

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
en
Biología y Tecnología Aplicada
a la Reproducción Humana
Asistida

**ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN LA GESTACIÓN:
EFECTOS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y EL
SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN EL EMBARAZO**

Autor: Estela González Olivares

Tutor: David Agudo Garcillán

Cotutora: Paloma Carmen Santos Moriano

Alcobendas, septiembre 2025

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Importancia de las enfermedades autoinmunes en el embarazo	3
1.2. LES y embarazo	4
1.3. SAF y embarazo	5
1.4. Diagnóstico del LES y el SAF en mujeres embarazadas	6
1.5. Impacto del LES y el SAF en la fertilidad, la implantación y el embarazo	8
2. OBJETIVOS	10
3. METODOLOGÍA	11
4. RESULTADOS	12
4.1. Estrategias terapéuticas actuales para el LES y SAF en el embarazo: Eficacia y recomendación de tratamientos.	12
4.2. Implicaciones del LES y SAF en la fertilidad y en la implantación embrionaria	15
4.3. Complicaciones obstétricas más frecuentes en pacientes con LES y SAF	20
4.4. Nuevos tratamientos y terapias en investigación	21
5. DISCUSIÓN	24
5.1. Interpretación y análisis de los resultados.	24
5.2. Limitaciones del estudio	29
5.3. Futuras líneas de investigación	29
6. CONCLUSIONES	30
7. BIBLIOGRAFÍA	31

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome antifosfolípido (SAF) son enfermedades autoinmunes que afectan con frecuencia a mujeres en edad reproductiva y que presentan una gran importancia durante la gestación. Ambas están asociadas con una mayor incidencia de complicaciones obstétricas y pueden influir tanto en la fertilidad como en la implantación embrionaria, especialmente en pacientes que recurren a técnicas de reproducción asistida. En este trabajo se han analizado los tratamientos actuales empleados en el LES y SAF, su momento de inicio y su relevancia en el embarazo, así como la relación que presentan con la fertilidad y la implantación y las complicaciones obstétricas más frecuentes en estas pacientes. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica de literatura, seleccionando artículos relevantes publicados en inglés y español en distintas bases de datos. Los resultados muestran que fármacos como la hidroxicloroquina (HCQ), la aspirina a baja dosis y la heparina de bajo peso molecular (HBPM) son los tratamientos actuales fundamentales, ya que reducen la pérdida gestacional y mejoran los desenlaces materno-fetales. Asimismo, se observa que las alteraciones inmunológicas propias del LES y el SAF pueden comprometer la fertilidad y la implantación. Entre las complicaciones más frecuentes destacan la preeclampsia, la pérdida gestacional recurrente, la restricción del crecimiento intrauterino y la pérdida gestacional. Este trabajo destaca la necesidad de un abordaje multidisciplinar y de seguir avanzando en estrategias terapéuticas que permitan controlar mejor la respuesta inmune, con el objetivo de mejorar los resultados reproductivos y obstétricas en mujeres con LES y SAF.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, gestación, fertilidad, complicaciones obstétricas.

ABREVIATURAS

- **LES:** lupus eritematoso sistémico
- **SAF:** síndrome antifosfolípido
- **ANA:** anticuerpos antinucleares
- **aPL:** anticuerpos antifosfolípidos
- **anti-dsDNA:** anticuerpos anti-DNA de doble cadena
- **ACR:** Colegio Americano de Reumatología, derivado del inglés
- **SLICC:** Clínicas Colaboradoras Internacionales del Lupus Sistémico
- **EULAR:** Liga Europea de Asociaciones de Reumatología
- **AMH:** hormona nntimülleriana
- **FIV:** fecundación in vitro
- **TRA:** técnicas de reproducción asistida
- **HCQ:** hidroxicloroquina
- **AZA:** azatioprina
- **MMF:** micofenolato mofetilo
- **MTX:** metotrexato
- **AINEs:** antiinflamatorios no esteroideos
- **AAS:** ácido acetilsalicílico
- **HBPM:** heparina de bajo peso molecular
- **IOP:** insuficiencia ovárica prematura
- **LIF:** factor inhibidor de la leucemia
- **RIF:** fallo recurrente de implantación, derivado del inglés
- **BAFF:** factor activador de células B, derivado del inglés
- **TNF- α :** factor de necrosis tumoral α

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes son un grupo heterogéneo de trastornos en los que el sistema inmunológico del cuerpo ataca sus propios tejidos y órganos, en lugar de defenderse contra agentes patógenos. Esto provoca una inflamación crónica y disfunción en diversos órganos y sistemas. Estas enfermedades son más prevalentes en mujeres que en hombres, especialmente durante la edad reproductiva, lo que aumenta la probabilidad de que las mujeres embarazadas padezcan una o más de estas enfermedades. En particular, enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome antifosfolípido (SAF) son comunes entre las mujeres en edad fértil y pueden tener efectos graves tanto en la salud materna como fetal durante el embarazo¹.

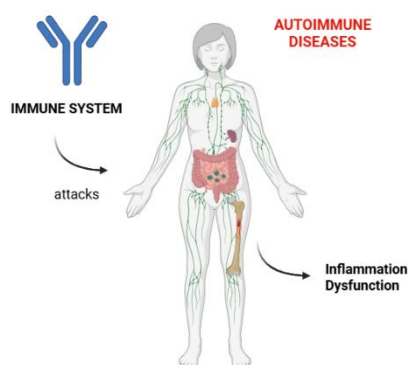


Figura 1. Representación de las enfermedades autoinmunes y su impacto.
Elaboración propia

1.1. Importancia de las enfermedades autoinmunes en el embarazo

El embarazo en mujeres con enfermedades autoinmunes plantea varios riesgos para la madre y el feto. Estas condiciones aumentan la probabilidad de complicaciones como abortos espontáneos, preeclampsia, parto prematuro, retraso en el crecimiento intrauterino y, en algunos casos, muerte fetal. En concreto, el LES y el SAF se han asociado con un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo, debido a las alteraciones inmunológicas que caracterizan a estas enfermedades, como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en el SAF y la inflamación sistémica crónica en el LES².

Además de las complicaciones obstétricas, las enfermedades autoinmunes pueden influir negativamente en la fertilidad y la capacidad de implantación embrionaria. Estas condiciones pueden alterar la función ovárica y los mecanismos de fecundación,

dificultando la concepción en algunas mujeres. En el caso del SAF, los anticuerpos antifosfolípidos pueden interferir con la formación de la placenta y la implantación del embrión, mientras que la inflamación crónica en el LES puede afectar la función ovárica y los procesos hormonales relacionados con la fertilidad¹.

Se pensaba que el embarazo podría empeorar la enfermedad autoinmune en las mujeres embarazadas y, a su vez, que la presencia de la enfermedad podría afectar negativamente en los resultados gestacionales. Sin embargo, los avances en el tratamiento de estas enfermedades, incluidos los enfoques inmunosupresores y anticoagulantes, han permitido que muchas mujeres con enfermedades autoinmunes puedan llevar a cabo embarazos exitosos. También, el diagnóstico precoz acompañado con una atención prenatal adecuada y un enfoque multidisciplinario, son esenciales para optimizar los resultados del embarazo y reducir los riesgos para la madre y el feto³.

1.2. LES y embarazo

El LES es una enfermedad autoinmune crónica de etiología desconocida. Sin embargo, diversos factores genéticos, inmunológicos, endocrinos y ambientales influyen en su etiopatogenia⁴. Afecta principalmente a mujeres jóvenes durante su edad reproductiva, por lo tanto, la fertilidad y el embarazo son una parte importante de la atención a las pacientes con LES. El cromosoma X y las hormonas sexuales pueden ser responsables del aumento de incidencia en mujeres, ya que se han asociado con la regulación inmunitaria. Además, hay estudios que han descubierto genes de riesgo candidatos asociados al LES en el cromosoma X⁵.

Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de células T y B autorreactivas, que favorecen la producción de autoanticuerpos patógenos y el depósito de complejos inmunes en diversos tejidos, desencadenando inflamación y daño tisular⁵. El daño celular causado por factores infecciosos y ambientales expone al sistema inmunitario a autoantígenos, lo que provoca la activación de los linfocitos T y B, que se autoalimentan mediante una respuesta inmunitaria crónica dirigida a sí mismos. La liberación de citocinas, la activación del complemento y la producción de autoanticuerpos provocan daño orgánico⁴.

En mujeres embarazadas con LES, la presencia de autoanticuerpos es fundamental para entender el impacto que la enfermedad tiene tanto en la madre como en el feto. Entre los anticuerpos más relevantes se encuentran los anticuerpos antinucleares (ANA), los anticuerpos antifosfolípidos (aPL y anti- β 2-GP1) y los anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA). Los aPL son de gran interés en el contexto del embarazo, ya que se asocian con un mayor riesgo de trombosis y complicaciones en la formación de la placenta⁵.

Hay estudios que han demostrado que las mujeres con LES pueden presentar brotes durante el embarazo, en particular aquellas con enfermedad activa al momento de la concepción o antecedentes de enfermedad renal. Estos brotes pueden provocar un aumento de resultados adversos en el embarazo, como pérdida fetal, preeclampsia, parto prematuro y bebés pequeños para la edad gestacional⁵.

1.3. SAF y embarazo

El SAF es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la presencia persistente de aPL, que incluyen el anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipinas y los anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I. Estos anticuerpos al interactuar con proteínas plasmáticas y células endoteliales, inducen un estado protrombótico generando una disfunción en la hemostasia y un riesgo aumentado de trombosis arterial y venosa⁶. Además de los eventos trombóticos, el SAF se asocia con complicaciones obstétricas significativas, siendo una de las principales causas de pérdida gestacional recurrente y morbilidad materno-fetal⁷.

Aunque esta enfermedad se considera rara con una prevalencia estimada del 0,05% en la población general, es 3,5 veces más común en mujeres que en hombres. En mujeres embarazadas, la pérdida gestacional recurrente se presenta especialmente en aquellas mujeres que presentan aPL elevados, siendo una de las principales causas de aborto espontáneo etapas avanzadas de la gestación⁸.

El SAF también aumenta el riesgo de desarrollar preeclampsia, una condición caracterizada por hipertensión y daño a órganos, que puede poner en peligro la vida de la madre y el feto. Además, los fetos de las madres con esta enfermedad presentan una

mayor incidencia de restricción del crecimiento intrauterino, provocando complicaciones neonatales y a largo plazo^{6,8}. Debido a complicaciones como la preeclampsia y la insuficiencia placentaria (es decir, restricción del crecimiento intrauterino), las mujeres con SAF tienen un riesgo aumentado de partos prematuros, lo que puede afectar negativamente el desarrollo neonatal⁸.

1.4. Diagnóstico del LES y el SAF en mujeres embarazadas

Diagnosticar el LES puede ser complicado, ya que la enfermedad suele progresar de manera lenta y cambiar a lo largo del tiempo. Además, pueden estar involucrados muchos síntomas orgánicos, incluyendo la piel, los sistemas musculoesquelético, respiratorio, cardiovascular, hematológico, renal y nervioso⁵.

Los embarazos con LES son de alto riesgo y, por ello, es fundamental que el seguimiento de una paciente embarazada sea llevado a cabo por un equipo multidisciplinario que esté compuesto por un reumatólogo, un especialista en medicina materno-fetal (u obstetra de alto riesgo) y, si corresponde, un nefrólogo y un cardiólogo pediátrico. Durante el embarazo, la paciente debe someterse a evaluaciones periódicas para identificar posibles complicaciones y recibir una intervención temprana. Debido a que algunos cambios fisiológicos del embarazo, como las artralgias, la fatiga, las erupciones cutáneas y la hinchazón, pueden parecerse a la actividad del LES, diferenciar entre manifestaciones normales del embarazo y signos de enfermedad puede resultar complicado. Debido a ello, es importante conocer la fisiología del embarazo para una evaluación adecuada⁵.

En la práctica clínica, los médicos emplean como referencia una serie de criterios para apoyar el diagnóstico de las pacientes sospechosas del LES. A lo largo del tiempo, se han propuesto diversos criterios de clasificación. Según los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR), se considera LES cuando una paciente presenta al menos 4 de los 11 síntomas definidos, incluyendo manifestaciones clínicas y alteraciones inmunológicas. Estos criterios presentan limitaciones, ya que algunas pacientes con LES clínico no cumplen con el umbral de 4 criterios. Años más tarde, las Clínicas Colaboradoras Internacionales del Lupus Sistémico (SLICC) propusieron una nueva clasificación. En este caso, se requiere que la paciente cumpla con al menos 4

criterios, siempre que al menos uno sea clínico y otro inmunológico, o bien que presente una biopsia confirmatoria de nefritis lúpica junto con la presencia de ANA o anti-dsADN. El sistema de clasificación más reciente, es el propuesto por la Liga Europea contra el Reumatismo y el Colegio Americano de Reumatología (EULAR/ACR). Este presenta mayor sensibilidad y especificidad en comparación con los anteriores. La diferencia es que establece un título de ANA positivo como criterio obligatorio de entrada. Posteriormente, se asigna una puntuación a las diferentes manifestaciones clínicas e inmunológicas para la clasificación del LES⁹.

El diagnóstico del LES se basa en una combinación de hallazgos clínicos y evidencias de laboratorio¹⁰. La gran mayoría de los pacientes tendrán un ANA positivo y, a menudo, tienen otros autoanticuerpos. El diagnóstico requiere la presencia de un ANA y la presencia de otros autoanticuerpos y/o manifestaciones clínicas⁵. Los signos y síntomas más comunes incluyen fatiga, fiebre, artritis, erupción fotosensible, serositis, fenómeno de Raynaud, glomerulonefritis, vaculitis y anomalías hematológicas como anemia, leucopenia o trombocitopenia¹⁰.

Por otro lado, el diagnóstico del SAF en mujeres embarazadas presenta desafíos debido a la superposición de los síntomas con otras complicaciones obstétricas y a las modificaciones fisiológicas de la gestación que puedan influir en la interpretación de los resultados de laboratorio. Según los criterios de clasificación de Sídney, incluyen la presencia de al menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio. En los criterios clínicos se incluyen eventos trombóticos y morbilidad obstétrica, mientras que los criterios de laboratorio se basan en la detección de aPL, como el anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina o anti-B2-glicoproteína I, en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia⁷.

Debido a que los cambios fisiológicos del embarazo pueden alterar la interpretación clínica, se plantea la necesidad de protocolos más específicos y actualizados para el diagnóstico del SAF en mujeres embarazadas que permitan una intervención temprana y adecuada. Por esta situación, hay estudios que plantean una mejor comprensión el diagnóstico en el embarazo, basada en criterios clínicos, inmunológicos y contextuales, que podrían mejorar los resultados obstétricos y disminuir las complicaciones asociadas⁷.

1.5. Impacto del LES y el SAF en la fertilidad, la implantación y el embarazo

El LES y el SAF son enfermedades autoinmunes que pueden afectar a diversas etapas de la reproducción femenina, desde la función ovárica hasta el desarrollo del embarazo.

