



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes
Subdirección de Ginecología y Obstetricia**

**“Estudio descriptivo del curso clínico y
pronóstico de embarazadas con Lupus
Eritematoso Sistémico Activo atendidas en el
INPerIER durante 2005 y 2009”**

T E S I S

Para obtener el Título de:

**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DR. MIGUEL ANGEL DOMÍNGUEZ MENA

**DR. RUBEN TLAPANCO BARBA
PROFESOR TITULAR**

**DR. JOSE ANTONIO HERNANDEZ PACHECO
DIRECTOR DE TESIS**

**DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA
ASESOR METODOLOGICO**





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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TITULO DE TESIS

Estudio descriptivo del curso clínico y pronóstico de embarazadas con lupus eritematoso sistémico activo atendidas en el INPerIER durante 2005 y 2009

**DR. RUBEN TLAPANCO BARBA
DIRECTOR MÉDICO
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

**DR. CARLOS RAMIREZ ISARRARAZ
SUBDIRECTOR ACADEMCIO Y DE GESTION EDUCATIVA**

**DR. JOSE ANTONIO HERNANDEZ PACHECO
DIRECTOR DE TESIS**

**DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA.
ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS**

DEDICATORIA

Esta tesis va dedicada a las tres entidades fundamentales en mi desarrollo humano y profesional:

A Dios, a mi familia, a mis pacientes...

AGRADECIMIENTOS.

A Dios, por llamarme de la nada y mantenerme en la existencia

A mi madre, ejemplo de vocación, vida y servicio

A mi padre, por su amor y apoyo incondicional

A mis hermanos, por ser quienes son, y ser parte de mí

A mis maestros, por su entusiasmo y enseñanzas

A mis asesores por su orientación y apoyo desinteresados

A mis pacientes, por quienes todo esto encuentra sentido

ÍNDICE

| | |
|----------------------------------|----|
| Dedicatoria..... | 3 |
| Agradecimiento..... | 4 |
| Capítulo 1. | |
| Introducción | 6 |
| Resumen..... | 7 |
| Abstract..... | 8 |
| Planteamiento del Problema..... | 9 |
| Marco Teórico..... | 10 |
| Capítulo 2. | |
| Objetivos..... | 20 |
| Justificación..... | 21 |
| Material y Métodos..... | 22 |
| Capítulo 3. | |
| Resultados..... | 35 |
| Gráficas de Resultados..... | 41 |
| Capítulo 4. | |
| Discusión..... | 48 |
| Conclusión..... | 53 |
| Capítulo 5. | |
| Referencias Bibliográficas..... | 54 |
| Capítulo 6. | |
| Currículo vital del tesista..... | 57 |

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad que afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva. El pico de incidencia del LES ocurre entre la edad de 15 y 40 años, con una incidencia mujer/hombre de por lo menos 9:1. Estudios previos han demostrado que las mujeres con LES mantienen tasas de fertilidad similares al resto de la mujeres; secundariamente, existe un gran potencial de embarazos en esta población. Sin embargo, los embarazos de mujeres con LES tienen un riesgo aumentado para diversos desenlaces perinatales adversos, tanto maternos como fetales, en comparación con aquellas mujeres sin patología pregestacional. Se han identificado mayores tasas de parto pretérmino, muerte fetal, RCIU, bajo peso al nacimiento, preeclampsia y hemorragia obstétrica.

El impacto de actividad lúpica incrementada durante la gestación está sujeto a debate en la literatura internacional. Algunos reportes indican que la actividad lúpica, particularmente la nefritis lúpica, incrementa el riesgo de pérdida fetal. Otros estudios no muestran diferencias estadísticamente significativas entre embarazos de mujeres con LES activo y aquellas con enfermedad quiescente. El estudio que se propone a continuación, tiene el objetivo de describir el curso clínico y pronóstico de una cohorte de mujeres embarazadas con Lupus Eritematoso Sistémico Activo.

RESUMEN

ANTECEDENTES. Se estima que aproximadamente el Lupus eritematoso sistémico complica 1 de cada 1000 embarazos en población latinoamericana. El embarazo puede modificar el curso clínico del Lupus eritematoso sistémico y a su vez, éste puede afectar los resultados perinatales. Aunque existen estudios sobre los resultados perinatales adversos en pacientes con esta enfermedad, estos varían considerablemente según la población estudiada. Los eventos perinatales adversos descritos incluyen: aborto, muerte fetal, parto pretérmino, preeclampsia, RCIU y hemorragia obstétrica. No existen estudios con resultados consistentes en nuestra población. Este trabajo se realiza partiendo del conocimiento teórico de que el lupus eritematoso sistémico activo incrementa el riesgo de desenlace perinatal adverso.

OBJETIVO. Describir el curso clínico y pronóstico de una cohorte de pacientes mexicanas con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Activo y embarazo.

MATERIAL Y METODOS. Se realizó un estudio descriptivo en una cohorte simple de 23 pacientes embarazadas con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico activo, todas pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología IER, en el periodo de enero 2005 a diciembre 2009, para describir su curso clínico y pronóstico.

RESULTADOS. Se reportan frecuencias elevadas de: muerte fetal (13%), restricción de crecimiento intrauterino (39%), parto pretérmino (80%), preeclampsia severa (30.4%) y muerte materna (4.3%). Se encontraron diferencias de medias significativas en las cifras de proteinuria y ácido úrico entre pacientes con parto pretérmino, RCIU y muerte fetal y aquellas sin estos.

CONCLUSIONES. El embarazo asociado a Lupus Eritematoso sistémico Activo se asocia a frecuencias elevadas de diferentes desenlaces perinatales adversos. Entre estos se encuentran como preponderantes el parto pretérmino y la preeclampsia severa. Es inminente que la evaluación y tratamiento de estas pacientes se lleve a cabo por un equipo interdisciplinario en el momento y sitio adecuados.

ABSTRACT

INTRODUCTION. It is estimated that SLE complicates approximately 1 of every 1000 pregnancies in Latin-American women. Pregnancy may alter the clinical behavior of the disease at the same time SLE may affect perinatal outcomes. Even though several studies describe an increase in adverse perinatal outcomes in women with SLE, these vary considerably depending on the population studied. Some of these adverse perinatal outcomes include: abortion, fetal death, preterm delivery, preeclampsia, IUGR and obstetric hemorrhage. There are no studies with consistent results involving our population. This study was made, based on the theoretical knowledge that systemic Lupus erithematosus increases the risk for adverse perinatal outcome.

OBJECTIVE: Describe the clinical behavior and prognosis of a cohort of Mexican patients with diagnosis of Active Systemic Lupus Erithematosus and pregnancy.

MATERIALS AND METHODS. A Simple Cohort study was performed involving 23 pregnant patients with active SLE, all patients treated in the Instituto Nacional de Perinatología IER, within the period of January 2005 to December 2009, to describe their clinical evolution and prognosis.

RESULTS. There were elevated frequencies of: fetal death (13%), intrauterine growth restriction (39%), preterm delivery (80%), severe preeclampsia (30.4%) and maternal death (30.4%). We found significant mean differences in proteinuria, and uric acid determinations between cases with preterm birth, IUGR and fetal death and those without them.

CONCLUSIONS. Pregnancies associated to active SLE result in elevated frequencies of several adverse perinatal outcomes. The most important of these are preterm delivery, intrauterine growth restriction, and severe preeclampsia. The diagnosis and treatment of these group of patients should be made by an interdisciplinary team in the right moment and place.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál fue el curso clínico y pronóstico de pacientes embarazadas con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Activo atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología IER durante el periodo comprendido entre enero del 2005 y diciembre del 2009?

MARCO TEÓRICO

Se estima que aproximadamente el Lupus Eritematoso Sistémico complica 1 de cada 1000 embarazos en población latinoamericana. Como se sabe, esta enfermedad tiene una franca predilección por el sexo femenino y ocurre por lo regular durante la edad reproductiva. La tasa de fertilidad en estas mujeres es similar a la de mujeres en la población general, sin embargo, sus embarazos se asocian a diversas complicaciones. El pronóstico para ambos, madre y feto, es mejor cuando la enfermedad a permanecido quiescente por lo menos 6 meses previos a la concepción, y la función renal basal se encuentra estable y en parámetros normales o próximos a la normalidad. Por lo anterior, el asesoramiento pregestacional y la planificación familiar en estas pacientes es sumamente relevante. La salud materna y el desarrollo fetal deben ser vigilados frecuentemente durante el embarazo. En la medida de lo posible, el evento resolutivo deberá ser planeado con antelación y en un ambiente controlado. Aunado a esto, el embarazo de pacientes lúpicas debería ser vigilado por obstetras con amplio conocimiento en embarazos de alto riesgo [1].

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS — Existen dos tópicos relevantes relacionados con el tratamiento de mujeres con lupus y embarazo, estos son: la vigilancia de la actividad en ambas, mujeres sintomáticas y asintomáticas y, por supuesto, el tratamiento de la enfermedad activa.

Vigilancia gestacional — Las pacientes deben ser evaluadas para detectar actividad por lo menos una vez cada trimestre, y más frecuentemente si ya tienen enfermedad activa. El protocolo de chequeo en la primera consulta debe incluir:

- Exploración física completa, incluyendo presión arterial
- Evaluación de la función renal: tasa de filtración glomerular, examen general de orina, depuración de creatinina, y proteínas totales en orina de 24 horas

- Biometría hemática completa, incluyendo cuenta diferencial
- Determinación de anticuerpos anti-Ro y anti-La
- Determinación de anticuerpos antifosfolípido
- Determinación de anticuerpos anti-ADN
- Determinación de complemento (CH50 ó C3 y C4)

En la ausencia de diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se recomienda que las pacientes reciban terapia con dosis bajas de ácido acetil salicílico. Otros han sugerido el uso de bajas dosis de heparina y aspirina en pacientes aún sin historia de pérdida gestacional recurrente en pacientes con SAAF coexistente. Es sabido que estas mujeres requieren manejos más estrictos que aquellas únicamente con LES.

Las mujeres con determinaciones positivas de anticuerpos anti-Ro y/o anti-La tienen mayor riesgo de presentar embarazos complicados con bloqueo cardíaco fetal, por lo tanto, se pueden beneficiar de monitoreo ecocardiográfico fetal seriado a partir de la semana 18 [2]. La meta del mismo es detectar el bloqueo cardíaco en estadios tempranos, cuando las intervenciones terapéuticas puedan evitar la progresión del mismo.

Se recomienda chequeo hematológico y renal mensual durante los primeros dos trimestres. La cuenta plaquetaria se recomienda de manera mensual durante todo el embarazo [40].

Al final de cada trimestre es recomendable determinar la tasa de filtración glomerular, la relación proteínas urinarias/creatinina, complemento y anticuerpos antinucleares de doble cadena. Durante el último trimestre del embarazo se recomiendan diferentes manejos según sea el caso.

En los embarazos complicados con preclampsia, hipertensión, RCIU o bloqueo cardíaco fetal, se debe realizar monitorización fetal anteparto semanal ya sea mediante perfil biofísico o PSS con evaluación de líquido amniótico mediante ultraecografía.

