



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**“Complicaciones materno-fetales en paciente embarazadas con lupus
eritematoso sistémico con o sin nefropatía lúpica”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A :

DR. OMAR ANDRACA GARCIA

**ASESOR: DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA
DR. MIGUEL ANGEL SAAVEDRA SALINAS
DRA POLITA DEL ROCIO CRUZ CRUZ**



MÉXICO, D. F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JESUS ARENAS OSUNA
Jefe de la División de Educación Médica
UMAE “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO “LA RAZA”

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA
Profesor Titular del curso de Postgrado en Medicina Interna
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DR. ANDRACA GARCÍA OMAR
Médico Residente de Medicina Interna

Número definitivo del protocolo:
R-2009- 3501-002

ÍNDICE

Índice	III
Resumen	1
Antecedentes	3
Material y métodos	9
Resultados	10
Discusión	17
Conclusiones	20
Bibliografía	21
Anexos	24

Resumen.

Complicaciones materno-fetales en paciente embarazadas con lupus eritematoso sistémico con o sin nefropatía lúpica

El efecto del embarazo sobre el lupus eritematoso sistémico LES, es controversial presentando conclusiones diversas, en especial en los pacientes con nefropatía lúpica (NL) preexistente, presentando un riesgo de exacerbación de 7 a 37%, la mayoría son leves a moderadas, también existe aumento en el riesgo de presentar pérdida fetal, muerte perinatal, óbitos y preeclampsia.

Objetivo. Comparar la frecuencia de las complicaciones materno-fetales en las pacientes con LES con y sin nefropatía lúpica.

Material y métodos. Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, observacional y comparativo con pacientes con LES, dividiendo a las pacientes que presentan NL o no, se analizó la frecuencia de exacerbaciones de la afección de lupus, se compararon las complicaciones médicas y obstétricas. Análisis estadístico, medidas de tendencia central (medias, mediana, DS) y pruebas no paramétricas: χ^2 . Análisis bivariado.

Resultados, Se revisaron de manera retrospectiva 60 expedientes de enero de 1996 a diciembre 2008. Se presentaron 20 exacerbaciones; 13 por nefropatía (65%) y 7 extrarrenales 4 hematológicas y 4 mucocutáneas, 11 casos de preeclampsia de estos 8 casos relacionados con NL, se presentaron 4 abortos, todos en paciente con nefropatía, 6,7% de abortos este relacionado a RM de 2,1 con $p=0.25$, en el resto no existió diferencia entre ambos grupos.

Conclusiones: Las pacientes con NL presentan mayor frecuencia en complicaciones médicas y exacerbaciones.

PALABRAS CLAVE, Lupus eritematoso sistémico, nefropatia lupica complicaciones obstétricas, exacerbación.

Maternal-fetal complications in pregnant patients with systemic lupus erythematosus with or without lupus nephritis

The effect of pregnancy on systemic lupus erythematosus SLE is controversial presenting different findings, especially in patients with lupus nephritis (NL) incumbent, presenting a risk of exacerbation of 7 to 37%, most are mild to moderate, there increase in the risk of fetal loss, perinatal death, preeclampsia, and deaths.

Objective. To compare the frequency of maternal-fetal complications in patients with SLE with and without lupus nephritis.

Material and methods. We performed a retrospective, transversal, observational and comparative study with patients with SLE, dividing the patients who have no or NL, analyzed the frequency of exacerbations of the disease of lupus, we compared the medical and obstetric complications. Statistical analysis, measures of central tendency (mean, median, SD) and non-parametric tests: X². Bivariate analysis.

Results were reviewed retrospectively 60 cases from January 1996 to December 2008. Submitted 20 exacerbations; nephropathy 13 (65%) and 7 extra 4 hematologic and mucocutaneous 4, 11 cases of preeclampsia in these 8 cases with NL, there were 4 abortions, all in patients with renal disease, 6.7% of abortions is related to RM 2.1 at $p = 0.25$, in the remainder there was no difference between groups.

Conclusions: Patients with higher frequency in NL medical complications and exacerbation.

KEYWORDS, Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis obstetrical complications, flare.

Antecedentes.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es el prototipo de la enfermedad autoinmune, que cursa con manifestaciones multiorgánicas y diversos auto anticuerpos. El 90 % de los casos corresponden a mujeres entre los 16 a 55 años. La relación entre el género femenino y masculino es de 7-10:1.^{1,2} En el 2006 Lau et al³ informó una incidencia de 2-7,4 versus 0,9-2,3 por cada 100 000 personas y una prevalencia de 33,4 en contra de 20,6 por 100 000 personas, respectivamente. En España el proyecto EPISER (Prevalencia de Enfermedades Reumáticas en la Población Española) reporta 91 por cada 100000 personas⁴. Uramoto y colaboradores en un estudio realizado en Estados Unidos reportaron que la incidencia se ha triplicado en las últimas cuatro décadas, además, que el 6% de las pacientes con LES tendrán otro tipo de enfermedad auto inmune, de estos 15% es Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAAF) asociado⁵. En la etiopatogenia del LES, se han descrito y reconocido múltiples factores de los cuales destacan: Genéticos. Este factor es bien reconocido, siendo ejemplificado, en el caso de los estudios de gemelos; en los monocigóticos se presentan en el 34% comparado con 3% en los dicigóticos, así como la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) elevados en suero hasta en un 90%.⁶ Algunos genes predisponentes están ubicados en la región del antígeno leucocitario humano (HLA) clase II DR y DQ, así como en genes HLA clase III que codifican C2 y C4, estos duplican el riesgo de padecer LES.

