



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

**Instituto Nacional de Perinatología**

“Isidro Espinosa de los Reyes”

**“RESULTADOS PERINATALES EN MUJERES CON LUPUS  
ERITEMATOSO SISTÉMICO: UN MODELO DE CONTROL PRENATAL”**

**T E S I S**

Que para obtener el Título de  
Especialista en Medicina Materno Fetal

**Presenta**

Dr. Iván Vivanco Garín

**Profesora Titular del Curso de Especialización  
en Medicina Materno Fetal**

Dra. Sandra Acevedo Gallegos

**Asesoras de Tesis**

Dra. Diana Yazmin Copado Mendoza

Dra. María del Carmen Zamora Medina

**Asesor Metodológico**

Dr. José Antonio Ramírez Calvo



INPer

Ciudad de México

2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

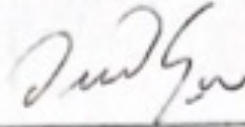
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

**AUTORIZACION DE TESIS**

**"RESULTADOS PERINATALES EN MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: UN MODELO DE CONTROL PRENATAL"**



---

**Dra. Viridiana Gorbea Chávez**

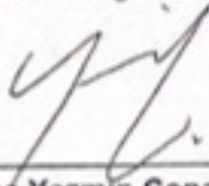
Directora de Educación en Ciencias de la Salud  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**Dra. Sandra Acevedo Gallegos**

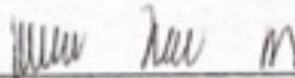
Profesora Titular del Curso de Especialización Medicina Materno Fetal  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**Dra. Diana Yazmin Copado Mendoza**

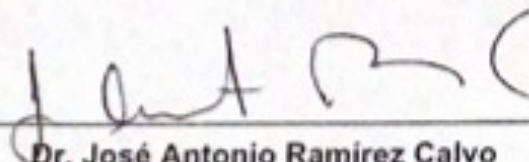
Asesor de Tesis  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**Dra. María del Carmen Zamora Medina**

Asesor de Tesis  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**Dr. José Antonio Ramírez Calvo**

Asesor Metodológico  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>12</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>13</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>16</b>
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	<b>17</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>17</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>19</b>

## RESULTADOS PERINATALES EN MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: UN MODELO DE CONTROL PRENATAL.

Dr. Iván Vivanco Garín<sup>1</sup>, Dra. Diana Yazmín Copado Mendoza<sup>2</sup>, Dr. José Antonio Ramírez Calvo<sup>2</sup> y Dra. María del Carmen Zamora Medina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Médico residente de segundo año de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología.

<sup>2</sup>Médico adscrito del servicio de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología.

<sup>3</sup>Médico adscrito del servicio de Reumatología, Instituto Nacional de Perinatología.

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir los resultados perinatales en mujeres embarazadas con diagnóstico prenatal de lupus eritematoso sistémico usando un modelo de control prenatal propuesto en el Instituto Nacional de Perinatología durante los años 2020-2021.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio longitudinal, descriptivo, observacional en pacientes con diagnóstico prenatal de lupus eritematoso sistémico, que llevaron su control prenatal y atención obstétrica en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer), y cuyos embarazos finalizaron durante los años 2020-2021. Se obtuvo la información de los expedientes clínicos acerca de los resultados maternos, fetales y neonatales al momento del nacimiento. El análisis de los datos se hizo mediante estadística descriptiva aplicada a las variables cuantitativas, que incluyó medidas de tendencia central y de dispersión, para la determinación de características y/o patrones de comportamiento. **Resultados:** El 13.8% de las pacientes presentaron un episodio de actividad lúpica durante el embarazo, la edad gestacional promedio al momento de la resolución fue de 37 semanas, únicamente se presentaron 5 casos de parto pre término (17.2%). La vía de resolución fue cesárea en el 93.1% de los casos siendo la indicación mas común la baja reserva fetal y la cesárea electiva. De los 29 recién nacidos solo se presentó una muerte neonatal secundaria a un síndrome de dificultad respiratoria en un recién nacido pre término, el cual presentó una prueba positiva por PCR para SARS COV2. **Conclusión:** El control prenatal de las pacientes con LES debe ser homogenizado para poder cubrir las necesidades de este grupo con riesgos específicos, esta claro que el futuro de la medicina es la prevención por lo que establecer un modelo de control puede ser una medida muy práctica para mejorar la atención y con ello los resultados perinatales.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the perinatal results in pregnant women with a prenatal diagnosis of systemic lupus erythematosus using a prenatal control model proposed at the National Institute of Perinatology during the years 2020-2021.

**Material and methods:** This is a longitudinal, descriptive, observational study in patients with a prenatal diagnosis of systemic lupus erythematosus, who had their prenatal control and obstetric care at the National Institute of Perinatology (INPer), and whose pregnancies ended during the years 2020-2021. Information was obtained from clinical records about maternal, fetal, and neonatal outcomes at the time of birth. The data analysis was done through descriptive statistics applied to quantitative variables, which included measures of central tendency and dispersion, to determine characteristics and/or behavior patterns. **Results:** 13.8% of the patients presented an episode of lupus activity during pregnancy, the

average gestational age at the time of resolution was 37 weeks, and there were only 5 cases of preterm delivery (17.2%). The means of resolution was caesarean section in 93% of the cases, the most common indication was low fetal reserve and elective. Of the 29 newborns, only one neonatal death secondary to respiratory distress syndrome occurred in a preterm newborn, who also presented a positive PCR test for SARS COV2. **Conclusion:** Prenatal control of patients with SLE must be homogenized to meet the needs of this group with specific risks, it is clear that the future of medicine is prevention, so establishing a control model can be a very practical measure to improve care and with it perinatal outcomes.

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad de tipo inmunológico con una patogenia compleja y cuya etiología es causada por una interacción entre la predisposición genética que está mediada por los genes que codifican componentes inmunes específicos como HLA-DR2, DR3 que codifica componentes del complemento, IRF5 y STAT4 asociados a la vía del interferon alfa y otros como CTLA4 que están involucrados en la señalización linfocitaria, por mencionar algunos(6).

Su interacción con estímulos ambientales como luz ultravioleta, medicamentos y hormonales provocan una respuesta inmune anormal, que genera autoanticuerpos y complejos inmunes que inducen inflamación y posteriormente destrucción tisular (2).

