

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N°108

Lupus y Embarazo

Dra. Trinidad Pinochet de la Jara, Dr.
Daniel Martin, Dra. Daniela Cisternas,
Dr. Juan Guillermo Rodríguez
Universidad de Chile

Introducción



- Lupus eritematoso sistémico (LES) corresponde a una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, de etiología poco clara.
- Curso clínico con períodos de actividad y remisión
- Severidad variable
- Alto riesgo de complicaciones en el embarazo
- Éxito de la gestación depende en gran medida de la evaluación preconcepcional junto con el seguimiento prenatal en unidades especializadas y multidisciplinarias, que permitan detectar precozmente las complicaciones.

Epidemiología



- Incidencia de 1 a 25 casos por 100.000 personas al año.
- Afecta principalmente a mujeres en edad fértil (10:1)

Control preconcepcional



- Mejora el pronóstico perinatal
- Permite:
 - Estimar el riesgo materno fetal
 - Realizar un plan individualizado para cada paciente
 - Determinar seguridad de fármacos y ajustar en caso necesario
 - Informar posibles riesgos y complicaciones

Control preconcepcional



- Valoración clínica: síntomas y signos de actividad
- Exámenes de laboratorio: evaluación de daño de órgano blanco
- Tratamiento preconcepcional: suspensión, ajuste, sustitución.

Control preconcepcional: estratificación de riesgo



1. LES en remisión o actividad leve estable
2. LES de reciente diagnóstico o enfermedad activa
 - Posponer gestación
3. Deterioro severo de funcionamiento de un órgano o daño severo preexistente
 - Desaconsejar gestación

Control preconcepcional: planificación



- El pronóstico tanto materno como neonatal es mejor cuando LES se ha mantenido estable o inactivo al menos 6 meses previo a la concepción.
- LES activo es un fuerte predictor de resultados adversos maternos y obstétricos

The Impact of Increased Lupus Activity on Obstetric Outcomes

Megan E. B. Clowse,¹ Laurence S. Magder,² Frank Witter,¹ and Michelle Petri¹

Table 5. Multivariate analysis of pregnancy outcomes, nonadjusted and adjusted for ethnicity, year of delivery, presence of APS, lupus duration, and history of renal disease*

	Nonadjusted RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)
Live births	0.87 (0.75–1.0)	0.88 (0.75–1.0)
Perinatal mortality	3.3 (1.3–8.2)	3.9 (1.6–9.4)
Full-term births	0.44 (0.28–0.67)	0.44 (0.28–0.69)
Miscarriage	0.98 (0.33–2.9)	0.95 (0.35–2.6)
Extreme prematurity	2.8 (1.3–6.3)	2.8 (1.3–6.6)
Prematurity	1.9 (1.3–2.6)	1.9 (1.3–2.7)
Small for gestational age baby	1.5 (0.83–2.5)	1.5 (0.84–2.6)

* Values are the relative risk (RR) (95% confidence interval [95% CI]) of high- versus low-activity lupus. APS = antiphospholipid antibody syndrome.

Contraindicaciones relativas embarazo



- Hipertensión pulmonar grave (PAP sistólica estimada >50 mmHg o sintomática)
- Enfermedad pulmonar restrictiva grave (CVF <1 litro)
- Insuficiencia cardiaca moderada a severa
- Valvulopatía severa
- Enfermedad renal crónica etapa 4 a 5 (Crea >2.8 mg/dl)
- ACV 6 meses previos
- Brote grave lupus (incluye nefritis) 6 meses previos
- Hipertensión no controlada
- ¿Antecedente de preeclampsia o HELLP antes de las 28 semanas a pesar de AAS y heparinas?: no consistente en todas las guías

Knight C, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. Open Access Rheumatology: Research and Reviews 2017: 37-53

Lupus eritematoso sistémico y embarazo. Servei de Medicina Maternofetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona

Situaciones de alto riesgo obstétrico en pacientes con LES



Tabla 1: Situaciones de alto riesgo obstétrico en gestantes con LES.

- | |
|--|
| • Relacionadas con el lupus |
| - Daño orgánico irreversible |
| Insuficiencia renal |
| Insuficiencia cardíaca |
| Hipertensión pulmonar |
| Enfermedad pulmonar intersticial |
| - Nefritis lúpica (sobre todo en caso de respuesta renal parcial) |
| - Presencia de actividad lúpica |
| - Corticosteroides a dosis altas en el momento de la concepción |
| - Presencia de anticuerpos antifosfolipídicos o síndrome antifosfolipídico |
| - Presencia de anticuerpos anti-Ro/anti-La |
| • No relacionadas con el lupus |
| - Complicaciones obstétricas previas |
| - Edad > 40 años |

Exámenes de laboratorio



- **General:**
 - Hemograma
 - PCR, VHS
 - Perfil bioquímico
 - Pruebas coagulación
- **Orina:**
 - Orina completa
 - IPC o proteinuria 24 hrs (hipertensión, antecedente nefritis lúpica)
- **Inmunológicos:**
 - Ac antiDNA
 - Complemento C3, C4
 - Anticuerpos antifosfolípidos: AL, aCL (IgM, IgG), aB2GPI
 - Anticuerpos antiRo/antiLA

Tratamiento farmacológico



- Identificar potenciales teratógenos y suspenderlos o sustituirlos
- Mantener tratamiento para prevenir brote de actividad lúpica
- No está indicado aumento de dosis de corticoides en ausencia de manifestaciones clínicas de actividad.