En cuanto a la fertilidad, el LES no parece disminuirla de manera directa, aunque factores como la edad y la actividad de la enfermedad pueden afectar negativamente en la reserva ovárica y la función reproductiva¹¹. El uso de fármacos como la ciclofosfamida puede generar una insuficiencia ovárica prematura en algunas pacientes, aunque depende de la edad y de la dosis^{11,12}. En el caso del SAF, caracterizado por la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos, se ha asociado con fallos de implantación y pérdida recurrente del embarazo, lo que podría estar relacionado con alteraciones en la decidualización endometrial y la placentación temprana¹¹.

Por otro lado, el LES y el SAF pueden influir negativamente en la reserva ovárica y en la implantación embrionaria. Diversos estudios han mostrado que las mujeres con estas enfermedades presentan una menor reserva ovárica, reflejando unos niveles reducidos de la hormona antimülleriana (AMH), un marcador fundamental para la función ovárica. Esto sugiere una posible afectación en la calidad y la cantidad de ovocitos disponibles y, por tanto, en el potencial reproductivo de estas pacientes^{13,14}. Además, el LES afecta a la implantación embrionaria mediante una serie de mecanismos inmunológicos y fisiopatológicos. La presencia de autoanticuerpos, especialmente los aPL, altera el ambiente uterino interfiriendo en la adherencia y en la implantación correcta del embrión en el endometrio. Las pacientes con LES, presentan una tasa de implantación significativamente menor en tratamientos de fecundación in vitro (FIV) y, también, una menor tasa de formación de blastocistos de buena calidad. Esto sugiere que el LES puede comprometer la capacidad del endometrio para recibir y sustentar al embrión, afectando negativamente la implantación y el éxito del embarazo¹³. En el caso del SAF, se ha descrito que la presencia de aPL puede interferir con la receptividad endometrial, especialmente durante la ventana de implantación, contribuyendo a un mayor riesgo de implantación en técnicas de reproducción asistida (TRA). Estos mecanismos podrían explicar, las alteraciones reproductivas detectadas en mujeres con SAF, aun cuando no hayan presentado eventos trombóticos previos¹⁵.

En relación con el embarazo, las mujeres con LES tienen un mayor riesgo de complicaciones obstétricas, como preeclampsia, parto prematuro y pérdida fetal, especialmente si la enfermedad está activa en el momento de la concepción. Por su parte, el SAF se asocia de forma característica con aborto espontáneo recurrente, preeclampsia y complicaciones trombóticas durante la gestación. No obstante, un manejo multidisciplinar y el uso de tratamientos adecuados pueden mejorar de forma relevante los resultados maternos y fetales¹¹.

El manejo reproductivo en mujeres con LES o SAF, también puede incluir intervenciones específicas como la preservación de la fertilidad y el uso de TRA, especialmente en ámbitos donde el tratamiento o la propia enfermedad comprometen la capacidad reproductiva. Estos aspectos, se analizarán en profundidad en las secciones correspondientes¹².

2. OBJETIVOS

Objetivo principal

- Analizar los diferentes tratamientos del LES y SAF, cuándo y cómo debe iniciarse y la importancia que presentan en el embarazo y en reproducción asistida.

Objetivos secundarios

- Examinar la relación entre el LES y el SAF con la fertilidad y la capacidad de implantación embrionaria.
- Describir las complicaciones obstétricas más frecuentes en mujeres embarazadas con LES y SAF.

3. METODOLOGÍA

Con el fin de identificar los estudios relacionados con el tema, se realizó una revisión bibliográfica centrada en los efectos del LES y el SAF sobre la fertilidad, la implantación embrionaria y el embarazo, así como los tratamientos actuales y nuevas terapias en investigación.

La búsqueda de información se llevó a cabo en bases de datos científicas, como PubMed, ScienceDirect, Scopus, etc. Se emplearon palabras clave y términos MeSH como “*Systemic lupus erythematosus*”, “*Antiphospholipid syndrome*”, “*pregnancy*”, “*fertility*”, “*implantation failure*”, “*autoimmune diseases*” ... combinados mediante los operadores booleanos (AND, OR) para realizar una búsqueda más precisa.

Como criterios de inclusión, se consideraron artículos publicados entre 2014 y 2024 en inglés o español que abordaran de manera directa el impacto del LES y el SAF en el contexto reproductivo. Se priorizaron revisiones sistemáticas, metaanálisis y artículos originales con relevancia clínica. Se excluyeron aquellos artículos que no aportaban información relevante para los objetivos del trabajo.

Durante todo el proceso de búsqueda, se consultaron numerosos artículos que fueron almacenados y organizados mediante el software Zotero para su posterior análisis. Tras una lectura crítica y una selección basada en la actualidad de la información y en la relevancia con los objetivos del trabajo, se seleccionaron finalmente 20 artículos que forman el cuerpo de esta revisión.

4. RESULTADOS

4.1. Estrategias terapéuticas actuales para el LES y SAF en el embarazo: Eficacia y recomendación de tratamientos.

Uno de los aspectos más relevantes en el manejo del embarazo en pacientes con estas dos enfermedades autoinmunes, es seleccionar una medicación adecuada que controle la enfermedad materna sin comprometer la seguridad fetal. Una parte del problema está vinculada al uso de fármacos que las pacientes deben emplear para tratar y controlar su enfermedad. Existe una creencia, tanto entre las pacientes como entre sus familiares y entorno, de que durante el embarazo deben evitarse todos los medicamentos. Por ello, es esencial ofrecer información clara a las mujeres con enfermedades autoinmunes sobre los diferentes aspectos del tratamiento farmacológico, destacando qué medicamentos deben evitarse y cuáles son seguros. En este sentido, si la paciente necesita tomar medicamentos teratogénicos para el tratamiento de su enfermedad, es necesario abordar el problema de la anticoncepción¹⁶.

En el caso del LES, el tratamiento debe mantenerse de forma continuada durante la gestación, y en general no se recomienda suspender la medicación en pacientes que ya estaban tratadas, ya que ello puede favorecer recaídas. La hidroxicloroquina (HCQ) es una de las principales terapias de mantenimiento del LES y se recomienda su uso durante el embarazo por su efecto inmunomodulador y su seguridad demostrada tanto para la madre como para el feto^{16,17}. Se ha demostrado que su retirada aumenta el riesgo de brotes y complicaciones obstétricas, por lo que su continuidad es fundamental¹⁶.

Los glucocorticoides, especialmente la prednisona, también son utilizados durante el embarazo en casos de actividad leve o moderada del LES. Se debe emplear la dosis mínima eficaz para evitar efectos secundarios como hipertensión o diabetes gestacional¹⁷. En situaciones más graves o con manifestaciones renales o hematológicas, puede considerarse el uso de inmunosupresores como la azatioprina (AZA), que ha demostrado ser segura durante la gestación, a diferencia de otros como el micofenolato mofetilo (MMF) o el metotrexato (MTX), los cuales están contraindicados por su alto potencial teratogénico^{16,17}.

Por otro lado, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden emplearse en el primer y segundo trimestre del embarazo, pero suspenderse a partir de la semana 30 de gestación debido al riesgo del cierre prematuro del conducto arterioso fetal (oligohidramnios)¹⁷. Además, pueden aumentar la tasa de abortos espontáneos y el riesgo aumenta cuando se toman en el momento de la concepción o durante varios días¹⁶.

En lo que respecta al SAF, el tratamiento durante el embarazo tiene como objetivo principal reducir las complicaciones trombóticas y obstétricas, especialmente la pérdida recurrente del embarazo, la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino⁷.

