

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**REVISIÓN DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, SÍNDROME ANTI
FOSFOLÍPIDOS Y EMBARAZO, VALORACIÓN PRECONCEPCIONAL Y
SEGUIMIENTO DURANTE LA GESTACIÓN**

**Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado de Reumatología, para optar al grado de especialista en Reumatología**

DR. RAFAEL SATTLER SANDOVAL

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2016

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mi Esposa Miriam, a mis hijos Paulo, Tailyn y Daniel, quienes me inspiran, y han sentido mi ausencia en estos años de preparación académica.

A la fortaleza y memoria de mi madre, durante los años que luchó contra una enfermedad autoinmune.

A las pacientes, portadoras de Lupus Eritematosos Sistémico y Síndrome Anti Fosfolípidos, que anhelan una concepción.

A mis profesores de Posgrado.

AGRADECIMIENTOS

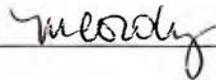
A Dios, por su guía y acompañamiento.

A los profesores del Posgrado en Reumatología, de cada uno de los Hospitales donde realicé mis rotaciones, cada uno de ustedes, pone siempre algo de más, para nuestra formación y el éxito en la evolución de los pacientes.

“Esta Tesis, fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Reumatología, de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial, para optar al grado de Especialista en Reumatología”

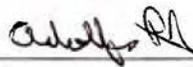
Dra. Cecilia Díaz Oreiro, PhD

Decana del Sistema de Estudios de Posgrado



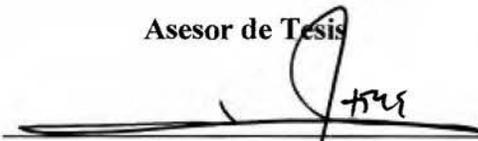
Dra. Marisol Cordero Vega, Médico Especialista

Directora de Tesis



Dr. Adolfo Pacheco Salazar, Médico Especialista

Asesor de Tesis



Dr. Javier Badilla Umaña, Médico Especialista

Director del Posgrado en Reumatología



Dr. Rafael Sattler Sandoval

Candidato

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	vi
Resumen en inglés.....	vii
Lista de abreviaturas.....	viii
Introducción.....	1
Revisión bibliográfica.....	2
Conclusiones.....	41
Referencias bibliográficas.....	42
Anexo.....	51

RESUMEN

Este trabajo corresponde a la revisión de 32 artículos, referentes a la valoración inicial, factores pronósticos y tratamiento, de las pacientes portadoras de Lupus Eritematoso Sistémico, asociado o no a Síndrome Anti Fosfolípidos, que desean un embarazo.

Abarca temas desde la anticoncepción, en los casos indicados, hasta la valoración de laboratorios y su importancia, como indicadores pronósticos de complicaciones.

Incluye además la revisión de nuevos métodos como el Doppler de arterias uterinas, para predicción de desenlaces adversos.

Es un primer paso, para abrir a discusión, la formación de clínicas de embarazo en enfermedad autoinmune en nuestros hospitales.

RESUMEN EN INGLÉS

This work corresponds to the review of 32 articles, regarding the initial evaluation, prognostic factors and treatment, of the carrying patients of Systemic Lupus Erythematosus, associated or not with Antiphospholipid Syndrome, who wish a pregnancy.

It includes topics from the contraception, in the stated cases, up to the laboratory evaluation and its importance, like warning complications prognoses.

It includes also, the review of new methods, like the Doppler of uterine arteries, for prediction of adverse outcomes.

It is the first step, to open to discussion, the formation of clinics of pregnancy in autoimmune illness in our hospitals.

LISTA DE ABREVIATURAS

AL: Anticoagulante Lúpico.

aPL: Anticuerpos anti fosfolípidos

ER- α : Receptores estrogénicos α

ER- β : Receptores estrogénicos β

HCQ: Hidroxicloroquina

IVIG: Inmunoglobulina endovenosa

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

PEG: Pequeño para edad gestacional

SAF: Síndrome Anti Fosfolípidos

SLEDAI: Índice de Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico inglés

SLEPDAI: Índice de Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico, adaptado para la interpretación de los cambios en el Embarazo

VAS: Escala visual análoga

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune, caracterizada por cuadros de remisión y exacerbación.

Afecta predominantemente a mujeres en edad reproductiva, lo cual hace que el embarazo, sea un tema relevante (Guillermo J, 2010).

Hace más de 30 años, la sugerencia por parte del personal de salud, para las pacientes portadoras de LES, era que evitaran la concepción, ya que existían reportes de complicaciones, tanto maternas como fetales, sobre todo, si se asocia al Síndrome Anti Fosfolípidos (SAF), en cuyo caso, aumenta el riesgo de eventos trombóticos y pérdidas gestacionales.

En las últimas décadas, se han logrado determinar no solo los factores de riesgo para un pronóstico evolutivo desfavorable en el embarazo, sino también para el manejo y prevención de estos desenlaces (Clark C, 2005).

El objetivo de esta revisión, corresponde al análisis de esa evidencia, y su posible empleo, en el manejo de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, asociado o no a Síndrome Anti Fosfolípidos, que se encuentran embarazadas o desean estarlo, reduciendo al máximo las complicaciones.

Lupus y Síndrome Anti Fosfolípidos en el embarazo

I. Lupus Eritematoso Sistémico

Etiopatogénesis

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es el mejor ejemplo de enfermedad autoinmune, caracterizado por la producción de una cantidad importante, de distintos auto anticuerpos, dirigidos contra componentes celulares, principalmente nucleares, con múltiples contribuyentes en su patogénesis, de carácter ambiental, genético, hormonal, etc.

Factores genéticos se han propuesto, en estudios de gemelos homocigotos, donde el LES puede ser hasta 10 veces más frecuente, que en gemelos dicigóticos, con una concordancia que no supera el 57%, por lo que tampoco se considera el factor genético una causa directa, sino un contribuyente más.

Defectos genéticos, incluso en la producción de complemento C2, C4 y C1q, se han relacionado con un aclaramiento inadecuado de desechos celulares, incluidos productos nucleares, que proveen una cantidad antigénica abundante para la producción de auto anticuerpos.

El predominio en mujeres en edad reproductiva, 9:1 sobre hombres, orienta a factores hormonales, como adyuvante, para la modulación y activación linfocitaria.

Durante el embarazo, existen cambios hormonales, documentándose el aumento de hormonas esteroidales libres, glucocorticoides, estrógenos y progesterona.

Los estrógenos, pueden llevar a la exacerbación o disminución de la respuesta inmune, en la población general, dependiendo de subtipo de receptores sobre los que predomine el estímulo, sea tanto el receptor, como la concentración de estrógenos circulantes. Por ejemplo, el estrés oxidativo y la hipoxia, que acompañan usualmente a la inflamación, llevan a una sobre expresión de receptores estrogénicos β (ER- β) y una disminución en la expresión de los receptores estrogénicos α (ER- α), (Cutolo, M, 2008).

En macrófagos activados, lipopolisacáridos además de Interferón γ , aumentan la expresión de ER- β ante la hipoxia.

Los estrógenos en general, pueden entonces considerarse, promotores de la proliferación celular y humoral en la respuesta inmune, en los seres vivos (Cutolo M, 2008). Como el estímulo sobre cada tipo de receptor estrogénico, puede conducir a respuestas inmunológicas diferentes, motivó, el estudio y detección de anticuerpos contra receptores de estrógenos, documentando, hasta en un 45% de las pacientes con Lupus, anticuerpos dirigidos contra los receptores de estrógenos alfa, y sin demostrar anticuerpos contra los ER- β .

Los anticuerpos anti ER- α , inducen activación celular, y apoptosis de Linfocitos en estado de reposo, produciendo además estimulación y proliferación de Linfocitos T estimulados anti CD3, pudiendo contribuir a la expansión de Linfocitos auto reactivos.

Existe correlación, entre los niveles de Anti ER- α y la actividad clínica de la enfermedad, medida por el Índice de Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico o SLEDAI, por sus siglas en inglés (Cutolo M, 2008).

Dentro de los factores ambientales, los más descritos corresponden a la presencia de anticuerpos contra el Virus de Epstein Barr, en el momento del diagnóstico en algunos

pacientes, lo que sugiere, puede ser un comportamiento de estímulo inicial. Igual sospecha existe sobre los efectos adversos del fumado, y aspectos socioeconómicos, generalmente bajos (Guillermo J, 2010).

Epidemiología

Distribuida a lo largo de los continentes, tiene una incidencia de 1 a 10 por cada 100.000 personas año, y una prevalencia muy variable, que puede encontrarse entre 20 y 70 personas por cada 100.000, dependiendo del estudio donde se analizó la muestra (Hopkinson ND, 1994). Tiende a ser más frecuente en mujeres de raza negra, con un predominio de 3:1 sobre caucásicas, sobre todo en edades menores a 16 años. Predomina en el rango de edad reproductiva (Guillermo J, 2010).

Características clínicas y criterios de clasificación

Consta de una gran variedad de manifestaciones clínicas, que fueron analizadas, por Las Clínicas Colaboradoras en Lupus Sistémico o SLICC, por sus siglas en inglés, quienes sometieron a validación los criterios de Clasificación propuestos en 1997, por el Colegio Americano de Reumatología (ACR).

Los criterios de 1997 (Hochberg MC, 1997), corresponden a una revisión de los criterios anteriores, publicados en 1982 (Tan EM, 1982), y que fue necesaria, para la eliminación de la detección de células LE de los criterios de laboratorio, y la inclusión de los anticuerpos anti cardiolipinas en los criterios inmunológicos.

A diferencia de los criterios de 1982, la revisión de 1997, no había sido validada, hasta la intervención del grupo SLICC (Petri M, 2012).

Para lograr clasificar a un paciente como portador de LES, es necesario que presente:

- a) Al menos 4 criterios de los 17 propuestos que incluya al menos un criterio clínico y 1 criterio inmunológico ó,
- b) Nefritis confirmada por biopsia renal, compatible con LES, en presencia de anticuerpos antinucleares o anti DNA de doble cadena.

Criterios clínicos:

1 Lupus cutáneo agudo

- Eritema malar Lúpico (no cuenta si es lupus malar discoide)
- Lupus ampolloso
- Necrolisis epidérmica tóxica como variante de LES
- Eritema Lúpico maculopapular
- Eritema Lúpico fotosensible (en ausencia de dermatomiositis).
- **Lupus cutáneo subagudo**
- lesiones poli cíclicas anulares y/o psoriasiformes no induradas que resuelven sin cicatriz, aunque ocasionalmente dejan despigmentación postinflamatoria o telangiectasias.

2 Lupus cutáneo crónico

- Lupus discoide clásico
- -Localizado (por encima del cuello)
- -Generalizado (por encima y debajo del cuello)
- Lupus hipertrófico (verrucoso)
- Paniculitis Lúpica (lupus profundus)

- Lupus mucoso
- Lupus eritematoso tumidus
- Lupus sabañón (lupus chillblain)
- Sobreposición lupus discoide/liquen plano

3 Úlceras orales

- Paladar, bucales, en lengua o mucosa nasal, en ausencia de otras causas tales como vasculitis, Behcet, infecciosas como herpes, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o hipersensibilidad a alimentos ácidos.

