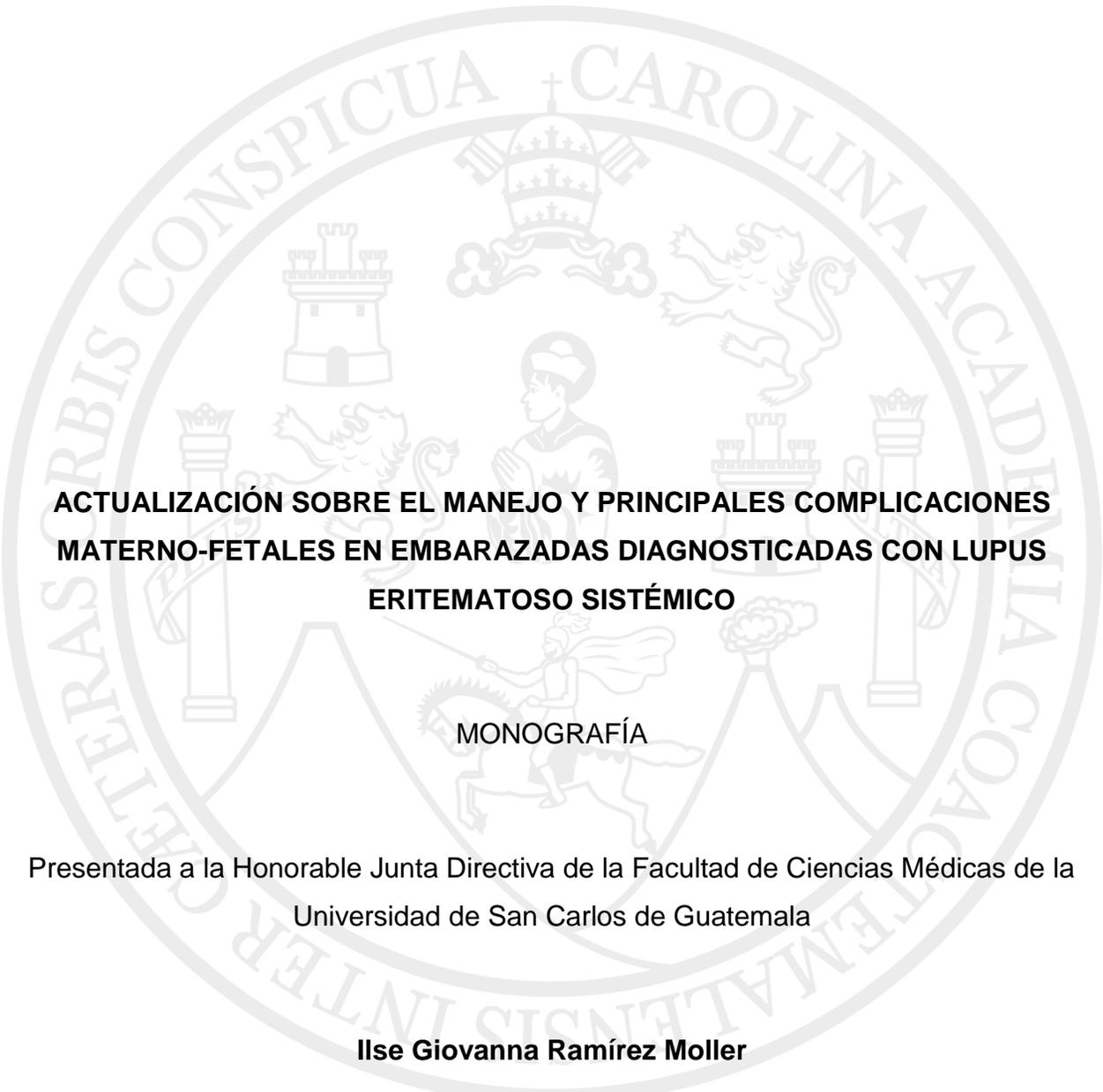


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**ACTUALIZACIÓN SOBRE EL MANEJO Y PRINCIPALES COMPLICACIONES  
MATERNO-FETALES EN EMBARAZADAS DIAGNOSTICADAS CON LUPUS  
ERITEMATOSO SISTÉMICO**

**MONOGRAFÍA**

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Ilse Giovanna Ramírez Moller**

**Nidya Nikte' Chex Chirix**

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre 2021

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que las estudiantes:

1. ILSE GIOVANNA RAMÍREZ MOLLER      201500075      3003281250101
2. NIDYA NIKTE' CHEX CHIRIX            201500710      3084234880404

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**ACTUALIZACIÓN SOBRE EL MANEJO Y PRINCIPALES  
COMPLICACIONES MATERNO-FETALES EN EMBARAZADAS  
DIAGNOSTICADAS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

El cual ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Mónica Ninet Rodas González**, profesora de esta Coordinación, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el uno de octubre del año dos mil veintiuno.

**"ID Y ENSEÑAD A TODOS"**

  
  
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom  
**Coordinadora**

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que las estudiantes:

1. ILSE GIOVANNA RAMÍREZ MOLLER 201500075 3003281250101
2. NIDYA NIKTE' CHEX CHIRIX 201500710 3084234880404

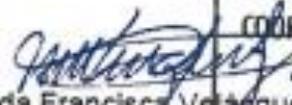
Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

**ACTUALIZACIÓN SOBRE EL MANEJO Y PRINCIPALES  
COMPLICACIONES MATERNO-FETALES EN EMBARAZADAS  
DIAGNOSTICADAS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Trabajo asesorado por la Dra. Cristha Isabel Rodas Mazariegos y revisado por la Dra. Alicia Margarita Fuentes Zarate, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, el uno de OCTUBRE del dos mil veintiuno

  
Dra. Magda Francisca Velásquez Tonón  
Coordinadora



  
Vo.Bo.  
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva PhD  
Decano

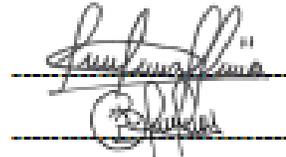
Guatemala, 1 de octubre del 2021

Doctora  
Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora de la COTRAG  
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotras:

1. ILSE GIOVANNA RAMÍREZ MOLLER
2. NIDYA NIKTE' CHEX CHIRIX



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

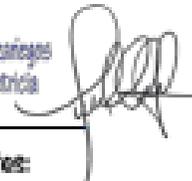
**ACTUALIZACIÓN SOBRE EL MANEJO Y PRINCIPALES  
COMPLICACIONES MATERNO-FETALES EN EMBARAZADAS  
DIAGNOSTICADAS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Del cual la asesor y revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

**FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES**

Asesora: Dra. Cristha Isabel Rodas Mazariegos

Dra. Cristha Isabel Rodas Mazariegos  
MÉC. en Ginecología y Obstetricia  
Colegiado 17004



Revisora: Dra. Alicia Margarita Fuentes Zarate

Dra. Alicia Fuentes  
MÉC. en Ginecología y Obstetricia  
Colegiado 16470



Reg. de personal 20190296

## **Dedicatoria**

Nikte' Chex

- A Dios** Por el don de la vida, cada una de sus bendiciones y siempre guiar mi camino en cada paso.
- A mis padres** Por educarme, amarme, apoyarme incondicionalmente y ser un ejemplo de superación.
- A mi hermana** Por su amor, cariño, paciencia, su apoyo incondicional y siempre creer en mí.
- A mi hermano** Por su amor, cariño, paciencia, su apoyo incondicional y siempre creer en mí.
- A mis amigos** Por su apoyo y acompañamiento en cada pequeño triunfo.
- A mi compañera** Por su dedicación y responsabilidad por este trabajo.
- A mi familia** Por cada palabra de aliento brindada.

Ilse Ramírez

- A Dios** Mi fuente de vida y bendición,
- A mis padres** Pues sin ellos no lo hubiera logrado, porque este logro es tanto mío como todo de ellos.
- A mi hermano** Quien espero me vea como ejemplo de realización personal.
- A mis amigos** La mejor compañía que pude haber pedido durante este largo trayecto.
- A mi compañera** Quien me motivo a terminar una etapa más de mi vida.
- A mi familia** Quienes nunca esperaron nada a cambio.

## Agradecimientos

Nikte' Chex

- A Dios** Por el don de la vida, cada una de las bendiciones, por ser mi guía y acompañarme en cada momento, en especial los difíciles.
- A mis padres** Principalmente por cuidar de mí, educarme, ser mi motivación y mi ejemplo de superación, estoy segura de que sin el apoyo y los sacrificios de cada uno esto no sería posible, los amo mucho.
- A mis hermanos** Anaité y Christian, por siempre tener las palabras que he necesitado escuchar, por celebrarme cada pequeño triunfo, por todo el apoyo y siempre creer en mí; los amo mucho.
- A mis amigos** Por el apoyo incondicional y celebrar conmigo cada pequeño éxito
- A mi compañera** Por ser mi amiga y brindarme su apoyo incondicional a lo largo de la carrera, por su dedicación en la realización de este trabajo.
- A mi familia** Por cada muestra de amor, cariño y apoyo incondicional y siempre estar a mi lado sin importar las circunstancias.
- A mi asesora y revisora** Dras. Cristha Rodas y Alicia Fuentes, por guiarnos y brindarnos sus conocimientos, tiempo y dedicación en este proceso.
- A la Universidad San Carlos de Guatemala** Por ser mi casa de estudios y brindarme la oportunidad de poder convertirme en la profesional que siempre soñé ser.

Ilse Ramírez

- A Dios** Ante todo, por darme el privilegio de la vida y por ser mi guía.
- A mis padres** Por su amor incondicional y ser siempre mi mejor ejemplo de fuerza y perseverancia. Por sus palabras de ánimo, motivación e inspiración. Por ser los que nunca dudaron de mí. Por desear mi superación aún en los momentos más difíciles.
- A mi hermano** Por su apoyo y honestidad. Por hacerme ser realista y reír. Por estar conmigo cuando más lo necesitaba.
- A la Universidad San Carlos de Guatemala** Por brindarme la oportunidad de tener una carrera profesional y brindarme el conocimiento necesario.
- A mi compañera,** Por todo el esfuerzo, paciencia y dedicación a este trabajo. Por ser mi compañía durante gran parte de este proceso.
- A mi asesora y revisora** Dras. Cristha Rodas y Alicia Fuentes, por su apoyo y tiempo invertido en la elaboración de este trabajo.
- A mis amigos** Por llenar este difícil camino de buenos momentos.
- A mi familia** Por todo su apoyo, porque siempre me recibían con una sonrisa y palabras de aliento.

# Índice

Prólogo.....	i
Introducción.....	ii
Objetivos .....	iv
Métodos y técnicas.....	v
Contenido temático	
Capítulo 1. Lupus eritematoso sistémico.....	1
Capítulo 2. Efectos del embarazo sobre el lupus eritematoso sistémico .....	21
Capítulo 3. Efectos del lupus eritematoso sistémico sobre el embarazo .....	28
Capítulo 4. Manejo del lupus eritematoso sistémico en el embarazo .....	37
Capítulo 5. Guías de práctica clínica.....	48
Capítulo 6. Análisis .....	70
Conclusiones.....	75
Recomendaciones.....	76
Referencias bibliográficas .....	77
Anexos .....	88



FACULTAD DE  
**CIENCIAS MÉDICAS**  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

### **De la responsabilidad del trabajo de graduación:**

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

## Prólogo

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, que al ser de carácter crónico no tiene cura, y que durante mucho tiempo fue considerada una contraindicación absoluta para el embarazo. Sin embargo, en las últimas décadas se ha visto una mejoría en el acercamiento y manejo de esta, logrando que el embarazo en pacientes con LES sea una opción viable, y actualmente una condición que ya no es infrecuente, por lo que el volumen de pacientes que acuden al consultorio durante este periodo ha incrementado. Debido a que se presentan mayores riesgos de complicación no pueden ser tratadas de forma rutinaria, necesitan un abordaje multidisciplinario y con pruebas de laboratorio específicas, representando un reto para el clínico, que ha adquirido mayor relevancia en los últimos años. Por estas razones nos vimos interesadas en conocer el correcto manejo de estas pacientes, haciendo mayor énfasis en la consulta preconcepcional y control prenatal sin perder de vista las dificultades, complicaciones y el alto riesgo obstétrico.

Tras esta idea, con el fin de elaborar un trabajo de graduación para optar al título de Médico y Cirujano, surge la realización del presente trabajo, una monografía titulada: Actualización sobre el manejo y principales complicaciones materno fetales en embarazadas diagnosticadas con lupus eritematoso sistémico, con el objetivo de abordar el tema ampliamente se realizó una revisión bibliográfica de fuentes actualizadas y confiables, resaltando que muy pocas de estas eran de ámbito nacional; la presente monografía se encuentra dividida en seis capítulos: siendo el primero de estos una visión general sobre la enfermedad del LES, dos de ellos se enfocan en la interacción del lupus con los cambios ocurridos en el embarazo, y los últimos dos detallan y comparan las diferentes guías y protocolos más actualizados en cuanto al abordaje adecuado en las pacientes con LES embarazadas.

De la misma manera al finalizar la búsqueda e integración de la información se elaboraron conclusiones dando respuesta a las preguntas planteadas al inicio del proceso de elaboración de este trabajo, y recomendaciones pertinentes para que puedan ser consideradas e implementadas con el fin de tener una mejor efectividad en el proceso de atención en salud de estas pacientes.

