



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL ANGELES MEXICO**

Evaluación de Resultados Perinatales En Dos Épocas En Pacientes Con Lupus Eritematoso Sistémico Y Embarazo

**TESIS PRESENTADA POR LA
DRA. SILVIA YADIRA TORRES CASASOLA
C O M O R E Q U I S I T O
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**



AGOSTO, 2007.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Claudio F. Serviere Zaragoza

**Profesor Titular del curso de especialización en Ginecología y
Obstetricia**

Dr. José Niz Ramos

Jefe de División de Enseñanza del Hospital Ángeles México

Asesor de Tesis

Dr. Francisco J. Borrajo Carbajal

Coordinador de Educación Médica Formativa

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por todas las bendiciones que he recibido.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por todos los que han sido parte de mi formación académica y por ser mi alma mater.

Al Hospital Ángeles México, por brindarme la oportunidad de realizar mi especialidad en sus instalaciones.

Al Dr. José Niz Ramos, por su apoyo para realizar esta tesis.

Al Dr. Luis Fco. Pineda Galindo, por compartir sus conocimientos, por su paciencia, por su apoyo en este y todos mis proyectos.

A mis compañeros de residencia, por lo momentos compartidos.

A los médicos del hospital, por sus enseñanzas y por permitirme aprender de sus pacientes.

A todos los pacientes, de los que he aprendido.

DEDICATORIAS

A mis abuelos, por su ejemplo de fortaleza.

A mis padres, por darme la vida, por su amor y por enseñarme el camino; mil gracias.

A mi hermano, por el cariño y el tiempo compartido.

A Luis, por su amor, comprensión y por compartir tu vida conmigo.

A Frida, por renacer contigo, por recordarme lo bello de la vida, por lo feliz que me haces y por todo lo que me has enseñado.

A Ma. de los Ángeles, por su tiempo al cuidado de mi hija y su amor a ella.

A toda mi familia, por su apoyo incondicional, su cariño, porque sin ustedes no sería lo mismo y por creer en mi.

INDICE

INTRODUCCION	6
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	8
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
JUSTIFICACION	22
HIPOTESIS	23
OBJETIVO	23
MATERIAL Y METODO	24
RESULTADOS	26
DISCUSION	29
CONCLUSIONES	32
TABLAS Y FIGURAS	34
ANEXOS	39
BIBLIOGRAFIA	45

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es un trastorno inflamatorio sistémico de tipo autoinmune caracterizado por la producción de autoanticuerpos. Esta enfermedad ocurre con frecuencia en mujeres en edad fértil, quienes tienen la misma posibilidad de embarazo que la población sana, sin embargo pueden presentar una alta morbilidad; siendo esta la enfermedad autoinmune que más frecuente se asocia al embarazo.⁽¹⁾

Las mujeres con lupus y embarazo presentan exacerbaciones de la enfermedad, en la mayoría de los casos presentan brotes leves a moderados con manifestaciones cutáneas, articulares y/o hematológicas como leucopenia y trombocitopenia y formas severas como la aparición de nefropatía o el empeoramiento de una nefropatía previa; que suelen aparecer en la segunda mitad del embarazo o en el puerperio.⁽²⁾ La exacerbación de la nefropatía en la gestación y durante el puerperio puede ser grave, con posibilidad de desarrollar insuficiencia renal y como complicación fatal la muerte materna. Los productos de estas pacientes durante la gestación tienen riesgo de cursar con retraso en el crecimiento intrauterino, parto pretérmino, lupus neonatal e incluso muerte (aborto o muerte neonatal).

El pronóstico del binomio en la mujer embarazada con LES mejora cuando la enfermedad se ha mantenido sin actividad clínica por lo menos seis meses antes del embarazo y cuando la función renal de la paciente se encuentra estable o dentro de la normalidad; el riesgo de exacerbación en estas mujeres durante el embarazo es de un 5 a 10% comparadas con las pacientes que presentan o presentaron enfermedad activa tiempo antes de la concepción en las que puede llegar hasta el 50 a 60%,⁽²⁾ por lo que resulta de importancia el fomento a la planificación del embarazo.

La vigilancia de la salud materna y el desarrollo fetal debe ser de forma frecuente durante el embarazo hasta el término, y durante el puerperio, además de informar los riesgos y posibles complicaciones, por lo que su vigilancia y manejo debe ser realizada por médicos especializados.⁽¹⁾

Los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad, aunque no bien definidos y los cambios en el tratamiento derivados de este, han permitido que las mujeres con LES y embarazo mejoren su pronóstico respecto a décadas anteriores.

El propósito del presente trabajo es comparar el curso clínico de las mujeres con LES y embarazo así como los resultados perinatales en los periodos comprendidos de 1971-1985 y de 1986-2002.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad producida por múltiples alteraciones en los mecanismos tanto celulares como humorales, llevando a una pérdida de la tolerancia inmunológica, con la activación de linfocitos y producción de autoanticuerpos con afección sistémica a múltiples órganos, llegando a afectar a piel, articulaciones, riñones, pulmones, serosas, sistema nervioso, hígado, y otros órganos. Clínicamente cursa con exacerbaciones y remisiones con una intensidad variable (de leve a grave) que incluso puede poner en riesgo la vida.

Se ha reportado una prevalencia de LES en la población general de 40 a 52.2 casos por 100,000 habitantes.⁽⁴²⁾ Debido a la mejor detección de la enfermedad, la incidencia se ha triplicado en los últimos 40 años, esta estimada en Norteamérica, Suramérica y Europa en alrededor de 1 a 32 por 100,000 por año. Parece ser más común en áreas urbanas que en rurales, predomina en asiáticos, afroamericanos, americanos, e hispanos. El 65% de las pacientes inician la enfermedad entre los 16 y 55 años.⁽³⁾ La relación mujer-hombre es de 10 a 15:1 y esto se ha atribuido al efecto hormonal de los estrógenos,⁽⁴⁾ su frecuencia en mujeres es de aproximadamente 85% y en su mayoría se encuentran en edad fértil.

Etiología

La etiología del LES es desconocida y es claramente multifactorial. Diversas observaciones sugieren un papel de factores genéticos, hormonales, inmunológicos y ambientales.

Factores genéticos. La predisposición genética para el desarrollo de LES se ha correlacionado con la herencia ya que se han encontrado genes de susceptibilidad en regiones cromosómicas específicas como la región del cromosoma 1q41-q42.⁽⁵⁾ Se han reportado altos índices de concordancia (14 a 57%) de LES en gemelos monocigotos; de 5 a 12% de los miembros de una familia padecen la enfermedad. Los pacientes con LES también tienen una frecuencia más alta de marcadores genéticos específicos que la población general, polimorfismos de varias citocinas y sus receptores, moléculas intracelulares,

quimiocinas, opsoninas y ciertos alelos de la proteína C-reactiva. Algunas de estas asociaciones ocurren con más frecuencia en los pacientes de ciertas razas y diferentes etnias.⁽⁶⁾ Por lo menos 8 lugares geométricos en 6 cromosomas se han ligados al LES estos son: 1q23, 1q25-31, 1q41-42, 2q35-37, 4p16-15.2, 6p11-21, 12q24 y 16q12.⁽⁴⁾

Factores hormonales. Existe evidencia substancial de la función inmunorreguladora del estradiol, testosterona, progesterona, DHEA y de hormonas hipofisarias, incluyendo a la prolactina, apoyadas en hipótesis que sugieren que estas modulan la incidencia y la severidad de LES. Se ha observado, mayor frecuencia en mujeres postmenopáusicas a las que se administran estrógenos quienes duplica el riesgo de desarrollar LES.⁽⁴⁾ El papel etiológico de las hormonas en el LES se puede relacionar con sus efectos sobre la sensibilidad inmune. Los estrógenos estimulan a los timocitos, linfocitos T CD8+ y CD4+, linfocitos B, macrófagos, así como a la síntesis de citocinas y expresión de moléculas de coestimulación. En la comparación, los andrógenos tienden a ser inmunosupresivos. Se ha observado que la progesterona y la prolactina influyen sobre la actividad inmunológica, esto asociado a un aumento de las manifestaciones clínicas del lupus especialmente en pacientes con hiperprolactinemia.⁽⁷⁻⁸⁾ Además, la progesterona y los altos niveles del estrógeno promueven una respuesta Th2.⁽⁷⁾ También existe evidencia de alteraciones de la función tiroidea y del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal que se asocian al LES.

Factores inmunológicos. Es claro que existen numerosos defectos inmunológicos en los pacientes con LES. Sin embargo, la etiología de estas anomalías no es clara.⁽⁸⁾

Entre las anomalías inmunológicas que se encuentran en el LES están⁽⁸⁻¹¹⁾:

- Disminución de células de T citotóxicas y supresoras
- Deterioro de la actividad citolítica de las células de T policlonales
- Aumento en las células de T cooperadoras (CD4+)
- Activación de policlona de las células B y anomalías de su receptor
- Defectos en la supervivencia de los linfocitos B, con posibles defectos en la apoptosis
- Disfunción en las señales de células inmunológicas
- Predominio de la respuesta inflamatoria con citocinas TH2
- Niveles elevados de interferón- α , en pacientes con enfermedad activa

- Niveles anormalmente altos de C4d y niveles bajos CR1 en eritrocitos

Estos cambios promueven la producción de anticuerpos antinucleares (ANA). Los niveles disminuidos de C1q y C4 pueden deteriorar la fagocitosis.

