



# **Morbilidad y manejo del Lupus y Síndrome Antifosfolípido en el embarazo**

# **Valoración preconcepcional: aspectos prácticos**

# Valoración preconcepcional LES +/- SAF

- **Objetivo** →

-Estimar el riesgo individual

-Determinar la seguridad de la medicación/cambios necesarios

-Establecer un plan de actuación.

**Perfil de  
AutoAnticuerpos**



AAF Ro, La

**Historia  
obstétrica previa**



Infertilidad, muertes fetales,  
abortos, PE/HELLP, CIR, etc

**Actividad de la  
enfermedad**



Clinica vs  
inmunológica

**Daño crónico**

# Valoración preconcepcional LES +/- SAF

- **Objetivo** →

-Estimar el riesgo individual

-Determinar la seguridad de la medicación/cambios necesarios

-Establecer un plan de actuación.

**Perfil de  
AutoAnticuerpos**



**AAF** Ro, La

**Historia  
obstétrica previa**



Infertilidad, muertes fetales,  
abortos, PE/HELLP, CIR, etc

**Actividad de la  
enfermedad**



Clinica vs  
inmunológica

**Daño crónico**

# Síndrome antifosfolípido y embarazo

- Trombosis materna
- Complicaciones obstétricas
  - Muertes fetales
  - CIR
  - Prematuridad
  - Bajo peso
  - Preeclampsia
  - Abortos



**SAF  $\neq$  AAF**  
**SAF+LES  $\neq$  SAF sin LES**

# Association Between Antiphospholipid Antibodies and Recurrent Fetal Loss in Women Without Autoimmune Disease: A Metaanalysis

LUCIE OPATRNY, MICHÈLE DAVID, SUSAN R. KAHN, IAN SHRIER, and EVELYNE REY

**ABSTRACT.** *Objective.* To assess the strength of association between recurrent fetal loss (RFL) and presence of antiphospholipid antibodies (aPL) in women without autoimmune disease, and to examine whether magnitude of association varies according to type or titer of antibody and timing of fetal loss. *Methods.* We searched Medline and Current Contents for articles published between 1975 and 2003 with terms denoting early (less than 13 weeks) and late (less than 24 weeks) RFL associated with various aPL. Published case-control, cohort, and cross-sectional studies rated moderate or strong were included in our metaanalysis. Pooled odds ratios with 95% CI were generated using the random-effects models with Cochrane Review Manager software.

Clinical significance of different antiphospholipid antibodies in the WAPS (warfarin in the antiphospholipid syndrome) study

Moni  
Finn

<sup>1</sup>Divisi  
<sup>3</sup>Ullev

## Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome

Vittorio Pengo,  
Clinical Cardiology,

IgG aCL wou  
mined. (First

## Laboratory and Clinical Features of Pregnant Women With Antiphospholipid Syndrome and Neonatal Outcome

A. RUFFATTI,<sup>1</sup> A. CALLIGARO,<sup>1</sup> A. HOXHA,<sup>1</sup> D. TREVISANUTO,<sup>1</sup> A. T. RUFFATTI,<sup>2</sup> M. T. GERVASI,<sup>2</sup> S. CUFFARO,<sup>1</sup> V. PENGIO,<sup>1</sup> AND L. PUNZI<sup>1</sup>

# Síndrome antifosfolípido y embarazo

- Trombosis materna



## Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case–control study

S.Quenby<sup>1,3</sup>, R.G.Farquharson<sup>2</sup>, F.Dawood<sup>2</sup>, A.M.Hughes<sup>2</sup> and J.Topping<sup>2</sup>

- Bajo peso
- Preeclampsia
- Abortos

Human Reproduction Vol.20, No.6 pp. 1729–1732, 2005

## **Bloqueo cardiaco congénito**

-2% de hijos de madres **anti-Ro (+)**

-Riesgo de recurrencia 20%

### **Risk of Congenital Complete Heart Block in Newborns of Mothers With Anti-Ro/SSA Antibodies Detected by Counterimmunoelectrophoresis**

