



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## FACULTAD DE MEDICINA

### DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO HOSPITAL ÁNGELES MÉXICO

Diferencias clínicas entre embarazos con Lupus Eritematoso  
Sistémico en que hubo Lupus Neonatal y los que no lo  
presentaron

TESIS PRESENTADA POR EL

DR. LUIS RAMÓN PÉREZ MEDRANO

COMOREQUISITO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN

**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**



**JULIO 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

Dr. Claudio F. Serviere Zaragoza  
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y  
Obstetricia

---

Dr. José T. Pineda Fernández  
Jefe de División de Enseñanza

---

Dr. Francisco J. Borrajo Carbajal  
Coordinador de Educación Médica Formativa

---

Dr. José Niz Ramos  
Asesor de Tesis

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por permitirme realizar mis sueños y por todas las bendiciones recibidas.

A mi Familia, quienes me apoyaron en todo momento

Al Dr. José Niz Ramos, por su apoyo para la realización de esta tesis.

Al Dr. Claudio Francisco Serviere Zaragoza, Dr. Mario Martínez Ruiz, Dr. Francisco Borrajo Carbajal, Dr. José Toribio Pineda Fernández, por compartir sus conocimientos, por su paciencia, por su apoyo en este y todos mis proyectos.

A mis Compañeros de residencia, por lo momentos compartidos.

A los Médicos del Hospital, por sus enseñanzas y experiencias compartidas

## **DEDICATORIAS**

A mis padres, por darme la vida, por su amor, comprensión, y por enseñarme el camino y por creer en mí en todo momento; mil gracias.

A mis hermanos, por el cariño, apoyo y el tiempo compartido.

A mis abuelitas, por su amor y ejemplo de fortaleza

A mis amigos, por los momentos compartidos

## **INDICE**

<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>6</b>
<b>LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.....</b>	<b>7</b>
<b>LUPUS ERITEMATOSO SITEMICO Y EMBARAZO.....</b>	<b>15</b>
<b>LUPUS NEONATAL.....</b>	<b>20</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>24</b>
<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>24</b>
<b>HIPOTESIS.....</b>	<b>25</b>
<b>OBJETIVO.....</b>	<b>26</b>
<b>MATERIAL Y METODO.....</b>	<b>26</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>28</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>30</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>31</b>
<b>TABLAS Y FIGURAS.....</b>	<b>32</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>34</b>

## INTRODUCCION

En la actualidad, las enfermedades autoinmunes han suscitado un interés considerable en cuanto al resultado de los embarazos en mujeres afectadas.

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

Es una enfermedad más o menos frecuente, la prevalencia de lupus eritematoso sistémico en la población es entre 20 a 150 casos por cada 100.000 habitantes.(47) Su etiología es aún desconocida, pero diferentes factores genéticos, hormonales y ambientales interaccionan de una forma compleja en su génesis, dando como resultado una pérdida de la tolerancia del organismo a sus propios constituyentes, la producción de autoanticuerpos, la formación de complejos inmunes y daño tisular. (2)

Así mismo, se ha identificado la presencia de una respuesta inmunológica anómala con influencia multifactorial que incluye factores genéticos, ambientales, anormalidades en los linfocitos B y T, y la presencia de hormonas sexuales, asociados al aumento de complejos inmunes circulantes. (3)

El Lupus y Embarazo, es por definición, un evento de alto riesgo, tanto por la elevada frecuencia de resultados fetales adversos, como por el empeoramiento de daño renal o vascular para la madre. La enfermedad renal activa y la hipertensión materna son importantes predictores de pérdidas fetales y nacimientos prematuros, respectivamente. Todavía continúa el debate, si el embarazo incrementa la actividad del Lupus Eritematoso Sistémico. La mayoría de las pérdidas fetales ocurren en asociación con los anticuerpos antifosfolípidos, los cuales también están asociados con pérdidas en mujeres sanas. La prematuridad,

retardo en el crecimiento intrauterino y preeclampsia son características comunes en el Lupus y embarazo. Los anticuerpos Anti Ro/SSA están asociados a bloqueo cardíaco congénito. Por lo tanto, es necesario un monitoreo minucioso y medidas terapéuticas oportunas para obtener mejores resultados. (4)

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

## **LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida, que puede afectar a casi cualquier órgano del cuerpo, caracterizado por la producción de autoanticuerpos. Es una enfermedad producida por múltiples alteraciones en los mecanismos, tanto celulares como humorales, llevando a una pérdida de la tolerancia inmunológica, con la activación de linfocitos y producción de autoanticuerpos con afección sistémica a múltiples órganos, llegando a afectar piel, articulaciones, riñones, pulmones, serosas, sistema nervioso e hígado. Clínicamente cursa con exacerbaciones y remisiones, con una intensidad variable, que incluso puede poner en riesgo la vida. La heterogeneidad clínica de LES y la falta de características patognomónicas plantean un reto diagnóstico para el clínico. Para complicar las cosas, los pacientes pueden presentar sólo unos rasgos clínicos de LES, que pueden parecerse a los de otras enfermedades autoinmunes, infecciosas o enfermedades hematológicas. El diagnóstico del LES se basa generalmente en el juicio clínico, después de excluir diagnósticos alternativos. (1,5)

El LES tiene una incidencia en adultos de 20 a 150 por cada 100,000 individuos, dependiendo de la población, Es frecuente entre las mujeres jóvenes con una

edad pico de aparición entre la adolescencia y principios de los 40 años con una relación mujer: hombre de 10:1. La incidencia aumenta entre 2 y 4 veces más en mujeres de raza negra, hispanas y asiáticas. (6,7)

La prevalencia en Estados Unidos se ha reportado de 14.6 a 50.8 casos por 100.000 personas. Un estudio en México reportó una prevalencia de 0.06%. (8) Más de la mitad de los enfermos desarrollan daño permanente en diferentes órganos y sistemas. El pronóstico ha mejorado drásticamente durante los últimos 3 años. La supervivencia a 10 y 20 años es de 80% y 65% respectivamente. Sin embargo la mortalidad es todavía un problema importante, la cual es tres veces mayor que en la población general. La mortalidad en etapas tempranas está asociada con actividad de la enfermedad e infecciones, mientras que la mortalidad tardía a enfermedad vascular por aterosclerosis. (8)

## **ETIOLOGIA**

La etiología de lupus eritematoso sistémico sigue siendo desconocida y es claramente multifactorial. Muchas observaciones sugieren un papel de factores genéticos, inmunológicos, hormonales y ambientales.

No hay una sola causa para el LES que haya sido identificada, aunque factores como la luz del sol y los medicamentos, pueden precipitar la condición y existe una base genética compleja. Los autoanticuerpos pueden estar presentes durante muchos años antes de la aparición clínica de la enfermedad, y puede haber un número creciente de anticuerpos justo antes de que se desarrollen síntomas, que apunta a una patogénesis multifactorial. (6)

### **Factores genéticos**

Estudios de asociación del genoma completo han identificado aproximadamente 50 loci en genes con polimorfismos que predisponen a LES. Sin embargo, esta información genética representa sólo el 18 por ciento de la susceptibilidad a SLE,

lo que sugiere un importante componente de las influencias ambientales o epigenéticos. Los polimorfismos de genes que aumentan el riesgo para LES se pueden entender mejor si se considera que está causado inicialmente por autoanticuerpos patógenos y complejos inmunes (IC) que su formación dependerá de diversos factores como la activación de la inmunidad innata y adquirida.