4 Alopecia no cicatrizal

- Adelgazamiento difuso o fragilidad capilar con cabello visiblemente roto, en ausencia de otras causas como alopecia areata, fármacos, deficiencia de hierro o alopecia androgénica.

5 Sinovitis en 2 o más articulaciones

- Caracterizada por sinovitis o edema/eritema, dolor en 2 ó más articulaciones y rigidez matutina de >30 minutos.

6 Serositis

- Pleuresía típica con duración > 1 día,
- Derrame pleural
- Frote pleural
- Dolor pericárdico típico (dolor al recostarse que mejora al inclinarse hacia adelante) > 1 día de evolución.
- Derrame pericárdico
- Frote pericárdico

- Pericarditis documentada por hallazgos en electrocardiograma (en ausencia de otras causas como infección, uremia y Síndrome de Dressler).

7 Compromiso renal

- Relación proteinuria/creatinuria en orina al azar mayor a 0.5
- Orina de 24 horas representando > 500 mg de proteína/24 horas
- Cilindros hemáticos, presentes en el sedimento urinario.

8 Compromiso neurológico

- Convulsiones
- Sicosis
- Neuritis múltiple (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria)
- Mielitis
- Neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus)
- Estado confusional agudo (en ausencia de otras causas como uremia, fármacos y toxico-metabólicas)

9 Anemia hemolítica autoinmune

10 Leucopenia o Linfopenia

- Leucopenia <4000/mm³ al menos una vez en ausencia de otras causas como uso de fármacos e hipertensión portal, etc.
- Linfopenia <1000/mm³ en alguna ocasión en ausencia de otras causas como esteroides, fármacos e infección.

11 Trombocitopenia

- Plaquetas por debajo de 100.000/mm³.

Criterios inmunológicos

12 Anticuerpos anti nucleares positivos, por encima del valor de referencia del laboratorio

13 Anticuerpos anti DNA doble cadena, por encima de los valores de referencia del laboratorio.

- Si es por ELISA, deben ser al menos dos veces por encima del rango de referencia.

14 Anticuerpo anti Smith positivo (Anti Sm)

15 Anticuerpos Anti Fosfolípidos, al menos uno positivo

- Anticoagulante Lúpico
- VDRL falso positivo
- Anticardiolipinas (IgM, IgG o IgA) título medio o alto
- AntiB2 glicoproteína (IgA, IgM o IgG)

16 Complemento bajo

- C3, C4 o CH50

17 Coombs directo positivo

- En ausencia de anemia hemolítica.

Estos criterios de clasificación, poseen luego de su validación, de una Sensibilidad 94%, especificidad 92% (Petri M, 2012).

II. Síndrome Anti Fosfolípidos

Cuadros muy sugestivos de Síndrome Anti Fosfolípidos, empiezan a describirse desde 1957, cuando reportan la positividad del test de detección de enfermedades venéreas (VDRL, por

sus siglas en inglés), en ausencia de infección por *Treponema pallidum*, asociado a pérdidas gestacionales recurrentes y trastornos de la coagulación (Laurell A, 1957).

A lo largo de los años, se siguen haciendo reportes de casos similares, pero, no es sino hasta los años 1983-1986, cuando se empieza a describir como entidad clínica, en el Hospital de Saint Thomas, Londres, por el grupo de trabajo del profesor Graham RV Hughes, y se acuña el nombre de enfermedad de Hughes. (Hughes GRV, 1983).

Ya para 1987, en Sapporo, Japón, se define los primeros criterios clasificación, para el Síndrome Anti Fosfolípidos (SAF), que han venido evolucionando hasta nuestros días.

Para los inicios del año 1990, se había establecido con mayor claridad, la relación entre el SAF y la morbilidad gestacional, identificando además a la $\beta 2$ glicoproteína I, como el principal cofactor de los anticuerpos anti fosfolípidos (McNeil HP, 1990).

Epidemiología

La prevalencia en la población general no es clara, y se ha estimado en un 0.5-1%. La presencia de Anticuerpos anti fosfolípidos (aPL) en las mujeres sanas en edad reproductiva, puede alcanzar de un 1 a un 5% (Ruiz-Irastorza G, 2004).

Las pacientes portadoras de LES, tienen una prevalencia de aPL positivos de un 40%, y de ellas, menos de un 40% tendrán algún fenómeno trombótico.

Se ha encontrado que de un 10 a un 25% de las pacientes con abortos recurrentes, tienen positividad de anticuerpos anti fosfolípidos, y en aquellas con pérdidas posteriores a la

semana 20 de gestación, el Anticoagulante Lúpico (AL) se encuentra positivo hasta en el 30% de los casos (Drakeley AJ, 1998).

Las morbilidades gestacionales más frecuentes, en una cohorte de 590 mujeres embarazadas con SAF, fueron descritas, y comprenden un espectro amplio de eventos, desde las pérdidas gestacionales tempranas, antes de la semana 10 de gestación 35.4%, la preeclampsia 9.5%, la eclampsia 4.4%, el desprendimiento de placenta 2%, el retardo del crecimiento intra uterino (RCIU), o la pérdida gestacional tardía (posterior a la semana 20 de embarazo) en un 16.9% y un porcentaje de nacimientos vivos de 48% (Cervera R, 2002).

Los Anticuerpos Anti Fosfolípidos

Son anticuerpos dirigidos principalmente, contra fosfolípidos aniónicos.

Pueden dividirse, de una manera sencilla, en aquellos que son capaces de prolongar los tiempos de coagulación in vitro como el test de cefalina o diluir el tiempo de Tromboplastina tisular (representa la actividad del AL), y los que van dirigidos contra moléculas similares a cardiolipinas.

Actualmente se ha demostrado, que los aPL, tienen como blanco, epítopes de proteínas llamadas cofactores, como las proteínas C y S, la Anexina A2 y A5, así como el kininógeno de alto peso molecular (Gris JC, 2003) , y los dos más asociados a patogenicidad de anti fosfolípidos como la β 2GPI y la protrombina (Alijotas-Reig, 2005) .

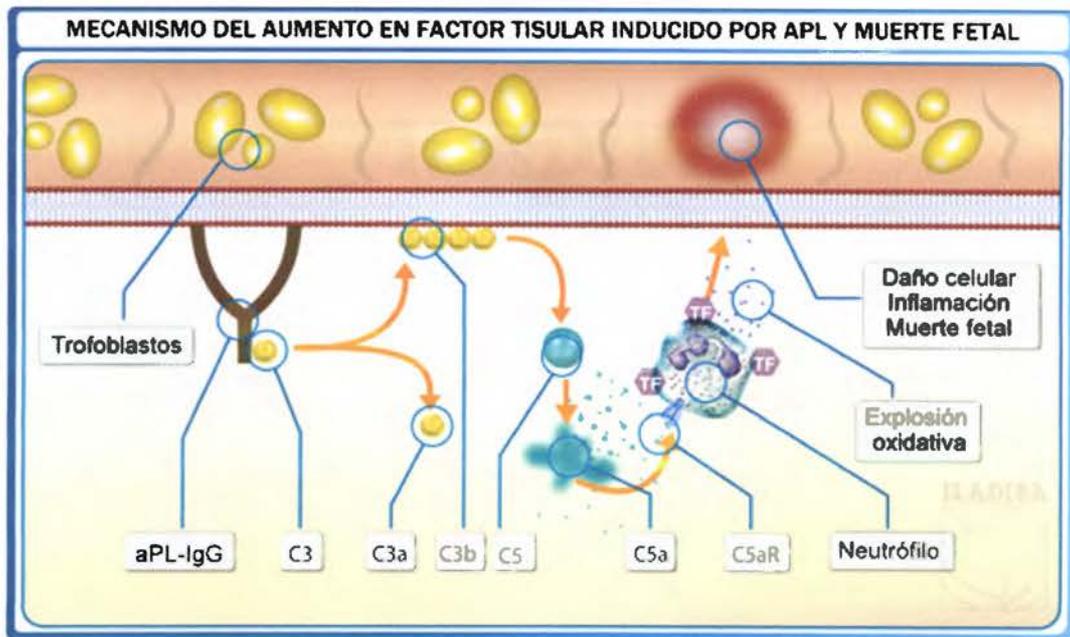
En el 2003, dos revisiones sistemáticas, demostraron que la actividad del Anticoagulante Lúpico, es la que correlaciona mejor con el riesgo real de trombosis y complicaciones obstétricas, y que la positividad de AL asociada a β 2GPI, tiene más poder predictivo de complicaciones, que la asociación AL con el anti fosfolípidos dirigido contra protrombina (Galli M, 2003).

Etiopatogénesis en SAF obstétrico

Se postulan dos mecanismos de afección, uno pro trombótico y otro pro inflamatorio, que parece más relacionado con el embarazo temprano. Los aPL dependientes del cofactor β 2GPI, tienden a involucrarse más, debido a la sobre expresión de β 2GPI por la placenta, que conlleva a la formación de complejos β 2GPI-anti β 2GPI, que activan la vía clásica del complemento, llevando a inflamación local, daño del trofoblasto y endotelio vascular (Alijotas-Reig J, 2010). Ya publicaciones previas, mencionan que las placentas examinadas de pacientes con pérdidas tempranas, mostraban más fenómeno inflamatorio (Figura 1), con ausencia de trombosis en más del 50% de los casos (Holers VM, 2002).

Asociado a esos elementos, la interacción directa de los aPL en la implantación e inducción de apoptosis del trofoblasto, lleva a disminución de la producción de la Gonadotropina Coriónica Humana y progesterona, que pueden cambiar la actividad y cantidad de las células Naturak Killer (NK) en el endometrio (Carp HJ, 2007).

Figura 1



En resumen, los aPL actúan contra las células trofoblásticas, endoteliales, plaquetas y el lecho placentario, reduciendo la invasión del trofoblasto, debilitando la diferenciación de las células endoteliales del endometrio, interfiriendo con la placentación. Además de los complejos de ataque de membrana derivados de la activación del complemento.

Manifestaciones clínicas del SAF obstétrico

Son aquellos que presentan morbilidad asociada al embarazo, y corresponden a:

- Pérdidas gestacionales antes de la semana 10 de gestación, por causa no genéticas o estructurales.
- Pérdidas gestacionales luego de la semana 10 de gestación.

- Preeclampsia, Eclampsia, Síndrome de trombocitopenia, elevación enzimática del hígado, hemólisis (antes de la semana 34 de embarazo).
- Retardo del crecimiento intra uterino (debajo del percentilo 10).

La preeclampsia temprana y el RCIU, se relacionan más a una insuficiencia placentaria, como resultado de la noxa producida por los aPL.

La definición de insuficiencia placentaria, en relación a SAF, fue definida por expertos desde el 2010 (Alba P, 2011), e incluyen:

- Resultados anormales de vitalidad fetal (falta de reactividad en el monitoreo fetal, sugestivo de hipoxia fetal).
- Anormalidades de la onda correspondiente a flujo/velocidad del Doppler de la arteria umbilical, sugestivos de hipoxia (ausencia de flujo al final de la diástole en la arteria umbilical).
- Oligohidramnios, índice de líquido amniótico menor o igual a 5 cm.
- Peso al nacer, por debajo del percentilo 10 para la edad gestacional.