**A Prospective Study of 100 Women**

Antonio Brucato,<sup>1</sup> Micol Frassi,<sup>2</sup> Franco Franceschini,<sup>2</sup> Rolando Cimaz,<sup>3</sup> David Faden,<sup>2</sup> Maria Pia Pisoni,<sup>1</sup> Marina Muscarà,<sup>1</sup> Gabriele Vignati,<sup>1</sup> Marco Stramba-Badiale,<sup>4</sup> Luca Catelli,<sup>4</sup> Andrea Lojacono,<sup>2</sup> Ilaria Cavazzana,<sup>2</sup> Anna Ghirardello,<sup>5</sup> Francesca Vescovi,<sup>5</sup> Pier Franca Gambari,<sup>5</sup> Andrea Doria,<sup>5</sup> Pier Luigi Meroni,<sup>4</sup> and Angela Tincani<sup>2</sup>

### **Cutaneous Manifestations of Neonatal Lupus and Risk of Subsequent Congenital Heart Block**

Peter M. Izmirly,<sup>1</sup> Carolina Llanos,<sup>1</sup> Lela A. Lee,<sup>2</sup> Anca Askanase,<sup>1</sup> Mimi Y. Kim,<sup>3</sup> and Jill P. Buyon<sup>1</sup>

## **Bloqueo cardiaco congénito**

-2% de hijos de madres **anti-Ro (+)**

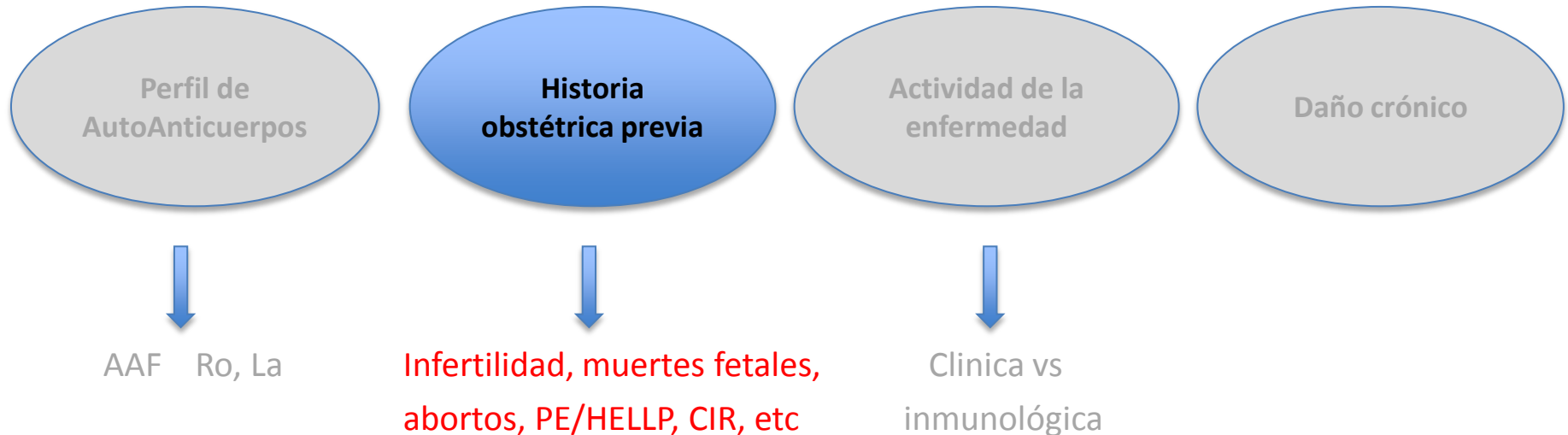
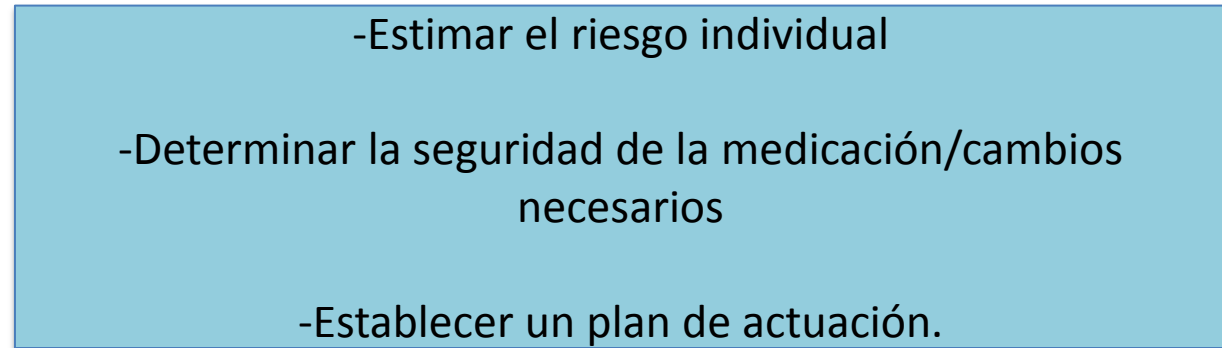
-Riesgo de recurrencia 20%