Debido a que afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva, resulta indispensable, para el médico ginecólogo, conocer acerca de las generalidades de esta patología, así como de las posibles complicaciones, ya que el éxito de la gestación depende del control prenatal y de las medidas multidisciplinarias que se lleven a cabo.

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia a nivel mundial de esta patología es variable, debido a diversos factores como: etnicidad, diferencias geográficas, población estudiada y sobre todo, el hecho de que en los últimos años, los criterios de clasificación empleados han sufrido cambios notables que han mejorado el rendimiento estadístico (8). Aunque existen estudios con poblaciones heterogéneas, continúa habiendo una gran diferencia entre las cifras reportadas, que van desde 5-50 / 100,000 personas al año. En México, existen pocas publicaciones acerca de la prevalencia e incidencia, las cifras más recientes estiman que existen, entre 1.8 y 7.6 casos por cada 100,000 habitantes al año, según el Boletín Epidemiológico del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, publicado por la Secretaría de Salud en 2013.

Sabemos que este padecimiento se presenta con mayor frecuencia en mujeres entre los 15 y 40 años, teniendo una gran relación con la vida reproductiva. La evidencia actual indica que este proceso es mediado por la inhibición de la metilación del ADN en células T CD4, mecanismos epigenéticos contribuyen a que esta enfermedad tenga mayor incidencia en

mujeres debido a que estos se encuentran en el cromosoma X, los hombres con un solo cromosoma X, necesitan una mayor cantidad de demetilación del ADN (1).

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Esta enfermedad se caracteriza por presentar diversas manifestaciones clínicas, debido principalmente a que puede afectar cualquier órgano, y en muchas ocasiones las manifestaciones en un mismo órgano pueden ser distintas. Por otra parte, no cuenta con síntomas específicos para su diagnóstico y la enfermedad puede desarrollarse y expresarse de forma diferente aún en gemelos monocigóticos (8). Los signos y síntomas presentados pueden ser muy sutiles, por lo que un adecuado interrogatorio suele hacer la diferencia al momento del diagnóstico (6).

A continuación, se presenta en la Tabla 1 la frecuencia de presentación de las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico.

<b>Tabla 1. Manifestaciones clínicas más frecuentes en lupus eritematoso sistémico.</b>	
<b>Manifestación clínica</b>	<b>Frecuencia</b>
Artritis	95%
Cutáneas	88%
Renal	70%
Neurológicas	59%
Hematológicas	19%

Tomado de: Guzman S, Mendoza G, Aceves J, Nava A. Lupus eritematoso sistémico y su relación con el biomarcador alfa-klotho. *El Residente*. 2017; 12 (2): 58-66.

## CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Los criterios que más se usan para el diagnóstico de LES son los propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1982, y actualizados en 1997, que se muestran en la tabla 2, en donde se agregó la medición de anticuerpos antifosfolípidos, lo que representó, en su momento, un gran avance en el estudio de la patología; sin embargo, se debe tomar en cuenta que estos criterios se establecieron para fines epidemiológicos y no de diagnóstico, por lo que aun cuando un paciente cumpla con estos, no podemos asegurar que tenga la enfermedad.

En un intento por mejorar la sensibilidad y especificidad, el consenso de expertos en LES propuso en 2012 los criterios revisados de SLICC por sus siglas en inglés (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), los cuales demostraron tener una mayor sensibilidad (97% vs 83%;  $P < 0.0001$ ), pero menor especificidad (84% vs 96%;  $P < 0.0001$ ) comparado con la clasificación actualizada de ACR(9). (Tabla 3)

En 2019 la European League Against Rheumatism (EULAR), propuso la clasificación EULAR/ACR 2019, que parte esencialmente de los criterios de ACR modificados, y propone usar los anticuerpos antinucleares (ANA) como un criterio de entrada, además agrega la fiebre de origen no infeccioso como un nuevo criterio. Todos los criterios tienen un valor de 2-10 dependiendo de tan fuerte sea su asociación. Un puntaje de al menos 10 es suficiente para clasificar correctamente al paciente. Esta nueva clasificación tiene una sensibilidad (96.1% vs 97%) comparable con los criterios de SLICC pero mayor especificidad (93.4% vs 84%), es importante recalcar nuevamente que el término clasificar no es lo mismo que diagnosticar. Estos criterios deben ser aplicados únicamente a pacientes con sospecha de LES que hayan sido valorados por al menos un experto y estos criterios no fueron realizados con fines de tamizaje (8).

Otro punto importante que se debe mencionar es que ninguno de estos criterios de clasificación ha sido validado para su uso durante el embarazo.

<b>Tabla 2. Criterios de clasificación de ACR modificados en 1997</b>	
1	Eritema malar: fijo, plano o elevado que no comprende surcos nasogenianos.
2	Lupus discoide: placas elevadas con escamas, atrofia cicatrizal en lesiones antiguas.
3	Fotosensibilidad: resultado de interacción con luz observada por el médico.
4	Úlceras orales o nasofaríngeas indoloras.
5	Artritis: no erosiva que involucra 2 o más articulaciones.
6	Serositis: hallazgos clínicos o paraclínicos de pleuritis o pericarditis.
7	Nefropatía: proteinuria mayor a 0.5g/24hrs o 3+ o cilindruria.
8	Trastornos neurológicos: convulsiones o psicosis no atribuible a fármacos.
9	Trastornos hematológicos (anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia o trombocitopenia): no atribuible a fármacos.
10	Trastornos inmunológicos (anticuerpos anti-DNA o anti-SM o anticardiolipinas IgG o IgM, anticoagulante lúpico, prueba VDRL).
11	Anticuerpos antinucleares: por inmunofluorescencia u otro test equivalente no atribuible a fármacos.
Al menos 4 criterios que ocurran de forma consecutiva o simultánea.	