Alicia Margarita Fuentes Zarate

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico, es una enfermedad crónica de tipo autoinmune que afecta múltiples órganos y sistemas, su fisiopatología es compleja y con facilidad suele confundirse con otras patologías por sus características clínicas heterogéneas.<sup>1-3</sup> La naturaleza de esta patología demanda un abordaje multidisciplinario de distintas especialidades.<sup>2</sup> Aunque su etiología se desconoce se ha logrado comprender que el lupus involucra la producción de autoanticuerpos patogénicos que ocasionan daño tisular.<sup>4</sup>

En el mundo hay 5,000,000 de personas que padecen alguna forma de lupus; en Europa el lupus afecta a medio millón de habitantes aproximadamente, se estima que en todo el mundo son diagnosticadas 16,000 personas cada año.<sup>5,6</sup> El lupus eritematoso sistémico (LES) puede presentarse en cualquier individuo sin importar sexo ni edad, aunque a nivel mundial existe un predominio notable en el sexo femenino (relación 9:1), con mayor afectación en mujeres en edad fértil (15-44 años) con una notable disminución en la incidencia en mujeres mayores de 50 años, haciendo notar el importante papel de los estrógenos en la patogenia de la enfermedad.<sup>5,7</sup>

La prevalencia de LES varía de acuerdo con el área geográfica, siendo los países africanos los de mayor prevalencia, en el caso de Latinoamérica las tasas son de aproximadamente 40 casos por 100,000 habitantes.<sup>8</sup> Guatemala actualmente no cuenta con estudios de nivel nacional sobre incidencia y prevalencia sobre LES, sin embargo, un estudio realizado en la consulta externa del Hospital Roosevelt sobre enfermedades autoinmunes mostró que el sexo más afectado fue el femenino (91%) y que, de este porcentaje, el 75% correspondía a mujeres entre las edades comprendidas entre la segunda y quinta década, con una edad promedio de presentación de pacientes con LES entre  $37.79 \pm 15.69$ .<sup>9</sup> Así mismo *Global Rheumatology by Panamerican League of Associations for Rheumatology* (PANLAR) realizó un estudio publicado recientemente en julio de 2021 que evidenció un predominio del sexo femenino (relación 10:1).<sup>6</sup>

Siendo que 1 de cada 1000 mujeres es diagnosticada con LES y frecuentemente durante edades comprendidas dentro del período fértil, existe una gran preocupación respecto al embarazo, ya que la gestación supone riesgo de exacerbación de la enfermedad debido a mecanismos endocrinos e inmunológicos adaptativos ocurridos durante esta etapa, que producen un empeoramiento del LES pudiendo presentar brotes un 7-30% de los casos. Así mismo el riesgo incrementa, especialmente en pacientes que han presentado actividad lúpica en los 6 meses previos a la concepción pudiendo ser hasta en el 60% de los casos.<sup>4,10</sup> Además, hasta un 50% de las pacientes que padece LES y está embarazada presentará algún grado de actividad

lúpica durante la gestación, esto es preocupante debido a que el aumento de la actividad lúpica puede traer complicaciones tanto para la madre como para el feto.<sup>11</sup>

El estudio más grande realizado en pacientes con gestantes con LES incluyó 13,555 pacientes, con el fin de estudiar tanto las complicaciones maternas y fetales debidas a lupus, se obtuvo un incremento de 2 a 4 veces de complicaciones obstétricas (compatible con la literatura) y la mortalidad materna aumento 20 veces en estas mujeres en comparación a las embarazadas sin LES.<sup>12</sup> Los efectos adversos de la gestante con lupus dependerán de diversos factores, entre ellos la actividad de la enfermedad previa a la concepción, el grado de daño a diversos órganos y sistemas y de la presencia y ausencia de autoanticuerpos; por otra parte, los efectos adversos fetales dependerán de la actividad de la enfermedad materna, presencia de autoanticuerpos que atraviesen la placenta y del tratamiento que la gestante reciba durante el periodo gestacional.<sup>4</sup>

Entre las complicaciones maternas y fetales relacionadas al LES durante la gestaciones se encuentran la preeclampsia, parto prematuro, pérdida del embarazo, restricción del crecimiento intrauterino, lupus neonatal y un aumento en el número de partos resueltos por cesárea; por estos motivos el embarazo en pacientes con LES es considerado un embarazo de alto riesgo.<sup>11-13</sup> A pesar del avance del tratamiento y el control embarazadas que se ha tenido en los últimos años las tasas de morbilidad y mortalidad materna y fetal siguen generando preocupación en este grupo de embarazadas, aunque ciertamente la tasa de pérdidas del embarazo ha reducido de 43% a 17%, estas pacientes aún poseen menor número de hijos que las gestantes sin lupus eritematoso sistémico.<sup>14</sup>

Por esta razón aunque en la actualidad la mayoría de embarazos de pacientes con lupus tienen mejores desenlaces, una enfermedad activa o exacerbación de esta puede afectar órganos importantes generando resultados adversos tanto maternos como fetales.<sup>14,15</sup> Un brote lúpico puede presentarse en cualquier momento de la gestación (algunos estudios reportan mayor tendencia en el último trimestre), debido a que la presentaciones de estos brotes es imprecisa el seguimiento y control del embarazo y postparto de manera regular disminuirá la incidencia de dichas complicaciones materno-fetales.<sup>13</sup> Por este motivo y debido a la falta de información sobre guías de nuestro país se ve la necesidad de realizar una recopilación sistemática con el objetivo de describir el manejo actual y las principales complicaciones materno-fetales en embarazadas con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, respondiendo a la siguiente pregunta de investigación que dio origen a la presente revisión: ¿Cuál es el manejo actual y las principales complicaciones materno-fetales en embarazadas diagnosticadas con lupus eritematoso sistémico?

# Objetivos

## Objetivo general

Describir el manejo y las principales complicaciones materno-fetales en embarazadas diagnosticadas con lupus eritematoso sistémico.

## Objetivos específicos

1. Detallar el abordaje terapéutico adecuado en pacientes embarazadas diagnosticadas con lupus eritematoso sistémico.
2. Describir las principales complicaciones materno-fetales relacionadas a lupus eritematoso sistémico.
3. Definir los factores pronósticos de la evolución del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

# Métodos y técnicas

## Tipo de estudio

Monografía de tipo compilatoria.

## Diseño

Descriptiva.

## Fuentes de información

Mediante una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos y sitios de búsqueda como: Pubmed, Scielo, Lilacs, Cochrane y UptoDate. Tras la búsqueda se recopilaron publicaciones disponibles en línea tales como artículos científicos originales, observacionales, de cohorte y de revisión, y tesis como fuentes principales de información. Así como también fuentes de información secundaria no convencionales, entre estos un dossier de prensa y libros.

## Descriptores

Se utilizaron los siguientes términos DeCS de búsqueda en las bases de datos anteriormente mencionadas, los cuales en español fueron: “enfermedad autoinmune”, “lupus eritematoso sistémico”, “criterios de clasificación”, “tratamiento farmacológico”, “diagnostico”, “servicios de planificación familiar”, “anticonceptivos orales”, “atención pre conceptiva”, “evaluación de riesgos”, “embarazo”, “control prenatal”, “monitoreo fetal”, “complicaciones del embarazo”, “lactancia materna” y “manejo”.

Y en inglés lo términos MeSH fueron los siguientes: “autoimmune Disease”, “lupus erythematosus systemic”, “classification”, “drug therapy”, “diagnosis”, “family planning services”, “contraceptives, oral, hormonal”, “preconception care”, “risk assessment”, “pregnancy”, “fetal monitoring”, “pregnancy”, “pregnancy complications”, “breast feeding”, “lactation”, y “therapeutics”.

## Selección de materiales utilizados

La búsqueda se inició en los buscadores por medio de los términos MeSH para los buscadores en inglés tales como Pubmed, UptoDate y Cochrane, y los términos DeCS para aquellos con posibilidad de búsqueda en español, como Scielo y Lilacs, en estos buscadores se seleccionó la opción de búsqueda avanzada en donde se colocaron los descriptores y operadores booleanos (OR y AND).

En el apartado de anexos se presenta una matriz de los diferentes artículos utilizados como fuentes de la información, estos se encuentran divididos según los términos utilizados, el tipo de estudio y el número de artículos encontrados (Ver Anexo 1).

Inicialmente se encontró un aproximado de 200 documentos de diversos tipos, se le dio preferencia a aquellos documentos que estuvieran disponibles en inglés o español y se descartaron documentos con año de publicación anterior al 2016, con excepción de aquellos documentos que contuvieran información relevante y aún vigente necesaria para el desarrollo de los temas tratados dentro de la monografía. Tras recopilar las fichas de los documentos obtenidos se eliminaron aquellos repetidos y los que no se encontraran disponibles en texto completo. El gestor bibliográfico manejado corresponde a Mendeley.

Entre las fuentes primarias de información se utilizaron artículos científicos, tesis y una monografía. Como fuentes secundarias se incluyeron guías y protocolos de práctica clínica, así como un artículo de opinión y análisis de experto y, por último, se tomaron en cuenta 4 fuentes de literatura gris, entre estos un dossier de prensa, cartas clínicas y un reporte de proyecto.

Posterior al proceso de clasificación se recopiló un total de 84 referencias, siendo en su mayoría artículos de revisión, así como guías o protocolos de manejo.

# Capítulo 1. Lupus eritematoso sistémico

## SUMARIO

- Definición
- Prevalencia
- Fisiopatología
- Diagnóstico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es conocido desde hace casi cinco siglos. Catalogada como una enfermedad de carácter crónico y multisistémico, posee una fisiopatología compleja, resultado de la interacción de diferentes factores tanto propios del hospedero como del medio externo lo que culmina en el desarrollo de una enfermedad sin cuadros patognomónicos. Esta posee una prevalencia a nivel mundial y en la actualidad ha dejado de ser una rareza clínica para convertirse en una afección de diagnóstico relativamente frecuente, por lo que hoy en día es de gran relevancia médica.<sup>1-3,16-19</sup>

## 1.1. Definición y prevalencia

### 1.1.1. Definición

La historia del lupus tiene su origen en la edad media, donde la palabra “lupus” parece, según varios autores, obtener su raíz de “lupus” o “Loup”. Ambos haciendo alusión a la imagen de un lobo y el eritema en mejillas y nariz característico de estos pacientes, signos dermatológicos que permitieron el reconocimiento de esta enfermedad en el siglo XII y para que posteriormente en 1872, se diera a conocer su componente sistémico.<sup>16,17</sup>

Actualmente el lupus eritematoso sistémico (LES) es conocido como una enfermedad de evolución crónica que afecta a múltiples órganos y sistemas, cuya principal característica es la respuesta inmunológica anormal con la subsecuente producción de autoanticuerpos destinados a antígenos celulares de cualquier tejido u órgano, provocando daño tisular.<sup>11</sup> El compromiso clínico puede ser leve, comprometiendo piel y articulaciones, o provocar daño a órganos importantes y tener resultados fatales.<sup>18</sup>

La etiología aún no está clara, pero algunos autores consideran que el LES puede ser el resultado de la interacción tanto de factores genéticos como ambientales, entre estos últimos parece relevante con el desarrollo del lupus el tabaquismo, exposición a cristalina de sílice, uso de anticonceptivos orales, consumo de alcohol y hormonas posmenopáusicas.<sup>19</sup>

Se hace hincapié que el LES es una enfermedad heterogénea, en donde dos pacientes con el mismo diagnóstico no padecerán los mismos síntomas y su patrón de evolución será distinto el uno del otro, por lo que su diagnóstico puede representar un reto.<sup>20</sup>

### 1.1.2 Prevalencia

Se considera que existen cinco millones de personas que padecen alguna forma de LES alrededor del mundo y que anualmente 16,000 personas son diagnosticadas.<sup>5</sup> Su aparición es independiente de la edad o género, sin embargo, se ha establecido su comportamiento a nivel global, en donde existe predominancia por el sexo femenino con una relación 9:1 (mujeres: hombres), sobre todo en edad fértil, es decir, entre los 15 a 44 años.<sup>7</sup> Así mismo se ha observado una disminución de la prevalencia en mujeres mayores de 50 años, seguramente relacionado con la menopausia y descenso concomitante de los niveles de estógenos.<sup>5,7</sup>

Respecto a la etnia, esta patología se puede presentar en cualquier raza, pero las que presentan una enfermedad con signos y síntomas más severos son los hispanos y negros.<sup>11</sup>

En países como china o el sudeste de Asia, el LES es una enfermedad frecuente, llegando a posicionarse como la “enfermedad autoinmune sistémica más diagnosticada”.<sup>8</sup> En el Oeste de Europa la prevalencia es de 28 a 71 por 100,000 habitantes.<sup>8</sup> Por otro lado, en Europa Occidental la incidencia es mucho más baja, alrededor de 2 a 5 por 100,000 habitantes y 200 por 100,000 habitantes en países Africanos.<sup>8</sup> En países latinoamericanos, según un estudio descriptivo de corte transversal realizado en el año 2017 en Colombia, se reportó que Brasil presentaba una prevalencia de 9.8 por 10,000 habitantes, la más alta, seguida por Colombia con 8.77 por 10,000 habitantes, Argentina (6 por 10,000 habitantes), México (6 por 10,000 habitantes) y Guatemala (1.2 por 10,000 habitantes).<sup>21</sup>

A nivel latinoamericano no fue hasta el año de 1997, con la creación del Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus (GLADEL) que se inició la realización de estudios multicéntricos y la estimulación de proyectos para difundir información sobre el LES, en la actualidad es un grupo internacional conformado por más de 50 centros de investigación en reumatología ubicados en 12 países de América Latina. En 2002 se convirtió en Grupo de estudio PANLAR (Panamerican League of Associations for Rheumatology) de lupus.<sup>22,23</sup>

Actualmente Guatemala no cuenta con estudios sobre la incidencia y prevalencia a nivel nacional, sin embargo, en 2015 se publicaron los resultados obtenidos en la consulta externa del Hospital Roosevelt sobre enfermedades autoinmunes, concordando con la literatura, la mayor prevalencia fue en el sexo femenino estando la mayoría entre la segunda y quinta década de vida.<sup>9</sup> Otro estudio publicado en junio de 2021 por Global Rheumatology by PANLAR describió el

estado de actividad de la enfermedad en pacientes evaluados en un Centro Especializado en Enfermedades Reumáticas de la Ciudad de Guatemala, los resultados relevantes obtenidos fueron, una vez más, el predominio de pacientes del sexo femenino (10:1).<sup>6</sup> La mayor parte de pacientes (58.8%) presentó baja actividad de la enfermedad, siendo el sistema más afectado el músculo esquelético y una tasa de daño orgánico del 45%.<sup>6,10</sup>

## **1.2. Fisiopatología**

La etiología de LES es en la actualidad aún es desconocida, además de la producción de autoanticuerpos que dañan al propio organismo hay que considerar la presencia de factores que pueden influenciar en el desarrollo o no de la enfermedad, entre ellos los que poseen un rol más importante en la patogenia de la enfermedad son los factores genéticos y ambientales.<sup>17,24</sup> La interacción que tienen los factores ambientales con los genes de susceptibilidad produce una respuesta inmunitaria alterada y exagerada.<sup>5</sup>

Existe una alta probabilidad de que distintos agentes patogénicos y etiológicos contribuyan, por tal razón es considerada una enfermedad con heterogeneidad clínica y de laboratorio que la caracteriza.<sup>25</sup> Los distintos agentes patogénicos que se encuentran mayormente implicados son los que se describen a continuación.<sup>25</sup>

### **1.2.1. Predisposición genética**

Existen múltiples evidencias que señalan la base genética que tiene el LES.<sup>25</sup> La predisposición genética puede ser el factor más importante para el desarrollo de esta enfermedad, principalmente en las fases iniciales.<sup>25</sup> El factor genético es de suma importancia, mas no suficiente para poder causar la enfermedad.<sup>26</sup>

#### **1.2.1.1. Estudios de agregación familiar**

Se han identificado genes en familias en las que múltiples miembros tienen lupus, principalmente en el locus 8; el LES es 10 veces más frecuente en los familiares de pacientes que padecen lupus que en el resto de población.<sup>26</sup>

#### **1.2.1.2. Factores de herencia monogénica en LES**

No se han encontrado anomalías genéticas que por sí solas puedan explicar la presencia de LES en integrantes de una misma familia.<sup>24</sup> Estos trastornos son sumamente raros, más de un 90% de individuos con déficit de C1q en 1p36 desarrollan la enfermedad y que presenta un inicio precoz, incidencia igual en ambos sexos; por el contrario, sujetos con déficit C2D la distribución es semejante a la de LES esporádico.<sup>24</sup>

### 1.2.1.3. Factores de herencia poligénica en LES

La influencia que tiene la genética sobre el LES sigue un modelo poligénico complejo con la combinación de múltiples genes de susceptibilidad, aún se desconoce si el efecto de estos genes es sinérgico o aditivo ya que cada alelo aporta riesgo o susceptibilidad de reducida magnitud, por lo que se requiere reunir un importante grupo de genes para alcanzar el umbral.<sup>24</sup>

El concepto de “umbral genético cuantitativo” hace referencia a que cada uno de los factores genéticos aporta por sí solo de forma mínima a la probabilidad de que aparezca la enfermedad, sin embargo, al juntar un número significativo aumenta considerablemente el riesgo.<sup>24</sup>

