

Embarazo y enfermedades autoinmunes sistémicas

Ricard Cervera y Francico Carmona*

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Instituto Clínico de Medicina y Dermatología

*Servicio de Ginecología. Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología.

Hospital Clínic, Barcelona, Cataluña, España.

La mayoría de las enfermedades autoinmunes sistémicas afectan preferentemente a mujeres y, por lo general, en el período de edades que abarca la etapa fértil de la vida. Por ello, no es infrecuente la coexistencia de embarazo y enfermedad autoinmune sistémica, con todas las implicaciones (diagnósticas, terapéuticas y pronósticas) que ello conlleva, tanto para la gestación como para la enfermedad de base. Si bien hace tan sólo tres o cuatro décadas la existencia de estas afecciones era considerada una contraindicación para el embarazo y a las pacientes se las solía informar en el momento del diagnóstico que no podrían tener hijos, este pronóstico tan sombrío ha cambiado drásticamente en los últimos años y el concepto actual es que la mayoría de las pacientes podrán tener el número de hijos deseado, es decir, tendrán una fertilidad similar a la de la población general, aunque se precisará una monitorización estricta de cada caso, dada la mayor morbilidad, e incluso mortalidad, que puede existir tanto para el feto como para la madre¹. La creación de unidades clínicas interdisciplinarias, formadas principalmente por clínicos expertos en enfermedades autoinmunes sistémicas, obstetras experimentados en el cuidado de embarazos de alto riesgo y pediatras especializados en perinatología, ha constituido el pilar básico de esta mejoría en el pronóstico acaecida en los últimos años. Sin embargo,

es preciso diferenciar las problemáticas de las gestaciones en cada enfermedad y aun en cada paciente en particular.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es la más representativa de las enfermedades autoinmunes sistémicas y donde la relación embarazo-enfermedad es más conocida. Casi el 90% de los pacientes con esta afección son mujeres y, de ellas, aproximadamente el 70% se encuentran en la edad fértil². Asimismo, diversos estudios demuestran el papel favorecedor de las hormonas sexuales femeninas en el desarrollo y la activación de la enfermedad³. En este mismo número de la Revista Argentina de Reumatología, María Carolina Auad⁴ efectúa una extensa y completa revisión sobre esta relación embarazo-LES. Uno de los mayores riesgos maternos en la gestación de la paciente con LES es la reactivación de la enfermedad, principalmente la aparición de nefropatía o la posibilidad de que empeore una nefropatía previa. En pacientes con enfermedad bien controlada al inicio de la gestación, el riesgo de exacerbación oscila entre el 5% y el 10%, porcentajes que son similares a los observados en las pacientes no embarazadas⁵. En la mayoría de estos casos, se trata de brotes leves o moderados de lesiones cutáneas, trombocitopenia, pericarditis o artritis, que suelen aparecer en la segunda mitad del embarazo o en el puerperio⁵. En cambio, aquellas pacientes cuyo embarazo coincide con un período de actividad del LES presentan empeoramiento en un 50%-60% de los casos. La exacerbación de la nefropatía en la gestación y el puerperio puede ser muy grave, con el desarrollo de síndrome nefrótico e insuficiencia renal⁶. Las pacientes con nefropatía lúpica tienen mayor tendencia a presentar preeclampsia (hasta un 30%) que las mujeres sanas. La presencia de nefropatía activa desaconseja, por tanto, la gestación. Sin embargo, la nefropatía lúpica en remisión no comporta un mayor riesgo de reactivación durante el embarazo⁷, por lo que éste puede planificarse si han transcurrido al menos

Correspondencia

Dr. Ricard Cervera,
Servicio de Enfermedades Autoinmunes
Hospital Clínic, Villarroel, 170, 08036 - Barcelona
Tel./Fax: +34.93.227 5774
e-mail: rcervera@clinic.ub.es

6 meses tras la normalización de los parámetros de afectación renal. También es motivo de contraindicación del embarazo la utilización de diversos tratamientos inmunodepresores, principalmente ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo y metotrexato, por sus efectos teratogénicos. Cuando resulte necesaria la administración de un fármaco inmunodepresor, sobre todo en los casos de nefropatía, el que ha demostrado una mayor seguridad es la azatioprina, aunque su empleo se ha asociado a prematuridad y retraso del crecimiento intrauterino. También resulta segura la administración de ciclosporina.

Por otra parte, la aparición de complicaciones fetales en las gestaciones de pacientes con LES es superior a la observada en la población general. Se han descrito mayores incidencias de abortos y pérdidas fetales, retraso en el crecimiento intrauterino, prematuridad y mortalidad perinatal⁵⁻⁸. La aparición de estas complicaciones se relaciona principalmente con la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF)⁹, aunque también pueden influir otros factores de la enfermedad, como la existencia de nefropatía. La prevalencia de abortos espontáneos (pérdidas fetales antes de la semana 20) en las gestantes lúpicas sin AAF se sitúa en torno al 20% (cifra similar a la observada en la población general), mientras que en las gestantes con AAF alcanza el 80%-90% y la de muertes fetales (después de la semana 20) es de alrededor del 7%. El retraso del crecimiento intrauterino aparece en el 10%-23% de los embarazos y la prevalencia de prematuridad oscila entre el 20% y el 50% en las pacientes con LES. Entre las causas predisponentes a estas complicaciones están también los AAF, la actividad de la enfermedad, el tratamiento inmunodepresor, la rotura prematura de membranas o la aparición de preeclampsia.