Las mujeres que muestren evidencia de actividad serológica incrementada pero permanezcan asintomáticas deberán ser vigiladas de manera más estrecha. No se deberá iniciar terapia farmacológica únicamente en base a resultados serológicos, con la excepción de aquellos hallazgos compatibles con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

En presencia de restricción del crecimiento intrauterino, se deberá implementar flujometría doppler de las arterias umbilicales para evaluar el bienestar fetal. Esto para establecer las rutas críticas concernientes al tiempo de resolución con fines de reducir la incidencia de mortalidad perinatal.

Vigilancia puerperal — Algunas mujeres experimentan exacerbaciones lúpicas durante el puerperio, aquellas que han tenido actividad durante la concepción y aquellas con daño orgánico preexistente tienen mayor riesgo de exacerbación durante el puerperio que aquellas sin actividad lúpica pregestacional [41]. Luego entonces, es necesaria la evaluación de la actividad lúpica durante el puerperio.

En pacientes con embarazos y resoluciones no complicadas por actividad o exacerbación se recomienda determinar [40]:

- Examen general de orina, relación proteínas urinarias/creatinina
- Función renal completa en caso de alteración en los anteriores
- Biometría hemática completa (incluyendo diferencial)
- Determinación de anticuerpos antinucleares de doble cadena
- Determinación de complemento (CH50 ó C3 y C4)

El tratamiento durante el puerperio de mujeres con lupus activo es el mismo que en aquellas mujeres no embarazadas. Sin embargo, las mujeres que inician lactancia deberán continuar la misma dependiendo del medicamento utilizado.

TRATAMIENTO DEL LUPUS ACTIVO — El tratamiento del lupus activo durante el embarazo se asocia a diversos problemas específicos. Se deben considerar algunas cuestiones específicas.

Los medicamentos usados para el tratamiento del LES pueden cruzar la barrera placentaria y causar daño fetal. En consecuencia, se deben evaluar los riesgos y beneficios específicos de cada caso comparados con un probable efecto deletéreo de la madre o el feto [42,43].

La nefritis lúpica durante el embarazo requiere de consideración especial por el riesgo potencial de morbilidad que representa y su posible confusión con preeclampsia.

El tratamiento adecuado de las madres con SAAF disminuirá considerablemente el riesgo de muerte fetal, RCIU, bajo peso al nacimiento y tromboembolismo venoso o arterial materno.

Los medicamentos usados frecuentemente para el tratamiento de pacientes con LES pueden ser divididos conceptualmente en tres categorías. 1) Aquellos que deben ser evitados durante el embarazo, 2) aquellos que representan riesgos menores de daño fetal, y finalmente 3) aquellos cuyo uso es probablemente seguro.

Dentro del primer grupo encontramos al micofenolato de mofetilo, categorizado D, con evidencia de riesgo para aborto y malformaciones congénitas. Este medicamento deberá ser sustituido oportunamente por azatioprina o glucocorticoides.

La ciclofosfamida está contraindicada durante el embarazo, al menos que no se disponga de medicamentos alternativos en presencia de condición materna grave. Existe riesgo elevado documentado para pérdida fetal, ya sea como consecuencia de la toxicidad del fármaco, la gravedad de la enfermedad en los casos reportados, o la combinación de ambos. En un estudio retrospectivo de 4 embarazos en estas condiciones, no existieron recién nacidos vivos [44].

El metrotexate es teratogénico, y diversos agentes biológicos con actividad antirreumática o antitumoral como los son el rituximad o el abatacept deberán ser evitados por la falta de evidencia con respecto a su seguridad.

El uso de la Warfarina se relaciona a teratogenicidad en los embarazos tempranos y anticoagulación fetal y hemorragia en embarazos avanzados. Se recomienda la sustitución de dicho fármaco por heparina de bajo peso molecular hasta antes de la resolución.

Dentro del segundo grupo de fármacos (riesgo menor) encontramos a los AINEs, los glucocorticoides y la azatioprina.

Los AINES se han asociado a interferencia con la implantación y mayor tasa de abortos durante el primer trimestre, sin embargo se recomienda incluso periconcepcionalmente y en embarazos tempranos en aquellas pacientes con SAAF coexistente.

Los glucocorticoides prednisona, prednisolona y metilprednisolona cruzan la placenta en concentraciones muy bajas, mientras que la dexametasona y la betametasona lo hacen en concentraciones mayores. Los efectos maternos y fetales adversos con el uso de estos medicamentos, aunque bajos, incluyen: riesgo incrementado para labio y paladar hendido, ruptura prematura de membranas, hipertensión materna, diabetes gestacional y restricción del crecimiento intrauterino. Para evitar riesgos, se ha recomendado el uso de prednisona en dosis no mayores a 10mg/día, sin embargo esto es un ideal difícilmente alcanzado para el control de la enfermedad activa [45].

El tercer grupo de medicamentos (probablemente seguros) está constituido por los AINES durante el segundo trimestre y los antipalúdicos durante todo el embarazo.

El uso de los medicamentos antipalúdicos es relativamente seguro, aunque existen reportes de toxicidad otológica y ocular con el uso de cloroquina en algunos reportes [46]. Sin embargo, los datos de estudios observacionales de los niños de pacientes con LES y otros padecimientos reumáticos que recibieron antipalúdicos durante el embarazo establecen la seguridad de los mismos [47-50]. Por otro lado, existe evidencia de que las pacientes tratadas con hidroxiclороquina que suspenden la misma pregestacionalmente o embarazadas son más propensas a tener exacerbaciones lúpicas durante el mismo [51].

Tratamiento de actividad renal — Los signos sugestivos de actividad renal incluyen aparición de novo o incremento del sedimento urinario y/o un incremento en la concentración sérica de creatinina. En comparación, la elevación aislada de la excreción de proteínas es un hallazgo común, probablemente hemodinámicamente mediado de todas las glomerulopatías incidentes durante el embarazo y no deben, necesariamente, interpretarse como un hallazgo fehaciente de actividad lúpica.

Las pacientes con actividad lúpica renal o exacerbación de la misma deben ser tratadas con dosis altas de prednisona y medicamentos antihipertensivos concomitantes seguros en el embarazo (hidralazina, alfametildopa y bloqueadores de los canales de calcio). Existe muy poca experiencia del uso de pulsos de metilprednisolona en el embarazo y sus efectos fetales permanecen inciertos.

La ciclofosfamida está contraindicada durante el embarazo pero la azatioprina puede usarse de manera cautelosa, adicionalmente el momento de la resolución obstétrica deberá efectuarse lo antes posible, haciendo una evaluación particular del riesgo-beneficio de continuar con el embarazo en cada caso particular [10,42].

Trombocitopenia — La trombocitopenia incidente o preexistente en las embarazadas con lupus puede deberse a múltiples causas, incluyendo la existencia de anticuerpos antiplaquetarios específicos, toxemia y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos [42,43]. El tratamiento incluye dosis altas de prednisona e inmunoglobulina intravenosa [42].

Actividad mucocutánea y articular — El tratamiento de la actividad mucocutánea y articular responde por lo general favorablemente a dosis bajas de esteroides o antipalúdicos, o en su defecto, a dosis respuesta de manera cautelosa [42].

EXACERBACIÓN DEL LES Y DESENLACE PERINATAL ADVERSO — En el pasado, la exacerbación del LES ocurría aproximadamente en el 50 por ciento de las pacientes durante el embarazo. La activación ocurría con la misma frecuencia durante los tres trimestres y, aún más frecuentemente, durante el puerperio

inmediato. Sin embargo, la incidencia de las exacerbaciones durante el embarazo y puerperio, especialmente en aquellos casos en donde existe remisión al principio de la gestación, han ido disminuyendo progresivamente durante los últimos 30 años.

La reducción en la tasa de reactivación lúpica podría ser el resultado de sesgos en los reportes, mejor control de la enfermedad, o mejor entendimiento de las definiciones de actividad durante el embarazo. Algunos investigadores creen que la tasa de actividad lúpica durante el embarazo es similar a la frecuencia de exacerbaciones en las mujeres no embarazadas, mientras que otros afirman que el periodo gestacional representa una ventana de mayor vulnerabilidad para las mismas [3-7]:

- Un estudio evaluó prospectivamente 40 embarazos en 37 mujeres con LES [4]. Ocurrieron exacerbaciones en 24 (60 por ciento) de los embarazos. La comparación en las tasas de exacerbaciones en las mismas pacientes posterior a la resolución, y en mujeres con LES sin embarazo, mostró un incremento significativo en la tasa de reactivación durante el embarazo. La reactivación se presentó más comunmente como síntomas constitucionales, enfermedad renal, involucro de piel y articulaciones. Hallazgos similares se encontraron en otro estudio prospectivo con 68 pacientes [8].
- Por otro lado, un segundo estudio de casos y controles encontró que la actividad lúpica ocurría en porcentajes similares entre pacientes embarazadas y no embarazadas [5]. En este estudio, el LES activo al ingreso del estudio no fue predictivo de exacerbación en ninguno de los grupos, pero las pacientes sin actividad fueron menos propensas a exacerbaciones [5].

Otros investigadores han concordado con estos hallazgos y afirman que no existe un incremento en el riesgo de exacerbación asociado a embarazo [3,6,7]. Esta mejora en la perspectiva puede ser consecuencia de un mejor manejo, el uso juicioso de la terapéutica con glucocorticoides, el uso incrementado de la terminación electiva del embarazo o en su defecto, puede reflejar resultados en poblaciones distintas.

La frecuencia de exacerbación (o enfermedad activa persistente) varía con el estado de la actividad al momento de la concepción, colocándose en rangos que van desde un 7 a un 33% en mujeres que han estado en remisión por lo menos durante los 6 meses previos, hasta un 61 a un 67% en mujeres con enfermedad activa periconcepcional [9,10]. Sin embargo, se desconoce si estas exacerbaciones son consecuencia del embarazo *per se*, o a fluctuaciones espontáneas en la historia natural de la enfermedad.

Por otro lado, si existe evidencia de que existen mayores riesgos para desenlace perinatal adverso. Un estudio prospectivo reveló mayor incidencia de enfermedad hipertensiva del embarazo, parto pretérmino, cesárea de urgencia, hemorragia posparto y tromboembolismo [13]; Así mismo, otros investigadores han encontrado incremento en el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino y muerte fetal en mujeres con LES [14].

ENFERMEDAD RENAL — Las pacientes con daño orgánico basal previo al embarazo representan mayores riesgos debido a la sobrecarga fisiológica gestacional esperada. Este fenómeno es particularmente importante en la enfermedad renal subyacente.

El embarazo en mujeres con nefritis lúpica se asocia a un incremento en el riesgo de muerte fetal (hasta un 75 por ciento) y al empeoramiento en las manifestaciones renales y extrarenales en la mayoría [9,10,15] pero no en todos [16] los estudios.

Aunque la incidencia no es elevada, pueden ocurrir exacerbaciones renales severas [10,17]. En consecuencia, las pacientes con nefritis lúpica deberán ser aconsejadas pregestacionalmente para retrasar el embarazo hasta alcanzar un periodo de inactividad de por lo menos 6 a 9 meses [9,10]. Aunque el riesgo de efectos adversos sean minimizados si la concepción ocurre en ausencia de terapia con glucocorticoides u otras drogas inmunosupresoras, es preferible que algunas pacientes continúen con las dosis mínimas efectivas periconcepcionalmente.

Las pacientes con hipertensión pregestacional, proteinuria e hiperazotemia están en riesgo incrementado [18].