Los genes de susceptibilidad de LES que se han identificado hasta el día de hoy son múltiples y es posible agruparlos según su mecanismo o las vías en las que participa cada uno:<sup>24</sup>

#### 1.2.1.3.1 Genes HLA

Al ser el lupus una enfermedad autoinmune, su estudio se decidió iniciar en los genes encargados de controlar el sistema inmune, esto incluye a todos los genes de la familia HLA (antígeno leucocitario humano por sus siglas en inglés) localizados en el cromosoma 6, específicamente en el brazo corto.<sup>24,27</sup> El HLA o MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) se encarga de cifrar a las proteínas de la superficie celular con propiedades antigénicas y se le puede dividir en 3 clases:

- Genes HLA de clase I: Son los que menos relación tienen con el lupus, y si la tienen es muy poca.
- Genes HLA de clase II: Este grupo contiene varios genes que se ven involucrados con el lupus.
- Genes HLA de clase III: También tiene muchos genes relacionados con el lupus y entre los más importantes están los C4A, C2 y algunas variantes de genes TNF que aumentan el riesgo en ciertas etnias.<sup>24,27</sup>

La respuesta de los linfocitos T hacia el antígeno se desencadena en el momento que el receptor de la superficie del linfocito T identifica el complejo antígeno-MHC en la superficie de la célula presentadora de antígeno; el organismo cuenta con distintos tipos celulares que pueden ejercer como presentadoras de antígeno: linfocitos B, macrófagos y células dendríticas.<sup>26</sup> El genotipo de MHC es el que determina qué moléculas se encontrarán disponibles para los antígenos presentados y que posteriormente serán identificadas por los linfocitos T.<sup>26</sup>

### 1.2.1.3.2 Genes relacionados con los receptores tipo *Toll* (*Toll-like receptors, TLR*) y la vía del interferón (IFN) tipo I

Hay tres grupos de interferones: tipo I, tipo II y tipo III. Los IFN tipo I poseen 5 subtipos ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\omega$ ,  $\epsilon$ ,  $\kappa$ ). El IFN- $\alpha$  tiene un papel clave como mediador en la respuesta innata a microorganismos patógenos y en el sistema inmune adaptativo cumple una función inmunomoduladora.<sup>25</sup> En pacientes con LES se puede usar el concepto “firma del interferón” ya que hay mayor expresión del IFN tipo I y presencia de genes que son inducidos por el IFN tipo I.<sup>19</sup> Específicamente el IFN- $\alpha$  activa la respuesta inmunitaria que conlleva a una elevación de la expresión de HLA clase I, participa en la activación de linfocitos T y B autorreactivos, produce autoanticuerpos y facilita la expresión de citocinas proinflamatorias.<sup>24,25</sup>

Algunas variantes del gen del receptor TLR7 que se encargan de reconocer ácidos nucleicos, incrementa la expresión del TLR 7 y la respuesta del IFN, se ven asociadas a LES en muchos grupos poblacionales.<sup>24</sup>

## 1.2.2. Mecanismos epigenéticos

Se ha planteado la posibilidad de que los procesos epigenéticos influyan sobre el riesgo genético de padecer enfermedades autoinmunes como el lupus.<sup>24</sup> La epigenética hace referencia a las modificaciones estables heredables en la expresión de los genes o de diversos fenotipos celulares, que dan como resultado cambios en el ADN, en la cromatina o en los mecanismos postranscripcionales, sin causar cambios en la secuencia del ADN.<sup>24</sup> Son los fenómenos epigenéticos los encargados de determinar que genes se expresan o se inhiben, por tanto, pueden influir en desarrollo y en las funciones celulares.<sup>25</sup> Un aspecto destacable es que los factores epigenéticos pueden ser susceptibles a factores externos como físicos, ambientales, químicos, etc.<sup>24</sup>

### 1.2.2.1. Hipometilación de ADN

La metilación del ADN es una marca que señala la inhibición de la expresión de un gen, por lo que su deficiencia puede culminar en la sobreexpresión de genes, esta acción se lleva a cabo por las metiltransferasas.<sup>24</sup> En pacientes con lupus los linfocitos T muestran un ADN completamente hipometilado esto puede alterar regiones reguladoras de los genes que contribuyen al funcionamiento de los linfocitos B y linfocitos T (en especial T CD4+).<sup>24,27</sup> En estos pacientes también presentan hipometilación los genes que regulan la producción del IFN- $\gamma$ , IL-13, IL-10, IL-6, IL-4 e IL-4 que afecta la función de linfocitos T, ocasionando un incremento en la actividad de estos.<sup>24</sup>

Otro fenómeno que puede ser explicado por la hipometilación es que la enfermedad tenga predominio por el sexo femenino, ya que esta puede causar reactivación especialmente en genes que contiene el cromosoma X por otra parte, puede también activar a genes contenidos en el cromosoma X inactivo.<sup>24</sup>

Existen factores externos que poseen efecto inhibitorio sobre la metilación del ADN, entre estos los principales son fármacos y la luz ultravioleta.<sup>24</sup> El lupus también puede ser inducido por fármacos, en especial aquellos capaces de inhibir a las metiltransferasas.<sup>24</sup>

#### 1.2.2.2. Modificación de histonas

La histona es la parte proteica del núcleo celular que se encarga de formar complejos con el ADN, por lo que es la unidad estructural principal de los nucleosomas (subunidad básica de la cromatina).<sup>24</sup> Las histonas pueden sufrir cambios como fosforilación, acetilación, metilación, citrulación y ubiquitinación y de esta forma logra expresar diversos genes y modifica la estructura de la cromática, sin alterar la secuencia de ADN.<sup>27</sup> La principal evidencia que se tiene del papel que estos cambios que las histonas pueden sufrir provienen del uso de drogas epigenéticas, con el uso de inhibidores de la deacetilasa sugiere que la desacetilación que sufre está involucrada en la expresión de genes específicos relacionados con lupus.<sup>27</sup>

#### 1.2.2.3. Desregulación de ARN: MicroARN o ARN no codificante

Los microARN también llamados miARN pertenecen a una clase de ARN no codificante que se encarga de regular la expresión genética, ejerciendo sobre el ARN mensajero (mARN).<sup>25</sup> Son imprescindibles para los diversos procesos inmunológicos, ya que cumplen funciones complejas, puesto que un solo miARN posee la capacidad de regular a cientos de mARN, y cada uno de los mARN puede ser regulado por varios miARN.<sup>24</sup> Hay varios tipos de miARN específicos en LES que se relacionan con el grado de actividad de la enfermedad y con manifestaciones específicas; el miARN 146a se asocia con la activación de la vía del IFN tipo I y el miARN 125a lo hace con la hiperproducción de citocinas.<sup>24</sup> Otros miARN relacionados con LES son el 155, encargado de regular las respuestas inmunes adaptativas e innatas; Por otra parte, la inhibición de ciertos mi ARNs puede causar un efecto contrario, revirtiendo manifestaciones de la enfermedad, por lo que actualmente se encuentra en investigación el rol de miARN como biomarcador e incluso como una diana terapéutica.<sup>24,27</sup>

### 1.2.3. Factores relacionados al sexo

Diferentes fuentes realzan al sexo femenino como uno de los principales factores de susceptibilidad para LES.<sup>1,19,24,25</sup> Todas las enfermedades autoinmunes tienen mayor predisposición por el sexo femenino, el cual corresponde a un 78% de estas.<sup>24</sup> El lupus afecta sobre todo a mujeres en edad fértil.<sup>1,24</sup> Debido a esta predominancia se cree que los estrógenos juegan un papel muy importante en la patogenia de LES, las mujeres tienen un período prolongado de exposición a altas concentraciones de estrógenos y progesterona, que con forme avanza la edad se va reduciendo, en especial después de la menopausia.<sup>1,24</sup>

Otras fuentes también ponen de manifiesto la importancia de factores del cromosoma X que ocasionan la disparidad sexual marcada que existe en la prevalencia de LES.<sup>8</sup> Uno de los mecanismos propuestos es una modificación epigenética de genes del cromosoma X “inactivo” que puede reactivar partes de su secuencia por una anomalía en la metilación de ADN, que es reconocido en la patogenia del lupus.<sup>8</sup> La presencia de un cromosoma X adicional puede incrementar el riesgo de padecer, como lo es el caso de pacientes masculinos con síndrome de Klinefelter (47XXY), estos pacientes tienen un riesgo 14 veces más alto de padecer LES incluso se dice que estos hombres poseen un riesgo similar al de una mujer en edad fértil.<sup>24,25</sup>

A nivel general, las mujeres presentan mayor reactividad inmunológica, mayor presentación de antígenos y de respuesta mitógena por los linfocitos y monocitos; también muestran niveles más elevados de linfocitos T CD4 e inmunoglobulinas, se ha detectado una mayor producción de citocinas tras las infecciones.<sup>24</sup> Otra diferencia entre hombres y mujeres radica en que las últimas predominan las respuestas Th2 (de tipo humoral), mientras que en los primeros predominan las respuestas Th1 y de células T CD8+, enfermedades autoinmunes como síndrome de Sjögren, esclerodermia y LES están mediados predominantemente por procesos que dependen de la actividad de Th2.<sup>24</sup>

Diversas hormonas sexuales tienen un papel importante en la patogenia, como los estrógenos y la prolactina, se demostró que dichas hormonas aumentan la reactividad autoinmune y estimulan un estado proinflamatorio, por el contrario, los andrógenos inhiben la reactividad inmune y generan efectos antiinflamatorios.<sup>19,24</sup> La hiperprolactinemia (leve o moderada) se puede asociar a enfermedad activa en el 20-30% de pacientes con LES.<sup>19</sup> Los estrógenos promueven la respuesta Th2, maduración de las células B y la liberación de diversas citocinas (IL-4, IL-5, IL-10) que participan en la patogenia del lupus.<sup>24</sup>

Una menarquia temprana, uso de hormonas exógenas (incluidos anticonceptivos orales - ACOS- y terapia de reemplazo hormonal -TRH-), menopausia temprana y menopausia quirúrgica

se han visto relacionados con LES.<sup>19,24</sup> Los ACOS tienen pequeñas dosis de estrógeno, con o sin progesterona y la TRH tiene pequeñas dosis de estrógeno, con o sin progesterona y testosterona.<sup>24</sup> Los datos obtenidos en “*Nurses Health Study*” mostraron que el uso de estrógenos exógenos pueden incrementar el riesgo de LES, mientras en otro estudio prospectivo se evidenció que ACOS y TRH aumentan el riesgo de padecer lupus.<sup>25</sup>

#### 1.2.4. Influencia de factores externos

Los mecanismos genéticos no pueden por sí solos explicar el incremento en la incidencia y prevalencia del LES, pero sí está claro que los individuos que están genéticamente predispuestos pueden padecer lupus con la participación de agentes externos, convirtiéndose en agentes inductores.<sup>24,25</sup>

##### 1.2.4.1. Factores externos no infecciosos

La luz solar, en especial la radiación ultravioleta es un factor agravante conocido del lupus, pese a que se considera factor capaz de provocar exacerbaciones en un 70% de pacientes, aún se desconoce si posee un papel en la patogenia de la enfermedad.<sup>1,19,26</sup> Existen estudios experimentales que proponen que la radiación UV-B induce especies reactivas de oxígeno que dan como resultado un ADN dañado, nuevas formas de autoantígenos y linfocitos T autorreactivos y actuar como inmunomodulador sobre los linfocitos T y citocinas, procesos relacionados a la patogenia de LES.<sup>19</sup>

Hay evidencia que implica al consumo de tabaco activo, en la patogénesis del lupus. La exposición a componentes del humo como la nicotina, monóxido de carbono, radicales libres, alquitrán e hidrocarburos aromáticos policíclicos resultan tóxicos al estimular estrés oxidativo y daño directo al ADN y proteínas endógenas.<sup>19,24</sup> Esto en conjunto incrementa el riesgo de padecer lupus y a su vez, puede incrementar la actividad de la enfermedad.<sup>24</sup>

Diversa literatura señala como factor de riesgo de padecer LES la exposición a ciertas sustancias.<sup>1,19,24-26</sup> La exposición a sílice exagera las manifestaciones de la enfermedad significativamente, generando una mayor producción de autoanticuerpos, esto gracias a que estimula la transcripción de citocinas proinflamatorias, inducen las respuestas de linfocitos T y reduce el número de linfocitos T reguladores, incrementa el estrés oxidativo y es capaz de inducir apoptosis; aún, se desconoce la dosis requerida y los factores de susceptibilidad.<sup>6,19</sup>

La deficiencia de vitamina D es considerada un potencial riesgo de padecer lupus, ya que dicha vitamina modula funciones inmunológicas e incluso diversos estudios han encontrado una

relación entre el déficit de vitamina D y una actividad mayor de la enfermedad.<sup>24</sup> Un metabolito de la vitamina D, el 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D3 puede actuar como inmunosupresor.<sup>19</sup>

Al referirnos al consumo de alcohol, debe hacerse énfasis en que diversos compuestos de este (etanol y antioxidantes) poseen efectos potenciales que contrarrestan la inflamación sistémica, además de reducir las respuestas celulares a los inmunógenos e inhibir la síntesis de citocinas (TNF e interleucinas, en especial IL-6 e IL-8).<sup>19</sup> Recientemente en “*Nurses Health Study*” se encontró que las mujeres que bebían 2 o más porciones de vino por semana tenían un riesgo significativamente menor de lupus (HR 0,65; IC del 95%: 0,45 a 0,96) comparado con las mujeres que no bebían vino.<sup>19</sup>

#### 1.2.4.2. Factores externos infecciosos

Diversos estudios han demostrado que algunos microorganismos infecciosos pueden estimular fenómenos autoinmunes aunque en otras circunstancias su papel puede ser protector.<sup>25</sup> La mayoría de infecciones más que un factor causal se pueden deber al estado de inmunosupresión que se asocia al lupus.<sup>24</sup> Las infecciones pueden actuar por medio de mecanismos de mimetismo molecular, de tal forma que estructuras de los microorganismos tengan estructura similar a los autoantígenos y así desencadenar respuestas inmunes anormales, estimulando linfocitos T autorreactivos.<sup>24</sup> Otros microorganismos son una fuente de superantígenos, que al fijarse a los linfocitos T y a ciertas moléculas del HLA provocan activación de un número importante de linfocitos T.<sup>24</sup>

Los microorganismos más asociados con LES son los pertenecientes a la familia de herpes virus: Virus del Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV) y virus de la varicela-zoster (VZ).<sup>25</sup> VEB puede desarrollarse como una infección persistente y estimular la producción de anticuerpos que tienen una reacción cruzada con autoantígenos y se ha demostrado en un estudio que en algunos sujetos el desarrollo de lupus va precedido de la infección por VEB.<sup>24</sup> Por su parte el citomegalovirus se puede relacionar con un incremento en la actividad de la enfermedad.<sup>24</sup>

Los virus, en especial los retrovirus tienen la capacidad que contribuir con el proceso inmune.<sup>26</sup> Tanto el HTLV-1 como el VIH pueden tener relación con la enfermedad ya que codifican proteínas víricas que pueden actuar como autoantígenos y de esta manera romper la tolerancia inmunológica.<sup>24</sup>

