{7,11,12}, si bien es cierto que hay estudios que describen una incidencia similar entre pacientes con LES gestantes y no gestantes⁴.

En el análisis llevado a cabo de las pacientes del HUD, la mayoría de brotes se produjeron en el segundo trimestre y en el periodo postparto, y la afectación más frecuente fue articular y renal, seguida de la cutánea. En la bibliografía consultada algunos estudios narran que la mayoría de las exacerbaciones se producen durante el segundo trimestre y en el periodo postparto^{8,9,13}, mientras que otros describen una mayor incidencia durante el primer trimestre⁸; en general se acepta que son menos frecuentes durante el tercer trimestre⁴. Respecto a las características del brote, la mayoría de los estudios coinciden en que las exacerbaciones ocurridas durante el embarazo son con mayor frecuencia leves, siendo las más habituales la artritis y afectación cutánea⁸. No obstante, en un estudio que incluía a 62 pacientes, la afectación renal fue más frecuente, constituyendo el 69,2% de los brotes¹⁴.

La clasificación de los brotes durante la gestación es compleja, pues muchos de los cambios fisiológicos propios de ella pueden ser malinterpretados como exacerbaciones del LES, como pueden ser la fatiga, una rubefacción cutánea transitoria, un aumento de la proteinuria debido a un aumento del filtrado glomerular, artralgias, mialgias, edemas, la alopecia postparto etc. De la misma forma, algunos de los parámetros serológicos utilizados para diagnosticar exacerbaciones, pueden estar alterados durante la gravidez, como el complemento. Estos fenómenos pueden causar una sobreestimación de la incidencia de exacerbaciones del LES en este período^{8,9}.

Tabla 9. Asociación de las complicaciones durante el embarazo con los factores de riesgo descritos.

	% complicaciones fetales	<i>P</i>	% complicaciones maternas	<i>P</i>
Brote durante gestación				
No	42,4	0,020	-	-
Sí	100,0		-	
Brote <6 meses tras parto				
No	46,7	0,613	-	-
Sí	25,0		-	
Inactividad de la enfermedad >6 meses antes la concepción				
No	100,0	0,487	50,0	0,413
Sí	48,6		21,6	
Afectación renal antes del embarazo				
No	48,3	0,716	13,8	0,032
Sí	60,0		50,0	
Afectación renal durante gestación				
No	44,1	0,047	-	-
Sí	100,0		-	
Presencia de anticuerpos aFLs^a				
No	38,7	0,003	16,1	0,065
Sí	100,0		50,0	
Presencia de anticuerpos anti-dsDNA				
No	50,0	1,000	22,7	1,000
Sí	52,9		23,5	
Presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA				
No	42,9	0,487	28,6	1,000
Sí	60,0		25,0	
Hipocomplementemia^b				
No	31,8	0,020	13,6	0,118
Sí	73,3		40,0	
Trombocitopenia^c				
No	50,0	1,000	22,2	0,556
Sí	66,7		33,3	
Interrupción del tratamiento antes o durante la gestación				
No	50,0	1,000	25,0	0,501
Sí	54,5		18,2	

^aAnticuerpos aFLs: anticuerpos antifosfolipídicos. ^bTrombocitopenia: $<100.000 \times 10^9$ plaquetas/l. ^cHipocomplementemia: C3 <91 mg/dl y/o C4 <18 mg/dl. Tanto la presencia de un brote como la actividad renal durante el embarazo (catalogado como brote) no se relacionaron con la frecuencia de complicaciones maternas al haberse considerado el brote como una complicación en sí mismo.

