



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL ÁNGELES MÉXICO

**“FACTORES INVOLUCRADOS EN LA RESTRICCIÓN DEL
CRECIMIENTO (RCIU) EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES) Y EMBARAZO”**

TESIS PRESENTADA POR:

DR. GUSTAVO ALEJANDRO ESCOBEDO CONTRERAS

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

GENERACIÓN 2005 – 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 Ginecología y Obstetricia

Dr. Sergio Alfonso Ruíz y Aguilar

Profesor adjunto del curso de especialización en Ginecología y
Obstetricia

Dr. José Niz Ramos

Jefe de División de Enseñanza del Hospital Ángeles México y Asesor
de tesis

Dr. Francisco Borrajo Carbajal

Educación Médica Formativa

Dedicatoria

A mis abuelitos, José y Delfina, quienes aunque ya no se encuentran en estos momentos conmigo, siempre tuvieron fe en mí.

A mi abuelita Elvira y mis padres, Frida y Gustavo quienes desde un principio me inculcaron el deseo de superación personal y me apoyaron en todos mis proyectos de vida.

A mis hermanos, José y Benjamín, por estar conmigo en cada momento y darme su apoyo.

A mi novia quien ha compartido a lo largo de mi residencia todas las experiencias de vida buenas y malas.

Agradecimientos

A Dios por brindarme la oportunidad de tener vida, unos padres, hermanos, novia maravillosos y de poder alcanzar esta meta.

A toda la familia de mi tía Chely, quienes me abrieron las puertas tanto de su casa como de su corazón, mi segunda familia ¡Gracias!

A mis amigos: Fernely, Alex, Joaquín, Mauricio, Verónica y Jorge, quienes han estado conmigo desde que tenía el sueño de ser médico.

A mis amigos y compañeros de generación: Edna, Felipe, Francisco, Omar, Constanza con los que he vivido 4 años maravillosos que han marcado mi vida de residente.

A mis demás amigos y compañeros de residencia: Elisa, Jessica, Elizabeth, Alejandra y compañeros por hacer de la residencia mi segundo hogar.

A mi asesor de tesis, Dr. Niz Ramos quien me dio su apoyo y tiempo en la realización de este proyecto.

A todos mis profesores en especial a los doctores: Pineda Fernández, Ruiz y Aguilar, Nayeli Fragoso, Serviere Zaragoza, Chávez Ramos, Laddaga Garza, Ruiz Maldonado, Valle Escalante, Borrajo Carbajal y Francisco Zea, quienes han compartido sus conocimientos y experiencias que me han permitido llegar hasta este momento y ser el médico que soy.

Contenido

1. TITULO.....	7
2. JUSTIFICACIÓN	8
3. PROBLEMA	9
4. HIPÓTESIS.....	10
5. OBJETIVO.....	11
6. MARCO TEÓRICO	12
6.1. Restricción del Crecimiento in Útero.....	12
6.1.1. Etiología	13
6.1.1.1. Factores genéticos	14
6.1.1.2. Factores gestacionales	14
6.1.1.3. Factores maternos	14
6.1.1.4. Ambientales	15
6.1.2. Diagnóstico.....	16
6.1.3. Evaluación y manejo	20
6.1.4. Momento del nacimiento	22
6.2. Lupus Eritematoso Sistémico.....	23
6.2.1. Prevalencia	23
6.2.2. Etiología	23
6.2.3. Presentación clínica	25
6.2.3.1. Compromiso Mucocutáneo	26
6.2.3.2. Compromiso Musculoesquelético	26
6.2.3.3. Alteraciones Renales.....	26
6.2.3.4. Alteraciones Cardiovasculares	27
6.2.3.5. Compromiso Pulmonar	27
6.2.3.6. Compromiso Gastrointestinal	27

6.2.3.7.	Alteraciones a nivel de sistema nervioso central.....	28
6.2.3.8.	Alteraciones en los datos de laboratorio	28
6.2.4.	Diagnóstico.....	29
6.2.5.	Tratamiento	29
6.2.6.	Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico en el Embarazo	31
6.2.6.1.	Nefritis.....	32
6.2.6.2.	Pérdida fetal.....	32
6.2.6.3.	Nacimientos pretérmino	33
6.2.6.4.	Bajo peso al nacimiento	33
6.2.6.6.	Lupus neonatal.....	34
6.2.7.	Tratamiento del LES en el embarazo	35
6.2.7.1.	Prevención de la actividad del LES.....	35
7.	TIPO DE ESTUDIO	37
8.	METODOLOGÍA	38
9.	RESULTADOS	39
9.1.	<i>Gráfica 1: Resultados perinatales</i>	39
9.2.	<i>Gráfica 2: Factores contribuyentes del RCIU.....</i>	40
9.3.	<i>Tabla 1: Distribución de las pacientes con nefritis según grado de la lesión y clasificación de los fetos de acuerdo a su peso</i>	40
9.4.	<i>Gráfica 3: Complicaciones neonatales de la RCIU.....</i>	41
11.	CONCLUSIONES.....	43
12.	ANEXOS	44
12.1.	<i>Anexo 1: Frecuencia de manifestaciones clínicas del LES.....</i>	44
12.2.	<i>Anexo 2: Criterios diagnósticos para LES.....</i>	45
13.	BIBLIOGRAFÍA.....	47

JUSTIFICACIÓN

La restricción del crecimiento intrauterino es una condición relativamente común, la cual presenta una prevalencia que va del 5% al 10% de los embarazos; de etiología múltiple, que incrementa la morbilidad y mortalidad fetal, se caracteriza por un aplanamiento de la curva del crecimiento, se puede presentar en cualquier etapa del embarazo, se ha asociado a presencia de nacimientos pretérmino, sean patológicos o iatrógenos; en los casos más severos, a óbito fetal, trastornos conductuales, retraso psicomotor en la infancia, así como a largo plazo, incremento en la incidencia de síndrome metabólico, aterosclerosis e infarto agudo del miocardio.

Esta alteración por sí misma, requiere un método de vigilancia prenatal especial para dar el mejor beneficio al feto, ya que esta entidad representa una gran dificultad en el diagnóstico y manejo.

De la misma manera el Lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad autoinmune, crónica y multifactorial, se asociaba hasta hace 10 a 20 años a un 25 - 50% de mortalidad por la presencia de lesiones a órganos vitales como el riñón, y a un futuro reproductivo incierto por el riesgo de complicaciones durante el embarazo; tanto para el feto como para la madre, por los recurrentes cuadros de remisiones y exacerbaciones que ameritan manejos agresivos a base de medicamentos que en muchas ocasiones son causa de pérdida fetal, malformaciones o si se logra el embarazo; alteraciones en el crecimiento, incremento en nacimiento pretérmino o alteraciones cardíacas en los neonatos. Que si bien, esta es una enfermedad que en los tiempos actuales se ha mejorado la sobrevida, la calidad de vida de estas pacientes no se ha podido aumentar, puesto que los riesgos y complicaciones tanto por las características propias de la enfermedad, como por el manejo antes mencionado aún se presentan de manera más o menos significativa.

Si consideramos el hecho de que hasta un 35% de las pacientes con LES y embarazo, debido a las lesiones vasculares y renales características, desarrollaran algún trastorno hipertensivo (preeclampsia), y que el 40% de estas pacientes, además presentan anticuerpos antifosfolípidos (síndrome antifosfolípidos), que son causa de alteraciones a nivel del lecho placentario (infartos) es de esperar un incremento en el riesgo que se presente alguna alteración en la curva del crecimiento de los fetos.

Por lo que determinar los factores involucrados en el desarrollo de fetos con alteración en su crecimiento (RCIU) o en neonatos con peso pequeño para la edad gestacional (PEG) al descubrir esta alteración al nacimiento, en un grupo de pacientes con LES, la frecuencia con la que se presentan y la evolución, nos proveerá de una visión más clara de la magnitud del problema en este tipo de pacientes, por lo que se podrán realizar medidas encaminadas a disminuir o modificar el curso de las mismas en nuestra población y poblaciones similares, así como dar pauta a futuras investigaciones sobre estos factores. Y por último comparar nuestros resultados con los obtenidos a nivel mundial.

PROBLEMA

¿Qué factor (es) presentado(s) por las pacientes embarazadas con lupus eritematoso sistémico, es el que se asocia con mayor frecuencia al desarrollo de la restricción del crecimiento o también llamados neonatos pequeños para la edad gestacional?

HIPÓTESIS

El lupus eritematoso sistémico activo 6 meses previos al embarazo o durante este, es la principal condición para desarrollar alteraciones en el crecimiento del feto del tipo RCIU o PEG.

OBJETIVO

Determinar el papel de factores involucrados en el desarrollo de RCIU fetal o neonatos pequeños para edad gestacional (PEG) en pacientes con LES y sus complicaciones neonatales, analizando las diferencias encontradas entre casos con RCIU o PEG, y casos con productos de peso adecuado para edad gestacional (AEG).

MARCO TEÓRICO

Restricción del Crecimiento in Útero

El crecimiento fetal es el resultado de la interrelación entre el potencial genético del feto, los factores ambientales y factores maternos. Estos últimos son factores de gran importancia para el desarrollo de esta entidad, entre los factores maternos de mayor relevancia se encuentran: el peso materno, la altura materna, paridad y el grupo étnico al que pertenece (carga genética materna) ^(1,2)

El patrón de crecimiento normal esta dividido en tres fases:

La fase de hiperplasia celular se presenta hasta la semana 16 de gestación, la cual se caracteriza por el incremento en el número celular.

La fase de hiperplasia e hipertrofia ocurre entre la semana 16 y la 32 la cual está caracterizada por el incremento en el número y el tamaño celular.

La fase de hipertrofia franca ocurre entre la semana 32 y el término de la gestación en esta fase se observa únicamente el crecimiento celular de manera rápida. ⁽²⁾

Se refiere que los patrones en la ganancia ponderal del feto y el peso al momento del nacimiento, tienden a repetirse en los embarazos subsecuentes, por lo que la evaluación del crecimiento fetal, así como la determinación exacta de la edad gestacional y la adecuada vigilancia de la curva de crecimiento; nos permitirá en primer lugar, detectar alteraciones en el crecimiento y tener un pronóstico más favorable en la evolución de los embarazos posteriores. ⁽¹⁾

Entre las alteraciones de los patrones de crecimiento que podemos encontrar se encuentran: la macrosomía, la restricción del crecimiento intrauterino y al momento del nacimiento detección de un neonato pequeño para la edad gestacional.

La restricción del crecimiento es definido por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), como aquella condición en la que el feto presenta un peso estimado que se ubica en la percentila 10 o por debajo de esta, para una población a una edad gestacional determinada. ⁽³⁾ Sin embargo, no hay aún un consenso definitivo en cuanto a la percentila en la que se ubicara el punto de corte, ya que algunos autores sugieren que se considere esta entidad a partir de la percentila 5 y otros en la percentila 3, para el peso a una edad gestacional determinada. Otros optan por la detección de un producto que su peso estimado se encuentre 2 desviaciones estándar por abajo de la media de una población determinada. ⁽¹⁾

Se ha observado que cuando encontramos un feto con un peso por debajo de la percentila 10, el 70% de estos fetos, serán clasificados como pequeños para la edad gestacional más que fetos con restricción del crecimiento, ya que en la mayoría de los casos esta situación es secundaria a factores constitucionales tales como el sexo femenino entre

otros ya mencionados, sin presentar necesariamente una mortalidad o morbilidad incrementada. ^(1, 2)

Por lo anterior podemos considerar que una definición más exacta del feto con restricción del crecimiento implica un proceso patológico, que afecta el crecimiento normal, ya que comparando estos fetos con fetos normales, los primeros presentan una morbilidad y mortalidad incrementada, tendiendo a continuar estos riesgos durante la infancia, ya que se ha encontrado que los fetos con restricción del crecimiento, presentan un incremento en la frecuencia de retraso en el desarrollo neurológico y limitaciones físicas. ⁽¹⁾

Dependiendo del tiempo en que se instala la restricción del crecimiento, puede dividirse en precoz y tardía, según ocurra antes o después de la semana 28 de gestación ⁽³⁾

Si consideramos las proporciones corporales fetales para clasificarlos, encontramos que la restricción del crecimiento intrauterino se clasifica en simétrica y asimétrica.