Respecto a las infecciones bacterianas en la patogenia de LES, se cree que las bacterias pueden colaborar modulando el sistema inmunológico.<sup>24</sup>

Se ha relacionado a ciertas vacunas como posibles factores desencadenantes en la aparición de LES y esto es porque las vacunas causan una respuesta inmune específica de antígeno, entre las que se han vinculado con la patogenia están, la influenza, paperas, sarampión, hepatitis B, rubeola, tétanos, neumococo y virus del papiloma humano; Sin embargo, en ningún estudio epidemiológico se ha logrado establecer esta asociación y en el caso de pacientes con LES la mayoría de vacunas son consideradas seguras.<sup>19,24</sup>

#### 1.2.5. Disfunción de la apoptosis de del aclaramiento de restos celulares

Una célula puede morir por apoptosis o necrosis y el mecanismo que tome dependerá del factor desencadenante, las células que sufren de apoptosis suelen ser fagocitadas inmediatamente por macrófagos o con menor frecuencia por neutrófilos o por células dendríticas inmaduras.<sup>26</sup> Si la célula apoptótica no se elimina de inmediato puede progresar a un estado denominado necrosis secundaria en el cual pueden aparecer reacciones nuevas autoinmunes en respuesta a los componentes celulares que se liberan al citoplasma por la lisis celular.<sup>26</sup> Es de esta manera que una eliminación inadecuada de la célula apoptótica puede desempeñar un papel importante en la patogenia de enfermedades autoinmunes como el LES.<sup>26</sup>

El sistema inmune es el encargado de eliminar clones de linfocitos B y T autorreactivos por medio de la apoptosis, por lo que un defecto en este sistema de muerte celular programada podría colaborar con la persistencia de dichos clones lo que facilitaría la aparición de enfermedades autoinmunes.<sup>24,26</sup>

En pacientes con lupus se ha observado un incremento en la cantidad de células apoptóticas, en estudios In vitro se evidencia la disminución en la capacidad de macrófagos adherir, fagocitar y aclarar dichas células, por lo que se puede decir que, existe una alteración del sistema fagocítico mononuclear.<sup>24, 26</sup>

El ADN no es inmunogénico generalmente, pero puede sufrir modificaciones que propicien la formación de anticuerpos anti-ADN, esta reacción inmune es posible cuando el ADN se encuentra unido a proteínas transportadoras o se encuentra formando parte de estructuras peptídicas relacionadas a cromatina (como los nucleosomas), de esta manera el ADN se vuelve inmunogénico y puede producir anticuerpos anti-dsADN.<sup>24</sup> En un ambiente homeostático los autoantígenos nucleares se encuentran protegidos y aislados del sistema inmune por la membrana nuclear y celular, pero por mecanismos como la apoptosis pueden quedar expuestos, por lo que se dice que la apoptosis es la fuente principal de autoantígenos.<sup>24</sup>

### 1.2.6. Anticuerpos en lupus

Los anticuerpos Anti-ADN pertenecen a un subgrupo de anticuerpos antinucleares capaces de unirse al ADN de una monocatenario, bicatenario o ambos y suelen ser anticuerpos IgG o IgM.<sup>26</sup>

La mayoría de los individuos sanos poseen en su suero inmunoglobulinas IgM anti-ADN de una sola cadena, que es uno de los anticuerpos naturales que presentan todos los individuos, dichos anticuerpos tienen baja afinidad por el ADN y otros antígenos.<sup>26</sup> La IgG anti-ADN de doble cadena no está presente en personas sanas y contrario al IgM, tiene alta afinidad por el ADN y otros antígenos y puede fijar moléculas del complemento.<sup>24-26</sup> A partir de estos hallazgos se confirma su patogénesis en el lupus, su especificidad es alta, está presente en el 70% de pacientes con LES pero en menos del 0.05% de los individuos sanos o pacientes con otras enfermedades autoinmunes.<sup>24,26</sup>

Los títulos de anti-ADN generalmente se incrementan durante los brotes de enfermedad activa, (observado especialmente en la enfermedad renal), acompañado de un descenso en los niveles del complemento.<sup>24</sup> Estos anticuerpos, más que causar inflamación, suelen depositarse en un tejido específico.<sup>26</sup>

Los anticuerpos anti-Ro y anti-La tienen son de interés ya que se les asocia a las formas fotosensitivas de LES.<sup>26</sup>

#### 1.2.6.1. Papel de las células T

Los linfocitos T pueden tener funciones tanto efectoras como reguladoras que dependerán de la manera en que son estimuladas por antígenos y por las células presentadoras de antígenos.<sup>24</sup> Las efectoras se multiplican en respuesta a estimulación antigénica (péptidos HLA clase I y II, péptidos microbianos, entre otros); a su vez las células T efectoras se dividen en colaboradoras (*helper*) 1 y 2 (Th1 y Th2), que se dividen en base a las citocinas que producen, los Th1 produce IL-2 e IFN- $\gamma$  que facilitan la eliminación de patógenos por su parte los Th2 producen IL-4 e IL-13 ambas asociadas a fenómenos alérgicos y reacciones antiparasitarias.<sup>25</sup> Las células T autorreactivas pueden transformarse en células de memoria, haciendo permanente el estado de inmunidad.<sup>24</sup> El otro grupo funcional, los linfocitos T reguladores tienen a su cargo la activación y propiedades funcionales de las células T efectoras, no proliferan en respuesta a los antígenos e inhiben la activación de otros linfocitos T, estos se pueden dividir en linfocitos T CD4+, CD8+ y células natural killer.<sup>24</sup>

El papel de los linfocitos T es de suma importancia ya que son los encargados de promover la proliferación, diferenciación y maduración de los linfocitos B para que se produzcan anticuerpos IgG e IgM.<sup>24-26</sup> Son los linfocitos T *helper* los encargados de producir específicamente los autoanticuerpos IgG de alta afinidad, que son los que se encuentran implicados en el daño tisular de LES cómo se explicó anteriormente.<sup>26</sup>

Diversos estudios han podido demostrar que ciertos péptidos específicos derivados de la histona H2B 10-33, H2A 34-48, H3 91-195, H4 71-94, H4 16-39 y H4 49-63 pueden estimular a las células T de pacientes con LES, suceso no observable en individuos sanos, para poder producir citocinas.<sup>26</sup>

En la patogenia de LES hay alteraciones en los niveles de células T, es posible observar una disminución en especial de CD4+, la relación CD4+/CD8+ y de las células *natural killer* junto con su actividad citotóxica.<sup>24</sup> Los linfocitos T reguladores permiten inhibir la activación de los linfocitos T *helper* y de los linfocitos B, en la literatura se registra un descenso en los niveles de linfocitos T supresores en pacientes con Lupus.<sup>26</sup>

#### 1.2.6.2. Papel de las células B

Las células B tienen a su cargo la producción de anticuerpos, así como la creación de complejos inmunes, que son los que conducen a una respuesta inflamatoria en los distintos órganos diana.<sup>25</sup> Las células B autorreactivas se encargan de detectar ADN o ARN que proviene de células dañadas o apoptóticas.<sup>24</sup> Los linfocitos B sufren un proceso estrictamente regulado que involucra desde la diferenciación de precursores de la médula ósea hasta linfocitos B inmaduros (en transición) que culmina con la maduración de subpoblaciones maduras de linfocitos B vírgenes y linfocitos B de memoria en órganos linfoides periféricos, incluso un 20% de las células B vírgenes puede presentar reactividad hacia antígenos nucleares.<sup>24</sup>

El proceso de maduración de los linfocitos B posee distintos puntos de control, un defecto en alguno de estos puede dar paso a que los linfocitos B autorreactivos lleguen a la circulación y alcancen los tejidos.<sup>24</sup> Los linfocitos B autorreactivos pueden ser capaces de secretar autoanticuerpos.<sup>24</sup> En LES se encuentra alterada la señalización de linfocitos B, el receptor de superficie IgM o IgD (receptor de linfocitos B) aumenta su respuesta.<sup>26</sup> Los receptores Fc (FcγR) también son importantes. Estos receptores tienen a su cargo fijar IgG, interiorizando complejos inmunes y antígenos opsonizados, por lo que participan en la presentación y regulación de respuestas inmunes.<sup>24</sup>

Cuando los linfocitos B están activados, maduran y pueden proliferar y secretar cantidades mayores de anticuerpos, con esto se intensifica la respuesta inmune adaptativa.<sup>24</sup>

### 1.2.6.3. Citocinas

Son moléculas proteicas que secretan las células del sistema inmune. Estas desempeñan funciones en las respuestas inmunes e innatas, la mayoría son secretadas por las células T y B, pero otros tipos celulares también poseen la capacidad de secretarlas.<sup>26</sup> Cada citocina tendrá efectos diferentes dependiendo de su célula diana o sustancia. Al hablar sobre la importancia de las citocinas en los procesos inmunes, es claro que tienen un papel esencial en la patogenia de LES.<sup>1,24</sup>

La producción de IL-2 está a cargo de los linfocitos T, en pacientes con LES tiene una producción deficiente la cual contribuye al descenso en los niveles de linfocitos T reguladores y citotóxicos, con la consecuente reducción global de actividad citotóxica.<sup>17</sup>

La IL-17 es producida por los linfocitos T activados principalmente, pero puede ser producida también por células dendríticas y linfocitos T CD4+ Th17; pertenece al grupo de interleucinas proinflamatorias, cuenta con diversos subtipos: A, B, C, D y F; Corresponde a una de las primeras líneas defensivas del organismo contra infecciones.<sup>24</sup> En pacientes con LES la IL-17 está incrementada lo cual se correlaciona al grado de actividad de la enfermedad ya que magnifica las respuestas inflamatorias reclutando y estimulando diversas células efectoras hacia distintos órganos.<sup>24</sup>

La IL-10 tiene varios efectos en el organismo, entre los principales está su capacidad para estimular colonias policlonales de células B, los pacientes con lupus tienen niveles elevados de esta interleucina que se asocia con el grado de actividad de la enfermedad, al inhibir la IL-10 es posible disminuir la producción de autoanticuerpos.<sup>26</sup>

Por otra parte, están los interferones que en pacientes con lupus los niveles séricos de IFN- $\alpha$  se encuentran incrementados, lo que llama la atención es que se puede encontrar también en familiares sanos, lo que sugiere que se trata de un factor de susceptibilidad heredable.<sup>24</sup> La activación del IFN-I (es decir, IFN- $\alpha$  y  $\beta$ ) es esencial para el inicio y el mantenimiento del lupus.<sup>24</sup>

El IFN- $\alpha$  incrementa la expresión de los receptores TLR, especialmente TLR7 y TLR9, aumentando así la respuesta de varios tipos de células inmunes a los inmunocomplejos lo que incrementa más la producción de este IFN, otra de sus funciones es aumentar la maduración de los linfocitos T CD8+ autorreactivos, esto en su conjunto colabora con el daño a los tejidos.<sup>24</sup> El IFN- $\gamma$  y la IL-10 promueven la proliferación de los linfocitos B y la transcripción de anticuerpos IgM a IgG, así como las mutaciones que se producen en los antígenos para desencadenar la producción de autoanticuerpos IgG con alta afinidad.<sup>1</sup>

En pacientes con LES se observa un desbalance entre el TNF- $\alpha$  y su inhibidor, con ventaja sobre el inhibidor por lo que la actividad reducida del TNF-en estos pacientes se asocia a un descenso de la actividad lúpica.<sup>26</sup>

### 1.2.7. Mecanismo de daño tisular

Existen varios mecanismos que pueden explicar el daño a órganos diana en lupus. El daño iniciado por autoanticuerpos es uno de los principales, el más común es la creación de inmunocomplejos que son capaces de activar el complemento y causar procesos inflamatorios; además como ya se mencionó el aclaramiento de estos inmunocomplejos es deficiente en pacientes con LES.<sup>24</sup>

## 1.3. Diagnóstico

El LES es una enfermedad de afectación sistémica, que tras su sospecha o diagnóstico el médico general o personal de salud no especialista debe referir al paciente a un reumatólogo.<sup>29,30</sup> Su diagnóstico se basa principalmente en tres componentes: hallazgos o manifestaciones clínicas, pruebas de laboratorio (que incluyen la detección de autoanticuerpos) y por último pruebas de diagnóstico que se adaptan a cada paciente.<sup>29-31</sup> Para excluir diagnósticos alternativos se deben realizar autoanticuerpos ANA, Anti-ADN, antifosfolípidos y Anti SM.<sup>5</sup>

### 1.3.1. Manifestaciones o hallazgos clínicos

La presentación clínica inicial frecuentemente está dada por síntomas constitucionales a los que le prosigue la afectación articular, cutánea, hematológica y serológica.<sup>32</sup> Sin embargo, puede haber pacientes en cuyo inicio presenten daño a un órgano o sistema determinado (frecuentemente renal o del sistema nervioso central); independientemente de cuál sea la afección que inicial, esta prevalecerá más adelante.<sup>32</sup>

#### 1.3.1.1. Manifestaciones constitucionales

Entre estos están la anorexia, malestar general, fatiga, fiebre y pérdida de peso, importante destacar que además de ser síntomas iniciales pueden ser complicaciones del LES.<sup>20,28,33-35</sup>

#### 1.3.1.2. Manifestaciones cutáneas

La mayoría de los pacientes con LES desarrollan afección de la piel y mucosas en algún momento de la enfermedad, su presentación es amplia y variable, siendo la más común y característica el eritema fotosensible en la región malar (sobre mejillas y nariz) que respeta surcos nasogenianos, este es conocido como “eritema en alas de mariposa”.<sup>20,28,30,33,34</sup>

Las manifestaciones cutáneas pueden clasificarse en específicas e inespecíficas, entre las más comunes se encuentran la fotosensibilidad, telangiectasia periungueal, nódulos subcutáneos, lívido reticularis, alopecia, tromboflebitis, aftas orales y fenómeno de Raynaud.<sup>28,33,35</sup> Las manifestaciones cutáneas específicas de LES pertenecen al LES cutáneo agudo, subagudo y crónico respectivamente.<sup>33</sup>

Las lesiones agudas se caracterizan por un eritema con distribución simétrica, maculopapular que puede o no asociarse a prurito.<sup>33</sup> En el lupus eritematoso cutáneo subagudo inician en áreas fotoexpuestas como máculas o pápulas eritematosas que después se convierten en placas pápuloescamosas o anulares/policíclica, capaces de dejar una lesión hipopigmentada.<sup>28,33</sup> Y la presentación crónica puede manifestarse de tres formas: Lupus discoide, paniculitis lúpica (lupus profundus) y lupus sabañón.<sup>33</sup> El lupus discoide corresponde a lesiones circulares, bordes eritematosos, hiperpigmentadas con mayor inflamación y propensas a causar cicatrices capaces de ocasionar desfiguración en el rostro y cuero cabelludo, estas lesiones pueden ser localizadas o diseminadas.<sup>30,33,34</sup> El lupus profundus se presenta con menor frecuencia y puede hacerlo en forma de nódulos indurados o placas como placas purpúricas localizadas en zonas distales de las extremidades expuestas a bajas temperaturas.<sup>33</sup>

Por último, el lupus cutáneo intermitente, se distingue por presentar lesiones similares a las de la urticaria, que son únicas con una superficie de apariencia rojiza o violácea, estos pacientes rara vez desarrollan enfermedad sistémica.<sup>33</sup>