En mujeres con aPL positivos, sin historia previa de trombosis ni complicaciones obstétricas, el tratamiento puede consistir únicamente en ácido acetilsalicílico (AAS) en bajas dosis. Sin embargo, en mujeres con antecedentes de pérdida gestacional recurrente o complicaciones obstétricas, sin eventos trombóticos, se recomienda añadir heparina de bajo peso molecular (HBPM) en dosis profilácticas al AAS desde la confirmación del embarazo^{7,16}.

En los casos en los que las pacientes presenten antecedentes de trombosis venosa o arterial, además de complicaciones obstétricas, se indica el uso de HBPM a dosis terapéuticas junto con AAS, ya que esta combinación ha demostrado reducir el riesgo de recurrencia de eventos trombóticos y mejorar los resultados del embarazo^{7,12}. De hecho, estudios han evidenciado tasas de nacidos vivos superiores al 70-80% en mujeres tratadas con esta combinación terapéutica⁷.

Cuando el SAF se asocia a otras enfermedades autoinmunes, como el LES, se pueden utilizar además fármacos inmunomoduladores seguros durante el embarazo. Entre ellos destacan la HCQ, que ha mostrado beneficios en la reducción de los de aPL y en la disminución del riesgo de trombosis⁷. Asimismo, los corticoides en dosis bajas, pueden utilizarse en pacientes seleccionadas con una elevada actividad autoinmune^{7,12}. Las inmunoglobulinas intravenosas también pueden emplearse como terapia adyuvante en situaciones de alto riesgo obstétrico o en casos refractarios, se reserva para situaciones seleccionadas¹².

En mujeres con SAF refractario al tratamiento convencional con AAS y HBPM, estudios han descrito el uso de terapias complementarias con el objetivo de mejorar las complicaciones obstétricas. Entre las estrategias utilizadas se incluyen la administración de inmunoglobulinas intravenosas, el empleo de corticoides, el uso de HCQ y, en algunos casos, la plasmaféresis. Estas alternativas han mostrado utilidad en casos seleccionados, aunque su eficacia y seguridad requieren aún mayor respaldo mediante estudios controlados¹².

El tratamiento con AAS en baja dosis y la HBPM ha demostrado mejorar significativamente las tasas de embarazo exitoso en pacientes con SAF. Sin tratamiento, solo el 25% de los pacientes con esta enfermedad autoinmune logran dar a luz a un neonato sano, mientras que con el tratamiento mencionado, esta cifra aumenta hasta aproximadamente el 70%⁸.

Tabla 1. Comparativa de tratamientos en LES y SAF durante el embarazo

Enfermedad	Tratamiento	Indicación principal	Eficacia relativa
LES	HCQ	Mantenimiento de la enfermedad / prevención de brotes	Recomendado durante el embarazo. Su retirada aumenta el riesgo de brotes y complicaciones
LES	Glucocorticoides (prednisona)	Actividad leve o moderada	Riesgo de hipertensión o diabetes gestacional si se usan en dosis altas
LES	Inmunomoduladores (AZA)	Enfermedad grave (renales o hematológicas)	Considerado seguro durante la gestación
LES	MMF ó MTX	-	Contraindicados por su alto potencial teratogénico

LES	AINEs	Dolor / inflamación en el 1º y 2º trimestre	Riesgo de cierre del ductus arterioso fetal. ↑ riesgo de aborto espontáneo
SAF	AAS	Mujeres con aPL+ sin historia trombótica ni obstétrica	Usar solo en casos leves o combinado con HBPM
SAF	AAS + HBPM	Mujeres con pérdidas recurrentes o antecedentes trombóticos	↑ tasas de nacidos vivos hasta el 70-80%. Sin tratamiento, tasa solo del 25%
SAF	HCQ	SAF asociado a LES u otra enfermedad autoinmune	↓ aPL y riesgo de trombosis
SAF	Corticoides (bajas dosis)	SAF con ↑ actividad autoinmune	Uso en pacientes seleccionados
SAF	Inmunoglobulinas IV	Casos refractarios o ↑ riesgo obstétrico	Evidencia aún limitada, uso en situaciones seleccionadas
SAF	Plasmaféresis	Casos refractarios a tratamiento convencional	Alternativa usada en combinación con otros fármacos

4.2. Implicaciones del LES y SAF en la fertilidad y en la implantación embrionaria

Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que el LES disminuya directamente la fertilidad, diversos factores pueden aumentar el riesgo de dificultades reproductivas y contribuir a un mayor riesgo de subfertilidad en estas pacientes. Entre ellos destacan la edad (dado que muchas mujeres con LES deben retrasar la concepción hasta lograr un buen control de la enfermedad con fármacos seguros) y el uso de tratamientos inmunosupresores, especialmente alquilantes como la ciclofosfamida, cuya toxicidad ovárica está bien descrita¹¹.

La insuficiencia ovárica prematura (IOP) es una complicación relevante en mujeres tratadas con ciclofosfamida, y su aparición depende tanto de la dosis acumulada como de la edad al inicio del tratamiento^{11,12}. No obstante, hay un tipo de tratamiento llamado régimen Euro-Lupus que usa una dosis baja de ciclofosfamida (3 gramos). Este, no parece tener un impacto negativo en la reserva ovárica, ya que los niveles de la AMH se mantienen estables¹¹.

Además del efecto farmacológico, se ha sugerido que la presencia de autoanticuerpos en pacientes con LES, como los anticuerpos antiováricos, antinucleares y antifosfolípidos, podría desempeñar un papel en la disfunción ovárica, incluso en ausencia de tratamiento gonadotóxico. Estos anticuerpos se han detectado con mayor frecuencia en mujeres infértiles en comparación con mujeres fértiles, lo que sugiere una posible asociación inmunológica con la subfertilidad. También, se ha relacionado el LES con otras enfermedades autoinmunes comórbidas como la enfermedad tiroidea autoinmune, la enfermedad celíaca y la endometriosis, todas ellas conocidas por su impacto negativo sobre la fertilidad femenina¹¹.

En cuanto a la evaluación de la fertilidad, aunque son escasos los estudios que valoran de forma objetiva la reserva ovárica en mujeres con LES mediante ecografía del recuento de folículos antrales o determinación de AMH, se considera apropiado realizar estas evaluaciones en edades más tempranas que en la población general si existen múltiples factores de riesgo reproductivo¹².

Hay diversos mecanismos moleculares que contribuyen a la disminución de la fertilidad en mujeres con LES. Entre los más relevantes se encuentra el aumento del estrés oxidativo, el cual daña a los ovocitos y disminuye su calidad. A esto se suma la disfunción mitocondrial, que reduce la producción de ATP y altera funciones esenciales para la maduración del ovocito. También, se ha descrito daño en el ADN ovocitario y una menor capacidad de desarrollo embrionario, con tasas reducidas de formación de blastocistos y embriones de menor calidad. Además, los autoanticuerpos característicos del LES pueden interferir en el entorno ovárico y afectar negativamente a los procesos reproductivos¹³.

Respecto a las estrategias de preservación de la fertilidad, las opciones como la criopreservación de ovocitos, embriones o tejido ovárico siguen estando poco investigadas en esta población y requieren centros especializados, a menudo inaccesibles. En cambio, el uso profiláctico de análogos de GnRH se ha estudiado con mayor profundidad y ha demostrado ser eficaz para prevenir la IOP asociada a la ciclofosfamida. Aunque su efectividad en cuanto a fertilidad futura aún requiere más evidencia en pacientes con LES, su perfil de seguridad y reversibilidad lo convierten en una estrategia recomendada, especialmente si se administra antes o al inicio del tratamiento gonadotóxico¹².