Tratamiento farmacológico



- Ácido acetil salicílico:
 - Desde el primer trimestre
 - En caso de enfermedad renal, AAF, hipertensión o antecedente de preeclampsia.
 - Poco clara su utilidad en LES sin AAF: disfunción endotelial secundaria a proceso inflamatorio crónico. **Se cree podría reducir riesgo de preeclampsia en un 20%.**

Lupus eritematoso sistémico y embarazo. Servei de Medicina Maternofetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona

Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. Arthritis Rheum. 2005 Feb;52(2):514-21.

Tabla 3: Fármacos usados en pacientes con LES y su uso en el embarazo y la lactancia

Fármaco	Embarazo	Lactancia	Categoría FDA
AINE	Si	Si	B/D
Hidroxicloroquina	Si	Si	C
Prednisona	Si	Si	B
Azatioprina	Si	Probablemente seguro	D
Ciclosporina	Si	Probablemente seguro	C
Tacrolimus	Si	Probablemente seguro	C
Metotrexate	No	No	X
Micofenolato	No	No	D
Ciclofosfamida	No	No	D
Rituximab	No	No	C
Belimumab	No	No	C
Leflunomida	No	No	X
Inmunoglobulinas	Si	No	C
Ácido acetilsalicílico	Si	Si	C
Clopidogrel	Si	Si	B
Heparina	Si	Si	C
Anticoagulantes orales	No (entre las semanas 6 y 13)	Si	
IECA	No	Permitido en >32 semanas	D
Omeprazol	Si	No	C

Basado en: Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. Ostensen M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. Arthritis Res Therapy 2006, 8:209



Hidroxicloroquina



- Antipalúdico. Inmunomodulador.
- Se debe mantener durante embarazo y puerperio
- Su uso se asocia a menos exacerbaciones y mejores resultados
- Sin aumento en eventos adversos o malformaciones congénitas
- Permite disminuir dosis prednisona
- Disminuye ocurrencia de bloqueo cardíaco congénito en madres con anticuerpos antiRo y antiLA (+)

Hydroxychloroquine in Lupus Pregnancy



Megan E. B. Clowse,¹ Laurence Magder,² Frank Witter,³ and Michelle Petri³

Table 4. Lupus activity during pregnancy*

	Group 1, no HCQ	Group 2, HCQ continued	Group 3, HCQ stopped	<i>P</i> †
Total pregnancies	163	56	38	
High PEA score	41 (25)	6 (11)	9 (24)	0.051
Flare rate	59 (36)	17 (30)	21 (55)	0.053
Maximum SLEDAI score, mean ± SD	5.2 ± 3.8	4.2 ± 4.3	6.5 ± 4.0	0.062
SLEDAI score ≥4 during pregnancy	101 (62)	29 (52)	32 (84)	0.0075
Proteinuria >500 mg/24 hours	48 (29)	10 (18)	10 (26)	0.23
Low platelet count (<150,000/ μ l)	32 (20)	13 (23)	6 (16)	0.64
Combination fatigue and arthritis	46 (28)	15 (27)	23 (61)	0.0054
Prednisone taken during pregnancy	109 (67)	35 (63)	34 (89)	0.0025
Maximum daily dosage of prednisone (excluding pregnancies without prednisone use), mean ± SD mg	23 ± 19	16 ± 12	21 ± 16	0.056
High-dose prednisone (≥20 mg/day or pulse therapy)	66 (40)	15 (27)	17 (45)	0.16
Azathioprine taken during pregnancy	21 (13)	8 (14)	2 (5)	0.21

* Except where indicated otherwise, values are the number (%). HCQ = hydroxychloroquine; PEA = physician's estimate of lupus activity; SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

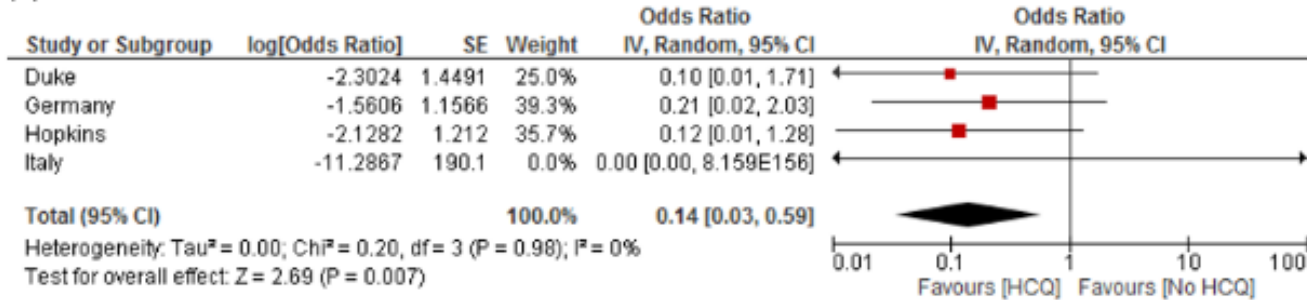
† *P* indicates trend among the 3 groups of HCQ exposure.