**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**

Peter M Izmirly,<sup>1</sup> Mimi Y Kim,<sup>2</sup> Carolina Llanos,<sup>1</sup> Phuong U Le,<sup>3</sup> Marta M Guerra,<sup>3</sup>  
Anca D Askanase,<sup>1</sup> Jane E Salmon,<sup>3</sup> Jill P Buyon<sup>1</sup>

# Valoración preconcepcional LES +/- SAF

- **Objetivo** →



# Valoración preconcepcional LES +/- SAF

- **Objetivo** →

-Estimar el riesgo individual

-Determinar la seguridad de la medicación/cambios necesarios

-Establecer un plan de actuación.

Perfil de  
AutoAnticuerpos



AAF Ro, La

Historia  
obstétrica previa



Infertilidad, muertes fetales,  
abortos, PE/HELLP, CIR, etc

**Actividad de la  
enfermedad**



**Clínica vs  
inmunológica**

Daño crónico

*Lupus*



*Embarazo*

#### Actividad lúpica

- aumenta en el embarazo y el puerperio
- aumenta en las que abandonan HCQ
- aumenta si brote reciente
- más actividad, peor pronóstico fetal

- Preeclampsia 13-35%
- Aumento de la tasa de abortos y muerte fetal 19%
- Aumento de la tasa de prematuridad (33%) y RCIU ( 9%)

# *Lupus* *Embarazo*

## Actividad lúpica

- aumenta en el embarazo y el puerperio
- aumenta en las que abandonan HCQ
- aumenta si brote reciente
- más actividad, peor pronóstico fetal

-Preeclampsia 13-35%

-Aumento de la tasa de abortos y muerte fetal 19%

-Aumento de la tasa de prematuridad (33%) y RCIU ( 9%)

## The Effect of Pregnancy on Lupus Nephritis

Anu Tandon, Dominique Ibañez, Dafna D. Gladman, and Murray B. Urowitz

# *Lupus* *Embarazo*

## Actividad lúpica

- aumenta en el embarazo y el puerperio
- aumenta si brote reciente
- aumenta en las que abandonan HCQ
- más actividad, peor pronóstico fetal

- Preeclampsia 13-35%
- Aumento de la tasa de abortos y muerte fetal 19%
- Aumento de la tasa de prematuridad (33%) y RCIU ( 9%)

## The Effect of Pregnancy on Lupus Nephritis

Anu T

### **Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies**

Y Molad<sup>1\*</sup>, T Borkowski<sup>2</sup>, A Monselise<sup>3</sup>, A Ben-Haroush<sup>2</sup>, J Sulkes<sup>4</sup>, M Hod<sup>2</sup>, D Feldberg<sup>2</sup> and J Bar<sup>2</sup>

# *Lupus* *Embarazo*

## Actividad lúpica

- aumenta en el embarazo y el puerperio
- aumenta en las que abandonan HCQ
- aumenta si brote reciente
- más actividad, peor pronóstico fetal

-Preeclampsia 13-35%

-Aumento de la tasa de abortos y muerte fetal 19%

-Aumento de la tasa de prematuridad (33%) y RCIU ( 9%)

## Hydroxychloroquine in Lupus Pregnancy

Megan E. B. Clowse,<sup>1</sup> Laurence Magder,<sup>2</sup> Frank Witter,<sup>3</sup> and Michelle Petri<sup>3</sup> :

**a prospective study of 29 pregnancies**

Y Molad<sup>1\*</sup>, T Borkowski<sup>2</sup>, A Monselise<sup>3</sup>, A Ben-Haroush<sup>2</sup>, J Sulkes<sup>4</sup>, M Hod<sup>2</sup>, D Feldberg<sup>2</sup> and J Bar<sup>2</sup>

# Valoración preconcepcional LES +/- SAF

- **Objetivo** →

-Estimar el riesgo individual

-Determinar la seguridad de la medicación/cambios necesarios

-Establecer un plan de actuación.