Por ello, se destaca la importancia de un adecuado asesoramiento reproductivo a las pacientes con LES, considerando tanto los riesgos derivados del tratamiento como los propios de la enfermedad, así como factores relacionados con la edad y el estilo de vida (tabaco, alcohol), que también afectan negativamente la fertilidad¹².

Cabe destacar, que estas pacientes presentan una tasa de implantación significativamente menor en tratamientos de FIV en comparación con pacientes sin la enfermedad. En concreto, en el estudio de Mao R. et al., la tasa de implantación fue de 37,9% en el grupo con LES frente al 54,9% en el grupo control, mostrando una diferencia estadísticamente significativa. Asimismo, se observó una reducción significativa en la tasa de formación de blastocistos de buena calidad en pacientes con LES (35,1%) en comparación con pacientes del grupo control (47%). Estos resultados sugieren que el LES no solamente afecta a la calidad embrionaria sino también a la capacidad del endometrio para recibir y sostener al embrión, afectando negativamente en la implantación y el éxito del embarazo¹³.

En referencia al SAF, diversos estudios han abordado su posible implicación en la fertilidad y en los procesos de implantación embrionaria. Aunque no existe un acuerdo definitivo sobre la relación directa entre la presencia de aPL y la infertilidad, se ha descrito una mayor prevalencia de aPL en mujeres con infertilidad inexplicada, llevando a algunos centros especializados a que incluyan la determinación de estos anticuerpos en el estudio rutinario de la fertilidad. No se ha encontrado una asociación clara entre la presencia aPL y el tipo de diagnóstico de infertilidad femenina ni con los resultados

reproductivos; sin embargo, se ha evidenciado la relación negativa de estos autoanticuerpos en la decidualización endometrial y en los procesos de placentación. Además, algunos estudios han sugerido un posible impacto de los aPL en la reserva ovárica, así como una asociación del SAF con otras causas inmunológicas conocidas de infertilidad o subfertilidad, como la endometriosis o la autoinmunidad tiroidea¹¹.

En relación con la implantación embrionaria, los aPL pueden alterar la comunicación molecular entre el endometrio y el trofoblasto, interfiriendo con los mecanismos necesarios para el establecimiento del embarazo. Se ha demostrado que estos autoanticuerpos afectan directamente a las funciones de las células del trofoblasto, reduciendo su capacidad migratoria, invasiva y de diferenciación, necesarias para que se produzca una implantación adecuada¹⁸. Esta disfunción se relaciona con la capacidad de los aPL para unirse a la $\beta 2$ -GP1 presente en la superficie celular, lo que desencadena una activación de la vía del complemento y favorece el ambiente proinflamatorio que puede resultar perjudicial para las células embrionarias^{15,18}.

Asimismo, se ha descrito que los aPL pueden reducir la receptividad endometrial mediante la inhibición de moléculas esenciales en este proceso. Concretamente, se ha observado una disminución significativa en la expresión del factor inhibidor de la leucemia (LIF) y HOXA10, factores fundamentales en la preparación del endometrio durante la ventana de implantación. LIF es una citoquina esencial para la receptividad endometrial y la implantación embrionaria, mientras que HOXA10 actúa como regulador transcripcional de genes involucrados en la adhesión embrionaria y la diferenciación endometrial. La disminución en la expresión de estos marcadores, indica que los aPL pueden comprometer directamente la receptividad endometrial, dificultando la implantación del embrión incluso cuando no existen otras causas evidentes de infertilidad. Además, esta alteración podría asociarse con una menor formación de pinópodos endometriales, estructuras transitorias cuya presencia indica un endometrio receptivo y cuya función facilita la adhesión embrionaria durante la ventana de implantación¹⁵.

En el estudio de Tan X. et al., se observó una reducción significativa en la expresión de marcadores de receptividad endometrial en mujeres con fallo recurrente de implantación (RIF). La expresión de LIF fue débil en el grupo RIF, mientras que en el

grupo control fue fuerte. Del mismo modo, HOXA10 presentó una expresión baja en las pacientes con RIF frente a una expresión intensa en los controles, lo cual refuerza la hipótesis de una alteración de la receptividad endometrial en presencia de aPL¹⁵.

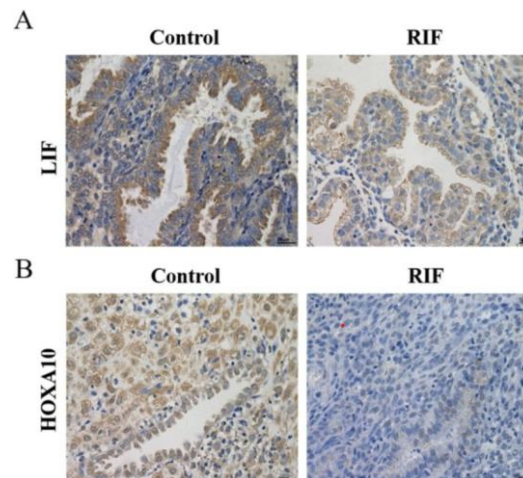


Figura 2. Tinción inmunohistoquímica para la expresión de LIF (A) y HOXA10 (B) durante la ventana de implantación, comparando el tejido endometrial de mujeres con RIF frente a controles fértiles.

Imagen tomada de Tan X. et al. Reproducida con permiso de Elsevier¹⁵.

En el mismo estudio, se observaron pinópodos en las células endometriales tanto en el grupo RIF como en el grupo control. El número de pinópodos en el grupo RIF osciló entre 64 y 178, con diferentes grados de atrofia, menos procesos pinópodos y morfología atípica. Sin embargo, el número de pinópodos en el grupo control osciló entre 119 y 192, con un desarrollo completo y una disposición compacta¹⁵.

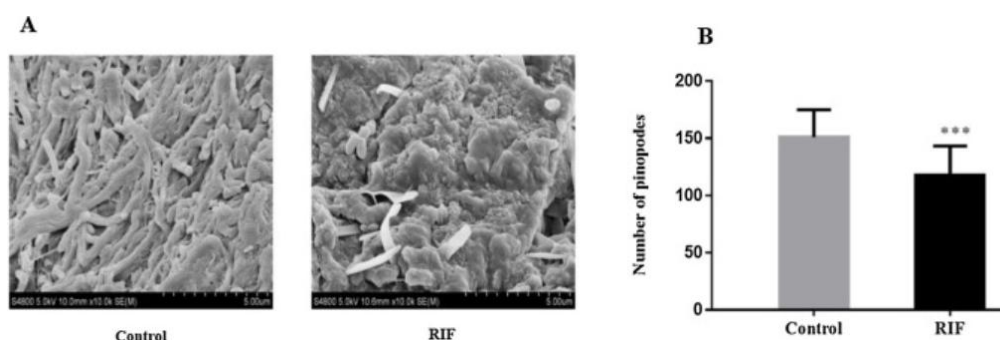


Figura 3: Desarrollo de los pinópodos endometriales durante la ventana de implantación. Imagen de microscopía electrónica de barrido del endometrio de pacientes control y con RIF, donde se observa una menor densidad de pinópodos en el grupo RIF

(A). Cuantificación del número de pinópodos, donde se visualiza una disminución significativa en el grupo RIF.

Imagen tomada de Tan X. et al. Reproducida con permiso de Elsevier¹⁵.

4.3. Complicaciones obstétricas más frecuentes en pacientes con LES y SAF

El LES se ha relacionado fuertemente con un aumento del riesgo de complicaciones durante el embarazo. En mujeres con LES, una de las complicaciones obstétricas más prevalentes es el parto prematuro, entendido como el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación. El artículo de Zucchi D. et al. indica que este acontecimiento ocurre aproximadamente en el 30-40% de las pacientes hospitalizadas con LES, siendo una de las principales causas de morbilidad neonatal¹¹.