#### 1.3.1.3. Manifestaciones musculoesqueléticas

La artritis y artralgiás tienden a ser una de las primeras manifestaciones clínicas, apareciendo en el 90-95% de individuos con lupus.<sup>20,28,30,33,34</sup> Se pueden presentar como artralgiás o como oligo/poliartritis de pequeñas y grandes articulaciones; predominante migratorias, con afección simétrica y poliarticulares.<sup>20,28</sup> Estas pueden ser leves o incapacitantes, acompañadas de edema en tejidos blandos e hipersensibilidad en muñecas, manos y rodillas.<sup>30</sup> Es importante resaltar que además de las afecciones articulares, se pueden presentar mialgiás hasta en un 70% de pacientes.<sup>20,33</sup> Las mialgiás pueden ser una manifestación de la enfermedad o por el uso de fármacos (corticoesteroides).<sup>33</sup>

#### 1.3.1.4. Manifestaciones hematológicas

En estos pacientes puede existir múltiples citopenias debido a la afectación de las tres líneas celulares sanguíneas, la manifestación hematológica más frecuente es la anemia, se puede presentar en un 50-78% de pacientes, generalmente esta es moderada de carácter

normocítica normocrómica, por enfermedad crónica o deficiencia de hierro.<sup>28,30,33,34</sup> En pacientes con LES también se puede hallar neutropenia por actividad lúpica o secundaria al uso de fármacos inmunosupresores y trombocitopenia como fenómeno aislado o por una severa activación multisistémica.<sup>33,34</sup> Cuando la trombocitopenia es de tipo autoinmune y se asocia a anemia hemolítica se le conoce como síndrome de Evans.<sup>28</sup>

#### 1.3.1.5. Manifestaciones pulmonares

Las enfermedades pleuropulmonares suelen ser una importante complicación, presentándose en el 30-60% de pacientes, entre estas se incluyen la pleuritis, hemorragia pulmonar, neumonitis, hipertensión pulmonar y embolismo.<sup>20,33,34</sup> Es importante descartar una infección que pudiera explicar los síntomas pulmonares en especial en aquellos que se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor.<sup>34</sup> La afección pulmonar más común es la pleuritis acompañada o no de derrame pleural.<sup>30</sup> Una complicación seria para pacientes con LES es la hemorragia alveolar ya que puede tener una mortalidad de 50-90%.<sup>33</sup>

#### 1.3.1.6. Manifestaciones cardíacas

Debido a que todas las estructuras cardíacas pueden verse afectadas, las manifestaciones cardiovasculares forman parte de las causas principales de morbimortalidad.<sup>32,33</sup> La manifestación cardíaca más común es la pericarditis con o sin derrame presentada hasta en el 25% de los pacientes.<sup>26</sup> Cuando un paciente tiene anticuerpos anticardiolipina positivos se debe sospechar de insuficiencia valvular sobre todo de las válvulas mitral y aórtica.<sup>28,30,33</sup>

#### 1.3.1.7. Manifestaciones gastrointestinales

La sintomatología gastrointestinal se puede producir hasta en un 40% de pacientes con LES, la mayoría de estas se debe a los efectos adversos de los medicamentos, infecciones virales y/o bacterianas.<sup>5,34</sup> El lupus puede afectar cualquier órgano del aparato gastrointestinal pudiendo ocasionar esofagitis, enteropatía perdedora de proteínas, pseudoobstrucción intestinal, pancreatitis aguda, hepatitis lúpica, isquemia o vasculitis mesentérica y peritonitis.<sup>5,32,33</sup>

#### 1.3.1.8. Manifestaciones renales

La afección renal es una de las más graves en LES.<sup>33</sup> Hasta un 50% de los pacientes con LES presentan alteraciones en el examen de orina cuando se diagnostica la enfermedad, la alteración más común es la proteinuria presente en un 80% de los pacientes, un 40% presenta hematuria o piuria; estas anomalías suelen aparecer en los primeros 6 a 36 meses luego del diagnóstico.<sup>28</sup>

La nefritis es la afección más grave en pacientes con lupus ya que ésta afección junto a las infecciones forman parte de las principales causas de muerte en los primeros diez años del desarrollo de la enfermedad, esta suele ser asintomática por lo que a todo paciente con sospecha o diagnóstico de LES se le debe realizar un examen de orina general.<sup>30</sup> La nefritis se clasifica histológicamente y la biopsia de tejido renal resulta útil para guiar el tratamiento y definir el pronóstico.<sup>30,33</sup> Cuando la nefritis lúpica remite completamente la supervivencia a 10 años es del 92%, sin embargo, cuando ésta únicamente presenta remisión parcial, la supervivencia a 10 años se reduce a un 43 - 45%.<sup>33</sup> El daño a nivel renal también puede ser consecuencia de una glomerulonefritis, enfermedad tubular, nefritis intersticial, vasculitis, microangiopatía trombótica, vasculopatía lúpica o aterosclerosis.<sup>33</sup>

La Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal, clasifica la nefropatía lúpica en seis tipos de afección renal: Clase I, nefritis lúpica mesangial mínima; Clase II, nefritis lúpica mesangial proliferativa; Clase III, nefritis lúpica (afecta <50% de glomérulos); Clase IV, nefritis lúpica difusa (afecta >50% de glomérulos); Clase V, nefritis lúpica membranosa y Clase VI, nefritis lúpica esclerosante avanzada (>90% de los glomérulos esclerosados sin actividad residual).<sup>36</sup>

En el 2018 se propuso una clasificación por la “*International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*” recomendando suprimir las subdivisiones de crónica, activa y activa(crónica) utilizadas en la nefritis lúpica de clase III y IV, reemplazadas por los “índices de actividad y cronicidad”.<sup>36,37</sup>

#### 1.3.1.9. Manifestaciones neuropsiquiátricas

Estas pueden ser tanto psicológicas como neurológicas, englobando tanto al sistema nervioso central como el periférico y se presentan hasta en un 50% de pacientes, la disfunción cognitiva es la afección más frecuente reportada.<sup>30,33</sup> Es importante descartar inicialmente un proceso infeccioso debido a la inmunosupresión en estos pacientes.<sup>30</sup>

El conjunto de déficit cognitivos, trastornos psiquiátricos y estados confusionales afectan el análisis, atención simple o compleja, memoria, habilidades ejecutivas, procesamiento visual o espacial, capacidad psicomotora y lenguaje, pudiendo presentarse trastornos de ansiedad o del estado del ánimo; de severidad leve o incluso llegar al coma.<sup>28,33</sup>

#### 1.3.2. Criterios de clasificación

En el año 1971 el *American College of Rheumatology* (ACR) propuso los primeros criterios para pacientes con LES, los cuales sufrieron actualizaciones siendo la última en 1997

conservando 11 criterios clínicos e inmunológicos, 4 de los cuales debían estar presentes en los pacientes en cualquier momento, para su diagnóstico con un 98% y 85% de especificidad y sensibilidad respectivamente.<sup>38</sup> En el año 2012 el SLICC, un grupo internacional dedicado a la investigación clínica de lupus, evaluó los criterios ACR y encontró múltiples desventajas.<sup>5,39</sup> Debido a esto, ese mismo año SLICC estableció nuevos criterios con un mayor número de manifestaciones clínicas para un diagnóstico más temprano, contando con 17 criterios (11 clínicos y 6 inmunológicos) de los cuales 4 o más deben ser positivos (por lo menos 1 criterio clínico y 1 criterio inmunológico) para el diagnóstico u obtener una biopsia positiva para nefritis lúpica más ANA o Anti-ADN positivos.<sup>5,32,33,40</sup> Los criterios de SLICC poseen una especificidad menor a los criterios de ACR (92% y 98% respectivamente), sin embargo, la sensibilidad mejoró, SLICC con 94% vs ACR con 85%.<sup>38,41</sup>

Posteriormente los criterios de clasificación de LES de ACR y SCILL fueron reemplazados por los nuevos criterios de EULAR y ACR, que durante el año 2019 realizaron una actualización con el fin de mejorar la detección temprana de lupus y aumentar la especificidad y sensibilidad.<sup>34,35,41-43</sup>

Los cambios realizados se llevaron a cabo por fases, en la primera fase se propuso que los ANA en títulos  $\geq 1/80$  son criterio indispensable de entrada, la fase dos constó de la disminución de criterios, con un total de 22 criterios divididos en dominios, 7 clínicos y 3 inmunológicos, y en la fase 3 se definió y dio una ponderación a cada uno de los criterios, asignando puntuaciones de 2 a 10 puntos. Se clasifica a un paciente con LES si la puntuación es  $\geq 10$  puntos y cumple un criterio clínico como mínimo, esto con una sensibilidad y especificidad de 96% y 93% respectivamente.<sup>10,34,35,43,44,46-48</sup>

Los criterios EULAR/ACR 2019 se diferencian de los demás (ACR 1997 y SCILL2012) porque carecen de criterios de exclusión, por su parte, aplican una regla principal en la cual cualquier elemento o afección que pueda ser explicada por otra alternativa en lugar de LES, no será considerado para puntuación. Estos criterios se pueden ver a detalle en el Anexo 2.<sup>48,49</sup>

### 1.3.3. Índices para evaluar la actividad de la enfermedad

Los criterios para valorar el grado de actividad de la enfermedad constan de marcadores serológicos de los que se debe realizar mediciones seriadas cada mes, se ha determinado que los mejores predictores de actividad del lupus son los niveles de anticuerpos anti-ADN, complemento (C3, C4 y CH50) y los anticuerpos anti-Smith, por otra parte, si lo que se desea medir es el compromiso renal proliferativo se deben medir los anticuerpos C1q.<sup>40</sup> En los últimos años se han desarrollado índices de actividad, entre los cuales el más utilizado es el *Systemic*

*Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)*, este evalúa 24 criterios que se agrupan en 9 sistemas.<sup>22,24,40</sup> Este se explicara a detalle más adelante.

#### 1.3.4. Índice de daño acumulado

Estos índices tienen como objetivo medir la evolución y cronicidad de la enfermedad en pacientes con LES, así como evaluar la respuesta al tratamiento.<sup>24</sup> El único índice que ha sido aceptado de manera universal es el “*Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group (SLICC/ACR)*”, es un índice que puede medir el daño orgánico acumulado irreversible en el que se ven reflejados los efectos de la misma enfermedad, las complicaciones que esta genera y los efectos secundarios que el tratamiento farmacológico ocasiona.<sup>28</sup> El daño acumulado corresponde a un índice que refleja mal pronóstico, especialmente si se evidencia precozmente.<sup>24</sup>

#### 1.3.5. Pruebas de laboratorios

Las pruebas de laboratorio se deben dividir en 2 etapas: pruebas de laboratorio de rutina y las pruebas específicas de LES.<sup>31</sup>

##### 1.3.5.1. Etapa 1: Laboratorios de rutina

Se deben realizar como primer paso entre ellos un hemograma completo en el cual es posible evidenciar citopenias o anemia.<sup>28,31</sup> Otro hallazgo es el incremento de la velocidad de sedimentación, la proteína C reactiva por otro lado suele elevarse únicamente en casos de serositis, artritis o una infección asociada.<sup>28,31</sup> Realizar una química sanguínea puede evidenciar el daño orgánico a nivel renal o hepático.<sup>28,31</sup>

##### 1.3.5.2. Etapa 2: Pruebas específicas de LES

- Anticuerpos antinucleares (ANA): Es común su hallazgo en muchas enfermedades autoinmunes y específicamente en lupus se encuentran bastante elevados.<sup>31,33,50</sup> Si los ANA dan positivo, se deben realizar otros autoanticuerpos específicos de lupus como anti-ADN, anti-Smith, anti-Ro; los primeros dos son los más específicos para LES, aunque anti-Smith no posee sensibilidad.<sup>31</sup>
- Anticuerpos anti-ADN; Son específicos de lupus, presentes en el 70% de los pacientes, esto también se elevan en brotes de la enfermedad y están presentes cuando existe riesgo o el paciente ya padece nefritis lúpica.<sup>24,28,50</sup>
- Anticuerpos Anti-Smith: También es específico para lupus, pero está presente únicamente en el 10% de los pacientes y mantienen sus niveles elevados a lo largo del tiempo incluso en las remisiones.<sup>24,28,50</sup>

- Anticuerpos anti-U1RNP: Se encuentran en el LES, esclerosis sistémica y en la enfermedad de tejido conectivo mixto, trastornos de motilidad esofágica, miositis, Raynaud, enfermedad pulmonar intersticial y esclerodactilia.<sup>28,50</sup>
- Anticuerpos Anti-Ro y Anti-La: Pueden estar positivos en lupus, pero también en Síndrome de Sjögren.<sup>24,31,33</sup>
- Anticuerpos antifosfolípidos: Anticuerpos anticardioplipina, anticoagulante lúpico y antibeta-2-glicoproteína I, su presencia incrementa el riesgo de que el paciente desarrolle coagulopatías y complicaciones obstétricas.<sup>50</sup>
- Factor reumatoideo: Se encuentra sobre todo en la artritis reumatoide, pero puede hallarse también en el lupus.<sup>50</sup>
- Niveles de complemento: Los niveles de C3, C4 y CH50 se encuentran disminuidos cuando un paciente tiene actividad lúpica (brote) al igual que los anti-ADN por lo que suelen realizarse periódicamente para monitorear la actividad de la enfermedad.<sup>50</sup>

### 1.3.6. Pruebas diagnósticas adaptadas a cada paciente

Entre estas se incluyen las biopsias de piel y renal; la biopsia de piel sirve para confirmar el diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo y la biopsia renal para confirmar el diagnóstico y clasificación de nefritis lúpica.<sup>51</sup>

Si bien el LES una enfermedad cuya etiología no se conoce por completo con el transcurrir de los años se han logrado proponer que el lupus involucra dentro de sus mecanismos, una producción desregulada de autoanticuerpos, los cuales se caracterizan por formar complejos patogénicos inmunes capaces de producir daño tisular.<sup>4</sup> La formación de dichos autoanticuerpos tiene lugar gracias a la participación de múltiples factores que involucran un gran número de tipos celulares, especialmente las células B, T y la consecuente liberación de citocinas como se pudo observar en este capítulo, para que la enfermedad ocurra deben interactuar en conjunto, mecanismos genéticos, mecanismos epigenéticos, factores relacionados al sexo, factores externos como los de origen infeccioso y no infeccioso, disfunción de mecanismos apoptóticos y el papel sumamente importante que poseen los anticuerpos en LES.