Sin embargo hay una inmunorrespuesta a autoantígenos derivada de la fagocitosis de células apoptóticas y/o necróticas. Esto incrementa la activación de células dendríticas con la cooperación de CD32 y de TLR-9 por la captación de autoantígenos, lo que favorece la activación de linfocitos T y B con la producción de autoanticuerpos hacia componentes nucleares. Los niveles crecientes de anticuerpos antinucleares se pueden encontrar en suero años antes de que se presenten manifestaciones clínicas de LES.⁽¹⁰⁻¹¹⁾

Factores ambientales. El ambiente puede tener un papel en la etiología de LES, algunas infecciones de tipo viral y bacteriana se han relacionado con el desarrollo de enfermedades de tipo autoinmune, sin embargo no hay alguna infección específica relacionada.⁽⁴²⁾

Los virus, pueden estimular a células específicas del sistema inmunológico; en algunos pacientes con LES se han encontrado con títulos altos de anticuerpos contra virus de Epstein Barr y algunos retrovirus; se ha propuesto que esto puede contribuir al desarrollo de autoinmunidad.⁽³⁴⁾

La luz ultravioleta (UV) puede estimular a los queratinocitos para expresar más receptores y secretar más IL-1, IL-3, IL-6, GM-CSF, y TNF-alfa, de tal modo que estimula a las células de B para formar más anticuerpos.⁽⁸⁾

Manifestaciones Clínicas

Las principales manifestaciones del LES reportadas son la fatiga y fiebre entre un 80 a 100%, seguidas de artralgias (95%), anemia (75%), leucopenia (65%), pérdida de peso (>60%), rash en alas de mariposa (50%), fotosensibilidad (60%), proteinuria y síndrome nefrótico (50%), serositis (10-50%), trombosis (15%), psicosis (<25%), entre otras (Anexo 1).

Para establecer su diagnóstico se requieren cumplir los criterios establecidos por la Asociación Americana de Reumatología (Anexo 2-3).

La nefropatía lúpica, es una de las principales manifestaciones que se presentan con una alta morbimortalidad durante el embarazo. La afectación renal del LES se establece con biopsia, se caracteriza por una gran variabilidad morfológica, la naturaleza y la distribución de las lesiones varían de glomérulo a glomérulo dentro de una misma biopsia. La clasificación de la Nefropatía Lúpica se muestra en el Anexo 4. Esta permite la identificación del grado y extensión del daño renal y permite otorgar el tratamiento específico de acuerdo al tipo de lesión encontrada.^(6,7)

El LES se puede asociar al Síndrome Antifosfolípido (SAF), que se caracteriza por la presencia de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos o las proteínas plasmáticas aniónicas. Estos pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas diversas como trombosis venosas y arteriales, en mujeres pérdidas fetales recurrentes, restricción del crecimiento, parto pretérmino, preeclampsia, alteraciones neurológicas, trombocitopenia, entre otras. Los criterios para su diagnóstico se muestran en el Anexo 5.

Cursa con la presencia de anticoagulante lúpico y anticardiolipinas, los cuales están relacionadas con trombosis, restricción del crecimiento intrauterino, preeclampsia-eclampsia, bloqueo cardíaco congénito y pérdidas fetales.

Durante el embarazo los anticuerpos antifosfolípidos interfieren con el proceso de implantación e invasión del trofoblasto condicionando una placentación defectuosa y/o alteración en la función del trofoblasto.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

La exacerbación del LES ocurría aproximadamente en el 50% de las embarazadas hasta hace algunas décadas, las manifestaciones de la enfermedad ocurrían en una proporción igual, indistintamente del trimestre de gestación y frecuentemente en el puerperio inmediato. Sin embargo, la incidencia de la exacerbación durante embarazo y en el puerperio, ha disminuido en las últimas tres décadas. Esto puede estar relacionado con el mejor entendimiento de la enfermedad, mejor control de la misma y conocimiento de la exacerbación durante el embarazo. Algunos investigadores creen que el índice de manifestaciones clínicas durante embarazo es similar a la frecuencia de exacerbación que en mujeres no embarazadas, mientras que otros mantienen que el embarazo es una época de vulnerabilidad para la actividad creciente de la enfermedad.⁽¹³⁾ Un estudio prospectivo evaluó 40 embarazos en 37 mujeres con LES,⁽³⁾ 24 mujeres (60%) presentaron manifestaciones clínicas de la enfermedad, la comparación de los índices de manifestaciones en las mismas pacientes después del parto y en pacientes no embarazadas con LES, demostró un aumento significativo en el índice de manifestaciones clínicas durante embarazo. Las manifestaciones clínicas que se presentaron más frecuentemente fueron síntomas constitucionales, enfermedad renal, manifestaciones cutáneas y articulares. Resultados similares se reportaron por Ruiz-Irastorza y cols.⁽¹⁴⁾ en otro estudio de 68 pacientes con LES. En contraste, Urowitz, MB y cols.⁽¹⁵⁾ en un estudio de casos y controles encontró que las manifestaciones clínicas del lupus ocurrieron en porcentajes similares tanto en embarazadas, como en controles, en pacientes con LES activo embarazadas y controles no eran posible intuir las manifestaciones clínicas, pero en las pacientes con LES inactivo no mostraron ningún aumento en la exacerbaciones durante el embarazo. Otros investigadores están de acuerdo con estos resultados al mostrar que no hay aumento total en la exacerbación del LES asociado al embarazo ^(13,15). Esta perspectiva refleja un mejor manejo, uso juicioso de glucocorticoides, el uso creciente de la terminación electiva del embarazo o puede reflejar a diversas poblaciones de pacientes.

La frecuencia de exacerbación (o de la enfermedad persistente activa) varía con el estado de la actividad de la enfermedad al momento de la concepción, extendiéndose de 7 a 33% en

las mujeres que se han mantenido sin actividad clínica por lo menos seis meses antes del embarazo y de 61 a 67% en las mujeres que tienen enfermedad activa al momento de la concepción.^(8,9) Según lo observado anteriormente, no está claro si estas manifestaciones clínicas de la enfermedad son debido al embarazo o a las fluctuaciones espontáneas en el curso de la enfermedad.

Mientras que existe incertidumbre sobre el efecto del embarazo en el curso del LES, también existe evidencia de que la acción hormonal requerida para el mantenimiento del embarazo puede dar lugar a la actividad creciente de la enfermedad.

Por otra parte, las complicaciones asociadas al embarazo son más probables que en las mujeres sanas. Yasmeen, S y cols.⁽¹⁶⁾ en un estudio prospectivo observaron índices crecientes de hipertensión asociada al embarazo, parto pretérmino, hemorragia postparto y trombosis venosa en mujeres con LES, así como restricción del crecimiento intrauterino y muerte neonatal.

Las pacientes con daño orgánico antes del embarazo pueden tener complicaciones, ya que el embarazo atribuye una carga agregada a órganos que funcionan incorrectamente. Este fenómeno es particularmente importante en pacientes con enfermedad renal.

Pérdida Fetal En El Lupus Eritematoso Sistémico

Las pérdidas fetales se han observado hasta en el 50% en pacientes embarazadas con LES;^(13,17) en estudios subsecuentes estos porcentajes han disminuido. Clark y cols.⁽¹⁷⁾ mostraron los resultados publicados de embarazos a partir de diversos períodos donde de 1960 a 1965 el índice de pérdida fetal era de 43% y del 2000 al 2003 disminuyó a 17%. El riesgo de la pérdida fetal se aumenta en mujeres que presentan hipertensión, lupus activo, nefritis lúpica^(16,18) e hipocomplementemia, niveles elevados de anticuerpos anti-DNA, presencia de aPL o trombocitopenia.

Los principales anticuerpos antifosfolípidos (aPL) medidos para propósitos clínicos son los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) y el anticoagulante lúpico (AL), aunque su presencia no predice necesariamente la pérdida fetal,⁽¹⁷⁾ las pacientes con LES y aPL parecen estar en el riesgo aumentado de aborto espontáneo. Una revisión que incluyó 10 estudios reclutando a 554 mujeres con LES encontró que la muerte fetal era más común en presencia de aPL (38 a 59 vs. 16 a 20% que nos los presentaban), AL (36 vs. 13%), o aCL (39 vs. 18%); la pérdida fetal ocurre típicamente después de la 10 semana gestación⁽¹⁷⁾. Es posible disminuir el riesgo de pérdida fetal en estas pacientes; así, en todas las mujeres embarazadas con LES debe investigarse la presencia del aPL.

Otros autores refieren a la pérdida fetal entre el 8 y 41% en pacientes con LES, siendo la media de 22%, de estas, el 40% se presentan en el segundo trimestre; el 75% se presentan durante la exacerbación de la enfermedad; y la pérdida fetal se relaciona directamente con el grado de nefropatía.⁽³¹⁾

Los pacientes con LES tienen una mayor incidencia de parto pretérmino (tres veces que de pacientes sin LES), esta y la restricción del crecimiento se asocian a dosis repetidas de corticoesteroides, complicaciones renales, hipertensión, aPL, preeclampsia y ruptura prematura de las membranas.⁽¹⁹⁾

Nefritis Lúpica En El Embarazo

La nefritis lúpica se asocia a una gran mortalidad, principalmente cuando se asocia a exacerbación de la misma previa o durante el embarazo por los cambios fisiológicos inherentes a este. Es por este algunos autores han propuesto a esta como una contraindicación para el embarazo. Se asocia a un riesgo aumentado de pérdida fetal hasta 75% y a empeoramiento de las manifestaciones renales y extra renales en la mayoría^(17,20) pero esto se discute por algunos autores. Aunque la incidencia no es alta, las exacerbaciones renales severas pueden ocurrir⁽²⁰⁾, Burkett,⁽³⁰⁾ llegó a la conclusión de que mujeres con adecuado control de la enfermedad existe una posibilidad de 7.1% de deterioro permanente de la función renal y que en el 52% no se producen cambios.