Otra complicación que destaca es la preeclampsia, con una incidencia que varía entre el 9% y el 23 % de los embarazos en pacientes con LES. Esta alteración de la tensión arterial no solo afecta a la salud de la madre, sino que también está asociada con resultados perinatales negativos, como el crecimiento fetal restringido y la necesidad de finalizar el embarazo de forma anticipada por indicación médica¹¹.

Según un análisis que incluyó una cohorte de mujeres embarazadas con LES, también se observó una mayor incidencia de pérdidas gestacionales recurrentes, especialmente durante el primer trimestre, en comparación con la población general. Los autores registraron un incremento en la tasa de cesáreas, que en muchos casos estuvo relacionada con complicaciones obstétricas previas o con la propia actividad del LES durante el embarazo⁵.

Por otro lado, cabe destacar que el SAF también se asocia con un aumento significativo del riesgo de eventos adversos durante la gestación, según los resultados descritos en publicaciones especializadas^{8,11}.

Entre las complicaciones más destacadas, se encuentra la pérdida del embarazo con abortos espontáneos tempranos o abortos espontáneos tardíos aislados, que sucede en el 38,6% de las gestaciones. Asimismo, el nacimiento prematuro es una complicación frecuente, con una incidencia aproximada del 29,9%¹¹.

La preeclampsia también tiene un papel fundamental, presentándose en el 18,1% de los embarazos. En mujeres con SAF, esta complicación suele ser grave y, a veces, aparece incluso en el segundo trimestre de forma más precoz que en mujeres sin aPL, en las que suele manifestarse más tarde. Además, se ha descrito una mayor incidencia del síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia), una complicación grave relacionado con la preeclampsia, que puede poner en riesgo tanto la vida materna como fetal. También, se encuentra el riesgo aumentado de trombosis durante el embarazo o el puerperio, con una incidencia que varía del 1% al 12%¹¹.

Complicación	Frecuencia
Aborto espontáneo	38,6% ⁵¹
RCIU/SGA	15,9%–16,1% ^{51,54}
Preeclampsia temprana	18,1% ⁵¹
Nacimiento prematuro	29,9% ⁵¹
Trombosis durante el embarazo o el puerperio	1,0%–12,0% ^{55,56}

Figura 4. Frecuencia de complicaciones obstétricas maternas y fetales en el SAF.

Imagen tomada de Zucchi D. et al¹¹.

Estos datos coinciden con los resultados descritos de la revisión de Walter IJ. et al., donde se refleja que las pacientes con SAF presentan mayores tasas de aborto espontáneo, preeclampsia, restricción del crecimiento fetal, parto prematuro y complicaciones tromboticas a lo largo del embarazo⁸.

4.4. Nuevos tratamientos y terapias en investigación

En los últimos años se están desarrollando nuevas estrategias terapéuticas dirigidas para el manejo inmunológico del LES. Aunque muchos de estos tratamientos están aprobados o en investigación para el control de la enfermedad en la población en general, su seguridad y eficacia en pacientes embarazadas sigue siendo una preocupación para los reumatólogos dada la escasez de evidencia, motivo por el cual su uso en el embarazo permanece en fase de investigación¹⁹.

Uno de los agentes más estudiados es el belimumab, un anticuerpo monoclonal IgG1γ totalmente humanizado que se une específicamente al factor activador de células B (BAFF) e inhibe la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas para producir

anticuerpos, que fue aprobado para el tratamiento del LES en 2011. Aunque se han reportado casos de uso en mujeres embarazadas con LES, la experiencia es aún limitada y se requieren más estudios en condiciones reales para establecer recomendaciones más fiables^{11,19}.

En un estudio observacional que incluyó 16 gestaciones de 12 mujeres tratadas con belimumab durante el embarazo, se registraron 7 nacimientos vivos sin malformaciones congénitas, un aborto espontáneo y un caso de retraso del crecimiento intrauterino²⁰. De forma similar, Kao JH. et al. analizaron los resultados neonatales y maternos de pacientes tratadas con belimumab durante el embarazo, observando que, aunque hubo algún caso de aborto espontáneo o restricción del crecimiento intrauterino, no se encontró ninguna anomalía fetal¹⁹.

Aunque en experimentos con animales no se observó riesgo de aborto espontáneo ni aumento de malformaciones congénitas, este fármaco ha sido clasificado como fármaco de clase C para el embarazo. Por ello, tanto EULAR como ACR recomiendan la sustitución por tratamientos con mayor experiencia de uso durante la gestación, reservando el uso de belimumab cuando no exista otro fármaco compatible con el embarazo que pueda controlar eficazmente la enfermedad materna²⁰.

También, dos de los fármacos aprobados más recientemente para el tratamiento del LES en adultos, son voclosporina (inhibidor de calcineurina) y anifrolumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del IFN tipo I). Sin embargo, actualmente su uso está contraindicado en el embarazo debido al contenido de alcohol de la formulación de voclosporina y a la ausencia de datos de seguridad en el embarazo para anifrolumab¹¹.

Por otro lado, con relación a las nuevas terapias en investigación para el tratamiento del SAF en el embarazo, destaca el estudio IMPACT, un ensayo clínico de fase II que evalúa el uso de certolizumab pegol, un inhibidor del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) con poco o ningún transporte a través de la placenta, añadido al tratamiento estándar con HBPM más aspirina en dosis bajas. Este tratamiento fue administrado desde la semana 8 hasta la 28 de gestación, con el objetivo de reducir las complicaciones obstétricas asociadas al SAF en mujeres con anticoagulante lúpico. Los resultados

preliminares mostraron una reducción de eventos adversos del embarazo y una alta tasa de nacimientos vivos, sin complicaciones obstétricas graves ni aumento de infecciones²¹.

Además, cabe destacar que el belimumab, ya empleado para el tratamiento del LES, también se está estudiando como posible opción terapéutica en el SAF con el fin de investigar los resultados neonatales y maternos de las pacientes con esta enfermedad¹⁹.

5. DISCUSIÓN

Tras el análisis del impacto del LES y el SAF en la fertilidad y la implantación embrionaria, así como las complicaciones obstétricas encontradas y estrategias terapéuticas actuales y en investigación, los resultados obtenidos en este trabajo han permitido observar que estas dos enfermedades autoinmunes no solo afectan a la salud general de las pacientes, sino que también pueden comprometer de forma significativa su capacidad reproductiva y el curso de la gestación.

Se han identificado los tratamientos actualmente más utilizados y recomendados para disminuir los riesgos materno-fetales durante el embarazo. Además, los estudios más recientes destacan que ambas patologías pueden afectar tanto a la fertilidad como a la implantación embrionaria, principalmente por alteraciones inmunológicas y del endometrio. También, se han registrado con claridad las complicaciones obstétricas más frecuentes en este tipo de pacientes, como la pérdida gestacional recurrente o la preeclampsia. Finalmente, se han investigado las nuevas terapias en desarrollo que representan enfoques innovadores con potencial clínico, aunque aún requieren más evidencia.

5.1. Interpretación y análisis de los resultados.

El tratamiento de mujeres embarazadas con LES y SAF requiere un manejo planificado para controlar la enfermedad materna y proteger al feto sin ningún tipo de riesgo.

Con respecto al LES, la HCQ es uno de los medicamentos más importantes durante el embarazo. La mayoría de los estudios coinciden en que su uso continuo reduce el riesgo de brotes y complicaciones obstétricas, y es seguro tanto para la madre como para el bebé^{16,17}. Por ello, suspender la HCQ puede aumentar riesgos, y se recomienda mantenerla.