## Capítulo 2. Efectos del embarazo sobre el lupus eritematoso sistémico

### SUMARIO

- Repercusión inmunológica y endocrina
- Brote lúpico

El embarazo se conforma por un gran conjunto de cambios físicos y psicológicos para la mujer, todos estos cambios están enfocados en ajustarse y adaptarse a las exigencias que representaran las 40 semanas de gestación, dichos alteraciones ocurren de manera gradual, pero continua. Estos son tanto de naturaleza metabólica como bioquímica, desde imperceptibles hasta cambios anatómicos notorios.<sup>51</sup> Estos cambios repercuten en las enfermedades autoinmunes conllevando una mejoría o provocando un empeoramiento, como en el caso del LES, una enfermedad en la que los drásticos cambios inmunológicos y neuroendocrinos que el embarazo induce, sobre todo aquellos destinados a proteger al feto del ataque del sistema inmune de la madre, son de gran relevancia.<sup>13,52</sup>

### 2.1. Repercusión inmunológica y endocrina

En el lupus existe principalmente una respuesta humoral mediada por citocinas Th2, incluyendo IL-10, las cuales desempeñan un papel importante en la patogénesis de esta enfermedad y sus exacerbaciones.<sup>11</sup>

Una de las modificaciones inmunológicas más importantes es el cambio ocurrido en el equilibrio de citocinas producidas por linfocitos T colaboradores Th1 y Th2. Generalmente se acepta que la relación Th1: Th2 disminuye en las mujeres embarazadas. Las citocinas maternas conducen a una mayor diferenciación de células CD4+ que no han sido activadas en células Th2.<sup>7</sup>

El desplazamiento de las células T en más células Th2 y menos Th1 causan resultados diferentes en varias enfermedades autoinmunes; ejemplo, en las enfermedades autoinmunes Th1 dominantes, como: la artritis reumatoide (AR), la esclerosis múltiple (EM) y la psoriasis, se espera que el cambio hacia Th2 produzca mejorías en la enfermedad. En cambio, las pacientes con enfermedades autoinmunes dominantes a Th2, como el LES, presentan empeoramientos de la enfermedad en el transcurso del embarazo.<sup>7</sup>

De manera general los linfocitos Th1 median una respuesta de inmunidad celular secretando, una vez son activados, interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), interleucinas (IL- 1, IL-2, IL-12), y

el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Mientras que los linfocitos colaboradores de tipo Th2 producen IL-4, IL-5, IL-6, y IL-10, las cuales terminan estimulando la inmunidad humoral, así como la generación de anticuerpos. Ya que el LES es principalmente mediado por Th2 la predominancia de la misma durante el embarazo incrementa las probabilidades de una exacerbación o empeoramiento de la enfermedad.<sup>12</sup>

El LES se caracteriza por una pérdida de la tolerancia tanto en células B como T, lo que resulta en una hiperreactividad de células B con formación patológica de autoanticuerpos.<sup>12</sup>

Un factor importante que ha surgido de los estudios realizados es la respuesta del LES a las hormonas esteroideas sexuales. Los estrógenos mejoran la producción de anticuerpos, respuestas inmunes de los linfocitos colaboradores de tipo 2 y la inmunidad por celular B, en altas concentraciones como las encontradas en el embarazo, el estrógeno y gestágenos estimulan la secreción de IL-4, IL10, TGF- $\beta$ , and IFN- $\gamma$  mientras que simultáneamente suprimen la producción de TNF- $\alpha$ .<sup>12</sup>

La progesterona en la interfase materno-fetal también contribuye, a través del factor bloqueador inducido por progesterona, inhibiendo la función de las células NK uterinas y así promoviendo una respuesta Th2 dominante un proceso fisiológico ocurrido en la gestación.<sup>12</sup>

En pacientes con LES los niveles en sangre de IL-6 permanecen bajo y no incrementan en el tercer trimestre del embarazo como lo hacen en mujeres sanas. La ausencia del incremento de IL-6 es interesante en el contexto de las funciones de la citocina ya que IL-6 es necesaria para la colaboración entre linfocitos T y B.<sup>13</sup>

Por otro lado, IL-10 si incrementa progresivamente durante el embarazo de mujeres sanas en contraste con los niveles significativamente altos al momento de concebir en aquellas pacientes con LES, los cuales permanecieron elevados en todo el transcurso del embarazo y post parto.<sup>13</sup>

En resumen, durante el embarazo, las pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen diversos cambios hormonales que alteran de manera compleja las funciones inmunológicas a distintos niveles, lo que culmina con un empeoramiento de la enfermedad en el embarazo, estos se describen a detalle en la siguiente tabla:

**Tabla 1**  
**Diferencias hormonales y de respuesta inmune entre embarazos normales**

<b>Respuesta inmune y hormonal</b>	<b>Embarazo normal</b>	<b>Lupus y embarazo</b>	<b>Manifestación clínica asociada</b>
<b>Th17: IL-17</b>	Alto	Mayor aumento	Preeclampsia y pérdida del embarazo
<b>Estradiol y progesterona</b>	Mayor en el segundo y tercer trimestre	Menor en el segundo y tercer trimestre	Deterioro de la función placentaria y pérdida fetal
<b>IL-6</b>	Bajo en el primer trimestre, pero alto en el tercer trimestre	Baja en los tres trimestres	Regulación inmune alterada de la célula de T a la célula de B
<b>IL-10</b>	Bajo en el trimestre, pero alto en el último trimestre	Alta desde la preconcepción durante todo el embarazo y aún después del parto	Estimulación continua de células B
<b>Células treg</b>	Alto	Número bajo y función deteriorada	Actividad lúpica
<b>Quimiocinas CXCL8/IL-8 CXCL9/MIG CXCL10/IP-10</b>	Bajo	Concentraciones séricas más altas	Aumentar las complicaciones del embarazo y los brotes de lupus
<b>Ficolina-3</b>	Bajo	Aumentar	Hemolisis
<b>IFN- <math>\alpha</math></b>	Bajo	Mayor concentración	Contribución a la preeclampsia
<b>C4d</b>	Bajo	Mayor concentración	Bajo peso de la placenta y bajo peso al nacer
<b>Prolactina</b>	Bajo	Mayor concentración	Actividad lúpica

**Fuente:** Mendoza Pinto C, Rarmires de Jesús N, Cunha dos Santos F, Mendes Klumb E, García Carasco M, Abramino Levy R. Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. Autoimmune diseases [en línea]. 2015 mayo; 1 (1): 1-19.<sup>13</sup>

## **2.2. Brote lúpico**

Como ya se ha explicado antes, es ampliamente aceptado que el embarazo tiene repercusiones en el curso de esta enfermedad, incrementando la probabilidad de brotes de esta. Si bien los factores clínicos predictivos de los brotes de lupus no han sido esclarecidos, se han asociado numerosos factores, entre ellos:

- Enfermedad activa durante los seis meses previos a la concepción
- Múltiples exacerbaciones previo a la concepción
- Puntuación SLEDAI > 5 antes del embarazo
- Historia de nefritis lúpica
- Suspensión de hidroxicloroquina
- Primigravidas

La probabilidad de exacerbación durante el embarazo se asocia directamente con el grado de actividad lúpica en el momento de la concepción, siendo del 7 al 30% en pacientes con 6 meses o más de remisión antes de la gestación, hasta 7.25 veces en aquellas con actividad lúpica en este intervalo de tiempo según la cohorte de lupus y embarazo de Hopkins, y de hasta del 60% en pacientes sin control de la enfermedad previo al embarazo. A su vez, se ha demostrado que, si la enfermedad está inactiva de forma prolongada, el riesgo de brote lúpico durante la gestación se reduce de forma muy significativa.<sup>7,51,53,54</sup>

Se debe tomar en cuenta que la repercusión de los brotes depende de su tipo y número. Por ejemplo, los brotes dermatológicos rara vez interfieren con el éxito del embarazo.<sup>11</sup> La mayoría de los brotes son leves o moderados, y la principal afección es a riñón hasta en 75%, y en 40-50% en sistema musculoesquelético, hematológico (sobre todo trombocitopenia) y dermatológico. Los brotes pueden ocurrir en cualquier momento, pero se han reportado menos en el tercer trimestre.<sup>11</sup> Siendo entre los más severos aquellos que involucran manifestaciones hematológicas y daño renal, particularmente aquellos caracterizados por un rápido aumento de la creatinina sérica. En estos casos, el pronóstico depende en gran medida de la implementación de medidas oportunas.<sup>7</sup>

Por dicha razón se recomienda que, en brotes leves-moderados, si la actividad se logra controlar durante un periodo no menor de 3 meses con tratamiento farmacológico compatible con el embarazo, se puede intentar la concepción. En cambio, en brotes graves (aquellos que presentan nefritis lúpica, manifestaciones neuropsiquiátricas, vasculitis severa, afectación pulmonar en la esclerodermia), obligan normalmente al tratamiento intensivo con fármacos teratogénicos como la ciclofosfamida o el micofenolato mofetilo, con lo que se debería retrasar el embarazo por al menos un año tras conseguir la remisión.<sup>7</sup>

Distinguir entre un brote o actividad de la enfermedad puede representar un obstáculo y a su vez constituye un auténtico desafío establecer si las manifestaciones están relacionadas a complicaciones propias del embarazo. Por este motivo, se han creado y tratado de implementar numerosos índices de actividad lúpica; el más habitualmente usado es el ya mencionado SLEDAI,

pero también han sido validados otros como ECLAM, SLAM y LAI. Sin embargo, a lo largo del tiempo los resultados obtenidos en diversas investigaciones en las que se han implementado estas escalas han sido poco concluyentes. A pesar de lo anterior, estos son instrumentos útiles que pueden contribuir a definir el pronóstico y tratamiento de un paciente.<sup>11</sup>

Respecto a las complicaciones principales del embarazo, el tiempo de presentación, la afección a otros órganos, y marcadores séricos son los que permiten diferenciarlas con la actividad lúpica (TABLA 2). Se debe recordar que algunos síntomas característicos del embarazo incluyen fatiga, melasma, eritema palmar y facial, caída del cabello en el puerperio, disnea, artralgias y cefalea.<sup>11</sup>

**Tabla 2**  
**Principales diferencias entre preeclampsia, síndrome de HELLP, nefritis lúpica activa, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome antifosfolípidos**

	<b>Preeclampsia</b>	<b>Síndrome de HELLP</b>	<b>Nefritis lúpica</b>	<b>Púrpura trombocitopénica</b>	<b>Síndrome antifosfolípidos</b>
<b>Tiempo de presentación</b>	>20 SDG	>34 SDG	Cualquier momento	2do trimestre tardío o al inicio del 3er trimestre	2do o 3er trimestre
<b>Involucra órganos</b>	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
<b>Creatinina &gt;1.2mg/dL</b>	Típicamente ausente	Raro	Común	Variable	Variable
<b>Trombocitopenia</b>	Ausente	Presente	Presente	Presente	Común
<b>Neutropenia</b>	Ausente	Ausente	Presente	No reportada	No reportada
<b>Anemia hemolítica microangiopática</b>	Ausente	Presente	Variable	Presente	Variable, presente en HELLP o PTT
<b>Niveles de C3, C4</b>	Normal	Normal	Disminuido	Normal	Normal
<b>Enzimas hepáticas</b>	Ausente	Presente	Ausente	Poco común	No reportado
<b>Sedimento urinario</b>	Ausente	Ausente	Común	Común	Común
<b>ADAMS T13 &lt; 5%</b>	Ausente	Ausente	Ausente	Común	No reportado

<b>Ácido úrico</b>	Elevado	Elevado	Normal	No reportado	No reportado
--------------------	---------	---------	--------	--------------	--------------

Abreviaturas: HELLP= hemolisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas bajas (siglas en ingles). CrS= creatinina sérica. PTT= purpura trombocitopénica trombótica.

**Fuente:** Stuhlt López D, Santoyo Haro S, Lara Barragán I. Lupus eritematoso sistémico en el embarazo. Acta Médica Grupo Ángeles [en línea]. 2018; 16 (4) 331-338.<sup>11</sup>

Ahora bien, hallazgos tales como anemia hemolítica, pueden ser manifestaciones tanto de actividad lúpica como de síndrome de HELLP; la trombocitopenia < 100,000 plaquetas/mm<sup>3</sup> puede ser secundaria a actividad lúpica, preeclampsia severa o síndrome de HELLP. El incremento del flujo sanguíneo renal es un cambio fisiológico del embarazo, repercutiendo en la tasa de filtrado glomerular, considerándose en rangos normales una excreción urinaria de proteínas < 300 mg/24 h, si esta cifra se duplica debe verse como un dato de alarma. Durante el embarazo, regularmente los niveles de complemento CE y C4 incrementan por una mayor producción hepática, por lo que si se presenta hipocomplementemia se deba con mayor seguridad a actividad lúpica, un incremento de anticuerpos anti ADN debe de considerarse de la misma forma.<sup>11,13</sup>

Específicamente diferenciar preeclampsia de nefropatía lúpica es complicado, en parte debido a que las mujeres con enfermedad renal también pueden desarrollar hipertensión inducida por el embarazo. En el escenario de proteinuria e hipertensión pasado el segundo trimestre aunado con elevación del ácido úrico, hematuria y/o cilindros celulares, debe sospecharse altamente de lupus activo. Si a eso se agrega actividad extrarrenal, aumento de los anticuerpos anti-ADN y disminución de los niveles de complemento, esto indica el desarrollo de nefritis lúpica.<sup>11,13</sup>

Ya que la mayoría de los órganos y sistemas no representan un riesgo mayor para el producto del embarazo como lo es la afectación del sistema renal por nefritis lúpica, es importante recordar que esta puede presentarse por primera vez durante el embarazo, aun siendo más común que se presente como una exacerbación de una nefritis previa. Parte de esto puede explicarse por la necesidad de modificar el tratamiento farmacológico, usualmente sustituyendo micofenolato de mofetilo por azatioprina, ya que esta última es inferior respecto al control de la nefritis lúpica, así como por tener que suspender los IECA y ARA, los cuales reducen la proteinuria.<sup>55</sup>

Durante el embarazo, las mujeres con LES presentan más frecuentemente agudizaciones de la enfermedad asociado a los cambios hormonales e inmunes que induce el embarazo, propiciando un empeoramiento, por lo que estos embarazos deben de considerarse de alto riesgo. Se debe tomar en cuenta la dificultad de detectar los brotes o síntomas propios de la

enfermedad ya que las manifestaciones clínicas y resultados en pruebas de laboratorio se presentan también en los embarazos normales o en complicaciones propias del embarazo, siendo de particular importancia identificar tempranamente la nefritis lúpica.

## Capítulo 3. Efectos del lupus eritematoso sistémico sobre el embarazo

### SUMARIO

- Actividad del lupus en el embarazo
- Diferencias entre signos y síntomas propios del embarazo y el LES activo
- Complicaciones maternas
- Complicaciones fetales

Pese a los avances que ha tenido el tratamiento y control en las embarazadas con LES las tasas de morbilidad y mortalidad materno-fetal aun generan preocupación en esta población, ya que, aunque la tasa de pérdidas de embarazo se ha reducido en los últimos años de un 43% a un 17%, estas pacientes aún tienen un menor número de hijos comparados con las gestantes sin LES.<sup>13</sup> Los embarazos de pacientes con LES son considerados embarazos de alto riesgo ya que se puede asociar mayor morbilidad materno-fetal.<sup>48,54</sup> Por este motivo es importante abordar en el presente capítulo cuales son los principales efectos que tiene el LES en la gestación.

