



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**



**“DESENLACE MATERNO-FETAL DE MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO ADMITIDAS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE UN
CENTRO DE ALTA ESPECIALIDAD”**

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

PRESENTA

DRA. MARÍA LUCERO ESPINOZA SÁNCHEZ

ASESORES DE TESIS

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

DR. MIGUEL ÁNGEL SAAVEDRA SALINAS

DR. JUAN GUSTAVO VÁZQUEZ RODRÍGUEZ

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Profesor titular del curso de Medicina Interna UNAM
Jefe del Departamento de Medicina Interna
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

Dra. María Lucero Espinoza Sánchez
Médico residente de cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

No. De Registro R-2018-3501-123

ÍNDICE

CARÁTULA	1
HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS	2
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
MATERIAL Y MÉTODO	16
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXOS	35

RESUMEN

Título: Desenlace materno-fetal de mujeres con lupus eritematoso sistémico admitidas en la unidad de cuidados intensivos de un centro de alta especialidad

Objetivo: Evaluar el desenlace materno-fetal en periodo perinatal de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) admitidas en la unidad de cuidados intensivos (UCI)

Material y métodos: **Diseño** casos y controles, durante 10 años. Se evaluó mortalidad materno-fetal durante el último trimestre y el puerperio tardío en el HECMNR de Enero del 2009 a agosto 2018, Casos: pacientes embarazada con LES hospitalizadas en UCI y controles pacientes no hospitalizados en UCI. SE midió actividad lúpica mediante (SLEPDAI), enfermedad hipertensiva del embarazo, tratamiento durante el embarazo, complicaciones fetales (baja peso, prematurez, restricción del crecimiento intrauterino, abortos y APGAR) Análisis estadísticos: estadística descriptiva y paramétricas.

Resultados: 160 pacientes (40 casos y 120 controles), edad promedio: 28 ± 5.3 años, complicaciones maternas en casos vs controles: preeclampsia 75% vs 11.7% OR, 17.667, IC (7.355-42-436) $p < 0.0001$. Actividad lúpica 50% vs 19.2% OR 4.217 (1.955-9.096) $p < 0.0001$; mortalidad materna 35% vs 0% OR 5.615 (3.963- 7.956) $p < 0.000$. Complicaciones fetales: aborto 20% vs 10%, prematurez 77.5% vs 30% OR 8.037 (3.475-18.590) $p < 0.000$, semanas de gestación 27 vs 34 $p < 0.000$.

Conclusiones: En las pacientes lúpicas embarazadas la preeclampsia y actividad fueron las causas de ingresos a la UCI y tuvieron mayor mortalidad, asimismo se observó mayor frecuencia de prematurez y abortos. En los desenlaces maternos tenían preeclampsia y actividad, quiere decir que algunas estaban traslapadas.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, embarazo, complicaciones fetales, complicaciones maternas.

ABSTRACT

Title: Maternal-fetal outcome of women with systemic lupus erythematosus admitted to the intensive care unit of a high specialty center.

Objective: To evaluate the maternal-fetal outcome in the perinatal period of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) admitted to the intensive care unit (UCI)

Material and methods: Design cases and controls, for 10 years. Maternal-fetal mortality was evaluated during the last trimester and late puerperium. Cases: pregnant patients with SLE hospitalized in ICU and non-hospitalized patient controls in ICU. Lupus activity was measured by (SLEPDAI), hypertensive disease of pregnancy, treatment during pregnancy, fetal complications (low weight, prematurity, intrauterine growth restriction, abortions and APGAR): Statistical analysis: descriptive and parametric statistics.

Results: 160 patients (40 cases and 120 controls), average age: 28 ± 5.3 years, maternal complications in cases vs controls: preeclampsia 75% vs 11.7% OR, 17,667, CI (7355-42-436) $p < 0.0001$. Lupus activity 50% vs 19.2% OR 4.217 (1955-9.096) $p < 0.0001$; maternal mortality 35% vs 0% OR 5,615 (3,963- 7,956) $p < 0.000$. Fetal complications: abortion 20% vs 10%, prematurity 77.5% vs 30% OR 8.037 (3.475-18.590) $p < 0.000$, gestation weeks 27 vs 34 $p < 0.000$.

Conclusions: In pregnant lupus patients, preeclampsia and activity were the main causes of admission to the ICU and had higher mortality, as well as a higher frequency of prematurity and abortions. In maternal outcomes had preeclampsia and activity, means that some were overlapped.

Key words: Systemic lupus erythematosus, pregnancy, fetal complications, maternal complications

INTRODUCCIÓN

El Lupus eritematoso sistémico es una enfermedad de causa desconocida que se caracteriza por una amplia variedad de manifestaciones clínicas y producción de autoanticuerpos. Puede aparecer a cualquier edad, pero en la mayoría de los pacientes comienza entre los 15 y 55 años, con predominio en las mujeres, con una proporción de 9:1 respecto a los hombres (1). En la patogenia de la enfermedad participan multitud de células y moléculas implicadas en procesos como la apoptosis y la respuesta inmune innata y adaptativa. La respuesta inmune frente a antígenos nucleares es característica de la enfermedad. Los autoantígenos liberados por las células apoptóticas son presentados por las células dendríticas a los linfocitos T activándolos. Estos linfocitos T activados estimulan la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B mediante la secreción de determinadas citoquinas y moléculas de coestimulación (2).

El LES es una enfermedad autoinmune que afecta en forma predominante a mujeres durante los años reproductivos, y su evolución se ve alterada por eventos hormonales como la menstruación, la menopausia y especialmente el embarazo. De acuerdo con los avances médicos en la atención de las mujeres embarazadas, el número de pacientes con LES y el embarazo ha aumentado en todo el mundo y los resultados del embarazo también han mejorado significativamente. Sin embargo, a pesar de estos avances, el embarazo en pacientes con LES, se considera como un embarazo de alto riesgo, con un enfoque multidisciplinario, con estrecha vigilancia obstétrica y neonatal y principalmente por el médico internista, ya que es esencial para obtener resultados óptimos (3).

La frecuencia de actividad de LES durante el embarazo sigue siendo alta, aproximadamente ocurriendo en el 50% de los casos. La influencia del embarazo sobre la actividad lúpica de la enfermedad ha sido ampliamente estudiada, pero todavía es un tema de debate: algunos estudios observaron una mayor actividad de la enfermedad durante el embarazo y otros informaron una actividad de la enfermedad invariable o incluso decreciente (4).

El embarazo puede empeorar las enfermedades autoinmunes. Durante el embarazo, muchas enfermedades autoinmunes entran en remisión, solo para reaparecer en el período postparto temprano (5).

El embarazo puede influir en el inicio y la progresión de las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias al influir en las respuestas mediadas por citocinas de células T durante el período de gestación, el período posparto, pero también décadas después del período de embarazo (2).

El LES, está caracterizado por el imbalance de la tolerancia inmune que resulta en la sobreproducción de autoanticuerpos y la activación de factores del complemento. En la práctica clínica, la monitorización de un paciente con LES incluye la medición de los títulos de anticuerpos anti ADN de doble cadena y proteínas séricas del complemento. Durante el embarazo, la importancia de los niveles de complemento y anti-DNA doble cadena se ha investigado. Los resultados mostraron que el complemento bajo o positivo anti-DNA de doble cadena en el segundo trimestre se asoció con una mayor tasa de pérdida de embarazo y parto prematuro, a pesar de la actividad clínica. La hipocomplementemia y el anti-DNA de doble cadena positivo solo son predictivos de malos resultados del embarazo en el segundo trimestre. Los riesgos aumentan en mujeres con LES clínicamente activo durante el embarazo (2).

Una de las modificaciones inmunológicas más importantes durante el embarazo es el trastorno de las citocinas Th1 / Th2. Th1 incluye interferón- γ , interleucina 1, interleucina-2, interleucina-12 y factor de necrosis tumoral alfa, que estimulan la inmunidad celular, y las Th2 incluye interleucina 4, interleucina 5, interleucina 6 e interleucina 10, que inducen inmunidad humoral y producción de anticuerpos. Dado que el LES es principalmente una enfermedad mediada por Th2, durante el embarazo, esperamos un predominio de esta respuesta y una exacerbación de la enfermedad es más posible. Sin embargo, se ha encontrado niveles más bajos de estrógenos, progesterona y citocinas Th2 en el tercer trimestre del embarazo en pacientes con LES en comparación con mujeres embarazadas sanas. Con el fin de confirmar estos hallazgos, un estudio prospectivo evaluó el papel de algunas citocinas involucradas en el cambio Th1-Th2 durante el embarazo en pacientes con LES y mujeres sanas. Los niveles séricos de interleucina 8 fueron mayores en el

primer y tercer trimestres del embarazo en pacientes con LES en comparación con los controles, al igual que los niveles séricos de INF- γ en el tercer trimestre y los niveles séricos de interleucina 10 en el primer y tercer trimestres. Mientras que los niveles séricos de interleucina 2, interleucina 12, interferón γ e interleucina 6 se correlacionaron con la actividad de la enfermedad en pacientes con LES en el primer trimestre del embarazo. El perfil de citoquinas fue similar en pacientes con y sin nefritis lúpica, tanto en el primer trimestre como en el tercer trimestre del embarazo. Dado que la producción de citocina Th2 parece jugar un papel clave en el LES, y se informa una sobreproducción de interleucina 6 e interleucina 10, esperando una polarización Th2 de la respuesta inmune en pacientes con LES en comparación con controles sanos, especialmente durante el embarazo (6).