Ambientales. Existen factores exógenos que son capaces de activador de la respuesta inmune. Destacando la exposición a la luz solar, en particular la luz ultravioleta B (UVB) ha mostrado exacerbar la enfermedad lo que sugiere que dicha exposición, provoca exacerbación hasta en un 70% de los casos al incrementar la apoptosis en los queratinocitos y otras células al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera

que se tornen antigénicas en la piel (llevados a circulación por medio de células auto-reactivas, las cuales llevan a la activación y proliferación de receptores tipo *Toll*).⁷

Factores hormonales. La alta prevalencia en el género femenino (7-10:1) con un inicio de la enfermedad previo a la pubertad o posterior a la menopausia son raros por lo que se ha relacionado de manera clara la relación hormonal, en estudios epidemiológicos también ha encontrado asociación en el uso de estrógenos exógenos y desarrollo de lupus. Existen niveles suprafisiológicos de estrógenos facilitando la respuesta humoral llevándola un incremento de la proliferación de las células B y producción de anticuerpos.

El cuadro clínico junto al perfil inmunológico son por lo regular las claves para el diagnóstico. La American college of Rheumatology (ACR) desde 1983 establecen criterios diagnósticos para LES (Anexo 1). Dentro de los datos clínicos los más prevalentes son: Síntomas generales como fatiga, astenia y fiebre (en el 90% de los casos). Dermatológicas (85%). Músculos esqueléticos: Artralgias y artritis en el 95% de los casos. Hematológicas: Anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia. Renal: La nefritis lúpica (NL) suele ser la manifestación más grave, puesto que ésta y las infecciones constituyen las principales causas de mortalidad durante los primeros diez años de evolución, esta afección renal es el principal determinante del pronóstico del LES, en especial por la variedad histopatológica presentada dado que de las 6 clases descritas por la Organización mundial de la salud (OMS) (anexo 2), presentan una evolución distinta, requiriendo una evaluación y seguimiento muy cuidadoso de la NL. El riesgo de exacerbación de la nefritis lúpica puede ser de un 40% durante la enfermedad, con un riesgo del 7.1% de presentar deterioro renal irreversible y en un 57.2% se presenta un daño crónico.^{1,2,6,7}

Lupus eritematoso sistémico y embarazo

Existe controversia sobre los factores de exacerbación durante el embarazo y a las formas de medición de la actividad lúpica, esto hace necesario el conocimiento de las diferencias de la actividad de LES y el embarazo normal, este último puede presentarse clínicamente con eritema angiocéntrico facial y palmar así como aparición de cloasma y melasma, caída de cabello en el post parto artralgias por disminución ligamentaria. En el laboratorio se pueden presentar leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, aumento del complemento, elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), aumento de los Factores V, VIII, X y Factor de Von Willebrand (FVW), esto secundario a síntesis hepática por proteínas relacionadas a estrógenos⁷. Durante la concepción y gestación el sistema inmune de la madre sufre una gran cantidad de cambios, para evitar una respuesta inmune a los antígenos de histocompatibilidad paternos, pero manteniendo una función inmune normal contra los agentes infecciosos, generalmente no se encuentran variaciones en el valor absoluto de linfocitos B y T, así como de las células NK, pero existe una gran evidencia del cambio producido en la respuesta de las células T helper (Th1 y Th2) lo que conlleva una inhibición de la actividad celular por medio de citocinas como la interleucina (IL)2, interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa, además de un aumento de la respuesta humoral medida por IL 4 e IL 10. Estos cambios en la actividad de citocinas son influenciados por el incremento hormonal propio del embarazo. Otros cambios a este nivel para evitar el rechazo del trofoblasto son la expresión del HLA G, realizado por el mismo trofoblasto, así como prácticamente la ausencia de HLA clase I. Finalmente hay una expresión mayor de proteínas reguladoras como CD46, CD55, CD59 y ligando FAS^{8,9}.

Efecto de LES sobre el embarazo. Existe controversia de la influencia del embarazo sobre la actividad de LES lo que ha sido motivo de debate debido a que hay múltiples estudios, tanto como retrospectivos como prospectivos, presentando resultados

contradictorios (Anexo 3). Se ha encontrado un espectro que va desde una actividad leve a moderada hasta complicaciones que amenazan la vida, no afectando la supervivencia largo plazo. Generalmente se ha descrito que los tipos de reactivación no son severas, siendo los síntomas más prevalentes los cutáneos (25-90%), articulares (20%), hematológicos (trombocitopenia generalmente, en 10-40%) y constitucionales.⁹ Se informa que las pacientes lúpicas que se embarazan con actividad de la enfermedad presentan un mayor riesgo de sufrir exacerbación y complicaciones tanto médicas como obstétricas, existe un aumento de la actividad de lúpica de 2-3 veces y hasta 35-70% datos medibles, aunque el riesgo de exacerbación reportado en general es bajo hasta 15-30%.¹⁰⁻¹⁴ El riesgo de exacerbación se incrementa drásticamente cuando la mujer presenta actividad durante los 6 meses anteriores al embarazo, En la cohorte del “Hopkins Lupus Pregnancy Cohort” estudiada entre 1987 y 2002, se presentó un riesgo de 7,25 veces más alto si la paciente tenía actividad diagnosticada reciente previa al embarazo (58% versus 8%, $P < .001$)^{9,15}, otros factores relacionados son la suspensión de tratamiento antimalárico e historia de lupus con gran actividad incluso años previo a la concepción. Las distintas series para evaluar el pronóstico de las embarazadas con LES, reportan que es mejor tanto materno como fetal si no hay actividad al menos 6-12 meses previos a la gestación