La restricción simétrica, compromete entre el 20 y 30% de los fetos con restricción del crecimiento intrauterino, se considera que este tipo de restricción se presenta de manera temprana, encontrándose una proporción simétrica entre las diferentes partes fetales, en especial los órganos internos; en general es causada por genopatías, procesos infecciosos o drogas que alteran la fase de hiperplasia.

Se habla de restricción asimétrica, cuando la instalación de la restricción se da posterior a las 28 semanas, observándose una franca desproporción entre las partes fetales en especial entre la circunferencia abdominal y las demás estructuras corporales. En la mayoría de los casos, esta restricción es secundaria a una hipoxemia de origen placentario o desnutrición materna, lo que lleva a una redistribución del flujo sanguíneo, hacia órganos vitales (cerebro, corazón, placenta y suprarrenales) a expensas de la disminución del flujo de los no vitales (vísceras abdominales, pulmones, piel, riñones y depleción de la grasa corporal). ^(1, 2,3)

Jodi Lerner, en el artículo: Fetal Growth and well being, publicado en las Clínicas de Ginecología y Obstetricia de Norteamérica en el 2004, mencionó que se puede presentar un tipo más de restricción, en esta se englobaría a los fetos con restricción del crecimiento intrauterino pudiendo ser simétricos o asimétricos, caracterizando a este nuevo estadio, una restricción secundaria a un ambiente uterino pobre en factores de crecimiento en la segunda fase de crecimiento. ^(1,2)

Etiología

Esta es una condición relativamente común, la cual presenta una prevalencia que va del 5% al 10% de los embarazos en general. ^(1,3)

Se han reportado múltiples factores etiológicos, entre estos encontramos los siguientes:

Factores genéticos

Hay evidencia en el control genético del crecimiento fetal intrauterino, estos factores representan el 40% aproximadamente de las variaciones encontradas en los pesos al nacimiento.⁽²⁾

Se han encontrado anomalías cromosómicas en un 5 a 27% de todos los fetos con RCIU, la presencia de estas alteraciones a menudo condicionan una instalación temprana de la restricción, por lo que se presenta una restricción simétrica en el feto.^(1,2)

Entre las cromosomopatías más comunes tenemos a las trisomías, deleciones autosómicas, disomía uniparental, mosaicismo placentario, mutaciones cromosómicas y al "imprinting genómico".

Se ha encontrado que la presencia de anomalías congénitas mayores está asociada al RCIU en un 22%.⁽²⁾

Factores gestacionales

Se ha observado que entre un 20 y 25% de las mujeres con embarazos múltiples presentan RCIU asociado a su embarazo. Uno de los factores más importantes en este tipo de embarazos para determinar el riesgo de desarrollar RCIU; es el número de fetos del proceso gestacional, así como el tipo de placentación que se desarrolle, esto es debido a que el crecimiento de los fetos presenta una disminución entre el 15 y 20% posterior a la semana 30 en comparación con los fetos únicos, y esta disminución se va incrementando dependiendo del número de fetos.⁽²⁾

Por otro lado, la presencia de una placenta monocorial, es otro factor de riesgo para el desarrollo de RCIU de instalación temprana, esto es secundario al síndrome de transfusión feto-feto.^(3, 7,8)

El origen placentario del RCIU se estima que es de un 24%, se ha observado que el tamaño placentario de manera gruesa nos orienta a inferir la capacidad placentaria, ya que en los fetos con restricción del crecimiento, se ha observado que la placenta es 24% menos gruesa en comparación con las placentas de los fetos normales.

La presencia de anomalías placentarias como la arteria umbilical única, la inserción velamentosa del cordón umbilical, placenta bilobar, el hemangioma placentario, entre otros, se han asociado al desarrollo de esta condición.⁽²⁾

Factores maternos

Si bien las infecciones maternas son mucho menos comunes que las anomalías cromosómicas, también se consideran factores condicionantes para desarrollar la restricción del crecimiento, englobando entre el 5 y 10% de los casos. Entre las infecciones virales que se asocian a esta condición más frecuentemente se encuentran: el citomegalovirus en

especial cuando se instala en el primer trimestre, al igual que el virus del parvovirus y la rubéola. ^(1, 2, 3)

Enfermedades vasculares como la hipertensión crónica, hipertensión inducida por el embarazo y la preeclampsia se caracterizan por presentar una disminución en la perfusión útero- placentaria, lo cual condiciona el desarrollo del RCIU de un 25 hasta un 30% de los casos, dependiendo del grado de invasión placentaria, aumento de las resistencias de flujo en las arterias espiraladas, los infartos placentarios y la aterosclerosis. ^(1, 7,8)

La desnutrición materna preconcepcional, se ha asociado a una disminución del peso fetal que va de 400 a 600 gr en general, cuando esta condición se presenta al final del tercer trimestre, se aprecia una disminución del peso final del recién nacido de aproximadamente el 10%. En general, la desnutrición materna se asocia al RCIU simétrico con doppler normal. ⁽³⁾

Se ha visto que padecimientos que condicionan una hipoxemia crónica tales como: las pacientes con enfermedades pulmonares, enfermedades cardíacas cianóticas y aquellas que cursan con cuadros de anemia severa, son candidatas a tener fetos con alteraciones del crecimiento y RCIU.

Las personas que habitan a una altitud igual o mayor a los 3000 metros sobre el nivel del mar, también desarrollan una hipoxemia crónica, lo que condiciona que sus fetos y recién nacidos, tengan aproximadamente 250 gr menos del peso final, con respecto a los fetos de las embarazadas que viven a nivel del mar. ^(2,3)

Estados protrombóticos como el síndrome antifosfolípidos, otras alteraciones inmunológicas y hematológicas, debido a la trombosis que se desarrolla en el espacio intervelloso y la disminución del flujo útero-placentario secundaria, condicionan el desarrollo de fetos con restricción del crecimiento. ⁽⁷⁾

Ambientales

Tabaco y alcohol, dos drogas de uso común, se han asociado al desarrollo de RCIU, principalmente el tabaco. Se ha observado que los hijos de madres fumadoras; especialmente en el tercer trimestre, presentan un peso de 300 gr menos, en comparación con las no fumadoras, pero si la paciente deja de fumar en este trimestre, el feto puede presentar una evolución normal. El alcohol cuando se ingiere de manera excesiva, se produce en el feto un síndrome conocido como síndrome alcohólico fetal, caracterizado por restricción del crecimiento, microcefalia, hipertelorismo, pabellón auricular de implantación baja, surco naso labial plano y retraso mental. Todas las lesiones son secundarias al efecto citotóxico directo del alcohol. ⁽³⁾

Además de las dos sustancias mencionadas anteriormente, se ha observado que medicamentos como la warfarina, algunos anticonvulsivantes, antineoplásicos y antagonistas del ácido fólico, pueden condicionar el desarrollo de la restricción del crecimiento.

Así mismo, la literatura refiere que el consumo de cafeína (>300mg/día), está asociado a cierto grado de retraso en el crecimiento, pero aún está en estudio. ⁽²⁾

Por último, los factores socio demográficos como etnia, embarazos en los extremos de la vida reproductiva, así como el estrés materno, se han asociado a la presencia de RCIU en los fetos. ⁽²⁾

Diagnóstico

Como toda entidad patológica, el paso inicial para alcanzar un diagnóstico es la sospecha clínica, para llegar a ésta, el historial médico es la herramienta principal para alcanzar este objetivo.

Uno de los primeros datos, que nos deben hacer sospechar, de que una paciente embarazada, tenga un feto que pudiera desarrollar una restricción del crecimiento, es el antecedente de fetos o neonatos con esta condición; ya que se ha observado una tendencia recurrente en embarazos subsecuentes, alcanzando una incidencia del 29% con un embarazo previo y hasta un 44%, cuando se tiene el antecedente de 2 embarazos que desarrollaron esta condición. ⁽⁴⁾

En segundo lugar tenemos el incremento ponderal materno durante el proceso gestacional, este dato puede orientarnos a la buena o mala evolución del mismo ya que, indirectamente, estamos valorando el estado nutricional del binomio.

Se han elaborado tablas en las cuales se valora el incremento ponderal materno a una edad gestacional determinada. Considerándose adecuado o inadecuado para una edad gestacional dada. Aplicada a la población latino-americana, se encontró que la P50 del incremento ponderal es de 11 kg, P10 de 6 kg y p90 16 kg. También se observó, que el comportamiento de este incremento es lineal de las 13 a las 36 semanas, posterior a la cual inicia una disminución progresiva. ⁽⁴⁾ Tomando en cuenta lo referido anteriormente, durante las consultas prenatales; utilizando estas tablas que fueron desarrolladas por el Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo (CLAP), podemos sospechar, cuando una paciente se sale de las percentilas consideradas dentro de la normalidad, con alta probabilidad pueda cursar con alguna alteración del crecimiento que nos obligue a un estudio más profundo y a descartar el RCIU. ⁽⁴⁾

Otro método de valoración clínica de muy bajo costo, simple y que ha sido difundido mundialmente, es la medición del fondo uterino. Ésta se realiza durante el control prenatal de manera rutinaria y nos permite sospechar la presencia de fetos pequeños con probabilidad de que cursen con una restricción del crecimiento. Debemos sospechar esta condición, cuando se detecta una discordancia entre la altura del fondo uterino y el tamaño esperado para la edad gestacional. En general, esta diferencia es de al menos 3 cm por abajo de la esperada para cierta edad gestacional. ^(4,5)

Se estima que esta medición tiene una eficacia diagnóstica que va de 28 a 86%, variando el porcentaje dependiendo de factores tales como: la altura materna, la multiparidad, la etnia y el volumen vesical. ⁽⁴⁾

Se reporta que el índice más alto de detección, se logra cuando las mediciones son realizadas por el mismo médico, de manera seriada, con un seguimiento individualizado de las pacientes. ^(4, 5)

Otra alternativa sencilla, de bajo costo que se puede llevar a cabo en el mismo consultorio durante el control prenatal, es la palpación abdominal para determinar el tamaño fetal. A pesar de ser una técnica que por lo sencilla y accesible, pareciera ser una herramienta diagnóstica muy útil, no es del todo correcto, puesto que el índice de detección es muy bajo; este índice es referido del 30 al 50%, esto es una de sus principales limitantes. Sin embargo, en población de bajo riesgo, en el que el control ultrasonográfico seriado, no representa una ventaja sobre los métodos de detección física, esta prueba, incrementa su valor de sospecha diagnóstica. ^(4,5)

Por todo lo anterior, podemos concluir, que la valoración clínica por si sola es una herramienta inicial en la sospecha de RCIU en pacientes de bajo riesgo, pero es inadecuado para las pacientes con riesgo elevado para presentar fetos con restricción. ^(4,5)

En la actualidad, el método de gabinete que nos permite una detección, así como, una valoración más confiable de los fetos con alteraciones del crecimiento y con RCIU es el ultrasonido.

Se han estudiado múltiples parámetros biofísicos por medio del ultrasonido, los cuales, al ser valorados de manera seriada, nos permiten detectar a los fetos con riesgo de desarrollar o que ya presentan esta condición. Entre estos parámetros encontramos a la circunferencia abdominal (CA), la circunferencia cefálica (CC), el diámetro biparietal (DBP) y la longitud femoral (LF).