<b>Tabla 3. Criterios de clasificación SLICC 2012</b>	
<b>Inmunológicos</b>	<b>Clínicos</b>
Anticuerpos antinucleares	Lupus cutáneo agudo
Anti-DNA	Lupus cutáneo crónico
Anti-SM	Úlceras orales o nasofaríngeas
Anticuerpos antifosfolípidos	Alopecia no cicatricial
Niveles de complemento bajo (C3, C4, CH50)	Artritis
Coombs directo positivo	Serositis
	Renal



	Neurológico
	Anemia
	Leucopenia/Linfopenia
	Trombocitopenia
Al menos 4 criterios y al menos 1 clínico y 1 inmunológico o biopsia renal con datos compatibles de nefritis lúpica o ANAs/anti-DNAs positivos.	

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL EMBARAZO

Idealmente una mujer debería buscar una valoración preconcepcional con el especialista en enfermedades autoinmunes, en la que se comentara el deseo de embarazo y se pudiera realizar de forma oportuna una evaluación completa, en conjunto con el obstetra, para determinar si está indicado el embarazo en ese momento. Las condiciones que contraindicarían el embarazo en una paciente con LES son:

- Hipertensión pulmonar severa (PAP sistólica estimada >50mmHg)
- Enfermedad pulmonar restrictiva severa (CVF <1 lt.)
- Insuficiencia cardiaca.
- Insuficiencia renal crónica (Creatinina sérica >2.5mg/dl)
- Exacerbación grave 6 meses previos.
- Valvulopatía severa.
- Accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses.

Se ha demostrado que, en embarazos planeados en mujeres con LES, existe menor riesgo de presentar resultados perinatales adversos, y por consiguiente, hay un mayor número de recién nacidos vivos. Lo anterior es reflejo de la posibilidad que la planeación brinda para mejorar las condiciones de la paciente, y realizar de manera oportuna el cambio de medicación, de tal suerte que pueda ser compatible con el embarazo.

Se debe tener en cuenta que el embarazo en pacientes con LES, resulta ser un factor de riesgo debido a que exacerba las condiciones de su padecimiento, esto debido a que las hormonas juegan un papel relevante en la actividad de la enfermedad. El aumento de estrógenos genera un incremento en la expresión génica de Linfocitos T CD4, quienes aumentan la sobrevida de Linfocitos B autorreactivos y en sangre periférica aumentan las concentraciones de TNF-  $\alpha$ , la incidencia de actividad lúpica en el embarazo se encuentra cercana al 30% (17).

Aunque la enfermedad se encuentre clínicamente en remisión, se deberán realizar estudios serológicos, como: determinaciones de anticuerpos antifosfolípidos, anti-DNA de doble cadena, niveles de complemento (C3, C4, CH50), anticuerpos anti- Ro y anti-La como parte de la evaluación preconcepcional, si estos fueron realizados hace más de un año, debido a que determinaciones alteradas también se asocian a resultados desfavorables (18). Las posibles complicaciones asociadas a LES en el embarazo son:

## **I. Complicaciones Fetales**

Entre las complicaciones fetales en pacientes con LES más frecuentes se encuentran: muerte fetal, parto pre término, bajo peso al nacimiento, restricción del crecimiento intrauterino, bloqueo cardiaco congénito y síndrome de lupus neonatal.

Parto pre término: es el resultado perinatal adverso más común en estas pacientes, con una incidencia que va desde 15-50% comparado con el 10% de la población en general. Este riesgo se ve considerablemente aumentado si la mujer presenta nefritis lúpica o una mayor actividad de la enfermedad (10). En México, un estudio de cohorte que incluyó 122 mujeres entre los años 2010 y 2015, realizado por Farfán y colaboradores, reportó una incidencia de 41.8% en el Instituto Nacional de Perinatología, cifra comparable con la literatura mundial reportada (2).

Muerte fetal: las mujeres con lupus eritematoso sistémico tienen riesgo incrementado, principalmente cuando presentan LES activo, nefritis lúpica o síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. En los últimos años, la tasa de muerte fetal en pacientes con LES ha disminuido (11). El estudio -PROMISSE-, un estudio observacional de cohorte que se realizó en 2015 utilizando pacientes con lupus inactivo, o con actividad de la enfermedad de leve a moderada, encontró una incidencia del 5% (12).

Restricción del crecimiento fetal: aproximadamente un 10 a 30% de los embarazos en mujeres con LES presentan esta complicación, en comparación con el 10% de la población general (13). Al igual que las otras complicaciones, el riesgo es mayor cuando se presenta enfermedad activa, hipertensión o nefritis lúpica. El peso bajo al nacimiento a cualquier edad gestacional también es más común en mujeres embarazadas con LES (14). Farfán y cols. en México reportan un porcentaje de 14.7% en 122 pacientes estudiadas en el INPer.

Lupus neonatal: es una enfermedad autoinmune que se transmite mediante un factor genético que aún no se tiene bien caracterizado; sin embargo, sabemos que puede predisponer el desarrollo de la enfermedad y que ocurre más frecuentemente en recién nacidos de madres con anticuerpos anti-Ro/SSA o anti LA/SSB, que pueden incluso no tener el diagnóstico de LES. Las manifestaciones del lupus neonatal son primordialmente cutáneas o cardíacas, aunque también pueden presentar alteraciones hematológicas o hepáticas.

Bloqueo cardiaco congénito: Es la complicación mas severa en el recién nacido, aunque no es tan común. Se presenta en un 2% pacientes con anticuerpos anti-Ro/SSA y La/SSB, la presencia de estos anticuerpos daña las células miocárdicas y del sistema de conducción alrededor de la semana 16 de gestación. El antecedente de un hijo previo con bloqueo cardíaco congénito completo eleva el riesgo a un 16-18% (15).

Hidrops Fetal: esta complicación se presenta en alrededor un 40-60% de los fetos con bloqueo auriculoventricular completo con una alta mortalidad y necesidad de marcapasos en la vida postnatal en mas de 80% de los casos (18).

## II. Complicaciones maternas:

En 2016 se realizó un meta análisis de 537 estudios para evaluar las posibles complicaciones maternas de LES en el embarazo, se encontró que existen tasas elevadas de exacerbación de LES, hipertensión, nefritis y preeclampsia. De igual forma en México, Farfán y cols. en 2017, reportaron que la incidencia de preeclampsia en mujeres con LES era de 24.6%.