Hydroxychloroquine in Lupus Pregnancy: A Meta-Analysis of Individual Participant Data

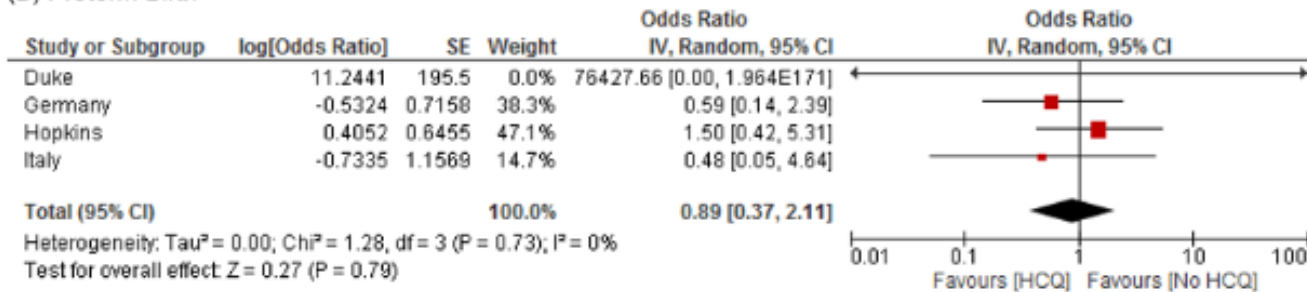


Figure 1. Pooled odds ratios for the association of hydroxychloroquine and (A) fetal loss, (B) preterm birth, and (C) high disease activity among women with a history of lupus nephritis.

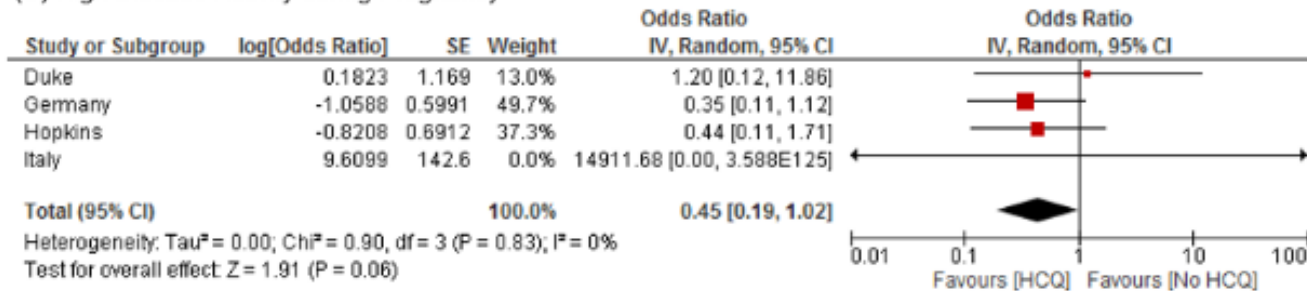
(A) Fetal Loss



(B) Preterm Birth



(C) High Disease Activity during Pregnancy



AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals
MEETING ABSTRACTS

Azatioprina

- Inmunosupresor
- Se considera seguro durante el embarazo.
- No debe exceder 2 mg/kg/día

Azathioprine during pregnancy in systemic lupus erythematosus patients is not associated with poor fetal outcome

Miguel Ángel Saavedra¹ · Antonio Sánchez¹ · Sara Morales² · Ulises Ángeles³ · Luis Javier Jara⁴

	AZA group (n=87)	NO AZA group (n=91)	p value
Livebirth, n (%)	72 (82.8)	79 (86.8)	0.29
Preterm birth ^a , n (%)	34 (39.0)	32 (40.5)	0.42
Abortions, n (%)	7 (8.0)	6 (6.6)	0.46
Stillbirth, n (%)	6 (6.9)	2 (2.2)	0.12
All fetal loss, n (%)	13 (14.9)	9 (9.9)	0.30
Neonatal death, n (%)	2 (2.3)	4 (4.4)	0.36
Poor fetal outcome, n (%)	53 (60.9)	49 (53.8)	0.27
Weeks gestation ^a	35.9±3.5	35.8±3.5	0.85
Weight, g ^a	2525±718	2444±746	0.49
Birth weight<2500 g ^a , n (%)	26 (36.1)	33 (41.7)	0.62
Low birth weight at term ^a , n (%)	4 (10)	4 (8)	0.59
Cesarean delivery ^a , n (%)	59 (81.9)	63 (79.7)	0.67

^a Only in live births

Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. Bermas B, Smith N. Uptodate 2019.

Saavedra MÁ, Sánchez A, Morales S, Ángeles U, Jara LJ. Azathioprine during pregnancy in systemic lupus erythematosus patients is not associated with poor fetal outcome. Clin Rheumatol. 2015 Jul;34(7):1211-6.

Ciclosporina



- Uso cuando beneficio materno supere riesgo fetal
- Escasos reportes:
 - Asociación poco clara con síndrome hipertensivo, diabetes gestacional, parto prematuro y bajo peso nacimiento
 - Escasa literatura no permite diferenciar efecto del medicamento de la enfermedad autoinmune.

Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. Bermas B, Smith N. Uptodate 2019.

Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E, Moritz M, Keller M, Smith B, Coscia L, Armenti V. Ciclosporin use during pregnancy. Drug Saf. 2013 May;36(5):279-94.

Tacrolimus



- Escasos reportes de casos
- Buen control de exacerbaciones (incluida nefritis lúpica) y tratamiento de mantención, así como mantención de remisión 12 meses portparto.
- No se ha encontrado asociación con malformaciones congénitas.

Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. Bermas B, Smith N. Uptodate 2019.

Webster P, Wardle A, Bramham K, Webster L, Nelson-Piercy C, Lightstone L. Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. Lupus. 2014 Oct;23(11):1192-6.