Los factores genéticos que confieren las razones de riesgo más altos son las deficiencias de los componentes del complemento C1q (necesarios para eliminar las células apoptóticas), C4A y B, C2, o la presencia de un gen mutado TREX1 que codifica la endonucleasa, enzima que degrada el ADN. Una mutación heterocigota en el gen TREX1 se ha asociado con el lupus familiar. (9)

La predisposición genética más común se encuentra en el locus principal de histocompatibilidad (MHC). El MHC contiene genes para moléculas presentadoras de antígenos (clase I antígenos de leucocitos humanos [HLA-A, -B y -C] y moléculas de clase II de HLA [HLA-DR, -DQ y DP]). (9,10)

Se han reportado altos índices de concordancia (14 a 57%) de LES en gemelos monocigotos; de 5 a 12% de los miembros de una familia padecen la enfermedad. Los pacientes con LES también tienen una frecuencia más alta de marcadores genéticos específicos que la población general, polimorfismos de varias citocinas y sus receptores, moléculas intracelulares, quimiocinas, opsoninas y ciertos alelos de la proteína C-reactiva. Algunas de estas asociaciones ocurren con más frecuencia en los pacientes de ciertas razas y diferentes etnias. Por lo menos 8 lugares geométricos en 6 cromosomas se han ligados al LES estos son: 1q23, 1q25-31, 1q41-42, 2q35-37, 4p16-15.2, 6p11-21, 12q24 y 16q12. (11-13)

### Factores inmunológicos

Es claro que existen numerosos defectos inmunológicos en los pacientes con LES, sin embargo, la etiología de estas anormalidades no es clara.

Los mediadores del LES son autoanticuerpos y complejos inmunes que forman con los antígenos; los autoanticuerpos pueden estar presentes durante años antes de que aparezca el primer síntoma de la enfermedad. Algún Auto-antígeno que es

reconocido, se presentan principalmente en las superficies celulares, en particular por las células que se activan o se someten a apoptosis, donde los antígenos intracelulares tienen acceso a superficies de las células y pueden ser reconocidos por el sistema inmunológico (15)

Entre las anomalías inmunológicas que se encuentran en el LES están: (15-18)

- Disminución de células T citotóxicas y supresoras
- Deterioro de la actividad citolítica de las células T policlonales
- Aumento en las células T cooperadoras (CD4+)
- Activación policlonal de las células B y anomalías de su receptor
- Defectos en la supervivencia de los linfocitos B, con posibles defectos en la apoptosis
- Disfunción en las señales de células inmunológicas
- Predominio de la respuesta inflamatoria con citocinas TH2
- Niveles elevados de interferón- $\alpha$ , en pacientes con enfermedad activa
- Niveles anormalmente altos de C4d y niveles bajos CR1 en eritrocitos

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

Sin embargo hay una inmunorrespuesta a autoantígenos derivada de la fagocitosis de células apoptóticas y/o necróticas. Esto incrementa la activación de células dendríticas con la cooperación de CD32 y de TLR-9 por la captación de autoantígenos, lo que favorece la activación de linfocitos T y B con la producción de autoanticuerpos hacia componentes nucleares. Los niveles crecientes de anticuerpos antinucleares se pueden encontrar en suero años antes de que se presenten manifestaciones clínicas de LES. (17,18)

## Factores hormonales

Existe evidencia sustancial de la función inmunorreguladora de estradiol, testosterona, progesterona, la dehidroepiandrosterona (DHEA), y hormonas de la pituitaria, incluyendo la prolactina, que han apoyado la hipótesis de que modulan la incidencia y la gravedad del LES. Por ejemplo: (15,19)

- El uso de anticonceptivos que contienen estrógenos se asocia con un aumento del 50 por ciento en el riesgo de desarrollar LES; así mismo la aparición temprana de la menarquia (edad  $\leq 10$  años) o la administración de estrógeno a las mujeres posmenopáusicas duplica su riesgo.
- El manejo de las mujeres con LES clínicamente estables con los anticonceptivos orales combinados durante un año no aumenta brotes de la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con reemplazo hormonal puede aumentar brotes aunque la evidencia se mezcla.
- Niveles de hormonas sexuales alteradas pueden predisponer al desarrollo de LES o como resultado del proceso autoinmune. Sin embargo, es importante destacar que los niveles hormonales se mantienen dentro del rango fisiológico. En las mujeres, los niveles plasmáticos de las siguientes hormonas disminuyen: testosterona, progesterona y DHEA, mientras que el estradiol y prolactina se incrementan.
- La lactancia materna puede disminuir el riesgo de desarrollar LES en la madre, aunque la evidencia es mixta. Es claro que ni la lactancia materna ni la duración de la lactancia materna aumento del riesgo de desarrollar LES.
- El hallazgo de que las mujeres nulíparas tienen un mayor riesgo de LES puede sugerir un papel de influencias hormonales, pero la diferencia observada, también podría surgir como resultado de las mayores tasas de abortos espontáneos y mortinatos en mujeres con LES

## Factores Ambientales

El ambiente puede tener un papel en la etiología de LES, algunas infecciones de tipo viral y bacteriana se han relacionado con el desarrollo de enfermedades de tipo autoinmune, sin embargo no hay alguna infección específica relacionada. (6)

Los virus, pueden estimular a células específicas del sistema inmunológico; en algunos pacientes con LES se han encontrado con títulos altos de anticuerpos contra virus de Epstein Barr y algunos retrovirus; se ha propuesto que esto puede contribuir al desarrollo de autoinmunidad. (11,15)

Existen numerosos medicamentos como la hidralazina, la procainamida, hidantoína, fenitoína, clorpromacina, metildopa y penicilina, los cuales en personas susceptibles producen una reacción alérgica actuando como antígenos y produciendo lo que se conoce como un síndrome "Lupus Like". En estos pacientes son frecuentes las manifestaciones cutáneas y articulares, siendo raro el involucramiento renal y neurológico. Así mismo, la literatura describe asociación del síndrome "Lupus Like" con algunos colorantes para cabello, alimentos como el tallo de alfalfa (Aminoácido L-canavanina); productos para el cultivo de tabaco, exposición a sílice, cloruro de vinilo, solventes orgánicos y metales pesados. (3)

La luz ultravioleta (UV) puede estimular a los queratinocitos para expresar más receptores y secretar más IL-1, IL-3, IL-6, GM-CSF, y TNF-alfa, de tal modo que estimula a las células de B para formar más anticuerpos. (20)

## MANIFESTACIONES CLINICAS

El espectro de las manifestaciones clínicas del LES es amplio, e incluye desde manifestaciones clínicas inespecíficas como signos tempranos, hasta complicaciones multisistémicas con un importante impacto a la función de diversos órganos blanco.

La forma de presentación clínica de LES es muy variada puede iniciar con afección a múltiples órganos, o bien a un solo órgano o sistema con anomalías detectadas por exámenes de laboratorio. La manifestación inicial

es usualmente ataque al estado general, caracterizado por fatiga, pérdida de peso, y fiebre que generalmente no es mayor de 38C° (8)

*Manifestaciones músculoesqueléticas:* Se presentan en más del 90% de los enfermos y consisten en rigidez, mialgias, artralgiyas y/o artritis.