La nefritis lúpica eleva el riesgo de resultados adversos, favoreciendo particularmente la presencia de hipertensión. También estuvo asociada a mayores tasas de preeclampsia, lo que hace indispensable el abordaje multidisciplinario en el cuidado de estas pacientes, y obliga a realizar un monitoreo estrecho para la detección oportuna de signos clínicos sugestivos.

En este estudio adicionalmente se evidenció que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos se asocia a riesgo elevado de hipertensión, haciendo que se recomiende un tamizaje temprano para detectar anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico, para identificar pacientes de alto riesgo. (16)

## MEDICACIÓN COMPATIBLE CON EL EMBARAZO

Una vez que la paciente está embarazada, resulta muy importante tener en cuenta los medicamentos con los cuales se puede contar para el tratamiento de LES en el embarazo presentados en la tabla 4.

<b>Tabla 4. Seguridad de los medicamentos de Lupus en el embarazo</b>		
<b>Medicamento</b>	<b>Seguridad</b>	<b>Consideraciones específicas</b>
Ácido acetil salicílico	Seguro	No existe evidencia de que aumente el riesgo de hemorragia obstétrica.
Paracetamol	Seguro	Evitar uso regular entre las semanas 8-14 debido a riesgo ligeramente aumentado de criptorquidia.
Corticoesteroides	Seguro / mayor beneficio que riesgo	Potencial riesgo de diabetes, hipertensión, preeclampsia e infecciones.
Hidroxicloroquina	Seguro	Debe continuar durante el embarazo.
Azatriopina	Seguro	Deberá usarse la dosis mínima efectiva, atraviesa placenta pero hígado fetal es capaz de metabolizarlo.
Tacrolimus	Seguro	Usar dosis mínima efectiva en casos de nefritis lúpica como coadyuvante, asociado a riesgo bajo de parto pre término y bajo peso al

		nacimiento sin embargo podrían ser debido a la nefritis lúpica.
Ciclosporina	Seguro	Usar dosis mínima efectiva en casos de nefritis lúpica como coadyuvante, asociado a riesgo bajo de parto pre término y bajo peso al nacimiento sin embargo podrían ser debido a la nefritis lúpica.
Antiinflamatorios no esteroideos	Relativamente seguro	Usar con precaución en el tercer trimestre.
Micofenolato	Contraindicado	Riesgo aumentado de anomalías fetales hasta 25% (cardíacas, renales, labio y paladar hendido, fístula traqueoesofágica, hernia diafragmática)
Metotexate	Contraindicado	Riesgo aumentado de anomalías fetales (craneofaciales, tubo neural, renal y pulmonar)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ateka-Barrutia O, Nelson-Piercy C. Management of rheumatologic diseases in pregnancy. <i>International Journal of Clinical Rheumatology</i>. 2012;7(5):541–558.</li> <li>2. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying antirheumatic drugs and corticosteroids. <i>Rheumatology (Oxford)</i>. Epub 2016 Jan 10.</li> </ol>		

## BROTE LÚPICO VS PREECLAMPSIA

Debido a la similitud de los síntomas, representa uno de los más grandes retos del control prenatal. En la tabla 5 se muestran algunas de las diferencias que podrían ayudarnos a distinguir entre preeclampsia y un brote lúpico.

Tabla 5. Diferencias entre preeclampsia y brote lúpico		
Preeclampsia	En común	Brote Lúpico
Cefalea que no mejora con analgésicos	Hipertensión	Síntomas inician <20 semanas
Acúfenos	Proteinuria	Hematuria
Fosfenos	Edema	Niveles bajos de complemento
Dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho	Trombocitopenia	Ac. Anti DNA elevados
Elevación de ácido úrico		Pleuritis / Pericarditis
Signos de hemólisis		Fiebre no relacionada a infección
Elevación de las pruebas de función hepática		Rash cutáneo
*Disminución de factores angiogénicos (VEGF y PIGF) y mayor elevación de antiangiogénicos (s-Flt1)		*Elevación de factores angiogénicos (VEGF y PIGF) y elevación discreta de antiangiogénicos (s-Flt1)
Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. <i>Eur J Clin Invest</i> . 2011;41(6):672–678.		

Otras herramientas como el índice de SLEDAI o el MEX-SLEDAI, diseñado para países en vías de desarrollo y creado por mexicanos, que no incluye algunos parámetros inmunológicos de laboratorio, como la medición del complemento, aunque no ha sido validado para su uso en el embarazo, nos podría aportar datos útiles que nos ayuden al diagnóstico (20).

El uso del sedimento urinario representa un instrumento práctico, y mediante este, podemos observar cilindros eritrocitarios o eritrocitos dismórficos, antes conocido como sedimento urinario activo, en el caso del brote lúpico.

Ante la sospecha de nefritis lúpica, se podría realizar una biopsia renal para confirmar el diagnóstico; sin embargo, se deben tener en cuenta los posibles riesgos.

En las últimas décadas los marcadores angiogénicos nos han mostrado un nuevo camino en el diagnóstico de preeclampsia, haciendo posible la diferenciación en casos con cuadros clínicos similares e incluso como tamizaje. En 2014 se realizó una comparación de 57 mujeres con LES y embarazo y 34 controles sanos, se compararon los niveles séricos de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y factor de crecimiento placentario (PIGF), encontrando que ambos factores angiogénicos se presentaban elevados comparados con su control. En el caso del s-Flt1, otro estudio comparó sus niveles entre mujeres con LES y embarazo, contra mujeres con LES, embarazo y además preeclampsia, demostrando que aunque en ambos casos sus niveles son elevados, se podría llegar a establecer un patrón de crecimiento marcado en el caso de la preeclampsia. Otro biomarcador poco empleado es el índice s-Flt1/PIGF, el cual ha demostrado un excelente rendimiento con una sensibilidad y especificidad arriba del 95% para el diagnóstico de PE temprana, cuando se encuentra elevado por arriba de 85 y por debajo de 36, podríamos incluso descartar el diagnóstico. Aún hace falta realizar más investigaciones que nos permitan establecer parámetros para la diferenciación de ambas patologías, el estudio de estos biomarcadores podría representar un importante paso para el adecuado manejo y disminuir así la incidencia de parto pretérmino iatrógeno en mujeres con brotes lúpicos. (19)

## **PROPUESTA DE GUÍA DE CONSULTA PRENATAL DE LA PACIENTE EMBARAZADA CON LES**

Con posterioridad a la revisión de la literatura internacional y teniendo en cuenta las necesidades de nuestra población, el INPer presentó un modelo de guía de control prenatal elaborado por la Dra. María del Consuelo Álvarez Cabrera y colaboradores en su tesis titulada: *“Descripción del seguimiento prenatal de la paciente obstétrica con Lupus Eritematoso Sistémico referida al Instituto Nacional de Perinatología. Propuesta de un modelo de referencia y control prenatal”*, el cual se usará para unificar los criterios de la atención prenatal en pacientes con LES y embarazo, que se presenta a continuación.