CONCISE REPORT

Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy

P Webster¹, A Wardle¹, K Bramham², L Webster², C Nelson-Piercy² and L Lightstone¹

¹Imperial College Healthcare NHS Trust Lupus Centre, Hammersmith Hospital, London, UK; and ²Division of Women's Health, Women's

Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy
P Webster *et al.*

11

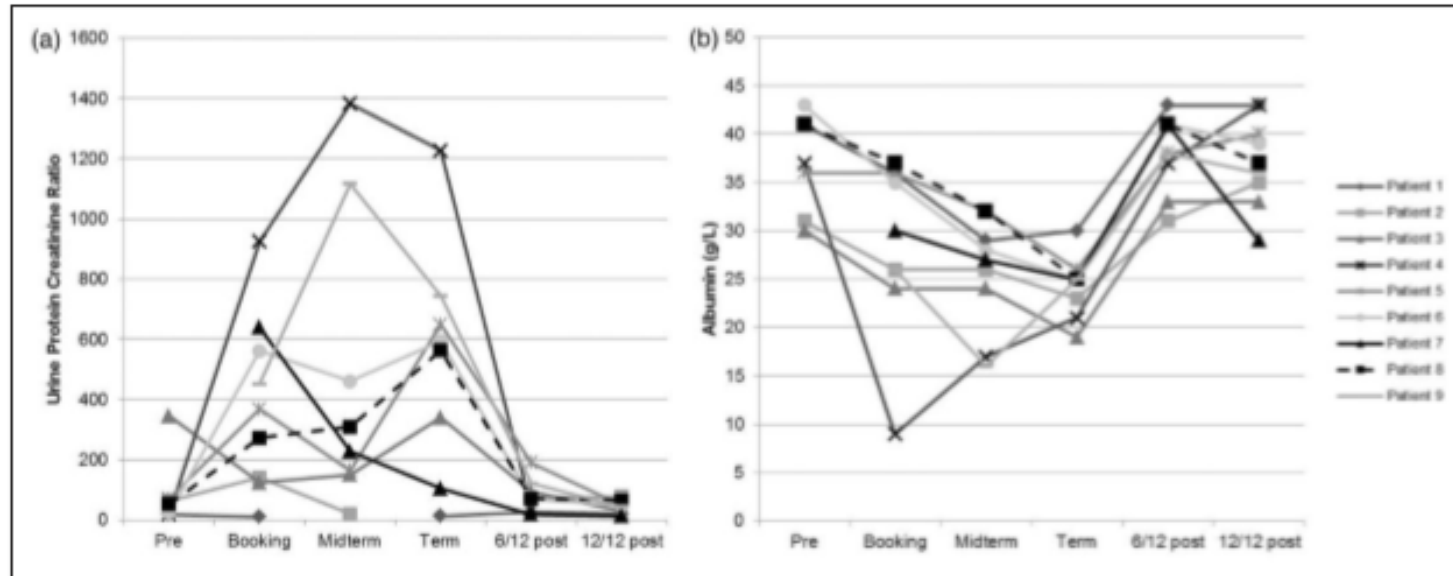


Figure 1 (a) Urine protein creatinine ratio over time of nine patients with lupus nephritis in whom tacrolimus was used during pregnancy to maintain stable disease or treat disease flare. (b) Serum albumin over time of nine patients with lupus nephritis in whom tacrolimus was used during pregnancy to maintain stable disease or treat disease flare.

Gestation Tac started: Patients 1, 2, 3 – prior to pregnancy; Patient 4 – 18/40, Patient 5 – 30/40; Patient 6 – 8/40; Patient 7 – 10/40; Patient 8 – 20/40; Patient 9 – 21/40.

Booking = 12/40 (approximately); Midterm = 20/40 (approximately); Term = 33 – 39/40 (see Table 1).

Biológicos



- **Rituximab:**
 - Anticuerpo monoconal.
 - Se une a CD20 en linfocitos B, induciendo apoptosis
 - Solo si beneficio materno supera riesgo fetal
 - Suspender 6 meses previo a concepción
 - Se desaconseja en 2do y 3er trimestres por riesgo de inmunosupresión neonatal (linfocitopenia B hasta por 6 meses)
- **Belimumab:**
 - Anticuerpo monoclonal
 - Se une a proteína estimuladora de linfocitos B (BAFF)
 - Escasos estudios
 - Solo si beneficio materno supera riesgo fetal
 - Suspender 4 meses previo a concepción

Anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs)



- Pueden alterar implantación y aumentan el riesgo de aborto de 1er trimestre
- Evitar a partir del 3er trimestre por riesgo cierre prematuro ductus arterioso.
- Pueden provocar insuficiencia renal e hipertensión materna

Corticoides



- En caso de ser necesarios, se aconseja la mínima dosis posible (menos de 10 mg/día de prednisona)
- Dosis superiores a 20 mg/día de prednisona se asocian a complicaciones obstétricas como:
 - Diabetes gestacional
 - Hipertensión arterial
 - Preeclampsia
 - RPM
 - Osteopenia
 - Inmunosupresión
- Potencial uso de pulsos de metilprednisolona en brotes graves.

Antihipertensivos



- Seguros durante el embarazo:
 - Metildopa
 - Nifedipino
 - Labetalol
 - Hidralazina.
- Diuréticos: evitar
- IECA/ARA II: contraindicados

Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. Bermas B, Smith N. Uptodate 2019.

Lupus eritematoso sistémico y embarazo. Servei de Medicina Maternofetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona

Contraindicados en embarazo



- Ciclofosfamida
- Micofenolato mofetil
- Metotrexato
- Leflunomida

Potenciales teratogénicos: deben ser evitados y sustituidos. En el caso de leflunomida debe evitarse gestación durante 2 años.