En el análisis realizado la incidencia de brotes en las mujeres embarazadas se relacionó significativamente con la presencia de hipocomplementemia y de aFLs, mientras que la incidencia de brotes en los seis meses siguientes al parto se relacionó con la presencia de anticuerpos anti-dsDNA. Otros estudios describen también una asociación entre estos parámetros y un aumento de la actividad de la enfermedad¹⁰. La hipocomplementemia es un hallazgo habitual en las pacientes con LES, que en ocasiones se relaciona con un aumento de la actividad de la enfermedad. Durante el embarazo los factores del complemento pueden incrementarse en un 10-50% por un aumento de su síntesis, por lo que su interpretación durante el embarazo es compleja¹⁵. Igualmente, la asociación entre la presencia de anticuerpos aFLs y eventos adversos en estas mujeres es controvertida, pues pueden estar presentes en individuos sanos asintomáticos, lo que dificulta el establecimiento de una relación causal entre su presencia y la actividad de la enfermedad durante el embarazo; no obstante, otros estudios los han relacionado con un aumento de la incidencia de brotes^{7,14}. Finalmente, el anticuerpo anti-dsDNA es específico del LES. Su presencia se ha relacionado con el desarrollo de NL y se considera un marcador de actividad de la enfermedad^{9,15}. La trombocitopenia también se considera un marcador de actividad, si bien es cierto que se puede observar hasta en el 10% de pacientes embarazadas sanas⁹. En el estudio realizado, no se observó relación con una mayor incidencia de complicaciones.

Dado que en la serie actual sólo en dos ocasiones se objetivó actividad en los seis meses previos a la concepción, este dato que en la bibliografía se ha descrito relacionado con actividad durante el embarazo^{4,9,11}, no tuvo significación estadística en este trabajo. Se estima que la frecuencia de exacerbaciones en este periodo es del 10-30% en pacientes con enfermedad previa inactiva y del 60% en pacientes con enfermedad activa⁵, razón por la que se incide en que el LES esté inactivo en el momento de la concepción. Tampoco se observó relación con la interrupción del

tratamiento, aunque otros estudios sí lo han relacionado con un aumento de la frecuencia de brotes^{16,17}.

En la serie actual no se observó correlación con la afectación renal pese a que la bibliografía consultada coincide en que el diagnóstico de NL previo a la concepción es un factor de riesgo importante para la recaída durante la gestación^{6,11,17,18}.

5.2.REPERCUSIÓN DE LA ENFERMEDAD SOBRE EL EMBARAZO (SOBRE EL FETO Y SOBRE LA MADRE)

Al igual que en el apartado anterior, los datos recogidos en la bibliografía han sido muy heterogéneos, probablemente debido a la variabilidad de los grupos incluidos en los distintos trabajos.

5.2.1. Sobre el feto

Se observó un evento desfavorable fetal en el 51,3% de embarazos, siendo el más frecuente la prematuridad. Esta incidencia fue mayor que la descrita en otros estudios, en los que se advirtió en alrededor de un tercio de ellos^{14,19,20}. A pesar de esta diferencia, la bibliografía coincide que el riesgo de eventos adversos es mayor en este grupo, describiendo una frecuencia de prematuridad y pérdida fetal 6,8 y 4,8 veces mayor, respectivamente²¹. En esta serie la incidencia de pérdida fetal fue menor a la descrita en la literatura, un 10% frente al 15-19% esperable²¹, y ninguno de los casos se relacionó con un aumento de la actividad de la enfermedad. Por otro lado, la frecuencia de partos prematuros fue del 23%, que coincide con la descrita en algunos estudios²¹.

Existen discrepancias sobre la incidencia de recién nacidos pequeños para su edad gestacional. En esta serie se observó un bajo peso al nacer en el 5,71% de los recién nacidos, semejante a lo descrito en la literatura²². En un estudio realizado sobre 72 embarazos fueron PEG el 9,4% de los recién nacidos²³, mientras que otras series describen una frecuencia de hasta el 35%²⁴. En la bibliografía consultada no se ha encontrado una relación clara entre la enfermedad y el CIR o con el bajo peso al nacimiento, aunque se ha descrito una mayor incidencia de trombosis placentaria entre las pacientes de LES²², que se ha vinculado a la presencia de anticuerpos aFLs⁴.