*Manifestaciones mucocutáneas:* Se presentan en más del 80% de los enfermos con fotosensibilidad. Se caracterizan por el clásico eritema malar en alas de mariposa, lesiones discoides con eritema, escama y atrofia, alopecia que puede abarcar todo el cuero cabelludo, cejas y pestañas; alteraciones en mucosas con úlceras orales y/o nasales generalmente indoloras, gingivitis o perforación del tabique nasal. (8,21)

*Manifestaciones pulmonares:* El daño pulmonar se presenta en la mitad de los enfermos e incluye enfermedad pleural, neumonitis aguda, enfermedad intersticial difusa e hipertensión pulmonar. (8,21)

*Manifestaciones hematológicas:* La anemia hemolítica se presenta hasta en el 40%. Se caracteriza por reticulocitosis, prueba directa de Coombs positiva. Sin embargo, es más frecuente que la anemia sea secundaria al proceso inflamatorio, insuficiencia renal, pérdida sanguínea, deficiencia dietética, medicamentos, o una combinación de estos factores. Generalmente es de tipo normocítica, normocrómica. La leucopenia se presenta hasta en el 60% de los enfermos. La linfopenia se observa hasta en el 90%, sobre todo en periodos de actividad. La trombocitopenia moderada (menor a 100000) se presenta en el 50%, mientras que la grave (menor a 50000) en el 10%. (8)

*Manifestaciones del sistema reticuloendotelial:* El 50% de los enfermos cursa con linfadenopatía en las regiones cervical, axilar y/o inguinal. La esplenomegalia es menos frecuente, presentándose en 10-20% de los casos. Más del 50% cursan con hepatomegalia en algún momento de la enfermedad. (8)

*Manifestaciones renales:* Se desarrollan en alrededor del 50-70% de los casos de los enfermos y se manifiesta por proteinuria, hematuria, cilindruria (granulosos, hialinos), disminución del filtrado glomerular e hipertensión arterial y en etapas más tardías, hiperazoemia. La sobrevida de pacientes con afección renal ha

mejorado en un 88% a un seguimiento de 10 años, sin embargo de 10-20 desarrollará enfermedad renal terminal. (8)

*Manifestaciones gastrointestinales:* La mayoría son secundarias al uso de medicamentos o infecciones. Dolor abdominal: Algunas pueden poner en peligro la vida del paciente como la trombosis mesentérica, enteropatía perdedora de proteínas, oclusión intestinal, pancreatitis, otras menos comunes como la enfermedad celiaca y enfermedad inflamatoria intestinal. La mayoría tiene buena respuesta a tratamiento con esteroides e inmunosupresores, medidas de apoyo como dieta, antibioticos y procineticos. (8)

*Manifestaciones neuropsiquiátricas:* Se han reportado manifestaciones NP en un 25%-75%, siendo las más frecuentes: síndrome orgánico cerebral, convulsiones y neuropatía periférica. Con menor frecuencia enfermedad vascular cerebral, corea, ataxia, mielitis transversa, meningitis aséptica y pseudotumor cerebral. (8)

*Manifestaciones cardiovasculares:* Se ha demostrado afección en pericardio, miocardio, endocardio y vasos coronarios. La afección más común es valvular, que se presenta en 70% de los casos. Generalmente es asintomática y se manifiesta por engrosamiento y/o disfunción, con mayor afección de las válvulas mitral y/o aórtica. El 65% de los casos presenta alteración pericárdica, que se caracteriza por engrosamiento y derrame pericárdico de pequeño a moderado. El infarto al miocardio se ha reportado en menos del 10% y puede ser por aterosclerosis o por arteritis, que en ocasiones se asocia a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. (8)

## **DIAGNOSTICO**

El Colegio Americano de Reumatología ha establecido criterios para la clasificación (no el diagnóstico) del LES, debiendo estar presentes al menos 4 de ellos. No obstante, si se realiza el hallazgo de algún signo clásico como lo es la nefritis lúpica, se realiza el diagnóstico de LES aunque no cuente con los 4 de 11 criterios. (8,21)

### Crterios para la Clasificaci3n de LES

1.- Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasogenianos
2.- Lupus discoide	Placas eritematosas elevadas con descamaci3n querat3sica adherente y taponamiento folicular; en la lesiones amas antiguas puede ocurrir cicatrizaci3n atr3fica.
3.- Fotosensibilidad	Erupci3n cut3nea a consecuencia de una reacci3n poco com3n a la luz solar, por historia cl3nica u observaci3n del m3dico.
4.- Ulceras orales	Ulceraci3n oral o nasofar3ngea, habitualmente indolora, observada por un m3dico.
5.- Artritis	Artritis no erosiva que afecta 2 3 m3s articulaciones perif3ricas. Caracterizada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipersensibilidad al tacto dolor a la presi3n</li> <li>• hinchaz3n</li> <li>• derrame articular.</li> </ul>
6.- Serositis	a Pleuritis: historia de dolor pleur3tico, o frote escuchado por un m3dico demostraci3n de derrame pleural; b Pericarditis: documentada por electrocardiograma, frote o demostraci3n de derrame peric3rdico
7.- Afecci3n renal	a Proteinuria persistente. mayor de 0,5 g/d3a o mayor de 3 + si no se cuantifica, o b Cilindros celulares, que pueden ser eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
8.- Alteraci3n neurol3gica	a Convulsiones: en ausencia de toxicidad medicamentosa o alteraciones metab3licas conocidas como uremia, cetoacidosis y alteraciones electrol3ticas; o b Psicosis. en ausencia de todos los factores de toxicidad medicamentosa o alteraciones metab3licas conocidas como uremia, cetoacidosis y alteraciones electrol3ticas.
9.- Trastorno hematol3gico	a Anemia hemol3tica con reticulocitos; o b Leucopenia menor de 4000 leucocitos/mm <sup>3</sup> en dos o mas ocasiones; o c Linfopenia menor de 1500 linfocitos/ mm <sup>3</sup> en dos o mas ocasiones; o d Trombocitopenia menor de 100.000/mm <sup>3</sup> en ausencia de toxicidad medicamentosa
10.- Alteraci3n inmunol3gica	a Anticuerpos anti DNA nativo a titulo anormal ; o b Anticuerpos anti-Sm: presencia de anticuerpos contra el ant3geno nuclear Sm; o c Presencia de anticuerpos antifosfol3pidos basada en: 1) nivel anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG, e IgM; 2) prueba positiva de anticoagulante l3pico usando un procedimiento estandarizado; o 3) prueba serol3gica para sifilis falsa positiva presente por lo menos durante seis meses y confirmada mediante prueba de inmovilizaci3n de <i>Treponema</i> d Pruebas serol3gicas falsas positivas para sifilis: que hayan sido positivas por lo menos durante seis meses y confirmados por medio de la prueba de inmovilizaci3n de <i>treponema</i> o por la prueba de fluorescencia de absorci3n de anticuerpos de <i>Treponema pallidum</i> , o prueba de absorci3n de anticuerpos fluorescentes antitreponema
11.-Anticuerpos antinucleares	Un titulo anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por una prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos implicados al "s3ndrome de lupus inducido por f3rmacos".