Perfil de  
AutoAnticuerpos



AAF Ro, La

Historia  
obstétrica previa



Infertilidad, muertes fetales,  
abortos, PE/HELLP, CIR, etc

Actividad de la  
enfermedad



Clinica vs  
inmunológica

**Daño crónico**



# Enfermedad renal previa

- **Efecto del embarazo sobre la enfermedad renal:**

- Deterioro permanente en 0-10 % de las pacientes con FG normal o levemente disminuidos.
- Hasta un 33% de pacientes con IRC experimentan un deterioro irreversible de la FR
- Creatininas > 3 suelen producir amenorrea o ciclos anovulatorios.

Jones DC et al. N Engl J Med. 1996;335(4)

- **Efecto de la enfermedad renal sobre el embarazo:**

- La IRC está asociada a **mayor tasa de complicaciones maternas ( PE, Eclampsia, muerte)**
- **Peores resultados obstétricos:** Prematuridad, CIR, etc.

- Los efectos negativos aumentan de forma importante si existe **HTA no controlada.**
- Es fundamental asegurarnos de que la nefritis lúpica esté **inactiva** durante un periodo de tiempo prolongado.
- Realizar los **cambios pertinentes en la medicación** de base y asegurar la estabilidad posterior.

**Tabla 2** Contraindicaciones de embarazo en mujeres con lupus eritematoso sistémico

---

- Hipertensión pulmonar grave (PAP sistólica estimada > 50 mmHg o sintomática)
  - Enfermedad pulmonar restrictiva grave (CVF < 1 litro)
  - Insuficiencia cardíaca
  - Fracaso renal crónico (Cr > 2,8 mg/dL)
  - Preeclampsia grave previa o HELLP a pesar de tratamiento con aspirina o heparina
  - Ictus en los 6 meses previos
  - Brote grave de lupus en los 6 meses previos
- 

Cr: creatinina; CVF: capacidad vital forzada; PAP: presión arterial pulmonar.

# Técnicas de reproducción asistida

- No evidencia de incremento de la tasa de infertilidad
- Tasa de éxito en población general 13-43%
- Pocos datos acerca de la seguridad del procedimiento en LES/SAF



Estudios recientes sugieren que la aparición de brotes o trombosis es **infrecuente**

- Riesgos de hiperestimulación, multiparidad y prematuridad similares a pob general.
- Presencia de AAF no es predictora del fracaso de FIV

**Fármacos**



# Hidroxicloroquina

- Almacenamiento tisular (sobre todo hepático), con vida media de 8 semanas
- Atraviesa la placenta.
- Se excreta a la leche materna, pero en muy escasa cantidad.
- SEGURA DURANTE LA GESTACIÓN Y LACTANCIA.
- **Riesgo elevado de brote lúpico materno si retirada.**



**Recomendación general:** *continuar su uso durante el embarazo y lactancia para evitar brotes*

*-Systematic review of Hidroxicloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. Sperber et al. Pediatric Rheumatology 2009*

*-Hydroxicloroquine in lupus pregnancy. Clowse et al. Arthritis Rheum 2006*

*-Safety of hydroxicloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of 1133 cases compared with a control group. Costadoat-Chalumeau N et al Arthritis Rheum 2003*

*-Hydroxicloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. Buchanan NM et al. Ann Rheum Dis, 1996*

# Glucocorticoides

**No fluorados  
(PDN, MP, HC)**

**versus**

**Fluorados  
(DXM, BMN)**



Metabolización placentaria

Llega al feto un 10% de la dosis materna



Pueden alcanzar grandes concentraciones en  
circulación fetal

Uso para maduración fetal

# Glucocorticoides

- No olvidar los riesgos maternos

Hipertensión gestacional

Diabetes gestacional

Osteoporosis

Infección

- Ni los riesgos fetales

Rotura prematura de membranas

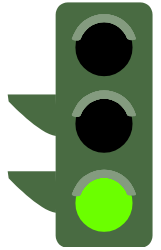
Retraso del crecimiento intrauterino

# Glucocorticoides

## Puntos clave:

- 1- Intentar mantener la dosis mínima eficaz (< 5-7.5 mg)
- 2- La lactancia es segura: el recién nacido recibe aprox el 5-25% de los niveles séricos maternos (lo cual supone un pequeño porcentaje de su síntesis endógena de cortisol)
- 3- Atención al momento del parto (riesgo de supresión del eje)