PREECLAMPSIA — La preeclampsia es una complicación frecuente en las mujeres lúpicas. Ésta ocurre en aproximadamente el 13 por ciento de las pacientes [3]. En las mujeres con daño renal preexistente puede presentarse hasta en un 66 por ciento de los casos [20]. Con frecuencia es complicado distinguir entre preclampsia y nefritis lúpica [21]. Aunado a esto, la preeclampsia ocurre con mayor frecuencia en mujeres con anticuerpos antifosfolípido, diabetes mellitus pregestacional o en aquellos casos con antecedentes de preeclampsia [2]. La trombocitopenia preexistente también puede considerarse un factor de riesgo independiente [22].

MUERTE FETAL Y ABORTO — Existen estudios que reportan frecuencias de muerte fetal y aborto hasta de 50 por ciento en mujeres embarazadas con lupus eritematoso sistémico [3,27,28]; sin embargo, estudios subsecuentes sugieren que la pérdida gestacional está disminuyendo. Según un estudio, la pérdida esperada en el periodo comprendido de 1960 a 1965 era de hasta un 43 por ciento, mientras que la esperada para el periodo del 2000 al 2003 fue tan solo del 17 por ciento [29]. Sin embargo, en un estudio multicéntrico realizado en Norteamérica reportó muertes fetales en un 45 por ciento de los casos en el año del 2008 [30]. El riesgo de muerte fetal se incrementa en mujeres con hipertensión, lupus activo [31], nefritis lúpica [3,8,30] y en aquellas pacientes con hipocomplementemia, títulos elevados de anticuerpos anti-ADN y/o trombocitopenia [24,32]. Se ha asociado un incremento en la tasa de abortos en pacientes con anticuerpos anti-ADN secundario a la reacción cruzada de los mismos con la laminina, una proteína de importancia crítica en la implantación placentaria [33].

LUPUS NEONATAL — El lupus neonatal es una enfermedad autoinmune pasivamente transferida que ocurre en algunos neonatos nacidos de mujeres lúpicas con anticuerpos anti-Ro y/o anti-La; muchas de estas mujeres no tienen el diagnóstico de Lupus o alguna otra enfermedad autoinmune pregestacionalmente, aunque muchas desarrollarán alguna de estas subsecuentemente. La complicación más seria en el neonato es el bloqueo cardiaco completo, que ocurre aproximadamente en el 2 por ciento de los casos. Una erupción cutánea aislada ocurre en el mismo porcentaje de los casos. El lupus neonatal representa hasta el

95 por ciento de los bloqueos cardiacos completos in-utero o en el periodo neonatal y hasta el 90 por ciento de los casos de bloqueo cardiaco congénito.

OTRAS CONSECUENCIAS DEL LES — El Lupus Eritematoso Sistémico no confiere riesgos identificados para anomalías congénitas. Sin embargo, se han asociado alteraciones del desarrollo cognitivo en niños de madres lúpicas, especialmente del sexo masculino [36].

Las pacientes con LES tienen mayor incidencia de parto pretérmino (tres veces mayor que en aquellas sin LES). La prematuridad y la restricción intrauterina del crecimiento se han asociado a las dosis de corticosteroides, complicaciones renales, hipertensión, síndrome de anticuerpos antifosfolípido, preeclampsia y ruptura prematura de membranas [37].

El riesgo para parto pretérmino ha ido disminuyendo en los últimos años. Un estudio reportó un decremento de parto pretérmino de un 37 por ciento a un 32 por ciento de 1980 al 2002 respectivamente [29]. Esta disminución es probablemente secundaria a un incremento en el reconocimiento y tratamiento oportuno de pacientes con Lupus y síndrome de anticuerpos antifosfolípido coexistente.

CONCLUSIÓN DE MARCO TEÓRICO — Por todo lo anterior, y una vez inmersos en el tema, podemos concluir que el impacto de la actividad lúpica durante el embarazo (y su tratamiento) sobre los resultados perinatales está sujeto a debate en la literatura internacional. Algunos reportes, como hemos visto, indican que la actividad lúpica, particularmente la nefritis lúpica, incrementa el riesgo de diversos eventos perinatales adversos. Otros estudios no muestran significancia estadística entre embarazos de mujeres con lupus activo y aquellas con lupus inactivo.

El presente trabajo tiene como principal objetivo, describir el curso clínico y pronóstico de una cohorte simple de pacientes embarazadas con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico activo, atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología IER durante un periodo el periodo transcurrido del primero de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2009.

CAPÍTULO 2

OBJETIVO GENERAL

Observar y describir el curso clínico y pronóstico de una cohorte de mujeres embarazadas con Lupus Eritematoso Sistémico Activo atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología IER, durante el periodo comprendido entre enero del 2005^a a diciembre del 2009.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- Determinar la proporción de mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico que tuvieron actividad durante el embarazo en el periodo de estudio.
- Describir la prevalencia de variables asociadas a actividad lúpica en el embarazo:
 - Nefritis Lúpica
 - Actividad mucocutánea
 - Actividad articular
 - Actividad hematológica
 - Neumonitis Lúpica
- Describir la incidencia de siguientes desenlaces perinatales adversos:

Fetales:

- Aborto
- Muerte Fetal
- RCIU
- Parto pretérmino
- Bajo peso al nacimiento
- Apgar bajo al nacimiento

Maternos:

- Preeclampsia leve
- Preeclampsia Severa
- Eclampsia
- Hemorragia obstétrica
- Muerte Materna

- Encontrar diferencias entre los valores de plaquetas, proteínas totales, ácido úrico, y complemento entre aquellas pacientes con desenlace perinatal adverso y aquellas sin él.
- Caracterizar los niveles de complemento en los diferentes tipos de actividad lúpica.

JUSTIFICACIÓN

Existen múltiples estudios internacionales que describen un incremento del incidencia de resultados perinatales adversos en pacientes con Lupus eritematoso sistémico y embarazo. Los resultados varían dependiendo de las variables estudiadas, el tamaño de la población incluida y las características demográficas de la misma. No existen estudios con resultados consistentes en nuestra población que describan la incidencia de desenlace perinatal adverso y factores asociados a los mismos en mujeres mexicanas con embarazo y Lupus Eritematoso Sistémico Activo. En base a esto y a la incidencia relativamente alta de pacientes afectadas por esta enfermedad que acuden para atención perinatal en nuestra institución, es necesario describir y analizar la incidencia de resultados perinatales adversos y sus probables factores asociados en este grupo de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE INVESTIGACIÓN:

Observacional

TIPO DE DISEÑO.

Estudio de Cohorte Simple

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

Retrolectivo, longitudinal, descriptivo

LUGAR Y DURACIÓN.

Instituto Nacional de Perinatología, de la casuística de pacientes embarazadas con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Activo atendidas en el periodo de enero del 2005 a diciembre del 2009.

UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACIÓN, MÉTODOS DE SELECCIÓN.

El universo fue constituido por todas aquellas mujeres con embarazo de cualquier edad gestacional encontradas en la base de datos del servicio de epidemiología del Instituto Nacional de Perinatología. La búsqueda se realizó con la clave para Lupus Eritematoso Generalizado de acuerdo a la X clasificación de enfermedades.

De esa primera lista se integró la muestra excluyendo todas aquellas pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado No Activo, de acuerdo a los criterios diagnósticos de este trabajo. De esta manera se integró una cohorte con muestreo no probabilístico de casos consecutivos, con un total de 23 casos, todos ellos mujeres embarazadas con Lupus Eritematoso Sistémico Activo, a quienes se les otorgó control prenatal y resolución obstétrica en el Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo comprendido del 1ro de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2009.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes ingresadas para su atención perinatal en el Instituto Nacional de Perinatología con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Activo corroborado según SLEPDAI (Sytemic Lupus Erithematosus in Pregnancy Disease Activity Index)[52](**Tabla 1**)
- Pacientes que ingresadas para su atención perinatal en el Instituto Nacional de Perinatología hallan sido diagnosticadas con Lupus Eritematoso Sistémico Activo según SLEPDAI.
- Pacientes atendidas durante el periodo del 1ro de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2009.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes embarazadas con Lupus Eritematoso Sistémico no activo.
- Pacientes embarazadas con Lupus Eritematoso Sistémico activo sin resolución obstétrica en el Instituto Nacional de Perinatología
- Pacientes con error en el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Activo o en su codificación
- Pacientes sin expediente disponible ya fuera en archivo clínico activo o en archivo muerto.

VARIABLES EN ESTUDIO

Variables independientes:

- | | |
|---|-----------------------------------|
| 1) Lupus Eritematoso Sistémico Activo. | 5) Actividad hematológica. |
| 2) Actividad Renal. | 6) Neumonitis lúpica. |
| 3) Actividad mucocutánea. | 7) Niveles de C3. |
| 4) Actividad articular. | 8) Niveles de C4. |
| | 9) Ácido úrico |

- 10) Plaquetas
- 11) Proteínuria
- 12) Hemoglobina

- 13) Linfocitos
- 14) Depuración de creatinina

Variables dependientes:

- 1) aborto
- 2) muerte fetal
- 3) restricción del crecimiento intrauterino
- 4) bajo peso al nacimiento
- 5) Apgar bajo al nacimiento
- 6) parto pretérmino
- 7) preeclampsia
- 8) eclampsia
- 9) hemorragia obstétrica
- 10) muerte materna

- **DEPENDIENTES.**

- **Aborto**
- Definición Conceptual: Pérdida del producto de la concepción antes de la semana 20 de gestación, o en su defecto en caso de que el peso del producto sea menor a 500g.
- Definición Operacional: Pérdida del producto de la concepción antes de la semana 20 de gestación registrado en expediente clínico al momento de la resolución obstétrica.
- Tipo de Variable: Variable Cualitativa
- Escala de Medición: Nominal Dicotómica
- Unidades de Medición: Presente (positivo) / Ausente (negativo).
- **Muerte Fetal**
- Definición Conceptual: muerte del producto de la concepción que ocurre posterior a la semana 20 de gestación y antes del nacimiento.

- Definición Operacional: muerte del producto de la concepción que ocurre posterior a la semana 20 de gestación y antes del nacimiento registrado en el expediente clínico.

- Tipo de Variable: Variable Cualitativa

- Escala de Medición: Nominal Dicotómica

- Unidades de Medición: Presente (positivo) / Ausente (negativo).

- **Parto pretérmino**

- Definición Conceptual: resolución obstétrica que ocurre posterior a la semana 20 de gestación pero antes de la semana 37 de gestación.

- Definición Operacional: resolución obstétrica que ocurrió posterior a la semana 20 de gestación pero antes de la semana 37 de gestación registrado en el expediente clínico.

- Tipo de Variable: Variable Cualitativa

- Escala de Medición: Nominal Dicotómica

- Unidades de Medición: Presente (positivo) / Ausente (negativo).

- **Preeclampsia**

- Definición Conceptual: enfermedad hipertensiva del embarazo que ocurre después de la semana 20 de gestación, aunado a proteinuria significativa o aumento significativo de la misma en pacientes con proteinuria previa.

- Definición Operacional: presión arterial igual o mayor a 140/90mmHg, posterior a la semana 20 de gestación, aunado a proteinuria igual o mayor a 300mg/24hrs en pacientes sin proteinuria previa o aumento de la misma en pacientes con proteinuria previa.

- Tipo de Variable: Variable Cualitativa

- Escala de Medición: Nominal Dicotómica

- Unidades de Medición: Presente (positivo) / Ausente (negativo).