Para fines de clasificaci3n una persona tiene LES si re3ne cuatro o m3s de los 11 criterios

## LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

La asociaci3n de lupus eritematoso sist3mico (LES) y gesti3n, es una situaci3n cl3nica frecuente ya que esta enfermedad es m3s habitual en el sexo femenino durante la edad f3rtil. (22)

La exacerbación del LES ocurría aproximadamente en el 50% de las embarazadas hasta hace algunas décadas, las manifestaciones de la enfermedad ocurrían en una proporción igual, indistintamente del trimestre de gestación y frecuentemente en el puerperio inmediato. Sin embargo, la incidencia de la exacerbación durante embarazo y en el puerperio, ha disminuido en las últimas tres décadas. Esto puede estar relacionado con el mejor entendimiento de la enfermedad, mejor control de la misma y conocimiento de la exacerbación durante el embarazo. Algunos investigadores creen que el índice de manifestaciones clínicas durante embarazo es similar a la frecuencia de exacerbación que en mujeres no embarazadas, mientras que otros mantienen que el embarazo es una época de vulnerabilidad para la actividad creciente de la enfermedad. (23)

En la actualidad, existen controversias respecto al efecto del embarazo sobre el Lupus Eritematoso Sistémico. Se estima que entre un 10 y un 30% de las pacientes cursan con reactivación de la enfermedad durante la gestación. (24)

Las exacerbaciones durante el embarazo afectan principalmente los sistemas cutáneos y/o articular. Los datos obtenidos de estudios prospectivos demuestran que solamente una minoría de pacientes sufre de complicaciones severas (por ejemplo: nefritis, psicosis, o severa trombocitopenia) durante el embarazo. Petri y col., reportaron un compromiso renal del 43% entre las exacerbaciones del LES durante el embarazo versus 22% de las exacerbaciones en pacientes control (25). Sin embargo, solamente 11% de todas las exacerbaciones durante el embarazo fueron consideradas severas de acuerdo a los rangos de actividad. A pesar de estas series, se puede decir que las exacerbaciones no son más severas que en las mujeres no embarazadas.

En el estudio prospectivo de Mintz, y cols. (1) la tasa de reactivación fue del 10% en las enfermas con enfermedad renal previa y apareció enfermedad renal en 6,8% por primera vez durante la gestación. Estos resultados no mostraron diferencias estadísticas significativas. Mientras que existe incertidumbre sobre el efecto del embarazo en el curso del LES, también existe evidencia de que la acción hormonal requerida para el mantenimiento del embarazo puede dar lugar a la actividad creciente de la enfermedad.

Por otra parte, las complicaciones asociadas al embarazo son más probables que en las mujeres sanas. Yasmeen, S y cols. (26) en un estudio prospectivo observaron índices crecientes de hipertensión asociada al embarazo, parto pretérmino, hemorragia postparto y trombosis venosa en mujeres con LES, así como restricción del crecimiento intrauterino y muerte neonatal.

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

## **COMPLICACIONES OBSTETRICAS**

Desde el punto de vista obstétrico la paciente lúpica tiene mayor riesgo de aborto, prematuridad, retardo del crecimiento intrauterino, preeclampsia y lupus neonatal. Desde el punto de vista reumatológico, se sabe que ocurren más exacerbaciones del lupus durante el embarazo, especialmente en el último trimestre y puerperio. Es aceptado por todos que es un buen pronóstico la ausencia de actividad lúpica en los seis meses previos al embarazo. (27-29). El manejo obstétrico de la paciente lúpica dependerá de la asociación de patologías y de la exacerbación del lupus. Por otro lado, dado que la fertilidad no está afectada, es muy importante el uso de métodos anticonceptivos adecuados en estas pacientes, así como también una adecuada evaluación preconcepcional. (29)

### *Pérdida Fetal En El Lupus Eritematoso Sistémico*

Las pérdidas fetales se han observado hasta en el 50% en pacientes embarazadas con LES;(23,25) en estudios subsecuentes estos porcentajes han disminuido. Petri y cols. (25) mostraron los resultados publicados de embarazos a partir de diversos períodos antes de 1960 a 1965 el índice de pérdida fetal era de 43% y del 2000 al 2003 disminuyó a 17%. El riesgo de la pérdida fetal se aumenta en mujeres que presentan hipertensión, lupus activo, nefritis lúpica (26) e

hipocomplementemia, niveles elevados de anticuerpos anti-DNA, presencia de aPL o trombocitopenia.

En caso de presencia de los principales anticuerpos antifosfolípidos (aPL) medidos que para propósitos clínicos son los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) y el anticoagulante lúpico (AL), aunque su presencia no predice necesariamente la pérdida fetal, las pacientes con LES y aPL parecen estar en el riesgo aumentado de aborto espontáneo. Una revisión que incluyó 10 estudios reclutando a 554 mujeres con LES encontró que la muerte fetal era más común en presencia de aPL (38 a 59 vs. 16 a 20% que nos los presentaban), AL (36 vs. 13%), o aCL (39 vs. 18%); la pérdida fetal ocurre típicamente después de la 10 semana gestación (25). Es posible disminuir el riesgo de pérdida fetal en estas pacientes; así, en todas las mujeres embarazadas con LES debe investigarse la presencia del aPL.

Otros autores refieren a la pérdida fetal entre el 8 y 41% en pacientes con LES, siendo la media de 22%, de estas, el 40% se presentan en el segundo trimestre; el 75% se presentan durante la exacerbación de la enfermedad; y la pérdida fetal se relaciona directamente con el grado de nefropatía.(30)

Los pacientes con LES tienen una mayor incidencia de parto pretérmino (tres veces que de pacientes sin LES), esta y la restricción del crecimiento se asocian a dosis repetidas de corticoesteroides, complicaciones renales, hipertensión, aPL, preeclampsia y ruptura prematura de las membranas. (31)

### *Nefritis Lúpica En El Embarazo*

La nefritis lúpica se asocia a una gran mortalidad, principalmente cuando se asocia a exacerbación de la misma previa o durante el embarazo por los cambios fisiológicos inherentes a este. Se asocia a un riesgo aumentado de pérdida fetal hasta 75% y a empeoramiento de las manifestaciones renales y extra renales en la mayoría (25,32) Aunque la incidencia no es alta, las exacerbaciones renales severas pueden ocurrir. Consecuentemente, durante el asesoramiento preconcepcional de mujeres con nefritis lúpica se debe alentar a retrasar el embarazo hasta que la enfermedad pueda permanecer inactiva por lo menos los

seis meses, además que el riesgo de efectos nocivos sobre el feto se minimizan si la concepción y el embarazo pueden abstenerse del uso de glucocorticoides o de otras drogas inmunosupresoras, en algunas pacientes puede ser preferible continuar con glucocorticoides en dosis efectiva bajas y/o utilizar azatioprina. Las pacientes con hipertensión, proteinuria y azoemia preexistentes están en riesgo aún más importante. (32)

Se considera una función renal favorable en aquellas pacientes que presenten una creatinina sérica de  $\leq 1.5$  mg/ml, depuración de creatinina de  $\geq 50$  cm<sup>3</sup>/min y proteinuria  $\leq 3$  g/24 hrs.