Durante y después del embarazo, las mujeres con LES han mostrado aumento de las concentraciones séricas de quimiocinas CXCL8 / IL-8, CXCL9 / MIG, CXCL10 / IP-10 e IL-10 en comparación con el embarazo normal, especialmente durante la enfermedad activa. En el embarazo con LES, las citoquinas proinflamatorias podrían aumentar el riesgo de complicaciones durante el embarazo, brotes y probablemente en los niños durante el embarazo (6).

El LES tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas, incluye manifestaciones del sistema nervioso mucoso-cutáneo, músculo-esquelético, hematológico, cardiopulmonar, renal y central. Las formas más graves de afectación orgánica son la nefritis lúpica y el lupus neuropsiquiátrico, y estas condiciones pueden dar lugar a una reducción significativa de la esperanza de vida. La nefritis lúpica es una de las principales causas de muerte junto con las infecciones (7).

Los síntomas generales más comunes son pérdida de peso, anemia, artralgia y / o artritis, siendo la afectación del sistema osteoarticular la manifestación clínica más frecuente. El síndrome antifosfolípido puede aparecer en asociación con el LES, y se caracteriza por arterias y venas trombosis, así como también morbilidad recurrente en el embarazo (7).

La interacción del lupus y el embarazo es muy compleja, dado el consenso de que el embarazo puede empeorar el proceso de la enfermedad del lupus a través de las

hormonas. El embarazo se asocia en el 50-60% de los casos con un brote clínico que se manifiesta como síntomas renales o hematológicos. Afortunadamente, las erupciones severas son poco frecuentes hasta en un 10% y el riesgo de muerte materna ha disminuido ahora del 2 al 3% debido a una mejor comprensión de los mecanismos patogénicos y una estrecha vigilancia de los pacientes (7).

A pesar de los avances en el cuidado del binomio madre-hijo, el embarazo en pacientes con LES sigue siendo de alto riesgo. Varios estudios indican que los brotes de la enfermedad son comunes durante los embarazos con lupus, con tasas informadas que oscilan entre 13.5 y 65%. Se ha estimado que las mujeres con LES tienen un riesgo 2-3 veces mayor de recaída durante el embarazo. La mayoría de estas erupciones son de leves a moderadas y con frecuencia afectan a los sistemas renal, musculoesquelético y hematológico, mientras que el riesgo de un brote moderado a severo es de entre 15 y 30%. La actividad del lupus durante el embarazo se asocia con diversas complicaciones materno-fetales, como la pérdida fetal y el parto prematuro, lo que hace importante la identificación de predictores de resultados maternos y fetales deficientes. La trombocitopenia, la hipertensión y el uso de prednisona pueden ser factores predictivos de resultados adversos particulares. Sin embargo, los factores clínicos predictivos del brote de lupus en el embarazo no se han dilucidado completamente y se han implicado varios factores (8).

Los órganos mas afectados en la actividad lúpica durante el embarazo son la piel, el riñón, la sangre y las articulaciones. En comparación con los pacientes con LES no embarazadas, la afección articular es menos comunes, mientras que la afección renal y hematológica aumentan en frecuencia durante un embarazo lúpico (8).

Para medir la actividad del LES existen varias escalas, entre las cuales destaca el SLEDAI, que es un índice global que evalúa la actividad de la enfermedad en los últimos 10 días y se compone de 24 ítems que recoge manifestaciones específicas en 9 órganos o sistemas con una puntuación máxima de 105 puntos. Se han definido categorías de actividad en base a las puntuaciones de SLEDAI: sin Actividad (SLEDAI = 0), actividad leve (SLEDAI = 1-5), actividad moderada (SLEDAI = 6-10), actividad alta (SLEDAI = 11-19), y actividad muy alta (SLEDAI 20). Un brote

de LES se ha definido como SLEDAI > 3, y un puntaje SLEDAI > 5 se ha asociado con probabilidad de iniciar o cambiar la terapia en más de 50% de los casos (9).

Las adaptaciones de SLEDAI, LAI y SLAM para el embarazo se propusieron en 1999 y se les asignaron los acrónimos SLE Índice de actividad de la enfermedad del embarazo, LAI en el embarazo (LAI-P) y SLAM modificado (mSLAM) (11).

SLEPDAI es una revisión de SLEDAI, una escala de actividad lúpica compuesta por 24 descriptores, 15 de los cuales fueron modificados para optimizar la diferenciación de los signos y síntomas de la actividad lúpica de los cambios relacionados con el embarazo. Es importante destacar que incluyó la preeclampsia / eclampsia como un diagnóstico diferencial de manifestaciones del sistema nervioso central, incluyendo convulsiones, cefalea e infarto cerebral. Se agregó el síndrome HELLP como diagnóstico diferencial en trombocitopenia. SLEPDAI no ha sido validado formalmente, aunque se ha utilizado en un estudio que evalúa el efecto de la hidroxicloroquina en las exacerbaciones del LES en mujeres embarazadas (10).

La escala SLEPDAI es un instrumento similar al índice de actividad de la enfermedad sistémica lupus eritematoso (SLEDAI) para la evaluación de la actividad lúpica. Su puntaje varía de cero a 105 y estratifica la actividad de la enfermedad: ausente (hasta 4 puntos), leve a moderado (5-12 puntos) y severo (hasta 12 puntos) (11).

Se han descrito varios factores de riesgo de recaída en pacientes embarazadas con LES, como enfermedad activa dentro de los 6 meses previos a la concepción, múltiples exacerbaciones antes de la concepción, interrupción del tratamiento durante el embarazo y la presencia de comorbilidades. En un estudio prospectivo de 103 embarazos en 60 mujeres con lupus, que se informaron como factores de riesgo para la actividad del LES, medido por SLEDAI durante el embarazo, un alto número de recaídas de la enfermedad antes del embarazo ($p < 0,05$), suspender la cloroquina en la tiempo de embarazo ($p < 0.05$) y alto índice SLEDAI (> 5) antes del embarazo ($p > 0.05$). En otro estudio prospectivo de una cohorte de 267 embarazos en mujeres con lupus, se observó que los pacientes con una actividad previa a la concepción habían aumentado la actividad del lupus durante el embarazo

en comparación con aquellas pacientes en remisión antes del embarazo ($p = 0,0002$). En otra evaluación prospectiva de 254 embarazos se encontró que los pacientes que dejaron de hidroxycloroquina en el embarazo desarrollado más frecuentemente actividad de la enfermedad medida por SLEDAI en este periodo en comparación con aquellos que continuaron tomando la medicación ($p = 0,05$). Además, en un estudio de 193 embarazos en 104 mujer con nefritis lúpica hasta 6 meses antes de la concepción, tenían mayor riesgo de actividad del LES durante el embarazo (10).

El embarazo en el contexto de LES se asocia con un mayor riesgo de complicaciones, en comparación con las mujeres no gestantes, aumento en el riesgo de muerte materna, preeclampsia, parto prematuro, trombosis, infección y complicaciones hematológicas (12).

El mayor problema es el riesgo 3-5 veces mayor de preeclampsia, que complica hasta el 30% de los embarazos con LES. Los factores predisponentes para la preeclampsia incluyen la edad materna avanzada, antecedentes personales o familiares previos de preeclampsia, hipertensión preexistente o diabetes mellitus y obesidad. En el LES, los factores de riesgo específicos adicionales incluyen la nefritis lúpica activa o la historia, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, la disminución de los niveles de complemento y la trombocitopenia (13).

La tasa de pérdida de embarazo ha disminuido del 43% al 17% en los últimos años. Sin embargo, los pacientes con LES tienen menos hijos que sus contrapartes normales y el embarazo con LES aún conlleva un alto riesgo de complicaciones (12). Un componente esencial de la consejería previa al embarazo es la discusión sobre el uso de medicamentos apropiados durante el embarazo. La exposición a esteroides debe limitarse a un mínimo durante el embarazo. Las altas dosis durante el embarazo se asocian con un mayor riesgo de diabetes, hipertensión, preeclampsia y ruptura prematura de membranas. La hidroxycloroquina debe continuarse en todas las mujeres embarazadas con LES. En múltiples estudios han demostrado los efectos beneficiosos de la hidroxycloroquina en el LES durante el embarazo. Se observó una reducción en la actividad de la enfermedad sin efectos nocivos en el feto con el uso durante el embarazo, mientras que la interrupción

condujo a un aumento de la actividad de la enfermedad. La azatioprina es uno de los pocos agentes inmunosupresores que ha documentado la seguridad durante el embarazo. La dosis debe limitarse a un máximo de 2 mg / kg / día, para evitar el riesgo de citopenias fetales y supresión inmunitaria (12).