-

- **Eclampsia**
- Definición Conceptual: aparición de convulsiones o coma durante el embarazo en una mujer después de la vigésima semana de gestación, el parto o en las primeras horas del puerperio sin tener relación con afecciones neurológicas.
- Definición Operacional: convulsiones o coma posterior a la semana 20 de gestación, durante el parto o puerperio no asociado a afección neurológica.
- Tipo de Variable: Variable Cualitativa
- Escala de Medición: Nominal Dicotómica
- Unidades de Medición: Presente (positivo) / Ausente (negativo).
- **Restricción del Crecimiento Intrauterino**
- Definición Conceptual: peso fetal o neonatal por debajo de la percentila 3 ó por debajo de la percentila 10 con alteración de la flujometría doppler.
- Definición Operacional: peso fetal o neonatal por debajo de la percentila 3 ó por debajo de la percentila 10 con alteración de la flujometría doppler.
- Tipo de Variable: Variable Cualitativa
- Escala de Medición: Nominal Dicotómica
- Unidades de Medición: Presente (positivo) / Ausente (negativo).
- **Bajo peso al nacimiento**
- Definición Conceptual: peso al nacimiento menor al esperado según edad gestacional.
- Definición Operacional: peso fetal al nacimiento encontrado menor a la percentila 10 pero mayor a la percentila 3 de las tablas de Jurado Garcia y sin datos de alteración en flujometría doppler.
- Tipo de Variable: Variable Cualitativa
- Escala de Medición: Nominal Dicotómica

- Unidades de Medición: Presente (positivo) / Ausente (negativo).
- **Hemorragia obstétrica**
- Definición Conceptual: Sangrado excesivo asociado al evento resolutorio de la gestación.
- Definición Operacional: sangrado mayor de 500ml en caso de parto o legrado y mayor a 1000ml en caso de cesárea, reportado en hoja de resolución obstétrica y hoja de anestesiología.
- Tipo de Variable: Variable Cualitativa
- Escala de Medición: Nominal Dicotómica
- Unidades de Medición: Presente (positivo) / Ausente (negativo).
- **Apgar bajo al nacimiento**
- Definición Conceptual: baja calificación en examen clínico del neonato en el cual se evalúa el color de piel, frecuencia cardíaca, reflejos e irritabilidad, tono muscular y respiración y se le asigna una puntuación específica.
- Definición Operacional: Calificación de 5 o menos en la calificación Apgar ya fuera al primer o quinto minuto.
- Tipo de Variable: Variable Cualitativa
- Escala de Medición: Nominal Dicotómica
- Unidades de Medición: Presente (positivo) / Ausente (negativo).
- **Muerte Materna**
- Definición Conceptual: muerte asociada al embarazo o puerperio.
- Definición Operacional: Muerte materna durante el embarazo, evento resolutorio o puerperio.
- Tipo de Variable: Variable Cualitativa
- Escala de Medición: Nominal Dicotómica
- Unidades de Medición: Presente (positivo) / Ausente (negativo).

- **INDEPENDIENTES**

EMBARAZADA CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO ACTIVO:

- Definición Conceptual: Paciente en quien coexisten embarazo y Lupus Eritematoso Sistémico con datos clínicos y paraclínicos de actividad.
- Definición Operacional: Embarazada con Diagnóstico de Lupus Eritematoso sistémico según los criterios del Colegio Americano de Reumatología para diagnóstico de Lupus Eritematoso sistémico y diagnóstico de Actividad Según SLEPDAI (Systemic Lupus Eritematosus in Pregnancy Disease Activity Index) [52]
- Tipo de Variable: Variable Cualitativa
- Escala de Medición: Nominal Dicotómica
- Unidades de Medición: Presente (paciente incluida para cohorte) / Ausente (paciente excluida del estudio)
-

ACTIVIDAD RENAL (nefritis lúpica):

- Definición Conceptual: referente a nefritis lúpica, daño renal secundario exclusivamente a procesos fisiopatológicos del lupus eritematoso sistémico.
- Definición Operacional: presencia de sedimento urinario y proteínas totales de 300mg en orina de 24hrs en pacientes sin proteinuria previa (sin elevación de cifras tensionales, en cuyo caso de diagnosticó preeclampsia) o duplicación de proteínas totales en 24hrs en aquellas pacientes con proteinuria basal de más de 300mg en orina de 24hrs (sin elevación de cifras tensionales, en cuyo caso de diagnosticó preeclampsia).
- Tipo de Variable: Variable Cualitativa
- Escala de Medición: Nominal Dicotómica
- Unidades de Medición: Presente / Ausente

ACTIVIDAD MUCOCUTANEA:

- Definición Conceptual: presencia de lesiones o cambios en piel y mucosas secundarios exclusivamente a procesos fisiopatológicos del lupus eritematoso sistémico.
- Definición Operacional: presencia de eritema malar y úlceras en mucosas, con o sin presencia de eritema palmar, plantar, lívedo reticularis o hipersensibilidad dérmica.
- Tipo de Variable: Variable Cualitativa
- Escala de Medición: Nominal Dicotómica
- Unidades de Medición: Presente / Ausente

ACTIVIDAD ARTICULAR:

- Definición Conceptual: Presencia de manifestaciones poliarticulares secundarios exclusivamente a procesos fisiopatológicos del lupus eritematoso sistémico.
- Definición Operacional: afección en más de 2 articulaciones caracterizada por dolor, inflamación, edema y aumento local de la temperatura.
- Tipo de Variable: Variable Cualitativa
- Escala de Medición: Nominal Dicotómica
- Unidades de Medición: Presente / Ausente

ACTIVIDAD HEMATOLOGICA:

- Definición Conceptual: Alteración en el número o función de los elementos formes de la sangre, en asociación a alteraciones inmunológicas secundarias exclusivamente a procesos fisiopatológicos del lupus eritematoso sistémico.

- Definición Operacional: anemia, plaquetopenia y linfopenia asociados a hipocomplementemia y presencia de anticuerpos antinucleares.

- Tipo de Variable: Variable Cualitativa
- Escala de Medición: Nominal Dicotómica
- Unidades de Medición: Presente / Ausente

NEUMONITIS LUPICA:

- Definición Conceptual: inflamación propia del parenquima pulmonar secundario exclusivamente a procesos fisiopatológicos del lupus eritematoso sistémico, en la mayoría de los casos desencadenado por proceso infeccioso subyacente.

- Definición Operacional: pacientes a quienes con diagnóstico en expediente clínico de neumonitis lúpica por parte de servicio de medicina interna y unidad de cuidados intensivos.

- Tipo de Variable: Variable Cualitativa
- Escala de Medición: Nominal Dicotómica
- Unidades de Medición: Presente / Ausente

NIVELES DE C3:

- Definición Conceptual: fracción de complemento.
- Definición Operacional: cuantificación sérica de C3.
- Tipo de Variable: Variable Cuantitativa
- Escala de Medición: Numérica, Continua
- Unidades de Medición: miligramos sobre decilitro

NIVELES DE C4:

- Definición Conceptual: fracción de complemento.
- Definición Operacional: cuantificación sérica de C4.
- Tipo de Variable: Variable Cuantitativa
- Escala de Medición: Numérica, Continua

- Unidades de Medición: miligramos sobre decilitro

ACIDO URICO:

- Definición Conceptual: ácido orgánico débil, producto del metabolismo de las purinas.
- Definición Operacional: cuantificación sérica de ácido úrico.
- Tipo de Variable: Variable Cuantitativa
- Escala de Medición: Numérica, Continua
- Unidades de Medición: miligramos sobre decilitro

PLAQUETAS:

- Definición Conceptual: elementos formes de la sangre con función indispensable para la primera fase de coagulación.
- Definición Operacional: cuantificación sanguínea de plaquetas.
- Tipo de Variable: Variable Cuantitativa
- Escala de Medición: Numérica, Continua
- Unidades de Medición: células por mililitro.

PROTEINURIA:

- Definición Conceptual: estado por lo general patológico asociado a excreción de proteínas en orina.
- Definición Operacional: cuantificación de proteínas en orina de 24hrs.
- Tipo de Variable: Variable Cuantitativa
- Escala de Medición: Numérica, Continua
- Unidades de Medición: miligramos en 24hrs.

HEMOGLOBINA:

- Definición Conceptual: proteína del tipo de las globinas, por lo general eritrocitaria, con función activa en la hematosi s y transporte de oxígeno por el torrente sanguíneo.
- Definición Operacional: cuantificación sanguínea de hemoglobina.
- Tipo de Variable: Variable Cuantitativa
- Escala de Medición: Numérica, Continua
- Unidades de Medición: gramos sobre decilitro

LINFOCITOS:

- Definición Conceptual: tipo de leucocito comprendido dentro de los agranulocitos. Elementos celulares de vital importancia en la respuesta inmune específica o adquirida.
- Definición Operacional: cuantificación de linfocitos en biometría hemática.
- Tipo de Variable: Variable Cuantitativa
- Escala de Medición: Numérica, Continua

Unidades de Medición: células por mililitro

CREATININA:

- Definición Conceptual: producto de la degradación de la creatin fosfato de origen muscular, importante en la evaluación de la función renal.
- Definición Operacional: cuantificación sérica de creatinina.
- Tipo de Variable: Variable Cuantitativa
- Escala de Medición: Numérica, Continua
- Unidades de Medición: miligramos sobre decilitro

RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se identificó la casuística de mujeres embarazadas con diagnóstico de Lupus Eritematoso sistémico activo que conformaron la cohorte, obteniendo del servicio de Estadística y Metas Institucionales la base de datos de morbilidad de cinco años de estudio (2004-2009). Por acceso a los Expedientes del grupo en estudio se identificaron características socio-demográficas, antecedentes obstétricos, datos clínicos del Lupus Eritematoso Sistémico, evolución, tratamiento, así como datos de patología materna propia al momento de la resolución del embarazo y determinaciones hematológicas y bioquímicas. Se ingresaron datos directamente a una base en SPSS versión 17.

ANALISIS ESTADISTICO

Una vez obtenidos los indicadores de las variables, éstas fueron capturadas a una base de datos utilizando el software SPSS Statistics versión 17, posteriormente:

- 1) Las variables sociodemográficas de la población fueron caracterizadas con estadística descriptiva.
- 2) Se caracterizaron las proporciones de variables nominales en términos de su frecuencia en la población estudiada.
- 3) La normalidad en la distribución de las variables cuantitativas fue evaluada con prueba de Kolmogorov Smirnov.
- 4) Se determinaron media y desviación estándar de variables numéricas continuas.
- 5) Se obtuvieron diferencias de medias entre variables continuas con prueba T de Student.
- 6) Consideramos significativos valores de $p < 0.05$

ASPECTOS ÉTICOS.

Investigación sin riesgo: Revisamos los expedientes guardando la confidencialidad de las pacientes involucradas.

ORGANIZACIÓN.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.

- HUMANOS:

- Director y Tutor de Tesis.

- MATERIALES:

- Equipo de cómputo.
- Tinta para impresora.
- Hojas blancas.

CAPACITACIÓN DE PERSONAL.

No se requiere adiestramiento especial.

FINANCIAMIENTO.

Interno del médico residente.

CAPITULO 3

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Se identificaron 216 mujeres con diagnóstico de LES y embarazo de las cuales 23 mujeres presentaron criterios de actividad y fueron incluidas para el estudio, la prevalencia entonces de LES activo y embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo comprendido del primero de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2009 fue de 8.89 casos por cada 10000 nacidos vivos. (23 casos en 25,897 nacidos vivos)

La edad promedio de las 23 mujeres con LES activo fue de 26.4 años (DE 4.9), el rango de edad fue de los 16 años a los 40.