La circunferencia abdominal se ha observado por estudios multicéntricos, que tiene la más alta sensibilidad (61%) y especificidad (95%) para la detección de esta condición. Ya que este es el parámetro que más se ve alterado en los fetos con RCIU sea simétrico o asimétrico. ^(4,5)

En un estudio realizado en 3616 embarazadas, con fetos por arriba de las 25 semanas de gestación, se encontró que la circunferencia abdominal es el parámetro más sensible para la detección del RCIU, así como que, el momento óptimo para realizar esta medición es a las 34 semanas de gestación. ⁽⁴⁾

También, se observó que la sensibilidad se incrementa en fetos con una restricción de tipo asimétrico, alcanzando un índice de hasta el 76% y que ésta, se ve disminuida en los casos de fetos con RCIU simétrico hasta un 59%. ⁽⁴⁾

En otras fuentes, se menciona que la CA por debajo de la percentila 10 o que se encuentre dos desviaciones estándar por debajo de la media, es la medida más sensible para la detección de esta condición, alcanzando un índice de detección del 98%.⁽⁵⁾

Se ha estudiado el incremento de la circunferencia abdominal como parámetro biométrico para la detección del RCIU, encontrando que un incremento menor a 10 mm de la CA feta cada dos semanas, tiene una sensibilidad de 85 % y una especificidad del 74 % en la detección del RCIU.⁽⁴⁾

Cuando nos encontramos con la incertidumbre de si una edad gestacional es confiable o no, cuando nos enfrentamos al hecho de tener una fecha de última menstruación dudosa, no contar con ultrasonidos del primer o segundo trimestre, que nos aporten datos más confiables para confirmar o descartar la presencia de un feto con restricción del crecimiento, la medición de los índices corporales son una alternativa para lograr este propósito.

Se ha observado que estos índices son independientes de la edad gestacional, y que mantienen una relación constante entre ellos durante el embarazo.⁽⁵⁾

Entre los índices que se han estudiado más, encontramos la relación entre la circunferencia cefálica y la circunferencia abdominal (CC/CA), la cual va disminuyendo progresivamente durante el embarazo, considerándose anormal, cuando es mayor a dos desviaciones estándar por arriba del promedio para la edad gestacional. El índice entre la longitud femoral y la circunferencia abdominal (LF/CA), al ser mayor de 24, tiene una sensibilidad del 56 a 64% para identificar a los productos con RCIU de tipo asimétrico y una especificidad que va del 74 al 90%.⁽⁵⁾

Otro parámetro utilizado en la detección de fetos con RCIU, es el peso estimado para una edad gestacional. Esta determinación, es una de las herramientas principales utilizadas por los pediatras para hacer el diagnóstico de RCIU en los neonatos. Se ha encontrado que, un peso fetal estimado para una edad gestacional por debajo de la percentila 10% detecta hasta un 75% de los fetos con RCIU. En general la sensibilidad es mayor para los fetos con una RCIU por debajo de la percentila 3 hasta un 90%.⁽⁴⁾

En la actualidad, las fórmulas que incorporan la CA, DBP y la LF son las más adecuadas para la realización de la estimación del peso fetal.⁽⁵⁾

Se ha propuesto la valoración del índice de líquido amniótico y el grado de maduración placentaria, como parámetros que nos apoyen en el diagnóstico de fetos con RCIU, la sensibilidad de cada una de estas variables por si solas es muy baja, encontrándose alrededor de un 16%; pero en conjunto con otros parámetros biofísicos incrementan su valor diagnóstico. La confirmación del bienestar fetal y el contexto clínico de la paciente en conjunto con las variables antes mencionadas, nos pueden orientar a diferenciar entre un feto con RCIU o uno constitucionalmente pequeño.⁽⁵⁾

Como podemos observar, la medición y valoración de los parámetros biofísicos, el peso fetal estimado y las mediciones clínicas, nos ayudan tanto a la sospecha clínica, como la detección de fetos que están cursando con restricción del crecimiento o que estén en riesgo de desarrollar esta condición. Claro que no hay que olvidar, que en un porcentaje alto (75% aproximadamente) de los fetos que se detectan como restringidos, son en realidad fetos normales, constitucionalmente pequeños, sin tener por el hecho de ser pequeños, la mortalidad o morbilidad incrementada, como uno que tiene una restricción del crecimiento franca. Pero en muchas ocasiones se ven afectados por las decisiones médicas tomadas al encontrar dichos hallazgos. En la actualidad, el diagnóstico diferencial entre un pequeño constitucional y un feto con restricción del crecimiento es un reto al que nos enfrentamos los clínicos.

Por lo anterior, se han desarrollado valoraciones específicas por ultrasonido, como las mediciones seriadas de la curva de crecimiento y la valoración de la arteria umbilical por doppler.

Las valoraciones seriadas, nos permiten tener una gráfica del crecimiento fetal con lo que podemos evaluar de manera objetiva, el adecuado crecimiento del feto. Estas mediciones se deben de hacer cada 2 o 4 semanas, dependiendo de las condiciones maternas y fetales. Si durante nuestras mediciones detectamos que la curva se ha aplanado, estacionándose o alejándose de la curva estipulada como normal para la edad gestacional, o se encuentra con un valor por debajo de la percentila 10, se podrá tener mayor certeza de que nos encontramos frente a un feto con restricción, pero si por el contrario, la curva del crecimiento fetal se encuentra por debajo de la percentila 10, pero la curva demuestra un crecimiento fetal armónico paralela a la normal, podemos considerar que estamos frente a un pequeño constitucional.⁽⁵⁾

Los estudios actuales se han centrado en encontrar variables, que nos ayuden de manera confiable, a detectar a los productos con restricción, la velocimetría doppler de la arteria umbilical, ha demostrado desempeñar un papel importante a este respecto.

La aplicación de la tecnología doppler, aporta datos acerca de las resistencias en los territorios vasculares, dándonos espectros de onda con los que podemos evaluar dichas resistencias.

La velocimetría doppler de la arteria umbilical, evalúa el territorio placentario y las resistencias presentadas a este nivel, con lo que podemos valorar el grado de perfusión placentaria.

Al inicio del embarazo, debido a que la placenta es pequeña, las resistencias vasculares están aumentadas, por lo que observamos ausencia de flujo diastólico. A partir de la semana 10 que incrementa la invasión placentaria, tanto al endometrio como a las arterias locales, lográndose una mejor perfusión, por lo que ya se puede observar el flujo diastólico.

Tomando estas bases como referencia, la velocimetría nos ayuda a distinguir fetos normales de los que presentan restricción. Al detectar un feto pequeño para una edad gestacional determinada, y si a la realización del ultrasonido doppler, se observa un flujo anormal en la arteria umbilical, dato que es compatible con una insuficiencia útero placentario, nos orienta a sospechar que está cursando con una restricción del crecimiento.⁽⁵⁾

Evaluación y manejo

El diagnóstico de esta condición, es muy complejo y como se comentó anteriormente, requiere de una gran experiencia en estos casos, el seguimiento y manejo de la misma también representa un desafío.

Al encontrarnos frente a un feto que este cursando con una restricción del crecimiento, la primera conducta a tomar, es tratar de determinar la causa de la restricción ya que hay factores sobre los cuales podemos intervenir y mejorar las condiciones del feto y otras que no podemos modificar, pero que nos obligan a tomar medidas sobre la vigilancia, manejo y tener una idea de las condiciones que el recién nacido tendrá.

En general, las alteraciones del crecimiento debido a factores intrínsecos fetales como aneuploidias, malformaciones congénitas e infecciones tienen un pronóstico desfavorable, éste no es factible de modificarse con la intervención médica. En cambio, la que está relacionada a un aporte inadecuado de sustrato para el metabolismo y deficiencia en el aporte de oxígeno, factores que son modificables, si se corrigen de manera oportuna, podemos mejorar el pronóstico del feto.⁽⁶⁾

Entre los fetos con malformaciones congénitas, se ha observado la presencia de restricción del crecimiento asociada a estas, en rangos que van del 20 al 60%, en especial en fetos con múltiples malformaciones. En los fetos con restricción, se ha observado que pueden presentar hasta en un 2%, alguna anomalía congénita, entre las principales que podemos observar se encuentran: el onfalocele, la hernia diafragmática, displasia esquelética y defectos cardíacos. La presencia de polihidramnios en los fetos con RCIU en general, se asocia a la presencia de trisomía 18.⁽⁶⁾

Cuando la restricción se presenta en fetos menores a 32 semanas, con pesos por debajo de la percentila 3 acompañados de polihidramnios, el cariotipo fetal es obligatorio, para descartar la presencia de alteraciones cromosómicas mayores como se comentó anteriormente. Además, estamos obligados a buscar intencionadamente marcadores ultrasonográficos que nos orienten a la presencia de aneuploidias, entre los que encontramos: intestino eco génico, el pliegue nucal aumentado y las posiciones anormales en los dedos de la mano.⁽⁶⁾

Cuando estamos en presencia de datos compatibles con algún proceso infeccioso viral, es necesaria la detección sérica para determinar seroconversión, así como, la búsqueda de datos ultrasonográficos compatibles con estos procesos infecciosos. Estos

datos aislados son inespecíficos, pero éstos en conjunto con el cuadro clínico, y los antecedentes, nos orientan en el diagnóstico. Entre estos podemos encontrar: la presencia de microcalcificaciones cerebrales, hepáticas y la presencia de hidrops fetal. ⁽⁶⁾

El método óptimo de vigilancia obstétrica subsecuente no ha sido determinado aún, la monitorización periódica una o dos veces por semana, por medio del perfil biofísico y la velocimetría doppler, son métodos aceptables para determinar el bienestar fetal. La frecuencia de estos estudios puede incrementarse, dependiendo del grado de severidad de la restricción. La valoración del crecimiento fetal, se debe realizar cada 2 ó 4 semanas; se ha observado en estudios, que en este tipo de pacientes con revisiones más frecuentes (una por semana o más), se incrementa el riesgo de falsos positivos. El único caso en el que las valoraciones pueden realizarse diariamente, es en casos de fetos con restricción severa (< percentila 5) oligohidramnios y un perfil biofísico previo, con menos de 6 puntos. ^(5,6)

El perfil biofísico, es una de las herramientas más útiles en la valoración subsecuente de los fetos con restricción del crecimiento, por medio de este, valoramos parámetros de bienestar fetal, tanto agudos como crónicos (volumen de líquido amniótico, prueba sin estrés, movimientos fetales, movimientos respiratorios y el tono fetal). Se ha observado, que la incidencia de muerte fetal durante la semana posterior de haberse realizado un perfil biofísico reportado como normal, es extremadamente rara. ⁽⁶⁾

Esta valoración depende mucho de la edad gestacional, muchos parámetros valorados en fetos pretérmino (menos de 32 semanas), debido a la inmadurez del sistema parasimpático, no son confiables. ⁽⁶⁾

La presencia de oligohidramnios (Phelan <6 cm³) o un pool menor de 2 cm, representa un incremento en el riesgo de muerte perinatal en fetos con restricción del crecimiento, pero sucede todo lo contrario, si encontramos líquido amniótico dentro de límites normales. ⁽⁶⁾

Como se comentó anteriormente, la velocimetría doppler está desempeñando un papel determinante en la vigilancia de los fetos con restricción del crecimiento, ayudando en la toma de decisiones, sobre todo al momento de decidir la interrupción del embarazo o el mantenimiento del mismo. ^(5,6)

En múltiples estudios, la vigilancia con el doppler ha logrado disminuir la mortalidad de los fetos con RCIU, así como, la resolución de los embarazos de manera precipitada.