Estos desórdenes, complican del 15 al 30% de los embarazos, pero la manifestación más frecuente continúa siendo, las pérdidas gestacionales tempranas recurrentes (Garrido-Gimenez C, 2015).

La sospecha clínica debe prevalecer, en aquellas pacientes con abortos a repetición, o que luego de un primer nacimiento prematuro o PEG, no logra concebir, por recurrencia de pérdidas tempranas.

Otras complicaciones que vale la pena mencionar, corresponden a hematomas retro placentarios, desprendimiento de placenta, ruptura prematura de membrana, preeclampsia puerperal (Garrido-Gimenez C, 2015).

La historia de lúvido reticularis, enfermedad autoinmune previa, úlceras en miembros inferiores, anemia hemolítica, cefalea migrañosa de inicio reciente, trombocitopenia y VDRL positivo, pueden acompañar al embarazo o presentarse previo a éste, por lo que es menester, incluirlo en el interrogatorio.

Criterios de Clasificación de Síndrome Anti Fosfolípidos

Revisados en la publicación de Miyaki S del 2006, Se dividen en criterios clínicos y de laboratorio.

Es necesario la presencia de al menos un criterio clínico y uno de laboratorio, para que se clasifique como SAF, descritos a continuación:

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
<p>Trombosis Vascular</p> <p>Uno o más episodios clínicos de trombosis, arterial o venosa, en cualquier tejido u órgano. Debe ser constatada por métodos objetivos, sea por imágenes o hallazgos histopatológicos inequívocos, que demuestren la trombosis en ausencia de signos inflamatorios de la pared vascular.</p>	<p>a) Presencia de Anticoagulante Lúpico en el plasma*</p>

<p>Morbilidad relacionada al embarazo (SAF Obstétrico)</p> <p>a) Una o más muertes no explicables, de fetos morfológicamente normales, a la semana 10 de gestación o más allá (la morfología fetal normal debe ser confirmada por ultrasonido o análisis directo del feto)</p> <p>b) Uno o más nacimientos prematuros de neonatos normales, antes de la semana 34 de gestación, debido a preeclampsia, eclampsia o signos de insuficiencia placentaria (discutidos previamente)</p> <p>c) Tres o más pérdidas gestacionales antes de la semana 10 de embarazo, inexplicables, con factores anatómicos maternos, hormonales y cromosómicos descartados (maternos y paternos).</p>	<p>b) Anticuerpos anti Cardiolipinas, sean IgM o IgG, presentes en el plasma a títulos moderados o altos, (más de 40 unidades GPL o MPL, o por encima del percentilo 99), medidos con métodos de ELISA recomendados.*</p> <p>c) Anticuerpos anti-β2GLP1, IgG o IgM, medidos en plasma, por encima del percentilo 99, y detectado por métodos de ELISA adecuados.*</p>
---	---

*Deben ser realizados en un mínimo de dos determinaciones, al menos de 12 semanas de diferencia, una de otra.

III. Lupus, Síndrome Anti Fosfolípidos y embarazo

Ya desde los años 1950, existen publicaciones entre la relación de Lupus y embarazo, inicialmente reportado por ginecólogos, que observaban exacerbaciones de la enfermedad en el desarrollo de la gestación, con complicaciones maternas y fetales (Friedman EA, 1956).

Los ratios de pérdidas gestacionales o complicaciones en el embarazo, en pacientes de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), han mejorado en la últimas décadas. Se ha logrado reducir de un 40% a un 17% desde 1960 hasta el año 2000 (Clark C, 2005).

Las anomalías genéticas, cromosómicas o malformaciones mayores, siguen siendo la principal razón de pérdida gestacional en el primer trimestre, similar a la población general.

En un seguimiento de pacientes desde 1987 al 2002, en el Hopkins Lupus Center, se estudiaron 166 embarazos en 125 pacientes con diagnóstico de Lupus, desde el primer trimestre. De ellas 16% terminó en pérdida gestacional, y las variables estudiadas correspondieron a Proteinuria, Detección de SAF, Trombocitopenia definida por debajo de 150.000 mm^3 e Hipertensión Arterial mayor a 140/90 mm Hg, los factores asociados fueron:

- a) Proteinuria mayor a 500mg/24hr con 2.6 veces más riesgo de pérdida gestacional.
- b) Diagnóstico de SAF secundario con 3.1 veces mayor riesgo de pérdida gestacional mayor a la semana 20 de gestación.
- c) Trombocitopenia menor a 150.000 mm^3 , 3.3 veces mayor riesgo de embarazo no concluido.
- d) Hipertensión arterial mayor a 140/90 mmHg, en el primer trimestre, conlleva un 2.4 más de riesgo en pérdida del embarazo.

Todos éstos factores son independientes unos de otros, y demostraron un valor de p menor a 0.05.

Lo anterior, ha llevado al análisis de otras variables, que ayuden a predecir el riesgo de pérdidas gestacionales o complicaciones durante el embarazo, en pacientes con LES (Clowse ME, 2006).

En una revisión de los embarazos en paciente Lúpicos del Hopkins Lupus Cohort, de 1987 al 2012, se dio seguimiento a 202 embarazos en 175 pacientes, se incluyeron otras variables, como niveles de Complemento, Anticoagulante Lúpico (ACL) y actividad de la enfermedad a criterio médico (Mankee A, 2015).

La inclusión del tamizaje por Anticoagulante Lúpico se justificó, en los resultados obtenidos Clowse et al, en el 2006, donde demostró, que la positividad de los anticuerpos antifosfolípidos, en pacientes que no cumplían criterios de clasificación de SAF, llevaban a porcentajes similares de pérdida gestacional, que aquellas pacientes que cumplían criterios diagnóstico de SAF (12% vs 15%).

De los 202 embarazos evaluados, la pérdida de la gestación se dio en 22 (11%), de ellos 12 (55%) en el primer trimestre, 9 (40%) en el segundo trimestre y sólo 1 (5%) durante el tercer trimestre. No existieron otros factores como raza, frecuencia del embarazo, que influyeran en los resultados, excepto en pacientes mayores de 40 años, en las que 3/6 tuvieron pérdida gestacional.

De los 202 embarazos 186 tuvieron Anticoagulante Lúpico negativo, con un total de pérdida gestacional de 9%, y en pacientes con Anticoagulante Lúpico positivo 36%, aun sin tener el diagnóstico de SAF previo.

En la cohorte de 202 pacientes, 25 de ellas tenían historia de Anticoagulante Lúpico positivo previo al embarazo, pero sin positividad al repetir el laboratorio en el primer trimestre de embarazo, de ellas, ninguna tuvo complicaciones durante la gestación, lo que sugiere que es necesaria la presencia del ACL durante el embarazo, para que se presenten mayores complicaciones, además de requerir de manera obligatoria, confirmar el laboratorio antes de las 12 semanas de gestación.

Otro de los factores analizados, corresponde a la escala visual análoga (VAS) de 0-3, llevada a cabo por el médico evaluador, demostró que valores iguales o mayores a 2, correlacionaban más con pérdidas gestacionales 29% vs 8% de valores menores a 2.

Lo importante de éste análisis es que de 11 pacientes no tenían alta actividad clínica de la enfermedad (VAS igual o menor a 1), pero Anticoagulante Lúpico positivo, 27% tuvieron pérdida del embarazo, dando peso a la presencia o no, del anticuerpo.

También se tamizó a las pacientes, para Anticuerpos Anticardiolipinas IgG (aCL), que a pesar de estar positivo en niveles altos en 7 de 115 positivas (63% del total de la cohorte), ninguna presentó complicaciones estadísticamente significativas durante el embarazo, restando la relación de aCL con complicaciones gestacionales.

Los bajos niveles de Complemento que se lograron detectar en 83 pacientes (41%) de la cohorte, en el primer trimestre de embarazo, correlacionaron con 16% vs 7% de pérdida gestacional, en las pacientes con niveles normales de Complemento.

En éste estudio, los niveles de Anticuerpos Anti DNA de doble cadena (anti DNAs) no mostraron diferencias estadísticamente significativas, en la evolución del embarazo.

El uso de una dosis superior a 10mg de prednisona al día, fue más frecuente en las pacientes que perdieron la gestación 16% vs 8% que manejaban dosis menores (Mankee A, 2015), lo que presume que iniciaron la gestación, aún con criterios de actividad de la enfermedad (Chakravarty, 2005).

A diferencia del estudio PROMISSE, que se realizaría años después, el VAS proporcionado por el médico, y el Anticoagulante Lúpico se evaluó, sólo en el primer trimestre de embarazo.

En junio del 2015, se publica el estudio PROMISSE, un estudio observacional, multicéntrico, realizado entre setiembre del 2003 y diciembre del 2012, para determinar predictores de resultados adversos en el embarazo de pacientes con LES y Síndrome Anti fosfolípidos (SAF) en una cohorte de 385 pacientes con Lupus, 49% blancas no hispánicas, y 31% con historia previa de nefritis. Se excluyeron aquellas con enfermedad activa, determinado por dosis mayores a 20 mg de prednisona, ratio proteinuria/creatinuria mayor a 1000 mg/gr, creatinina mayor a 1,2 mg/dl y embarazo múltiple.

Los eventos adversos considerados fueron la muerte fetal después de la semana 12 de gestación o muerte neonatal previa al egreso (atribuible a insuficiencia placentaria o prematuridad), nacimiento antes de la semana 36 debido a insuficiencia placentaria, hipertensión o preeclampsia; pequeño para edad gestacional.

De un total de 741 pacientes, fueron incluidas 385, todas con inactividad de su enfermedad, o antecedentes de LES, leve a moderado pero estable, 91% proteinurias por debajo de 500 mg/día.

Los eventos adversos se presentaron en 19% de los embarazos, de los cuales 4% correspondieron a muerte fetal, 1% a muerte neonatal. Indicación para terminar el embarazo

en pre término alcanzó el 9% de los casos y se obtuvo productos pequeños para edad gestacional en un 10% de los embarazos. Al menos 4,4% de las pacientes tuvo más de una complicación.

Aunque en la definición del estudio no se incluyó la preeclampsia luego de la semana 36, ésta se presentó en 2% de las pacientes.

Los datos muestran, que las pacientes con diagnóstico sólo de LES, presentaron un 15.4% de complicaciones, a diferencia de aquellas que asociaban SAF con un 43.8%.

Dentro de los factores de pronóstico fetal, se incluye la determinación de anticuerpos anti Ro, ya que éstos anticuerpos IgG, logran un transporte activo transplacentario, llevando a bloqueo cardíaco congénito, el cual se presentó sólo en 1 de 154 pacientes que eran positivas para anti Ro, en el estudio PROMISSE (Buyon JP, 2015).