En la actualidad, la mayoría de los embarazos de pacientes con LES tiene un desenlace óptimo, pero la enfermedad activa y la afectación de órganos importantes puede cambiar los resultados con complicaciones tanto para la madre como para el feto.<sup>14,15</sup>

Las mujeres con lupus tienen un incremento de 4 veces en la tasa de complicaciones en el embarazo.<sup>13</sup> Es recomendable que las pacientes con LES que deseen embarazarse lo hagan en un periodo donde la enfermedad se encuentre inactiva, se toma como parámetro 6 meses previos sin actividad lúpica ni brotes, así como suspensión de los medicamentos teratogénos para obtener un embarazo óptimo con mejores resultados tanto maternos como fetales.<sup>11,24,56,57</sup>

Como se mencionó anteriormente, el LES puede tener efectos adversos en un embarazo, tanto para la madre como para el feto, entre los más comunes se encuentran la preeclampsia, pérdida del embarazo, parto prematuro, restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), incremento en el número de cesáreas y aumento de la actividad de la enfermedad; los principales predictores de los resultados desfavorables en el embarazo son la enfermedad activa materna, proteinuria, nefritis lúpica, hipertensión, anticuerpos antifosfolípidos positivos (principalmente anticoagulante lúpico) y trombocitopenia.<sup>11,13,53,56-58</sup> A su vez se ha informado un incremento en las tasas de muerte materna, infección, complicaciones hematológicas y trombosis en embarazos con lupus.<sup>58</sup>

El estudio más grande realizado en estas pacientes para estudiar las complicaciones maternas y del embarazo debidas a LES se realizó estudiando a 13,555 mujeres embarazadas

con lupus, demostró incremento de 2 a 4 veces de complicaciones obstétricas y con concuerdan con las que se describen en el resto de los estudios (mencionadas anteriormente), otro hallazgo significativo de este estudio fue que la mortalidad materna se vio incrementada 20 veces más en estas mujeres.<sup>53,56,59</sup> Otro estudio demostró una disminución en las tasas de mortalidad en embarazadas asociadas a lupus, sin embargo, aun indica que las tasas siguen siendo mayor en comparación a aquellas mujeres que no padecen LES.<sup>53</sup> Así mismo en el estudio PROMISSE, el cual se llevó a cabo en 385 pacientes mostró una tasa de malos resultados obstétricos del 19%.<sup>54</sup>

El lupus materno puede dañar al feto a través de distintos mecanismos, especialmente si la madre padece de afección renal, anticuerpos antifosfolípidos positivos y en especial anticuerpos anti-La o anti-Ro, ya que son capaces de atravesar la barrera placentaria y provocar lupus neonatal.<sup>17</sup>

Cuando la actividad lúpica se ve incrementada antes del embarazo (especialmente en los 6 meses previos) es cuando las complicaciones tanto para el feto y la madre aumentan; la mitad de las mujeres embarazadas con LES (50% aproximadamente) desarrollan algún grado de actividad del lupus durante su embarazo.<sup>11</sup>

El riesgo de brote o exacerbación de la actividad lúpica de moderada a grave es de 15-30%, principalmente cuando ha existido actividad lúpica en los 6 meses previos al embarazo, razón por la cual se recomienda que las mujeres que padecen LES y desean concebir, pasen como mínimo 6 meses sin un brote o exacerbación de la enfermedad.<sup>11,14</sup>

### **3.1. Actividad del lupus en el embarazo**

Una de las principales modificaciones a nivel inmunológico que realiza el embarazo en una mujer es el cambio de citocinas Th1 por citocinas Th2, esta última como se mencionó anteriormente secreta IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 principalmente lo que promueve la inmunidad humoral y la consecuente producción de anticuerpos.<sup>52,54</sup> Es conocido actualmente que el lupus es una enfermedad principalmente mediada por citocinas Th2, por lo que durante el embarazo se puede producir un incremento en la respuesta de Th2 ocasionando que aumente la probabilidad de una exacerbación lúpica.<sup>59</sup>

El lupus es una enfermedad que se caracteriza por presentar una pérdida de tolerancia de los linfocitos T y linfocitos B que produce hiperreactividad de linfocitos B con la consecuente producción de autoanticuerpo patógenos.<sup>13</sup> Actualmente se considera clave en el embarazo es la respuesta del lupus a las hormonas sexuales esteroideas.<sup>13</sup>

Cuando una paciente con LES está gestando suele tener niveles bajos de estradiol, testosterona, cortisol, progesterona y dehidroepiandrosterona aunada a un aumento en la concentración de IL-10, estos se cree que son os mecanismos que agravan la enfermedad en el embarazo.<sup>11</sup>

### **3.2. Diferencias entre signos y síntomas propios del embarazo y el LES activo**

En el embarazo se observan múltiples cambios físicos y fisiológicos que algunos pueden ser difíciles de distinguir de los signos de lupus activo.<sup>7</sup> La astenia, artralgias, melasma y cefaleas son frecuentes en el embarazo, las artralgias se presentan por el aumento de peso.<sup>7</sup> Una mujer embarazada aumenta hasta en un 50% el volumen sanguíneo, situación que puede modificar muchos parámetros de los laboratorios; el hematocrito es el que sufre hemodilución con mayor frecuencia pero hay que tener en cuenta que hasta un 50% de las embarazadas sanas pueden tener anemia, pero la anemia hemolítica no es normal e incluso puede ser un signo de exacerbación de la enfermedad o síndrome de HELLP.<sup>7,13</sup> Otro hallazgo normal en algunos embarazos (8%) es una trombocitopenia leve-moderada (recuento  $\geq 100,000$ ), cuando el recuento es menor, se puede tratar de preeclampsia grave, síndrome de HELLP o brote de LES.<sup>7</sup>

En el embarazo normal la tasa de filtrado glomerular aumenta para que se para el incremento del volumen sanguíneo, esto termina en una disminución de la creatinina, se puede considerar como un signo de falla renal el hecho de que el nivel de concentración de creatinina no disminuya y se mantenga estable.<sup>7,13</sup> El aumento de flujo sanguíneo característico del embarazo normal termina aumentando el flujo tubular por lo que puede aparecer proteinuria y debe ser signo de alarma si se duplica del valor inicial o es  $>300\text{mg}/24\text{h}$ .<sup>7</sup>

En el embarazo los niveles de complemento suelen elevarse un 10 a 50% como respuesta al aumento que existe en la síntesis hepática de proteínas, en el caso de actividad lúpica se puede observar disminución del complemento (C3,C4) debido al consumo de estos en el proceso inflamatorio.<sup>7</sup> Un aumento en los niveles de anti-ADN es muy sensible para indicar incremento de la actividad de lupus pero por si solo no es buen predictor para resultados de la gestación; sin embargo, cuando se combina un LES activo con títulos positivos de anti-ADN se estima que aumenta de 4 a 6 veces la mortalidad perinatal y disminuye de 2 a 3 veces el nacimiento a término.<sup>7</sup>

La VSG no es un buen indicador de la actividad inflamatoria ya que suele aumentar también en una gestación normal, por otra parte, la PCR no aumenta en todos los embarazos por lo que puede tener mayor utilidad en este aspecto, sin embargo, su uso aún no ha sido aprobado.<sup>7</sup>

### **3.3. Complicaciones maternas**

#### **3.3.1 Brote lúpico**

Los brotes de Lupus son bastante frecuentes en el embarazo especialmente en aquellas pacientes que padecen nefritis, las tasas de brotes en el LES puede ir desde 25 al 60%, también es sumamente frecuente la presencia de un brote lúpico cuando la enfermedad ha estado activa en periodos cercanos a la concepción.<sup>7,53,60</sup> Cuando la enfermedad del lupus lleva un periodo largo inactiva que la paciente presente brotes es infrecuente, aunque no es algo absoluto.<sup>30</sup> Los factores que se encuentran principalmente asociados a que aumentar el riesgo que la paciente presente un brote o exacerbación como se mencionó anteriormente.<sup>53</sup>

El “Hopkins Lupus Center” de Estados Unidos sugiere que los brotes renales y hematológicos suelen ser la forma más común de exacerbación de la enfermedad en el embarazo.<sup>59</sup>

Cuando se tiene la sospecha de un brote las medidas más útiles probablemente son los niveles de complemento y presencia de anticuerpos anti-ADN, ya que se ha demostrado en varios estudios que tienen un papel predictivo de malos resultados; por el contrario otros estudios ponen en duda como predictivos de un brote lúpico ya que la positividad de anti-ADN no necesariamente indica exacerbación de la enfermedad y los niveles de complemento suelen aumentar durante la gestación lo que puede poner en duda su papel como un marcador de actividad lúpica confiable.<sup>15</sup>

Se estiman tasas de hasta 60% de brotes en aquellas pacientes que tuvieron enfermedad activa previa al embarazo, la presentación de brote puede tener tasas tan bajas como el 10% en aquellas con inactividad de la enfermedad.<sup>56</sup>

#### **3.3.2. Nefritis lúpica**

La nefritis lúpica corresponde a un importante factor de riesgo para la presentación de complicaciones materno-fetales, aquellas mujeres que presentaron nefritis activa en los 6 meses previos al embarazo tienen un riesgo 33 veces mayor de presentarla durante el embarazo.<sup>7,56</sup> Un metaanálisis de 1980-2009 que incluyó 2751 embarazadas con lupus obtuvo como resultados que las tasas de brote en estas pacientes fue de 25.6%, mientras que las tasas de RCIU y parto prematuro fueron de 12.7% y 39.4% respectivamente.<sup>56</sup> Hasta el 25% de las mujeres embarazadas con LES desarrollará preeclampsia (la población general presenta el 5% de probabilidad).<sup>56</sup>

Un aspecto importante en el embarazo corresponde a poder diferenciar entre la nefritis lúpica y la preeclampsia, las principales diferencias son que en la nefritis lúpica no suele presentarse

dolor abdominal, las funciones hepáticas suelen encontrarse dentro de rangos normales, los niveles de complemento suelen encontrarse bajos, los anticuerpos anti-ADN suelen ser positivos o estar incrementados, son características de la nefritis lúpica la proteinuria residual, sedimento activo en la orina, presencia de células o cilindros hemáticos.<sup>56,60</sup> La preeclampsia suele presentar proteinuria aunada a hipertensión y el deterioro inminente de la función renal, también en algunos casos es posible observar aumento de ácido úrico.<sup>60</sup>

### 3.3.3. Preeclampsia

Corresponde a una de las complicaciones que se presenta con mayor frecuencia en el embarazo de pacientes con LES, ocurre en un porcentaje del 16-30% de estas mujeres, comparado con la afección de embarazos en mujeres sanas con un 4.6%.<sup>53,58,61</sup>

Existen varios factores que predisponen a la paciente embarazada con lupus a padecer preeclampsia sin embargo, los principales son el antecedente previo de preeclampsia, insuficiencia renal o síndrome antifosfolípidos, en general son los mismos factores de riesgo que para una mujer sin LES.<sup>30,53,59</sup> Se considera que entre los factores de riesgo adicionales que son específicos para aquellas pacientes con lupus están el antecedente o presencia de nefritis lúpica, trombocitopenia y bajos niveles de complemento.<sup>53</sup> Es importante hacer el diagnóstico diferencial con nefritis lúpica como se mencionó anteriormente.<sup>56,59</sup>

Las pacientes embarazadas con lupus también tienen un mayor riesgo (4 veces mayor) de presentar eclampsia comparado con gestaciones sanas, sin embargo, las cifras absolutas aún son bajas (0.5% frente al 0.09%).<sup>59</sup>

Un metaanálisis evidenció una disminución del 10% en el riesgo de padecer preeclampsia, parto pretérmino (<34 semanas), peso al nacer debajo del décimo percentil, muerte perinatal y otros resultados graves con el consumo de aspirina desde antes de las 16 semanas de gestación y durante el resto del embarazo, por lo que se recomienda 75mg de aspirina a partir de las 12 semanas de gestación para disminuir el riesgo de preeclampsia.<sup>55,59</sup>

En una serie de casos retrospectiva la cual incluyó 43 pacientes embarazadas que eran atendidas en la Unidad de Medicina Materno Fetal y en el servicio de Reumatología de 2010-2015 en el noreste de Colombia se demostró que la complicación materna que se encontró con mayor frecuencia fue la preeclampsia (11 de las 43 pacientes).<sup>62</sup> Otro estudio de cohorte retrospectivo los datos fueron obtenidos de registros médicos de mujeres con LES que se embarazaron entre enero de 2002 a diciembre de 2012 en la Universidad Estatal de Campinas de São Paulo, Brasil, se encontró que la complicación más frecuente en las mujeres fue la preeclampsia (10%).<sup>63</sup>

### 3.3.4. Parto prematuro

Se refiere al parto antes de las 37 semanas de gestación, corresponde a la complicación obstétrica más frecuente en mujeres con lupus, el riesgo de que ocurra un parto prematuro en mujeres embarazadas con LES es de aproximadamente 33%, en un estudio realizado en California en este tipo de paciente se encontró que el 21% de embarazos culminó en parto pretérmino (una tasa 6 veces mayor en comparación con las gestantes sin esta patología); este estudio hace referencia que la tasa suele ser mayor en aquellos centros de atención terciaria, llegando incluso a ser de 20-54%.<sup>7,53,61</sup>

Los principales factores de riesgo para parto prematuro son que haya existido actividad de la enfermedad (lupus) antes del embarazo y/o durante este, nefritis lúpica, hipertensión arterial materna / preeclampsia y dosis altas de prednisona.<sup>7,53,61,64</sup> El parto puede ocurrir de manera espontánea o ser inducido iatrogénicamente (por preocupaciones materno-fetales), este último caso es el que se presenta con mayor frecuencia en pacientes gestantes con LES.<sup>53,59</sup>

Cuando las condiciones intraparto son estables y no presenta complicaciones puede procederse a dar parto vaginal, sin embargo, al haber problemas maternos o fetales generalmente requiere de cesárea; diversos estudios han demostrado que una gestante con LES tiene mayor probabilidad de que la resolución del parto sea por cesárea (>33%).<sup>59</sup>

Un estudio descriptivo retrospectivo realizado en embarazadas con LES en los años 2011-2016 en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Perú obtuvo como resultados que la complicación más frecuente fue el parto pretérmino (6 de 13 mujeres lo presentaron).<sup>64</sup> En este mismo estudio se demostró que el 11% de casos presentó ruptura prematura de membranas, que fue la principal causa de prematuridad en estrecha relación con el uso frecuente y mayor de corticoides que tienen estas pacientes.<sup>64</sup>

En una serie de casos retrospectiva la cual incluyó 43 pacientes embarazadas que eran atendidas en la Unidad de Medicina Materno Fetal y en el servicio de Reumatología de 2010-2015 en el noreste de Colombia demostró que la complicación que se presentó con mayor frecuencia (8 de 43 gestantes con LES, que corresponde al 18.6%) fue el parto prematuro.<sup>62</sup>

## 3.4. Complicaciones fetales

### 3.4.1. Pérdida fetal y abortos

Es importante aclarar que distintos estudios agrupan a todas las pérdidas desde el periodo embrionario ( $\geq 9$ -10 semanas gestacionales) hasta muerte fetal (muerte del producto de la concepción  $\geq 20$  semanas gestacionales) denominándola pérdida fetal, lo cual hace que la

interpretación sobre el riesgo que hay de aborto temprano espontáneo vs la posterior muerte fetal sea difícil.<sup>53</sup>

La frecuencia de abortos es mucho mayor en gestantes con lupus que en las gestantes sanas, suele relacionarse con el grado de afectación renal, brote lúpico y los antecedentes de abortos.<sup>59</sup> Se estima que la tasa de abortos en estas pacientes se encuentra alrededor de 5-30%.<sup>64</sup>