Teniendo en cuenta la predilección del LES en mujeres en edad fértil, el embarazo es de particular importancia, con un impacto relevante en la salud materna y perinatal. La incidencia de LES en mujeres embarazadas oscila entre 1: 660 a 1: 2,952; por lo tanto, es esencial comprender cómo manejar a estos pacientes (14).

Aunque los avances en el tratamiento de las complicaciones obstétricas y las mejoras en la atención neonatal han permitido a las mujeres con lupus tener embarazos con mejores resultados, el LES persiste asociado con una morbilidad fetal y materna significativa. Las condiciones con niveles elevados de estrógenos, como el embarazo, tienen potencial para exacerbar el LES. La incidencia de brotes de enfermedades durante el embarazo varía entre 15 y 63% (14).

Se han identificado múltiples factores en asociación con resultados adversos, como la actividad lúpica durante el embarazo, la nefropatía previa, la hipertensión materna y la positividad para los anticuerpos antifosfolípidos (14).

Por lo tanto, la adopción de un protocolo específico de atención para las mujeres embarazadas con lupus debería contribuir a reducir la frecuencia de los resultados adversos maternos y fetales, relacionados directa o indirectamente con el LES, mejorando los estándares de atención y asegurando embarazos exitosos (14).

Se encuentra un mayor riesgo de complicaciones entre las mujeres con deterioro grave de la función orgánica, con o sin daño orgánico preexistente. Además, el diagnóstico de LES durante el embarazo también se relaciona con la aparición de complicaciones, lo que afecta significativamente los resultados maternos y fetales (15).

El cuidado prenatal de una mujer con LES requiere una estrecha colaboración entre el obstetra y los médicos especialistas; internistas, reumatólogo, nefrólogo o

hematólogo y la administración en un centro de referencia de alto riesgo. El médico debe realizar una evaluación cada 4-6 semanas, mientras que la visita obstétrica debe ser cada 4 semanas hasta las 20 semanas de gestación; luego, cada 2 semanas hasta las 28 semanas, y luego, semanalmente hasta la fecha de parto esperada (16).

Además de los estudios de laboratorios que se les realiza a las pacientes embarazadas, se debe incluir un conteo sanguíneo completo, pruebas basales de función renal y hepática y proteína urinaria de referencia cuantificada por una recolección de 24 horas. Además de los estudios de complemento; C3, C4, CH50, anticuerpo anticardiolipina, anti-DNA doble cadena, anticoagulante lúpico y anti-SSA y SSB (15).

Los cambios en los niveles hormonales durante el embarazo provocan un cambio de la dominancia de los linfocitos Th1 a Th2; en consecuencia, se espera que los desórdenes autoinmunes que involucran la respuesta Th2, como el LES (15).

Durante el embarazo, la producción de suero de C3 y C4 en el hígado aumenta, por lo que sus niveles pueden persistir dentro del rango de normalidad en los casos de LES activo. Las variaciones relativas son más importantes, en lugar de los niveles absolutos, con una disminución de $\geq 25\%$ en los niveles séricos del complemento que sugieren un brote de lupus (15).

Teniendo en cuenta los efectos nocivos de la enfermedad activa en la madre y el feto, debe tener lugar una reflexión adecuada entre los riesgos y beneficios de este tratamiento (15).

En la práctica, es frecuente que las mujeres con LES interrumpan su medicación antes de la concepción, por temor a la feto toxicidad, sin un asesoramiento médico adecuado. Sin embargo, la interrupción del medicamento puede conducir a un LES activo y a resultados de embarazo desfavorables (14).

Usualmente, el tratamiento inmunosupresor en mujeres embarazadas con lupus quiescente no debe ser cambiado. Los agentes más frecuentemente utilizados en

los pacientes con lupus son los glucocorticoides y la hidroxicloroquina, que deben mantenerse (14).

La prednisona en dosis de 5-10 mg por día generalmente se considera segura. Se ajustan, en actividad leve se pueden tratar con dosis bajas de prednisona (menos de 20 mg / día). Las dosis más altas de corticosteroides, incluidos los esteroides de dosis de pulso, son opciones para tratar la actividad del lupus de moderada a grave (13).

La hidroxicloroquina no es un medicamento teratogénico. Se recomienda su uso para prevenir la actividad de la enfermedad y reducir el riesgo de lupus cardíaco-neonatal en pacientes que son portadores de anticuerpos anti-SSA. Además, mejora el pronóstico de la nefritis LES y previene la muerte (14).

La azatioprina se considera segura, especialmente si se compara con otros medicamentos inmunosupresores. Muchos estudios sostienen una transición a esta opción si el paciente desea concebir. Sin embargo, algunos otros informes señalaron recientemente inquietudes acerca de retrasos en el desarrollo tardío en niños que estuvieron expuestos a la azatioprina durante el embarazo, y leucopenia y / o trombocitopenia neonatal (14).

Se recomienda una monitorización rigurosa de las exacerbaciones maternas graves en los casos de partos anticipados por un brote de LES o una preeclampsia coexistente. El tratamiento para el LES activo posparto es similar al de las mujeres no embarazadas. No obstante, debe tenerse en cuenta que no se recomiendan varios medicamentos para la terapia agresiva durante la lactancia. Por lo tanto, los riesgos y beneficios de continuar amamantando deben ser aclarados a la madre lactante (17).

Por lo que el objetivo general de este trabajo fue evaluar el desenlace materno-fetal en periodo perinatal de pacientes con lupus eritematoso sistémico admitidas en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de un centro de alta especialidad. Los objetivos específicos fueron: 1. Analizar la evolución materna en el periodo perinatal, durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos de pacientes con lupus eritematosos sistémico. 2. Analizar las complicaciones más frecuentes de las

pacientes con LES en el periodo perinatal durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos. 3. Analizar las comorbilidades de las pacientes con lupus eritematoso en el periodo perinatal admitidas en la unidad de cuidados intensivos de un centro de alta especialidad. 4. Analizar la mortalidad de las pacientes con LES durante el periodo perinatal y por lo menos un mes posterior a su egreso. 5. Analizar las complicaciones neonatales de los recién nacidos de pacientes con LES admitidas en la UCI de un centro de alta especialidad. 6. Determinar la frecuencia de actividad lúpica preparto utilizando la escala de SLEDAI. 7. Analizar el tratamiento que recibieron las pacientes con LES, previo a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos y para la actividad de la enfermedad durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue de casos y controles emparejados 1:3, de 01 de enero de 2009 al 31 de agosto de 2018. Se incluyeron todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, exclusión y eliminación del periodo comprendido de enero de 2009 al 2018.

Los casos fueron las pacientes con LES en el periodo perinatal que requirieron hospitalización en la UCI y los controles fueron las pacientes con LES en el periodo perinatal que no ingresaron a la UCI, en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Dr. Antonio Fraga Mouret y la UMAE hospital de Gineco-obstetricia (HGyO) No. 3 del Centro Médico Nacional (CMN) la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Con seguimiento en el servicio de Medicina Interna o Reumatología de la UMAE HE "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se incluyeron 40 casos y 120 controles.

Los criterios de inclusión de los casos fueron los siguientes: expedientes de pacientes embarazadas con LES diagnosticadas con los criterios de la American College of Rheumatology (ACR). Expedientes de pacientes en periodo perinatal (desde las 22 semanas de gestación hasta el término de las primeras 4 semanas de vida neonatal), de enero de 2009 a agosto de 2018. Expedientes de pacientes con LES, hospitalizadas al servicio de la unidad de UCI cuidados intensivos de la UMAE CMN la Raza y del HGYO 3 CMN la Raza que tengan expedientes en Medicina Interna o Reumatología de la UMAE del CMN la Raza. Expedientes de pacientes con seguimiento posterior al egreso de la unidad de cuidados intensivos. Los criterios de no inclusión fueron expedientes de pacientes que presenten enfermedades de sobreposición. Los criterios de eliminación fueron expedientes incompletos.

Criterios de selección de control fueron los expedientes de pacientes embarazadas con LES diagnosticadas con los criterios de la ACR. Expedientes de pacientes con LES, que acudieron a consulta en el servicio de reumatología o medicina interna en el periodo perinatal (desde las 22 semanas de gestación hasta el término de las primeras 4 semanas de vida neonatal), de enero de 2009 a agosto de 2018.

Expedientes de pacientes con LES embarazadas, no hospitalizadas en la UCI de la UMAE CMN la Raza y/o HGYO 3 CMN la Raza. Los criterios de no inclusión fueron expedientes de pacientes que presenten enfermedades de sobreposición. Los criterios de eliminación fueron expedientes incompletos.