<b>MODELO DE CONTROL PRENATAL INPer</b>	
<b>Valoración Preconcepcional</b>	
Clínica	Actividad de la enfermedad (SLEDAI) y daño acumulado (SLICC)
	Factores de riesgo
	Condiciones que contraindiquen el embarazo
Estudios de Laboratorio	General: BH, reactantes de fase aguda (VSG, PCR), QS (Glucosa, Creatinina, Tasa de filtración glomerular, AU, BUN, colesterol, triglicéridos, AST, ALT, GGT, FAL, CPK, proteínas totales, albúmina, Na, K) y tiempos de coagulación.
	Índice proteína/creatinina en orina y considerar proteinuria en orina de 24hrs
	Inmunológico: Ac. anti-dsDNA, ac antifosfolípidos (anticardiolipina IgM e IgG, anticoagulante lúpico, y anti B2 glicoproteína IgM e IgG) complemento, anti-Ro y anti-La
Medicación	Identificar teratógenos y fármacos compatibles con el embarazo
Reumatología	Registrar fechas de las citas 6 meses previos al embarazo
<b>Factores de Riesgo Obstétrico</b>	
Checklist Factores de Riesgo Obstétrico	Edad
	Número de embarazos anteriores
	Complicaciones en embarazos previos (preeclampsia, restricción del crecimiento, óbito, parto pre término, aborto)
	Embarazo gemelar o único
	Actividad lúpica previa (últimos 6-12 meses) o actual
	Presencia de síndrome antifosfolípidos
	Antecedente de lupus neonatal
	Coexistencia de enfermedades crónicas (hipertensión, diabetes, etc.)
	Tratamiento actual y búsqueda de fármacos contraindicados (ciclofosfamida, metotrexate, micofenolato, IECAs, ARA II, diuréticos y estatinas)
	Verificar determinación y/o positividad de anti-Ro / anti- La? (Lugar y fecha)
	Tabaquismo
<b>Durante el embarazo</b>	
Citas	Primer visita: 6-8 semanas de gestación
	Iniciar ASA antes de 16 semanas

	Subsecuents: Cada 4-6 semanas hasta semana 20	Iniciar HBPM si existe antecedente de evento trombótico o complicaciones obstétricas con ac. antifosfolípidos positivos
		Considerar suplementación con calcio en pacientes con heparina y cortico esteroides
	Cada 2 semanas hasta la semana 28	
	Posteriormente cada semana	
Considerar esquema de inductores de maduración pulmonar solo en condiciones especiales		
En cada visita: medición de TA, ganancia de peso, fondo uterino, evaluar SELENA/SLEDAI e interrogar síntomas relacionados a actividad lúpica		
Laboratorios	1er Trim	Renal: creatinina, tasa de filtrado glomerular, BUN, AU, sedimento de orina y cociente proteína/creatinina. En pacientes con nefropatía previa y/o proteinuria residual se solicitar en la primer visita proteinuria en orina de 24hrs y sedimento urinario (valoración por Nefrología) Hepático: ALT, AST, GGT, FAL y bilirrubina total Perfil tiroideo Ac. anti-dsDNA y complemento (C3 y C4) sin han transcurrido más de 3 meses de la determinación previa Ac. anti-Ro, anti-La y ac. antifosfolípidos (solo 1 determinación en el embarazo o preconcepcional)
	2do y 3er Trim	Renal: creatinina, tasa de filtrado glomerular, BUN, AU, sedimento urinario y cociente proteína/creatinina. Considerar proteinuria en 24hrs. Hepático: ALT, AST, GGT, FAL y bilirrubina total Anticuerpos anti-dsDNA y complemento (C3 y C4)
Ultrasonidos	1er Trim: Entre la semana 11-14 con Doppler de arterias uterinas	
	Estructural: Entre semana 20-22 con Doppler de arterias uterinas	
	Ecografía de control entre semana 24-26 si la ecografía previa reporta peso con percentil menor a 10 o IP medio de arterias uterinas arriba de percentil 95	
	Crecimiento fetal a partir de las 28 semanas y cada 4 semanas de acuerdo a curva de crecimiento	
	Individualizar de acuerdo a curva de crecimiento en caso de feto grande o restricción del crecimiento intrauterino	
<b>Condiciones especiales</b>		
Anti-Ro y/o Anti-La positivos	Referir a MMF – Clínica de cardiología fetal	Ecografía entre 16 y 32 semanas Medición de intervalo AV En caso de bloqueo AV individualizar el caso para tratamiento y seguimiento
	Nacimiento: manejo conjunto con neonatología y cardiología pediátrica	

SAAF	Seguir protocolo de SAAF
	Con presencia de ac. antifosfolípidos sin antecedente de complicaciones obstétricas o trombóticas iniciar ASA a dosis bajas antes de la semana 16
Actividad Lúpica	Interrogar en cada consulta: fatiga, cefalea, artralgias, edema, caída de cabello, disnea, eritema malar y palmar, anemia y trombocitopenia
	Evaluar SELENA/SLEDAI
	Manejo por Reumatología – Unidad de Cuidados Intensivos del Adulto
	Considerar cociente sFlt1/PIGF para discernir actividad lúpica de preeclampsia
<b>Parto y puerperio</b>	
Finalización	Vía de acuerdo a indicación obstétrica
Tromboprofilaxis	Continuar por 6 semanas en las que fue indicado durante el embarazo
	Antecedente de SAAF o trombosis: HBPM o heparina no fraccionada a dosis terapéuticas. Realizar puenteo de anticoagulación con antagonista de Vit K, INR meta de 2-3 y continuar indefinidamente
	Sin antecedente de trombosis pero con presencia de ac. antifosfolípidos: HBPM o heparina no fraccionada a dosis profilácticas por 6 semanas
Visita a Reumatología	4-6 semanas postparto
	Laboratorios: BH, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, índice proteína/creatinina, complemento y anticuerpos anti-dsDNA
Anticoncepción	Evaluar método anticonceptivo de acuerdo a positividad de ac. antifosfolípidos (evitar combinados estrógenos/progestinas)
	Temporales: DIU, implante, progestinas, anillo vaginal, medroxiprogesterona Definitivos: seguros en todos los casos