En este caso en ninguna de las mujeres en las que se observó esta complicación fueron positivos los anticuerpos aFLs. Por otro lado, sí se ha descrito una relación clara entre uso de corticoides durante la gestación y un bajo peso al nacimiento⁴. En esta serie en ninguna de las dos ocasiones se describió un consumo de corticoides durante el embarazo. En diez ocasiones (25,6%) el parto fue inducido en relación con la actividad de la enfermedad o riesgo de pérdida de bienestar fetal. No se han encontrado muchos estudios en los que se considerara este desenlace, pero una serie que incluía 71 gestaciones en 35 pacientes describió la inducción del parto en 24 de las pacientes (80%); sin embargo, ninguno de los casos en relación directa al LES²⁵.

La incidencia de complicaciones fetales se asoció a la presencia de LES activo durante el periodo de gravidez, como se ha descrito en la literatura^{9,10,17}. También se observó relación con la presencia de hipocomplementemia. Como se ha mencionado anteriormente, la interpretación de la hipocomplementemia es difícil; no obstante, ha sido relacionada anteriormente con complicaciones fetales, aunque todavía no se ha confirmado el mecanismo fisiopatológico por el que se producen²⁶. También se ha sugerido que la hipocomplementemia es un biomarcador de formas más agresivas de LES y por tanto se asocia a una mayor tasa de problemas durante el embarazo²⁶. Igualmente se encontró una asociación significativa con la presencia de anticuerpos aFLs. Esta relación también debe interpretarse con cautela; sin embargo, en un estudio que incluía a 247 mujeres con anticuerpos aFLs se describieron complicaciones fetales en el 52% de ellas⁹. Junto a esta, otras series han descrito un aumento de la incidencia de eventos desfavorables en relación a estos anticuerpos^{14,19,21}. Por otra parte, estudios recientes sugieren que la presencia de anticoagulante lúpico es un factor de riesgo de problemas fetales y maternos importante²⁷.

La interrupción del tratamiento no se relacionó con un aumento de eventos adversos fetales. Tampoco se observó relación con la afectación renal previa. Existen discrepancias en la literatura respecto a la asociación del antecedente de NL con la presencia de problemas fetales; en algunos estudios sí se ha encontrado una relación significativa⁶ mientras que en otros no se ha observado una mayor incidencia^{11,14}. Así, es de esperar que en aquellas mujeres con NL en las que la función renal esté conservada el embarazo curse con normalidad¹⁴, como en las pacientes de esta serie.

La importancia del anticuerpo anti-Ro/SSA reside en su relación con el lupus neonatal, siendo la manifestación clínica más grave el bloqueo cardíaco congénito⁹. El 98% de los recién nacidos tienen estos anticuerpos por transferencia materna; sin embargo, sólo el 1-2% de las mujeres con estos anticuerpos tienen hijos con lupus neonatal⁹. En el grupo de pacientes estudiado se observó un único caso en el que el recién nacido presentó anticuerpos anti-Ro/SSA y éste no desarrolló un lupus neonatal. Por otro lado, a diferencia de lo que ocurre con los anticuerpos anti-dsDNA, la trombocitopenia o los niveles del complemento, los anticuerpos anti-Ro/SSA no varían con la actividad de la enfermedad y por tanto no sirven como marcadores de la misma⁹.

5.2.2. Sobre la madre

Se observaron complicaciones maternas en el 23,1% de las gestaciones, relacionándose de forma significativa con el antecedente de NL. Esta relación ya ha sido descrita en otros estudios^{9,11}. La frecuencia fue menor que la descrita en otras series. En un estudio que incluyó 84 embarazos la incidencia fue mayor, observándose en la mitad de los casos¹⁹. Esta mayor frecuencia se debe a un mayor número de brotes observados en la serie, por lo que la incidencia está directamente relacionada con la actividad de la enfermedad.