Consecuentemente, durante el asesoramiento preconcepcional de mujeres con nefritis lúpica se debe alentar a retrasar el embarazo hasta que la enfermedad pueda permanecer inactiva por lo menos los seis meses,⁽²⁰⁾ además que el riesgo de efectos nocivos sobre el feto se minimizan si la concepción y el embarazo pueden abstenerse del uso de glucocorticoides o de otras drogas inmunosupresoras, en algunas pacientes puede ser preferible continuar con glucocorticoides en dosis efectiva bajas y/o utilizar azatioprina. Las pacientes con hipertensión, proteinuria y azoemia preexistentes están en riesgo aun mas importante.⁽²⁰⁾

Se considera una función renal favorable en aquellas pacientes que presenten una creatinina sérica de ≤ 1.5 mg/ml, depuración de creatinina de ≥ 50 cm³/min y proteinuria ≤ 3 g/24 hrs.

La interrupción del embarazo por cualquier causa no parece revertir la declinación de la función renal, lo cual sugiere que este deterioro es significativo durante el embarazo; únicamente una función renal muy deteriorada que ponga en riesgo la vida de la madre es indicativa de interrupción del embarazo independientemente de la edad gestacional o cuando se desarrolla hipertensión severa.

Preeclampsia Asociada A Lupus Eritematoso Sistémico

La preeclampsia es una complicación frecuente del embarazo asociado a LES, ocurriendo en aproximadamente en 13% de las pacientes,⁽¹³⁾ entre las mujeres con enfermedad renal la incidencia puede ser mucho más alta hasta 66%.⁽¹⁵⁾ Frecuentemente es difícil distinguir entre preeclampsia y nefritis lúpica.⁽²¹⁾ Es importante tener en cuenta que la preeclampsia es más probable que ocurra en pacientes que presentan anticuerpos antifosfolípidos (aPL), diabetes mellitus o antecedente de preeclampsia; la trombocitopenia preexistente también puede ser un factor de riesgo.⁽²¹⁻²²⁾ La hipertensión preexistente aunque per se es un factor de riesgo para la preeclampsia en la población en general, no ha sido confirmada como factor de riesgo en mujeres con LES en un estudio retrospectivo realizado por Egerman, RS y cols.⁽²²⁾

Los exámenes de laboratorio pueden no ser siempre útiles para distinguir entre preeclampsia y actividad de una nefritis lúpica, esta ultima se asocia a proteinuria y/o a sedimento activo en

orina (cilindros y leucocitos), mientras en la preeclampsia se encuentra únicamente proteinuria. Las manifestaciones clínicas del LES pueden asociarse a hipocomplementemia y a títulos aumentados de anticuerpos anti-DNA y comparados con los niveles previos estos generalmente aumentan.^(13,20,22) La trombocitopenia, los niveles elevados de enzimas hepáticas, el ácido úrico y la excreción urinaria disminuida de calcio son más sobresalientes en la preeclampsia. Sin embargo, el trombocitopenia se puede también considerar en asociación con aPL, púrpura trombocitopenica trombótica y trombocitopenia inmune que puede complicar embarazo en mujeres con LES.

Lupus Neonatal

El lupus neonatal es una enfermedad autoinmune secundaria a la transferencia pasiva de anti-Ro/SSA y/o de anti-La/SSB que ocurre en algunos fetos de madres que los presentan; muchas de estas mujeres no tienen lupus u otra enfermedad autoinmune, aunque con frecuencia la desarrollan posteriormente.⁽²⁶⁾ La complicación más seria del recién nacido es el bloqueo completo del corazón, que ocurre en aproximadamente 2% de tales embarazos. Las manifestaciones cutáneas aisladas ocurren en un porcentaje similar. El lupus neonatal explica 90 a 95% de los bloqueos cardiacos que ocurren in útero o en el período neonatal y del 60 a 90% de los bloqueos completos congénitos cardiacos. Por lo tanto cuando una mujer haya tenido un hijo con bloqueo congénito cardiaco, el índice de la recurrencia de este es de alrededor de 15%; 6% tienen manifestaciones cutáneas aisladas de lupus neonatal.⁽²⁷⁾

La patogenia del bloqueo cardiaco se cree que resulta del depósito de anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB en el tejido fino cardiaco fetal, conduciendo a una lesión autoinmune del nodo atrio ventricular y de su tejido fino circundante.⁽²⁶⁻²⁸⁾

Las manifestaciones clínicas incluyen erupción en la piel del recién nacido con o sin grados variables de bloqueo cardiaco que pueden estar presentes en el nacimiento o durante la niñez. La enfermedad del sistema de conducción se puede detectar en el útero. Otras manifestaciones hepatobiliares y hematológicas también pueden estar presentes.

Anatomía Patológica Placentaria En El Lupus Eritematoso Sistémico

Estudios relacionados con la anatomía patológica de la placenta en mujeres con LES muestran placentas macroscópicamente pequeñas comparadas con los controles, particularmente en pacientes con LES activo, presencia de aCL, trombocitopenia y/o hipocomplementemia; pero estos hallazgos no se correlacionan necesariamente con bajo peso al nacer. Microscópicamente se ha observado vasculopatía decidual necrozante en alrededor del 50% de las pacientes, infartos placentarios asociados o no a trombosis.⁽³²⁾ Estos hallazgos presentan mejoría significativa en pacientes que presentan remisión de la enfermedad o se encuentran recibiendo tratamiento en forma apropiada.⁽¹⁶⁾

Vigilancia y Tratamiento Del Lupus Eritematoso Sistémico Durante El Embarazo

Es indispensable determinar la actividad de la enfermedad por lo menos una vez que cada trimestre, y más frecuente en aquellas pacientes con lupus activo.

Durante la primera visita posterior a la confirmación del embarazo debe realizarse un examen físico, que incluya el registro de la presión arterial; pruebas de función renal (índice de filtración glomerular, examen general de orina, coeficiente proteína/creatinina y creatinina sérica), cuantificación de anticuerpos de anti-Ro/SSA y de anti-La/SSB, AL y aCL, anticuerpos anti-DNA y complemento (CH50, o C3 y C4).⁽²³⁾

Cuando hay antecedente de síndrome antifosfolípidos (SAF), tromboembolia o pérdida gestacional recurrente o con niveles altos de aCL o AL se recomienda que las pacientes reciban dosis bajas de aspirina. Otros han sugerido el uso de heparina a dosis bajas más aspirina incluso en ausencia de las complicaciones anteriores.

Las mujeres que tienen anticuerpos Ro/SSA y/o La/SSB, como se dijo anteriormente, tienen riesgo creciente de fetos con bloqueo cardiaco, pueden beneficiarse de la supervisión

ecocardiográfica fetal serial. El objetivo es detectar el bloqueo cardiaco fetal cuando las intervenciones terapéuticas pueden prevenir la progresión.

En los primeros dos trimestres se recomienda el conteo plaquetario mensual. Al final de cada trimestre es necesario evaluar nuevamente la función renal, cuantificación de aCL, complemento (CH50 o C3 y C4) y anticuerpos de Anti-dsDNA⁽²³⁾.

Semanalmente, en el tercer trimestre se debe realizar perfil biofísico o registro cardiotocográfico. Las mujeres que muestren evidencia de actividad serológica creciente, aunque sean asintomáticas, deben ser supervisadas más frecuentemente. No se debe iniciar tratamiento solamente en base a resultados séricos, a excepción de la presencia de aPL.

El tratamiento de LES activo durante embarazo puede presentar algunos problemas. Los medicamentos utilizados en el tratamiento pueden cruzar la barrera placentaria y causar daño fetal. Por lo que los riesgos y las ventajas del tratamiento durante embarazo se deben evaluar. El tratamiento de la paciente con aPL es importante debido al riesgo de muerte fetal, bajo peso al nacimiento y de las complicaciones maternas relacionadas con el riesgo de tromboembolia.

Se deben evitar los fármacos con riesgo elevado de causar defectos al nacimiento, como el metotrexate, sin embargo este puede sustituir a la azatioprina antes y durante del embarazo, o alternativamente puede utilizarse glucocorticoides a dosis bajas para una adecuada inmunosupresión. La ciclofosfamida tampoco se debe utilizar durante embarazo, a menos que no haya alternativa disponible para enfermedad, cuando se encuentra en peligro la vida de la madre. La pérdida fetal en ocasiones, es probablemente resultado de la administración de ciclofosfamida durante embarazo, resultado de la toxicidad, enfermedad severa o la combinación estos factores⁽³⁹⁾. El metotrexate es teratogénico y no se debe utilizar durante embarazo.

Los AINES, los glucocorticoides y la azatioprina, tienen un riesgo menor de causar daño fetal, por lo que su uso puede ser aceptable en caso de ser necesario para controlar las

manifestaciones de LES durante embarazo. El uso de los AINES o aspirina previo a la concepción o durante el embarazo temprano puede interferir con la implantación por lo que estos agentes se deben evitar en ambos periodos. Una excepción sería uso de aspirina a dosis bajas en SAF.

Los glucocorticoides son relativamente seguros durante embarazo, la prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona cruzan la barrera placentaria en concentraciones muy bajas, mientras que la dexametasona y la betametasona alcanzan en el feto concentraciones más altas ⁽³⁸⁾. Estudios en animales han demostrado la presencia de paladar hendido, ruptura prematura de membranas, hipertensión materna, diabetes gestacional y restricción del crecimiento intrauterino en fetos expuestos a glucocorticoides in útero. Por lo anterior es recomendable en lo posible, controlar la enfermedad con las dosis bajas (menos de 10 mg/día) de prednisona.⁽²⁴⁾ Los efectos secundarios de los esteroides en la madre pueden disminuir con una dieta baja en sodio, programas del ejercicio y suplementación con calcio y de la vitamina D.