La interrupción del embarazo por cualquier causa no parece revertir la declinación de la función renal, lo cual sugiere que este deterioro es significativo durante el embarazo; únicamente una función renal muy deteriorada que ponga en riesgo la vida de la madre es indicativa de interrupción del embarazo independientemente de la edad gestacional o cuando se desarrolla hipertensión severa. (33)

#### *Preeclampsia Asociada A Lupus Eritematoso Sistémico*

La preeclampsia es una complicación frecuente del embarazo asociado a LES, ocurriendo en aproximadamente en 13% de las pacientes, entre las mujeres con enfermedad renal la incidencia puede ser mucho más alta hasta 66%. (23)

Frecuentemente es difícil distinguir entre preeclampsia y nefritis lúpica. Es importante tener en cuenta que la preeclampsia es más probable que ocurra en pacientes que presentan anticuerpos antifosfolípidos (aPL), diabetes mellitus o antecedente de preeclampsia; la trombocitopenia preexistente también puede ser un factor de riesgo. (34,35) La hipertensión preexistente, aunque per se es un factor de riesgo para la preeclampsia en la población en general, no ha sido confirmada como factor de riesgo en mujeres con LES en un estudio retrospectivo realizado por Egerman, RS y cols. (35)

Los exámenes de laboratorio pueden no ser siempre útiles para distinguir entre preeclampsia y actividad de una nefritis lúpica, esta última se asocia a proteinuria y/o a sedimento activo en orina (cilindros y leucocitos), mientras en la

preeclampsia se encuentra únicamente proteinuria. Las manifestaciones clínicas del LES pueden asociarse a hipocomplementemia y a títulos aumentados de anticuerpos anti-DNA y comparados con los niveles previos estos generalmente aumentan. (23,35) La trombocitopenia, los niveles elevados de enzimas hepáticas, el ácido úrico y la excreción urinaria disminuida de calcio son más sobresalientes en la preeclampsia. Sin embargo, la trombocitopenia se puede también considerar en asociación con aPL, púrpura trombocitopenica trombótica y púrpura trombocitopenica inmune que puede complicar embarazo en mujeres con LES.

## **LUPUS NEONATAL**

El lupus neonatal es un desorden raro que es causado por el paso transplacentario de autoanticuerpos específicos de la madre hacia el feto (se presenta en hijos de madres con procesos de tipo inmune como el lupus eritematoso sistémico (LES y síndrome de Sjögren). (42)

Fue descrito por primera vez en 1954 por los dermatólogos McCuiston y Schoch quienes identificaron en recién nacidos lesiones semejantes a las identificadas en el Lupus Eritematoso Sistémico. (48) En 1981, los anticuerpos anti-Ro/SSA fueron identificados por Provost como los agentes etiológicos ya que estos anticuerpos están presentes en el 95% de los casos de Lupus Neonatal. Posteriormente, los anticuerpos anti-La/SSB también fueron implicados en la patogénesis de la enfermedad. (48)

El Lupus Neonatal está asociado con la presencia de los anticuerpos anti-Ro y anti-La maternos y puede ocurrir independiente del diagnóstico materno e incluso en madres asintomáticas.

El nombre de la enfermedad proviene de las similitudes clínicas e histopatológicas de lesiones de la piel con el Lupus Eritematoso Sistémico. Sin embargo, además de lesiones en la piel, el Lupus Neonatal se caracteriza por la participación de varios órganos, y puede ser la causa del bloqueo cardiaco congénito (BCC), el

principal responsable de la gravedad de esta enfermedad, además de trastornos del hígado o hematológicos, entre otros. Su prevalencia no se conoce. Esto es debido en parte a las diferentes formas de la enfermedad y las muchas especialidades que tienen que ver con esta enfermedad, tales como dermatología, cardiología, pediatría y obstetricia, entre otros. (48)

Las manifestaciones del lupus neonatal a nivel dérmico son frecuentes, de tipo variable, se manifiestan desde las primeras semanas de vida y se incrementan al ser expuestas a la luz solar; (42) dichas lesiones son de tipo anular, discoide, irregular, macular o formando placas eritematosas, así como también ulceraciones de la mucosa a nivel intranasal y palatina. El momento más común para la erupción para ser detectado es de entre 4 y 6 semanas de edad, pero puede estar presente en el nacimiento. La duración media de la erupción es 15 a 17 semanas. (49) La distribución más frecuente es a nivel de cara y tronco. Las lesiones son autolimitadas y a menudo no requieren de tratamiento. La duración rara vez se prolonga más allá del año de vida y varía de acuerdo a los títulos de anticuerpos maternos transferidos; pueden dejar secuelas en forma de áreas de hipopigmentación, atrofia, escaras o telangiectasias. (43) La erupción generalmente se cura sin tratamiento, aunque el uso de los corticosteroides puede acelerar su resolución. No hay evidencia de que el tratamiento de la erupción evita cicatrices o telangiectasias que se desarrollan en aproximadamente el 10- 20% de los niños. (49)

La afectación hepática en Lupus Neonatal suele presentarse con pruebas de función hepática elevadas (generalmente asintomáticos de la alanina aminotransferasa y / o aspartato aminotransferasa) que puede estar asociada con evidencia de colestasis. (49)

Aunque el paso transplacentario de anticuerpos maternos puede afectar a cualquier línea hematológica, se ha sugerido que las plaquetas eran la más común involucrada. Parece que esta puede ser la manifestación más común dentro de la primera semana de vida y tiende a resolverse en 2-4 semanas. Cuando se mide recuentos sanguíneos en 4-8 semanas, se encontró que la neutropenia fue visto

con mucho más frecuencia que la trombocitopenia y se produce en hasta un 10-15% de los niños nacidos de madres con anticuerpos anti-Ro. (49)

Al igual que en los recién nacidos con trombocitopenia que rara vez tienen problemas de sangrado, los niños con neutropenia no tienen problemas con la infección. Más raramente, una anemia hemolítica o incluso una pancitopenia o anemia aplásica se ha informado secundaria a Lupus Neonatal.

En cuanto a la manifestación a nivel hematológico se menciona en algunos reportes que no es común y es autolimitada; sin embargo, hay series en las que se describen alteraciones entre las que se incluyen la anemia hemolítica, trombocitopenia, linfopenia y neutropenia, esta última descrita hace 70 años antes que se mencionara el síndrome como tal. Se estima una frecuencia hasta de 50% y rara vez es grave. Se ha detectado que el anticuerpo causante es el anti-Ro predominantemente y es por activación del complemento y destrucción a nivel periférico así como supresión a nivel de la médula ósea. (44,45)

Es poco común apreciar manifestaciones sistémicas en este padecimiento y los sistemas más afectados son el hepático y esplénico resultando en colestasis, elevación de enzimas hepáticas, anemia hemolítica y pancitopenia, asociados con las manifestaciones dérmicas. (46).

Dentro de las afecciones neurológicas, se han encontrado casos en relación con microcefalia sin mostrar manifestaciones clínicas y otras en relación con hidrocefalia así como también datos de vasculopatía. (50)

Las manifestaciones cardíacas en el Lupus Neonatal son los más investigados no sólo por su frecuencia, sino también por su gravedad y la irreversibilidad. Afectan principalmente el sistema de conducción, lo que puede causar bloqueo auriculoventricular completo una manifestación potencialmente que por lo general comienza en el útero, a menudo muy temprano (16 semanas). Además del nodo atrioventricular y sistema de conducción, otras estructuras cardíacas (endocardio, miocardio y del sistema de la válvula) puede verse afectada por efecto directo del

anticuerpo o secundaria a lesiones del sistema de conducción o de su tratamiento. (48)

La complicación más severa es el bloqueo cardíaco congénito (BCC) que ocurre en el 2% de fetos de mujeres con anticuerpos anti-Ro positivos con una tasa de recurrencia del 16 al 20% en los embarazos subsiguientes (36-38). Este está asociado con una mortalidad del 24% al final de la infancia y los niños que sobreviven requieren marcapaso en el primer año de vida. El BCC ocurre entre las semanas 18 y 30 del embarazo y un ecocardiograma fetal debe ser realizado en este período para poder realizar una detección precoz del mismo. Una vez detectado el BCC completo no puede ser revertido. Algunos autores han sugerido el tratamiento efectivo con dexametasona en pacientes con bloqueo de segundo grado revirtiendo el mismo a primer grado (39).