En cuanto a los glucocorticoides, la prednisona sigue siendo uno de los fármacos más utilizados para controlar los brotes de LES de intensidad leve o moderada. Aunque su efectividad está bien establecida, no está exento de riesgos. Por ello, su uso debe mantenerse a la dosis mínima eficaz, ya que diferentes estudios han asociado dosis altas

o tratamientos prolongados con un mayor riesgo de complicaciones metabólicas y obstétricas. En los casos más graves, la AZA se considera segura y aceptada durante la gestación, a diferencia del uso de MMF y MTX, que siguen contraindicados por su efecto teratogénico^{16,17}. Esta diferencia destaca lo importante que es una planificación preconcepcional adecuada, así como la necesidad de establecer protocolos individualizados que equilibren el control de la enfermedad con la seguridad fetal. A pesar de la coincidencia de estos fármacos en diferentes estudios, existe cierta heterogeneidad respecto a la dosis y duración adecuadas, limitando la unificación de protocolos terapéuticos y resalta la necesidad de contar con más ensayos clínicos más específicos en este ámbito.

Por otro lado, los AINEs tienen un uso limitado a los primeros dos trimestres debido a riesgos fetales, por lo que debe suspenderse a partir de la semana 30¹⁷. Además, hay evidencia gracias a estudios, que relaciona el uso temprano con mayor riesgo de aborto espontáneo, lo cual implica que su uso debe ser muy controlado¹⁶.

En referencia al SAF, la estrategia más consensuada y respaldada por la evidencia científica es el uso combinado de AAS en dosis bajas y HBPM, administrada de forma profiláctica o terapéutica según la historia clínica de la paciente. Diversos estudios demuestran que esta combinación mejora los resultados obstétricos, en especial en mujeres con antecedentes de trombosis o pérdidas gestacionales recurrentes. Debido a ello, ha aumentado la tasa de nacidos vivos, representando así un avance en la atención a estas pacientes^{7,16}.

En casos de SAF refractario a este tratamiento, se han utilizado terapias como inmunoglobulinas intravenosas, corticoides o plasmaféresis, aunque la evidencia sobre su eficacia aún es limitada y basada en casos seleccionados¹². Se necesitan más estudios controlados para establecer protocolos claros en este tipo de situaciones.

Un aspecto muy importante, es la necesidad de informar bien a las pacientes y sus familiares sobre la seguridad y beneficios de los tratamientos. Muchas veces, existen pensamientos erróneos de que los medicamentos pueden ser peligrosos para el bebé, lo

cual puede llevar a la suspensión voluntaria y aumentar el riesgo de complicaciones maternas y fetales¹⁶.

Por tanto, los tratamientos actuales han mejorado los resultados de las pacientes embarazadas con LES y SAF. Aun así, existen limitaciones en la calidad y cantidad de estudios, sobre todo en el caso de terapias complementarias y casos refractarios. Por ello, destaca la importancia de continuar investigando y actualizando las estrategias terapéuticas para ofrecer un manejo más personalizado y seguro.

En relación con la fertilidad femenina, los hallazgos estudiados interpretan que el LES no conlleva necesariamente a una infertilidad directa, pero sí se asocia con distintos factores que pueden afectar negativamente a la capacidad reproductiva. La evidencia disponible respalda esta observación, que identifica la exposición a fármacos gonadotóxicos (ciclofosfamida) como una de las principales causas de IOP. No obstante, regímenes como el Euro-Lupus, han mostrado mejorar la función ovárica, señalando la importancia de una adecuada selección terapéutica en mujeres en edad fértil¹¹.

Además, la presencia de autoanticuerpos y la coexistencia de otras enfermedades autoinmunes comórbidas pueden agravar la disfunción ovárica, aunque la evidencia sobre ello es aún limitada y requiere establecer protocolos diagnósticos más homogéneos, como la determinación de AMH o el recuento de los folículos antrales. Aun así, se requiere evaluar la reserva ovárica de forma temprana en pacientes con LES, especialmente cuando existen varios factores de riesgo reproductivo¹².

Algunos estudios describen que los mecanismos moleculares, como el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, podrían ser responsables del deterioro reproductivo producido en mujeres con LES, por el daño causado en los ovocitos y la disminución de su calidad¹³. Sin embargo, la mayoría de los hallazgos proceden de estudios de pequeña escala, limitando su generalización. Por ello, surge la necesidad de más estudios clínicos que confirmen estos mecanismos y permitan establecer pautas clínicas específicas para preservar la fertilidad en estas pacientes.

Por otro lado, hay estudios que reflejan tasas menores de implantación en mujeres con LES sometidas a FIV en comparación con pacientes sin la enfermedad, observándose una reducción de la tasa de formación de blastocistos y afectación en la capacidad del endometrio para recibir al embrión¹³. La menor calidad de los blastocistos observada en pacientes con LES podría estar relacionada con alteraciones en el microambiente folicular provocadas por la inflamación sistémica crónica y la presencia de autoanticuerpos, que afectan negativamente la maduración ovocitaria y el desarrollo embrionario. Además, la receptividad endometrial se ve comprometida por disfunciones inmunológicas locales y la alteración en la expresión de moléculas clave para la implantación, disminuyendo así la probabilidad de un embarazo exitoso. Estos mecanismos, pueden explicar las tasas menores de implantación observadas en mujeres con LES sometidas a FIV, lo que coincide con estudios previos y destaca la necesidad de estrategias terapéuticas específicas que optimicen tanto la calidad embrionaria como la receptividad endometrial en este grupo de pacientes.

En referencia al SAF, la relación entre con la infertilidad no está completamente establecida, los hallazgos actuales sugieren una base fisiopatológica consistente que permite comprender el posible impacto negativo de los aPL sobre la función ovárica, la receptividad endometrial y la placentación¹¹. Esto refuerza la necesidad de valorar aún más la presencia de estos autoanticuerpos en mujeres con infertilidad inexplicada, y de seguir investigando su papel en el ámbito reproductivo.

Diversos mecanismos inmunológicos podrían explicar cómo los aPL afectan negativamente la implantación embrionaria. En concreto, la interferencia con la función del trofoblasto y la comunicación con el endometrio genera un entorno inflamatorio que dificulta el embarazo¹⁸. Asimismo, los estudios actuales apoyan la idea de que los aPL pueden comprometer a la receptividad endometrial también. La reducción en la expresión de LIF y HOXA10 provoca un impacto inmunológico sobre el entorno endometrial¹⁵.

Respecto a las complicaciones obstétricas observadas en pacientes con LES, los resultados obtenidos son coherentes con los estudios publicados actualmente. Los datos analizados confirman que el LES conlleva un riesgo de complicaciones durante el embarazo, entre los que destacan el parto prematuro y la preeclampsia¹¹. Estos resultados

coinciden con los descritos ya en otros estudios, donde se ha asociado este mayor riesgo a la inflamación crónica, los problemas en los vasos sanguíneos y la activación del sistema inmune que provoca el LES. Además, la alta frecuencia de pérdidas gestacionales podría deberse a la presencia de autoanticuerpos y a la actividad de la enfermedad durante el embarazo, que afectan a la función de la placenta y a la respuesta inmune de la madre. La alta tasa de cesáreas también refleja la complicación de estos embarazos, necesitando así un control médico para evitar riesgos.