Si analizamos un estudio de validación, del estudio PROMISSE (Yelnik CM, 2016), en el que se dio seguimiento a pacientes con anticuerpos anti fosfolípidos positivos y embarazo, desde abril del 2011 a enero del 2015, en el que se midieron los aPL en el primer, segundo, tercer trimestre de embarazo, y la semana 12 pos parto, además de los eventos adversos (Muerte gestacional después de la semana 12 de gestación, muerte neonatal, parto prematuro antes de la semana 36 de embarazo debido a insuficiencia placentaria, Retardo del Crecimiento Intra Uterino (RCIU), Pre Eclampsia).

Se encontró a 44 pacientes con aPL positivos, 13 con eventos adversos en la gestación, 80% de los cuales se dieron en el segundo trimestre de gestación.

El Anticoagulante Lúpico estaba positivo en 69% de las pacientes con eventos adversos, versus en el 27% de aquellas sin complicaciones gestacionales.

Los Anticuerpos Anticardiolipina (aCL), así como la β 2 glicoproteína, IgG o IgM positivas en el embarazo, no correlacionaron con ningún evento negativo sobre la gestación.

Las pacientes que iniciaban el embarazo ya con criterios previos de clasificación de Síndrome Anti Fosfolípidos positivos, correspondieron al 92% de las pacientes con patología gestacional, vs el 45% de aquellas sin el diagnóstico previo, pero con aPL positivos, únicamente.

La asociación de la pacientes que además de aPL positivos eran portadoras de LES, no varió el resultado de las complicaciones de la gestación (39% aPL vs 30% para aPL+LES), después de la semana 12 de gestación (Yelnik CM, 2016).

Todo lo analizado, nos da las herramientas necesarias para proponer, la conformación de una consulta pre concepcional y seguimiento durante el embarazo y puerperio, así como coordinar la vigilancia del recién nacido.

IV. Propuesta de manejo, para las pacientes con LES, SAF y embarazo

A continuación se realiza una propuesta de manejo, adecuada a nuestra realidad nacional, basada en la evidencia revisada.

Unidades Multidisciplinarias de Monitoreo

Toda unidad que aspire a manejar de manera adecuada, la evolución de un embarazo en pacientes con LES y SAF, debe contar con:

- **Especialista en Reumatología**, es el encargado del manejo médico de la paciente, calificado para la detección de actividad de la enfermedad. Se encarga del manejo

directo de las manifestaciones del Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome Anti Fosfolípidos. Debe aconsejar, acerca del momento adecuado para intentar una concepción, basado en antecedentes de la paciente, y estado actual de su enfermedad.

- **Especialista en Perinatología**, para el seguimiento obstétrico, debe estar capacitado en ultrasonido, para detectar cambios en las ondas, velocidades y flujo Doppler, de arterias uterinas y umbilical, así como la realización de perfil biofísico, detección de RCIU, etc. Es el Especialista en Perinatología, quien toma la decisión de terminar un embarazo.
- **Especialista en Neonatología**, se encarga de los cuidados del recién nacido, es de suma importancia, ya que el concepto de “embarazo exitoso” en LES y SAF, generalmente se refiere a un nacido vivo, pequeño para edad gestacional, o nacido pre término en algunos casos. Igual de importante para la vigilancia de niños con Lupus Neonatal.
- **Laboratorio**, con capacidad de manejar las pruebas tanto de inmunología, como de hematología y química, para el seguimiento de las pacientes, con un adecuado stock de reactivos, vitales para la valoración médica.
- **Profesional en Psicología** para el manejo de la pareja, desde antes de la concepción, ayuda a abordar aspectos emocionales, y apoyo, cuando el embarazo llega a término o no. Debe ser capaz, de hacer entender las expectativas reales de “embarazo exitoso” a la paciente y su compañero.
- **Servicios de apoyo** como Unidad de Cuidados Intensivos, Radiología, unidades de soporte renal, por ejemplo.

Consulta pre concepcional (primer consulta)

Al inicio de la consulta pre concepcional, las pacientes deben tener claro, el riesgo materno y fetal, deben entender, que aún con el tratamiento adecuado, si el LES está asociado a SAF, tienen al menos un 15% de riesgo de pérdida del embarazo. Todos los embarazos se consideran de alto riesgo.

En éste momento, se evalúan aspecto clínicos, como edad, historia de la evolución previa de sus embarazos y complicaciones si los ha tenido.

Es necesario, que la paciente tenga un mínimo de 6 meses, de remisión en su enfermedad, o con enfermedad leve a moderada, estable, dirigida por un Índice de Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI), adaptado para la interpretación de los cambios fisiológicos en el Embarazo (SLEPDAI por sus siglas en inglés), para ésta etapa, las dosis necesarias de prednisona para mantener el LES en control, deben ser menores a 10mg por día.

Debe revisarse, de manera extensa, historia y pruebas que puedan estar contenidas en el expediente, y que conformen contraindicaciones, relativas o absolutas para un embarazo, a saber:

- **Hipertensión pulmonar severa PSAP >50mmHg o sintomática (contraindicación absoluta)**
- **Enfermedad restrictiva pulmonar, con capacidad vital forzada (FVC) menor a 1 litro (vigilancia en Síndrome de Pulmón Encogido).**
- **Insuficiencia cardíaca presente.**

- Falla renal, o creatinina sérica basal $>2,8\text{mg/dl}$ (menos de 40% de éxito en el embarazo).
- Síndrome de Hemólisis, plaquetas disminuidas, elevación de enzimas hepáticas (HELLP) o preeclampsia severa, previas, a pesar de tratamiento oportuno con aspirina y heparinas de bajo peso molecular.
- Enfermedad cerebrovascular (ECV) en los últimos 6 meses.
- Reactivación severa de Lupus (medida por SLEDAI) en los últimos 6 meses.
- Historia de actividad moderada o severa.
- Anticoagulante Lúpico positivo.
- Presencia de Anti Ro/Anti La

Todo tratamiento, con medicamentos restringidos (por ejemplo, Inhibidores de enzima convertidora de sistema Renina Angiotensina, Micofenolato Mofetilo, Warfarina etc.), deben ser suspendidos antes de la concepción, deben evaluarse además, comorbilidades (Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus) y Tabaquismo, que per se, aumentan el riesgo de complicaciones (Ateka-Barrutia O, 2013).

Laboratorios y estudios necesarios

Además de la evaluación de los laboratorios contenidos en el expediente, y que nos indican cuál ha sido el comportamiento evolutivo de las pacientes, existen otras pruebas mandatorias, que deben realizarse previas al inicio del embarazo.

Es necesario, que la unidad, tenga a mano, todos los estudios de laboratorio y gabinete expuestos a continuación:

- **Hemograma:** Con cuatro objetivos principales, descartar la sospecha de hemólisis (anemia, eritrocitos fragmentados, volumen corpuscular alto, etc), determinar la presencia o no de trombocitopenia menor a 150.000 mil plaquetas por mililitro, principalmente. Debe tomarse en cuenta, que la trombocitopenia de instauración entre la semana 20 a 23 de gestación, correlacionan con peor evolución gestacional. Además de Leucopenia o linfopenia, como parte de la actividad del Lupus.
- **Relación Proteinuria/Creatinuria** mayor a 0.5, o **proteinuria de 24 horas**, superior a 500mg/24horas, previo a la concepción, ya que los aumentos por encima de 500 mg/24hr pero menores a 1000mg/24Hr, en la proteinuria durante el embarazo se documentaron en 2.8% de las pacientes, y de ellas ninguna, correlacionó con impacto directo negativo sobre el pronóstico gestacional, sólo lo hicieron, las que se mantenían con niveles superiores a 500mg/24Hr antes de iniciar el embarazo. La historia previa de nefritis y su impacto en el embarazo, tiende a ser controversial, lo que sí se ha demostrado, es que las pacientes en remisión de su nefritis, no tienden a tener más complicaciones que aquellas que no han tenido compromiso renal (Fischer-Betz R, 2013). Mientras que un meta análisis de 37 estudios con 1842 pacientes, mostró que la historia previa de nefritis, correlacionaba con mayor riesgo de preeclampsia (Smyth A, 2013). La proteinuria debe ser valorada en conjunto con el sedimento urinario, para determinar la presencia de eritrocitos fragmentados o cilindros eritrocitarios, que orienten a actividad renal del Lupus, y no al fenómeno de hiperfiltración, en la fisiología del embarazo (Lozza I, 2010). El riesgo de pérdida fetal con nefritis lúpica activa, con creatininas superiores a 1.6 mg/dl, y aclaramiento de creatinina menor a 40 ml/min, se ubica entre un 12% a 38% vs 8% en la población

general. Las pacientes con proteinurias en rango nefrótico, tienden a parto prematuro (34%) y a tener retardo del crecimiento intrauterino en un 30% de los casos (Moroni G, 2003).

- **Anti DNA de doble cadena**, clásicamente considerado marcador de actividad inmunológica de LES, no ha demostrado influir en los resultados finales del embarazo, en ausencia de signos o síntomas de actividad (SLEDAI). En el estudio PROMISSE, de 123 pacientes con anticuerpos anti DNA de doble cadena (anti DNAds) vs. 188 pacientes con antiDNAds negativo, no presentaron ninguna diferencia estadísticamente significativa (p 0.25), en cuanto a complicaciones del embarazo, medidos entre las semanas 20 a 23 de embarazo, y una p 0.86 cuando se miden entre las semanas 32 a 35 de la gestación (Buyon JP, 2015).
- **Complemento**, utilizado generalmente como predictor de actividad de la enfermedad antes de la gestación. Aquellas pacientes que iniciaron el embarazo, con niveles de C3 y C4 por debajo de sus límites basales, presentaron mayor riesgo de complicaciones durante la gestación. El comportamiento del complemento durante el embarazo, sobre todo el primer trimestre, es de mantenerse por encima de los valores basales de normalidad, estimulados por la producción elevada de estrógenos (Abramson SB, 1992). Una ausencia en la elevación del complemento durante el primer trimestre del embarazo, sugiere su activación, con producción de anafilotoxinas, que derivan en una pobre vascularización placentaria y daño al trofoblasto (Girardi G, 2006). Los niveles de C3 que aumentaron después de la semana 23, tuvieron una correlación mayor con complicaciones gestacionales, que su descenso (Buyon JP, 2015). Se debe recalcar, que en presencia de SAF, la disminución

en los niveles de complemento, sí pueden correlacionar con actividad de anticuerpos anti fosfolípidos.

- **Anticuerpos anti Ro y anti La**, para determinar riesgo de lesión tisular en el neonato (Lupus neonatal), en piel, miocardio o sistema de conducción cardíaco.

Debe valorarse su presencia, para detectar a tiempo el bloqueo aurículo ventricular (AV) congénito, presumiblemente producido por efecto directo de los anticuerpos sobre las proteínas del sistema de conducción

Existe un transporte activo transplacentario de autoanticuerpos IgG maternos, unidos al receptor neonatal de Fracción constante (FcRn). Existe un riesgo en aquellos pacientes con bloqueo neonatal, de un 15% a 20% de cardiomiopatía fatal, asociados al anti Ro. El riesgo descrito para Lupus Neonatal en madres con hijos sanos, o en su primer embarazo es del 2%, que puede aumentar a 3% a 5% si se asocia además a anti La. El riesgo de bloqueo AV congénito aumenta a un 18% en el segundo embarazo luego de un episodio previo. El diagnóstico se realiza entre la semana 18 a 24 de gestación, se debe tener presente que la evolución del ritmo sinusal a bloqueo completo aurículo ventricular, puede ocurrir en el transcurso de una semana.