El lupus neonatal explica 90 a 95% de los bloqueos cardíacos que ocurren in útero o en el período neonatal y del 60 a 90% de los bloqueos completos congénitos cardíacos. Por lo tanto cuando una mujer haya tenido un hijo con bloqueo congénito cardíaco, el índice de la recurrencia de este es de alrededor de 15%; 6% tienen manifestaciones cutáneas aisladas de lupus neonatal (41)

La patogenia del bloqueo cardíaco se cree que resulta del depósito de anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB en el tejido fino cardíaco fetal, conduciendo a una lesión autoinmune del nodo atrio ventricular y de su tejido fino circundante. (40-41)

En pacientes que desarrollan hydrops fetalis, la dexametasona, el salbutamol y la digoxina tienen un papel en el tratamiento. Sin embargo, los beneficios fetales deben ser balanceados con el riesgo materno.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El lupus neonatal es una entidad descrita hace más de medio siglo. Se presenta en hijos de madres con procesos de tipo inmune entre los que se incluyen el lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome de Sjögren.

Lupus eritematoso neonatal es una enfermedad poco común que puede afectar a varios órganos, de los cuales los más importantes son el corazón y la piel. En mujeres asintomáticas durante el embarazo o enfermedad autoinmune con anticuerpos frente a antígenos, el paso transplacentario de estos autoanticuerpos puede causar lesiones en órganos diana.

A pesar de ser reconocida la importancia de estos anticuerpos en la fisiopatología de lupus neonatal, su sola presencia no es suficiente para el desarrollo de la enfermedad, existe una necesidad de otros factores, tales como factores genéticos y ambientales. Las lesiones son generalmente benignas y limitadas. El bloqueo auriculoventricular es una excepción, ya que determina la mortalidad y morbilidad significativa, destacando la importancia del diagnóstico precoz.

La rareza y la variabilidad en la expresión clínica de la enfermedad son un desafío a la comprensión de su fisiopatología.

## **JUSTIFICACION**

La presencia de autoanticuerpos en la madre y los aloanticuerpos en el niño asociado con un terreno inmuno-inflamatorio que favorece la evolución de la enfermedad autoinmune requiere la monitorización prolongada de las madres asintomáticas y niños con Lupus Neonatal, al menos hasta la edad adulta.

A pesar de mucho progreso, el Lupus Neonatal es aún un reto científico en varios niveles. Hay importantes lagunas en el conocimiento de su fisiopatología, sino también en el reconocimiento de su incidencia y el pronóstico a corto y largo plazo, en la definición de los métodos de detección temprana eficaces y rentables, que

no permite por el momento, los grandes avances en el enfoque paciente-feto/recién nacido que puedan verse afectados en futuros embarazos.

## **HIPÓTESIS**

### **HIPÓTESIS NULA**

Las pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que tuvieron hijos con Lupus Neonatal no tienen diferencia en variables clínicas y de laboratorio con las que no tuvieron hijos con Lupus Neonatal.

### **HIPOTESIS ALTERNA**

Las pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que tuvieron hijos con Lupus Neonatal tienen diferencia en variables clínicas y de laboratorio con las que no tuvieron hijos con Lupus Neonatal.

## **OBJETIVO**

Determinar las diferencias clínicas y de laboratorio entre embarazos con Lupus Eritematoso Sistémico en que hubo lupus neonatal y los que no lo presentaron en el periodo comprendido de 1972 a 2002.

## **MATERIAL Y METODO**

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, comparando las diferencias clínicas y de laboratorio entre embarazos con Lupus Eritematoso Sistémico en que hubo lupus neonatal y los que no lo presentaron en el periodo comprendido de 1972 a 2002.

Se analizaron 131 pacientes con 146 embarazos que llegaron a viabilidad y se obtuvieron hijos vivos.

Estos pacientes se vieron durante el embarazo en el Hospital de Ginecoobstetricia No. 2 del IMSS y el Hospital Ángeles México en el periodo comprendido de 1972 a 2002

Se realizó análisis comparativo de 2 grupos:

Grupo A.- 11 embarazos en que hubo productos con Lupus Neonatal.

Grupo B.- 135 embarazos en que no hubo productos con Lupus Neonatal.

Se analizaron los siguientes parámetros:

- Datos demográficos y antecedentes

Edad materna a la resolución del embarazo

Años de padecer Lupus Eritematoso Sistémico

Tiempo sin actividad de Lupus Eritematoso Sistémico antes del embarazo

Presencia de Síndrome Antifosfolípidos

Presencia o no de daño renal

Antecedente de Lupus Neonatal

- De la evolución del embarazo

Exámenes de laboratorio: hematológicos, inmunológicos y renales

Peso del recién nacido

Presencia de exacerbación de Lupus Eritematoso Sistémico durante el embarazo

Manifestaciones clínicas en el recién nacido con Lupus Neonatal

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Las variables importantes fueron comparadas por la prueba de T de student para dos muestras suponiendo varianzas desiguales y prueba F para varianza de dos muestras en el caso de la correlación de las cifras de plaquetas maternas y del recién nacido en casos de Lupus Neonatal. Los resultados fueron tomados no significativos si el valor de la p (probabilidad) fue  $> 0.05$

## RESULTADOS

Se analizaron un total de 131 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con 146 embarazos que llegaron a viabilidad y se obtuvieron hijos vivos el periodo comprendido de 1972 a 2002 en el cual se observaron 11 casos de Lupus Neonatal (16.06%).

En cuanto a los datos demográficos y antecedentes; se encontró una edad materna media de 24.72 años en las pacientes que presentaron un recién nacido con Lupus Neonatal en comparación con 28.36 años en las que no lo presentaron con una significancia estadística de  $p < 0.05$ .

La edad gestacional media al momento de la resolución del embarazo fue de 34.89 semanas en el grupo de pacientes que presentaron un recién nacido con Lupus Neonatal en comparación con 37.08 semanas en las que no lo presentaron con una significancia estadística de  $p < 0.05$ .

La media del tiempo sin actividad de Lupus Eritematoso Sistémico antes del embarazo fue de 7.72 meses en el grupo de pacientes que presentaron un recién nacido con Lupus Neonatal en comparación con 15.75 meses en las que no lo presentaron con una significancia estadística de  $p < 0.05$ .

Otros antecedentes como la presencia de Síndrome Antifosfolípidos, la presencia o no de daño renal y el antecedente de Lupus Neonatal no mostraron significancia estadística.

En cuanto a la evolución del embarazo; en los exámenes de laboratorio; se observó la media en las cifras de plaquetas de 97900 en el grupo de pacientes que presentaron un recién nacido con Lupus Neonatal en comparación con 186302.94 plaquetas en las que no lo presentaron con una significancia estadística de  $p < 0.05$ . Así mismo no se encontró correlación o significancia estadística entre las cifras plaquetarias del recién nacido y la madre (Figura 1).

No se encontró significancia estadística en la comparación de los niveles de leucocitos, hemoglobina, complemento, proteínas en orina y VDRL.

El peso del recién nacido promedio fue 1739.09 gramos en el grupo de pacientes que presentaron un recién nacido con Lupus Neonatal en comparación con 2562.89 en las que no lo presentaron con una significancia estadística  $p > 0.05$ .

La presencia de exacerbación de Lupus Eritematoso Sistémico durante el embarazo no tuvo significancia estadística.

La manifestación cutánea más frecuente fue la placa eritematosa con principal localización en la cara, (Tabla 2).