El tiempo de evolución de la enfermedad en promedio fue de 5.3 años (DE 4.6) con un rango de 15 años (valor mínimo de 1 máximo de 16).

Los antecedentes obstétricos se distribuyeron de la siguiente manera: 39.1% de las pacientes fueron primigestas, 39.1% cursaban segundo embarazo, 13% el tercero y el 8.7% el cuarto. No hubo mujeres con antecedente de 4 ó más gestas.

En cuanto a nivel socioeconómico, la distribución fue la siguiente: el 13% de las mujeres pertenecieron al nivel 1, 34.8% al nivel 2, 48.7% al nivel 3 y, por último 4.3% al nivel 4. No hubo mujeres caracterizadas en un nivel mayor.

La media de semanas de ingreso al Instituto en promedio fue de 17 (DE 6.5) con un rango de 8, (valor mínimo de 8 y máximo de 30 semanas).

Los embarazos se resolvieron a una media de 25 semanas de gestación (DE 8), con un intervalo que fue de las 11 a las 40 semanas.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

La variante de actividad mucocutánea fue la manifestación clínica mas frecuente ocurriendo en un 87% seguida de a actividad renal en un 69%, la actividad hematológica ocurrió en un 47%, la neumonitis lúpica ocurrió en un 26%y por ultimo la menos frecuente fue la actividad articular en un 17% (**gráfica 1**).

Las concentraciones medias de C3 fueron de 84.15 (DE 44.9), con valores mínimos de 30 y máximos de 206. Las concentraciones medias de C4 fueron de 15.3+10.27, con valores mínimos de 4 y máximos de 49, dando un total de 17 (73.9%) pacientes con hipocomplementemia (valores de C3 < 80mg/dl y/o C4 <20mg/dl).

No se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones séricas medias de complemento y los diferentes tipos de actividad lúpica, aunque pueden identificarse algunas tendencias de acuerdo a la siguiente tabla:

| Tipo actividad | de | Concentraciones medias de C3 | Concentraciones medias de C4 | Valor de P |
|-----------------------|-----------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Articular | + | 124.7 mg/dl | 15.9mg/dl | 0.078 |
| Articular | - | 76.3 mg/dl | 16mg/dl | 0.991 |
| Mucocutánea | + | 87.08mg/dl | 16.8mg/dl | 0.782 |
| Mucocutánea | - | 76.5mg/dl | 8.3mg/dl | 0.813 |
| Neumonitis | + | 69.6mg/dl | 13.07mg/dl | 0.472 |
| Neumonitis | - | 90.1mg/dl | 16.7mg/dl | 0.564 |
| Hematológica | + | 77.22mg/dl | 17.4mg/dl | 0.485 |
| Hematológica | - | 93.22mg/dl | 14.8mg/dl | 0.612 |
| Renal | + | 82.7mg/dl | 99.1mg/dl | 0.523 |
| Renal | - | 16.47mg/dl | 15.91mg/dl | 0.922 |

Las medias del resto de los valores de laboratorio se distribuyeron de la siguiente manera:

Valores de laboratorio

| | N | Minimos | Maximos | Media | Desviación std. |
|---------------------|----|---------|-----------|-------------|-----------------|
| Hb | 96 | 6.40 | 15.00 | 11.2385 | 1.99870 |
| Leucos | 96 | 3.30 | 16.40 | 9.1531 | 3.19308 |
| Linfos | 95 | 1.60 | 34.60 | 14.8232 | 7.97030 |
| Plaq | 96 | 6000.00 | 427000.00 | 193041.6667 | 93517.22798 |
| glu | 93 | 59 | 240 | 91.86 | 27.314 |
| urea | 93 | 9 | 116 | 33.20 | 21.259 |
| creat | 93 | .29 | 2.96 | .9026 | .47285 |
| Acido_urico | 91 | .3 | 12.7 | 5.437 | 1.8480 |
| dep_creat | 76 | 16.72 | 177.00 | 77.5338 | 30.19346 |
| proteinas_urinarias | 73 | 6 | 669 | 164.32 | 133.632 |
| prototales | 74 | 79.80 | 10710.00 | 2885.5554 | 2550.18842 |

En base a las determinaciones anteriores, se encontraron las siguientes incidencias en por lo menos algún momento del embarazo de las 23 pacientes (gráfica 2):

- Anemia (Hb menor a 10g/dl) : 14 (60.9%)
- Plaquetopenia (<150,000 cels/ml): 9 (39.1%)
- Linfopenia (linfocitos totales <1000cels/ml): 13 (56.5%)
- Hiperuricemia (A.U > 5.5mg/dl): 13 (56.5%)
- Proteinuria (proteínas totales en orina de 24hrs >300mg)
19 (82.6%)
- Proteinuria en rango nefrótico (>3.5g en orina de 24hrs)
8 (34.8%)
- Insuficiencia renal (creatinina sérica >1.2mg/dl ó depuración de creatinina <60mg/dl) 12 (52.2%)

Todas las pacientes recibieron algún tipo de tratamiento médico (**gráfica 3**):

- 23 (100%) pacientes recibieron prednisona con rangos de dosis que fueron desde 5 hasta 100mg/día.
- 16 (69.5%) pacientes recibieron azatioprina con rangos de dosis que fueron desde 50 hasta 300mg/día.
- 4 (17.3%) pacientes recibieron hidroxicloroquina, con rangos de dosis que fueron desde 10 hasta 500mg/día.
- 12 (52.2%) pacientes recibieron por lo menos un bolo de 1000mg de metilprednisolona.

Resolución del embarazo y Desenlace Perinatal

Dentro del rubro de vías de resolución, encontramos que 16 se resolvieron por cesàrea (69.6%), cinco por parto (21.7%) y 2 con legrado (8.7%). Con pérdidas hemáticas promedio de 378.3ml (DE 223ml) al momento de la resolución.

Las semanas de gestación a la resolución en promedio fue a las 31 sdg (DE 7) (Rango 11- 40). El destino materno posterior a la resolución se distribuyó de la siguiente manera:

- 11 (47.8%) pasaron directamente a hospitalización.
- 12 (52.2%) pasaron directamente a la Unidad de Cuidados Intensivos.

La frecuencia de abortos en las pacientes de la cohorte fue de 3 (13%), muerte fetal ocurrió en 3, (13%), la Restricción de crecimiento intrauterino se presentó en 9 casos (39%), bajo peso al nacimiento no asociada a RCIU en 2 (9.5%), con un total de 16 partos pretérmino (80%), involucrando al 76% de los recién nacidos vivos. **(Gráfica 4)**

Dentro del rubro de complicaciones maternas, la más frecuente fue la preeclampsia severa, ocurriendo en 7 pacientes (30.4%), la frecuencia de preeclampsia leve fue de 1 caso (4.3%). Existió un caso de muerte materna (4.3%) y no se reportaron casos de eclampsia o hemorragia obstétrica. **(Gráfica 5)**

16 pacientes (70%) requirieron ingresar a la unidad de cuidados intensivos ya fuera en algún momento del embarazo o puerperio inmediato.

Se obtuvieron 17 recién nacidos vivos de los 23 embarazos (74%). El promedio de peso al nacimiento fue de 1778g (DE 843g), el Capurro o Ballard fue de 35sdg (DE 4sdg). Se reportaron 4 calificaciones de Apgar menores a 6 para el primer minuto de nacimiento (23.5%) y ninguna para el minuto 5.

El destino de los recién nacidos se distribuyó de la siguiente manera**(Gráfica 6)**:

- | | |
|------------------------|-----------|
| • Alojamiento conjunto | 1 (4.5%) |
| • Cunero de transición | 4 (18.2%) |
| • UCIREN | 9 (40.9%) |
| • UCIN | 3 (13.6%) |
| • Patología | 3 (13.6%) |

Comparación de medias

Realizamos comparaciones de medias de cifras de plaquetas, proteínas totales, ácido úrico y niveles de C3 y C4 entre pacientes con y sin desenlaces perinatales adversos encontrando significativos únicamente los siguientes resultados:

- Las pacientes que tuvieron parto pretérmino tuvieron una concentración media de 5.75mg/dl de ácido úrico (DE 1.99) vs. 4.58mg/dl (DE 0.95) en aquellas pacientes sin parto pretérmino de ácido úrico (p = 0.007).

- Las pacientes que tuvieron parto pretérmino tuvieron una media de 3422mg de proteínas en orina de 24hrs (DE 2808) vs. 1695mg (DE 1228) de aquellas sin parto pretérmino ($p = 0.006$).
- Las pacientes cuyo embarazo culminó en aborto tuvieron una media de 7.3mg/dl de ácido úrico (DE 4.05), vs 5.22mg/dL (DE 1.31) en aquellas que no ($p= 0.001$).
- Las pacientes que tuvieron muerte fetal presentaron una media de 4328mg de proteínas en orina de 24hrs (DE 2656) vs. 2578mg (DE 2440) en aquellas pacientes sin muerte fetal ($p= 0.024$).
- Las pacientes que tuvieron RCIU presentaron una media de 3836mg de proteínas en orina de 24hrs (DE 3144) vs. 2199mg (DE 1759) de proteínas en aquellas que no presentaron RCIU ($p= 0.006$).