- **Anticuerpos anti fosfolípidos**, se deben realizar antes de la concepción, luego repetirse después de 12 semanas, si no se contaba con resultados previos.

Si la paciente cuenta con determinaciones anteriores, en meses o años anteriores, debe repetirse en la consulta pre concepcional, y luego 6 semanas post parto, para valorar el comportamiento o negativización de los anticuerpos.

La detección de Anticoagulante Lúpico, se considera un factor pronóstico en los resultados finales del embarazo, mientras que los anticuerpos anti cardiolipinas y la

$\beta 2$ Glicoproteína I, independientemente de sus niveles, no han mostrado, influir en el término de la gestación, pero sí, en aborto temprano habitual (Yelnik CM, 2016).

- **Ultrasonido Doppler de arteria uterina y umbilical**, la realización de un ultrasonido Doppler de la arteria uterina, entre la semana 22 a 24 de embarazo, para medición de índices de resistencia de las arterias, y la forma de las ondas, fue mejor predictor, que los parámetros clínicos, para preeclampsia y nacimientos de niños pequeños para edad gestacional (PEG). El estudio se realizó a 116 embarazos de 114 mujeres, con alto riesgo de preeclampsia o nacimientos de pequeños para edad gestacional.

Los índices de resistencia > 0.58 se definían como anormales, y de > 0.7 como francamente anormales. Para correlacionarlo con muerte intra útero, preeclampsia, desprendimiento de placenta y PEG.

La sensibilidad para los 4 resultados del embarazo cuando las resistencias son > 0.58 va de 83% al 91% y la especificidad del 38% al 47%, mientras que si los índices de resistencia son > 0.7 , la especificidad aumenta para cualquier complicación a un 85%. Para aquellas pacientes con $IR < 0.58$ sólo 5% presentaron complicaciones severas de su embarazo, alto valor predictivo negativo.

Si existen anomalías en el flujo diastólico de la arteria uterina, debe repetirse el estudio a las 4 semanas (Coleman LA, 2000).

Consultas subsecuentes

Todas las pacientes gestantes, deben tener al menos una consulta al mes, hasta la semana 20 de embarazo, de ahí en adelante, se individualiza cada caso, según la aparición o no, de complicaciones.

Para cada cita se solicitará:

- Hemograma completo, pruebas de función renal, pruebas de función hepática completas (que incluyan albúmina y coagulación).
- Proteinuria de 24 horas (puede distanciarse a cada 2 meses, en caso de que no exista evidencia de compromiso renal, previo o actual), debe ser valorado en conjunto a un sedimento urinario, que reporte la morfología de glóbulos rojos.
- Complemento, anti DNAs, siempre comparados con los niveles basales antes de la gestación.
- Proteína C reactiva y Velocidad de Eritro Sedimentación.

Citas a estudios especiales:

- Si presentan anti Ro y/o anti La positivos, debe realizarse un ecocardiograma fetal a la semana 18 de gestación, y repetirse si el primero fue normal a la semana 24 de gestación, debe tomarse en cuenta, que el pico de presentación de bloqueo AV congénito ocurre entre la semana 18 y 30 de embarazo.
- Doppler de arteria umbilical y uterina, a la semana 20 y 24 de embarazo, como predictor de preeclampsia, así como datos de insuficiencia placentaria.

Tratamiento

Hidroxicloroquina

Dosis e indicación

Hidroxicloroquina 400mg al día, siempre que no se exceda por peso más de 6.5 mg por Kg. Debe mantenerse siempre que no existan contraindicaciones, no sólo para manejo del LES, sino por los beneficios demostrados en el SAF, en cuanto a disminución de la noxa sobre el trofoblasto, al demostrar disociar los inmunocomplejos de aPL, reduciendo su unión al sincitio, restaurando la expresión de la Anexina 5 en la membrana celular.

La vida media y eliminación completa de la Hidroxicloroquina (HCQ), por el cuerpo humano, puede llevar hasta 40 días, por lo que el impacto de la suspensión, puede verse semanas después, lo cual debe ser siempre considerado en aquellas pacientes que lo han suspendido, y cursan asintomáticas.

Los tipos de actividad Lúpica, mejor controlados por Hidroxicloroquina, continuaron siendo los síntomas constitucionales y la artritis, aunque, en los tres grupos de comparación, aquellos que descontinuaron la hidroxicloroquina (26%) o nunca la utilizaron (29%), presentaron proteinurias de al menos 500mg/24hr, comparado con 18% en aquellas pacientes que lo continuaron.

Se demostró que aquellas pacientes que mantenían el uso de Hidroxicloroquina, requirieron dosis más bajas de esteroides, con una p 0.0025 francamente significativa (Clowse ME, 2006), lo que puede orientar, a que los brotes de actividad existieron, pero que se controlaron con aumento en las dosis de esteroides.

Con respecto a su uso en SAF, la HCQ inhibe directamente la unión del complejo del anticuerpo anifosfolípido 2-glicoproteína 1, a la superficie de los fosfolípidos (Rand J, 2008).

Además de su efecto protector sobre el escudo de Anexina 5 formado sobre las bicapas de fosfolípidos, para prevenir el daño de los anticuerpos antifosfolípidos.

Estos datos, soportan el uso de Hidroxicloroquina en las pacientes con SAF, sea asociado a LES o no, incluso en ausencia de embarazo (Rand JH, 2010).

Esteroides

Prednisona

Dosis e indicación

SAF obstétrico con pérdidas gestacionales recurrentes, prednisona 10-15 mg al día, desde el período preconcepcional, hasta la semana 14 de embarazo. Se indica ante el fallo a aspirina y heparinas.

Para manejo de actividad LúpicaLa actividad de la enfermedad que requiere dosis de prednisona, pre concepcionales mayores a 10 mg al día, necesarias para mantener control de las manifestaciones del Lupus, son predictores de resultados negativos en el embarazo, por lo que debe retrasarse la concepción, hasta tener mejor control del LES, no dependiente de esas dosis de esteroides.

En pacientes con SAF obstétrico, con pérdidas tempranas recurrentes (al menos 30% del total de casos de SAF obstétrico, asociado o no a LES estable), a pesar del tratamiento con ácido acetil salicílico, se estudió en una cohorte de 18 pacientes y 23 embarazos, a quienes se

suplementó con prednisona 10 mg/día, pre concepcional y hasta la semana 14 de gestación, obteniendo un 61% de nacimientos vivos que previamente era del 4% (Kate Bramham, 2011).

Ya la utilización de esquemas sólo con anticoagulación y aspirina, había logrado la disminución de las muertes fetales en SAF obstétrico refractario, de un 30% a un 9% en dos reportes previos (Lima F, 1996 y Stone S, 2005), por lo que el beneficio que puede obtener ese 9% restante de las pacientes, podría justificar el uso de prednisona.

Esteroides fluorinados

Dosis e indicación

La dosis corresponde a Dexametasona 4mg diarios o Betametasona 12 mg por semana, desde la detección del bloqueo AV de primer o segundo grado, hasta la resolución del bloqueo o el término del embarazo.

Las únicas indicaciones de tratamiento serían:

- 1. Cuando el intervalo PR es prolongado, pero la señal atrial continúa al ventrículo (bloqueo de primer o segundo grado).*
- 2. Cuando existen signos de disfunción miocárdica independiente del compromiso eléctrico.*

*Cuando el bloqueo AV neonatal es de tercer grado, **no está indicado tratamiento médico alguno, distinto a la colocación de marcapaso al momento del nacimiento.***

Es importante distinguir ambas situaciones, ya que es la única indicación para administrar esteroides fluorinados como la Dexametasona 4 mg/día a la madre, durante el período restante de la gestación. En el estudio PRIDE, donde se valoró el intervalo PV mediante

ecocardiografía Doppler o ecocardiograma modo M, y respuesta a dexametasona, con dosis acumulativas de 28–532 mg (media = 257 mg +/- 185 S.D.), donde el efecto principal demostrado fue, detener en un segundo grado a los bloqueos, de su evolución al bloqueo AV completo, pero con adecuada reversibilidad de los bloqueos de primer grado (Friedman DM, 2009).

Estos auto anticuerpos maternos, que tienden a ser aclarados por el recién nacido, para el octavo mes de nacimiento, momento en que la afección cutánea, de haberse manifestado, resuelve de manera espontánea, no así, el bloqueo cardíaco de tercer grado.

Ácido acetil salicílico

Dosis e indicación

100 mg/día, debe iniciarse 4 semanas antes de la concepción, y mantenerse de manera continua, como profilaxis, hasta por 2 años en compañía de aPL negativizados. Además del beneficio en la prevención del desarrollo de preeclampsia

En cuanto al desarrollo de preeclampsia, su causa parece estar relacionada a la inadecuada invasión del trofoblasto hacia las arterias espirales maternas, que lleva a hipoperfusión de la placenta, con isquemia e infarto placentario. El daño placentario, se piensa, lleva a activación plaquetaria, y de la cascada de la coagulación, acompañado de un desbalance entre la producción de prostaciclina, un vasodilatador de origen endotelial, y Tromboxano A₂, que es vasoconstrictor de origen plaquetario y estimulante además, de su agregación (Lisa M Askie, 2007).

La aspirina, a dosis bajas, ejerce un mayor efecto inhibitorio sobre la Ciclooxygenasa 1, que interviene en la producción de Tromboxano A₂, disminuyendo la vasoconstricción

placentaria, los fenómenos pro inflamatorios y el estado pro oxidante, mejora la implantación del trofoblasto, además de un aumento en los niveles de interleucina 3 (IL-3). El efecto sobre la Ciclooxygenasa 2, encargada de la producción de prostaciclina a nivel endotelial, se ve menos afectada por estas dosis bajas de aspirina, protegiendo el efecto vasodilatador de la prostaciclina, su uso, logró mejorar la sobrevida gestacional temprana en un 70% (Krause I, 1993).

Anticoagulación

Dosis e indicación

- *Sin historia de eventos tromboticos durante la gestación, Enoxaparina 40 mg cada día, asociado a aspirina 100 mg/día. (Si el peso de la paciente está entre 80 y 130 Kg, la dosis de enoxaparina debe ser de 60 mg, y si sobrepasa los 130 Kg, la dosis debe ser de 80 mg al día)*
- *Con historia de eventos tromboticos previos, durante el período gestacional, la dosis corresponde a Enoxaparina 1mg/Kg/ cada 12 horas, asociado a la aspirina 100mg/día.*
- *En ambos casos debe mantenerse hasta la sexta semana del puerperio, si hay fallo en los objetivos, debe considerarse cambio a tinzaparina o fondaparinux, a dosis equivalentes.*

Consideramos que existe suficiente evidencia para dar tratamiento a las pacientes con Anticoagulante Lúpico positivo durante el embarazo, aún sin manifestaciones trombóticas previas, con dosis profilácticas de enoxaparina (Mankee A, 2015).