Casos: Se revisaron los expedientes clínicos; recabando la edad materna, paridad, edad gestacional, diagnóstico obstétrico principal, el motivo de ingreso a UCI, la evolución del embarazo y las complicaciones observadas, el tratamiento médico administrado, el tiempo de estancia en la UCI y la sobrevida materna. Respecto a LES se estudió tiempo de evolución, terapéutica pre y gestacional, la actividad lúpica gestacional anexo, sus complicaciones, su manejo y desenlace. Los resultados perinatales incluyeron la calificación de Apgar al primero y cinco minutos del nacimiento, las complicaciones neonatales y la necesidad de su admisión a la UCI neonatal, los estigmas del LES en el recién nacido, el tiempo de estancia en el hospital, el tiempo de estancia en la UCI neonatal, en su caso, y la sobrevida al nacimiento.

Controles: se evaluó una vez seleccionados los casos, la búsqueda de tres controles por cada caso, los cuales cumplían los criterios de selección y se emparejaron. Las pacientes del grupo control se seleccionaron de la población de pacientes con LES en el periodo perinatal con seguimiento por el servicio de medicina interna o reumatología del HE CMN la Raza.

Para la obtención de resultados se determinó de acuerdo con la información recolectada. Se utilizarán medidas de estadística descriptiva, media, mediana, desviación estándar, rango o frecuencia (porcentaje) de acuerdo con la distribución de la muestra. Pruebas paramétricas chi-cuadrada, t student, test exacto de Fisher. Los resultados se presentan en tablas y graficas utilizando el programa estadístico SSPS versión 23.

RESULTADOS

Se analizaron 40 casos y 120 controles con un total de 160 pacientes, de las cuales tienen una edad promedio fue de 28 ± 5.31 años, con diagnóstico inicial de a los 21 ± 5.6 años, así como una evolución de la enfermedad de 6.5 ± 4.9 años del diagnóstico hasta el periodo perinatal. De los 40 casos, permanecieron hospitalizadas en la UCI con un promedio de 3.5 días, además la edad entre casos y controles es similar ya que fueron pacientes que se emparejaron por edad, así mismo como edad al diagnóstico, entre ambos grupos el promedio fue a los 21 años, de las cuales en los casos y los controles tuvieron lupus juvenil 0.3% y 0.29%, respectivamente y los días de estancia en la UCI fue significativa del grupo de casos con respecto al grupo control. De las 40 pacientes de los casos 29 tuvo resolución por cesárea, 4 por parto y 7 fueron legrados intrauterinos. Sin embargo, no se contó con la información de la resolución del embarazo de los casos.

En la tabla 1 se muestran los datos demográficos y clínicos de los pacientes vs controles.

Tabla 1. Características demográficas clínicas en pacientes lúpicas embarazadas VS controles

	CASOS N= 40	CONTROLES N= 120	VALOR DE P **
Edad \pmDE *	28.075 \pm 5.317	28.075 \pm 5.310	1
Edad de diagnóstico años \pmDE	21.925 \pm 5.680	21.369 \pm 6.800	0.643
LES años \pm DE	6.125 \pm 4.981	6.724 \pm 5.579	0.547
LES juvenil	0.3 \pm 0.461	0.294 \pm 0.457	1.268
Gesta actual	2.125 \pm 1.444	1.85 \pm 1.081	0.138
Días en UCI $X \pm$DE	3.55 \pm 2.623	0	0.000

* MEDIA +/- DESVIACIÓN ESTÁNDAR

**Prueba t de student para muestras independientes

Se encontró que un porcentaje de pacientes con lupus juvenil (47) 29% del total de pacientes, siendo primigestas en el (77) 48%, con preeclampsia (42) 26.3%, con aborto previo en (28) 17.5%, SAF (21) 13%, con actividad del LES (43) 26.9%, con tratamiento antes del embarazo (110) 68.8%, y tratamiento durante el embarazo (150) 93.8%, preeclampsia (42) 26.3%, presentándose complicaciones fetales como

aborto (20) 12.5%, óbito (8) 5%, muerte neonatal (3) 1.9%, prematuridad (66) 41.3%, bajo peso al nacer y restricción del crecimiento intrauterino (14)17%.

Tabla 2. Desenlaces materno-fetales y, tratamiento de pacientes lúpicas embarazadas

Variables	n	Porcentaje
Lupus Juvenil	47	29.4%
Primigesta	77	48.1%
Desenlace materno		
Preeclampsia	42	26.3%
Aborto previo	28	17.5%
SAF [^]	21	13.1%
Actividad de Lupus eritematoso sistémico (SLEPDAI > 2)	52	32.5%
Tipo de Lupus (Hematológico- Renal- Mucocutáneo)	91	56.8%
Lupus renal	59	64.8%
Lupus hematológico	28	30.7%
Lupus MC	54	59.3%
Anti dsDNA +	74	46.3%
Hipocomplementemia	53	33.1%
Tratamiento		
Tratamiento antes embarazo	110	68.8%
• Prednisona antes embarazo	94	58.8%
• Azatioprina antes embarazo	66	41.3%
• Cloroquina antes embarazo	106	61.3%
Suspensión tratamiento	29	18.1%
Tratamiento durante embarazo	150	93.8%
• Prednisona durante embarazo	121	75.6%
• Azatioprina durante embarazo	70	43.8%
• Cloroquina durante embarazo	116	72.5%
Complicaciones (hemorragia obstétrica) *	6	75%
Desenlaces fetales		
Bajo peso al nacer ^o	14	17.0%
Muerte neonatal	3	1.9%
Óbito	8	5%
Aborto	20	12.5%
Prematuridad	66	41.3%
*n= 8, °n= 8 ^ SAF= Síndrome antifosfolípidos		
N= Total de pacientes 160.		

Comparando entre los grupos de estudio con respecto a las complicaciones maternas y fetales durante el periodo perinatal, así como el tratamiento se muestran en la Tabla 3. Encontrando que de las complicaciones que presentaron las pacientes

con lupus eritematoso sistémico que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos fue la preeclampsia que se presentó en el 70% en los casos, con respecto al 16.8% de los controles, con resultados estadísticamente significativos ($p= 0.000$), las pacientes con LES y preeclampsia ingresan con más frecuencia a la UCI que las pacientes que no presentaron preeclampsia, así mismo, 50% de las pacientes de los casos con LES activo principalmente actividad hematológica, mucocutánea y renal ingresaron a la UCI, $OR= 2.750$ ($p=0.006$) estimando que las pacientes que no tienen actividad del LES, ingresan en menor frecuencia a la UCI. La hipocomplementemia fue un factor protector para no presentar preeclampsia.

De acuerdo con el tratamiento que recibieron las pacientes antes del embarazo; casos 39 (97.5%) y controles 71 (59.2%), recibieron prednisona de los casos 31 (77.5%) y 63 (52.5%) los controles, $OR= 1.476$ ($p= 0.005$) como factor de riesgo para actividad de LES durante el embarazo, sin embargo, el valor de Chi cuadrada 7.737 y el valor p contrastándolas con las tablas de significancia para Chi cuadrada se tiene un error estadístico de tipo β . La azatioprina en 10 pacientes casos y en 56 pacientes de los controles, 25% y 46.7% respectivamente, con un $OR 0.536$ ($p= 0.016$), lo cual representa un factor protector para las paciente con lupus eritematoso sistémico, cloroquina 106 paciente de las cuales 21(52.5%) casos y 85 (70.8%) controles, con un $OR 0.741$ ($p=0.034$), continuando con tratamiento durante el embarazo; el uso de cloroquina y azatioprina se encontraron como factores protectores $OR 0.291$, $IC 95\% 0.136-0.623$ ($p= 0.001$) y $OR 0.333$, $IC 95\% 0.150-0.742$ ($p=0.006$) respectivamente, disminuyendo el riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (Tabla 3).

Las complicaciones neonatales de los productos de las pacientes con lupus eritematoso sistémico admitidas en la unidad de cuidados intensivos y las que no requirieron terapia intensiva fueron similares con bajo peso al nacer, aborto, muerte neonatal, óbitos, solo significativo la prematurez en recién nacidos de pacientes que requirieron hospitalización en la unidad de cuidados intensivos $OR= 8.037$ ($p=0.000$), siendo esta una de las principales complicaciones neonatales que se encuentran en la Tabla 3.

Tabla 3. Características clínicas, bioquímicas y tratamiento de casos VS controles en estudio.