Complicaciones obstétricas. Algunas de estas complicaciones son más frecuentes en las embarazadas lúpicas que en las pacientes sin LES, se reporta un riesgo de preeclampsia-eclampsia del 5 al 38%, la hipertensión es otra complicación frecuente observada de 37-58%, principalmente en paciente con diagnóstico de glomerulonefritis previa¹⁶. Georgiou et al compararon 47 embarazadas, con 2 grupos control con LES sin embarazo y mujeres sanas embarazadas, los resultados mostraron que al continuar el tratamiento básico con esteroide a dosis bajas, azatioprina e hidroxicloroquina, las

pacientes no presentaron exacerbaciones ni complicaciones que pusieran en riesgo la vida; sin embargo, se presentó una diferencia estadísticamente significativa en aborto espontáneo y pérdida fetal¹⁷. El “National study of medical complications in SLE pregnancies” reporta que las complicaciones en el embarazo en un 33% con resolución con cesárea del embarazo, 33% son pretérmino y más de 20% presentaron preeclampsia¹⁰.

Complicaciones fetales. Se ha observado una mayor frecuencia de complicaciones fetales en mujeres embarazadas con LES con un incremento constante en abortos (6-30%) muertes fetales y perinatales (10-25%), prematuridad (15-70%), retardo en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer (30%). Los factores con mayor frecuencia asociados a estos resultados son la nefritis lúpica (NL) activa, la actividad global de la enfermedad, historia previa de muerte fetal, hipertensión, dosis mayores de prednisona durante el embarazo mayores a 20 mg/día, hipocomplementemia y la presencia de anticuerpos Antifosfolípidos.¹⁶

Nefritis lúpica y embarazo. El impacto potencial del embarazo sobre la NL ha sido debatido por décadas, sin llegar aun a consenso. El riesgo de exacerbación general de NL durante el embarazo oscila entre 4-30%, siendo del 20-30% de activación para las pacientes que presentan deterioro de la función renal secundario a NL¹⁸. En las embarazadas sin actividad al menos 6 meses previos al embarazo es de un 7-33% versus un 61-67% en cuando presentan actividad¹⁶⁻¹⁸. En general la recaída o inicio de la actividad renal se relaciona con niveles bajos de C3 y C4, elevación de anticuerpos anti-ADN de doble cadena, sedimento activo y en ocasiones datos de actividad de la enfermedad a otro nivel. Los factores de riesgo asociados a la activación de LES, son la presencia de Anticardiolipinas (ACL) o la presencia de anticoagulante lúpico (AL), los cuales se relacionan con aumento de complicaciones tanto medicas como obstétricas¹⁸.

La presencia de nefritis lúpica previa se han encontrado cifras con riesgo de pérdida fetal entre 8-36% en general; sin embargo, en las que tenían actividad el riesgo es de 25-57% *versus* 8 a 12,5% en quienes no la presentan, abortos 9-31% Muerte neonatal de 4-23% y la necesidad de resolución obstétrica 0-19%.¹⁸ Dentro de los antecedentes previos, cabe resaltar el estudio realizado por Moroni y cols, quienes estudiaron el riesgo de exacerbaciones en nefritis lúpica donde se estudian 70 embarazos, desde junio de 1968 a diciembre 2000, en una cohorte de 48 mujeres, con un total de 70 embarazos, todas las que presentaban diagnóstico de nefritis lúpica, se subdividen en 2 grupos uno con desarrollo de la nefritis durante le embarazo en el posparto, 51 con diagnostico previo del mismo, se evaluaron resultados maternos y fetales, llamando la atención el reporte relacionado con el tipo de nefropatía lúpica encontrando mayor frecuencia de nefropatía IV y III, encontrando que el único factor favorable es la estabilidad en la función renal, el resto ACL, AL o SAAF, proteinuria, datos de actividad se correlacionan a un mal pronostico¹⁹.

Finalmente es importante comentar la dificultad en la diferenciación de presencia de preeclampsia-eclampsia de una exacerbación de NL la cual se presenta hasta en un 30% de las pacientes con nefritis preexistente²⁰, ya que ambas pueden cursar con proteinuria, hipertensión, edema y deterioro de la función renal en el anexo 4 se resumen las principales diferencias²¹.

Material, métodos

Objetivo. Comparar la frecuencia de las complicaciones materno-fetales en las pacientes con LES con y sin nefropatía lúpica.

Diseño estudio, Estudio retrospectivo, transversal, observacional y comparativo.