Por otro lado, confirman que el SAF representa un importante factor de riesgo obstétrico. Las complicaciones observadas, como la pérdida gestacional, el parto prematuro y la preeclampsia precoz, pueden explicarse por el efecto patológico de los aPL sobre la función placentaria y la coagulación materna. Estos autoanticuerpos favorecen la formación de microtrombos en la placenta y alteran su desarrollo, comprometiendo el aporte de oxígeno y nutrientes al feto¹¹. Además, el riesgo de trombosis materna durante la gestación supone una complejidad en estas pacientes, que requieren un seguimiento y tratamiento específico para minimizar los riesgos.

En relación con los nuevos tratamientos inmunomoduladores para el LES y SAF, los datos disponibles son limitados en el contexto del embarazo. Fármacos como el belimumab han mostrado una seguridad aceptable en algunos estudios observacionales, pero su uso durante la gestación continúa siendo un debate por la escasa evidencia y la falta de ensayos clínicos controlados en mujeres embarazadas. Por ello, actualmente se recomienda precaución y priorizan el uso de tratamientos con mayor experiencia en el embarazo^{11,19}.

En el caso del SAF, las terapias en investigación como el uso de certolizumab pegol en combinación con tratamiento estándar, han mostrado resultados prometedores para reducir las complicaciones obstétricas²¹. Sin embargo, estos resultados deben confirmarse con más estudios antes de poder implementar este fármaco de forma rutinaria.

Actualmente se están desarrollando múltiples fármacos, como inhibidores de JAK, BTK o del interferón tipo I. Sin embargo, falta evidencia en el ámbito de la gestación²². Estos avances abren nuevas posibilidades terapéuticas, pero destacan la necesidad de

seguir investigando la eficacia y seguridad en mujeres gestantes, con el objetivo de mejorar los resultados maternos y fetales.

5.2. Limitaciones del estudio

A pesar de ser un trabajo completo y basado en una revisión amplia de la literatura científica, presenta algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, los artículos seleccionados en el trabajo según su interés para el tema, pero sin seguir un método de búsqueda sistemático ni evaluar en profundidad la calidad de cada estudio. Por ello, las conclusiones deben interpretarse con cierta prudencia, ya que no todos los estudios tienen el mismo nivel de evidencia.

Además, los estudios incluidos abarcan tanto embarazos naturales como embarazos obtenidos mediante reproducción asistida. Esta variedad en las poblaciones estudiadas, hace que los resultados sean generales y no enfocados específicamente en un solo tipo de embarazo.

También hay que destacar que existen pocos estudios recientes sobre tratamientos innovadores, especialmente los que buscan mejorar la fertilidad y la implantación en pacientes con LES o SAF gestantes, por lo que estrategias mencionadas anteriormente se encuentran aún en investigación y no tienen evidencia concluyente.

5.3. Futuras líneas de investigación

Mirando al futuro, es importante destacar que el manejo de pacientes con LES y SAF durante la gestación no solo tiene que centrarse únicamente en el desarrollo de nuevos fármacos, sino también en la posibilidad de modular de una manera más precisa y efectiva la respuesta inmunitaria. El hecho de conocer más a fondo y mejor los mecanismos moleculares que están implicados en la pérdida de la tolerancia inmunológica, la inflamación y la alteración del endometrio, abre el camino a nuevas estrategias terapéuticas dirigidas como la modulación de citoquinas fundamentales o la regulación de células inmunitarias implicadas en la implantación embrionaria y en la evolución del embarazo. Estas estrategias podrían ayudar a reducir las complicaciones y a mejorar las posibilidades de éxito en el embarazo.

6. CONCLUSIONES

- El tratamiento del LES y el SAF durante la gestación debe individualizarse según la situación clínica, el momento de la enfermedad y el riesgo materno-fetal. La HCQ y la HBPM, combinada con aspirina en el caso del SAF, se consolidan como terapias de referencia, ya que mejoran la evolución del embarazo y reducen complicaciones.
- Tanto el LES como el SAF pueden afectar a la fertilidad y a la implantación embrionaria, principalmente a través de mecanismos inmunológicos y alteraciones en la vascularización endometrial.
- Las complicaciones obstétricas más frecuentes en mujeres con LES y SAF son la preeclampsia, la pérdida gestacional recurrente, la restricción del crecimiento intrauterino y el parto prematuro.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Singh M, Wambua S, Lee SI, Okoth K, Wang Z, Fayaz FFA, et al. Autoimmune diseases and adverse pregnancy outcomes: an umbrella review. *BMC Med.* 2024 Mar 5;22:94.
2. Mecacci F, Pieralli A, Bianchi B, Paidas MJ. The Impact of Autoimmune Disorders and Adverse Pregnancy Outcome. *Semin Perinatol.* 2007 Aug 1;31(4):223-6.
3. Merz WM, Fischer-Betz R, Hellwig K, Lamprecht G, Gembruch U. Pregnancy and Autoimmune Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2022 Mar 4;119(9):145-156.
4. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo MA. Systemic Lupus Erythematosus. 2023 Aug 4. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
5. Dao KH, Bermas BL. Systemic Lupus Erythematosus Management in Pregnancy. *Int J Womens Health.* 2022 Feb 15;14:199-211.
6. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ.* 2023 Feb 27;380:e069717.
7. D'Ippolito S, Barbaro G, Paciullo C, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: New and Old Pathogenetic Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 6;24(4):3195.
8. Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Lely AT, Bloemenkamp KWM, Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021 Oct 1;20(10):102901.
9. Lam NV, Brown JA, Sharma R. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2023 Apr;107(4):383-395.
10. Khurana R. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Pregnancy. *Medscape.* 2022 Oct 19.
11. Zucchi D, Tani C, Mosca M. Reproductive Health in RA, Lupus, and APS. *JCR J Clin Rheumatol.* 2024 Oct;30(7S):S42.

12. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):476-85.
13. Mao R, Wang X, Long R, Wang M, Jin L, Zhu L. A new insight into the impact of systemic lupus erythematosus on oocyte and embryo development as well as female fertility. *Front Immunol*. 2023 Mar 23;14:1132045.
14. Yamakami L, Serafini P, de Araujo D, Bonfá E, Leon E, Baracat E, et al. Ovarian reserve in women with primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2014 Aug 1;23(9):862-7.
15. Tan X, Ding J, Pu D, Wu J. Anti-phospholipid antibody may reduce endometrial receptivity during the window of embryo implantation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Jun 1;50(6):101912.
16. Tincani A, Nalli C, Khizroeva J, Bitsadze V, Lojcono A, Andreoli L, et al. Autoimmune diseases and pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec 1;33(6):101322.
17. Ucar E, Oraa G, Grande MP, Marco F, Imaz M, López-Valverde M, et al. Manejo del lupus eritematoso sistémico durante el embarazo. *Rev Esp Reumatol*. 2005 Mar 1;32(3):91-8.
18. Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Alijotas-Reig J. Síndrome antifosfolipídico obstétrico. *Rev Clínica Esp*. 2016 Apr 1;216(3):135-45.
19. Kao JH, Lan TY, Lu CH, Cheng CF, Huang YM, Shen CY, et al. Pregnancy outcomes in patients treated with belimumab: Report from real-world experience. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Oct 1;51(5):963-8.
20. Vela-Casasempere P, Caño Alameda R, Gómez Sabater S, Cortell Aznar S, Pérez Pascual E. Considering belimumab during pregnancy: A more viable option over time. *Lupus*. 2024 Jun;33(7):700-15.

21. Branch DW, Kim MY, Guerra MM, Worden J, Laskin CA, DeSancho MT, et al. Certolizumab pegol to prevent adverse pregnancy outcomes in patients with antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant (IMPACT): results of a prospective, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2025 Jun 1;84(6):1011-22.
22. Papachristodoulou E, Kyttaris VC. New and emerging therapies for systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 2024 Jun;263:110200.