Los fármacos que son probablemente seguros durante el embarazo son los AINES y los antimalaricos. Debe tenerse en cuenta que el uso de AINES durante el tercer trimestre puede causar cierre prematuro del conducto arterioso e inhibición del trabajo de parto. Por otra parte la seguridad del uso de drogas antimalaricas es incierta. Aunque hay experiencia considerable con estas drogas para la profilaxis palúdica, ha habido un informe de afección ocular y ototoxicidad en tres niños. Sin embargo, los datos de los estudios observacionales de los hijos de pacientes con LES y otros desórdenes reumáticos que recibieron los antimalaricos durante embarazo sugieren que estos agentes son seguros y además de estos debe preferirse la hidroxicloroquina a la cloroquina.⁽²⁵⁾

Las pacientes con manifestaciones significativas de nefritis lúpica deben ser tratados con prednisona o bolos de prednisolona a altas dosis y antihipertensivos.

El tratamiento de la trombocitopenia incluye la prednisona y globulina inmune intravenosa de la alta dosis.⁽²⁵⁾

Durante el puerperio algunas mujeres experimentarán exacerbaciones de LES, las que han tenido enfermedad activa y con daño significativo a órgano blanco están en mayor riesgo y tienen un pronóstico más pobre que los que tienen enfermedad inactiva antes del embarazo.⁽¹⁴⁾ Es necesario reevaluar la función renal y la actividad serológica. El tratamiento postparto de mujeres con LES activo será igual que en mujeres no embarazadas.

LACTANCIA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Conocemos los beneficios de la lactancia para el madre y el recién nacido en mujeres sanas, esto no exenta a las pacientes con LES por lo que debe alentarse a las pacientes a iniciarlo lo antes posible; los posibles efectos deletreos superan a las ventajas en forma considerable.

La lactancia es factible para la mayoría de las mujeres con LES, sin embargo, algunos fármacos pueden atravesar la leche materna. Así, los agentes inmunosupresores están contraindicados. Las mujeres con anti-Ro/SSA y anti-La/SSB pueden tener estos anticuerpos en leche materna, pero no hay evidencia de lupus neonatal por este medio.⁽³²⁾ Las pacientes que reciben altas dosis de corticoides, en particular la prednisona, amenos de que se trate de un producto pretérmino, no es preocupante, ya que la cantidad de prednisona secretada en la leche materna es muy pequeña. Además la prednisona puede ser administrada una vez al día, ya que esta se elimina en 8 hrs, por lo que una adecuada planeación de los horarios puede disminuir la angustia materna.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad con gran variedad de manifestaciones clínicas, caracterizada por remisiones y exacerbaciones de la enfermedad. La mayor parte de los individuos afectados son del sexo femenino y en edad fértil, quienes tienen las mismas posibilidades de embarazo que la población general, lo cual la convierte en la enfermedad autoinmune más frecuente durante el embarazo con una alta posibilidad de morbilidad y mortalidad.

Hace solamente tres o cuatro décadas la existencia de esta afección se consideraba una contraindicación para el embarazo. Este pronóstico ha cambiado drásticamente en los últimos años.

Las pacientes con LES y embarazo manejadas después de fines de los ochentas son diferentes a las que se embarazaron en décadas anteriores debido al conocimiento y mejor tratamiento de esta enfermedad.

JUSTIFICACION

A partir de de 1986, se ha observado mejoría en relación al curso clínico del LES durante el embarazo y el resultado perinatal relacionado con mejor control de la enfermedad previo al embarazo y la posibilidad de continuar con una adecuada vigilancia del embarazo, lo cual ha sido reportado en diversos estudios.

Este cambio en el comportamiento del LES durante el embarazo no ha sido descrito en nuestra población.

HIPOTESIS

Las pacientes con LES y embarazo a partir de 1986, presentan un menor número de exacerbaciones y complicaciones perinatales relacionadas a un diagnóstico temprano de la enfermedad con la posibilidad de mejor control y vigilancia de esta, comparadas con las pacientes con LES y embarazo antes de esta época.

OBJETIVO

Comparar las manifestaciones clínicas de la enfermedad y los resultados perinatales de mujeres embarazadas con diagnóstico LES entre los periodos comprendidos de 1972 a 1985 y de 1986 a 2002.

MATERIAL Y METODO

Se realizo un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, comparando los periodos comprendidos entre 1971 a 1985 y de 1986 al 2002 en el manejo de LES y embarazo. El motivo de la división en estas dos épocas, es que antes de 1986 ya se empezaba a vislumbrar el concepto de SAF, pero con casos en que se asociaba con el anticoagulante lúpico, sin embargo el manejo era más o menos generalizado con aspirina a dosis bajas, además de los corticoides.⁴⁰ Pocos años después, se empezó a usar la anticoagulación con heparina, para mejorar los resultados obstétricos.⁴¹

Se analizaron 139 pacientes con LES que tuvieron 177 embarazos, en los periodos descritos; de 1971 a 1985, se vieron 106 pacientes con 141 embarazos manejadas tanto en el Departamento de Perinatología del Hospital de Gineco-obstetricia del Centro Médico Nacional No. 2 del IMSS, como en el ámbito privado del Hospital de México, tratados con prednisona en forma "profiláctica" (10-15 mg. diarios),⁽³³⁾ fueron enviadas por diferentes grupos de Reumatólogos, institucionales o privados. En el segundo periodo de 1986 a 2002, se tuvieron 33 pacientes con 36 embarazos en su totalidad del Hospital de México, con el mismo criterio de manejo obstétrico-perinatal y también la procedencia fue de varios Reumatólogos privados.

Se realizó análisis comparativo, en ambos grupos, de datos que consideramos pueden ser importantes, dado que reflejan el estado de la enfermedad o bien que puedan contribuir al mal o mejor pronóstico de los resultados maternos y fetales, siendo:

- Edad materna a la resolución del embarazo
- Semanas de gestación en que se inició el control prenatal
- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de LES con los criterios ACR
- Tiempo sin actividad del LES antes del embarazo
- Presencia de SAF de 1971-1985 con los criterios propuestos por el Dr. Alarcón Segovia (Anexo 6) y a partir de 1986 con los criterios descritos en el Anexo 5
- Presencia o no de daño renal; este se evidencio por biopsia determinando el grado de afección
- Antecedente de perdidas gestacionales; abortos, muertes fetales y neonatales

- Desarrollo de preeclampsia-eclampsia en embarazos previos

De la evolución del embarazo se analizaron

- Los exámenes de laboratorio hematológicos, inmunológicos y renales
- Presencia de exacerbación durante el embarazo y manifestaciones de esta
- Resultados obstétricos y perinatales; óbitos, muertes neonatales, presencia de nacimientos pretérmino (menos de 37 semanas), RCIU, lupus neonatal y tipo, presentación de estados hipertensivos.

Análisis estadístico

Las variables importantes fueron comparadas por la prueba de X^2 o, en caso de que en la celda de las frecuencias esperadas fuese pequeña se usó la prueba exacta de Fisher. Las diferencias entre las medianas fueron evaluadas por la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon. Los resultados fueron tomados no significantes si el valor de la p (probabilidad) fue > 0.1

RESULTADOS

La edad materna a la resolución del embarazo y las semanas de gestación en que se inició el control prenatal, no tuvieron diferencias significativas.

El tiempo de evolución del LES en las pacientes de 1971-1985 en promedio fue de 6.31 años ($DE \pm 5.75$) y en el grupo de 1986-2002 de 4.77 años ($DE \pm 4.35$), no habiendo diferencia estadísticamente significativa.

El promedio en meses sin actividad del LES previo al embarazo en las pacientes de 1971-1985 fue de 14.0 ($DE \pm 13.91$) y de 1986-2002 tuvieron en promedio 21.39 ($DE \pm 14.97$), con ligero significado $p < 0.01$; pero la diferencia fue mayor, cuando se tomó en cuenta los casos con menos de 6 meses de actividad lúpica, ya que en 1971-1985 fueron 58.16% (82 embarazos) y en contraste sólo 10.20% (5 embarazos) en 1986-2002 $p < 0.001$ (Fig. 1). En cuanto a la actividad de la enfermedad durante el embarazo y los embarazos que ocurrieron durante una exacerbación, la observamos en la Tabla 1, siendo estadísticamente significativas las diferencias entre uno y otro grupo.

Las exacerbaciones del LES durante el embarazo se muestran en la tabla 2, señalando que hubo diferencia significativa en la presencia de derrame pericárdico, miocarditis, crisis convulsivas tónico clónicas, vasculitis y en casos de Púrpura trombocitopénica autoinmune (Figura 2). Hubo 2 muertes maternas entre 1971 y 1985, una en 1974 y otra en 1982.

La presencia de SAF de 1971-1985 fueron 19 (13.47%) y después de 1986 fueron 3 (9.16%) sin encontrar diferencia significativa. El promedio y de C3, C4, CH50, proteinuria, creatinina en sangre, depuración de creatinina, hemoglobina, hematocrito, número de leucocitos y plaquetas así como las semanas de gestación en que finalizó el embarazo, fueron semejantes en ambos grupos de embarazos, sin diferencia significativa.

En cuanto a la presencia de nefritis lúpica, en las pacientes de 1971-1985 se observaron en 49 de 141 embarazos (34.75%), y en el grupo de 1986-2002 en 4 de 36 embarazos

(11.11%), lo que fue estadísticamente significativo con una $p < 0.001$. Del primer grupo 29 tuvieron glomerulonefritis clase IV o mayor (10 en clase VI); en cambio en 1986-2002, tres fueron clase IV y una clase V (Tabla 3 y Fig. 3).