Se revisaron expedientes de la base de datos del servicio de Medicina materno-fetal (M.F), Reumatología, Medicina interna de las mujeres con LES del H G y O No. 3 y HECMN la RAZA. Los expedientes y base de datos revisados fueron de enero de 1996 hasta diciembre del 2008. Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de LES, establecido por cuatro criterios de ACR ¹ excluyendo a las pacientes con expedientes incompletos, diabetes mellitus previa, HAS y otras enfermedades de tejido conectivo (esclerodermia, artritis reumatoide y dermatopolimiositis).

Se dividieron a los pacientes en dos grupos pacientes con y sin nefropatía lúpica previa, posteriormente se analizaron las complicaciones médicas (preeclampsia-eclampsia), exacerbaciones renales, las cuales fueron síndrome nefrítico, síndrome nefrótico. Las extrarrenales, fueron mucocutáneas (eritema malar, lupus discoide y vasculitis), hematológicas, (trombocitopenia y anemia hemolítica), articulares, serositis (derrame pleural y pericárdico) y de sistema nervioso central. Las complicaciones obstétricas fueron ruptura prematura de membranas, aborto, mortinato, óbito, edad gestacional (por capurro) y bajo peso al nacer

Análisis estadístico. Estadística descriptiva, medidas de tendencia central (medias, mediana, DS) y pruebas no paramétricas: χ^2 . Análisis bivariado. Todo se realizó mediante el programa SPSS versión 17.0

Resultados.

Se revisaron 86 expedientes de enero 1996 a diciembre del 2008, siendo elegibles 60 de acuerdo con los criterios de inclusión y se dividieron en 2 grupos: 1) con nefropatía lúpica 2) y sin nefropatía lúpica. Además se analizó la frecuencia de la afección sistémica de LES, complicaciones obstétricas y factores asociados.

Características generales de pacientes embarazadas con lupus eritematoso sistémico:

De un total de 60 embarazadas con LES: 20 tenían NL con edad promedio de 24 ± 4 años, la depuración de creatinina promedio fue de 94 ml/min al inicio del embarazo con disminución a 78 ml/min, la proteinuria basal fue de 1,03 g con aumento de 1.8 g/24 h en promedio. No existió variación en el complemento ni otros parámetros bioquímicos básicos y durante el embarazo, el grupo de pacientes sin NL, no tuvo variaciones significativas (Tabla 1)

El peso de los productos presentaron una media de 2.459 kg con mediana de 2.590 kg, en comparación con los productos de los pacientes del grupo sin nefropatía el cual presenta una media de 2.334 kg con una mediana de 2,435 kg, no existió diferencia en talla ni en Apgar, la edad gestacional en promedio fue 33 SEG (por capurro) versus 34,43 SEG en las pacientes sin nefropatía.

Tabla 1. Comparación de grupos de paciente lúpicos con y sin nefropatía. Características clínica y de laboratorio

Grupo	Con Nefropatía lúpica				Sin Nefropatía lúpica				Total			
	N	Mn	Md	SD	N	Mn	Md	SD	N	Mn	Md	SD

Edad	20	24,60	22,5	4,96	40	28,15	28	5,11	60	26,97	26,5	5,29
Tiempo de LES (años)	20	5,00	4,5	3,09	40	4,31	3,5	3,14	60	4,54	4	3,11
HB Basal	20	12,61	12,8	1,75	40	12,66	12,75	1,14	60	12,64	12,8	1,36
HB Control	20	11,76	11,95	1,49	40	11,77	11,85	1,08	60	11,77	11,95	1,22
Plaquetas inicial	20	214,7	218	54,15	40	230,7	234	57,0	60	225,4	233	56,18
Plaquetas Control	20	221,5	234,5	71,10	40	220,90	232	65,21	60	220,97	232,5	66,62
Creatinina inicial	20	0,85	0,75	0,37	40	0,77	0,8	0,18	60	0,80	0,8	0,26
Creatinina embarazo	20	0,97	0,84	0,45	40	1,82	0,8	6,36	60	1,54	0,8	5,20
Depuración basal	20	94,56	94,5	33,49	40	102,7	100,5	22,2	60	100,0	100	26,5
Depuración control	20	78,00	73,77	33,08	40	98,97	100	29,61	60	91,98	91,5	32,11
C3	20	103,7	110	27,21	40	121,1	122,5	15,0	60	115,3	120	21,3
C4	20	22,37	22	9,07	40	27,21	29,5	8,08	60	25,59	24	8,66
C3 control	20	93,60	98,5	30,25	40	117,5	122	18,5	60	109,5	115,5	25,54
C4 control	20	20,08	14,85	18,73	40	25,63	27,5	9,05	60	23,78	23,5	13,19
Proteinuria basal	18	1,03	0,3	1,52	30	0,33	0,3	0,20	48	0,59	0,3	0,99
Proteinuria embarazo	20	1,80	0,42	2,31	33	0,74	0,3	1,68	53	1,14	0,3	1,99
Peso del producto	19	2.459,	2590	1.145	38	2.334	2435	724,3	57	2.375	2470	878,83
Talla	18	44,56	47,5	7,68	38	43,63	46	6,86	56	43,93	46,5	7,08
Apgar	16	7,31	8	1,20	37	7,38	8	1,04	53	7,36	8	1,08
Apgar 2	15	8,33	9	0,82	37	8,51	9	0,77	52	8,46	9	0,78