La ausencia de diástole o presencia de flujo diastólico reverso, es un indicador de compromiso fetal y malas condiciones del mismo, así como, la presencia del flujo diastólico normal, es un dato tranquilizador y permite mantener el embarazo para decidir iniciar maduración fetal en caso de ser necesario. ^(5,6)

Entre la valoración arterial (umbilical y cerebral media) y venosa del feto, se ha observado que las alteraciones a nivel del sistema venoso (ductus venoso y vena umbilical), son indicadores más confiables de muerte inminente fetal. ⁽⁶⁾

La secuencia en las alteraciones observadas en los fetos con RCIU durante la velocimetría, se presenta de la siguiente manera:

Se inicia con disminución de la diástole por debajo del rango normal, pero aún sigue presente, posteriormente disminuye la velocidad al final de la diástole, lo que se considera el inicio de la redistribución de flujos, seguidamente desaparece la diástole, lo que en general se asocia a hipoxia fetal con alteraciones de la frecuencia cardiaca, por último, la presencia de flujo diastólico reverso o invertido, es un indicador de hipoxia severa y riesgo de muerte fetal.⁽⁵⁾

Aun hay discusiones entre administrar corticoides para maduración pulmonar fetal o no, sin embargo, en dos series de estudios, se recomienda la administración en caso de fetos con restricción del crecimiento en riesgo de nacimiento pretérmino, se ha visto que mejora las condiciones fetales en general y la morbilidad por problemas en el sistema nervioso central (hemorragia intracraneana)⁽⁶⁾

La intervención médica profiláctica con el uso de aspirina a bajas dosis, heparina, terapia con oxígeno y suplementos alimenticios, es aún controvertida, sin embargo, hay estudios recientes que refuerzan el hecho de que administrar aspirina a dosis bajas antes de las 18 semanas (debido a que no ha terminado la invasión placentaria), es útil para disminuir los riesgos de desarrollar preeclampsia y restricción del crecimiento.^(5,6)

Momento del nacimiento

Aun no hay un consenso, en relación al mejor momento para la resolución de un embarazo con un feto con restricción del crecimiento, sin embargo, es sabido que la decisión, se debe de basar en las condiciones fetales y la edad gestacional.

En general, si el riesgo de muerte fetal in útero, es más alto que el riesgo de muerte neonatal, valorado por estudios biofísicos y monitorización por medio de la velocimetría doppler, se debe de terminar el embarazo.⁽⁶⁾

La presencia de flujo diastólico reverso o ausencia del flujo diastólico, son indicadores ominosos de muerte fetal, por lo que la terminación del embarazo no debe retrasarse.

Cuando el feto sobrepasa la edad gestacional límite, para administrar esquemas de maduración pulmonar (>34 semanas), se debe interrumpir el embarazo, si se observa aplanamiento de las curvas de crecimiento en las valoraciones secuenciales, o presencia de un puntaje menor o igual a 6 en el perfil biofísico, así como, cuando hay presencia de alteraciones en la velocimetría doppler (ausencia o flujo reverso de la diástole).^(5,6)

Se puede considerar la resolución del embarazo con fetos con restricción del crecimiento por vía vaginal, siempre y cuando la monitorización fetal intraparto, no presente datos de alarma en la frecuencia cardiaca fetal, que sugieran hipoxia; en caso de presentarse, la interrupción de la labor de parto debe ser inmediata y se debe proceder a la interrupción vía abdominal.

Lupus Eritematoso Sistémico

Prevalencia

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo, multisistémica, con un espectro muy amplio de presentación.⁽⁹⁾

Su prevalencia es mayor en mujeres jóvenes, con rangos de edad que van de la adolescencia tardía, hasta el final de la etapa reproductiva, con una relación hombre-mujer de 1:9. Witter F, refiere que la edad de instalación del lupus va de los 15 a 55 años, el 20% de los casos, se presenta antes de los 16 años y el 15% después de los 55; observándose cierta predisposición en algunos grupos étnicos, como los africanos o asiáticos. El LES se presenta en 1:1000 mujeres de raza blanca y 1:250 mujeres de raza negra^(9, 13, 18, 19)

Actualmente, el LES presenta una prevalencia de 27.7/100,000 a nivel mundial en población general, con un pico máximo en mujeres de 30 años de 1 en 700. En Estados Unidos se estima que se presentan alrededor de 4500 embarazos en mujeres con esta patología.^(9, 10, 11, 12)

Se ha observado que la enfermedad parece ser más común a nivel urbano que a nivel rural.⁽¹⁸⁾

El marcador inmunológico más característico, es la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), DNA de doble cadena (DNAs), Smith (Sm), ribonucleoproteínas (RNP), y los antígenos nucleares extraíbles SS-A/Ro y SS-B.

El LES es una enfermedad que puede amenazar la vida, especialmente en los casos en el que se ven afectados órganos vitales, tales como: cerebro, riñón, corazón etc. Estimándose las muertes a causa de esta entidad hasta en un 36.4 % en personas de 15 a 44 años de edad. La prevalencia de muerte en las embarazadas con LES, se ha reportado en .05%^(9, 10)

Etiología

La etiología es desconocida, aunque como se comentó anteriormente, está influida por la presencia de múltiples factores entre los que destacan: el género, la raza, la herencia y los factores genéticos.⁽¹³⁾

Se ha documentado la incidencia familiar del LES, el trastorno resulta concordante en un 25% a 70% de los gemelos homocigóticos. Cuando la madre presenta LES, el riesgo de la hija para desarrollar esta enfermedad es de 1:40 y para su hijo de 1:250.⁽¹³⁾

Hay evidencia limitada en cuanto a la participación de las hormonas en la aparición del LES, sin embargo, no se puede descartar ésta, ya que las pacientes desarrollan el Lupus después de la menarca y antes de la menopausia, por lo que los estrógenos, así como los progestágenos, desempeñarían un papel en la etiología del LES.^(13, 17, 18, 19)

Se refiere que el uso de estrógenos está asociado a un 50% de incremento en el riesgo a desarrollar LES, así como la menarca temprana (< 10 años) y la administración de estrógenos exógenos en mujeres posmenopáusicas ⁽¹⁸⁾

Se ha visto que estas hormonas sexuales, predisponen a la liberación de IFN- α y el cambio hacia el predominio de las citocinas producidas por los Th2 particularmente la IL-10. También se ha observado incremento en la respuesta al DNA contenido en los complejos inmunes en el LES, así como en la estimulación de CD4 y CD8, macrófagos, e incremento en la expresión de moléculas de adhesión (VCAM, ICAM) y una mejor adhesión de las células mononucleares al endotelio periférico. ^(11, 13, 18)

Otro efecto potencial de las hormonas, es el observado por el estradiol, el cual tiene la habilidad de reducir la apoptosis en las células B reactivas propias, lo que promueve la maduración selectiva de las células B con una alta afinidad para los anticuerpos anti DNA. Consecuentemente, las mujeres tienen una predisposición a crear autoanticuerpos que eventualmente, llevaran al desarrollo del LES. ⁽¹⁸⁾

La progesterona y la prolactina, también tienen efecto a nivel de la actividad inmune. La progesterona, tiende a disminuir la proliferación de las células T e incrementar el número de CD8, mientras que las reactivaciones del LES, se han asociado a niveles aumentados de prolactina. ⁽¹⁸⁾

La importancia los genes en el LES, radica en que se ha observado la presencia con gran frecuencia, de ciertos haplotipos del complejo de histocompatibilidad HLA, en especial el DR2 y el DR3, así como los alelos del complemento nulo en estas pacientes. ⁽¹³⁾

Al menos se han identificado 30 regiones diferentes en el genoma, que se han asociado con cierto grado de significancia con la aparición del LES. Entre estos, las regiones más comprometidas de manera importante son: 1q23, 2q34, 2q37, 4p16, 6p21, 11p13, 12q24 y el 16q13. ^(14, 18, 19)

Sin embargo, a pesar de tener este conocimiento, aun no se ha determinado el factor desencadenante como tal, en un artículo realizado por Andrea Sestak, Swampan Nath y John Barley publicado en las "Clínica de Enfermedades Reumatológicas de Norteamérica" en el 2005 sugieren, que aún hay muchas vías distintas en el LES, que pueden ser causadas por muchos otros genes aún no dilucidados, ni interacciones de complejidad variable entre estos. ^(14, 18, 19)

Entre los factores ambientales como causa de LES, encontramos que la infección por ciertos virus, en especial el virus del Epstein barr, pueden estimular células específicas en la red inmunológica, incluso, se ha llegado a postular que este virus puede ser uno de los desencadenantes del LES. La tripanosomiasis y las infecciones por micobacterias, pueden inducir anticuerpos anti DNA e incluso síntomas similares al lupus Like, las reactivaciones del LES pueden seguir a las infecciones bacterianas. ^(18,19)

La luz ultravioleta, puede estimular los keratinocitos e inducirlos para expresar mas snRNP en la superficie de las células y secretar mas IL- 1, IL-3, IL-6, y FNT alfa, por lo que se estimularían las células B para crear más anticuerpos. Además del efecto local, los rayos ultravioleta pueden incrementar el grado de autoinmunidad sistémica, por medio de la interferencia de procesamiento de antígenos por la activación de los macrófagos. ^(18, 19)

En cuanto a los hallazgos encontrados en el LES, uno de los más característicos, es la disminución del complemento, en especial de C2 y C4, esto se debe a que se han detectado mutaciones en los genes dentro de los complejos mayores de histocompatibilidad de manera temprana. Así mismo, se ha determinado, que el grado de severidad y la susceptibilidad a la infección está dado, por la ausencia de los homólogos del C4 (C4A y C4B) a nivel del complejo mayor de histocompatibilidad. ^(14, 18, 19)

Se ha observado una disminución en la función de las células T citotóxicas y las células T supresoras, una generación alterada en las actividad citolítica de las células T policlonales, activación policlonal de las células B, un receptor anormal de la señal de las células B, defectos en la tolerancia de las células B, quizá debido a defectos en los fenómenos de apoptosis y /o deficiencia en el complemento, niveles anormalmente altos de C4d y bajos niveles de CR1 entre otros. ^(18, 19)

Además de estos componentes del complemento, también se ha asociado el LES a la deficiencia de C1q, como marcador del grado de severidad y se propone como uno de los principales factores pronósticos tempranos de la agresividad de esta enfermedad. ^(14, 18, 19)

Se propone, la participación de las interleucinas en el desencadenamiento de esta entidad, entre las principales encontramos a dos: IL-10 y IL-6. La primera, se ha observado en los familiares de primer grado en niveles elevados, sin embargo, no se ha encontrado una asociación muy fuerte, a diferencia de la IL-6 que continua siendo un factor de riesgo de manera potencial para el desarrollo del LES. ^(14, 18, 19)

Por último, la participación de alteraciones enzimáticas tales como deleciones en la 21 hidroxilasa como parte del haplotipo contenido en el C4, HLA-B8 y HLA-DR2, así como la participación de altos niveles de interferón, especialmente el gamma, el cual es producido por los monocitos en la sangre periférica en pacientes con LES en el desarrollo de esta entidad. ^(14, 18,19)

Presentación clínica

Si bien es ampliamente conocido el patrón de presentación, caracterizado por los procesos inflamatorios articulares y la presencia de rash malar en “forma de mariposa,” estos son poco comunes.