## Azatioprina



- La placenta metaboliza la azatioprina convirtiéndola en ácido tiopúrico (metabolito inactivo).
- Múltiples estudios en gestantes trasplantadas y con EII **no han mostrado un aumento de complicaciones en el embarazo o malformaciones congénitas.**
- Linfopenias transitorias, y hematopoiesis disminuida en niños con exposición anteparto a azatioprina (con dosis mayores a 2 mg/Kg)

**Lactancia:** baja concentración de metabolitos activos (0.1% de la dosis maternas). Permitido.

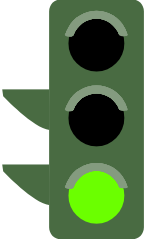
## Ciclosporina

- Controversia respecto a su paso transplacentario.
- Meta-análisis de 15 estudios (2001): tasa de malformaciones de 4.1% (similar a población general)
- **Mayor frecuencia de prematuridad y de recién nacidos pequeños para la edad gestacional.**
- **Lactancia:** se excreta por leche materna y se han comunicado niveles terapéuticos en sangre del niño. No recomendada como norma general.

## Tacrolimus

- Menor experiencia que con ciclosporina.
- Los estudios apuntan hacia una **mayor tasa de prematuridad.** No existe información concluyente sobre la tasa de malformaciones
- **Lactancia:** poca experiencia, pero los datos apuntan hacia bajos niveles en sangre del lactante.

# Inmunoglobulinas



- Las Inmunoglobulinas atraviesan la barrera placentaria a partir de la semana 30.
- No se han comunicado malformaciones.
- Uso permitido durante el embarazo.
- **Lactancia:** permitida



## Ciclofosfamida

- Toxicidad máxima en 1º TM ➡ **Embriopatía por CFM**: defectos craneales, en extremidades, retraso del cto...
- Alto potencial teratógico. Gonadotóxico
- Casos aislados de pacientes tratadas con CFM (neo mamaria fund) en 2-3º TM sin malformaciones mayores.
- Lactancia también contraindicada.

## Metotrexate

- **Teratogénico y abortivo**. Relacionado con múltiples malformaciones diferentes.
- Tasa de malformaciones mayores del 9-17%.
- Cuidado: almacenamiento a nivel hepático. Precisa periodo de lavado.
- Lactancia: contraindicada (acumulación tisular en el lactante)

## Micofenolato mofetil

- Relacionado con abortos y malformaciones congénitas diversas.
- **Tasa aproximada de malformaciones 10%-15%**.
- Lactancia: alcanza niveles elevados en sangre del lactante. Contraindicada.
- Periodo de lavado (circulación enterohepática)

## AAS (a dosis bajas:100 mg)

- Uso habitual en los últimos años en pacientes con alto riesgo de preeclampsia (reducción del riesgo relativo de un 15-20%)
- Es capaz de atravesar la barrera placentaria pero no se ha vinculado a mayores tasas de malformaciones congénitas, ni a incremento en el riesgo de sangrado fetal-neonatal.

Kozer E et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis.  
Am J Obstet Gynecol 2002
- No vinculado a cierre prematuro del ductus.
- Por regla general, se admite la anestesia epidural en pacientes en tto con AAS 100 mg
- **Lactancia** permitida

# Anticoagulantes

- Acenocumarol/warfarina:

- Potencialmente teratógenos e inductores de sangrado fetal
- **Semanas 6-9** : embriopatía cumarínica (defectos óseos y de cartílago fund), se estima en un 10% de las exposiciones durante la organogénesis.
- **Lactancia:** uso permitido.No ejercen efecto anticoagulante en el lactante

- Heparina de bajo peso molecular (HBPM):

- **De elección para la anticoagulación durante el embarazo.**
- Preferible frente a la heparina no fraccionada por menor riesgo de osteoporosis y trombocitopenia.
- No atraviesa la placenta.
- Asociar siempre a calcio+ vitamina D.
- **Lactancia:** permitida. La biodisponibilidad oral de la HBPM es muy baja.