El antecedente de pérdidas gestacionales (abortos, muertes fetales y neonatales) en embarazos previos en las pacientes de 1971-1985 fueron 78 pérdidas en las 106 pacientes (73.58%), de los cuales 62 fueron abortos (79.48%), al contrario en las 33 de 1986-2002, hubo 14 pérdidas (38.89%), el 100% fueron abortos, con diferencia significativa, $p < 0.01$ (Tabla 4).

En relación al antecedente de EHIE la desigualdad fue total, ya que entre 1971-1985, 33 de 106 pacientes (31.13%), habían tendido esta complicación hipertensiva de la gestación (con un caso de eclampsia) y no la habían presentado las pacientes de 1986-2002 $p < 0.001$. La hipertensión gestacional y la preeclampsia estuvo presente en 50 de 128 (39.06%) embarazos (excluyéndose, los abortos) en el primer periodo y se observaron 10 de 35 (28.57%) de 1985-2002, sin diferencia significativa (Tabla 4, Fig. 4).

Los resultados obstétricos y perinatales (Tabla 4) fueron como sigue: entre 1971-1985 hubo 141 embarazos y 143 productos (2 embarazos gemelares) de los cuales 31 (21.99%) fueron pérdidas (13 abortos, 12 muertes fetales y 6 muertes neonatales), la morbilidad neonatal (nacimientos con productos pretérmino, RCIU y lupus neonatal) fueron 53 (47.32%), y sanos 59 (52.68%); en contraste, entre 1986-2002 hubo 36 embarazos, de los cuáles 2 fueron pérdidas (un aborto y una pérdida neonatal), la morbilidad neonatal fue de 10 (29.41%) y 24 sanos (70.59%), con diferencia significativa sólo en las pérdidas totales ($p < 0.001$) (Fig. 4-5).

La frecuencia de nacimientos con productos pretérmino (antes de la semana 37) en 1971-1985 fue de 40 de 118 (33.90%) y 9 (26.47%) entre 1986-2002, sin diferencia significativa. La RCIU se observó en 32 (28.57%) de 1971-1985, en cambio entre 1986-2002, 3 casos (8.82%) ($p < 0.01$) (Tabla 4 y Figura 4). El lupus neonatal lo presentaron 13 casos (9.48%), la mayoría fueron transitorios, predominando la afección en elementos de la sangre, trombocitopenia 7, (la menor cuenta de 3,500 plaquetas), leucopenia 5 (la menor cuenta de

1,100 leucocitos) y Anemia hemolítica auto inmune 4 solas o combinadas y un caso de hepatopatía, otro de lupus discoide y uno mas con BCC (1 en 150 recién nacidos) con anti Ro y anti La positivos, que ameritó marcapaso.

DISCUSION

En la literatura los resultados respecto a la evolución del LES en mujeres embarazadas es controvertida;^(3,13-16) los resultados que presentamos confirman la hipótesis de que las pacientes con LES y embarazo de los últimos años es diferente a las de las décadas pasadas.

El tiempo de evolución del LES en ambos grupos es el mismo; sin embargo en las pacientes del periodo de 1986 al 2002 se observo que el daño renal es menos frecuente y menos

grave; el antecedente de EHIE es menos frecuente; hay mayor tiempo sin actividad lúpica previo al embarazo, al menos de 6 meses al momento de la concepción; el porcentaje de las pacientes que se embarazó durante la enfermedad activa es menor; la exacerbación del LES durante el embarazo fue 2.6 veces menor y la severidad fue tres veces menor que en décadas previas, incluyendo a la EHIE y la presencia de abortos y muertes neonatales fue también estadísticamente menor. Esto concuerda con las conclusiones de varios autores que sostienen que existe mejoría en el curso de LES durante el embarazo.⁽¹⁵⁾

Aunque la frecuencia de SAF, o su equivalente, no tuvo diferencia en ambos grupos, el manejo si ha sido diferente; antes de 1985 estos casos no se trataban de manera específica con aspirina y sólo se anticoagulaba a las pacientes que tenían o habían tenido recientemente trombosis o tromboembolias. Después de 1986 los casos se manejaron con aspirina más prednisona y heparina de bajo peso molecular. Con estas diferencias entre ambos grupos, los resultados obstétricos y perinatales fueron mejores, algunos con significancia estadística y otros no.

Las diferencias en el aspecto renal y el porcentaje menos de antecedentes obstétricos adversos pueden ser debidas a que las pacientes con LES tienen ahora menos daño renal que antes, porque en general el manejo con inmunosupresores es más frecuente y más temprano (la administración de inmunosupresores es ahora más usual en niños); antes de que se produzcan lesiones graves en este órgano, o a otros sitios de la economía.⁽⁴¹⁾ Dado que no ha sido el objetivo de este estudio, el antecedente de tratamiento previo al embarazo no se considera en nuestro trabajo; sin embargo el manejo de las pacientes del periodo comprendido entre 1986 al 2002 además de contar con mayor tiempo en control, la mayoría de estas pacientes fue manejada en medio privado lo que condiciona un seguimiento más estrecho.

Debe considerarse siempre la diferencia entre preeclampsia y la presencia de exacerbación del LES en mujeres embarazadas debido al parecido de ambas entidades, pero con diferencias sustanciales en su manejo.

El que en los últimos años las pacientes tuvieran menos antecedentes de pérdida es debido a que en su mayoría estas eran primigestas; las demás pacientes consideramos que tienen menor porcentaje de abortos y muertes neonatales debido a que en sus embarazos previos el manejo había sido más adecuado.

El que las pacientes del segundo periodo se embaracen con más tiempo sin actividad de la enfermedad, es debido a que los embarazos son planeados fuera de un periodo de exacerbación y que son enviadas antes para un consejo preconcepcional y anticoncepción programada, así mismo, el control prenatal se inició más tempranamente y el manejo interdisciplinario fue más activo. Ahora bien, todos estos factores también cambiaron por que los últimos casos son sólo pacientes privadas.

En la literatura se reporta la presencia de Lupus Neonatal en el 2% de las mujeres con LES,⁽²⁷⁾ nosotros encontramos en el 9.48%, de nuestras pacientes; la mayoría fueron transitorios, con BCC (1 en 150 recién nacidos) con anti Ro y anti La positivos, que ameritó marcapaso, lo cual es acorde a la literatura.

En nuestro estudio tuvimos dos muertes maternas en el primer periodo, lo cual en relación a los estudios en periodos similares es acorde a la literatura,⁽¹⁶⁾ en el segundo periodo no se presento ninguna muerte materna.

La menor morbilidad neonatal que observamos así como el porcentaje de recién nacidos pretérmino podría no solo relacionarse con un mejor control de la mujer embarazada con LES si no además a la incorporación de pruebas predictoras el bienestar fetal,⁽⁴³⁾ las cuales han propiciado que su uso mejore en algunos casos la evolución de recién nacidos que de otro modo estaban posiblemente destinados a morir in útero. La introducción del Registro Cardiotocográfico como prueba no concluyente del bienestar fetal se comenzó a utilizar alrededor de 1970 y a mediados de la década de los 80's, se inicia la introducción en nuestro medio del perfil biofísico, ambos estudios se utilizaron para la vigilancia fetal, con resultados en ocasiones que permitieron decidir la interrupción del embarazo de tal forma que esto pudiera estar relacionado tanto con el nacimiento pretérmino como con mejor

evolución al nacimiento. Para poder afirmar que el uso de esta prueba es la responsable del mejor resultado perinatal se requieren más estudios debido al porcentaje de falsos positivos de ambas pruebas. Actualmente la introducción del ultrasonido doppler puede tener repercusión en la disminución de la morbilidad de estos neonatos.⁽⁴³⁾

Todos los hechos establecen, con pocas dudas, que las pacientes vistas en las dos distintas épocas son diferentes, con mejoría en el curso de la enfermedad y mejores resultados perinatales.

CONCLUSIONES

Encontramos en nuestros resultados, un menor numero de complicaciones perinatales y cuando se presentan, estas son por mucho, menos severas que en épocas anteriores:

- El daño renal es menos frecuente y severo
- Hay menor presencia de actividad clínica
- El porcentaje de mujeres que se embarazan durante la enfermedad activa es menor
- La presencia antecedente de perdidas gestacionales y EHIE es menor y los resultados perinatales más alentadores
- La presencia de exacerbación de la enfermedad durante el embarazo es menor

- El porcentaje de SAF no difiere estadísticamente, sin embargo, los cambios en el manejo han permitido que este grupo de pacientes hayan mejorado los resultados perinatales

Consideramos que estas conclusiones se deben a un mejor control de la enfermedad desde su diagnóstico, planificación del embarazo en un momento óptimo y el manejo multidisciplinario de estas pacientes. Esto se hace evidente en las mujeres tratadas de forma privada.

El mejor control de estas enfermedades y el conocimiento cada vez más extendido de que su índice de fertilidad no está disminuido puede motivar un mayor interés por parte de las pacientes en buscar el embarazo. Será preciso, por lo tanto, considerar adecuadamente la planificación de estos embarazos para que se produzcan en los momentos más adecuados de la evolución de la enfermedad y, por otra parte, una vez iniciada la gestación, deberá insistirse en la necesidad de una acción coordinada entre clínicos expertos en estas enfermedades, obstetras-perinatólogos experimentados en el manejo de embarazos de alto riesgo y, posteriormente, pediatras neonatologos, también expertos en este tipo de pacientes.