Controles prenatales



- **Al menos un control trimestral con reumatólogo.** Mayor frecuencia en caso de enfermedad activa.
- Evaluación inicial incluye: examen físico (control PA), función renal, orina completa e IPC, hemograma, función hepática, AntiRo/antiLA, AAF, AntiDNA, Complemento
- Consideraciones especiales:
 - Exacerbaciones o brote lúpico
 - Complicaciones
 - Maternas
 - Fetales/neonatales
 - Anticuerpos antifosfolípidos sin manifestaciones clínicas SAAF

Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. Bermas B, Smith N. Uptodate 2019.

Lupus eritematoso sistémico y embarazo. Servei de Medicina Maternofetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona

Exacerbación o Brote lúpico



- Embarazo y puerperio se asocian a una **mayor tasa de exacerbaciones** de LES.
- Exacerbación de la actividad durante el embarazo **hasta 60%** en pacientes sin control de enfermedad en período periconcepcional, versus 7-30% en pacientes con al menos 6 meses de remisión.
- Definido por scores que incluyen variables clínicas y de laboratorio.

Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. Bermas B, Smith N. Uptodate 2019.

Lupus eritematoso sistémico y embarazo. Servei de Medicina Maternofetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona

Table 2. Flare rates in systemic lupus erythematosus.

Study (year)	Pregnancies (n)	Controls	Flare definition	Pregnancy flares (%)	Ref.
<i>Flare rate similar in and out of pregnancy</i>					
Lockshin <i>et al.</i> (1984)	33	Matched, nonpregnant	Custom	27	[33]
Mintz <i>et al.</i> (1986)	92	Matched, nonpregnant	Custom	59	[28]
Urowitz <i>et al.</i> (1993)	79	Matched, nonpregnant with and without active SLE	Custom	70	[34]
Tandon <i>et al.</i> (2004)	78	Matched, nonpregnant	Renal activity	45	[35]
<i>Increased flare rate in pregnancy</i>					
Petri <i>et al.</i> (1991)	40	Matched, nonpregnant	PGA	60	[29]
Wong <i>et al.</i> (1991)	29	Nonpregnant	Custom, modified from Lockshin	58	[33,36]
Ruiz-Irastroza <i>et al.</i> (1996)	78	Matched, nonpregnant and postpregnancy course	LAI	65	[37]

LAI: Lupus activity index; PGA: Physician global assessment; SLE: Systemic lupus erythematosus.

Exacerbación o Brote lúpico



- Factores asociados a un mayor riesgo de exacerbación durante el embarazo:
 - Enfermedad activa 6 meses previo a concepción
 - Historia de nefritis lúpica
 - Descontinuación de hidroxicloroquina
 - Primigestas

Primigravida is associated with flare in women with systemic lupus erythematosus

Table 3 Baseline predictors for lupus flare during pregnancy

<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>	
<i>For any type of flare</i>		<i>Bivariate analysis</i>			<i>Multivariate analysis</i>		
Age >30 years	0.41	0.17–0.98	0.04	0.54	0.20–1.45	0.22	
Primigravida	3.08	1.45–6.56	0.003	2.34	0.99–5.52	0.05	
Previous nephritis	2.06	0.97–4.38	0.05				
Low complement	9.97	1.16–7.58	0.01	2.54	0.94–6.84	0.06	
<i>For renal flare</i>							
Previous SLE activity	3.8	1.26–11.6	0.02	3.7	0.97–14.1	0.05	
Primigravida	5.2	1.93–14.2	0.00	3.6	1.19–11.3	0.02	
Previous nephritis	7.5	2.83–19.1	0.00	5.8	1.95–17.6	0.001	
Creatinine ≥1.4 mg/dl	13.1	1.3–132.7	0.03				
Proteinuria >0.5 g/24 h	5.1	1.67–15.6	0.01				

SLE: systemic lupus erythematosus; h: hours; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Hydroxychloroquine and pregnancy on lupus flares in Korean patients with systemic lupus erythematosus

JH Koh¹, HS Ko², S-K Kwok¹, JH Ju¹ and S-H Park¹

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine; and ²Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, South Korea

Table 4 Logistic regression for predictors of lupus flare during pregnancy

	<i>Univariate</i>		<i>Multivariate</i>	
	<i>Odds ratio</i>	<i>95% CI</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>95% CI</i>
Preexisting nephritis	3.611	1.935–6.741	3.444	1.017–11.662
Previous lupus flare during pregnancy	2.915	1.398–6.077		
Not taking HCQ	1.983	1.035–3.798	3.572	1.256–15.736
Active disease at conception	2.833	1.537–5.221		
Baseline serum uric acid	2.075	1.312–3.282	2.649	1.423–4.932
Baseline C3	0.978	0.964–0.991		
Baseline C4	0.937	0.895–0.981	0.842	0.747–0.949
Baseline estimated GFR	0.963	0.944–0.982		
Baseline proteinuria	3.804	1.472–9.834		

CI: confidence interval; GFR: glomerular filtration rate; HCQ: hydroxychloroquine.

Exacerbación o Brote lúpico



- Sospecha clínica:
 - Artralgias/artritis
 - Lesiones cutáneas
 - Fiebre
 - Dolor torácico
 - Úlceras orales
 - Edema maleolar
- Exámenes de laboratorio:
 - Anticuerpos antiDNA
 - Hipocomplementemia (poco sensible)

Dificultad en identificar brote: cambios fisiológicos embarazo



Table 3. Assessment of lupus flares in pregnancy.