En el 15,4% de los casos las pacientes presentaron HTA. Otras series han descrito una incidencia similar, relacionándose con el antecedente de NL⁹. Cuatro de las seis pacientes que presentaron una HTA tenían una NL. Dos de ellas desarrollaron además una preeclampsia. La frecuencia de preeclampsia observada en este grupo de pacientes fue menor a la descrita en la literatura (5,1% frente al 20%)⁵.

En la serie actual dos de las pacientes tenían un diagnóstico de síndrome antifosfolipídico previo a la concepción y en una fue diagnosticado durante el embarazo, lo que corresponde al 10,7% de las pacientes. El estudio multicéntrico PROMISSE describió una incidencia del 15% del síndrome antifosfolipídico en mujeres con LES, y de hasta el 22% si además presentaban aFL⁹. Según un estudio multicéntrico europeo sobre las implicaciones obstétricas del este síndrome, se describieron eventos adversos en el 52% de los casos⁹. En esta serie se encontraron en el 100% de las pacientes con síndrome antifosfolipídico, pues del total de cinco

embarazos en los que se había diagnosticado, en una se produjo una pérdida del feto y en el resto el parto fue inducido, factor que en este estudio se ha considerado una complicación.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentran su diseño retrospectivo, el reducido número de pacientes, el haberse realizado en un solo centro y la dificultad clínica de diagnosticar un brote de LES durante la gestación. Por otro lado, mediante este análisis no se puede determinar si el embarazo es un factor de riesgo que aumente la incidencia de brotes de la enfermedad ni si la incidencia de eventos adversos durante el mismo es mayor que en gestantes sanas, pues no se ha realizado estudio de casos y controles.

6. CONCLUSIONES

En esta serie:

- El número de brotes fue similar al encontrado en la literatura.
- Las complicaciones fetales fueron muy frecuentes, observándose en más de la mitad de los casos.
- La presencia de una enfermedad activa durante la gestación influyó de manera negativa en el feto.
- El factor de riesgo que mejor predijo problemas maternos fue la afectación renal previa a la concepción.
- La presencia de anticuerpos aFLs e hipocomplementemia se relacionó con una mayor frecuencia de brotes durante el embarazo y de complicaciones fetales, y la de anticuerpos anti-dsDNA con la incidencia de brotes en el periodo postparto.

Debido a la alta heterogeneidad de los datos recogidos en la literatura y la disparidad de sus resultados las conclusiones obtenidas han sido variables.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Gladman DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2015 [acceso 7 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults>

2. Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER: Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población española. Madrid: Merck, Sharp & Done. Ed; 2001.
3. Jain V, Gordon C. Managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases. *Arthritis Res Ther*. 2011 Feb 25;13(1):206.
4. Doria A, Tincani A, Lockshin M. Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47 Suppl 3:iii9-12.
5. Bermas BL. Patient education: Systemic lupus erythematosus and pregnancy (Beyond the Basics) [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2015 [acceso 7 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/systemic-lupus-erythematosus-and-pregnancy-beyond-the-basics>
6. Kattah AG, Garovic VD. Pregnancy and Lupus Nephritis. *Semin Nephrol*. 2015 Sep;35(5):487-99.
7. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Jun;41(6):643-50.
8. Mok C C, Wong R W S. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J*. 2001;77:157–165.
9. de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, Dos Santos FC, Klumb EM, Carrasco MG, Levy RA. Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. *Autoimmune Dis*. 2015;2015:943490.
10. Yang H, Liu H, Xu D, Zhao L, Wang Q, Leng X, Zheng W, Zhang F, Tang F, Zhang X. Pregnancy-related systemic lupus erythematosus: clinical features, outcome and risk factors of disease flares- a case control study. *PLoS One*. 2014 Aug 13;9(8):e104375.
11. Saavedra MA, Cruz-Reyes C, Vera-Lastra O, Romero GT, Cruz-Cruz P, Arias-Flores R, Jara LJ. Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy. *Clin Rheumatol*. 2012 May;31(5):813-9.
12. Yang MJ, Chen CY, Chang WH, Tseng JY, Yeh CC. Pregnancy outcome of systemic lupus erythematosus in relation to lupus activity before and during pregnancy. *J Chin Med Assoc*. 2015 Apr;78(4):235-40.