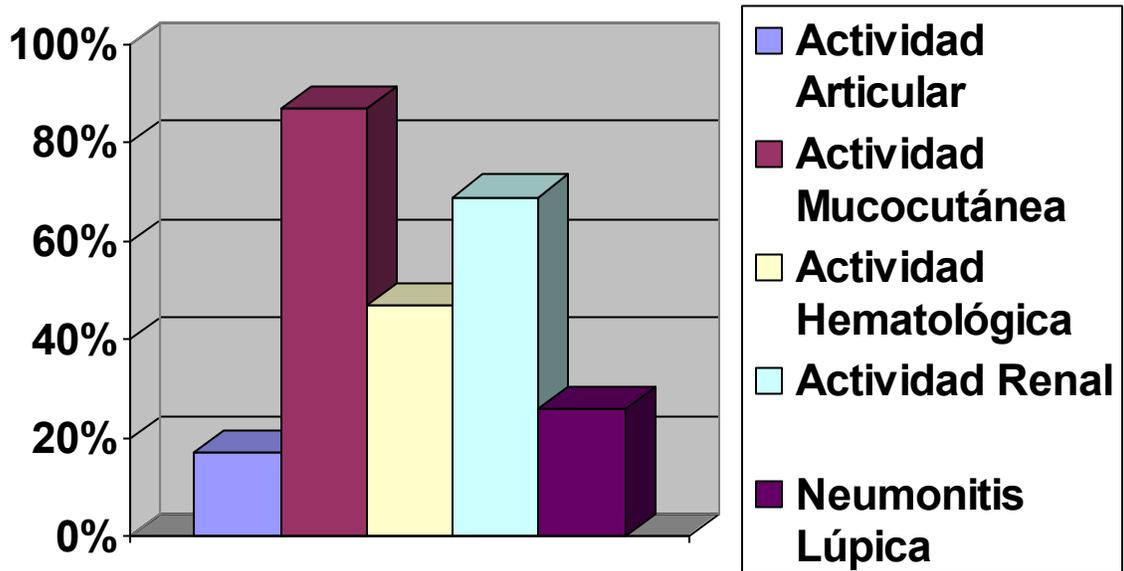
TABLA 1

| Modificación del SLEDAI para valoración de actividad lúpica durante el embarazo (SLEPDAI) | | | |
|--|----------------|---------------------|------------------------------|
| Parámetro | Puntaje | Modificación | Aspecto |
| Convulsión | 8 | Si | Eclampsia |
| Psicosis | 8 | No | |
| Síndrome Orgánico cerebral | 8 | No | |
| Trastornos Visuales | 8 | Si | Encefalopatía hipertensiva |
| Trastornos pares craneales | 8 | Si | Parálisis de Bell |
| Cefalea intensa | 8 | Si | Encefalopatía hipertensiva |
| EVC | 8 | Si | Eclampsia |
| Vasculitis | 8 | Si | Eritema palmar |
| Artritis | 4 | Si | Dolor articular esperado |
| Miositis | 4 | No | |
| Cilindros urinarios | 4 | No | |
| Hematuria | 4 | Si | Cistitis, acretismo, CV |
| Proteinuria | 4 | Si | Preeclampsia |
| Piuria | 4 | Si | Infección |
| Eritema malar | 2 | Si | cloasma |
| Alopecia | 2 | Si | Alopecia postparto |
| Ulceras en mucosas | 2 | No | |
| Pleuresía | 2 | Si | Hiperventilación, disnea |
| Pericarditis | 2 | No | |
| Hipocomplementemia | 2 | Si | Elevación gestacional |
| Fiebre | 1 | No | |
| Trombocitopenia | 1 | Si | Preeclampsia, T. gestacional |
| Leucopenia | 1 | Si | Leucocitosis gestacional |