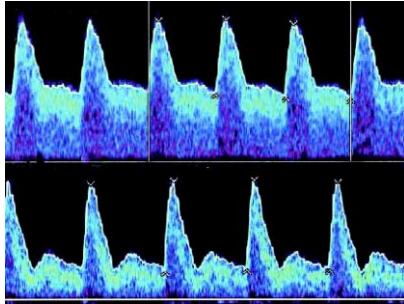
# **Plan de seguimiento gestacional**

[illegible]

# Puntos clave seguimiento:

- Exploraciones especiales:

- Doppler uterino:



- Aumento de la impedancia para la edad gestacional es una característica precoz de Preeclampsia.

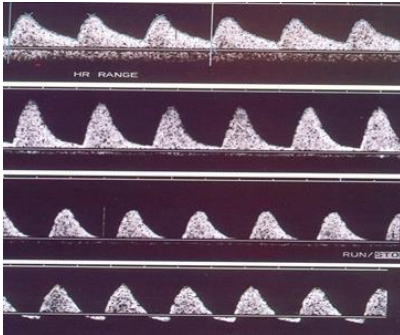
- 2 tipos de análisis:

- Presencia/ausencia de notch
      - Indices descriptivos de la onda de velocidad de flujo

- Riesgo de global PE: aumento del IP+ presencia de notch en 2º T

- Riesgo de PE grave si aumento de IR en 2ºT

- Doppler umbilical:



- Utilidad en gestaciones con RCIU y/o PE

- Evaluación del bienestar fetal

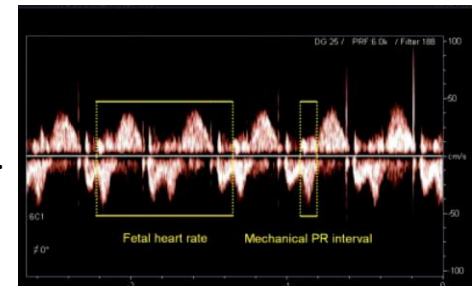
- Un flujo telediastólico ausente indica terminar gestación ( si >34 sem)

- El flujo reverso es un hallazgo preterminal. Parto inmediato si >28 sem.

- Ecocardio fetal:

- Medición del intervalo P-R en pacientes Ro positivas.

SEM 18-35



# **Situaciones clínicas complejas**

## Preeclampsia

vs

## Nefritis

- Post a la sem 20
- Sedimento urinario inactivo
- Elevación ac. úrico
- No descenso complemento
- DNA estables o negativos
- Posible elevación enz. hepáticas

- Cualquier momento
- Sedimento activo
- No elevación ac. úrico
- Descenso complemento
- Elevación DNA
- Síntomas sugestivos de brote lúpico

# Tratamiento brote lúpico

**HCQ**

**Corticoides a  
dosis bajas  
 $\leq 5-7.5$  mg**

**Pulsos de MP**

**Azatioprina,  
ciclosporina,  
tacrolimus,  
Inmunoglobulinas**

### Que hacer con la anticoagulación de cara al parto:

- Tro - Suspende HBPM profiláctica 12 horas antes del parto.
- Ab - Suspende HBPM terapéutica 24 h antes del parto.

### Postparto:

- M - Reiniciar HBPM 4-6 horas después de la retirada del catéter epidural.
- El paso a anti vit K debe postergarse hasta el 4º día postparto, con mediciones diarias del INR, continuando HBPM hasta que éste sea  $>2$  en 2 días consecutivos.
- An

AAS

**Parto-Postparto**

# Parto

- Atención al riesgo de supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal en pacientes con corticoterapia crónica.
- Manejo adecuado de la anticoagulación antes y después del parto.

# Puerperio

- No olvidar que se trata de un momento de riesgo para el desarrollo de un brote lúpico o una trombosis.
- Fundamental mantener la vigilancia durante este periodo
  - Control analítico.
  - Tromboprofilaxis
  - Ajuste de medicación

# Puntos fundamentales

- Valoración preconcepcional
- Reconocimiento de situaciones de especial riesgo (SAF asociado, antecedentes de nefritis, etc)
- Manejo en un centro con experiencia, con una adecuada coordinación médico-obstétrica