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio con diseño longitudinal, descriptivo y observacional realizado con pacientes que contaban con diagnóstico prenatal de lupus eritematoso sistémico, que llevaron su control prenatal y atención obstétrica en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer), y cuyos embarazos finalizaron durante los años 2020-2021.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- A). Criterios de inclusión:
- Pacientes con diagnóstico prenatal de lupus eritematoso sistémico.
  - Control prenatal y atención obstétrica en el Instituto Nacional de Perinatología.



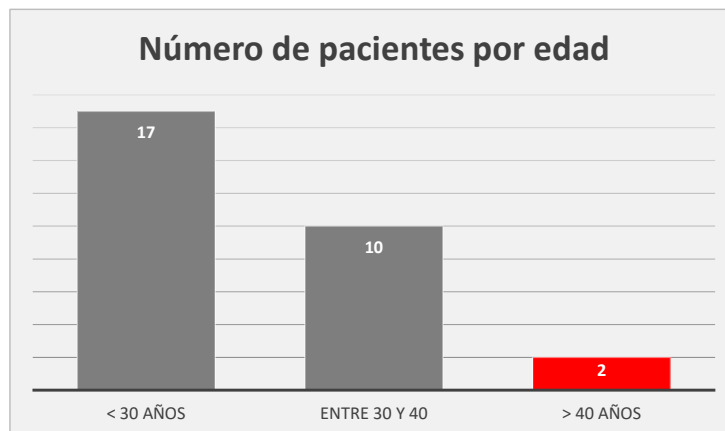
B). Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cuenten con expediente completo o datos insuficientes para su análisis.
- Pacientes que se haya realizado el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico durante el embarazo.

## RESULTADOS

Del 1 de enero de 2020 al 1 de junio de 2021 se atendieron a 29 pacientes con diagnóstico prenatal de LES en el INPer, de las cuales todas recibieron atención obstétrica en el Instituto.

La edad media de las pacientes fue de 30.6 años, siendo la paciente menor de 17 años y la mayor de 47 años, el 59% de ellas tenían menos de 30 años y únicamente 2 pacientes se encontraron dentro del grupo de mayores de 40 años, como se observa en la Gráfica 1



Gráfica 1. Distribución de pacientes por edad según rango.

Todas las pacientes contaron con valoración por parte de los servicios de Medicina Materno Fetal y Reumatología. Solamente una paciente recibió una consulta única debido a que la edad gestacional de ingreso fue de 30.5 semanas de gestación. El 59% de las pacientes recibió entre 2 y 4 consultas como puede observarse en el Gráfico 2.



Gráfico 2. Número de consultas por paciente con el servicio de Reumatología.

En el Gráfico 3 se muestran las comorbilidades al momento del ingreso al Instituto. Llama la atención que de los 3 fenotipos de riesgo para resultados perinatales adversos en pacientes con LES (nefritis activa, anticuerpos anti-Ro/La positivos y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos asociado), representados con color rojo, dos son los más frecuentes, únicamente dos pacientes presentaron anticuerpos Anti Ro – SSA positivos.

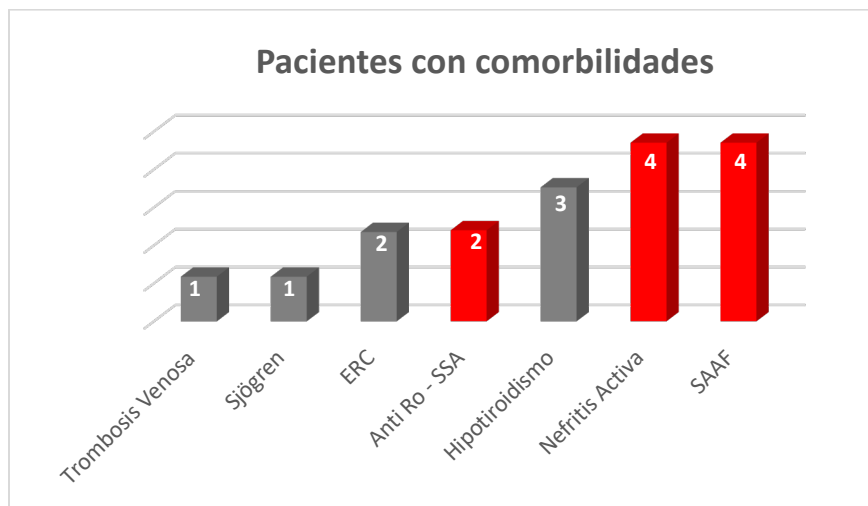
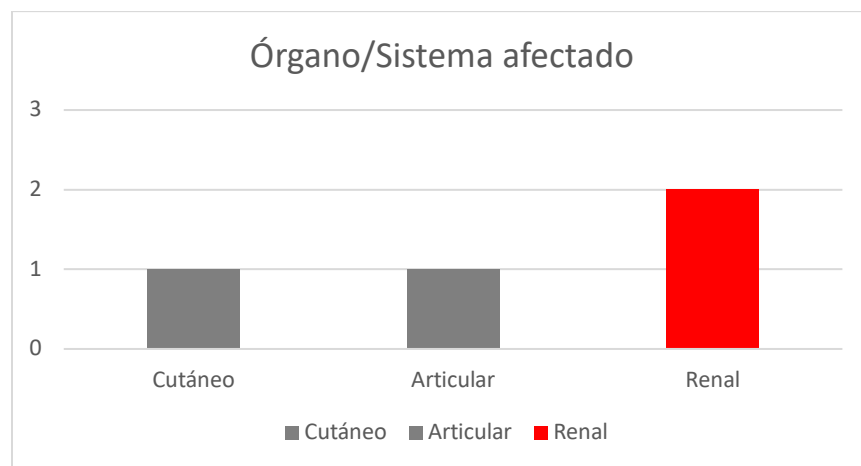


Gráfico 3. Comorbilidades (ERC: Enfermedad renal crónica; SAAF: Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos)

En cuanto a los antecedentes obstétricos de importancia, el 59% de las pacientes cursaba su primer embarazo; 31% su segundo; y, un 10% su tercer embarazo. Ninguna paciente contaba con historia de resultados perinatales adversos. Únicamente 2 pacientes cursaron con hipertensión en alguno de sus embarazos previos.