Feature	Findings indicative of a lupus flare	Findings of normal pregnancy that can mimic a flare
Clinical	Active rash of lupus Inflammatory arthritis Lymphadenopathy Fever >38°C (not related to infection or drug) Pleuritis Pericarditis	Fatigue Arthralgias Bland effusions of knees Myalgias Malar and palmar erythema Postpartum hair loss Carpal tunnel syndrome Edema of hands, legs, and face Mild resting dyspnea
ESR	Increased	18–46 mm/h <20 weeks gestation 30–70 mm/h ≥20 weeks gestation [112]
Anemia	Hemoglobin <10.5 g/dl	Hemoglobin >11 g/dl during first 20 weeks gestation Hemoglobin >10.5 g/dl after 20 weeks gestation [113]
Thrombocytopenia	Platelet count <95,000/μl	Mild in approximately 8% [55]
Urinalysis	Hematuria or cellular casts	Rare hematuria from vaginal contamination
Proteinuria	≥300 mg/day	<300 mg/dl
dsDNA antibodies	Rising titers	Negative or stable titers
Complement	≥25% drop	Usually increased

ESR: Erythrocyte sedimentation rate.
Reproduced with permission from [114].

George Stojan & Alan N Baer (2012) *Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management*, *Expert Review of Clinical Immunology*, 8:5, 439-453

Brote leve

- Clínica: fatiga, artralgias, artritis, lesiones cutáneas, mialgias
- Manejo:
 - Asegurar adherencia a HCQ
 - Corticoides tópicos
 - Paracetamol
 - En ausencia de mejoría en 2 semanas: prednisona a la menor dosis posible (5-7.5 mg/día)

Brote moderado - grave

- Clínica: serositis, trombocitopenia, anemia hemolítica, lupus neuropsiquiátrico
- Manejo:
 - Hospitalizar. Control estricto materno-fetal
 - Dosis elevadas de **corticoides** (0.5 – 1 mg/kg/día). Se pueden administrar en forma de pulsos de Metilprednisolona EV (250-500 mg/día por 3 días)

Nefritis lúpica



- Principal dificultad radica en diferenciar nefritis lúpica de preeclampsia.
- Manejo:
 - **Corticoides** (brote moderado-grave)
 - **Inmunosupresores** (Azatioprina de elección)
 - Considerar interrupción de embarazo si:
 - Deterioro progresivo pese a tratamiento
 - Preeclampsia concomitante
 - Evidencia de compromiso fetal



Resultados obstétricos

OBSTETRICS

A national study of the complications of lupus in pregnancy

Megan E. B. Clowse, MD, MPH; Margaret Jamison, PhD; Evan Myers, MD, MPH; Andra H. James, MD, MPH

- Estudio que incluyó 13555 embarazos con LES.
- Mujeres con LES presentaron 2 a 4 veces más riesgo de complicaciones obstétricas:
 - Parto prematuro
 - Cesárea de urgencia
 - RCIU
 - Preeclampsia
 - Eclampsia
- Mayor riesgo de trombosis, infección, trombocitopenia e infección.
- Mortalidad materna 20 veces superior a mujeres sin LES.



TABLE 3

Pregnancy complications in SLE pregnancies

Pregnancy complication	Percentage of SLE deliveries with the complication	Percentage of non-SLE deliveries with the complication	OR	95% CI	P value
Cesarean section	36.6%	25.0%	1.7	1.6-1.9	< .001
Preterm labor ^a	20.8%	8.1%	2.4	2.1-2.6	< .001
Intrauterine (fetal) growth restriction	5.6%	1.5%	2.6	2.2-3.1	< .001
Preeclampsia	22.5%	7.6%	3.0	2.7-3.3	< .001
Eclampsia	0.5%	0.09%	4.4	2.7-7.2	< .001

CI, confidence interval; *OR*, odds ratio; *SLE*, systemic lupus erythematosus.

^a Preterm labor indicates women admitted for preterm labor but is not an accurate proxy for preterm birth.

Clowse. A national study of the complications of lupus in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2008.

TABLE 4
Medical complications in SLE pregnancies

Medical complication	Percentage of SLE pregnancies with the complication	Percentage of non-SLE pregnancies with the complication	OR	95% CI	P value
Thrombotic complications					
Stroke	0.32%	0.03%	6.5	2.8-10.3	<.001
Pulmonary Embolus	0.4%	0.04%	5.5	2.8-10.8	<.001
DVT	1.0%	0.01%	7.9	5.0-12.6	<.001
Infectious complications					
Sepsis	0.5%	0.1%	3.5	2.0-6.0	<.001
Pneumonia	1.7%	0.2%	4.3	3.1-5.9	<.001
Hematologic complications					
Transfusion	2.7%	0.5%	3.6	2.8-4.2	<.001
Postpartum hemorrhage	4.5%	3.3%	1.2	1.0-1.5	.01
Antepartum bleeding	2.0%	0.4%	1.8	1.3-2.4	<.001
Anemia at delivery	12.6%	6.8%	1.9	1.7-2.2	<.001
Thrombocytopenia	4.3%	0.4%	8.3	6.8-10.1	<.001

CI, confidence interval; DVT, deep venous thrombosis; OR, odds ratio; SLE, systemic lupus erythematosus.

Clowse. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008.

Preeclampsia



- Se presenta en un 16 a un 30% de mujeres con LES (versus 4.6% en población general)
- Factores de riesgo específicos de LES:
 - Nefritis lúpica activa o previa
 - Descenso en complemento
 - Trombocitopenia

Nefritis lúpica versus preeclampsia

Características clínicas y analíticas	Nefritis lúpica	Preeclampsia
Presión arterial	Normal – alta	Alta
Comienzo de la HTA	Antes o después de semana 20	Después de semana 20
Proteinuria	Presente	Presente
Ácido úrico	Normal	Elevado
Anticuerpos anti-DNA	En aumento	Estables – normales
Complemento sérico	Disminuido	Normal
Actividad extrarrenal	Puede estar presente	Ausente

Parto prematuro



- Complicación obstétrica más común
- Se reporta en 15 a 50% de los embarazos, con mayor incidencia en casos de nefritis lúpica o enfermedad activa.
- Mayoría de los casos por indicación médica (preeclampsia u otra complicación materna).