Otras alteraciones presentadas en el recién nacidos con Lupus Neonatal se encontró trombocitopenia en 7 casos de los cuales solo 1 requirió transfusión de plaquetas, 5 casos de hiperbilirrubinemia de los cuales 4 requirieron fototerapia, 2 casos de bloqueo cardíaco congénito con uso de marcapaso.

## DISCUSION

El presente estudio muestra resultados poco significativos para la población general, puesto que se trata de un estudio observacional y retrospectivo que analiza un fenómeno en un sector de la población, con un tamaño de muestra limitado a los casos presentados en el periodo de tiempo señalado.

En la pacientes comparadas en este estudio se observó que a edad materna menor existe una mayor frecuencia de que una paciente embarazada con Lupus Eritematoso Sistémico tengan un recién nacido con Lupus Neonatal y muestran un mayor grado de prematurez comparados con los que no lo presentaron y por lo tanto un menor peso al nacimiento.

Así mismo se observó que las pacientes que tuvieron un hijo con Lupus Neonatal en las determinaciones de plaquetas durante el embarazo se observaron cifras menores a las que no lo presentaron, sin embargo; no se observó alteración en otra variable de laboratorio.

En este estudio, la incidencia de lupus neonatal no resultó estadísticamente significativa, pudiendo relacionarse con el tamaño limitado de la muestra. No fue posible realizar correlación con la presencia de anticuerpos anti Ro y anti La por no contarse con dichos datos en el total de las pacientes.

## **CONCLUSION**

Si bien se observó que hubo un mayor número de casos de Lupus Neonatal en pacientes embarazadas con Lupus Eritematoso Sistémico con edad menor al momento de la resolución, comparadas con las que no lo presentaron, el número de casos es limitado

Los recién nacidos con Lupus Neonatal presentan un mayor grado de prematurez y por lo tanto un menor peso al nacer comparados con los que no lo presentaron.

Las madres de recién nacidos con Lupus Neonatal presentan cifras menores en la cuenta de plaquetas comparadas con las que no presentaron esta complicación.

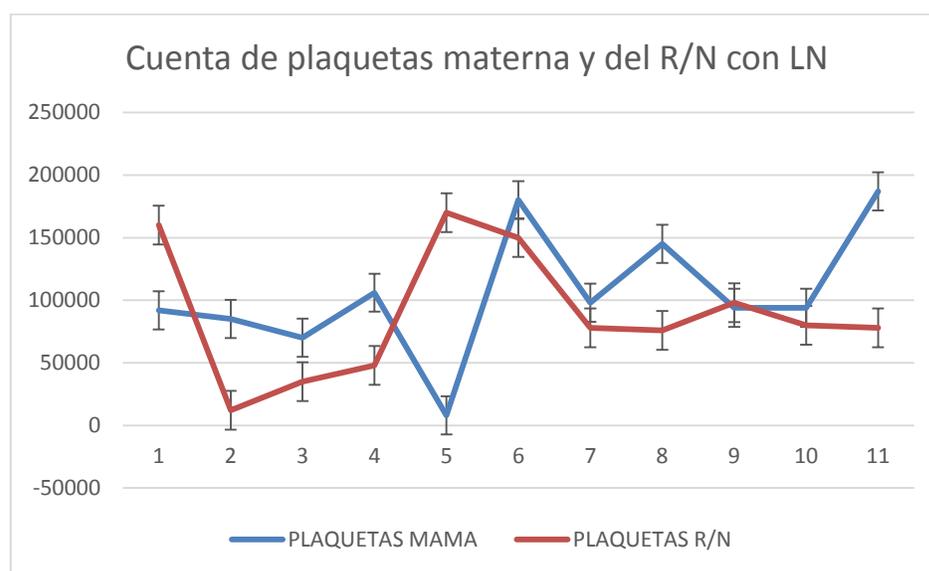
El desarrollo de las enfermedades autoinmunes está determinado por múltiples factores. La sola presencia de una variable clínica o de laboratorio no determina evolución hacia autoinmunidad en población que pueda presentar una complicación.

## TABLAS Y FIGURAS

**Tabla 1.- Diferencias de los grupos con y sin Lupus Neonatal**

VARIABLES	MEDIA		VARIANZA		No. CASOS		PRUEBA T	VALOR P
	CON LN	SIN LN	CON LN	SIN LN	CON LN	SIN LN		
EDAD MATERNA	24.72	28.36	11.41	22.26	11	135	-3.31	< 0.01
SEMANAS DE GESTACION A LA RESOLUCION	34.89	37.08	7.54	7.67	11	135	-2.52	< 0.01
TIEMPO SIN ACTIVIDAD DE LES ANTES DEL EMBARAZO	7.72	15.75	30.41	248.02	11	135	-3.74	< 0.01
NIVELES DE C3	63.54	71.45	580.27	1169.63	11	131	-1	ENS
NIVELES DE C4	17.57	21.83	55.95	170.18	7	92	-1.35	ENS
PROTEINURIA	2.68	4.09	12.41	21.15	4	41	NO	ENS
HEMOGLOBINA	11.67	11.91	3.13	1.88	11	124	-0.44	ENS
LEUCOCITOS	6266.66	7531.64	9386666.67	4095402.82	6	73	-0.99	ENS
PLAQUETAS	97900	186302.94	2146100000	2955099496	10	102	-5.66	< 0.01
PESO DEL RECIEN NACIDO	1739.09	2562.89	605029.09	541902.04	11	135	-3.39	< 0.01
APGAR	7.72727273	8.29850746	1.61818182	0.90270452	11	134	-1.45	ENS
PLAQUETAS RN	105363.63	89545.45	2544254545	2641872727	11	11	0.69	ENS

**Grafico 1.- Relación de plaquetas maternas y del recién nacido**



**Tabla 2.- Características clínicas de los casos con Lupus Neonatal**

CASO	SEXO	EDAD DE INICIO DE LESIÓN CUTANEA	EDAD DE CURACIÓN DE LESIÓN CUTANEA	TIPO DE LESIÓN CUTANEA	DISTRIBUCIÓN DE LESIÓN CUTANEA	OTRAS ALTERACIONES	TRATAMIENTO
1	F	10 DIAS	40 DIAS	PLACA ERITEMATOSA	CARA TORAX	BCC	MARCAPASO
2	M	DESDE NACIMIENTO	21 DIAS	ERITEMA ESCAMOSO	CARA TRONCO BRAZOS		
3	M					TROMBOCITOPENIA HIPERBILIRRUBINEMIA	FOTOTERAPIA
4	F	14 DIAS	56 DIAS	PLACA ERITEMATOSA		TROMBOCITOPENIA HIPERBILIRRUBINEMIA	FOTOTERAPIA PLAQUETAS CORTICOIDE
5	F	14 DIAS	42 DIAS	PLACAS ERITEMATOSAS Y ESCAMOSAS	CARA CUERO CABELLUDO	HIPERBILIRRUBINEMIA	
6	F					HIPERBILIRRUBINEMIA	FOTOTERAPIA
7	F	7 DIAS	28 DIAS	PLACA ESCAMOSA	CARA CUERO CABELLUDO	TROMBOCITOPENIA HIPERBILIRRUBINEMIA	FOTOTERAPIA CORTICOIDE
8	M					TROMBOCITOPENIA BCC SX DOWN	MARCAPASO CORTICOIDE
9	F			PLACA ERITEMATOSA	CARA	TROMBOCITOPENIA LEUCOPENIA	
10	F					TROMBOCITOPENIA LEUCOPENIA	
11	F					TROMBOCITOPENIA LEUCOPENIA	