Durante todo el embarazo, solo 4 de las 29 pacientes (13.8%) presentaron un episodio de actividad lúpica, que requirió ajuste inmunosupresor y se esquematiza en la Gráfica 4. Al respecto, sólo 1 de estas pacientes ingresó a UCIA por actividad renal.



Gráfica 4. Episodios de actividad lúpica durante el embarazo.

La edad gestacional promedio al momento de la resolución fue de 37 semanas con una mediana de 37.6. Únicamente se presentaron 5 casos de parto pretérmino (17.2%), de los

cuales solo un caso fue menor a las 30 semanas de gestación y se representa en el Gráfico 5.

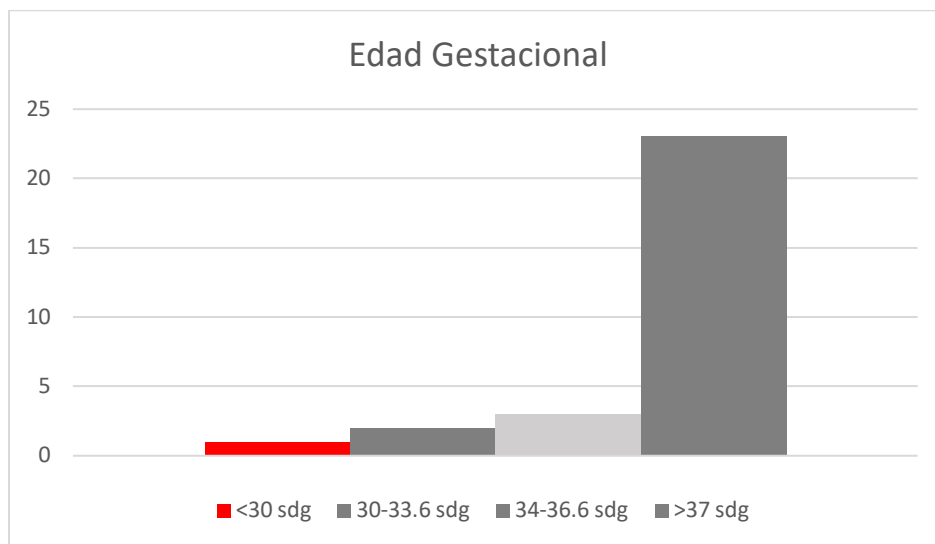
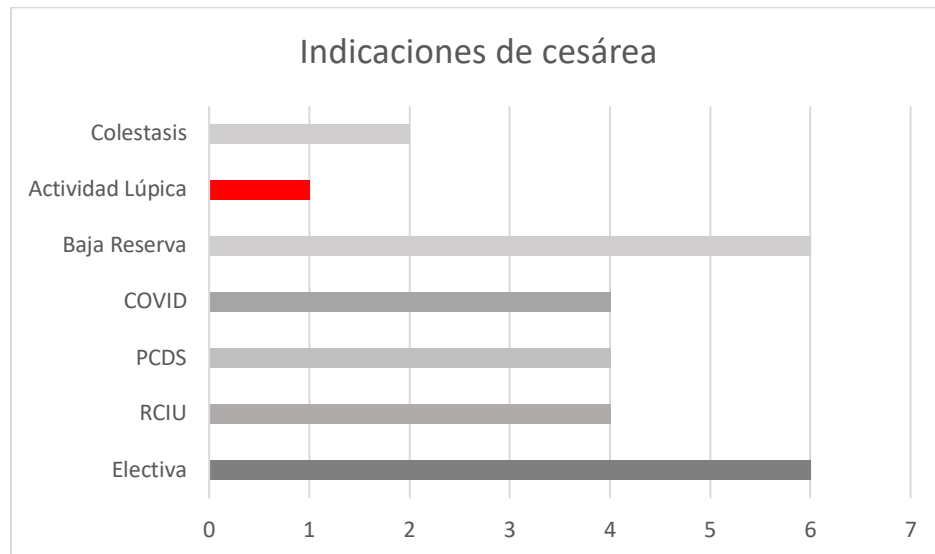


Gráfico 5. Edad gestacional por grupos al momento de la resolución

La vía de resolución fue cesárea en 27 de los 29 casos (93%). Los dos casos restantes se resolvieron mediante parto instrumentado. Las indicaciones de cesárea más comunes fueron electiva y baja reserva fetal con 6 casos cada una. Únicamente se presentó un caso de cesárea por actividad lúpica, esquematizado en la Gráfica 6.



Gráfica 6. Indicaciones de cesárea (PCDS: preeclampsia con datos de severidad, RCIU: restricción del crecimiento intrauterino)

El promedio de estancia intrahospitalaria fue de 2.1 días. La estancia más prolongada fue de 7 días y la más corta de 1.

Finalmente, de los 29 recién nacidos solamente se presentó una muerte neonatal secundaria a un síndrome de dificultad respiratoria en un recién nacido pretérmino, el cual, además, presentó una prueba positiva por PCR para SARS COV2.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se muestran los resultados perinatales en pacientes con LES diagnosticado de forma prenatal siguiendo un modelo de control propuesto en el Instituto, en un intento por comparar los resultados obtenidos con y sin el modelo propuesto. Se utilizó la base de datos empleada en otro trabajo de tesis realizado por la Dra. Álvarez y colaboradores, en el año 2020, en la que se recolectaron datos de pacientes atendidas en el INPer cuyos embarazos finalizaron entre 2016 y 2019.