	Casos (40)	Controles (120)	OR IC 95%	Valor p
Primigestas	16 (40%)	61(50%)	0.645 (0.312-1.334)	0.235
Aborto previo	9 (22.5%)	19(15.8%)	1.543 (0.64- 3.756)	0.337
SAAF	6 (15%)	15 (12.6%)	1.224 (0.440 - 3.403)	0.699
Preeclampsia	30 (75%)	14 (11.7%)	17.667 (7.355 - 42.436)	0.0001
Actividad del LES	20 (50%)	32 (26.7%)	2.750 (1.312 – 5.765)	0.0006
Anti-dsDNA +	20 (50%)	54 (45%)	0.818 (0.400 - 1.675)	0.583
Hipocomplementemia	20 (50%)	33 (27.5%)	0.379 (0.181-0.793)	0.009
Tratamiento antes del embarazo	39 (97.5%)	71 (59.2%)	0..037 (0.005-.280)	0.0001
• Prednisona antes	31 (77.5%)	63 (52.5%)	1.476 (1.367-1.874)	0.005
• Cloroquina antes	21 (52.5%)	85 (70.8%)	0.741 (0.540-1.017)	0.034
• Azatioprina antes	10 (25%)	56 (46.7%)	.536 (.303 - .947)	0.016
Suspensión tratamiento	6 (15%)	23 (20.7%)	0.724 (0.318-1.648)	0.431
Tratamiento durante embarazo	35 (87.5%)	116 (96.7%)	0.241 (0.61-0.948)	0.029
• Prednisona embarazo	31 (79%)	90 (75%)	1.060(0.876-1.282)	0.568
• Cloroquina embarazo	21 (52.5%)	95 (79.2%)	0.291 (0.136-0.623)	0.001
• Azatioprina embarazo	10 (25%)	60 (50%)	0.333 (.150 -.742)	0.006
Aborto	8 (20%)	12 (10%)	2.250 (.846-5.981)	0.098
óbito	3 (7.5%)	5 (4.2%)	1.865 (0.425-8.108)	0.402
Muerte Neonatal	0 (0%)	3 (2.5%)	1.026 (0.997-1.055)	0.313
Prematurez	31 (77.5%)	36(30%)	8.037 (3.475-18.590)	0.000
Mortalidad Materna	14 (35%)	0(0%)	5.615(3.963-7.956)	0.000

OR= Odds Ratio.

IC= Intervalo de confianza al 95%

*p= <0.05% es significativa.

Para la interpretación de Chi Cuadrada se utilizaron 6 grados de libertad, p – valor de 0.95 y un valor crítico de 1.63 de acuerdo con la tabla de distribución de dos colas chi-cuadrada.

** Se realizó prueba de contraste de hipótesis con corrección de Yates.

Presentándose en los recién nacidos de las pacientes de los casos bajo peso al nacer con una media de $1380g \pm 767.1$ comparado con los recién nacidos de las pacientes de los controles una media de 2555.64 ± 653.90 , talla del recién nacido de las pacientes de los casos de 37.19 ± 7.21 cm comparado con los recién nacidos de las pacientes controles de 46.99 ± 4.18 cm, observando también un apgar al nacimiento como a los 5 minutos menor en los recién nacidos de las pacientes ingresadas en la terapia intensiva (Tabla 4).

Tabla 4. Complicaciones fetales en hijos de pacientes lúpicas ingresados a UCI vs controles

	CASOS	CONTROLES	VALOR DE P
Peso al nacer Kg x \pm DE**	1380.63 ± 767.158	2555.64 ± 653.910	.000
Talla cm x \pm DE**	37.19 ± 7.218	46.99 ± 4.183	.000
APGAR al 1 minuto x \pm DE	4.33 ± 3.331	6.19 ± 3.177	.002
APGAR a los 5 minutos x \pm DE	5.23 ± 3.840	7.10 ± 3.465	.005
Semanas de gestación nacidos x \pm DE	27.19 ± 8.065	34.35 ± 7.518	.000
* MEDIA +/- DESVIACIÓN ESTÁNDAR			
**Prueba t de student para muestras independientes			

Determinando la actividad del lupus eritematoso en las pacientes con SLEPDAI, del grupo control 32 pacientes y del grupo de casos 20 pacientes presentaron actividad, con una p (0.0006), con un riesgo estimado de 2.75 veces más en las pacientes que ingresaron en la UCI. Figura 1 y 2. Se observó que las pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos presentaron enfermedad hipertensiva del embarazo (figura 3) y las que fallecieron durante la hospitalización fueron las que se encontraban con actividad de la enfermedad figura 4.

Figura 1. Actividad de LES con escala SLEPDAI en el grupo de casos vs controles

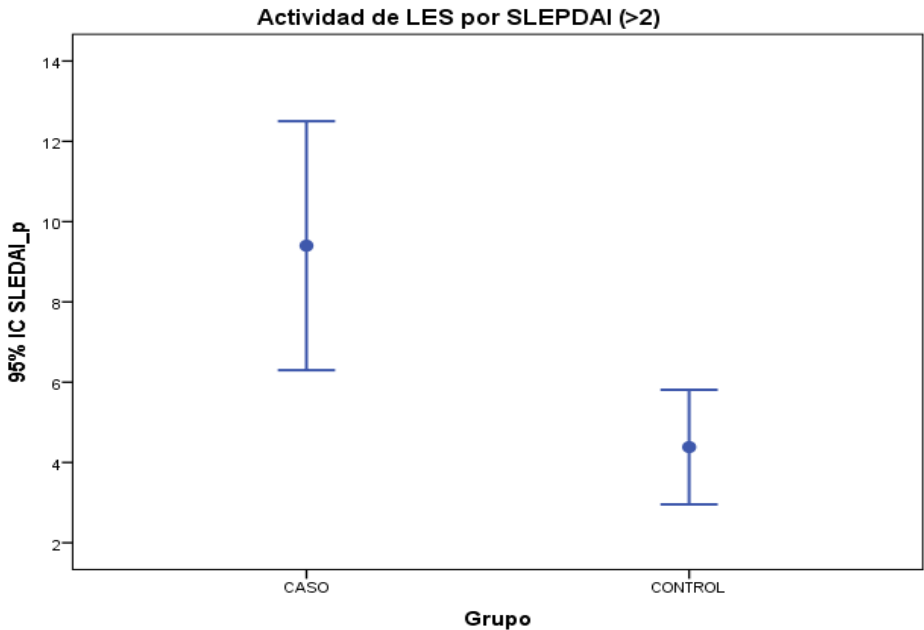
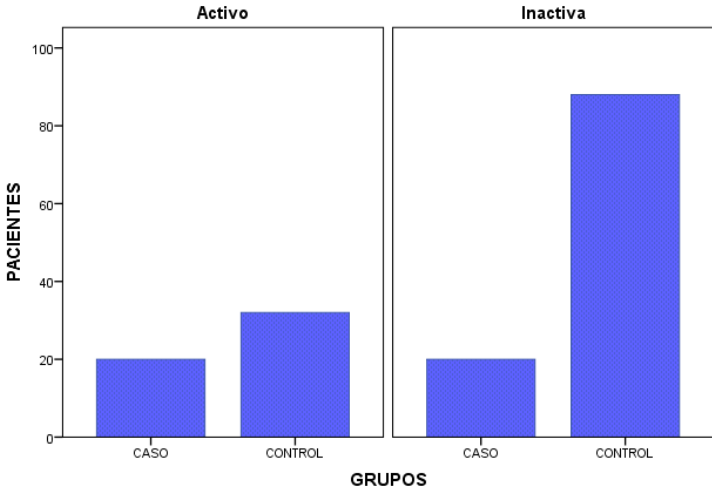


Figura 2. Grupo de casos y controles con actividad del lupus eritematoso sistémico durante el periodo perinatal



De los 40 casos de pacientes con LES que ingresaron a la UCI, 20 presentaron actividad lúpica vs de los 120 pacientes con LES que no ingresaron a la UCI 32 presentaron actividad del lupus.

Figura 3. Grupo de casos y controles con preeclampsia durante el periodo perinatal