N= Numero total; Mn= Media; Md=Mediana; SD= desviación estándar; Hb= Hemoglobina

Frecuencia de afecciones de LES. De un total de 60 pacientes con lupus eritematoso sistémico 40 pacientes no presentaron nefropatía previa al embarazo, el 96,67% presentaron afección muco cutánea y articular en ambos grupos. Solo 15% presento afección hematológica secundaria trombocitopenia y 6,67% por anemia hemolítica. En cuanto a la actividad menor a 6 meses previos al embarazo solo el 13% lo presento. La nefropatía lúpica mas prevalente fue la tipo IV con 53% del la paciente con biopsia renal y un 13,33% del total, el resto fueron tipo II y V. (tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de afección multi-sistémicas de pacientes con LES y embarazo

Variable	Frecuencia	Porcentaje
LES con Nefropatía	20	33,33

LES sin Nefropatía	40	66,67
Actividad menor a 6 meses		
Si	8	13,33
No	52	86,67
Afección Mucocutánea		
Si	58	96,67
No	2	3,33
Afección Articular		
Si	58	96,67
No	2	3,33
Afección hematológica		
Trombocitopenia	9	15
Anemia Hemolítica	4	6,67
Nefropatía		
Clase II	4	6,67
Clase IV	8	13,33
Clase V	3	5
Total	15	25
Afección a Serosas		
Pericardio	3	5
Pleural	1	1,67
Sedimento urinario activo		
Positivo	17	28,33
Negativo	43	71,67

Factores asociados.

Tratamiento (tabla 3). Un total de 56 pacientes continuaron tratamiento con esteroide prednisona, siendo 23 (38,3%) dosis menores a 10 mg, 33 (55%) con dosis mayores a 10 mg y 4 (solo con afección muco cutánea) descontinuaron prednisona al inicio de su embarazo o no la tomaban, La azatioprina fue tomada por el 41% en dosis que oscilaban de los 50 a los 100mg. En el caso de la cloroquina (dosis de 150 mg) fue tomada por 45 (75%). Del grupo con nefropatía 9 recibieron ciclofosfamida previa al embarazo solo 2 con menos de 6 meses previos al embarazo.

TABLA 3. Tratamiento durante el embarazo de pacientes con y sin nefropatía lúpica

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Prednisona		

Prednisona < 10Mg	23	38,3
Prednisona >10 Mg	33	55,0
Sin prednisona	4	6,7
Azatioprina		
Si	25	41,7
No	35	58,3
Cloroquina		
Si	45	75,0
No	15	25,0
Ciclofosfamida previa al embarazo		
Si	9	15,0
No	51	85,0

Inmunológicos.

Se presentaron de manera mas frecuente, la presencia de anticuerpos anticardiolipinas IgM e IgG estos en los casos de afección renal y hematológica, 3 casos de SAAF con anticoagulante lúpico positivo, los anticuerpos anti DNA se presentan en 26 pacientes (16 con NL), los ENAS fueron de baja prevalencia solo se encontraron en 5 casos.

TABLA 4. Marcadores Inmunológicos en pacientes con y sin nefropatía lúpica

Inmunológicos	Frecuencia	Porcentaje
Ac. Acardiolipina IgM		
Positivo	11	18,3
Negativo	49	81,7
Ac. Acardiolipina IgG		
Positivo	6	10,0
Negativo	54	90,0
Anticoagulante Lúpico		
Positivo	3	5,0
Negativo	57	95,0
Anticuerpos anti DNA		
Positivo	26	43,3
Negativo	34	56,7
ENAS		
Positivo	5	8,3
Negativo	55	91,7

Complicaciones obstétricas.

En la tabla 5, se muestran las complicaciones obstétricas: abortos 4, mortinatos 3, además de 2 óbitos, existió en 5 ocasiones ruptura prematura de membranas (todas en paciente con uso de prednisona 10 mg o mas durante el embarazo).

La resolución obstétrica mas frecuente fue la cesárea.

Se presentaron 11 casos de preeclampsia, no existió eclampsia ni muerte materna en las pacientes.

TABLA 5 Complicaciones obstétricas en pacientes con y sin nefropatía lúpica

Complicaciones obstétricas	Frecuencia	Porcentaje
Aborto	4	6.7
Mortinato	3	5.0
RPM	5	8.3
Resolución obstétrica N=56		
Parto	18	30
Cesárea	38	63.3

Exacerbaciones.

Se registraron en total 20 casos de exacerbación, correspondiendo a 13 renales y 7 extrarrenales (tabla 6), 4 exacerbaciones hematológicas y 3 con afección muco-cutánea.

De Exacerbaciones renales. Un total de 60 casos, 13 presentaron exacerbación en su nefropatía, 10 contaban con biopsia renal diagnostica, basados en la clasificación de nefropatía de la OMS (anexo 2) se presentaron tipo II: 3, IV: 6 y V: 1. Dos tenían afección renal sin biopsia previa y una presentó exacerbación renal sin contar con diagnóstico de nefropatía previamente (ni clínica ni histopatológicamente) de este total 7 fueron exacerbaciones por síndrome nefrótico (53.8%) y 6 por nefrítico (46.2%). Ninguno se asocio a muerte materna, ninguna requirió tratamiento sustitutivo de la función renal

Exacerbaciones extrarrenales. Del total de 7 pacientes 4 fueron hematológicas como se describe en la tabla, estas se presentaron en el 2do trimestre de embarazo, en cuanto a las muco cutáneas se presentan 3 en total; una aparición de novo de lupus discoide y 2 exacerbación de eritema malar preexistente.