13. Gluhovschi C, Gluhovschi G, Petrica L, Velciov S, Gluhovschi A. Pregnancy Associated with Systemic Lupus Erythematosus: Immune Tolerance in Pregnancy and Its Deficiency in Systemic Lupus Erythematosus--An Immunological Dilemma. *J Immunol Res.* 2015;2015:241547
14. Park EJ1, Jung H, Hwang J, Kim H, Lee J, Ahn JK, Cha HS, Koh EM. Pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective review of 62 pregnancies at a single tertiary center in South Korea. *Int J Rheum Dis.* 2014 Nov;17(8):887-97
15. Clowse ME, Magder LS, Petri M. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2011 Jun;38(6):1012-6.
16. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2006 Nov;54(11):3640-7.
17. Bermas BL, Smith NA. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2015 [acceso 18 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/pregnancy-in-women-with-systemic-lupus-erythematosus>
18. Koh JH, Ko HS, Lee J, Jung SM, Kwok SK, Ju JH, Park SH. Pregnancy and patients with preexisting lupus nephritis: 15 years of experience at a single center in Korea. *Lupus.* 2015 Jun;24(7):764-72.
19. Jakobsen IM, Helmig RB, Stengaard-Pedersen K. Maternal and foetal outcomes in pregnant systemic lupus erythematosus patients: an incident cohort from a stable referral population followed during 1990–2010. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(5):377-84.
20. Feld J, Kibari A, Rozenbaum M, Riskin-Mashiah S, Eder L, Laor A, Rosner I, Ellias M, Zisman D. The fetal outcomes of pregnancies of systemic lupus erythematosus patients in northern Israel. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Mar;28(5):564-7.
21. Iozza I, Cianci S, Di Natale A, Garofalo G, Giacobbe AM, Giorgio E, De Oronzo MA, Politi S. Update on systemic lupus erythematosus pregnancy. *J Prenat Med.* 2010 Oct-Dec; 4(4): 67–73.

22. Clowse ME. Lupus Activity in Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007 May;33(2): 237–v.
23. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003 Oct;30(10):2127-32.
24. Lima F, Buchanan NM, Khamashta MA, Kerslake S, Hughes GR. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum Dec;1995* 25(3):184–192.
25. Aggarwal N, Raveendran A, Suri V, Chopra S, Sikka P, Sharma A. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: Asia's largest single centre study. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Aug;284(2):281-5.
26. Clowse ME, Magder LS, Petri M. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2011 Jun;38(6):1012-6.
27. Jara LJ, Medina G, Cruz-Dominguez P, Navarro C, Vera-Lastra O, Saavedra MA. Risk factors of systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Immunol Res.* 2014 Dec;60(2-3):184-92.

8. ANEXO

Anexo 1



Donostia Ospitalea
Hospital Donostia

El CEIC del Área Sanitaria de Gipuzkoa ha evaluado la solicitud de Joaquín Belzunegui Otano, como Tutor del Trabajo Fin de Grado de Medicina de la alumna Soledad Larburu Zavala, estudiante de 6º de Medicina, en calidad de autora del Trabajo Fin de Grado durante el curso académico 2016/2017 y titulado:

“Influencia mutua entre enfermedades reumáticas sistémicas y embarazo”

Y Resuelve:

Aprobarla, dado el compromiso expresado de que se respetará la Ley de Protección de Datos 15/1999, que proporcionará la información de manera anonimizada y garantiza los derechos de privacidad de sus pacientes de acuerdo al marco legal vigente.

Además los datos del estudio serán almacenados electrónicamente de acuerdo con las leyes vigentes de Protección de Datos.

Por lo que firma la presente Declaración en San Sebastián, a 24 de Enero de 2017

Firmado:

José María Euzenaga