Mención especial requiere el desarrollo de lupus neonatal en el recién nacido, que es una complicación asociada al paso transplacentario de anticuerpos anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B), que se caracteriza por la aparición de erupciones cutáneas generalizadas, visceromegalias y citopenias de carácter reversible, así como, ocasionalmente, trastornos del sistema de conducción cardíaco que pueden requerir la colocación de marcapasos. Mayor gravedad reviste, en cambio, el desarrollo de bloqueos cardíacos congénitos en el feto, los cuales son poco frecuentes (aparecen sólo en el 1%-2% de los embarazos de pacientes portadoras de estos anticuerpos) pero conducen muchas veces a insuficiencia cardíaca y muerte fetal¹⁰.

El síndrome antifosfolipídico es una de las entidades que más interés ha suscitado en los últimos años y entre sus principales manifestaciones clínicas están el desarrollo de abortos y muertes fetales de repetición, así como la aparición de otras complicaciones obstétricas (preeclampsia, eclampsia, síndrome HELLP, retraso del crecimiento intrauterino y prematuridad)¹¹. Aunque muchas pacientes afectadas de este síndrome padecen también LES, algunas se hayan afectadas de un síndrome antifosfolipídico primario. La prevalencia de AAF en la población obstétrica se ha cifrado en un 2%-3%¹². La incidencia de pérdidas fetales en las pacientes con AAF sin tratamiento puede llegar a ser de hasta el 80%-90%. Estas pérdidas fetales pueden ocurrir en cualquier momento del embarazo, aunque hasta un 50% de los casos se presentan durante el segundo y tercer trimestre, a diferencia de lo que sucede en la población general, en la que aparecen mayoritariamente en el primer trimestre y son por causas no inmunológicas, como alteraciones morfológicas y cromosómicas. La administración de tratamiento, principalmente aspirina y heparina, evita en más del 80% de los casos las pérdidas fetales, aunque la incidencia de retraso en el crecimiento intrauterino y prematuridad es muy elevada¹³.

El síndrome de Sjögren es poco frecuente antes de los 40 años, pero las mujeres jóvenes que lo padecen pueden sufrir en el embarazo el paso transplacentario de anticuerpos anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B) que pueden desencadenar también la aparición de bloqueos cardíacos congénitos en el feto y lupus neonatal en el recién nacido¹⁴.

La artritis reumatoidea tampoco suele presentar serios problemas cuando coexiste con el embarazo, ya que las formas con manifestaciones sistémicas suelen aparecer fuera de edades fértiles. Es una observación clínica frecuente que los síntomas articulares suelen remitir durante el embarazo, aunque el curso de la enfermedad no se modifica

básicamente y las recurrencias en el puerperio son frecuentes¹⁵. Por lo que respecta a los efectos de la enfermedad sobre el embarazo, el índice de fertilidad es normal, pero se ha descrito un ligero aumento en la frecuencia de abortos espontáneos y de muerte perinatal, atribuible a la terapéutica empleada para el control de la enfermedad más que a la propia artritis reumatoidea¹⁶.

La coexistencia de embarazo y esclerosis sistémica ha sido escasamente estudiada. Aunque la esclerosis sistémica suele diagnosticarse en mujeres que ya han cumplido los 40 años, no es extraña la existencia en los años previos de manifestaciones clínicas sugestivas de la enfermedad. Por otra parte, en nuestros días es cada vez más frecuente que las mujeres planifiquen sus embarazos a edades más avanzadas. Por estos motivos, los estudios recientes de las gestaciones en pacientes con esclerosis sistémica no se limitan a los embarazos tras el diagnóstico de la enfermedad, que suelen ser una minoría, sino también incluyen el análisis retrospectivo de los embarazos previos¹⁷. Las pacientes con esclerosis sistémica presentan un mayor número de complicaciones obstétricas (abortos, muertes fetales, recién nacidos con bajo peso y prematuridad), tanto antes como después del diagnóstico de la enfermedad, por lo que requieren un estricto control médico-obstétrico-perinatológico. En cambio, el efecto del embarazo sobre la esclerosis sistémica parece poco significativo, describiéndose tanto ocasionales mejorías (11%) como empeoramientos (8%) de la enfermedad^{17,18}. Sin embargo, la existencia de afectación visceral grave, como alveolitis o fibrosis pulmonar, contraindica el embarazo.