Tabla 6. Exacerbaciones renales en pacientes con nefropatía lúpica

Exacerbaciones renales

Nefropatía	Tipo de exacerbación	Dep. Creat basal (ml/min)	Dep .Creat Control (ml/min)	Sedimento activo	Proteinuria basal (gr/día)	Proteinuria a control (gr/día)	Pre-eclampsia
IV	Nefrótico	49	38,44	SI	0,96	2,97	SI
IV	Nefrótico	123	86	SI	2	4	SI
II	Nefrótico	57,9	44,23	SI	0,8	2,95	NO
IV	Nefrótico	127	68	SI	0,34	0,71	NO
II	Nefrótico	98,76	72,54	NO	0,21	1	SI
IV	Nefrótico	68,94	49,48	SI	3,41	6,64	SI
IV	Nefrótico	49	38,44	SI	0,96	2,99	SI
V	Nefrótico	173	109	SI	2,1	4,5	NO
Iib	Nefrótico	128	61	SI	0,3	7,1	NO
IV	Nefrótico	97	60	NO	0,37	1,21	SI
S/Biopsia	Nefrótico	66	49	SI	0,3	0,68	SI
S/Biopsia	Nefrótico	105	67	SI	0,5	6,4	SI
S/Biopsia	Nefrótico	86	16	SI	0,49	7,7	NO

Dep. Creat = Depuración de creatinina

Tabla 7 Exacerbaciones Hematológicas y muco-cutáneas

Exacerbaciones extrarrenales			
Hematológicas	Total	Anemia hemolítica	Trombocitopenia
	4	2	2
		Lupus discoide	Eritema malar
Muco-cutánea	3	1	2

Riesgo de complicación médica y obstetricia en pacientes con LES

Se realizo análisis estadístico por medio de Chi², y razón de momios a un total de 60 pacientes, para análisis bivariado, el análisis se realizo con el programa SPSS versión 17, buscando asociación y mayor riesgo en las pacientes portadoras de nefropatía lúpica preexistente las complicaciones mayores observados. Las complicaciones medicas fueron: preeclampsia 1 (5 grupo de NL y 6 sin afección renal), Tabla (8)

En cuanto a las complicaciones obstétricas (Tabla 8), se presentaron 10 casos en total, en el grupo de NL 5 y sin NL 5. No existió correlación de óbito ni mortinato en exaceración renal, los 2 casos de aborto presentados, fueron en el grupo de NL.

Tabla 8. Comparación de riesgo de complicaciones con y sin nefropatía lúpica

Complicación	Con Nefropatía				Sin Nefropatía			
	N	RM	IC	p	N	RM	IC	p
Preeclampsia	5	1.89	0.5-7,16	0.27	6	0.81	0.71-0.91	0.66
Aborto	4	2.1	0.27-16,2	0,25				
Obito	2	4.3	0.37-0.51	0.25	1	0.94	0.89-1	0.7
Mortinato	1	1	0.96-11.7	0.74	2	1	0.88-1,31	0.92

Discusión.

El Lupus eritematoso sistémico (LES), en una patología multi-sistémica que afecta a mujeres en edad fértil en 80% de los casos aproximadamente, durante varios años ha existido controversia sobre los efectos de la enfermedad en el embarazo además de los efectos que se presentan en el producto, tanto por el LES como por los factores asociados como son el tratamiento, la inactividad de la enfermedad menor a 6 meses, así como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos asociado, lo cual presenta mayor índice de pérdidas fetales.

Se ha encontrado un espectro que va desde una actividad leve a moderada hasta complicaciones que amenazan la vida, no afectando la supervivencia largo plazo. Generalmente se ha descrito que los tipos de reactivación no son severas, siendo los síntomas más prevalentes los cutáneos (25-90%), articulares (20%), hematológicos (trombocitopenia generalmente, en 10-40%) y constitucionales.⁹ En nuestro estudio congruente a lo descrito previamente encontramos exacerbaciones leves a moderadas, a nivel hematológico: anemia hemolítica y trombocitopenia autoinmune, así como exacerbación muco cutánea que solo se presentó 3 casos, y fue leve, lo cual contrasta con lo informado en la literatura^{8,9} en donde el principal tipo de exacerbación es a nivel cutáneo y articular, en nuestro estudio fue el riñón. Sin embargo; la interpretación respecto a este dato, no es 100% fiable ya que en muchos expedientes no se contaba con registro de la evolución de la afección muco cutánea y articular así como no se hizo la diferenciación de cambios fisiológicos de embarazo con los mismos.