Las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM), deben ser utilizadas en pacientes con Síndrome Anti Fosfolípidos, sea que presentaran eventos trombóticos previos y deseen un embarazo, o aquellas catalogadas como SAF obstétrico, desde el período pre concepcional.

La heparina no fraccionada, tiene efecto anticoagulante menos predecible, y su distribución, en aplicación subcutánea, es errática, además, las HBPM son más “anti trombóticas” que anticoagulantes.

Para las pacientes que planean un embarazo, y se mantienen anti coaguladas con Warfarina, deben suspenderla 6 semanas antes de intentar la concepción, y sustituirla por Heparinas de Bajo Peso Molecular, en nuestro país, corresponde a enoxaparina.

Si la paciente entra en labor de parto espontánea, o bajo inducción, la heparina profiláctica debe suspenderse al menos 12 horas antes del parto, o si se planea una cesárea.

Para las pacientes embarazadas con anticoagulación plena, y alto riesgo de trombosis, deben utilizarse medidas como medias elásticas de compresión venosa, además, considerarse el uso de heparina no fraccionada en dosis de 5000 UI cada 12 horas subcutánea, o incluso en infusión continua de ser necesario, y suspenderá 2 horas antes del parto.

Si se trata de una operación cesárea, la infusión de heparina no fraccionada, debe reiniciarse cuando el riesgo de sangrado haya bajado, dentro de las 6 a 8 horas luego de la cirugía, o de 2 a 4 horas luego del alumbramiento si se trató de parto vaginal.

Estas consideraciones de reinicio temprano de anticoagulación, están basadas en que del 4% al 5% de las pacientes con SAF, harán trombosis post parto, comparado con 0.1% a 0.3% de la población sana.

La recomendación es de continuar la anticoagulación aún sin historia de trombosis previa por un mínimo de 4-6 semanas (Bates SM, 2008), pero en revisiones más recientes, se mantiene el período de 6 semanas como mínimo (Esteve-Valverde E, 2015).

Inmunoglobulina Intravenosa (IVIG)

Dosis e indicación

Se encuentra como cuarta opción para el manejo de pérdidas gestacionales recurrentes, por debajo de la Hidroxicloroquina, Prednisona y Estatinas. La dosis total utilizada, equivale a 0.2 gr por Kg de peso, en las dos semanas previas al intento de la concepción, y se continua una dosis mensual hasta la semana 26 de gestación (Striker RB, 2000). Además, puede utilizarse a dosis de 0.4 gr por Kg al día, por 3 a 5 días, en reactivación de la enfermedad de fondo, como anemia hemolítica, trombocitopenia inmunológica, como ejemplos.

En un estudio multicentrico, realizado entre el 2002 y el 2006, con una cohorte de 85 pacientes, entre los 18 y 39 años, portadoras de Síndrome antifosfolípidos, con pérdidas gestacionales recurrentes antes de la semana 10 de embarazo, se comparó la efectividad de HBPM asociadas a Aspirina vs el uso de IVIG.

Del total de pacientes tratadas con HBPM mas Aspirina 29/40 (72.5%) concluyeron con nacimientos vivos, mientras que sólo 15/38 (39.5%) lo lograron en el grupo de Inmunoglobulina Endovenosa, con una diferencia estadísticamente significativa (p 0.003).

En este sentido, no hay evidencia suficiente, para el uso de IVIG, en lugar de HBPM mas aspirina, en la intención de tratar a las pacientes con pérdidas gestacionales tempranas, recurrentes (Dendrin S, 2009).

Sin embargo, un estudio prospectivo, realizado en dos centros, con 82 pacientes con antecedentes de abortos habituales, asociados a SAF obstétrico, demostró beneficios. En ese estudio 29 pacientes fueron tratadas con bajas dosis de aspirina, asociado a prednisona, mientras que 53 recibieron IVIG, para comparar complicaciones gestacionales. Como resultado, 78% de las pacientes tratadas con aspirina y prednisona, lograron nacimientos vivos vs 76% para el grupo tratado con IVIG. Mencionan además menos Hipertensión 5% vs. 14%, y Diabetes gestacional 5% vs. 14%, en el grupo tratado con IVIG (Vaquero E, 2001).

En cuanto a la prevención de recurrencias de bloqueo AV neonatal, la utilización de IVIG en infusiones de 400mg/kg aplicadas en 3 a 4 horas, a la semana 12, 15, 18, 21 y 24 de gestación, no lograron demostrar la disminución de recurrencia del bloqueo aurículo ventricular neonatal, al ser aplicado a 20 madres con anti Ro positivo y antecedentes previos de Bloqueos AV en embarazos anteriores (18/20), o rash cutáneo compatible con Lupus neonatal (2/20), entre el 2007 y 2009, de las 17 pacientes que completaron el estudio, en una, se documentó un bloqueo de segundo grado, que no logró revertirse con la terapia y evolucionó a un bloqueo AV de tercer grado, y otro producto de la gestación, desarrolló un rash compatible con Lupus neonatal. En todas las pacientes, no existió modificación en los niveles de anticuerpos anti Ro, posterior a la aplicaciones de IVIG, por lo que se concluye, que no hay evidencia suficiente para su uso en prevención de Lupus neonatal o prevención de la evolución del bloqueo cardíaco neonatal (Deborah M, 2010).

Contracepción

Es indispensable, que el embarazo de las pacientes con LES y SAF, sea estrictamente planeado y monitorizado, en algunos casos, cuando existe una contraindicación debe evitarse la concepción.

Aun así, es una realidad, los métodos de anticoncepción, no son utilizados de manera adecuada.

En un estudio realizado por Schwarz y Manzi, publicado en el 2008, se analizó una cohorte de 212 pacientes entre los 18 y 50 años de edad, promedio de 34 años, de las cuales sólo 69% (146 pacientes) completó el estudio.

El 46% de las 212 pacientes, se enfrentó a una situación en que se expusieron a un embarazo en los últimos 3 meses. De un total de 97 pacientes, el 23% admitieron haber tenido relaciones sexuales sin ningún método de protección, en los últimos 3 meses, y al menos 11% no usan métodos anticonceptivos de manera continua.

Lo más rescatable del estudio, fue que sólo el 10% de las 212 pacientes, discutió en alguna ocasión aspectos relacionados con el embarazo y LES, de éste grupo, sólo 16 pacientes eran menores de 35 años. (Schwarz EB, 2008)

Métodos de barrera

Tiene tasas de embarazo no deseado en un 17% para condón y un 16% para uso del diafragma. El uso de espermaticida como único método, solo tiene un 71% de efectividad.

De ahí que lo ideal sea la combinación del método de barrera, con un espermaticida, aumentando la contracepción a un 97.5% (Kestelman P, 1991).

Dispositivos intrauterinos

Los más comunes, son impregnados de progesterona, que atrofia la pared endometrial, dificultando la implantación del oocito, así como el transporte de los espermatozoides, disminuye además la frecuencia de ovulación.

Tiene una tasa de embarazos al año, del 2% en las parejas que lo utilizaron. Las parejas que aún continúan utilizándolo al año son de 80%.

El riesgo de infección al mes de implantado es de un 1%, pero es mayor el riesgo de embarazo, por lo que la inmunosupresión severa, no debe ser una contraindicación para su uso.

Métodos con progestina como única medicación

Los métodos que utilizan solo progestina, no se han relacionado con riesgo aumentado de actividad inmune, así como tampoco, con el aumento en los fenómenos trombóticos (Frederiksen MC, 1996).

Contracepción de emergencia

Consisten, principalmente en levonogestrel (progesterona), utilizado en forma de comprimidos, que se ingieren en las primeras 72 horas, posteriores a coito sin protección, disminuyendo de 8% a 1% la posibilidad de embarazo en las pacientes. El efecto principal es alterar el flujo tubario de los espermatozoides, y ejercer cambios en el endometrio, para prevenir la implantación (Vasilakis C, 1999).

Contraceptivos basados en estrógenos

Principalmente se asocian a los progestágenos para disminuir sus efectos secundarios pero no porque posean efecto anticonceptivo real.

Mantienen los niveles de Estradiol e sangre alrededor de 200 pg/ml a lo largo del mes, contrario al nivel fisiológico de 50 pg/ml, produciendo mayores efectos pro trombóticos.

En esas condiciones, confieren una **contraindicación absoluta** en pacientes con Síndrome Antifosfolípidos, y un riesgo para las pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, en quienes existe un riesgo aumentado en los eventos trombóticos aun sin estar asociado a SAF (Clowse ME, 2010).

Con respecto al LES, se realizaron 2 estudios randomizados con la utilización de la combinación de estrógeno con progestágeno, sin lograr demostrar reactivación de la enfermedad, pero se excluyeron del estudio aquellas pacientes que habían presentado manifestaciones Severas del Lupus, o Nefritis previa, por lo que no se puede extrapolar, los resultados en esas dos condiciones.

El riesgo de trombosis sigue siendo muy elevado en aquellas pacientes con Síndrome Anti Fosfolípidos, o con títulos altos de aPL (Clowse ME, 2010).

Esterilización quirúrgica

Siempre es preferible la esterilización masculina, como opción en aquellas pacientes con contra indicación absoluta para un embarazo, y con alto riesgo de trombosis.

Conclusión

Tanto el LES, como el SAF, asociados o no, afectan a mujeres durante la edad reproductiva entre los 20 a 35 años.

Se han generado grandes avances, no solo en la determinación de los factores pronósticos, sino en el manejo de ambas patologías.

En cuanto al manejo de fármacos anti reumáticos, antes de la concepción, como durante el embarazo y período de lactancia (Skorpen A.C, 2015), se ha publicado por parte de la Sociedad Británica de Reumatología y la Sociedad Británica de Profesionales de la salud en Reumatología, las guías de para la prescripción de medicamentos en esos períodos, y que se encuentra completa, por su relevancia en el Anexo 1.

Hemos avanzado notablemente en el conocimiento y experiencia, sobre el manejo de estas pacientes, lo cual lleva a la necesidad de creación de Clínicas, especializadas en el tratamiento de la paciente con embarazo y enfermedad autoinmune.

Este trabajo, es una invitación, al diálogo y futuro consenso, sobre el abordaje de la paciente que desea un embarazo, y solicita nuestra guía.

Bibliografia

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. (1982) The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* Nov; 25(11):1271-7
2. Hochberg MC. (1997) Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* Sep; 40(9):1725.
3. Michelle Petri, Ana-Maria Orbai, Graciela S. Alarcón, Caroline Gordon, Joan T. Merrill, Paul R. Fortin, Ian N. Bruce, David Isenberg, Daniel J. Wallace, Ola Nived, Gunnar Sturfelt, Rosalind Ramsey-Goldman, Sang-Cheol Bae, John G. Hanly, Jorge Sanchez-Guerrero, Ann Clarke, Cynthia Aranow, Susan Manzi, Murray Urowitz, Dafna Gladman, Kenneth Kalunian, Melissa Costner, Victoria P. Werth, Asad Zoma, Sasha Bernatsky, Guillermo Ruiz-Irastorza, Munther A. Khamashta, Soren Jacobsen, Jill P. Buyon, Peter Maddison, Mary Anne Dooley, Ronald F. van Vollenhoven, Ellen Ginzler, Thomas Stoll, Christine Peschken, Joseph L. Jorizzo, Jeffrey P. Callen, S. Sam Lim, Barri J. Fessler, Murat Inanc, Diane L. Kamen, Anisur Rahman, Kristjan Steinsson, Andrew G. Franks, Jr., Lisa Sigler, Suhail Hameed, Hong Fang, Ngoc Pham, Robin Brey, Michael H. Weisman, Gerald McGwin, Jr., Laurence S. Magder (2012) Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* August; 64(8): 2677–2686.