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mintz, G, Niz, J, Gutierrez G, Garcia-Alonso A, Karchmer S. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 1986; 13:4.
- 2.- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Doménech I. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Immunologic Patterns of Disease Expression in a cohort of 1000 Patients. *Medicine* 1993;72:113-124.
- 3.- Silva, E. Inmunopatogenia del Lupus Eritematoso Sistémico. Parte I: Factores Predisponentes y Eventos Iniciales. *Rev.chil.reumatol.* 2009;25:108-113
- 4.- Mavragani et al. pregnancy outcome and anti-ro/ssa in autoimmune diseases: a retrospective cohort study. *British Journal of Rheumatology* 1998;37:740–745
- 5.- Schur et al. Diagnosis and differential diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. *uptodate*. diciembre 2014
- 6.- D´Cruz. Systemic lupus erythematosus. *BMJ* 2006;332:890–4
- 7.- Alarcón, G., Mc Gwin, G., Bastian, H. Systemic Lupus Erythematosus in Three Ethnic Groups. VIII. Predictors of Early Mortality in the LUMINA Cohort. *Arthritis Care and Research*, 2001; 45: 191-202
- 8.-  
[www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area\\_medica/reuma/guias/7lupus.pdf](http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/reuma/guias/7lupus.pdf)  
consultado 18/12/14
- 9.- Günter et al. Familial chilblain lupus, a monogenic form a cutaneous lupus erythematosus due to a heterozygous mutation in TREX1. *Dermatology* 2009; 219:162
- 10.- Barcellos LF et al. High-density SNP screening of the major histocompatibility complex in systemic lupus erythematosus demonstrates strong evidence for independent susceptibility regions. *PLoS Genet.* 2009;5(10):e1000696
- 11.- Rahman, A.; Isenberg, D. Systemic Lupus Erythematosus, *N Engl J Med* 2008; 358: 929-39

- 12.- Cooper, GS, Dooley, MA, Treadwell, EL, et al. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1714.
- 13.- Schur, PH. Genetics of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4:425.
- 14.- Elkon, K. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7:384.
- 15.- Schur et al. Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Uptodate.diciembre*. 2014
16. Yurasov, S, Wardemann, H, Hammersen, J, et al. Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 2005; 201:703.
17. Tsokos, GC, Wong, HK, Enyedy, EJ, Nambiar, MP. Immune cell signaling in lupus. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:355.
18. Bijl, M, Reefman, E, Horst, G, et al. Reduced uptake of apoptotic cells by macrophages in systemic lupus Erythematosus: correlates with decreased serum levels of complement. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:57.
- 19.- McMurray, RW, May, W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2100.
- 20.- Krishnamurthy, S., Mahadevan, S. Systemic Lupus Erythematosus: Recent Concepts in Genomics, Pathogenic Mechanisms and Therapies. *ISRN Immunology* 2011: 868964
- 21.- Imboden, J., Hellmann, D., Stone, J., *Current Diagnosis & Treatment Rheumatology*, Chapter 22 Sistemic Lupus Erythematosus, Ed. McGraw Hill, 2007, (203-217)
- 22.- Ordi J, Martínez N, Vilardell M. Lupus y embarazo. En: *Lupus eritematoso Sistémico*. Font J, Khamashta M, Vilardell M. eds. MRA. Barcelona 1996. 465-476.
- 23.- 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.
- 24.- Diaz-Castro, A, Lupus Eritematoso Sistémico y complicaciones en el embarazo, *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2009; 60: 93-99

- 25.- Petri, M, Albritton, J. Fetal outcome of lupus pregnancy: A retrospective case-control study of the Hopkins lupus cohort. *J Rheumatol* 1993; 20:650
- 26.- Yasmeen, S, Wilkins, EE, Field, NT, et al. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med* 2001; 10:91.
- 27.- Carmona F: Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 137-42
- 28.- D Le Thi Huong B: Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: A prospective study on 62 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 772-77
- 29.- Ruiz-Irastorza G: Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: A prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 133-38.
- 30.- Hernales J. (2006). Enfermedades autoinmunes y embarazo. *Obstetricia y medicina perinatal* (317-26), México: Colegio Mexicano de Ginecología y Obstetricia.
- 31.- Johnson, MJ, Petri, M, Witter, FR, Repke, JT. Evaluation of preterm delivery in SLE pregnancy clinic. *Obstet Gynecol* 1995; 86:396.
- 32.- Moroni, G, Quaglini, S, Banfi, G, et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:713. Hayslett, JP. Maternal and fetal complications in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:123
- 33.- Chan, TM, Tse, KC, Tang, CS, et al. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* 2005; 14:265
- 34.- Repke, JT. Hypertensive disorders of pregnancy. Differentiating preeclampsia from active systemic lupus erythematosus. *J Reprod Med* 1998; 43:350.
- 35.- Egerman, RS, Ramsey, RD, Kao, LW, et al. Hypertensive disease in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1676.

- 36.- Brucato A, Frassi M, Franchescini F et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001;44: 1832-35.
37. Gordon P, Khamashta MA, Rosenthal E et al. Anti-52 kDa Ro, anti-60 kDa Ro and anti La antibody profiles in neonatal lupus. *Journal of Rheumatology* 2004;31: 2480-87.
38. Buyon JP, Hiebert R, Copel J et al. Autoimmune associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity, and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiology* 1998;31: 1658-66
- 39.- Saleeb S, Copel J, Friedman D et al. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the national history of autoantibody-associated congenital heart block : retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2335-45
- 40.- Buyon, JP, Kim, MY, Copel, JA, Friedman, DM. Anti-Ro/SSA antibodies and congenital heart block: necessary but not sufficient. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1723.
- 41.- Salomonsson, S, Sonesson, SE, Ottosson, L, et al. Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *J Exp Med* 2005; 201:11.
- 42.- Lumpkin LR, Hall J, Hogan JD, Tucker SB, Jordan RE. Neonatal lupus erythematosus. A report of three cases associated with anti-Ro/SSA antibodies. *Arch Dermatol* 1985; 121: 377-81
- 43.- McKinlay J, Cooke L, Cunnigham B, Gibbs N. Neonatal lupus erythematosus. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14: 68-70
- 44.- Watson RM, Lane AT, Barnett NK, Bias WB, Arnett FC, Provost T. Neonatal lupus erythematosus. A clinical, serological and immunogenetic study with review of the literature. *Medicine* 1984; 63: 362-78.
- 45.- Siep M. Systemic lupus erythematosus in pregnancy with haemolytic anemia, leucopenia and thrombocytopenia in the mother and her newborn infant. *Arch Dis Child* 1960; 35: 364-6.
- 46.- Watson R, Kang JE, May M, Hudak M, Kickler T, Provost TT. Thrombocytopenia in the neonatal lupus syndrome. *Arch Dermatol* 1988; 124: 560-3

- 47.- Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(4):257-268
- 48.- Teixeira V., Goncalo M., Lupus Eritematoso Neonatal – revisao da fisiopatología e implicacoes clínicas. *Acta reumatol port.* 2012;37:
- 49.- Silverman E., Jaeggi E. Non-Cardiac Manifestations of Neonatal Lupus Erythematosus. *Scandinavian Journal of Immunology* 72, 223–225
- 50.- Chen CC, Lin K-L, Chen C-L, May-Kuen Wong. Central nervous system manifestations of neonatal lupus: a systematic review. *Lupus* (2013) 22, 1484–1488