Exacerbación renal. La actividad de la afección renal durante el embarazo también a sido motivo de controversia, durante años ya que se presentan estudios tanto retrospectivos como prospectivos que dan resultados divergentes¹⁸

El riesgo de exacerbación general de NL durante el embarazo oscila entre 4-30%, y se ha observado del 20-30% en las pacientes que presentan deterioro de la función renal secundario a NL¹⁸ En nuestro estudio 13 (de un total de 20 con nefropatía) pacientes presentaron exacerbación en su nefropatía, 10 contaban con biopsia renal diagnóstica, basados en la clasificación de nefropatía de la OMS² se presentaron: tipo II 3 pacientes; Tipo IV 6 pacientes y tipo V 1 paciente. Dos tenían afección renal sin biopsia previa y una paciente presenta exacerbación renal sin contar con diagnóstico de nefropatía previamente (ni clínica ni histopatológicamente) de este total 7 fueron exacerbaciones por síndrome nefrótico (53.8%) y 6 por nefrítico (46.2%). Ninguno se asoció a muerte materna, ni se requirió tratamiento sustitutivo de la función renal, cabe señalar que 2 casos no presentaban diagnóstico previo de NL ni clínica ni por biopsia durante el embarazo presentaron exacerbación por lo que el número aumenta; el grupo de NL se presentaron 8 casos de preeclampsia. Con lo anterior, los pacientes que presentaron exacerbación fueron predominantes de origen renal que esta de acuerdo con algunos estudios retrospectivos.

De manera general se presentó un incremento constante en abortos (6-30%) muertes fetales y perinatales (10-25%), prematuridad (15-70%), retardo en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer (30%). En nuestro estudio se mantiene esta constante con 6,7% de abortos este relacionado a RM de 2,1 con $p=0.25$ en el grupo con NL, las muertes perinatales (mortinato) fueron 5%, se presentaron 3 óbitos, en cuanto al producto se presentó en ambos grupos una media menor a las 37 semanas de edad gestacional (SEG) por capurro, en un porcentaje de 85%, los productos presentaron bajo peso al nacer (menos de 2,500 Kg) una media de 2.459 kg con mediana de 2.590 kg, en comparación con los productos de los pacientes del grupo sin nefropatía el cual presenta una media de 2.334 kg con una mediana de 2,435 kg, no existió diferencia en talla ni en

APGAR, la edad gestacional en promedio fue 33 SEG en pacientes con NL y 34,4 SEG en el otro grupo.

Finalmente se intento realizar OR para analizar la comparación de pacientes con y sin nefropatía lúpica durante el embarazo y análisis bivariado pero los resultados presenta $p>0.05$ lo que lo hace no significativo.

Conclusiones

Las paciente lúpicas embarazados presentaron un 33 % de exacerbación de la enfermedad, el 65% correspondió a manifestaciones renales y 35% extrarrenales.

Las pacientes con Nefropatía lúpica presentan mayor frecuencia en el numero de complicaciones medicas (preeclampsia) y exacerbaciones, que las pacientes sin nefropatía lúpica.

La Nefropatía lúpica preexistente al embarazo aumenta el riesgo de perdida fetal.

El lupus eritematoso sistémico con o si nefropatía lúpica en un factor de riesgo para prematurez, muerte perinatal y bajo peso al nacer

Bibliografia

1. David P D'Cruz. Systemic Lupus Erythematosus. *BMJ* 2006; 332:890-894
2. Tutuncu Z N, Kenneth C K, The Definition and Classification of Systemic Lupus Erythematosus. En Wallace J Daniel, Bevra Hannahs. *Dubois' Lupus Erythematosus*, 7th.Edition. Los Angeles California, EU: Lippincot Williams and Wilkins; 2007. p. 16-21
3. Lau G, Yin M, Mok MY. Ethnic and geographical differences in systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus* 2006; 15: 715–719
4. Uramoto KM, Michel CJ, Thumboo J, O'Fallom WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 46-50.
5. Clatworthy M, Smith K. Systemic Lupus Erythematosus. En: Mason J, Pusey Ch, *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases. The Kidney in Systemic Autoimmune Diseases*. Oxford, Inlaterra, Elsevier; 2008; pp: 285-310
6. Cook HT, Lightstone L. Systemic Lupus Erythematosus: Renal Involvement. En: Mason J, Pusey Ch, *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases, The Kidney in Systemic Autoimmune Diseases*. Oxford inglaterra: Elsevier; 2008; pp: 311-323.
7. Marzena O, Więsik-Szewczyk E, Chwalińska-Sadowska H *Pol Arch Med Wewn.* 2007; 117 (7): 312-316
8. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 89-94
9. Clowse ME, Magder LS, Witter F, et al. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2):514–21.
10. Clowse M. Lupus Activity in Pregnancy *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33: 237–252

11. Petri M. Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987 to 1996. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23(1):1–13.
12. Lima F, Buchanan NM, Khamashta MA. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 25(3):184–92.
13. Carmona F, Font J, Cervera R. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83(2):137–42.
14. Josephine P, MD and Robert J. Lupus and pregnancy complex yet manageable. *CM&R* 2006; 4: 310-321
15. Witter F. Management of the high risk lupus pregnant patient. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 253-265.
16. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41(6):643–50.
17. Georgiou E, Polito N, Katsimbri P, Sakka V, Drosos A. Outcome of Lupus pregnancy: A controlled Study. *Reumatology* 2000; 39:1014-1019.
18. Khamashta M, Pregnancy of a lupus patient a challenge to the nephrologist *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 268-272
19. Moroni G, Quaglini S, PhD, Banfi G, Caloni M, Finazzi S, Ambroso G, Como G, Ponticelli C, Pregnancy in Lupus Nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2002 Oct;40(4):713-20
20. Mok, R W S Wong Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 2001;77:157–165
21. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. [Best Pract Res Clin Rheumatol.](#) 2006; 20(4):685-94.