Existe todavía menos experiencia en la literatura sobre vasculitis sistémicas y gestación¹. De todas formas, el riesgo vendrá determinado por la gravedad de la afectación sistémica, fundamentalmente renal, por lo que muchas consideraciones clínicas pueden extrapolarse de la experiencia obtenida en pacientes con nefropatía lúpica. La panarteritis nudosa coincide raramente con la gestación, aunque en tal caso debe considerarse una situación de alto riesgo para el feto. No existen datos que sugieran que la enfermedad se reactive durante el embarazo, aunque sí se han descrito reactivaciones durante el puerperio. También la experiencia en las vasculitis granulomatosas (granulomatosis de Wegener, vasculitis de Churg-Strauss) es anecdótica, pero hay algunos casos descritos en los que se reactivó la enfermedad al final del embarazo. La coexistencia de embarazo y vasculitis por hipersensibilidad no es excepcional, aunque por

tratarse de cuadros con afectación fundamentalmente cutánea y curso benigno no suelen tener apenas repercusión en el embarazo. Dentro de este grupo, únicamente la crioglobulinemia mixta y la púrpura de Schönlein-Henoch pueden considerarse de riesgo, ya que suelen presentar, además de la afectación cutánea, manifestaciones renales. Las vasculitis de células gigantes suelen aparecer en edades avanzadas (arteritis de Horton) o son muy raras en nuestros países (enfermedad de Takayasu) por lo que la coexistencia con la gestación es nula o desconocida. La enfermedad de Behçet es relativamente frecuente en nuestro medio y suele coincidir con la edad fértil de las mujeres, pero su repercusión sobre el embarazo parece ser prácticamente nula, así como la influencia de éste sobre la enfermedad¹⁹.

Las miopatías inflamatorias idiopáticas suelen aparecer en mujeres de edad más avanzada y cursar con una grave afectación sistémica, por lo que la coexistencia con el embarazo no suele ser frecuente. Sin embargo, cuando ello ocurre suele haber una grave repercusión sobre el feto (aumento de abortos, muertes fetales, prematuridad y muerte neonatal) y sobre la enfermedad²⁰.

En los próximos años esperamos asistir a un aumento de embarazos en mujeres afectadas de enfermedades autoinmunes sistémicas. El mejor control de estas enfermedades y el conocimiento más extendido de que su índice de fertilidad no parece estar disminuido motivará un mayor interés por parte de las pacientes en buscar el embarazo. Será preciso, por tanto, considerar adecuadamente la planificación de estos embarazos para que se produzcan en los momentos más adecuados de la evolución de la enfermedad y, por otra parte, una vez iniciada la gestación, deberá insistirse en la necesidad de una acción coordinada entre clínicos expertos en estas enfermedades, obstetras experimentados en el cuidado de embarazos de alto riesgo y, posteriormente, pediatras perinatólogos.

Bibliografía

1. Jiménez S, Ramos M, Cervera R, Carmona F, Ingelmo M. Embarazo y enfermedades autoinmunes sistémicas. En: Font J, Cervera R, Ingelmo M (ed.). *Enfermedades autoinmunes sistémicas*. MRA, Barcelona, 1998; pp. 403-421.
2. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 113-124.
3. Lahita RG. Sex steroids and the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 121-126.
4. Auad MC. Lupus eritematoso sistémico y embarazo. *Rev Arg Reumatol* (en prensa).
5. Carmona F, Font J, Cervera R, Muñoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 137-142.
6. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GRV, et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 133-138.
7. Carmona F, Font J, Moga I, Lázaro I, Cervera R, Pac V, et al. Class III-IV proliferative lupus nephritis and pregnancy: A study of 42 cases. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53: 182-188.
8. Petri M, Allbritton J. Fetal outcome of lupus pregnancy: a retrospective case-control study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol* 1993; 20: 650-656.
9. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 299-308.
10. Brucato A, Franceschini F, Buyon JP. Neonatal lupus: long term outcome of mothers and children and recurrence rate. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 467-473.
11. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y. Milestones in the antiphospholipid syndrome. A: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y (eds.) *The antiphospholipid syndrome II-Autoimmune Thrombosis*. Elsevier, Amsterdam, 2002; pp. 3-9.
12. Khamashta MA, Hughes GRV. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 424-429.
13. Carmona F, Font J, Azulay M, Creus M, Fàbregues F, Cervera R, et al. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: A multivariate analysis. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 274-279.
14. Julkunen H, Kaaja R, Kurki P, Palosno T, Friman C. Fetal outcome in women with primary Sjögren's syndrome. A retrospective case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 65-71.
15. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a Nationwide Study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1219-1227.
16. Ostensen M. Sex hormones and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 876: 131-143.
17. Jiménez FX, Simeón CP, Fonollosa V, Espinach J, Solans R, Lima J, et al. Esclerodermia y embarazo: Complicaciones obstétricas y repercusión del embarazo en el curso de la enfermedad. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 777-778.
18. Steen VD, Medsger TA. Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:763-768.
19. Marsal S, Falgá C, Simeón CP, Vilardell M, Bosch JA. Behçet's disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 234-238.
20. Solomon JE, D'Alton ME. Dermatomyositis in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8: 83-86.