Diagnóstico de actividad con 4 puntos o más

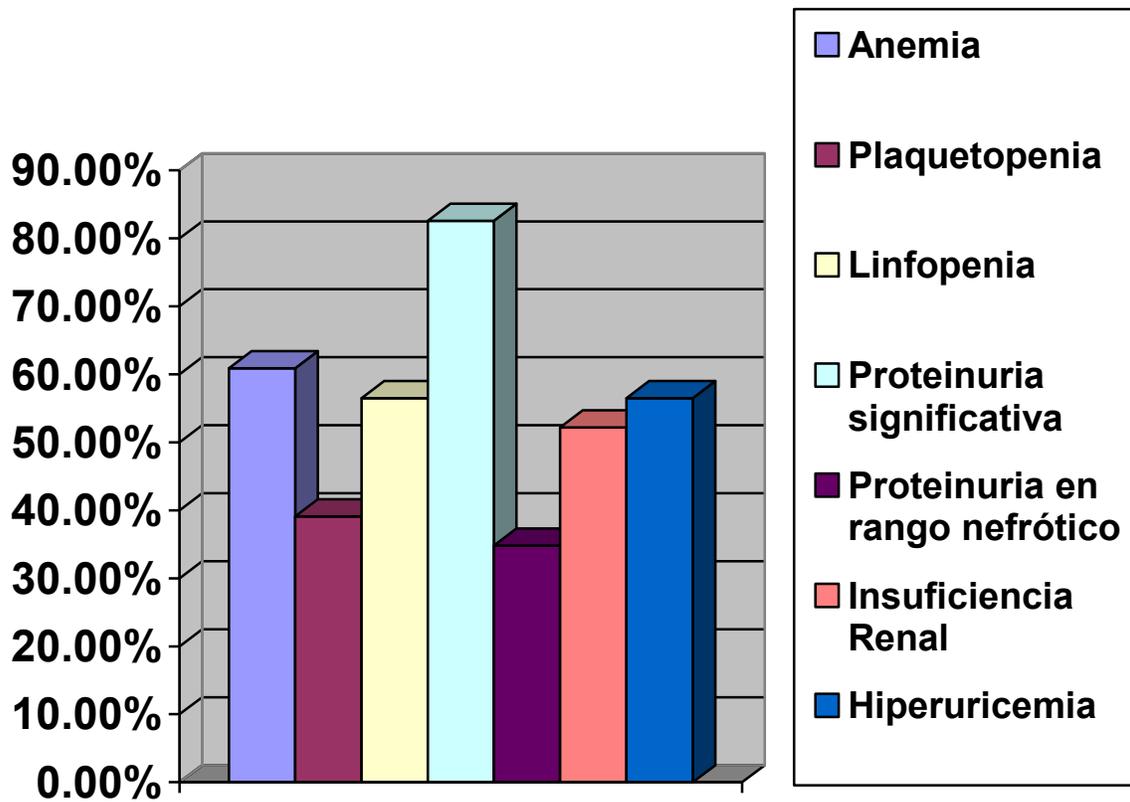
GRÁFICA 1

Tipo de Actividad Lúpica



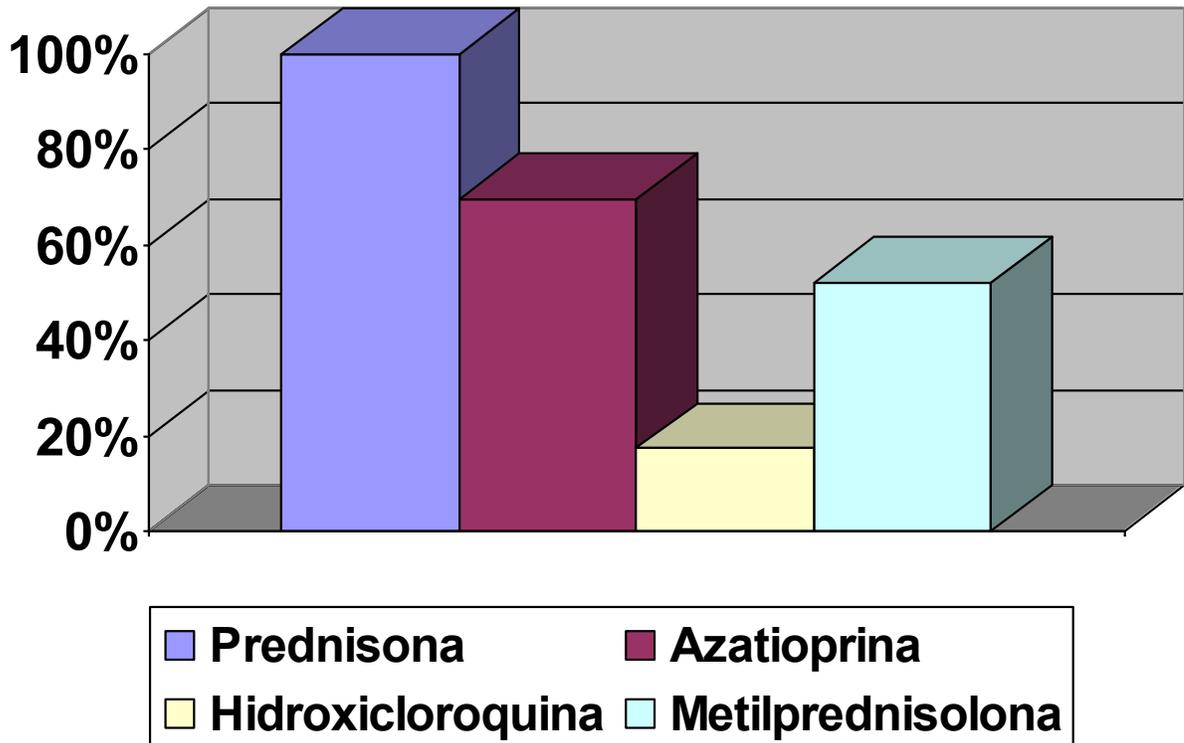
GRÁFICA 2

Perfiles



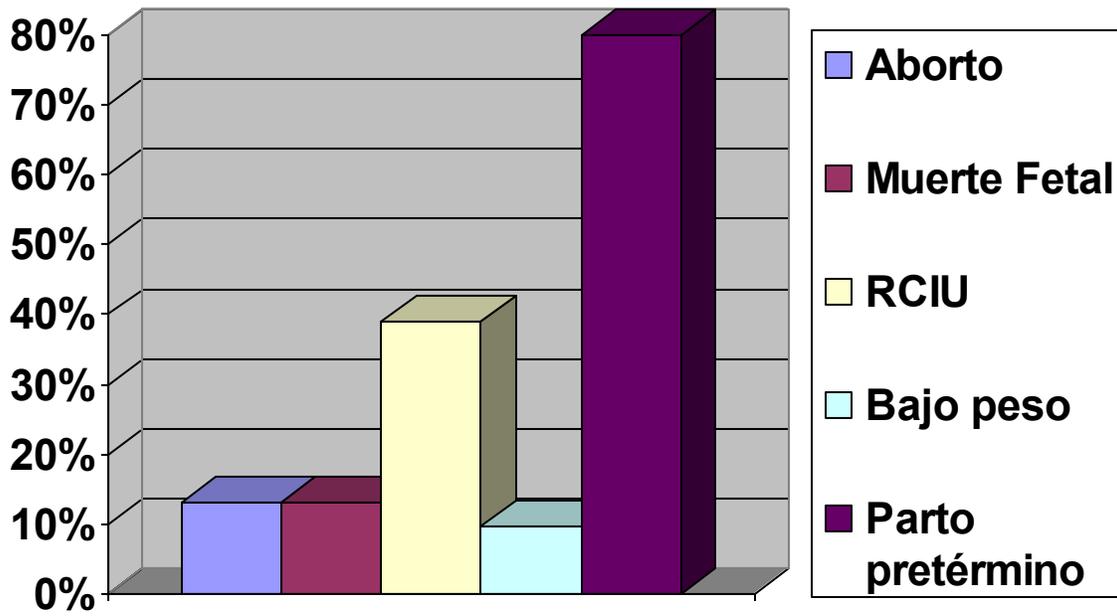
GRÁFICA 3

Tratamiento Médico



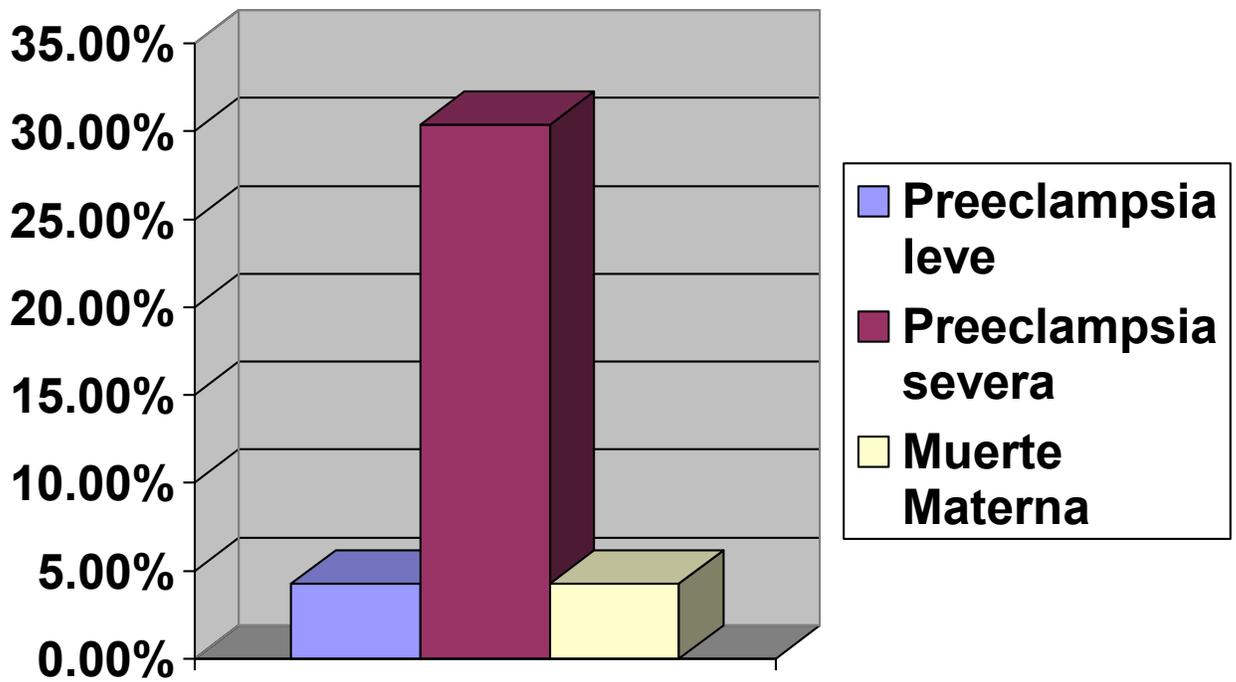
GRÁFICA 4

Desenlaces Fetales



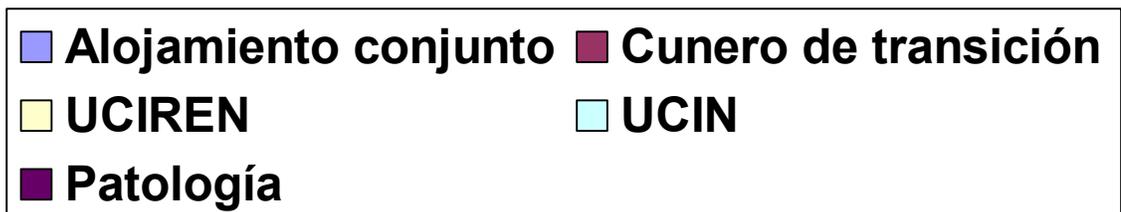
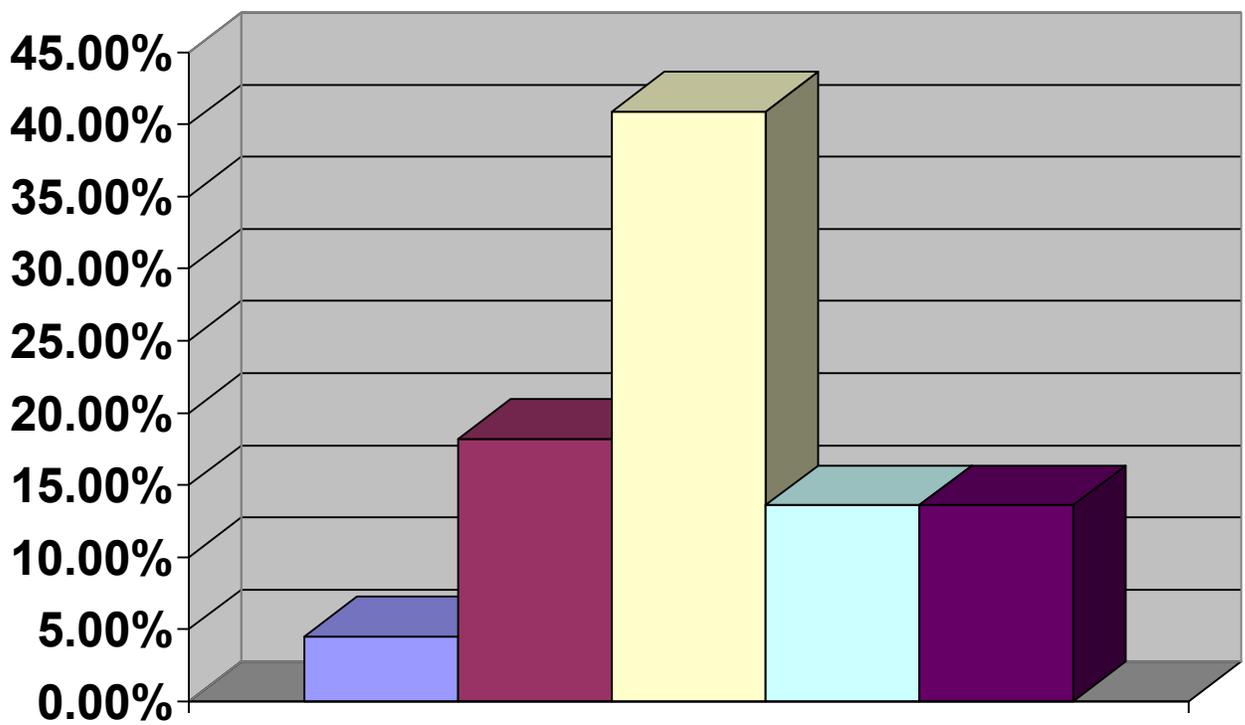
GRÁFICA 5

Desenlaces Maternos



GRÁFICA 6

Destino neonatal



CAPITULO 4

DISCUSIÓN.

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS — Se describen en la literatura mundial una prevalencia de Lupus y embarazo en mujeres latinoamericanas que va de 1 en 500 a 1 en cada 1500 embarazos, la prevalencia encontrada en el Instituto Nacional de Perinatología sobrepasa por mucho esta misma, siendo de 83 pacientes con LES y embarazo por cada 10000 nacidos vivos y de 8.9 con LES activo y embarazo por cada 10000 nacidos vivos. Esto se explica por ser un centro de referencia para pacientes de alto riesgo.

Las características sociodemográficas fueron similares a las descritas internacionalmente, siendo la mayoría de nuestras pacientes pertenecientes a la segunda o tercera década de la vida, primigestas (39.1%) o secundigestas (39.1%).

La media de semanas de ingreso al instituto en promedio fue de 17 (DE 6.5), lo que demuestra un rango subóptimo de ingreso para control prenatal, ya que según las recomendaciones este tipo de pacientes deben ser admitidas para control incluso pregestacionalmente [\[36\]](#).

EVOLUCIÓN CLÍNICA — Las manifestaciones clínicas del Lupus Eritematoso Sistémico Activo variaron considerablemente entre las pacientes de la cohorte, siendo la más frecuente la actividad mucocutánea, encontrada en un 87% de las pacientes, seguida de la renal en un 69%, la hematológica en un 47%, la neumonitis lúpica en un 26% y por último, la actividad articular en un 17%. En cuanto a esto, diversos estudios ratifican la actividad mucocutánea como la más frecuente, en rangos que van desde un 25 hasta un 90% de las pacientes, seguida de la actividad articular con un rango que va del 20 hasta un 60% y la renal con rangos de un 4 a un 30%. Los datos de actividad hematológica corresponden también a las frecuencias encontradas en la cohorte. [\[14\]](#). Atribuimos las

diferencias en los diferentes estudios a las clasificaciones empleadas para diagnóstico de actividad lúpica y las características étnicas y sociales de la cohorte, en este estudio se usó la escala SLEPDAI, que es la escala diagnóstica validada para el embarazo con mayor sensibilidad (94%) y especificidad (80%) (**Tabla 1**), por lo que consideramos normal el que las frecuencias encontradas correspondan con los rangos más altos aceptados en la literatura para algunos tipos de actividad. [52].

No existe consenso en si existe o no un patrón característico para la actividad lúpica según edad gestacional, en la cohorte se encontraron frecuencias mayores para aquellas pacientes en segundo y tercer trimestre, sin embargo, es imposible establecer un perfil estadísticamente significativo con una cohorte tan pequeña y con tanto riesgo de subdiagnóstico de actividad previo al envío a la institución.

La hipocomplementemia se ha descrito como adyuvante en el diagnóstico de actividad lúpica, en la cohorte estudiada se encontró que el 73.9% de las pacientes cursó con concentraciones de C3 y C4 disminuidas. Esta frecuencia fue ligeramente mayor a la reportada en el Hopkins Lupus Pregnancy Cohort, en donde la hipocomplementemia se encontró en el 50% de las pacientes, aunque en esta cohorte se incluyeron pacientes con diagnóstico de LES con y sin actividad. En el presente estudio no se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones séricas medias de complemento y los diferentes tipos de actividad lúpica, aunque en este rubro no se encontraron estudios similares para la comparación de resultados. [14, 25,28].

Se encontraron frecuencias muy elevadas de anemia (60.9%), plaquetopenia (39.1%), linfopenia (56.5%), hiperuricemia (56.5%), insuficiencia renal (52.2%) y proteinuria en rango nefrótico (34.8%). De lo anterior, cabe mencionar que tanto la plaquetopenia, como la insuficiencia renal y la proteinuria en rango nefrótico (nefritis lúpica) han sido descritos como factores de riesgo independientes para desenlace perinatal adverso en diversos estudios, siendo el más importante de todos, la nefritis lúpica. Esto podría significar la presencia de algunas variables confusoras a la hora de la determinación de riesgos para desenlace perinatal adverso. Sin embargo, se aceptan diversos estudios que corroboran pérdida fetal

en un 36-52% de los casos de nefritis lúpica y prematuridad en un 35-40%, así como también aumento de riesgo para preeclampsia e insuficiencia renal. [4, 9,10,17]. Todos con resultados estadísticamente significativos.

Con respecto a esto, cabe mencionar que en la mayoría de las veces, el diagnóstico de la nefritis lúpica es simple, porque a la adición de proteinuria significativa y sedimento urinario, coexiste actividad lúpica en otros órganos en el 80% de los casos. Cuando las anomalías urinarias ocurren previas al tercer trimestre, esto debe considerarse todavía con mayor seguridad. La dificultad ocurre durante la segunda mitad del embarazo, en donde la coexistencia de hipertensión arterial sugiere con mayor frecuencia la instauración de preeclampsia. En el presente estudio, se descartaron de la cohorte todas aquellas pacientes con diagnóstico de LES cuyo único criterio de actividad fuera el de proteinuria significativa aunado a elevación de las cifras tensionales de novo o hipertensión arterial crónica.

Todas las pacientes de la cohorte recibieron algún tipo de tratamiento médico, el 100% recibieron prednisona, el 69.5% azatioprina, el 17.3% hidroxicloroquina y el 52% bolos de metilprednisolona. Todos los tratamientos concuerdan en tipo de medicamentos y dosis con aquellos aceptados internacionalmente. [44, 45, 46, 47, 48]. Sin embargo, se acepta que algunos de ellos puedan asociarse a parto pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino. Lo anterior hace que, dado a que es imposible diferenciar el efecto per se de los medicamentos de aquel ocasionado por la enfermedad, se acepte el impacto del tratamiento médico en la evaluación de riesgos para desenlace perinatal adverso en este tipo de pacientes. En el presente estudio no se realizaron intentos para determinar asociación entre algún tipo de tratamiento y frecuencias de desenlaces.

RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO Y DESENLACE PERINATAL — En la cohorte estudiada, la tasa de cesáreas fue de 69.6%, mientras que diversos estudios describen la misma en no mayor al 40%. Este aumento de casi el doble podría explicarse a dos principales factores: la prematuridad y al aumento tan significativo

de cesárea electiva en la paciente con embarazo de término calificado como de alto riesgo [9,13,14].