Pérdidas reproductivas



- Riesgo aumentado de muerte fetal (>10 semanas):
 - LES activo o debut durante embarazo
 - Nefritis lúpica
 - SAAF
- En presencia de enfermedad activa leve a moderada periconcepcional: 5% de embarazos terminan en muerte fetal o neonatal.

Table 1. Pregnancy and fetal outcomes in systemic lupus erythematosus.

Study (year)	Pregnancies (n)	Live births (n)	Therapeutic abortions	Spontaneous abortions, n (%)	Fetal deaths, n (%)	Total pregnancy losses, n (%)	Ref.
Mintz <i>et al.</i> (1987)	102	80 (78%)	0	17 (17%)	5	22 (22%)	[28]
Huong <i>et al.</i> (1997)	62	51 (77%)	2 (3%)	10 (16%)	2 (3%)	12 (19%)	[105]
Lima <i>et al.</i> (1995)	108	89 (82%)	2 (2%)	7 (7%)	10 (9%)	19 (18%)	[106]
Georgiu <i>et al.</i> (2000)	59	36 (61%)	3 (5%)	9 (15%)	1 (2%)	13 (22%)	[107]
Cortes-Hernandez <i>et al.</i> (2002)	103	68 (66%)	8 (8%)	15 (15%)	12 (12%)	35 (34%)	[12]
Liu <i>et al.</i> (2012)	111	83 (75%)	23 (20%)	2 (2%)	8 (9%)	10 (11%)	[108]
Gladman <i>et al.</i> (2011)	193	114 (59%)	31 (16%)	42 (21%)	3 (2%)	79 (41%)	[109]
Al Arfaj <i>et al.</i> (2010)	383	269 (70.2%)	NA	94 (25%)	20 (5%)	114 (30%)	[110]
Ko <i>et al.</i> (2011)	183	152 (83%)	NA	17 (9%)	12 (7%)	29 (16%)	[111]
Clowse <i>et al.</i> (2006)	267	229 (86%)	NA	19 (7%)	19 (7%)	27 (14%)	[38]

NA: Not available.

Restricción crecimiento intrauterino



- Se presenta en 10-30% de embarazos
- Mayor riesgo:
 - Enfermedad activa
 - Hipertensión
 - Nefritis lúpica

Lupus neonatal



- Enfermedad neonatal autoinmune transferida pasivamente
- Frecuencia 3-5%
- Asociada a la presencia de anticuerpos maternos **antiRo** o **antiLA**, con o sin el diagnóstico de LES o Sjögren.
- Principal manifestación: cutáneo o cardíaco
- Otras manifestaciones: hepática, hematológica (anemia, leucopenia, trombocitopenia)



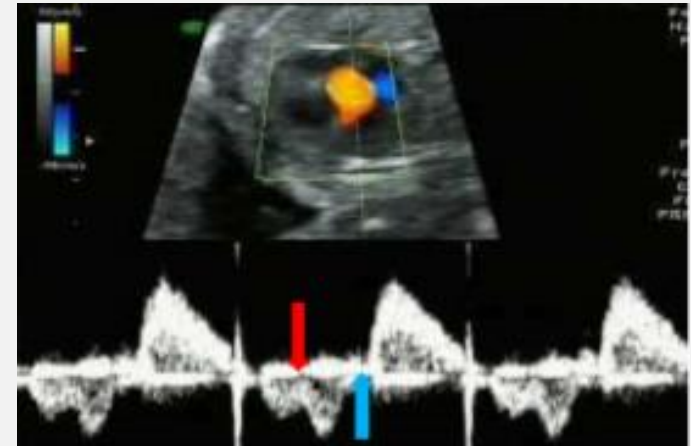
Bloqueo cardiaco congénito

- Incidencia de 1/15.000-20.000 RNV
- Frecuencia **2% de las portadoras** de antiRo/antiLA.
- Aumenta hasta 15-20% con antecedente de hijo con BCC (10-15% con antecedente lupus cutáneo)
- ***Bloqueo AV completo:***
 - Presentación más grave
 - Hidrops 40-60%
 - Mortalidad perinatal 45-50%
 - Necesidad de marcapasos postnatal 80%

Bloqueo cardiaco congénito: pesquisa



- En pacientes con antiRo/antiLA (+) se debe llevar a cabo **seguimiento ecocardiográfico** desde la semana 16 y hasta la semana 28-30 para descartar bloqueo AV.
- Evaluar disociación de frecuencia auricular y ventricular.
- Medición intervalo PR: normal 90-150 mseg



Bloqueo cardiaco congénito: seguimiento



- Seguimiento semanal con ecocardiografía
- Estudio de función cardiaca y descarte de hidrops.
- Aumento del riesgo de hidrops y mortalidad perinatal con frecuencia ventricular bajo 55-60 lpm.

Bloqueo cardiaco congénito: tratamiento



- No existe tratamiento eficaz para evitar BCC.
- **Hidroxiclороquina** podría disminuir riesgo en portadoras de antiRo/antiLA (**OR 0.46**)

Lupus eritematoso sistémico y embarazo. Servei de Medicina Maternofetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona

Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askanase AD, Salmon JE, Buyon JP. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. Ann Rheum Dis. 2010 Oct;69(10):1827-30.