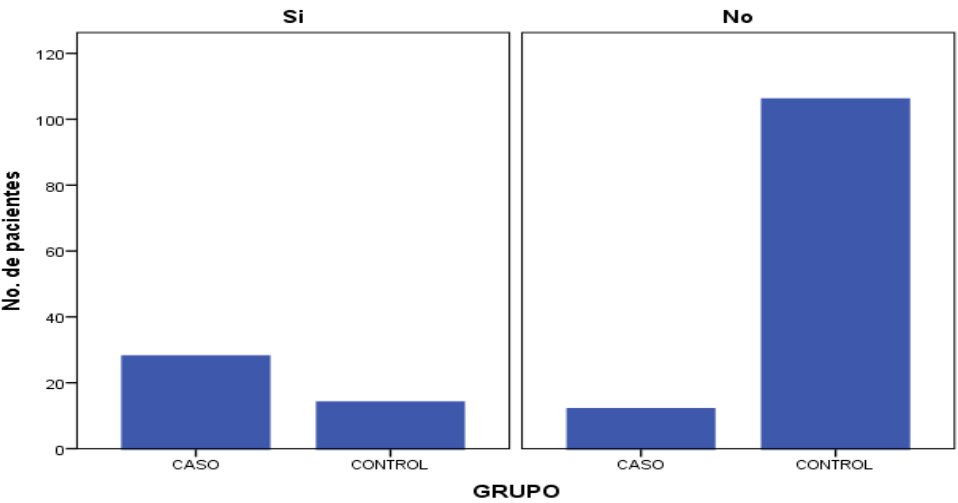
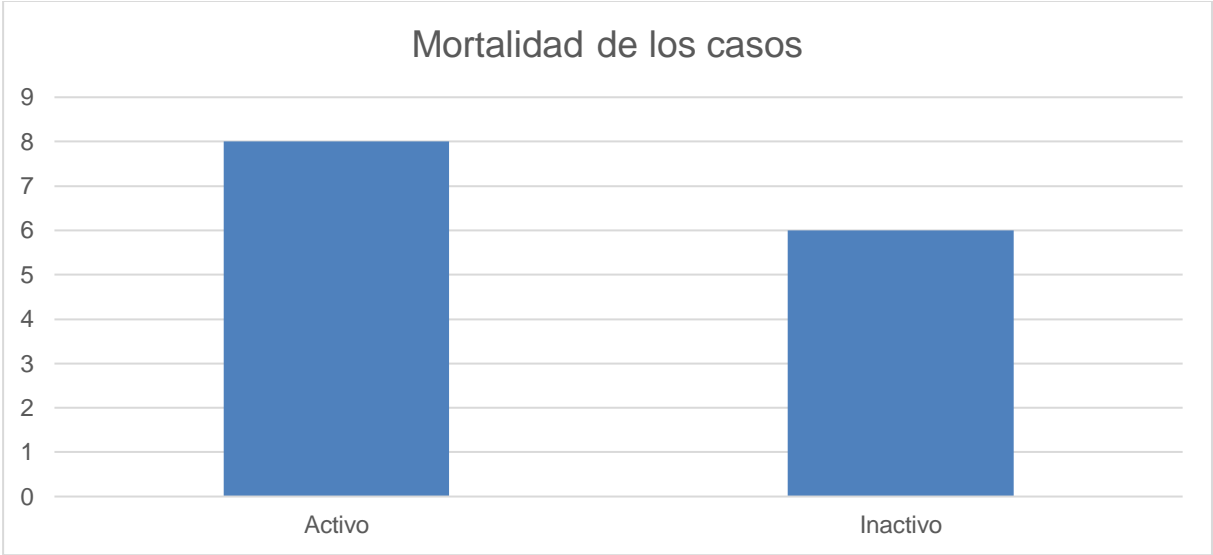


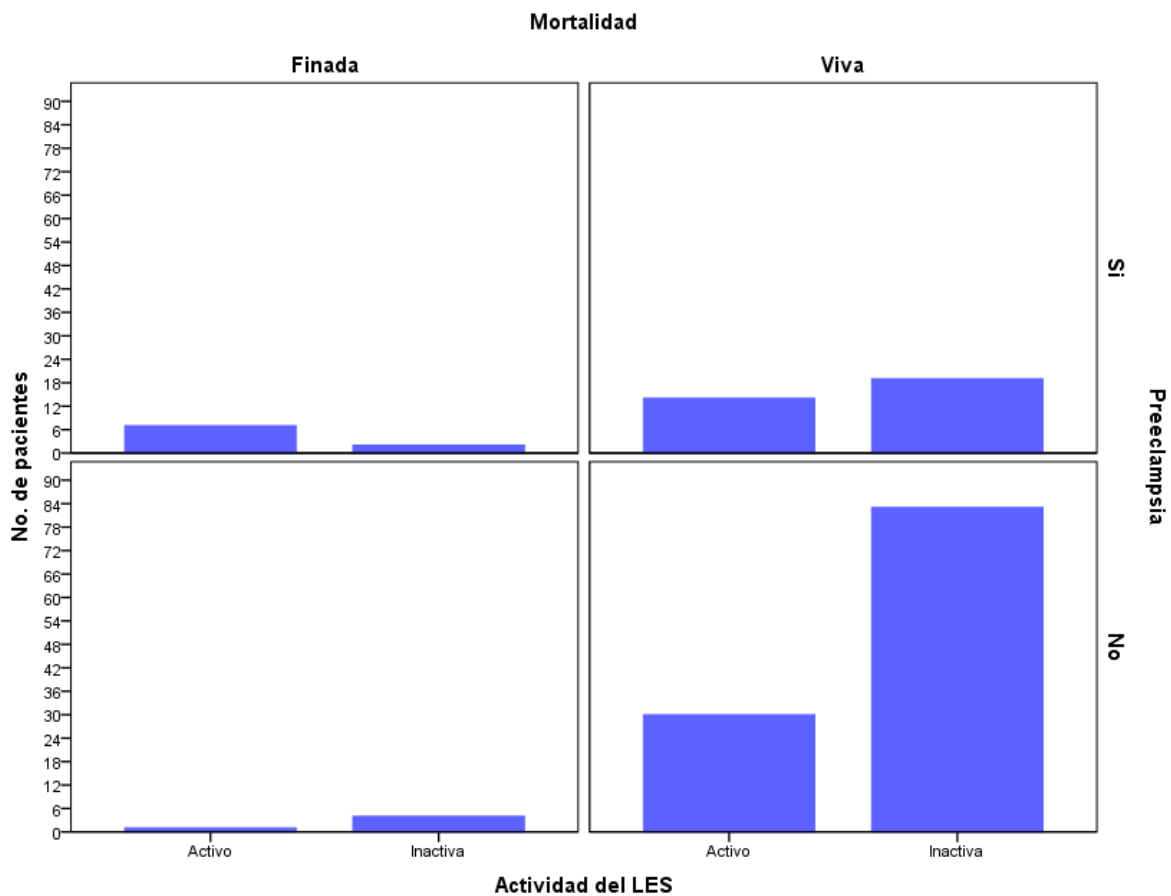
Figura 4. Mortalidad de casos con Lupus eritematoso sistémico activo vs inactivo



*N=14

De las 40 pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos murieron 14 de las cuales 8 tenían LES activo mientras los 6 restantes fallecieron por complicaciones del embarazo como la enfermedad hipertensiva, una paciente por trauma craneo encefálico con crisis convulsivas y edema cerebral y dos por hemorragia obstétrica.

Figura 5. Mortalidad de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico activo vs inactivo y preeclampsia



En este estudio las pacientes que fallecieron fueron 14 del grupo de los casos, las cuales tenían una puntuación más alta de actividad de LES; 8 pacientes además de LES activo tenían preeclampsia, una presentó actividad hematológica, renal y tromboembolia pulmonar sin asociarse a preeclampsia, dos de las pacientes con LES inactivo y preeclampsia, 3 de las pacientes que fallecieron sin LES activo ni preeclampsia, dos tenían SAAF y una además tenía una cardiopatía valvular y la otra paciente presentó un trauma craneoencefálico presentó edema cerebral, hidrocefalia.

DISCUSIÓN

Las pacientes que fueron ingresadas a la UCI unidad de cuidados intensivos presentaron mayor actividad lúpica y complicaciones del embarazo, además las principales complicaciones fetales..... en este contexto, a pesar de que no se cuenta con un estudio previo de similar metodología en el cual se haya comparado pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivo, en una revisión sistemática, se refiere que las pacientes con lupus tuvieron más riesgo de presentar preeclampsia, además aquellas con nefritis lúpica aumentaron significativamente su riesgo de hipertensión y preeclampsia (18).

La preeclampsia en nuestro estudio se presentó en el 75% de los casos, es similar a la presentada en el metaanálisis realizado por P.K. Bundhun et al (19) la cual afecta significativamente a las embarazadas con LES, Lateef et al (12), refiere que la preeclampsia afecta del 16% al 30% de los embarazos con LES, en comparación con el 5% al 7% en mujeres sanas. Además de los factores predisponentes de la población general los factores predictivos de LES específicos para la preeclampsia incluyen antecedentes activos o de nefritis por lupus, presencia de aPL, trombocitopenia, deterioro niveles del complemento, y mutaciones en proteínas reguladoras del complemento, siendo algunos de estos factores los que encontramos en nuestras pacientes.

En nuestro estudio se encontró que presentaron mortalidad en el 35% de los casos los cuales actividad más de la mitad de las pacientes que fallecieron, además cuatro de las 14 pacientes tenía síndrome antifosfolípido y fallecieron por hemorragia obstétrica. Comparando con la literatura muestran la mortalidad fetal, sin embargo, no la materna considerando que las pacientes no estaban en una unidad de cuidados intensivos, en un estudio realizado en China por Ku M et al (20), reportaron una muerte materna en su estudio asociado a síndrome antifosfolípidos y hemorragia y la muerte fetal pérdida fetal en su estudio fue del 38,5%.

En el análisis de nuestro estudio respecto a las complicaciones fetales; la prematuridad, el bajo peso al nacer, la restricción del crecimiento intrauterino y un menor puntaje de APGAR se presentaron en los hijos de las pacientes con lupus

eritematoso sistémico que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos. Comparado con una revisión se encontró que las complicaciones fetales de mujeres con lupus eritematoso sistémico fue el aborto involuntario, mortinatos, muerte neonatal, parto prematuro (nacimiento entre las 23 y 37) y retraso del crecimiento intrauterino (peso menor que el tercer percentil para el período gestacional son los eventos fetales adversos más frecuentes, comparada con la población general (18).