Muchas de estas manifestaciones clínicas, resultan secundarias al atrapamiento de los complejos antígeno-anticuerpo en los capilares de las estructuras viscerales, o la destrucción mediada por auto anticuerpos de las células huésped. ⁽¹³⁾

La evolución clínica se caracteriza por cuadros de remisiones y recurrencias espontáneas, variando la intensidad desde el trastorno episódico leve, hasta un padecimiento rápidamente fulminante que pone en peligro la vida. ^(11, 13)

Los síntomas más comunes son inespecíficos, entre los que encontramos: fatiga, malasia, úlceras orales, fotosensibilidad, erupciones cutáneas (rash), linfadenopatías, pleuritis, cefalea, parestesias, sensación de “ojo seco y boca seca”, fenómeno de Raynaud y pérdida moderada del cabello (alopecia). Por lo que es de esperar, que el diagnóstico en estas pacientes sea retrasado. ⁽⁹⁾

Si bien la mayoría de las pacientes presentarían una gran diversidad de sintomatología vaga, algunas de ellas, pueden debutar de manera aguda con una disfunción orgánica, que pueda afectar virtualmente cualquier órgano. ⁽¹¹⁾

Aunque como se ha comentado con anterioridad, el LES tiene múltiples patrones de presentación. Entre alguno de estos patrones tenemos: manifestaciones dermatológicas, musculoesqueléticas, renales, gastrointestinales, cardiovasculares y del sistema nervioso central. Entre estas los tres primeros son los sistemas más comúnmente afectados. ⁽¹⁵⁾ (anexo 1)

Compromiso Mucocutáneo

El compromiso de la piel, ha sido reportado con frecuencias que van del 50% al 80% de los pacientes al momento del diagnóstico y en más del 85% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. Entre las alteraciones que se presentan encontramos: Rash malar (50%-90%), fotosensibilidad (35%-50%), lesiones dérmicas secundarias a Vasculitis (10%-20%), nódulos y ulceraciones (10%-30), eritema plantar y palmar, eritema anular, y menos frecuentemente el Lupus discoide o lupus profundo (5%-10%).

Compromiso Musculoesquelético

Las principales manifestaciones a este nivel, están caracterizadas por la presencia de artritis o artralgiás con o sin Tenosinovitis. La mialgia, es vista entre el 20% y 30% de los pacientes, aunque una verdadera miositis con debilidad muscular es vista en menos del 10%. Los cuadros de dolor articular, están presentes en el 50% y la otra mitad es completamente asintomática. Estos trastornos articulares raramente llevan a cambios valorables por estudios radiográficos. ⁽¹⁵⁾

Alteraciones Renales.

El compromiso renal (Nefritis Lúpica), se presenta de manera insidiosa y si no es detectada tempranamente, el riesgo de progresión hacia el daño renal irreversible es alto. ^(11,15)

La nefritis lúpica, ha sido reportada con frecuencias que van del 29% al 80% dependiendo de los investigadores.

En aproximadamente el 85% de los pacientes con nefritis lúpica, ésta es manifestada dentro del primer año después del diagnóstico de LES.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha clasificado las alteraciones morfológicas observadas en las biopsias renales, y esta fue revisada y aprobada por la Sociedad de Nefrología y la Sociedad de patología renal en el 2003. Las clases histológicas van desde una alteración mesangial mínima (clase I), a una nefritis esclerótica avanzada (clase VI).

Las lesiones más significativas están asociadas a una diseminación subendotelial de depósitos de complejos inmunes y la proliferación de las células mesangiales.⁽¹⁵⁾

Alteraciones Cardiovasculares

La forma más común de compromiso cardiovascular, está dada por la presencia de pericarditis, con efusión pericárdica (15%-25%). Menos común la endo o miocarditis, o compromiso valvular, en raras ocasiones eventos isquémicos, secundarios a vasculitis de las arterias coronarias. En general, la presencia de enfermedad valvular puede estar asociado a la presencia del Síndrome antifosfolípidos.

La morbilidad mayor a nivel cardiaco, está dado por la prematura aterosclerosis. Ya que se encuentran presentes en las pacientes con LES, muchos de los factores de riesgo clásicos para este problema, tales como: dislipidemias, alteración de la función endotelial, nefritis y la proteinuria.

En estudios recientes, se han encontrado defectos de la perfusión miocárdica, actividad vascular alterada, e incremento en el grosor de la íntima de los vasos en pacientes con LES, sugiriendo que se estos cambios se iniciaron aun en la adolescencia.⁽¹⁵⁾

Compromiso Pulmonar

Las alteraciones a nivel pulmonar son comunes en estos pacientes, con frecuencias que van del 25% al 75% de los casos.

El espectro de presentación clínica va desde pleuritis, neumonitis, neumonía, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar y neumotórax como más comunes; entre los menos se encuentran: el compromiso diafragmático y la embolia pulmonar.

La severidad del compromiso pulmonar, va desde cuadros asintomáticos con anormalidades de la función pulmonar, hasta alteraciones que amenazan la vida.

La alteración más común vista, es la pleuritis, la cual se acompaña frecuentemente de pericarditis, los pacientes se quejan principalmente de dolor torácico. Esta patología en estas pacientes, es siempre bilateral.⁽¹⁵⁾

Compromiso Gastrointestinal

Ocurre entre el 20% y 40% de los pacientes. Caracterizado por presencia de dolor abdominal difuso, como resultado de la serositis peritoneal, vasculitis, pancreatitis, pseudo obstrucción, íleo paralítico o enteritis.

La enteropatía lúpica puede presentarse como una enteritis isquémica, esta inflamación, se presenta como dolor abdominal y diarrea.

Suele evidenciarse hepatomegalia en el 40% al 50% y esplenomegalia en el 20% al 30% de los pacientes con esta entidad. ⁽¹⁵⁾

Alteraciones a nivel de sistema nervioso central

El LES a nivel del SNC, continua siendo hoy en día un reto en lo que se refiere a la patogénesis, valoración, diagnóstico y tratamiento. No hay una clara distinción entre las manifestaciones del SNC debidas al LES y aquellas manifestaciones debidas al Síndrome antifosfolípidos (SAF).

Entre las manifestaciones que se pueden atribuir al SAF encontramos: infartos, convulsiones, alteraciones del movimiento, mielitis transversa, síndromes de desmielinización, ataques isquémicos transitorios, disfunción cognitiva, pérdida visual y cefaleas. ⁽⁹⁾

Alteraciones en los datos de laboratorio

En general, el LES se caracteriza por la producción de anticuerpos, algunos de los cuales dan lugar a anormalidades de laboratorio específicas, las pruebas antinucleares resultan muy sensibles pero no específicas, para el LES, los anticuerpos contra el DNA y Sm resultan específicos para la enfermedad mas no sensibles, se encuentran en un 60% y 30% respectivamente. La disminución del complemento en especial C1 y C4 resulta un dato sugestivo de enfermedad activa, mas regresan a la normalidad al momento de la remisión. ⁽¹³⁾

También en esta enfermedad se pueden encontrar la presencia de anticuerpos anti fosfolípidos, en especial 3: el anticoagulante lúpico, anticardiolipina y la beta2 glicoproteína I. La presencia de cualquiera de estos tres anticuerpos antifosfolípidos, son condicionantes del síndrome antifosfolípidos, el cual se caracteriza por la presencia de trombosis recurrentes, pérdidas fetales tempranas o tardías. ⁽¹³⁾

Por lo anterior, no es raro observar trastornos de la coagulación en los pacientes con LES, problemas que pueden llegar hasta procesos trombóticos; tanto de las venas superficiales, como de las profundas. La trombosis en las arterias es rara en los caso de síndrome antifosfolípidos secundaria, sin embargo, se incrementa el riesgo en presencia del anticoagulante lúpico. ⁽¹⁵⁾

Otros trastornos en la coagulación observados en estos pacientes, es la deficiencia de protrombina y de manera más rara la deficiencia del factor de Willebrand. ⁽¹⁵⁾

En cuanto a los laboratorios hematológicos, encontramos que entre las principales alteraciones se observa la anemia, trombocitopenia y la leucopenia en un porcentaje tan alto como el 50% al 70% de los pacientes con LES. La anemia más común es la normocítica

normocrómica, la cual, cuando se vuelve crónica, se convierte en microcítica e hipocrómica.⁽¹⁵⁾

La trombocitopenia está presente entre un 15% y 45% de los adultos con LES, en los pacientes con antecedentes de púrpura trombocitopénica idiopática, se debe valorar la presencia de anticuerpos antinucleares para diferenciar la etiología.

La leucopenia es vista en un 20% a 40% de los casos con LES, encontrándose tanto linfopenia como neutropenia, sin embargo, la linfopenia es más común; esta última es un marcador muy sensible de la actividad general de la enfermedad y no requiere tratamiento específico.⁽¹⁵⁾

Casi siempre se observan anormalidades en el sedimento urinario, en especial en los cuadros de exacerbaciones, relacionados con lesión renal. Por lo anterior, es frecuente observar eritrocitos, con o sin cilindros y proteinuria leve, datos que desaparecen al remitir el cuadro.⁽¹³⁾

Diagnóstico

El diagnóstico de LES debe de sospecharse en pacientes que presenten una enfermedad multisistémica, con positividad sérica a cualquiera de los anticuerpos antes mencionados (ANA, anti DNA, Ro, Sm etc.)

En la actualidad se cuenta con los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología, y debe de cubrir por lo menos cuatro de los 11 criterios para hacerse el diagnóstico. (Anexo 2)⁽¹⁵⁾

Antes de poder hacer el diagnóstico, es importante determinar si este padecimiento no ha sido inducido por algún medicamento, pues como es bien sabido hay medicamentos que producen alteraciones similares al lupus (lupus Like). Entre los medicamentos que con más frecuencia se asocian a esta alteración encontramos: la procainamida, hidralazina e isoniacida entre otros.

Tratamiento

En las pacientes que se encuentran estables, el manejo debe de ser por medio de vigilancia primaria, esta consta de monitorizar a la paciente con exámenes de orina seriados, control de las cifras tensionales, perfil lipídico, valorar la función renal y la glucosa. Todo esto para poder detectar de manera temprana la aparición de las exacerbaciones, y así poder referir a estas pacientes a un segundo nivel.^(9,13)

Como las pacientes con este tipo de enfermedad que se caracteriza por ser crónica y desgastante, presentan o tienden a caer en cuadros de depresión, fatiga, dolor, pérdida del sueño, etc., síntomas que alteran la calidad de vida de las mismas. Se recomienda instituir un régimen de actividad física, se ha visto que este tipo de terapia mejora en general el estado de la paciente, así como, se recomienda controles hematológicos, para descartar

cuadros de anemia, así como perfil tiroideo para detectar cuadros de hipotiroidismo secundario.

En las pacientes que presentan alteraciones dermatológicas, incluyendo el lupus discoide, que no son propensas a desarrollar enfermedad sistémica, a menudo una terapia tópica suele ser suficiente, esta terapia es a base de esteroides débiles, en combinación con hidroxicloroquina, otras alternativas son el tacrolimus y el pimecrolimus. ⁽⁹⁾

En los casos en que las pacientes sufren principalmente artralgias, la utilización de los AINES es un alternativa adecuada, aunque también se puede utilizar los analgésicos simples, uno de los medicamentos que está contraindicado en estos casos son los COX2 selectivos, por sus efectos potenciales sobre el sistema cardiovascular.

La hidroxicloroquina, continua siendo el agente principal en el tratamiento de estos trastornos, en combinación con la mepacrina, otra droga antimalaria, son alternativas adecuadas para las pacientes con lupus sintomático. ⁽⁹⁾

Los avances más notorios en la terapéutica del lupus, es en el tratamiento de la nefritis lúpica, el cual es un predictor del pronóstico de la paciente.

Hoy por hoy, la ciclofosfamida en pulsos sigue siendo el estándar de oro en el tratamiento de estas lesiones, se está agregando pulsos con dosis bajas de azatioprina con lo que se logran similares resultados. ⁽⁹⁾

El Micofonelato mofetil, medicamento ampliamente utilizado en las pacientes con trasplantes de órganos, también promete ser una alternativa adecuada. Se ha observado en estudios aleatorios, una remisión y mantenimiento en los casos de nefritis lúpica proliferativa severa y en un futuro podría superar la eficacia de la ciclofosfamida en estos casos. ⁽⁹⁾

El tratamiento de las manifestaciones a nivel del sistema nervioso central, dependerá de la expresión clínica que se manifieste. En los casos de psicosis por causa orgánica, se maneja a la paciente con un equipo multidisciplinario, con medicación a base de corticosteroides, inmunosupresores y medicación anti psicótica.