No se encontró mayor frecuencia de hemorragia obstétrica, a diferencia de lo reportado en diversos estudios. [14, 17]

La frecuencia de desenlace perinatal adverso dentro de la cohorte estudiada fue considerablemente elevado, pues se encontraron: muerte fetal (13%), Restricción de crecimiento intrauterino (39%), parto pretérmino (80%), preeclampsia severa (30.4%), y muerte materna (4.3%) a pesar del tamaño de la misma. Sin embargo, todos los desenlaces anteriormente mencionados, concuerdan con las frecuencias reportadas según los diferentes estudios, pues están reportadas frecuencia de óbito hasta de un 20%, 54% de partos pretérmino, RCIU en rangos hasta de un 36% y preeclampsia en un 30% [9,10,27,28,30]. Aunado a esto, se consideran frecuencias incluso mayores en aquellas cohortes integradas en centros terciarios de referencia como el nuestro. [14]

Solo existió un desenlace ampliamente descrito en la literatura que no se presentó en ninguna paciente de la cohorte, a saber, el parto pretérmino secundario a ruptura prematura de membranas. Desconocemos las causas.

En cuanto al desenlace de parto pretérmino, consideramos importante considerar que el mismo podría depender, en muchas ocasiones, de factores asociados independientes de la patología de base, como la interrupción por indicaciones médicas asociadas a comorbilidad (preeclampsia), el uso de medicamentos esteroideos y el RCIU diagnosticado previo al nacimiento por flujometría doppler. Sin embargo, todos los estudios en la literatura han decidido incluir estos probables casos por imposibilidad de determinar el peso específico de cada factor en pacientes con LES.

COMPARACIÓN DE MEDIAS — Las comparaciones se realizaron partiendo de estudios previos que han conferido a la proteinuria y a la trombocitopenia el valor de ser factores de riesgo independientes para desenlace perinatal adverso. [36]. Estos datos se corroboraron para la proteinuria, con medias estadísticamente significativas en aquellas pacientes con y sin parto pretérmino ($p=0.006$), muerte

fetal ($p=0.024$) y RCIU ($p=0.006$). Por lo contrario, no se encontraron resultados significativos para la concentración plaquetaria y algún desenlace perinatal. Aunado a esto, se encontraron a su vez, diferencias significativas en las medias de ácido úrico en aquellas pacientes con parto pretérmino y aborto. Esto podría estar asociado a la alta frecuencia de preeclampsia severa, sin embargo no descartaríamos la posibilidad de explorar este hallazgo en un estudio específicamente diseñado para lo mismo, pues no existen estudios al respecto.

CONCLUSION

El LES es una enfermedad poco frecuente en la población general e importante en el Instituto nacional de Perinatología por ser éste un centro de referencia nacional para el embarazo de alto riesgo.

Existe diferencia en el comportamiento clínico cuando el LES esta activo en las mujeres atendidas en el INPerIER semejante al observado en la literatura.

El LES activo incrementa de manera significativa la frecuencia y severidad de las complicaciones maternas y neonatales. Entre éstas se encuentran como preponderantes el parto pretérmino y la preeclampsia severa, denotando la inminente necesidad de evaluación detallada y constante por un equipo interdisciplinario constituido por obstetras especializados en embarazo de alto riesgo, médicos materno-fetales, internistas y reumatólogos durante todo el embarazo, así como también, ser atendidas en una institución con adecuadas instalaciones para el manejo crítico materno y neonatal.

Esta patología es de gran impacto, pues requiere de diversas medidas terapéuticas, incrementa considerablemente el tiempo de estancia intrahospitalaria y la frecuencia de admisión a las unidades de cuidados intensivos (materna y neonatal), así como también requiere de un laboratorio especializado para pruebas inmunológicas que nos permitan detectar de manera mas temprana a las mujeres con actividad en el embarazo.

Distinguir entre la actividad lúpica y los signos y síntomas tanto de embarazos normales como en aquellos con alguna otra comorbilidad puede ser difícil en este tipo de pacientes. Afortunadamente, en la mayoría de las pacientes, aún en presencia de actividad, los resultados no son tan desfavorables para el binomio siempre y cuando el diagnóstico y tratamiento sean: oportunos, correctos y en el centro adecuado.

CAPITULO 5

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. Ruiz-Irastorza, G, Khamashta, MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus* 2008; 17:416.
3. Lockshin, MD. Pregnancy does not cause SLE to worsen. *Arthritis Rheum* 1989; 32:665.
4. Petri, M, Howard, D, Repke, J. Frequency of lupus flare in pregnancy: The Hopkins lupus pregnancy center experience. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1358.
5. Urowitz, MB, Gladman, DD, Farewell, VT, et al. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1392.
6. Meehan, RT, Dorsey, JK. Pregnancy among patients with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 1987; 14:252.
7. 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.
8. 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.
9. Hayslett, JP. Maternal and fetal complications in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:123.
10. Bobrie, G, Liote, F, Houillier, P, et al. Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am J Kidney Dis* 1987; 9:339.
11. Guballa, N, Sammaritano, L, Schwartzman, S, et al. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43:550.
12. Erkan, D, Sammaritano, L. New insights into pregnancy-related complications in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5:357.
13. Yasmeen, S, Wilkins, EE, Field, NT, et al. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med* 2001; 10:91.
14. Clowse, ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33:237.
15. Julkunen, H, Kaaja, R, Palosuo, T, Gronhagen-Riska, C, Teramo, K. Pregnancy in lupus nephropathy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72:258.
16. Tandon, A, Ibanez, D, Gladman, DD, Urowitz, MB. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3941.
17. Moroni, G, Quaglini, S, Banfi, G, et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:713.

18. Kong, NC. Pregnancy of a lupus patient--a challenge to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:268.
19. McGrory, CH, McCloskey, LJ, DeHoratius, RJ, et al. Pregnancy outcomes in female renal recipients: a comparison of systemic lupus erythematosus with other diagnoses. *Am J Transplant* 2003; 3:35.
20. Nossent, HC, Swaak, TJ. Systemic lupus erythematosus. VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy. *J Rheumatol* 1990; 17:771.
21. Repke, JT. Hypertensive disorders of pregnancy. Differentiating preeclampsia from active systemic lupus erythematosus. *J Reprod Med* 1998; 43:350.
22. Chakravarty, EF, Colon, I, Langen, ES, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1897.
23. Egerman, RS, Ramsey, RD, Kao, LW, et al. Hypertensive disease in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1676.
24. Rothfield, NF. SLE: Pitfalls to avoid when managing special problems. *J Musculoskel Med* 1987; 4:47.
25. Buyon, JP, Cronstein, BN, Morris, M, et al. Serum complement values (C3 and C4) to differentiate between systemic lupus activity and preeclampsia. *Am J Med* 1986; 81:194.
26. Buyon, JP, Tamerius, J, Ordorica, S, et al. Activation of the alternative complement pathway accompanies disease flares in systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1992; 35:55.
27. Julkunen, H, Jouhaikainen, T, Kaaja, R, Leirisalo-Repo, M, et al. Fetal outcome in lupus pregnancy: A retrospective case-control study of 242 pregnancies in 112 patients. *Lupus* 1993; 2:125.
28. Petri, M, Albritton, J. Fetal outcome of lupus pregnancy: A retrospective case-control study of the Hopkins lupus cohort. *J Rheumatol* 1993; 20:650.
29. Clark, CA, Spitzer, KA, Laskin, CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus Erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol* 2005; 32:1709.
30. Andrade, R, Sanchez, ML, Alarcon, GS, et al. Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus from a multiethnic US cohort: LUMINA (LVI) [corrected]. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:268.
31. Clowse, ME, Magder, LS, Witter, F, Petri, M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52:514.
32. Clowse, ME, Magder, LS, Witter, F, Petri, M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol* 2006; 107:293.
33. Qureshi, F, Yang, Y, Jaques, SM, et al. Anti-DNA antibodies cross-reacting with laminin inhibit trophoblast attachment and migration: implications for recurrent pregnancy loss in SLE patients. *Am J Reprod Immunol* 2000; 44:136.
34. Melk, A, Mueller-Eckhardt, G, Polten, B, et al. Diagnostic and prognostic significance of anticardiolipin antibodies in patients with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol* 1995; 33:228.

35. McNeil, HP, Chesterman, CN, Krilis, SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991; 49:193.
36. Ross, G, Sammaritano, L, Nass, R, Lockshin, M. Effects of mothers' autoimmune disease during pregnancy on learning disabilities and hand preference in their children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:397.
37. Johnson, MJ, Petri, M, Witter, FR, Repke, JT. Evaluation of preterm delivery in SLE pregnancy clinic. *Obstet Gynecol* 1995; 86:396.
38. Drugs and lactation database (LactMed) of the United States National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>).
39. Askanase, AD, Miranda-Carus, ME, Tang, X, et al. The presence of IgG antibodies reactive with components of the SSA/Ro-SSB/La complex in human breast milk: implications in neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 2002; 46:269.
40. Lockshin, MD, Sammaritano, LR. Lupus pregnancy. *Autoimmunity* 2003; 36:33.
41. Andrade, RM, McGwin, G Jr, Alarcon, GS, et al. Predictors of post-partum damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (XXXVIII). *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:1380.
42. Boumpas, DT, Fessler, BJ, Austin, HA III, et al. Systemic lupus erythematosus: Emerging concepts Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann Intern Med* 1995; 123:42.
43. Lockshin, MD, Harpel, PC, Druzin, ML, et al. Lupus pregnancy. II. Unusual pattern of hypocomplementemia and thrombocytopenia in the pregnant patient. *Arthritis Rheum* 1985; 28:58.
44. Clowse, ME, Magder, L, Petri, M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus* 2005; 14:593.
45. Bermas, BL, Hill, JA. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1722.
46. Buchanan, NM, Toubi, E, Khamashta, MA, et al. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: Review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:486.
47. Al-Herz, A, Schulzer, M, Esdaile, JM. Survey of antimalarial use in lupus pregnancy and lactation. *J Rheumatol* 2002; 29:700.
48. Parke, AL, Rothfield, NF. Antimalarial drugs in pregnancy--the North American experience. *Lupus* 1996; 5 Suppl 1:S67.
49. Klinger, G, Morad, Y, Westall, CA, et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet* 2001; 358:813.
50. Costedoat-Chalumeau, N, Amoura, Z, Duhaut, P, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3207.
51. Clowse, ME, Magder, L, Witter, F, Petri, M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3640.
52. Buyon, JP, Kenneth, C, Petri, M. Assessing Disease Activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus* 1999; 8; 677

CAPITULO 6

CURRÍCULO VITAL DEL TESISISTA.

Nombre: Domínguez Mena Miguel Ángel

Edad : 29 años

Nacionalidad : Mexicana.

**Dirección: Paseo Vista Hermosa #14 Col Bosque de Atoyac, Puebla, Puebla,
CP. 72459**

E- Mail: dominguez-mena@hotmail.com

FORMACIÓN PREVIA.

Medico Cirujano: Benemérita Universidad Autónoma del Estado de Puebla.

TRABAJO INSTITUCIONAL.

Médico de Postgrado: Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (actualmente cursando el cuarto año de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia.)

Servicio Social: Unidad de Medicina Familiar #57 Instituto Mexicano del Seguro Social.

Internado Rotativo: Hospital General Regional #36 Instituto Mexicano del Seguro Social.