Peart E, Clowse ME. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. Curr Opin Rheumatol. 2014 Mar;26(2):118-23.

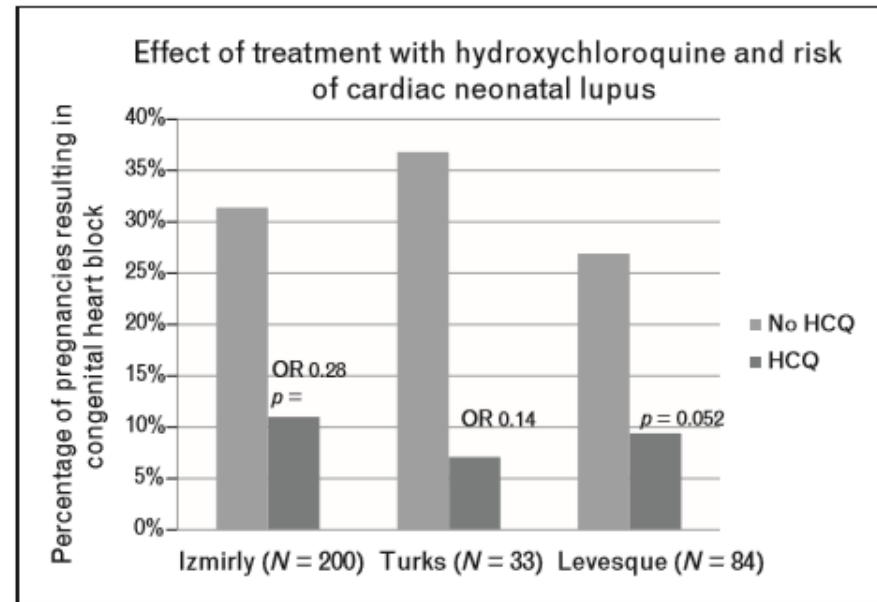


FIGURE 1. Compares the results of three different studies using hydroxychloroquine during SLE pregnancies and the risk of congenital heart block in those who received the treatment and those who did not. The Tunks *et al.* [14[■]] and Izmirly *et al.* [15[■]] studies were retrospective cohorts, and the results published by Levesque were based on database review. SLE, systemic lupus erythematosus.

Bloqueo cardiaco congénito: tratamiento



- Bloqueo AV 1er/2do grado: corticoides
 - Reducir respuesta inflamatoria en corazón fetal para retrasar progresión a BAVC
 - Dexametasona 4-6 mg/24 hrs
- Bloqueo AV completo: taquicardizantes
 - Retrasar aparición hidrops
 - Beta-miméticos: ritrodriene 5-10 mg c/6-8 hrs.

Ni corticoides ni taquicardizantes han demostrado con suficiente evidencia beneficio fetal/neonatal.

Transplacental Fetal Treatment Improves the Outcome of Prenatally Diagnosed Complete Atrioventricular Block Without Structural Heart Disease

Edgar T. Jaeggi, MD; Jean-Claude Fouron, MD; Earl D. Silverman, MD, FRCPC; Greg Ryan, MB; Jeffrey Smallhorn, MBBS; Lisa K. Hornberger, MD

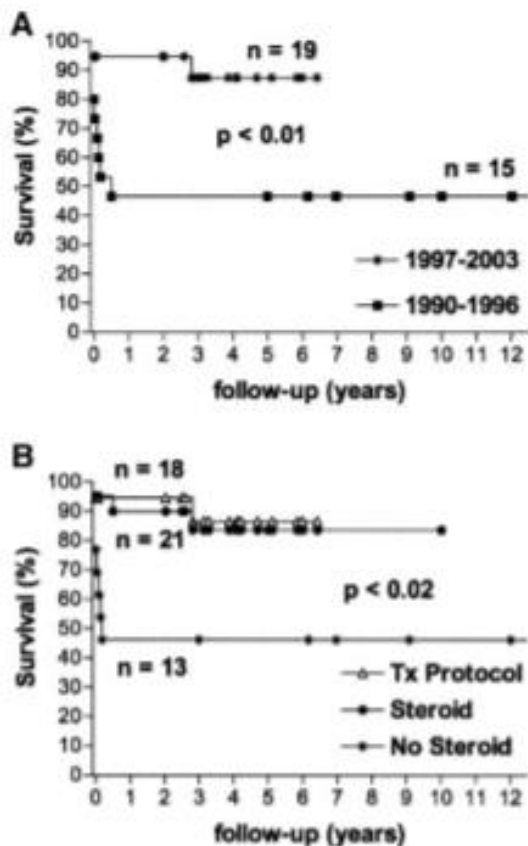


Figure 2. A, Era of diagnosis of fetal isolated CAVB and freedom from death. B, Transplacental fetal treatment with (Steroid) and without (No Steroid) dexamethasone and freedom from death. Survival was best with protocol-guided approach (Tx Protocol).

Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation*. 2004 Sep 21;110(12):1542-8.

- Sobrevivida al año:
 - 90% con tratamiento
 - 46% sin tratamiento
- Miocarditis, hepatitis, cardiomiopatía fueron mayores en grupo sin tratamiento.

Presencia de anticuerpos antifosfolípidos sin SAAF



- Se ha reportado mayor riesgo de pérdida fetal y preeclampsia
- Escasa evidencia
- Se sugiere inicio de ácido acetil salicílico desde el período preconcepcional y hasta el momento del parto.