Aún no hay un consenso en cuanto al mejor medicamento inmunosupresor, la ciclofosfamida, metrotexate y la azatioprina son alternativas adecuadas. ⁽⁹⁾

Para el tratamiento del Síndrome antifosfolípidos, se postulan la administración de recambio de plasma, corticosteroides e inmunoglobulina intravenosa.

En cuanto a la anticoagulación profiláctica aun no hay un consenso, en estudios aleatorizados, en pacientes que presentan cuadros de trombosis repetitiva, se sugiere un estado de anticoagulación, manteniendo un INR de 2 a 3, con lo que se ha visto que disminuimos el riesgo de recurrencia de la trombosis y disminuimos el riesgo de sangrado. En los casos de riesgo elevado para trombosis arterial, se recomiendan mantener un INR

elevado (3-4). Un control estricto es necesario en estas pacientes, por el alto riesgo que corren tanto por la patología en si, como por la terapéutica empleada. ⁽⁹⁾

Por último, para disminuir el riesgo cardiovascular de estas pacientes, por la aterosclerosis prematura, se recomiendan dosis bajas de corticosteroides en conjunto con antimaláricos y agentes inmunosupresores, se ha visto que disminuyen el daño del endotelio vascular y con esto disminuimos el riesgo de aterosclerosis. ⁽⁹⁾

Hoy en día se está estudiando el rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino, como anticuerpo dirigido contra el CD-20, en las células B y sus precursores, pero no contra las células plasmáticas. Este medicamento es ampliamente utilizado en el tratamiento del linfoma, es relativamente seguro. En varios estudios se ha observado remisiones dramáticas y duraderas después de tan sólo dos aplicaciones. ⁽⁹⁾

Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico en el Embarazo

El decir si la actividad del LES durante el embarazo se ve modificada, es uno de los grandes debates de la actualidad.

Hoy en día, en algunos estudios realizados para esclarecer esta incógnita, se ha observado que se incrementa de 2 a 3 veces el riesgo de actividad del LES durante el embarazo. Basado en estos estudios, parece que del 35% al 75% de todos los embarazos, se desarrollara algún grado valorable de actividad del LES, aunque el riesgo de presentar una reactivación severa es baja, entre el 15% y 30%. ^(11, 12)

Se ha visto que el riesgo de presentar una reactivación del lupus en el embarazo, dependerá de si éste estaba activo o no 6 meses previos a la concepción. Presentando frecuencias que van del 7 al 13.5% en caso de que no estuviera activo 6 meses previos, o del 61% al 65% en los casos que estaba activo en un periodo menor a 6 meses del embarazo o con actividad persistente. ^(11, 12, 17)

El pronóstico del binomio, es mejor cuando el LES ha permanecido inactivo 6 meses previos al embarazo, y la función renal es estable o cerca de lo normal. ⁽¹⁷⁾

Si bien no hay duda de que el embarazo por sí mismo es un factor de riesgo para las reactivaciones de la enfermedad, esto debido a los cambios hormonales y a las citocinas, en especial la IL-6 y IL-10; en los embarazos complicados con Lupus, se ha llegado a la conclusión que las reactivaciones pueden presentarse en cualquier momento del mismo, sin embargo aun después de este; en el puerperio, también se presentan éstas, por lo que la vigilancia no debe de estar limitada al periodo gestacional, sino varios meses después de ésta. ^(12, 16)

Otros riesgos observados para presentar dichas reactivaciones, incluyen la discontinuación de la terapia con antimaláricos y la historia de un grado alto de actividad previa al embarazo. ⁽¹²⁾

En general cuando las pacientes embarazadas con LES, presentan reactivaciones de la misma, ésta no es severa. Por lo común, se va a manifestar a nivel dermatológico, dolor articular y síntomas constitucionales.

Se refiere en un estudio que el riesgo de presentar alteraciones dermatológicas en el embarazo va del 25% al 90%, dependiendo de la severidad de la presentación, la frecuencia de artritis es similar a la reportada en la población general, encontrándose casos severos únicamente en el 20% de las pacientes, los demás síntomas no presentaron diferencia alguna con respecto a la población en general. ^(9, 12)

A pesar de todo lo referido anteriormente, se ha observado una reducción en la frecuencia de reactivación del LES, y eso es debido a un mejor control de la enfermedad y a un mejor entendimiento de la presentación de las exacerbaciones. ⁽¹⁷⁾

Nefritis

La presencia de nefritis en el embarazo, se asocia a un incremento en el riesgo de pérdida fetal hasta en un 75%, especialmente en el caso de empeoramiento de la función renal o con manifestaciones extra renales en la mayoría de los casos. ⁽¹⁷⁾

En la asesoría preconcepcional, a las pacientes con nefritis, se les recomienda evitar el embarazo hasta que la enfermedad no esté activa al menos por 6 meses. ⁽¹⁷⁾

Las embarazadas, presentan un riesgo de nefritis lúpica que oscila entre el 4% y el 30%, basado en estudios de cohortes y en la definición de nefritis lúpica. Sin embargo, si la mujer tiene antecedentes de nefritis lúpica en el embarazo previo, el riesgo se incrementa del 20 al 30%. ⁽¹²⁾ Para las mujeres que presentan lesión renal en el embarazo, se estima que el 25% de éstas continuara su progresión posterior a éste, a pesar de una terapia agresiva. ⁽¹²⁾

Pérdida fetal

A pesar de las mejoras en el diagnóstico y tratamiento de las pacientes embarazadas con LES, estos embarazos aun son considerados de alto riesgo para presentar abortos espontáneos, preeclampsia, restricción del crecimiento, muerte fetal, parto pretérmino y parto por cesárea. ⁽¹¹⁾

Inicialmente en los 60's, se consideraba que el riesgo de pérdida fetal secundario al LES se aproximaba al 50%, en 1986 en México se encontraba alrededor del 22%. En la actualidad, este porcentaje se ha ido disminuyendo hasta llegar en el 2003 a un 17%. ^(17, 20)

Este riesgo será modificado por la presencia de uno o más factores asociados tales como: historia de tromboembolismo, nefritis lúpica o falla renal, síndrome antifosfolípidos, enfermedad activa al momento de la concepción y presentación del LES durante el embarazo, hipocomplementemia, niveles elevados de anticuerpos anti DNA y trombocitopenia. ^(11, 17)

El aborto espontáneo y la pérdida fetal, están asociados principalmente a la presencia del síndrome antifosfolípidos y actividad lúpica incrementada.

El principal anticuerpo antifosfolípidos que debe ser valorado, es el anticardiolipina. Se asocia a un 39% de pérdida fetal, en comparación con el anticoagulante lúpico que se asocia a un 36%. En general estas pérdidas se dan antes de las 10 semanas de gestación.⁽¹⁷⁾

Se estima que el riesgo de presentar aborto espontáneo o pérdida fetal en general en éstas pacientes es del 20%.

En el estudio del Hopkins Lupus Pregnancy Cohort, se observó que la actividad durante el embarazo, no incrementa el riesgo de aborto tanto, como el tiempo en que la actividad del lupus se presenta en el embarazo. La presencia de otros factores tales como: proteinuria, trombocitopenia e hipertensión en el primer trimestre incrementan el riesgo de pérdida de un 30% hasta un 40%.^(12, 16)

Nacimientos pretérmino

El riesgo de presentar nacimientos pretérmino se estima que es de un 33% en todos los embarazos con LES, en la literatura americana y en un estudio realizado en la ciudad de México en el 2007, se encontraron cifras similares con un 32.89%.^(11,17)

Entre las principales causas del parto pretérmino, se encuentra la ruptura de membranas en las pacientes con Lupus. Y esto se cree es debido a la inflamación que se produce a nivel del amnios, el lupus promueve la disolución del saco amniótico y produce borramiento del cérvix e induce actividad uterina.⁽¹¹⁾

Otras causas que se pueden asociar son: actividad lúpica antes y durante el embarazo, altas dosis de prednisona y la hipertensión.

Bajo peso al nacimiento

Valorar la incidencia de fetos con bajo peso al nacer o con restricción del crecimiento es difícil, ya que el 33% de las pacientes con LES se complican con nacimientos pretérmino. Aunque hay datos limitados en la literatura sobre la incidencia real, se estima que se incrementa la frecuencia de la presencia de fetos con bajo peso al nacer y con restricción del crecimiento. En un estudio realizado en América se encontró, que la frecuencia de RCIU puede ser tan alta como el 30%, especialmente en pacientes con enfermedad activa moderada con compromiso renal.^(10,18)

En México, en un estudio realizado en 1986 se encontró que la incidencia de PEG en fetos de madres con lupus eritematoso sistémico al momento del nacimiento, era del 23% y ésta se incrementaba al 65% cuando a la enfermedad estaba activa.⁽²⁰⁾

Aun hay insuficientes datos en la literatura actual acerca de las condiciones en el crecimiento de los fetos, con respecto al tiempo de instalación del lupus.⁽¹⁸⁾

Otro factor a considerar en estas pacientes, es el uso de los corticosteroides a altas dosis o el uso de ciclosporina, azatioprina y Beta bloqueadores en el caso de las pacientes complicadas con preeclampsia, se ha visto que estos medicamentos son causa de restricción en el crecimiento. ^(10, 16, 18)

Por todo lo anterior, no podemos aclarar si la restricción del crecimiento presentada en los fetos de madres con lupus, sea por las alteraciones producidas por la enfermedad misma, el tratamiento farmacológico o la decisión de interrupción del embarazo por las condiciones maternas y fetales.

Preeclampsia

La preeclampsia es definida como la elevación de las cifras tensionales en una paciente normotensa de 140/90, con presencia de proteinuria de 300 mg o más en orina de 24 hrs. posterior a las 20 semanas de gestación.

Esta entidad coloca a la madre y al feto, en un riesgo considerable para presentar nacimiento pretérmino, desprendimiento de placenta normoinserta y muerte fetal, llegando a ser estas complicaciones causa de la interrupción del embarazo por vía abdominal, hasta en un 23.5% de las pacientes con LES. ^(10, 12)

Esta entidad presenta un incremento de 3 veces el riesgo de presentarse en las pacientes con LES, llegando hasta un 35% en algunos estudios ^(10, 12). Sin embargo, en el embarazo, es una de las complicaciones más frecuentes, ocurriendo en un 13% de las pacientes.