4. Guillermo J. Pons-Estel, MD, Graciela S. Alarcón, MD, MPH, Lacie Scofield, MSPH, Leslie Reinlib, PhD, and Glinda S. Cooper, PhD (2010) Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. Feb; 39(4): 257.
5. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. (1994) Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. Oct; 53(10):675-80.
6. Laurell A, Nilsson I. (1957) Hypergammaglobulinaemia, circulating anticoagulant, and biologic false positive Wassermann reaction.. *J Clin Lab Med*; 49:694-707.
7. Hughes GRV. (1983) Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Brit Med J*; 285:1088-9.
8. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. (1990) Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci*; 87:4120-4.
9. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. (2004) High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*; 164:77-8
10. Drakeley AJ, Quenby S, Farquharson R. (1998) Mid-trimester loss-appraisal of a screening protocol. *Hum Reprod*; 13:1975-80.
11. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Ingelmo M, et al. (2002) Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patten of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*; 46:1019-27.

12. Galli M, Luciani MD, Bertolini G, Barbui T. (2003) Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*; 102:2717-23.
13. Alijotas-Reig J. (2005) Hacia la comprensión de la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas asociadas a los anticuerpos antifosfolípidos. *Med Clin (Barc)*; 125:187-9.
14. Gris JC, Perneger TV, Quere I, Mercier E, Fabbro-Peray P, Lavigne-Lissalde G, et al. (2003) Antiphospholipid antibodies/antiprotein antibodies, hemostasis-related autoantibodies and plasma homocysteine as risk factor for first pregnancy lost: a matched case-control study. *Blood*; 102:3504-13.
15. Carp HJ, Shoenfeld Y. (2007) Recurrent spontaneous abortions in antiphospholipid syndrome: natural killer cells, an additional mechanism in a multi factorial process. *Rheumatology (Oxford)*; 46:1517-9.
16. Holers VM, Girardi G, Mo L, Guthridge JM, Molina H, Pierangeli SS, et al. (2002) Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med*; 195:211-20.
17. Alijotas-Reig J. (2010) Síndrome antifosfolípido obstétrico: ¿es una manifestación no trombótica asociada a los anticuerpos antifosfolipídicos? El sistema del complemento como pieza clave en la patogenia de este síndrome. *Med Clin (Barc)*; 134:30-4.
18. Alba P, Alijotas-Reig J, Buyon J, Cohen H, de Jesus GR, Branch W, et al. (2011) Obstetric Task Force. Report of the Obstetric APS taskforce: 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, 13th April 2010. *Lupus*; 20:158-64

19. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. (2015) Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad Med J*; 91:151-62.
20. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* Feb; 4(2):295-306.
21. Krause I, Blank M, Gilbrut B, Shoenfeld Y.(1993) The effect of aspirin on recurrent fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol*; 29:155-61
22. Stricker RB1, Steinleitner A, Bookoff CN, Weckstein LN, Winger EE. (2000) Successful treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin. *Fertil Steril.* Mar; 73(3):536-40.
23. Cutolo M, Capellino S, Straub RH. (2008) Oestrogens in rheumatic diseases: friend or foe? *Rheumatology, Oxford.* Jun; 47 Suppl 3.
24. Friedman EA, Rutherford JW. (1956) Pregnancy and lupus erythematosus. *Obstet Gynecol.* Nov; 8(5):601-10.
25. Clark C, Spitzer K, Laskin C. (2005) Decrease in pregnancy loss rate in patients with systemic lupus erythematosus over a 40 year period. *J Rheumatol*; 32:1709–12.
26. Clowse ME, Magder LS, Witter F, et al. (2006) Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol* 107:293–9

27. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, et al. (2005) Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obs Gynecol* 192:1897–904
28. Mankee A, Petri M, Magder LS. (2015) Lupus anticoagulant, disease activity and low complement in the first trimester are predictive of pregnancy loss. *Lupus Sci Med.* 2015; 2(1).
29. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, Sammaritano L, Branch DW, Porter TF, Sawitzke A, Merrill JT, Stephenson MD, Cohn E, Garabet L, Salmon JE. (2015) Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* Aug 4;163(3):153-63.
30. Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF, Branch DW, Buyon JP, Guerra MM, Lockshin MD, Petri M, Merrill JT, Sammaritano LR, Kim MY, Salmon JE. (2016) Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med.* Jan 12;3(1)
31. O Ateka-Barrutia, Ma Khamashta, (2013) The challenge of pregnancy for patients with SLE Lupus Research Unit, Women's Health Division, King's College London, UK. *Lupus.* Oct;22(12):1295-308.
32. Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, Aringer M, Schneider M. (2013) Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Rheumatology, Oxford;* 52:1070-6.

33. Smyth A, Radovic M, Garovic VD. (2013) Women, kidney disease, and pregnancy. *Adv. Chronic Kidney Dis* ;20:402-10
34. Irene Iozza, Stefano Cianci, Angela Di Natale, Giovanna Garofalo, Anna Maria Giacobbe, Elsa Giorgio, Maria Antonietta De Oronzo and Salvatore Politi. (2010) Update on systemic lupus erythematosus pregnancy. *J Prenat Med. Oct-Dec*; 4(4): 67–73.
35. Moroni G, Ponticelli C, (2003) The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J Nephrol. Mar-Apr*; 16(2):161-7.
36. Abramson SB, Buyon JP. (1992) Activation of the complement pathway: comparison of normal pregnancy, preeclampsia, and systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* ;28: 183-7.
37. Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, Holers VM, Salmon JE. (2006) Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med* ;203: 2165-75.
38. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Llanos C, Davis C, Buyon JP. (2009) Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. *Am J Cardiol. Apr 15*;103(8):1102-6.
39. Megan E. B. Clowse, Laurence Magder, Frank Witter, and Michelle Petri (2006) Hydroxychloroquine in Lupus Pregnancy *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 54, No. 11, November, pp 3640–3647.

40. Rand J, Wu X, Quinn A, Chen P, Hathcock J, Taatjes D. (2008) Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody- β 2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood* ;112:1687–95.
41. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, et al. (2010) Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood* ;115:2292–99.
42. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, and Hunt BJ (2011) First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss, June 23, 2011; *Blood*: 117 (25).
43. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GR. (1996) A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*; 14(2):131-136.
44. Stone S, Hunt BJ, Khamashta MA, Bewley SJ, Nelson-Piercy C. (2005) Primary antiphospholipid syndrome in pregnancy: an analysis of outcome in a cohort of 33 women treated with a rigorous protocol. *J Thromb Haemost*; 3(2):243-245.
45. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J (2008) Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). American College of Chest Physicians *Chest*. Jun; 133(6 Suppl):844S-886S.
46. Lisa M Askie, Lelia Duley, David J Henderson-Smart, Lesley A Stewart,(2007) on behalf of the PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*; 369: 1791–98

47. Dendrinos S, Sakkas E & Makrakis E. (2009) Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*; 104: 223–225.
48. Friedman D, Llanos C, Izmirly PM, Brock B, Byron J, Copel J, Cummiskey K, Dooley MA, Foley J, Graves C, Hendershott C, Kates R, V. Komissarova E, Miller M, Paré E, Colin K, Phoon L, Phil M, Prosen T, Reisner D, Ruderman E, Samuels P, Yu JK, Kim MY and Buyon JP, (2010) Evaluation of Fetuses in the Preventive IVIG Therapy for Congenital Heart Block (PITCH) study. *Arthritis Rheum. Apr*; 62(4): 1138–1146.
49. Vaquero E, Lazzarin N, Valensise H, et al. (2001) Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisolone plus low-dose aspirin. *Am J Reprod Immunol*; 45: 174–179.
50. Coleman MA, McCowan LM, North RA. (2000) Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol. Jan*; 15(1):7-12.
51. Schwarz EB, Manzi S. (2008) Risk of unintended pregnancy among women with systemic lupus erythematosus. *ArthritisRheum, Jun15*; 59(6):863–866.
52. KestelmanP, Trussell J. (1991) Efficacy of the simultaneous use of condoms and spermicides. *Fam Plann Perspect, Sep-Oct*; 23(5):226–7,32.
53. VasilakisC, Jick S S, Jick H. (1999) The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception, Feb*; 59(2):79–83.

54. Clowse MEB (2010) Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *BestPractice & Research Clinical Rheumatology* (24):373–385.
55. Frederiksen MC. (1996) Depot medroxyprogesterone acetate contraception in women with medical problems. *J Reprod Med*, May; 41(5Suppl):414–8.
56. Skorpen A.C, Østensen M, (2015) Points to Consider for use of Antirheumatic Drugs Before and During Pregnancy and Lactation: Progress of a Eular Task Force, on behalf of EULAR task force Points to consider for use of antirheumatic drugs before/during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*; 74:242.

ANEXOS

BSR & BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding. Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids.

Julia Flint¹, Sonia Panchal², Alice Hurrell³, Maud van de Venne⁴, Mary Gayed⁵, Karen Schreiber^{6,7}, Subha Arthanaris⁸, Joel Cunningham³, Lucy Flanders³, Louise Moore⁹, Amy Crossley¹⁰, Neetha Purushotham³, Amisha Desais, Madeleine Piper¹¹, Mohamed Nisar⁸, Munther Khamashta⁶, David Williams³, Caroline Gordon^{12,13}, Ian Giles^{1,3}, on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group

1 University College London (UCL), London

2 University Hospitals of Leicester

3 University College London Hospital, London

4 Frimley Park Hospital, Surrey

5 University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham.

6 St Thomas' Hospital, London

7 Department of Rheumatology, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Denmark

8 Burton Hospitals NHS Trust

9 RMDU, Our Lady's Hospice and Care Services, Dublin, Ireland

10 Patient Representative

11 Aneurin Bevan University Health Board, Wales

12 Sandwell and West Birmingham Hospitals NHS Trust

13 University of Birmingham, Birmingham

Correspondence to: Ian Giles, Room 411, Rayne Institute, 5 University Street, London, United Kingdom. Email: i.giles@ucl.ac.uk.

Keywords – Rheumatic disease, pregnancy, breastfeeding, prescribing, corticosteroids, hydroxychloroquine, DMARDs, biologics

Executive Summary

Scope and purpose of the guideline.

Need for guideline

The prescribing of many drugs in pregnancy is complicated by a lack of knowledge regarding their compatibility leading to patient mis-information and withdrawal/denial of disease ameliorating therapies. This situation should be avoided because active rheumatic disease is associated with adverse pregnancy outcomes [1] and there is growing evidence of drug safety in pregnancy.