TABLAS Y FIGURAS

	Embarazo durante exacerbación	Exacerbación durante el embarazo
1971-1985		
No. (141)	12	51
Por ciento	8.51	36.18
1986-2002		
No. (36)	1	5
Por ciento	2.78	13.89
Significancia		
	p<0.01	p<0.01

Tabla 1. Promedio en meses de exacerbación del LES previo y durante el embarazo (periodos 1971-1985 y 1986-2002), con significancia estadística p<0.01.

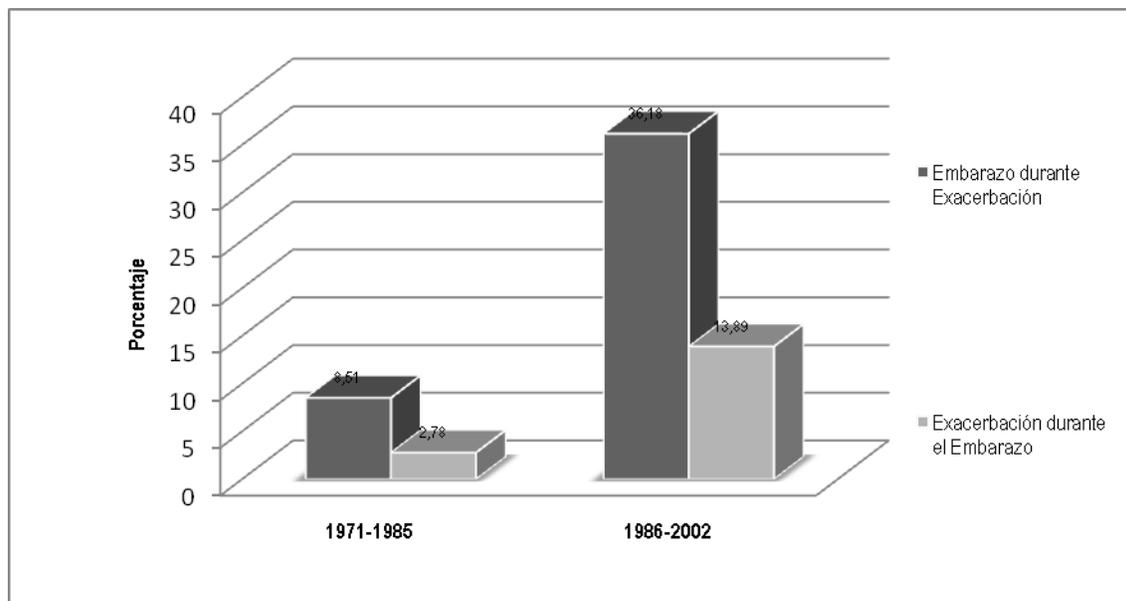


Fig. 1 Comparación del Promedio en meses de exacerbación del LES previo y durante el embarazo (periodos 1971-1985 y 1986-2002).

	DP	MC	Conv.	SN	UO	PL.	Vas.	PTAI	AHA	Trom.	Artritis
1971-1985											
No. (141)	7	5	5	8	9	6	25	7	4	4	34
Por ciento	4.96	3.55	3.55	5.67	6.38	4.26	17.73	4.96	2.84	2.84	24.11
1986-2002											
No. (36)	0	0	0	1	2	1	2	0	1	0	8
Por ciento	-	-	-	2.78	5.56	2.78	5.56	-	2.78	-	22.22
Significancia Estadística											
SE	P< .01	P< .01	P< .01	P< .01	NS	NS	P< .01	P< .01	NS	NS	NS

Tabla 4. Características clínicas de las exacerbaciones del LES durante el embarazo.

Nota: DP = derrame pericárdico, MC = miocarditis, Conv. = convulsiones tónico clónicas, SN = síndrome nefrótico, UO = úlceras orales, PL. =pleuritis, Vas. = vasculitis, PTAI = Púrpura trombocitopénica autoinmune, AHA = Anemia hemolítica autoinmune y Trom. = trombosis arterial o venosa, NS = no significativa.

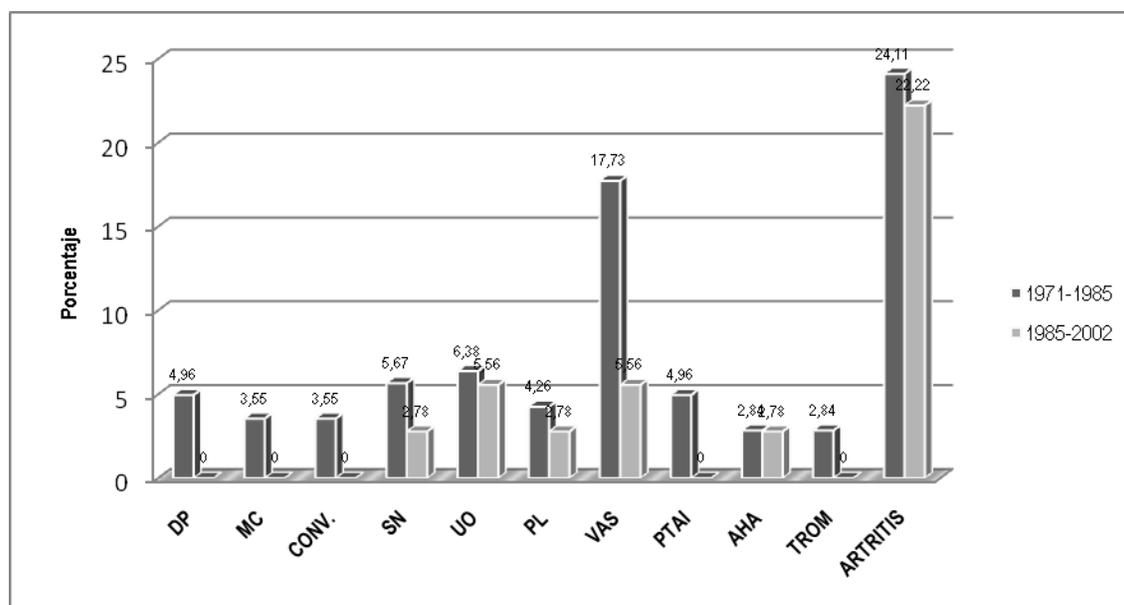


Fig. 2. Comparación de las manifestaciones clínicas según periodo.

Nota: DP = derrame pericárdico, MC = miocarditis, Conv. = convulsiones tónico clónicas, SN = síndrome nefrótico, UO = úlceras orales, PL. =pleuritis, Vas. = vasculitis, PTAI = Púrpura trombocitopénica autoinmune, AHA = Anemia hemolítica autoinmune y Trom. = trombosis arterial o venosa.

	Nefritis	II	III	IV	V	VI	Embarazos Totales
1971-1985							
No.	49	14	6	5	14	10	141
Por ciento	34.75	8.39	4.20	3.55	12.73	7.09	
1986-2002							
No.	4	0	0	3	1	0	36
Por ciento	11.11		--	8.33	0.71		
SIGNIFICANCIA ESTADISTICA							
S.E.	P<.001	P<.001			P<.001	P<.01	
Totales							
Total No.	53	15	6	8	15	10	177
Por ciento	29.94	8.47	3.39	4.52	8.47	6.65	

Tabla 3. Incidencia de nefritis lúpica en pacientes con LES y embarazo (periodos 1971-1985 y 1986-2002) donde se observa una diferencia estadísticamente significativa p< de 0.001.

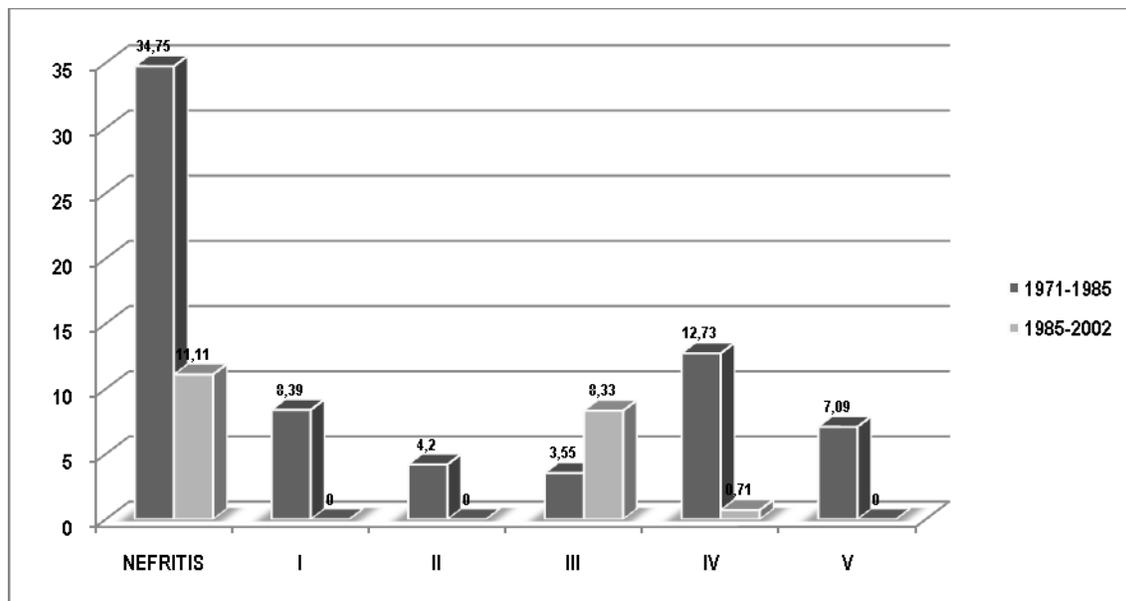


Fig. 3 Comparación de la presencia de nefropatía lúpica y Grado según la OMS en ambos periodos.