En los casos en los que las pacientes presentan daño renal o algún grado de nefritis, se refiere que el riesgo de presentar esta entidad es de alrededor del 66%, sin embargo el principal problema es la distinción entre la preeclampsia y la nefritis. ⁽¹⁷⁾

Las embarazadas con mayor riesgo de presentar preeclampsia, son aquellas que se encuentran cursando su primer embarazo, tienen antecedentes de preeclampsia previa o de alteraciones en la función renal, enfermedad activa al momento de la concepción, positividad para los anticuerpos anti DNA, anti Ro, Sm, bajo nivel del complemento, con obesidad y/o hipertensión crónica. ⁽¹⁰⁾

Lupus neonatal

Es una enfermedad autoinmune, transmitida de manera pasiva, que ocurre en algunos neonatos nacidos de madres que tienen presencia de anticuerpos anti Ro/SSA o anti La/SSB. ^(17, 19)

Una de las complicaciones más serias es el bloqueo cardiaco completo, el cual ocurre en el 2% de esos embarazos. En porcentajes similares, se manifiesta con rash cutáneo aislado. ^(17, 19)

Se considera que del 90 al 95% de los casos de bloqueo cardiaco in útero, son causados por el lupus neonatal y del 60 al 90% de los bloqueos cardiacos son completos. ⁽¹⁷⁾

La recurrencia de esta entidad en pacientes con antecedentes de hijos con bloqueo cardiaco previo es del 15%.⁽¹⁷⁾

Tratamiento del LES en el embarazo

Prevención de la actividad del LES

El mejor método de prevención durante el embarazo, es el retraso de la concepción por lo menos hasta tener 6 meses de inactividad del LES y de haber suspendido la medicación inmunosupresora. Cuando esto no es posible, la continuación de ciertos medicamentos como la azatioprina para el tratamiento del LES, ayudan a prevenir dicha actividad.⁽¹⁰⁾

Las embarazadas sin signos de actividad lúpica, no requieren tratamiento específico durante el embarazo. Antes se recomendaba el uso profiláctico de corticosteroides, pero ha sido retirado por el incremento en los cuadros de hipertensión, parto pretérmino y presencia de bajo peso al nacer.⁽¹⁰⁾

Muchas mujeres con LES, son tratadas con hidroxicloroquina (HCQ), esta medicación ha probado disminuir el riesgo de las reactivaciones, mejorar el pronóstico de la nefritis lúpica y prevenir muerte materna. Se recomienda continuar con este medicamento durante el embarazo; aunque este medicamento es considerado clase C en la clasificación de la FDA, se recomienda continuar con su uso por el beneficio mayor para la paciente.

En una serie realizada en 300 embarazos, en los cuales las pacientes se medicaron con la HCQ no se observó incremento en la incidencia de malformaciones ni anomalías fetales.⁽¹⁰⁾

En pacientes no embarazadas, el cese de este medicamento, está relacionado con el incremento en el riesgo de presentar una reactivación de la enfermedad en los 6 meses posteriores.⁽¹⁰⁾

En las pacientes embarazadas que suspenden la HCQ se ha observado mayor dificultad de control de la actividad de la enfermedad, así como, necesidad de utilización de corticosteroides a dosis más altas en comparación con aquellas pacientes que no descontinuaron la medicación.⁽¹⁰⁾

La azatioprina parece ser el medicamento inmunosupresor más inocuo durante el embarazo; el feto no cuenta con las enzimas hepáticas necesarias para metabolizar este medicamento para producir su metabolito activo, la 6 metilmercaptapurina (6MMP). En algunas series realizadas con pacientes embarazadas expuestas a este medicamento para el tratamiento de la inflamación intestinal o en caso de trasplantes renales no mostraron una relación significativa con el incremento en la presencia de anomalías fetales, aunque si se encontró que el 40% de los fetos presentaron alteraciones en la curva de crecimiento. Sin embargo, no queda claro si esto fue secundario al uso de corticosteroides, la enfermedad de base o al uso de la azatioprina.⁽¹⁰⁾

Para las embarazadas con un grado de actividad de la enfermedad moderado, se recomienda el uso de prednisona a dosis de 20 mg/día, aun considerando el riesgo de desarrollar diabetes o hipertensión.

Los AINES, son considerados lo suficientemente seguros en la segunda mitad del embarazo, a pesar de que pueden producir la disminución de la función renal y promover oligohidramnios, pero deben de ser descontinuados en el tercer trimestre, por promover el cierre prematuro del conducto arterioso y prolongar el inicio de la labor.⁽¹⁰⁾

En los casos de incremento de la actividad del Lupus a pesar de la terapéutica previa, se recomienda dar dosis mayores de corticosteroides, incluyendo pulsos de esteroides tales como la dexametasona y la betametasona que se transfieren de manera muy rápida al feto.^(10,16)

En los casos de actividad lúpica severa, contamos con otras alternativas terapéuticas tales como la inmunoglobulina intravenosa, que puede ser particularmente útil en el control de los trastornos hematológicos y en la afectación renal. No se ha reportado mucho sobre este medicamento, pero se ha visto que no altera las cuentas celulares, y no se han observado anomalías en el feto.^(10,16)

Como último recurso tenemos a la ciclofosfamida, la cual debe ser evitada durante el embarazo, la exposición a este medicamento en el primer trimestre, causa anormalidades fetales; la exposición en el segundo y tercer trimestre no incrementa el riesgo de anomalías fetales. Este medicamento sólo debe ser usado, en los casos en los que se hayan agotado todas las opciones terapéuticas y la madre este de acuerdo con el riesgo de pérdida del embarazo.⁽¹⁶⁾

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal de pacientes con LES embarazadas, observadas de 1971 al 2002 en el Hospital de Ginecología y Obstetricia # 2 CMN IMSS y Hospital Ángeles México, comparando factores que estuvieron involucrados en el desarrollo de RCIU.

Se realizó un análisis comparativo, entre los grupos de recién nacidos que presentaron un peso adecuado al nacimiento y los pequeños para la edad gestacional (PEG) o con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), con cada una de las siguientes variables: edad de las pacientes, tiempo de duración del LES, tiempo sin actividad del LES previo al embarazo, reactivación del LES durante el mismo (evaluados según criterio de ARA), presencia y grado de nefritis, síndrome antifosfolípidos, trastornos hipertensivos, así como, resultados obstétricos y perinatales.

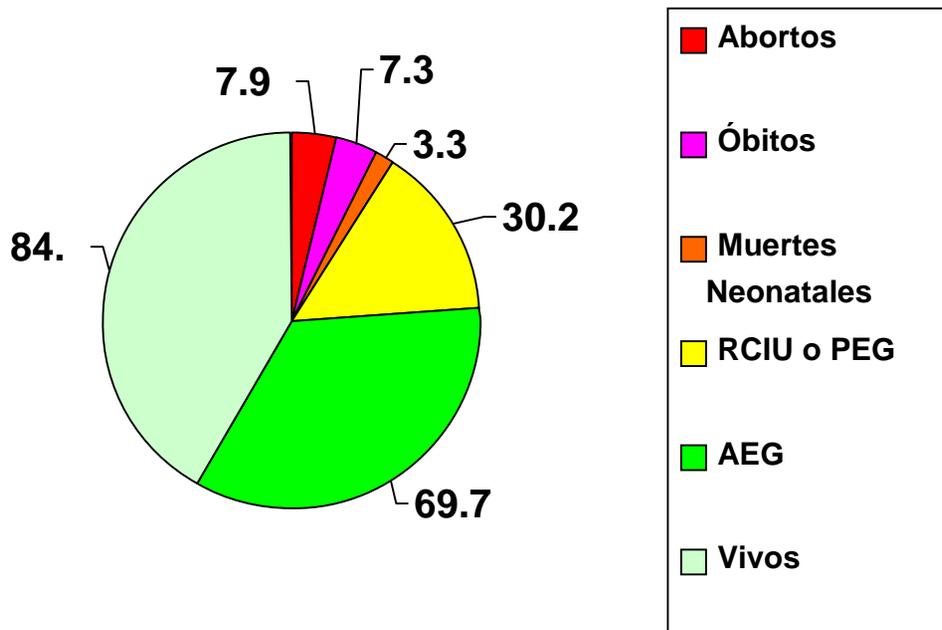
Para encontrar asociación entre las variables, se realizó la prueba de χ^2 y la prueba exacta de Fisher en los casos en que la muestra por ser pequeña no presentaba significancia estadística. Se consideró significativo a todo resultado con un valor de p menor a 0.5.

RESULTADOS

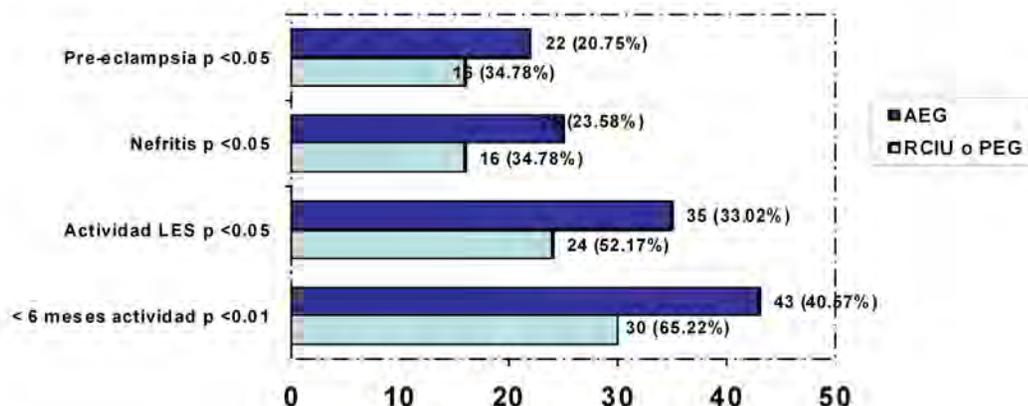
En total se analizaron 177 embarazos, de los cuales dos fueron embarazos gemelares en 139 pacientes, obteniéndose un gran total de 179 fetos.

De entre estos, se observó que 152 (84.90%) fetos nacieron vivos, 14 fueron abortos lo que corresponde a un 7.90%, 13 óbitos (7.34%), se presentaron 7 muertes neonatales (3.39%), se encontró 46 fetos con RCIU o considerado PEG (30.26%), 106 neonatos considerados con peso adecuado para la edad gestacional (69.74%). Gráfica 1

1.1. Gráfica 1: Resultados perinatales



Gráfica 2: Factores contribuyentes del RCIU



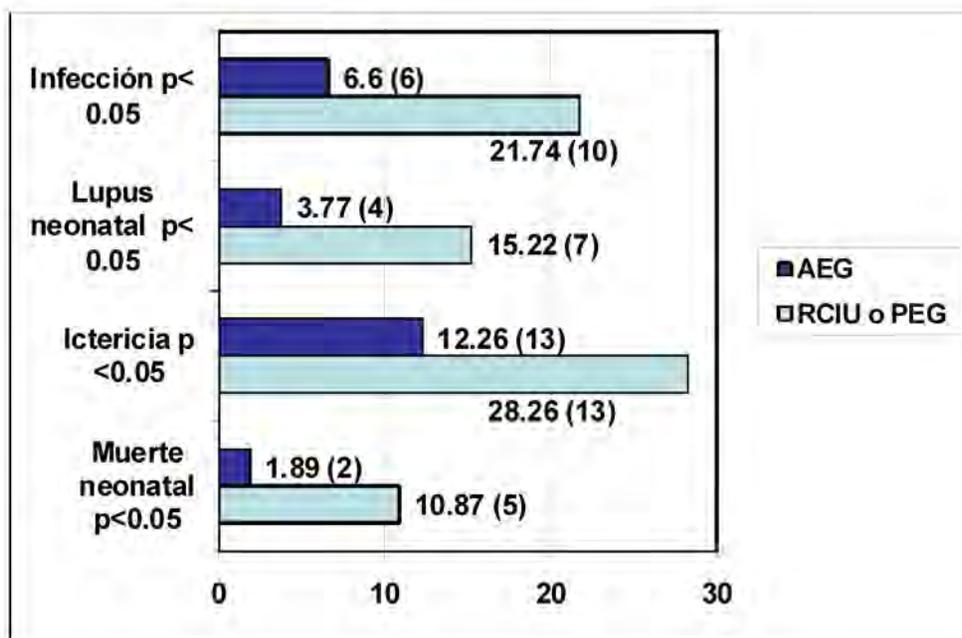
En el análisis de los factores encontrados como contribuyentes de fetos con restricción del crecimiento y/o pequeños para la edad gestacional (gráfica 2), se observó que los trastornos hipertensivos (preeclampsia) se presentó en 16 fetos con RCIU lo que corresponde a un 34.78%, y en 22 fetos con peso adecuado para la edad gestacional 20.75%, en 25 con PAEG se asocio la nefritis en algún grado (23.58%) y en 16 fetos con RCIU 34.78%, 35 fetos con PAEG cursaron con actividad lúpica durante el embarazo 33.02% y 24 con RCIU representando un 52.17%, en cuanto a la presencia de actividad del LES 6 meses previos al embarazo se encontró que 43 fetos cursaron con un PAEG 40.57% y 30 con RCIU 65.22%. a excepción de la actividad del LES 6 meses previo al embarazo que presentó un valor de $p < .01$, todas las demás variables, presentaron valores $p < 0.05$ Gráfica 2