Se logró recolectar información de 85 pacientes (29 con el modelo de control prenatal propuesto, al que se le denominó grupo 2; y, 56 con al menos una consulta prenatal en el INPer, denominado grupo 1). Para la evaluación estadística de los datos, se utilizó el programa de análisis estadístico SPSS versión 26. En el análisis bivariado para la diferencia de medias se aplicó la prueba de Chi cuadrada en variables cuantitativas.

Sin embargo, sólo se demostró significancia estadística en cuanto al parto pretérmino, como se muestra en la tabla a continuación, es probable que esto se deba a que la muestra, a pesar de ser un centro de referencia a nivel nacional, resultó pequeña. Se considera que el resultado de los estadísticos mejoraría al ampliar la muestra de casos para el análisis.

**Tabla de contingencia**

Recuento

	PartoPretermino		Total
	NO	SI	
GRUPO 1	34	22	56
GRUPO 2	24	5	29
Total	58	27	85

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,28 <sup>a</sup>	1	.038		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3.327	1	.068		
Razón de verosimilitudes	4.561	1	.033		
Estadístico exacto de Fisher				.050	.032
N de casos válidos	85				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9.21.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

El resto de los resultados adversos que se analizó fueron preeclampsia, muerte neonatal, restricción del crecimiento intrauterino, ingreso a UCIN, ingreso a UCIA y lupus neonatal.

Es importante mencionar que en el presente estudio se muestra un menor porcentaje de parto pretérmino y preeclampsia, en comparación con algunos de los reportados en la literatura a nivel internacional. A continuación, se muestra una tabla comparativa de los principales resultados adversos en diferentes estudios realizados anteriormente.

Resultado Perinatal	Presente estudio 2021 México	Farfán et al. 2017 México	Álvarez et al. 2020 México	Cervera et al. 2002 España
Total de pacientes	29	122	60	103
Parto pre término	17.2%	41.8%	43.3%	23.5%
Preeclampsia	13.7%	24.6%	23.3%	8.2%
RCIU	20.6%	14.7%	6.6%	9.4%
Cesárea	93.1%	78.2%	54.8%	18.7%

## CONCLUSIÓN

El control prenatal de las pacientes con LES debe ser homogenizado para poder cubrir las necesidades de este grupo con riesgos específicos. Está claro que el futuro de la medicina es la prevención, por lo que establecer un modelo probado de control debe ser una medida práctica para mejorar la atención, y con ello, los resultados perinatales.

Aunque en el presente estudio no se logró demostrar significancia estadística contundente aplicando una prueba capaz de contrastar frecuencias observadas contra frecuencias esperadas, se considera que los estadísticos pueden mejorar si se amplía la muestra de casos para el análisis. No obstante lo anterior, es posible observar una tendencia razonable de que el modelo es aplicable en otros centros, lo que resultaría en beneficio de las pacientes y disminuiría el riesgo de complicaciones fetales.

## REFERENCIAS

1. Richardson B, Lipsky P, Esdaile J. Epigenetics and lupus. *Arthritis Research & therapy* 2012; Vol. 14 Suppl 3.
2. Farfán B, Luis I, Ávila A, Ramírez J, Rodríguez M, et al. Resultados perinatales en mujeres mexicanas con lupus eritematoso sistémico. *Perinatol Reprod Hum.* 2017;31(1):3-9.
3. Somers E, Marder W, Cagnoli P, Lewis E, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program 2014. *Arthritis & Rheumatology*, Hoboken, N.J., 66(2), 369–378.

4. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Andreu MR, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:332-8.
5. Zonana A, Rodríguez L, Jiménez F, et al. Factores de riesgo relacionados con lupus eritematoso sistémico en población mexicana. 2002; *Salud Pública de México*, 44(3), 213-218.
6. Guzman S, Mendoza G, Aceves J, Nava A. Lupus eritematoso sistémico y su relación con el biomarcador alfa-klotho. *El Residente*. 2017; 12 (2): 58-66.
7. Carter E, Barr S, Clarke A. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12 (10): 605-620.
8. Martin A, Leuchten N, Johnson S. New criteria for lupus. *Current Rheumatology Reports*. 2020; 22:18.
9. Petri M, Orbai A, Alarcón G, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 2012. 64(8), 2677–2686.
10. McDonald E, Bissonette L, Ensworth S, et al. Monitoring of Systemic lupus erythematosus pregnancies: A systematic literatura review. *The Journal of Rheumatology*. 2018
11. Clowse M, Magder L, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52:514.
12. Buyon J, Kim M, Guerra M, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015; 163:153.
13. Smyth A, Oliveira G, Lahr B, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2060.
14. Yasmeen S, Wilkins E, Field N, et al. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med* 2001; 10:91.
15. Brucato A, Frassi M, Franceschini 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.
16. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus (SLE). *Eur J Intern Med [Internet]*. 2016;32:7–12.
17. Smyth A, Oliveira G, Lahr B, Bailey K, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. 2010. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 5(11), 2060–2068. Bertsias G, Ioannidis J, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J. EULAR points to consider for conducting clinical trials in systemic lupus erythematosus: literature based evidence for the selection of endpoints. 2009. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(4), 477–483.
18. Baños M, Gómez O, Masoller N, Martínez J, Guirado L, Espinosa G. Protocolo: Lupus Eritematoso Sistémico y Embarazo. Hospital Clinic – Hospital Sant Joan De Déu – Universitat de Barcelona. 2013 y actualizada en 2019.

19. De Jesús G, De Jesús N, Levy R, et al. The use of angiogenic and antiangiogenic factors in the differential diagnosis of preeclampsia, antiphospholid syndrome nephropaty and lupus nephritis. *Lupus*. 2014. 23, 1299-1301.
20. Ayala A, Torres E, Montiel D. Causas de fiebre en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico. *Rev. Soc. Med. Int.* 2017; 4 (1):35-45.
21. Cervera R, Fonta J, Carmona F, Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: Good news for the new millen- nium. *Autoimmun Rev.* 2002;1:354-9.

## ANEXOS

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Junio - Julio 2020	Agosto - Febrero 2021	Marzo - Mayo 2021	Junio 2021
Delimitación del tema a estudiar	X			
Recuperación, revisión y selección de la bibliografía	X			
Elaboración del protocolo	X			
Planeación operativa	X			
Recolección de la información	X	X	X	
Análisis de resultados			X	
Escritura de tesis e informes				X