	Abortos	Óbitos	Muertes neonatales	Pérdidas totales	Morbilidad	<37 sem.	RCIU	Sanos	Vivos	EHIE	Emb. totales
1971-1985											
No.	13	12	7	32	53	41	32	59	112	50/128	141 (143)
Por ciento	9.09	8.39	4.20	21.68	47.32	35.34*	28.57	52.68	78.32	39.06	
1986-2002											
No.	1	1	0	2	10	9	3	24	34	10/35	36
Por ciento	2.77	2.77	--	5.56	29.41	26.47*	8.82	70.59	94.44	28.57	
S.E.	P<.001	P<.01	P<.001	P<.001	NS	NS	P<.01	NS	P<.01	NS	
Totales											
No.	14	13	7	34	63	50	35	83	146	60/163	177 (179)
Por ciento	7.91	7.34	3.39	18.64	42	32.89	23.33	55.33	82.49	36.81	

Tabla 4. Incidencia de resultados perinatales adversos, en ambos periodos, donde se observa SE en la mayoría de los eventos

*Nota: S.E. = significancia estadística. NS= No significativa, RCIU=Restricción del Crecimiento Intrauterino, Enfermedad Hipertensiva Inducida por el Embarazo *Excluidos abortos y óbitos*

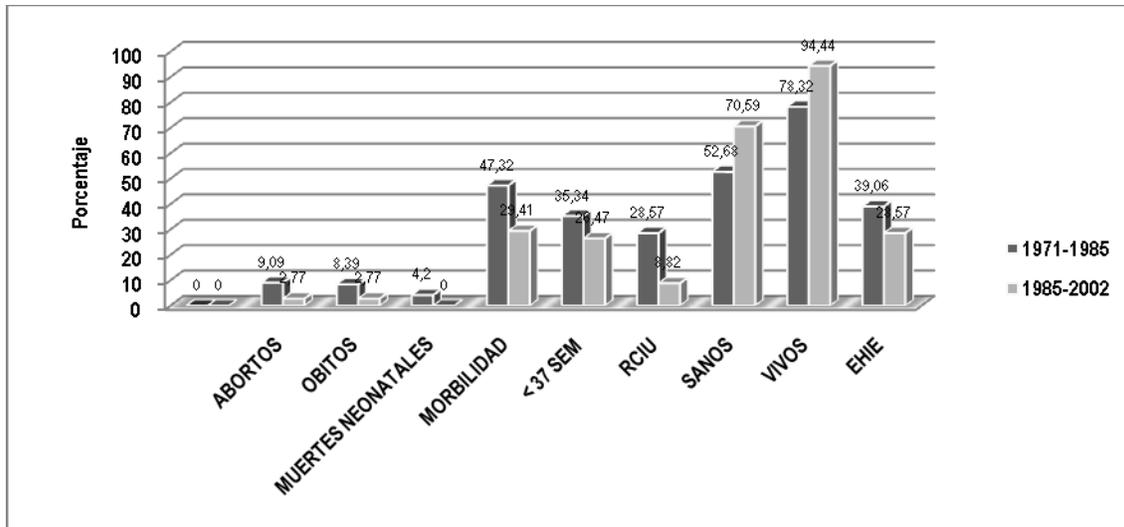


Fig. 4 Comparación de los resultados perinatales y la EHIE en ambos periodos

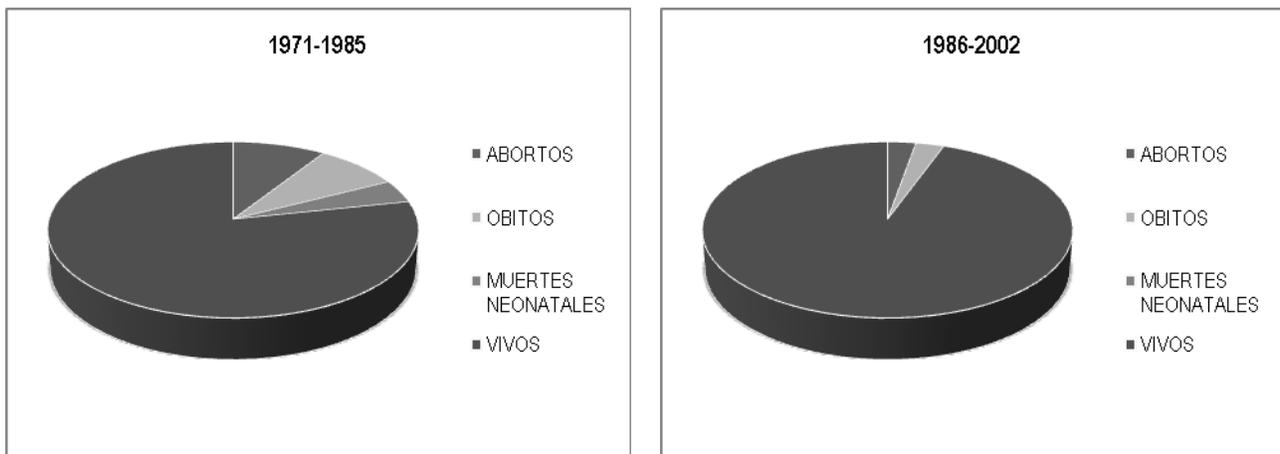


Fig. 5 Comparación de los nacimientos en ambos periodos. Nótese la ausencia de muertes neonatales en el periodo comprendido de 1986 a 2002.

ANEXOS

Anexo 1. Manifestaciones clínicas del LES

Manifestaciones clínicas	% de pacientes
Fatiga	80 – 100
Fiebre	80 – 100
Artralgias, artritis	95
Mialgias	70
Pérdida de peso	≥60
Rash en alas de mariposa	
Fotosensibilidad	50
Lesiones en mucosas	60
Hematológica	35
Anemia	85
Anemia hemolítica	70
Leucopenia menor a 4000/mm ³	10
Linfopenia menor a 1500/mm ³	65
Trombocitopenia menor a 100,000/mm ³	50
Anticoagulante circulante	15
Linfadenopatía	10 – 20
Proteinuria mayor a 500 mg/24 hrs.	50
Síndrome nefrótico	50
Insuficiencia renal	50
Pleuritis	25
Neumonitis	5 – 10
Pericarditis	50
Trombosis	5 – 10
Afección del SNC	De 10 – 50
Crisis convulsivas	15
Psicosis	
Abortos del primer trimestre	15 -20
	≤25

Anexo 2. Criterios de clasificación para el LES “The American College of Rheumatology” revisión 1997.

CRITERIO	DEFINICION
Exantema malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre los pómulos.
Eritema discoide	Placas elevadas de eritema con descamación queratósica adherente y taponamiento folicular. A veces, se observan cicatrices atróficas.
Fotosensibilidad	Rash resultante de la exposición a luz solar.
Ulceras orales	Ulceras bucales y nasofaríngeas observadas por el médico directamente.
Artritis	Artritis erosiva con afección de 2 o más articulaciones periféricas, se caracteriza por dolor, tumefacción o derrame.
Serositis	Pleuritis. Historia de dolor pleurítico confirmado por roce pleural. Pericarditis, confirmadas mediante SG, Roce o signos de derrame pericárdico.
Enfermedad renal	Proteinuria con tira reactiva $\geq 3+$, o Proteinuria >0.5 g/día, o Cilindros celulares
Enfermedad neurológica	Convulsiones, o Psicosis (sin otra causa)
Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica, o Leucopenia <4000 /ml; o Linfopenia < 1500 /ml; o Trombocitopenia $<100\ 000$ /ml
Anormalidades inmunitarias	Anticuerpos anti-DNA nativos, o Anticuerpos anti Sm, o Anticuerpos antifosfolípido, anticardiolipinas, anticoagulante lúpico y Prueba falsa positiva para sífilis
Positividad para anticuerpos antinucleares (ANA) $>1:40$	Título anormal de ANA mediante inmunofluorescencia o técnica equivalente en cualquier momento, después de descartar daño por medicamentos que inducen ANA.

* Con cuatro de estos criterios, el diagnóstico de lupus se establece con una especificidad del 98% y una sensibilidad del 97%, en cualquier momento de la enfermedad.

Anexo 3. Auto-anticuerpos en los pacientes con LES

AUTO-ANTICUERPOS	%	ANTIGENO DETECTADO	IMPORTANCIA CLINICA
Anticuerpos antinucleares	95	Multiples antígenos nucleares	Una prueba repetidamente negativa reduce las posibilidades de LES
Anti-DNA	70	ADN (ds)	Los anticuerpos anti-DNA ds son específicos para el LES; los anti-DNA ss no lo son. Los títulos altos se asocian con nefritis y actividad clínica.
Anti- Sm	30	Complejo proteico con 6 especies de RNA	Específico de LES
Anti-RNP	40	Complejo proteico con U1ARN	Títulos elevados en los síndromes con características de polimiositis, esclerodermia, lupus y colagenopatía mixta
Anti-Ro (SSA)	30	Complejo proteico con Y1-Y5 ARN	Se asocia con Sx De Sjögren, Lupus cutáneo sub-agudo, Lupus negativo para ANA, Lupus Neonatal, Bloqueo cardiaco congénito Siempre se asocia con anti-Ro, riesgo bajo de nefritis cuando aparece LES
Anti-La (SSB)	10	Fosfoproteína	Más frecuente en Lupus inducido por fármacos (LUPUS LIKE) 95%
Antihistona	70	Histonas	
Antifosfolípido	50	Fosfolípidos	3 tipos: anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (aCL), resultado falso positivo para VDRL se asocian a coagulación, aborto, trombocitopenia y valvulopatía Se presenta en pacientes que sufren hemólisis florida
Antieritrocito	60	Eritrocito	Asociado con trombocitopenia
Antiplaquetario	70	Superficie plaquetaria	Asociado con leucopenia y alteraciones en las células T
Antilinfocito	60	Superficie linfocitaria	Títulos elevados de IgG se correlacionan con afección Lúpica Difusa del SNC
Antineuronal	20	Superficie neural y linfocitaria	Se correlaciona con psicosis o depresión por afección Lúpica
Antiribosoma P		Proteína P Ribosómica	