En este análisis, se ha observado que el LES activo se asocia con recién nacidos prematuros, edad menor a la gestacional, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, principalmente comparado el desenlace y complicaciones en pacientes que requirieron tratamiento en una unidad de cuidados intensivos a las que no requirieron, *Ku et al* (20) descubrieron que los pacientes con LES de inicio reciente durante el embarazo tenían una tasa significativamente mayor de pérdida fetal (73.7% frente a 15.6%, $p < 0.01$).

Moroni G et al (18) refiere que los niveles séricos bajos de complemento o anticuerpos anti-dsDNA positivos en el segundo trimestre se asocian con una tasa más alta de pérdida de embarazo y parto prematuro. Sin embargo, en nuestro trabajo, las pacientes control son las únicas que se tiene con seguimiento durante el embarazo comparado con nuestros casos los cuales solo se le realizaron las determinaciones a su ingreso en la unidad de cuidados intensivos, lo que fue una limitante porque no se tenía el control previo de estas últimas pacientes.

En este estudio se demostró, que las pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos presentaron mayor actividad de la enfermedad, con títulos elevados de anti-dsDNA y disminución del complemento y mayor número de complicaciones maternas y fetales. En comparación con estudios previos de pacientes con LES, la actividad es común durante el embarazo, particularmente en pacientes con nefritis lúpica, que tienen historial de actividad de LES con hipocomplementemia y / o positividad anti-dsDNA en el momento de la concepción se asoció significativamente con el riesgo de brotes. Los ensayos controlados aleatorios que compararon la incidencia de brotes en mujeres con LES con o sin embarazo informaron resultados contradictorios. Dos estudios no encontraron diferencias significativas, mientras que otros dos ensayos mostraron una mayor tasa

de brotes en mujeres embarazadas, (21) como en nuestro estudio las pacientes control con LES tuvieron menos actividad de la enfermedad por el uso de tratamiento con cloroquina y azatioprina principalmente. Los pocos estudios que incluyeron clases histológicas como una variable para interpretar el curso del embarazo enfatizaron la presencia de clases III y IV de nefritis lúpica como factores de riesgo para resultados adversos, incluido un mayor riesgo de complicaciones maternas y un mayor riesgo de reactivación sistémica y renal (22). Se encontró que la actividad en la concepción confiere un riesgo 50 veces mayor de aparición de brotes durante la gestación (23) y se describe que los pacientes con nefritis lúpica tienen una mayor frecuencia de actividad en la concepción que aquellos sin nefritis lúpica (22).

La actividad de LES durante el embarazo es un factor de riesgo conocido para el feto. Zhan *et al* (20) reportó que las pacientes con LES activo tenían un riesgo 12.4 veces mayor de pérdida fetal en un estudio retrospectivo de 263 pacientes embarazadas con LES. Lateef *et al* (12) sugirieron que se debería garantizar un control óptimo de la enfermedad durante al menos 6 meses antes de la concepción para reducir el riesgo de pérdida fetal. En nuestro estudio, dividimos a los pacientes en dos grupos de embarazadas con seguimiento en la consulta externa y otro grupo que se conformó por las pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos. Siendo consistentes nuestros resultados con los de estudios previos.

En el presente estudio se observó la importancia del tratamiento antes y durante el embarazo. Seo MR *et al* (24) en su estudio el tratamiento con hidroxiclороquina disminuyó significativamente el parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación y la preeclampsia. Y el estudio de Lateef *et al* (12) la exposición a esteroides debe limitarse a un mínimo durante el embarazo. Las dosis altas durante el embarazo se asocian con un mayor riesgo de diabetes, hipertensión, preeclampsia y rotura prematura de membranas. Sin embargo, los pacientes que reciben tratamiento con esteroides a largo plazo también deben recibir dosis de estrés en el momento del parto.

Aoki S *et al* (25) refiere que LES a menudo precedieron a la preeclampsia severa y empeoraron después del parto. Cuando es difícil diferenciar la actividad grave de la

preeclampsia grave durante el embarazo, se debe considerar que las mujeres tienen brote de LES en lugar de preeclampsia y deben recibir un tratamiento agresivo. El parto prematuro se presenta más como una complicación más común en embarazos de mujeres con LES y a su vez, una proporción considerable de riesgo está mediada a través de la preeclampsia (26).

En nuestro análisis se evaluó el tratamiento antes del embarazo pacientes con cloroquina 68.8%, prednisona 58.8%, azatioprina 41.3% y durante el mismo; con cloroquina 72.5% prednisona 75.6% y azatioprina 43.8% pacientes encontrándose como protector así mismo disminuye el riesgo de actividad del LES contrastado con la literatura. MR Seo et al (24) mostraron que el tratamiento con hidroxicloroquina se asoció con un riesgo significativamente menor de preeclampsia en pacientes con LES. De manera interesante, el análisis de regresión logística múltiple reveló que el tratamiento con hidroxicloroquina es un factor independiente que reducía el riesgo de preeclampsia en pacientes con LES (24).

Un único estudio aleatorizado, controlado con placebo, que incluyó 20 embarazos de lupus, demostró que la interrupción de la hidrocortona resultó en el desarrollo de brotes (24).

Además, en este estudio tuvo significancia estadística el uso de azatioprina 43.8% de nuestras pacientes y 72.5% tenían cloroquina para reducir el riesgo de actividad del LES, comparando con Nicole Bitencourt, quien refiere que el uso de azatioprina durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de parto prematuro, pero no se han informado resultados adversos del embarazo como abortos espontáneos, bajo peso al nacer, parto prematuro o resultados neonatales adversos (27) con lo que se considera uno de los fármacos que se pueden utilizar en el embarazo, al igual que la cloroquina.

La mortalidad en nuestro estudio de las pacientes que ingresaron a la UCI con lupus fue de 14 (35%), de las cuales 8 pacientes tenían lupus activo, comparando con el estudio que realizó Yang H, et al (28) en el cual las pacientes con lupus activo durante el embarazo y puerperio a pesar de recibir tratamiento con glucocorticoides más vigoroso, tuvieron peor pronóstico, 5 (6.1%) de sus pacientes murieron y 13

(15,9%) desarrollaron insuficiencia orgánica irreversible grave, mientras que ninguno de estos eventos se observó en el grupo de pacientes con lupus sin actividad. Las causas de muerte para cada uno de sus pacientes fueron lupus cerebritis, hemorragia alveolar complicada con TTP, choque séptico, embolia pulmonar aguda y muerte súbita cardíaca asociada con hipertensión de la arteria pulmonar, respectivamente. Lo que nos indica que el lupus activo es de mal pronóstico materno.

Las pacientes con LES que ingresaron en una terapia intensiva, con una estimación más rápida del riesgo de muerte materna, pérdida fetal entre los embarazos, bajo peso al nacer y prematurez. La identificación del grupo más vulnerable que presentó complicaciones por lo que son las pacientes que no tienen un seguimiento o monitoreo, además de una intervención temprana para evitar el desenlace materno fatal y las complicaciones fetales. Las pacientes con LES que presentaron actividad eran más propensas a la afectación renal, hematológica y mucocutánea, con un peor pronóstico.

Fortalezas y Limitaciones

Nuestro estudio tuvo limitaciones, de las cuales; es una investigación retrospectiva tiene un sesgo inherente, con algunas de las pacientes no se tiene registro de toda la información desde inicio del embarazo, considerando que es un hospital de tercer nivel de atención y nuestras pacientes de los casos fueron referidas de sus hospital de zona sin el seguimiento previo, careciendo de algunos antecedentes sociodemográficos.

El presente estudio incluyo una muestra relativamente grande de pacientes con LES que requirieron hospitalización en una unidad de cuidados intensivos, comparándose con las que solo requirieron seguimiento por reumatología o medicina interna, observándose que tienen un mal pronóstico, con un alta morbilidad y mortalidad las ingresadas a la terapia intensiva.

Se necesitan futuros estudios prospectivos multicéntricos para llevar un seguimiento de las pacientes posteriormente al desenlace del embarazo y confirmar nuestros hallazgos y agregar más variables sociodemográficas.

CONCLUSIONES

En las pacientes con lupus embarazadas y en el puerperio; la preeclampsia y actividad fueron las principales causas de ingresos a la UCI y mayor mortalidad, así mismo se observó mayor frecuencia de prematuridad y abortos.

Las mujeres con LES que requieren ingreso a una UCI en el periodo perinatal tienen un alto impacto en los resultados maternos y fetales. Por lo cual se debe dar un seguimiento y mantener con tratamiento médico, así como cuidados especiales prenatales, durante y después del embarazo por el impacto en los resultados del binomio materno-fetal.