Tabla 1: Distribución de las pacientes con nefritis según grado de la lesión y clasificación de los fetos de acuerdo a su peso

NEFRITIS	RCIU	PAEG	TOTAL
I	5 (12.1%)	6 (14.6%)	11 (26.8%)
II	4 (9.7%)	1 (2.4%)	5 (12.1%)
III	3 (7.3%)	5 (12.1%)	8 (19.5%)
IV	3 (7.3%)	8 (19.5%)	11 (26.8%)
V	1 (2.4%)	5 (12.1%)	6 (14.6%)
TOTAL	16 (39.1%)	25 (60.9%)	41

En la tabla 1 se determinaron las frecuencias de los diferentes grados de nefritis presentados en el embarazo y el número de fetos con RCIU y con PAEG que estuvieron asociados a esta complicación. Se encontró que 41 pacientes presentaron nefritis en alguno de sus grados lo que representa el 23.1% de embarazos afectados de entre los cuales, 16 fetos presentaron RCIU y 25 se encontraron con un peso adecuado para la edad gestacional. Estos se dividen de la siguiente manera: 5 embarazos que tuvieron RCIU (12.1%) y 6 (14.6%) con PAEG, presentaron nefritis grado I, 4 con RCIU (9.7%) y 1 (2.4%) de los que tuvieron peso adecuado, tuvieron grado II, en el grado III, se observó 3 con RCIU (7.3%) y 5 (12.1%) con PAEG, en 3 embarazos con RCIU (7.3%) y en 8 con PAEG (19.5) nefritis grado IV, 1 embarazo con RCIU se presentó la nefritis grado V lo que corresponde a 2.4% y en 25 con peso adecuado para la edad gestacional (60.9%).Tabla 1

Gráfica 3: Complicaciones neonatales de la RCIU



Dentro de las complicaciones neonatales observadas encontramos que se presentaron 7 muertes neonatales, 5 en fetos con RCIU 10.87% (causa) y 2 con PAEG 1.89%, se presentó infección en 6 productos con PAEG (6.6%) y en 10 con RCIU (21.74%); 11 fetos presentaron lupus neonatal 6.5%, de los cuales 4 (3.77%) tuvieron PAEG y 7 (15.2%) tuvieron RCIU, en igual número de fetos se presentó la ictericia (grado) 13 con RCIU (28.26%) y 13 con PAEG (12.26). El valor de p fue similar en todas las variables <.05 Gráfica

DISCUSIÓN

En la totalidad del grupo estudiado, se observó que el promedio de edad de las pacientes con LES fue de 28 años, congruente con lo reportado en la literatura, en la que se refiere que la incidencia máxima de esta entidad está entre la 3ª y 4ª década de la vida.

La incidencia de RCIU o PEG fue de 30.2%, lo que es similar a lo reportado en la literatura, en especial en los casos de las pacientes con enfermedad activa previamente en un tiempo menor a 6 meses o con daño renal el cual se reporta que es de hasta un 30%.

Encontramos que el periodo sin actividad lúpica menor a 6 meses previos al embarazo, fue el factor asociado a fetos con RCIU más importante, alcanzando una frecuencia del 65.2%. Así mismo, éste factor, fue el más significativo estadísticamente entre todas las variables con un valor de $p < .01$.

Entre las otras variables que se valoraron en el estudio, se observó que la actividad lúpica durante la gestación fue el segundo factor en frecuencia asociado al RCIU, con un 52.17%. La nefritis en sus diversos grados y la preeclampsia tuvieron incidencias similares con 34.78% ambas, todas tuvieron significancia estadística con valor de $p < .05$.

En cuanto a las complicaciones neonatales, se corrobora que el RCIU incrementa la morbi-mortalidad tanto fetal como neonatal, observando como una de las principales complicaciones la ictericia neonatal con un 28.2%, seguido en frecuencia por los procesos infecciosos con un 21.7 %, sin embargo, lo que nos llama más la atención es el porcentaje tan alto de mortalidad que se puede presentar asociado al RCIU observándose en este estudio una frecuencia del 10.8% con 5 muertes neonatales.

El lupus neonatal se presentó en el 6.5% de los neonatos, lo que es una cifra elevada en comparación con el 2% reportado en la literatura. Entre los 11 casos, hubo un neonato que presentó bloqueo cardiaco congénito incompleto, que es la complicación más seria de esta entidad.

Encontramos una limitante en cuanto al conocimiento de anticuerpos que presentaron las madres de estos neonatos, para corroborar la asociación del anti Ro/SSa y/o anti LA/SSB, que son los anticuerpos referidos en la literatura, como principales condicionantes de esta complicación, ya que estos estudios se empezaron a realizar desde 1986, desde esa época se ha solicitado rutinariamente, pero los casos de Lupus neonatal se presentaron antes de esta fecha. Sin embargo, esto da pauta para continuarla línea de estudio sobre este campo.

CONCLUSIONES

En las pacientes embarazadas con LES, el RCIU es una de las complicaciones que incrementan la morbi-mortalidad substancialmente, por lo que la vigilancia estrecha de la curva del crecimiento, así como de las complicaciones que por el lupus se pueden presentar, nos permitirá detectar alteraciones que podemos modificar, así como tomar medidas pertinentes para ofrecer un mejor futuro al binomio.

De acuerdo con lo reportado en la literatura y en nuestro estudio, el lograr que las pacientes con Lupus Eritematoso, que deseen embarazarse, lo hagan posterior a un periodo sin actividad lúpica mayor a 6 meses, es el principal objetivo, para ofrecer las mejores condiciones para el proceso obstétrico.

La detección temprana de anticuerpos antifosfolípidos, así como los controles estrictos de la función renal, las cifras tensionales y la curva de crecimiento, nos permitirá tomar medidas adecuadas para el mejor futuro obstétrico.

ANEXOS

Anexo 1: Frecuencia de manifestaciones clínicas del LES

Manifestaciones clínicas	Al diagnóstico (%)	En cualquier momento
Síntomas Generalizados:		
Fiebre	60 – 90	80 – 100
Linfadenopatía	13 – 45	13 – 45
Hepatoesplenomegalia	16 – 42	19 – 43
Enfermedad Orgánica		
Artritis	60 – 88	60 – 90
Cualquier Rash	60 – 78	60 – 90
Rash Malar	22 – 60	30 – 80
Nefritis	20 – 60	48 – 100
Neurosiquiátricas	5 – 30	26 – 95
Cardiovasculares	5 – 30	25 – 60
Pulmonares	18 – 40	18 – 41
gastrointestinales	14 – 30	24 – 40

Datos tomados de la referencia (15)

Anexo 2: Criterios diagnósticos para LES

Criterio	Definición
Rash Malar	Eritema, macular o elevado sobre la región malar con tendencia a dirigirse al surco nasolabial
Rash Discoide	Eritema en elevado en forma de parches con descamación keratótica, con cicatrices atróficas que suelen ocurrir en las lesiones antiguas

Fotosensibilidad	Eritema cutáneo secundario a la exposición a la luz solar, por referencia del paciente o visualización por parte del médico
Úlceras orales	Ulceraciones orales o nasofaríngeas, usualmente no dolorosas, observadas por el médico
Artritis	Artritis no erosiva que compromete dos o más articulaciones periféricas, caracterizado por dolor y edema.
Serositis	Pleuritis: historia de dolor pleural o detección por el médico de derrame pleural o pericarditis. Este último documentado por EKG o evidencia de derrame pericárdico
Alteraciones renales	Proteinuria persistente mayor a 500 mg día o más de 3+ en caso de no ser medido, así como presencia de hemoglobina, células granulares, tubulares.
Alteraciones neurológicas	Convulsiones en ausencia de medicamentos que pudieran producirlas o alteraciones metabólicas que las pudieran condicionar y psicosis.
Alteraciones hematológicas	Anemia hemolítica con reticulocitos o leucopenia < 4000/mm ³ total en dos o más ocasiones. Linfopenia < 1500/mm ³ o trombocitopenia menor de 100,000.
Alteraciones inmunológicas	Títulos anormales de anti DNA, presencia de antígenos anti Sm, VDRL falso positivo.
Anticuerpos antinucleares	Títulos anormales de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia en cualquier momento en ausencia de drogas que puedan condicionar la aparición del Lupus like.

Datos tomados de la referencia 15.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lerner J. *Fetal Growth and Well being*. Obstet Gynecol Clin N Am 31 (2004) 159-176.
2. Divon M, Ferber A. *Fetal Growth Restriction: Etiology*. Up to date 2007
3. Nien J, Gonzalez R, Viviani P, Gómez R. *Restricción del crecimiento intrauterino*. Boletín perinatal, 2002; (2) 23 - 39
4. Sierra N, Leis T, García M. *Actualidades en Restricción del Crecimiento Intrauterino* En Ginecología y Obstetricia Temas Selectos. 2006. Pág. 143-155.
5. Divon M, Ferber A. *Fetal Growth Restriction: Diagnosis*. Up to date 2007.
6. Maulik D. *Fetal Growth Restriction: The Etiology*. Clin Obstet Gynecol. 2006;49(2) 228 - 235
7. Tan T, Yeo G. *Intrauterine Growth Restriction*. Curr Opin Obstet Gynecol 2005; 17:135-142
8. Marsal K. *Intrauterine Growth restriction*. Curr Opin Obstet Gynecol 2002;114:127-135
9. D´Cruz D. *Systemic Lupus Erythematosus*. BMJ 2005;332 890-894
10. Witter F. Management of the High risk lupus Pregnant patient. Rheum Dis Clin N Am 33 2007; 253-265.
11. Molad Y. *Systemic Lupus Erithematosus and Pregnancy*. Curr Opin Obstet Gynecol 2006;18:613-617
12. Clowse M. *Lupus Activity in Pregnancy*. Rheum Dis Clin N Am 2007; 33: 237 – 252.
13. Bustamante Vidales E. *Análisis del nacimiento pretérmino en pacientes con LES y embarazo*. Tesis de especialidad. México 2008.
14. Sestak A, Nath S, Harley J. *Genetics of Systemic Lupus Erithematosus: How Far have we come?* Rheum Dis Clin N Am 2005; 31: 223-244.
15. Benseler S, Silverman E. *Systemic Lupus Erithematosus*. Rheum Dis Clin N Am 33 2007; 33:471-498.
16. Petri M. *The Hopkins Lupus Pregnancy Center: Ten Keys issues in management*. Rheum Dis Clin N Am. 2007; 33: 227-235.
17. Schur P, Bermas B. *Pregnancy in Women with Systemic Lupus Erithematosus*. Up to date, 2008.
18. Schur P, Hahn B. *Epidemiology and Pathogenesis of Systemic Lupus Erithematosus*. Up to date, 2008.
19. Rahman A, Isenber D. *Systmic Lupus Erithematosus*. N Engl J MED 2008; 358:9 929 - 939
20. Mintz G; Niz J, Gutierrez G, García-Alonso A, Karchmer S J. *Prospective Study of Pregnancy in Systemic Lupus Erythematosus. Result of Multidisciplinary Approach*. Rheumatol 1986; 13 (4): 732-9.