Anexo 4. Clasificación modificada (1982) de la OMS de la nefropatía lúpica

Tipo I	a) Glomérulos normales (MO, IF, ME)
---------------	-------------------------------------

	b) Glomérulos normales con MO pero con depósitos en IF y/o ME
Tipo II	Alteraciones mesangiales puras (mesangiopatía) <ul style="list-style-type: none"> a) Mesangio ensanchado y/o hiper celularidad leve (+) b) Hiper celularidad moderada (++)
Tipo III	Glomerulonefritis focal y segmentaria (asociada con alteraciones mesangiales leves o moderadas) <ul style="list-style-type: none"> a) Con lesiones necrotizantes activas b) Con lesiones activas y esclerosas c) Con lesiones esclerosas
Tipo IV	Glomerulonefritis difusa (proliferación mesangial grave, endocapilar y/o membranoproliferativa, y/o extensos depósitos subendoteliales). Hay depósitos mesangiales siempre y subepiteliales con frecuencia y pueden ser numerosos <ul style="list-style-type: none"> a) Sin lesiones segmentarias b) Con lesiones necrotizantes activas c) Con lesiones activas y esclerosas d) Con lesiones esclerosas
Tipo V	Glomerulonefritis membranosa <ul style="list-style-type: none"> a) Pura b) Asociada con lesiones de categoría II (a o b) c) Asociada con lesiones de categoría III (a, b o c)* d) Asociada con lesiones de categoría IV (a, b, c o d)
Tipo VI	Glomeruloesclerosis avanzada

* Retiradas en la clasificación modificada de 1995.

Anexo 5. Criterios Diagnósticos Para Síndrome Antifosfolípidos (Sapporo 1999)

Manifestaciones Clínicas	
1. Trombosis vascular	Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeños vasos, en cualquier órgano o tejido. Deben ser confirmadas por imagen o USG doppler o histopatología, a excepción de los vasos superficiales. En la histopatología no debe haber inflamación del endotelio.
2. Complicaciones del embarazo	<ul style="list-style-type: none"> a. Una o más muertes fetales inexplicables de feto morfológicamente normal de 10 semanas o más de gestación. b. Uno o más nacimientos pretérmino de neonatos morfológicamente normales antes de las 34 semanas por preeclampsia / eclampsia o insuficiencia placentaria severa. c. Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de las 10 semanas de gestación una vez excluidas causas cromosómicas, anatómicas y hormonales.
Parámetros De Laboratorio	
1. Presencia de aCL, de IgG y/o IgM (>20 unidades de IgG-aCL (GLP) o de IgM. aCL (MPL) unidades medidas por análisis estandarizado de enzima-ligado por inmunoabsorcencia dependiente de β 2-glicoproteína I)	
2. Actividad del AL	TP, TPTa, etc. Falla en corregir tiempo de coagulación alargado en una prueba con plasma pobre en plaquetas. Acortamiento o corrección del tiempo de coagulación alargado por adición de excesos de fosfolípidos. Exclusión de otras coagulopatías

*Los anticuerpos y/o actividad se deben encontrar en dos o más ocasiones, por lo menos con seis semanas de intervalo.

J Rheumatol 1999;42:1309-11.

Anexo 6. Criterios Diagnósticos De Síndrome Antifosfolípidos (Dr. Alarcón Segovia)

Criterios Mayores	Pérdidas fetales recurrentes, trombosis venosas o arteriales, úlceras de miembro inferior, livedo reticularis, anemia hemolítica y altos niveles de Anticoagulante lúpico positivo.
Criterios Menores	Migraña, corea.
Diagnóstico definitivo	2 ó más síntomas con alto título de anticuerpos Antifosfolípidos
Diagnóstico probable	Una manifestación clínica y altos niveles de anticuerpos antifosfolípidos Dos o más manifestaciones clínicas con bajos títulos de anticuerpos antifosfolípidos
Diagnóstico dudoso	Anticuerpos antifosfolípidos altos. Un síntoma clínico más títulos bajos de anticuerpos antifosfolípidos.

BIBLIOGRAFIA

1. Mintz, G, Niz, J, Gutierrez, G, et al. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 1986; 13:4.
2. Lawrence, RC, Helmick, CG, Arnett, FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 42:778.
3. Danchenko, N, Satia, JA, Anthony, MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15:308.
4. Cooper, GS, Dooley, MA, Treadwell, EL, et al. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1714.
5. Tsao, BP, Cantor, RM, Kalunian, KC, et al. Evidence for linkage of a candidate chromosome 1 region to human systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1997; 99:725.
6. Schur, PH. Genetics of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4:425.
7. McMurray, RW, May, W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2100.
8. Elkon, K. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7:384.
9. Yurasov, S, Wardemann, H, Hammersen, J, et al. Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 2005; 201:703.

10. Tsokos, GC, Wong, HK, Enyedy, EJ, Nambiar, MP. Immune cell signaling in lupus. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:355.
11. Bijl, M, Reefman, E, Horst, G, et al. Reduced uptake of apoptotic cells by macrophages in systemic lupus Erythematosus: correlates with decreased serum levels of complement. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:57.
12. Harrison. *Principios de medicina interna*. 14a ed. Mc Graw Hill Interamericana Vol. II.; 1998.
13. Lockshin, MD, Reinitz, E, Druzin, ML, et al. Lupus pregnancy. Case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am J Med* 1984; 77:893.
14. Ruiz-Irastorza, G, Lima, F, Alves, J, et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium; a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996; 35:133.
15. Urowitz, MB, Gladman, DD, Farewell, VT, et al. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1392.
16. Yasmeen, S, Wilkins, EE, Field, NT, et al. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med* 2001; 10:91.
17. Petri, M, Albritton, J. Fetal outcome of lupus pregnancy: A retrospective case-control study of the Hopkins lupus cohort. *J Rheumatol* 1993; 20:650.

18. Clowse, ME, Magder, LS, Witter, F, Petri, M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol* 2006; 107:293.
19. Johnson, MJ, Petri, M, Witter, FR, Repke, JT. Evaluation of preterm delivery in SLE pregnancy clinic. *Obstet Gynecol* 1995; 86:396.
20. Moroni, G, Quaglini, S, Banfi, G, et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:713. Hayslett, JP. Maternal and fetal complications in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:123.
21. Repke, JT. Hypertensive disorders of pregnancy. Differentiating preeclamsia from active systemic lupus erythematosus. *J Reprod Med* 1998; 43:350.
22. Egerman, RS, Ramsey, RD, Kao, LW, et al. Hypertensive disease in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1676.
23. Lockshin, MD, Sammaritano, LR. Lupus pregnancy. *Autoimmunity* 2003; 36:33.
24. Bermas, BL, Hill, JA. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1722.
25. Clowse, ME, Magder, L, Witter, F, Petri, M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3640.
26. Buyon, JP, Kim, MY, Copel, JA, Friedman, DM. Anti-Ro/SSA antibodies and congenital heart block: necessary but not sufficient. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1723.

27. Salomonsson, S, Sonesson, SE, Ottosson, L, et al. Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *J Exp Med* 2005; 201:11.
28. Alexander, E, Buyon, JP, Provost, TT, et al. Anti-Ro/SS-A antibodies in the pathophysiology of congenital heart block in neonatal lupus syndrome: An experimental model. *Arthritis Rheum* 1992; 35:176.
29. Buyon, JP, Hiebert, R, Copel, J, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1658.
30. Chan, TM, Tse, KC, Tang, CS, et al. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* 2005; 14:265.
31. Hernaldes J. (2006). Enfermedades autoinmunes y embarazo. *Obstetricia y medicina perinatal* (317-26), México: Colegio Mexicano de Ginecología y Obstetricia.
32. Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, Peterson M, Druzin ML, Lockshin MD. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 226-34
33. Alarcón Segovia D, Sánchez Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16:482-8.

34. Arbuckle, MR, McClain, MT, Rubertone, MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:1526.
35. Willsom WA, Gharavi AE, Koike T, et al. Internacional consensos statement on preliminary classification criteria for definite antifosfolipidos syndrome: report o fan international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
36. Derksen RH, Bruinse HW, deGroot PG, et al. Pregnancy in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus* 1994; 3:149-155
37. Mok CC, Wong RS. Pregnancy in systemic lupus erytematosus. *Postgrad Med J* 2001; 77: 157-65.
38. Ucar E, Oraa G, Grnade MP, Marco F, Imaz M, López-Vlaverde M, Aranburu JM. Manejo del lupus eritematoso sistémico durante el embarazo. *Rev Esp Reumatol* 2005; 32:91-8.
39. Saavedra-Salinas MA, Carrillo-Vázquez SM, Jara –Quezada LJ, Miranda-Limón JM. Tratamiento del lupus eritematoso sistémico en la paciente embarazada. *Rheumatol Crin* 2005; 1Supl 2: S46-51.
40. Branch DW, Scott J, Kohinoor N, y col. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 1985; 313:1322-1326.
41. Semprini AE, Vucerich A, Garbo S, y Col. Effect of prednisone and heparine treatment in 14 patients with poor reproductive efficiency related to lupus anticoagulant.

42. D´Cruz DP, Khamashta MA, Hughes G. Systemic Lupus erythematosus. Lancet 2007; 369:587-96.

43. Le Thi H, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, et al. The second trimester doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. Rheumatology 2006; 45:332-38.