Objectives of guideline

To provide evidence based recommendations, that do not imply a legal obligation, for clinicians when prescribing anti-rheumatic drugs (part I) and other drugs commonly used in management of multisystem rheumatic conditions (part II) before/during pregnancy and breastfeeding, which update previous recommendations [2, 3].

Target audience

Health professionals directly involved in managing patients with rheumatic disease in the UK who are (or planning to become) pregnant and/or breastfeeding, men planning to conceive and patients who have accidentally conceived whilst taking these medications.

The areas the guideline does not cover

This guideline does not cover the management of: infertility or the indications for these drugs in specific rheumatic diseases in pregnancy.

Key recommendations from the guidelines

Specific questions were considered in relation to each drug. Should it be stopped pre-conception? Is it compatible with pregnancy? Is it compatible with breastfeeding? Where possible recommendations are made regarding compatibility with paternal exposure. These findings are summarised in table 1. Accompanying description of evidence and full recommendations are given in full guideline text.

Recommendations for corticosteroids in pregnancy and breastfeeding

- i) Prednisolone is compatible with each trimester of pregnancy (LOA 1++, GOA A, SOA 100%).
- ii) Prednisolone is compatible with breastfeeding (LOE 2-, GOR D, SOA 98.9%).
- iii) Prednisolone is compatible with paternal exposure (LOE 2+, GOR D, SOA 98.9%).

iv) Methylprednisolone has similar rates of placental transfer to prednisolone with equivalent anti-inflammatory effects at 80% of prednisolone dose and would therefore be expected to be compatible with pregnancy, breastfeeding and paternal exposure (LOE 4, GOR D, SOA 93.7%).

Recommendations for hydroxychloroquine in pregnancy and breast-feeding

i) Hydroxychloroquine (HCQ) remains the antimalarial of choice in women planning a pregnancy with rheumatic disease in need of treatment and should be continued during pregnancy (LOE 1++, GOR A, SOA 100%).

ii) HCQ is compatible with breastfeeding (LOE IV, GOR D, SOA 98.9%).

iii) Men should not be discouraged from taking HCQ whilst trying to conceive (LOE 2-, GOR D, SOA 98.9%).

Recommendations for Methotrexate in pregnancy and breastfeeding

i) Methotrexate (MTX) at any dose should be avoided in pregnancy and stopped three months in advance of conception. (LOE 2-, GOR D, SOA 100%).

ii) In women treated with low dose MTX within 3 months prior to conception, folate supplementation (5mg/day) should be continued prior to and throughout pregnancy (LOE I, GOR B, SOA 98.4%).

iii) In the case of accidental pregnancy on low dose MTX the drug should be stopped immediately, folate supplementation (5mg/day) continued and a careful evaluation of fetal risk carried out by local experts (LOE 4, GOR D, SOA 100%).

iv) MTX cannot be recommended in breastfeeding because of theoretical risks and insufficient outcome data (LOE 4, GOR D, SOA 100%).

v) Based on limited evidence, low dose MTX may be compatible with paternal exposure (LOE 2+, GOR D, SOA 95.8%).

Recommendations for Sulfasalazine in pregnancy and breastfeeding

i) Sulfasalazine (SSZ) with folate supplementation (5mg/day) is compatible throughout pregnancy (LOE 2+, GOR C, SOA 100%).

ii) SSZ is compatible with breastfeeding in the healthy, full-term infant (LOE IV, GOR D, SOA 100%).

iii) Men taking SSZ may have reduced fertility. There is no evidence however, that conception is enhanced by stopping SSZ for 3 months prior to conception unless conception is delayed more than 12 months when other causes of infertility should also be considered (LOE 3, GOR D, SOA 97.4%).

Recommendations for Leflunomide in pregnancy and breastfeeding

i) Based on limited evidence Leflunomide (LEF) may not be a human teratogen but it is still not recommended in women planning pregnancy (LOE 2+, GOR C, SOA 100%).

- ii) Women on LEF considering pregnancy should stop and undergo cholestyramine washout before switching to alternative medication compatible with pregnancy (LOE 2+, GOR C, SOA 100%).
- iii) There is no human evidence of increased congenital abnormalities on LEF if washout is given. Therefore, if accidental conception occurs on LEF the drug should be stopped immediately and cholestyramine washout given until plasma levels are undetectable (LOE 2+, GOR C, SOA 98.9%).
- iv) No data exist on excretion into breast milk. Therefore, breastfeeding is not recommended (LOE 4, GOR D, SOA 100%).
- v) Based on very limited evidence LEF may be compatible with paternal exposure (LOE 4, GOR D, SOA 98.9%)

Recommendations for Azathioprine in pregnancy and breastfeeding

- i) Azathioprine (AZA) is compatible throughout pregnancy at 2 mg/kg per day or less (LOE 2++, GOR B, SOA 100%).
- ii) AZA is compatible with breastfeeding. (LOE 2-, GOR D, SOA 99.5%).
- iii) AZA is compatible with paternal exposure (LOE 2+, GOR D, SOA 100%).

Recommendations for Ciclosporin in pregnancy and breastfeeding

- i) Ciclosporin (CsA) is compatible throughout pregnancy at the lowest effective dose (LOE I, GOR B, SOA 100%).
- ii) Mothers on CsA should not be discouraged from breastfeeding (LOE 3, GOR D, SOA 100%).
- iii) Based on limited evidence CsA is compatible with paternal exposure (LOE 2-, GOR D, SOA 98.9%).

Recommendations for Tacrolimus in pregnancy and breastfeeding

- i) Tacrolimus is compatible throughout pregnancy at the lowest effective dose (LOE 2-, GOR D, SOA 99.5%).
- ii) Mothers on tacrolimus should not be discouraged from breastfeeding (LOE 3, GOR D, SOA 99.5%).
- iii) Based on limited evidence Tacrolimus is compatible with paternal exposure (LOE 2-, GOR D, SOA 98.4%).

Recommendations for Cyclophosphamide in pregnancy and breastfeeding

- i) Cyclophosphamide (CYC) is teratogenic and gonadotoxic, therefore should only be considered in pregnancy in life/organ threatening maternal disease (LOE II, GOR C, SOA 100%).
- ii) There is no evidence to recommend use of CYC in breastfeeding (LOE 4, GOR D, SOA 100%).

iii) Paternal exposure to CYC is not recommended (LOE 4, GOR D, SOA 98.4%)

Recommendations for Mycophenolate mofetil in pregnancy and breastfeeding

i) Mycophenolate mofetil (MMF) remains contraindicated during pregnancy (LOE 2-, GOR D, SOA 100%).

ii) Treatment with MMF should be stopped at least 6 weeks before a planned pregnancy (LOE 3, GOR D, SOA 100%).

iii) No data exist on excretion into breast milk; breastfeeding is therefore not recommended (LOE 4, GOR D, SOA 99.5%).

iv) Based on very limited evidence MMF is compatible with paternal exposure (LOE 2-, GOR D, SOA 98.9%).

Recommendations for intravenous immunoglobulin in pregnancy and breastfeeding

i) Intravenous immunoglobulin (IVIg) is compatible with pregnancy (LOE 1++, GOR A, SOA 100%).

ii) IVIg is compatible with breastfeeding (LOE 4, GOR D, SOA 98.9%).

iii) Based on maternal compatibility, IVIg is unlikely to be harmful (LOE 4, GOR D, SOA 98.9%)

Recommendations for anti-TNF medications in pregnancy and breastfeeding

i) Infliximab (INF) may be continued until 16 weeks, and etanercept (ETA) and adalimumab (ADA) may be continued until the end of the second trimester (LOE 2-, GOR D, SOA 98.9%).

ii) To ensure low/no levels of drug in cord blood at delivery ETA and ADA should be avoided in the third trimester and INF stopped at 16 weeks. If these drugs are continued later in pregnancy to treat active disease then live vaccines should be avoided in the infant until seven months of age (LOE 3 GOR D, SOA 98.9%).

iii) Certolizumab pegol (CZP) is compatible with all three trimesters of pregnancy and has reduced placental transfer compared with other TNFi (LOE 2-, GOR D, SOA 97.9%).

iv) Golimumab (GOL) is unlikely to be harmful in the first trimester (LOE 4, GOR D, SOA 97.9%)

v) Women should not be discouraged from breastfeeding on TNFi but caution is recommended until further information is available (LOE 3, GOR D, SOA 98.4%).

vi) Based on limited evidence INF, ETA and ADA are compatible with paternal exposure (LOE 2-, GOR D, SOA 98.9%).

Recommendations for Rituximab in pregnancy and breastfeeding

i) Rituximab (RTX) should be stopped six months before conception. Limited evidence however, has not shown RTX to be teratogenic and only second/third trimester exposure is

associated with neonatal B cell depletion. Therefore, unintentional RTX exposure early in the first trimester is unlikely to be harmful (LOE 2-, GOR D, SOA 97.9%).

ii) There are no data upon RTX use in breastfeeding (SOA 100%).

iii) Based on limited evidence RTX is compatible with paternal exposure (LOE 2-, GOR D, SOA 98.4%).

Recommendations for Tocilizumab in pregnancy and breastfeeding

i) Tocilizumab (TCZ) should be stopped at least three months pre-conception, but unintentional exposure early in the first trimester is unlikely to be harmful (LOE 3, GOR D, SOA 96.8%).

ii) There are no data upon TCZ use in breastfeeding (SOA 99.5%).

iii) There are no data relating to paternal exposure to TCZ, but it is unlikely to be harmful (LOE 4, GOR D, SOA 97.9%)

Recommendations for Anakinra in pregnancy and breastfeeding

i) There is limited evidence on which to base a recommendation for Anakinra in pregnancy but unintentional exposure in the first trimester is unlikely to be harmful (LOE 2-, GOR D, SOA 96.8%).

ii) There are no data upon Anakinra use in breastfeeding (SOA 100%).

iii) There are no data relating to paternal exposure to Anakinra, but it is unlikely to be harmful (LOE 4, GOR D, SOA 98.9%).

Recommendations for Abatacept in pregnancy and breastfeeding

i) There are insufficient data to recommend Abatacept (ABA) in pregnancy. Unintentional exposure early in the first trimester is unlikely to be harmful (LOE 3, GOR D, SOA 98.9%).

ii) There are no data upon ABA use in breastfeeding (SOA 100%).

iii) There are no data relating to paternal exposure to ABA, but it is unlikely to be harmful (LOE 4, GOR D, SOA 98.9%)

Recommendations for Belimumab in pregnancy and breastfeeding

i) There are insufficient data to recommend Belimumab (BEL) in pregnancy. Unintentional exposure early in the first trimester is unlikely to be harmful (LOE 3, GOR D, SOA 100%).

ii) There are no data upon BEL use in breastfeeding (SOA 100%).

iii) There are no data relating to paternal exposure to BEL, but it is unlikely to be harmful (LOE 4, GOR D, SOA 98.9%).

References

1. Ostensen, M., et al., *State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases*. *Autoimmun Rev*, 2015. **14**(5): p. 376-86.
2. Ostensen, M., et al., *Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction*. *Arthritis Res Ther*, 2006. **8**(3): p. 209.
3. Ostensen, M., et al., *Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs*. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. **47 Suppl 3**: p. iii28-31.