BIBLIOGRAFIA

1. Galindo M, Molina R.A, Pablos R.A, Systemic lupus erythematosus (I). Etiopathogenesis. Clinical manifestations. Natural history. Diagnostic tests. Differential diagnosis. *Medicine*. 2017;12(25):1429-39.
2. Clowse M E, Magder L S, Petri M. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2011; 38: 1012-6.
3. Jara L, Medina G, Cruz P, Navarro C, Vera-Lastra O, Saavedra M.A. Risk factors of systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Autoimmunity Immunol Res* (2014) 60:184–192.
4. Borella E, Lojaco A, Gatto M, Andreo L, Taglietti M, Laccarino L, Casiglia E, Punzi L, Tincani A, Doria A, Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study. *Frontiers In Autoimmunity. Immunol Res* (2014) 60:170–176.
5. Andersson A, Stubelius A, Karlsson MN, Engdahl C, Erlandsson M, Grahnemo L, et al. How pregnancy can affect autoimmune diseases progression. *Clinical and Molecular Allergy . Piccinniet al. Clin Mol Allergy* (2016) 14:11
6. Marie-Pierre Piccinni, Lombardelli L, Logiodice F, Kullolli O, Parronchi P y Romagnani S. How can pregnancy affect the progression of autoimmune diseases? *Clin Mol Allergy*. 2016; 14: 11.
7. Saavedra M.A, Barrera A, Cabral A, Jara L.J, Arce A, Álvarez J. Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin*. 2015;11(5):295–304
8. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum*. 52 (2), 514 - 521 (2005)
9. Gladman D, Ibañez D, Urowitz M. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *The Journal of rheumatology*, 2002: 29(2), 288-291
10. Ruiz G, Khamashta MA, Gordon C Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arthritis Rheum*. 51 (1), 78 - 82 (2004)
11. Buyon JP. Updates on lupus and pregnancy. *Bull New York University Hosp Jt Dis* 2009;67(03):271–275

12. Lateef A and Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013 June; 27(3).
13. Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, Germain S, Calatayud I, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J Rheumatol*. 2011;38(9):1906–1913.
14. Abib D, Costa M.L, Parpinelli M, Garanhani F. A Critical Review on Obstetric Follow-up of Women Affected by Systemic Lupus Erythematosus. *Rev Bras Ginecol Obstet* December 20, 2017
15. Knight CL, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol* 2017;9:37–53. DOI: 10.2147/OARRR.S87828
16. Baer AN, Witter FR, Petri M. Lupus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66(10):639–653.
17. Yamamoto Y, Aoki S. Systemic lupus erythematosus: strategies to improve pregnancy outcomes. *Int J Womens Health* 2016; 8:265–272.
18. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus (SLE). *European Journal of Internal Medicine* 32 (2016) 7–12.
19. Pravesh Kumar Bundhun, MD, Mohammad Zafooruddin Sani Soogund MBBS, Feng Huang, MD. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001 e 2016. *J Autoimmun*. 2017 mayo; 79: 17-27.
20. Ku M, Guo S, Shang W, et al. Pregnancy outcomes in chinese patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a retrospective study of 109 pregnancies. *PLoSOne* 2016;11:e0159364.
21. Yang H, Liu H, Xu D, Zhao L, Wang Q, Leng X, *et al*. Pregnancy-related systemic lupus erythematosus: clinical features, outcome and risk factors of disease flares—a case control study *PLoS One*, 9 (8) (2014), Article e104375
22. Saavedra, MA, Cruz-Reyes, C, Vera-Lastra, O. Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy. *Clin Rheumatol* 2012; 31(5): 813–819.
23. Borella, E, Lojacono, A, Gatto, M. Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: A prospective study. *Immunol Res* 2014; 60(2–3): 170–176.

24. Seo MR, Chae J, Kim YM, Cha HS, Choi SJ, Oh S, Roh C-R, Hydroxychloroquine treatment during pregnancy in lupus patients is associated with lower risk of preeclampsia, *Lupus* (2019) 28, 722–730.
25. Aoki S, Mochimaru A, Yamamoto Y., Kurasawa K, Takahashi T and Hirahara F. Pregnancy outcomes of women with coexisting systemic lupus erythematosus flare and preeclampsia. *Mod Rheumatol*. 2015 may; 25 (3): 410-4.
26. Simard J, Chaichian Y, Rossides M, Anna-Karin Wikstrom, et al. Preterm Delivery Phenotypes in Systemic Lupus Erythematosus Pregnancies, *Amer J Perinatol*.
27. Bitencourt N, Bermas B. Pharmacological Approach to Managing Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus During Conception, Pregnancy and Breastfeeding. *Pediatric Drugs* (2018) 20:511–521.
28. Yang H, Liu H, Xu D, Zhao L, Wang Q, Leng X, Zheng W, et al. Pregnancy-Related Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Features, Outcome and Risk Factors of Disease Flares — A Case Control Study. *PLoS One* . 2014; 9 (8): e104375.

Hoja de recolección de datos

FOLIO/___/___/___/

Para el llenado de esta forma utilice tinta negra y letra de molde siguiendo las instrucciones especificadas.

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

NSS: _____

Edad: _____ años

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

ENFERMEDADES DE FORMA CRONICA Y QUE COMPLICACIONES SE HAN SUSCITADO.

Enfermedad	Edad de inicio	Tiempo de Evolución	Complicaciones	¿Cuáles?	Tratamiento

Materno					
Paridad:		Edad Gestacional:		Diagnóstico obstétrico principal:	
Motivo de ingreso a la UCI		Numero de embarazo		Evolución del embarazo	
Complicaciones observadas en la UCI		Enfermedad hipertensiva del embarazo	Preeclampsia () Eclampsia () HELLP ()	Sobrevida materna	
Tiempo de estancia en la UCI		Tratamiento administrado			
Fetales:					
Complicaciones neonatales	Sí ()	No ()	Aborto espontaneo	Sí ()	No ()
Apgar al nacer		Apgar a los 5 minutos		Estigmas de LES en el RN	
Admisión en UCI neonatal		Tiempo de estancia hospitalaria	Días	Horas	
Talla		Prematurez		Bajo peso al nacer	
Sobrevida al nacimiento:			Perdidas fetales		

Diagnóstico de LES	Año de diagnóstico:	Tiempo de evolución:	Tratamiento pregestacional:	Tratamiento gestacional:
Actividad Lúpica Gestacional Sí No	Complicaciones:	Tratamiento de la actividad lúpica	Desenlace	
Actividad SN __ sí __ no	Actividad renal __ sí __ no	Actividad hematológica __ sí __ no	Actividad Articular: __ sí __ no	Actividad dermat: __ sí __ no
ANA Patrón:	AntiDNA	Complemento		
Tratamiento:	Prednisona	Azatioprina:		
Cloroquina				
BH GR Hb Hto	CMH CCMH VCM Plaquetas	Creatinina Depuración de creatinina: Ácido úrico	ALT BT BD BI	DHL AST

Anexo 2. SLEPDAI			
Puntuación	Descripción	Modificado para el embarazo	Consideraciones
8	Convulsiones	Sí	Descartar eclampsia
8	Psicosis	No	
8	Síndrome orgánico cerebral	No	
8	Alteración visual	No	Hipertensión se considera de exclusión en SLEDAI
8	Alteración de los nervios craneales	No	Descartar parálisis de Bell
8	Cefalea lúpica	Sí	Descartar parálisis de Bell
8	Accidente cerebral vascular	Sí	Excluir eclampsia
8	Vasculitis	Sí	Considerar eritema palmar
4	Artritis	Sí	
4	Miositis	No	
4	Cilindros urinarios	No	
4	Hematuria	Sí	Descartar cistitis y sangrado vaginal
4	Proteinuria	Sí	Descartar eclampsia
4	Piuria	Sí	Descartar infección
2	Rash	Sí	Descartar cloasma
2	Alopecia	Sí	Considerar la alopecia postparto normal
2	Úlceras orales	No	
2	Pleuresia	Sí	La hiperventilación puede ser secundaria a la progesterona, disnea secundaria al útero.
2	Pericarditis	No	
2	Hipocomplementemia	Sí	
2	Aumento de unión DNA	No	
1	Trombocitopenia	Sí	Preeclampsia, síndrome de HELLP, trombocitopenia incidental del embarazo
1	Leucopenia	Sí	Considerar el aumento normal del recuento de leucocitos durante el embarazo
1	Fiebre	No	
Índice de actividad de lupus eritematosos sistémico del embarazo.			

DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA	
CONDICIÓN	DEFINICIÓN
Hipertensión arterial	Presión sistólica ≥ 140 y/o ≥ 90 mm Hg de presión diastólica.
Asociada a	
Proteinuria	Mayor o igual a 300 mg.de proteínas en orina de 24 horas, o presencia de 1+ en tira reactiva en una muestra tomada al azar o relación proteína: creatinina > 0.3
En ausencia de proteinuria: Presencia de condiciones adversas	
Trombocitopenia	100 mil plaquetas/microlitro
Creatinina	> 1.1 mg/dl en ausencia de enfermedad renal
Alteraciones hepáticas	Al doble de la concentración normal
Edema agudo pulmonar	
Tomado de: MAGEE L, L, Clinical Practice Guideline Diagnosis, Evaluation and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy 2014	