ANEXO

ANEXOS

ANEXO 1

Criterios de Lupus eritematoso sistémico (ACR) (Dubois)	
Eritema malar:	Eritema fijo, plano o en relieve sobre las eminencias malares
Eritema discoide:	Placas circulares eritematosas en relieve con descamación queratósica adherente y tapones foliculares, en ocasiones con lleva cicatrices atróficas
Fotosensibilidad:	La exposición a la luz ultravioleta genera eritema.
Ulceras orales:	Comprende las úlceras bucales y nasofaríngeas observadas por el médico.
Artritis:	Artritis no erosiva de dos o más articulaciones periféricas con hipersensibilidad, edema o derrame.
Serositis:	Pleuritis o pericarditis.
Trastornos renales:	proteinuria > 0.5 g/día o ≥ 3 ++, o cilindros celulares.
Trastornos neurológicos:	Convulsiones o psicosis (sin determinar otra causa)
Trastornos hematológicos:	Anemia hemolítica o leucopenia (<4,000/mcl) o Linfopenia (< 1,500/mcl) o trombocitopenia (<100,000/mcl) en ausencia de fármacos u otras causas relacionadas
Trastorno inmunitario:	Anti-dsDNA de doble cadena, anti-Sm, o Antifosfolípidos.
Anticuerpos antinucleares:	Concentración anormal de ANA por inmunofluorescencia o un análisis similar en cualquier momento en ausencia de fármacos que induzcan la formación de ANA.
Cualquier combinación de cuatro ó más de los once criterios comprobados durante la historia clínica aumenta la probabilidad que se trate de Lupus con una especificidad del 95% y sensibilidad del 75%.	

ANEXO 2

Clasificación modificada de la OMS	
Tipo I	a) Glomérulos normales (MO, IF, ME) b) Glomérulos normales con MO pero con depósitos en IF y/o ME
Tipo II	Alteraciones mesangiales puras (mesangiopatía) a) Mesangio ensanchado y/o hiper celularidad leve (+) b) Hiper celularidad moderada (++)
Tipo III	Glomerulonefritis focal y segmentaria (asociada con alteraciones mesangiales leves o moderadas) a) Con lesiones necrotizantes activas b) Con lesiones activas y esclerosas c) Con lesiones esclerosas
Tipo IV	Glomerulonefritis difusa (proliferación mesangial grave, endocapilar y/o membranoproliferativa, y/o extensos depósitos subendoteliales). Hay depósitos mesangiales siempre y subepiteliales con frecuencia y pueden ser numerosos a) Sin lesiones segmentarias b) Con lesiones necrotizantes activas c) Con lesiones activas y esclerosas d) Con lesiones esclerosas
Tipo V	Glomerulonefritis membranosa a) Pura b) Asociada con lesiones de categoría II (a o b) c) Asociada con lesiones de categoría III (a, b o c) d) Asociada con lesiones de categoría IV (a, b, c o d)
Tipo VI	Glomeruloesclerosis avanzada

ANEXO 3

Estudios prospectivos controlados de exacerbaciones de lupus durante el embarazo.

Autor	N. Pacientes	N. Embarazos	Controles de actividad	Uso de escala de actividad	Cuantificación	Resultados
Lockshin et al (1984)	28	33	Pareados	Si	No	Sin diferencias
Mintz et al (1986)	75	102	No pareados	No	No	Sin diferencias
Urowitz et al (1993)	46	79	Pareados	Si	Si	Sin diferencias
Wong et al (1991)	22	29	No pareados	No	No	Incremento de exacerbaciones durante el embarazo
Petri et al (1991)	37	40	No pareados, post embarazo	Si	Si	Incremento de exacerbaciones durante y tras el embarazo
Ruiz-Trastorza et al (1996)	68	78	No pareados, post embarazo	Si	Si	Incremento de exacerbaciones durante y tras el embarazo

ANEXO 4

Diagnostico Diferencial en la mujer embarazada entre nefritis lúpica y pre-eclampsia (presentación con proteinuria)			
	Fisiológico	Pre-eclampsia	Nefritis lúpica
Presión arterial	Normal	Alta	Normal-alta
Plaquetas	Normal	Baja o normal	Baja-normal
Complemento	Normal	Normal a baja	Baja
Anti ds DNA	Normal	Normal estable	Alta e incrementándose
Acido Úrico	Normal	Elevada	Normal
Creatinina	Normal	Normal o incrementada	Normal o incrementada
Hematuria	Ausente	Posible	Presente
Sedimento Urinario activo	No.	No	Si
Actividad Lúpica a cualquier nivel	No.	No	Si
Respuesta a esteroides	No	No	Si

Hoja de recolección de datos.

Nombre.	
---------	--

Edad	
No. Afiliación	
Teléfono	

Evolución

Historia ginecobstétrica.

G () A () P () C ()

- **LES.** Tiempo de evolución:

Órganos o sistemas afectados

Muco-cutáneo	Articular	Hematológico	Renal (tipo de nefropatía)	SNC	Serosas
		BHc	Laboratorio Azoados Dep. Cre. EGO		

Perfil Inmunológico.

AL o ACL	Anti DNA	C3, C4
Fecha	Fecha	Fecha
Otros (ENA's)		

Tratamiento previo

Medicamento	Dosis	Duración	Suspensión previo a embarazo (tiempo)

Datos generales del producto

Peso	Talla	Edad gestacional	No Gesta	APGAR