A lo largo del tiempo se han visto tasas bastante elevadas respecto a pérdidas en el embarazo (tempranas y tardías) en pacientes con LES, estas mujeres presentan especial riesgo de pérdida de la concepción pasadas las 10 semanas de gestación.<sup>53,61</sup> Entre los principales factores de riesgo para que se presente una pérdida fetal está la enfermedad activa, síndrome antifosfolípido (SAF) y nefritis lúpica.<sup>53,64</sup> Actualmente se ha visto una reducción gradual de las pérdidas fetales en estas pacientes con el consecuente aumento de las tasas respecto a los nacidos vivos.<sup>53</sup> Se estima que aproximadamente el 20% de embarazos de pacientes con lupus culmina con pérdida fetal.<sup>13,56</sup>

El registro de EUROAPS informó sobre los resultados del embarazo en un estudio a 247 mujeres con LES en el cual la mayor morbilidad fue el aborto espontáneo (en el primer trimestre) seguido de la pérdida fetal.<sup>13</sup> Clowse et al. Refiere que cuando en el segundo trimestre hay niveles bajos de complemento y la presencia de Anti-ADN se asocia a una tasa muy alta de pérdida fetal y parto pretérmino, independiente de la actividad lúpica clínicamente.<sup>13</sup> Otro estudio menciona que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos se relaciona particularmente con pérdida fetal.<sup>15</sup>

Aquellas pacientes con nefritis lúpica activa, en periodo gestacional llegan a tener presentar tasas hasta de 36-52% de pérdida fetal.<sup>7</sup>

#### 3.4.2. Restricción del crecimiento intrauterino:

Es común que se presente en pacientes gestantes con LES, se estima que las tasas de presentación de RCIU en estas pacientes oscila entre el 10-30%, comparado con el 10% que pueden presentar las gestantes sanas, se ve especialmente asociada a los embarazos cuando la paciente presenta nefritis lúpica, hipertensión o alguna otra forma de lupus activo.<sup>53,61,64</sup>

En una serie de casos retrospectiva la cual incluyó 43 pacientes embarazadas que eran atendidas en la Unidad de Medicina Materno Fetal y en el servicio de Reumatología de 2010-2015 en el noreste de Colombia se observó que la segunda complicación fetal fue la restricción de crecimiento intrauterino (6 de 43 pacientes) que correspondió a un 14%, solo antecedida por el parto prematuro.<sup>62</sup>

### 3.4.3. Lupus neonatal:

Se trata de una enfermedad autoinmune que sufren algunos fetos debido a la transferencia pasiva (especialmente en las semanas 16 a la 30 de gestación) cuando las madres poseen anticuerpos anti-Ro y Anti-La positivos, sus principales manifestaciones clínicas suelen ser cardíacas o cutáneas, sin embargo, también pueden presentarse anomalías a nivel hepático, hematológicas, esplénicas o neurológicas.<sup>7,13,17,56,58,53,59,61,65</sup>

Es una afección que no se presenta con frecuencia, generalmente autolimitada y benigna, pudiendo llegar a tener consecuencias graves; Se presenta únicamente en el 1-2% de los fetos de madres con LES.<sup>13,18,60</sup> El riesgo de desarrollar lupus neonatal se multiplica por 10 cuando la mujer ha tenido un hijo con esta patología previamente.<sup>7</sup>

Los anticuerpos transferidos por la progenitora son capaces de ocasionar daño al tejido en desarrollo del feto, ya que anti-Ro y anti-La tienen afinidad por los cardiocitos fetales uniéndose a ellos resultando en una liberación de citocinas que afectan el tejido de conducción, válvulas cardíacas y endocardio, pudiéndose presentar el bloqueo cardíaco completo (HBC).<sup>7,13</sup> El HBC es la complicación más grave que puede presentar el recién nacido y ocurre en el 2% de las gestaciones, esta afección puede ser devastadora e incluso el 60% de estos bebés requiere de marcapasos pese a este artefacto 10% tendrá una miocardiopatía tardía y la mortalidad a los 10 años oscila entre el 20-35%.<sup>13</sup> HBC aparece generalmente entre las semanas gestacionales 18 y 24.<sup>61</sup>

El "Registro de Investigación de Estados Unidos sobre lupus neonatal evaluó a 58 mujeres con 77 embarazos, de estos el 30% (34 embarazos) desarrollo esta patología, dato que no concuerda con la bibliografía.<sup>59</sup>

En Estados Unidos se realizó un estudio de cohorte retrospectivo desde 1998 a 2015 en el cual compararon los resultados obstétricos y maternos en embarazadas con LES y sin LES que fueron hospitalizadas en los hospitales de Estados Unidos según la base de datos más grande de pacientes hospitalizados que se encuentra públicamente disponible NIS, en la cual se encontraron los siguientes resultados: Las muertes maternas intrahospitalarias por cada 100,000 ingresos fueron de una 180 para el primer grupo (con LES) y 12 (sin LES), muertes fetales por c/1000 partos un total de 180 para el primer grupo y 65 para el segundo; preeclampsia/eclampsia un porcentaje de 8.8 para el grupo con de embarazadas con LES y 3.5 para pacientes sin LES; el porcentaje de cesáreas fue de 40 para el primer grupo y 29 para el segundo.<sup>66</sup> Dichos hallazgos son compatibles con la literatura y lo descrito en los párrafos

anteriores y demuestra que aunque las complicaciones maternas y fetales han ido en descenso aún siguen siendo significativas.

Si bien en los últimos años, las complicaciones tanto maternas como fetales debidas al LES han ido disminuyendo, llegando a ser incluso de 43% a 17% aproximadamente, estas gestantes aún tienen menos hijos que aquellas que no padecen lupus y tienen el riesgo de presentar dichas complicaciones durante su embarazo, entre las principales afecciones que puede sufrir la madre se encuentra un riesgo de 25-60% de desarrollar un brote lúpico, un 16-30% puede presentar preeclampsia, el riesgo de desarrollar nefritis lúpica es 33 veces mayor y en aproximadamente 33% ocurre parto prematuro.<sup>7,54,55</sup> Respecto a las complicaciones fetales, la pérdida fetal y abortos pueden ocurrir en el 5-30% de estas pacientes, como se describe otra de las complicaciones más frecuentes es la restricción de crecimiento y su frecuencia oscila entre el 10-30% de embarazos, una de las complicaciones más raras pero posibles es el lupus neonatal ya que puede presentarse únicamente en el 1-2% de los embarazos.<sup>13,54,64</sup>

## Capítulo 4. Manejo del lupus eritematosa sistémico en el embarazo

### SUMARIO

- Período preconcepcional
- Período prenatal
- Período posnatal

Puesto que el lupus eritematoso sistémico se presenta principalmente en mujeres en edad reproductiva y reconociendo las diversas repercusiones del lupus sobre el embarazo y viceversa, así como el aumento de complicaciones materno-fetales, llegada esta etapa de la vida, no es posible tratar a estas pacientes de forma rutinaria. Los desafíos para el personal de salud inician con los cambios fisiológicos propios del embarazo que pueden confundirse con síntomas del LES, la limitación en el uso de la medicación y la necesidad de un seguimiento especializado, a continuación, se expone el tratamiento integral recomendado.<sup>67,68</sup>

#### 4.1. Periodo preconcepcional

Se recalca la importancia de la consejería preconcepcional orientada por diferentes expertos y especialistas.<sup>67</sup> Estudios previos han demostrado el beneficio de la consejería previa a la concepción y durante el embarazo, un estudio retrospectivo realizado desde 2008 a 2020, demostró que el abordaje multidisciplinario es capaz de reducir hasta cinco veces los brotes del LES durante el embarazo.<sup>67</sup>

Esta consejería previa es esencial para estimar el riesgo materno-fetal, realizar un plan individualizado a cada paciente, ajustar la medicación, e informar a la paciente de los posibles peligros que conlleva el embarazo.<sup>67,68</sup>

Por estos motivos el asesoramiento previo al embarazo es recomendado en importantes guías de tratamiento emitidas por la Universidad de Barcelona, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), así como también en las recomendaciones listadas de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) para embarazos en asociación con enfermedades autoinmunes, siendo importante remarcar que esta última menciona la importancia de un control adecuado de presión arterial desde el periodo preconcepcional.<sup>54,69,70</sup>

#### 4.1.1. Fertilidad

De modo general, el lupus no es sinónimo de infertilidad. Sin embargo, la edad, la afectación de órganos por enfermedad grave, y el uso de medicamentos como la ciclofosfamida, pueden desencadenar una insuficiencia ovárica o con fallo ovárico iatrogénico.<sup>4</sup> Por lo que se han descrito los siguientes mecanismos fisiopatológicos para explicar las posibles causas de infertilidad en mujeres con LES,<sup>71</sup> entre ellas:

- Estado inflamatorio crónico capaz de suprimir las funciones del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.
- Autoanticuerpos causantes de ooforitis y disminución de la reserva ovárica.
- Hiperprolactinemia.
- Sangrado uterino anormal provocado por trombocitopenia, presencia de autoanticuerpos y el uso de corticoides y AINEs.
- Uso de fármacos potencialmente gonadotóxicos como la ciclofosfamida. En estos casos algunos autores recomiendan la preservación de la fertilidad previa al inicio del tratamiento.<sup>71</sup>

#### 4.1.2. Medidas anticonceptivas

Uno de los primeros registros acerca de la activación del LES secundario a la terapia anticonceptiva oral fue en 1966, llevado a cabo por Pimstone, donde una mujer de 23 años utilizó un compuesto que contenía 0,5 mg de etinil estradiol, tras lo cual la paciente presentó un deterioro clínico rápido; por lo que se iniciaron diversos estudios comprobando la relación entre la activación del LES y la utilización de estrógenos a dosis altas.<sup>72</sup>

Por lo que se recomienda a pacientes con LES de alta actividad, evitar el uso de métodos anticonceptivos que contengan estrógenos ya que son inmunoestimuladores, tromboembólicos y propician recaídas de la enfermedad sobre todo en pacientes con altos títulos de anticuerpos antifosfolípidos (aFL), con dislipidemia, obesidad, hipertensión, nefritis lúpica activa o fumadoras. En estas situaciones el uso de este tipo de anticonceptivos ha sido clasificado como inaceptable por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) debido a los efectos adversos sobre la salud, siendo preferible el uso de otros anticonceptivos disponibles.<sup>73, 74</sup>

Sin embargo, por las complicaciones antes mencionadas en pacientes sin adecuado control de la actividad de la enfermedad, es deseable que las mujeres con LES se encuentren bajo terapia anticonceptiva, para prevenir embarazos no planificados, siendo que estos se asocian con una alta morbilidad y mortalidad materna y resultados fetales deficientes.<sup>72</sup>

Un método anticonceptivo de larga duración y reversible está recomendado, principalmente aquellos que contienen sólo progestina tales como: DIU de levonorgestrel o el DIU de cobre (recomendados por la EULAR como una primera opción para mujeres con LES), inyección trimestral y los implantes transdérmicos, los cuales conllevan menos riesgo de reactivación de la enfermedad, dan la oportunidad de prevenir para embarazos imprevistos y genera menos sangrado. Respecto al acetato de medroxiprogesterona de depósito se asocia con pérdida ósea, siendo inconveniente en especial en pacientes que presenta osteopenia. Por otro lado, el DIU de levonorgestrel es otra opción recomendada para mujeres con LES que presentan trombocitopenia o en terapia de anticoagulación.<sup>65,69,72</sup>

Según el protocolo de la universidad de Barcelona y algunos otros autores, los anticonceptivos orales son una opción aceptable en algunas mujeres con LES bien controlado, sin embargo, estos deben de ser evitados en aquellas que presentan anticuerpos antifosfolípidos. Además de esto el micofenolato de mofetilo, un inmunosupresor usado en el tratamiento de ciertas manifestaciones del lupus disminuye su eficacia.<sup>54,65,72</sup>

Es importante recordar que, a pesar de las recomendaciones de las distintas guías, existen múltiples factores individuales que se deben tener en cuenta antes de elegir el método anticonceptivo, siendo de apoyo las recomendaciones de la OMS basándose en la seguridad del método de acuerdo con las condiciones o comorbilidades que presente la persona, y los criterios de elegibilidad publicados en 2015.<sup>72</sup>

#### 4.1.3. Estratificación de riesgo

Las consultas preconcepcionales deben de ser usadas para obtener información detallada de la paciente que sean de utilidad para deducir el riesgo individual relacionado a su embarazo. Esta información debe incluir la actividad del lupus eritematoso sistémico en el pasado y la actualidad (incluyendo las exacerbaciones más recientes y la frecuencia de estas), daño a órganos preexistente (particularmente daño renal, cardíaco o pulmonar), tratamiento usado y el perfil serológico más reciente (anti-ADN, anticuerpos anti-Ro/La, anticuerpos antifosfolípidos, complemento).<sup>59</sup>

La presencia de cualquier otro desorden médico debe ser determinado, en particular hipertensión, diabetes, enfermedad renal y tromboembolismo venoso, así como el uso de cualquier medicamento adicional.<sup>59</sup> Los antecedentes obstétricos deben de ser incluidos, conteniendo la historia de embarazos previos y el resultado de los mismos, con principal énfasis a pérdidas fetales o complicaciones (abortos, muertes fetales, pequeños para edad gestacional, partos pretérmino, bloqueo cardíaco congénito, rash por lupus eritematoso neonatal) y

complicaciones maternas (preeclampsia, exacerbaciones antenatales o posparto y tromboembolia venosa).<sup>59</sup>

La presión arterial y uro análisis deben ser realizados de base. Hematología, electrolitos, control de urea, creatinina, pruebas de función hepática y perfil serológicos deben de solicitarse en caso no se posean recientes. Adicionalmente en individuos con afección orgánica deben de solicitarse pruebas específicas (ecocardiograma, prueba de función pulmonar).<sup>59</sup>

Basado en esta información, las mujeres con LES pueden ser clasificadas en tres grupos:

- LES en remisión o enfermedad con actividad baja y estable: La medicación debe ser revisada y ajustada según necesidad. En este caso es seguro un plan de embarazo.<sup>59</sup>
- LES en etapa temprana de reciente diagnóstico o enfermedad activa: estas mujeres deben ser alentadas a posponer el embarazo e iniciar medicación anticonceptiva, el tratamiento debe ser revisado e iniciar inmunosupresores (de preferencia hidroxicloroquina o azatioprina el cual es seguro durante el embarazo); debe realizarse seguimiento para monitorizar progreso; en el momento en que haya mejoría, siendo ideal la remisión, debe informarse que es seguro planificar un embarazo.<sup>59</sup>
- Deterioro severo de función orgánica o daño severo a órganos preexistente: Estas mujeres deben ser informadas sobre los serios riesgos para su salud y el embarazo, se debe desalentar el embarazo y presentar otras opciones tales como la adopción o la gestación subrogada.<sup>59</sup>

Además de esto puede utilizarse herramientas de ayuda para evaluar la actividad del LES, siendo una de ellas la escala de actividad lúpica de SLEDAI, la cual se le pasara a la paciente para definir su condición actual (Ver Anexo 2).<sup>75,76</sup>

Una vez se hayan llenado los parámetros de interés para la escala, se definirá como actividad leve o inactiva cuando se obtenga una puntuación baja (principalmente en los aspectos neuropsiquiátricos, renales y pulmonares), mientras que la actividad moderada fluctuará entre 4 y 8 puntos.<sup>77</sup> Por último, una condición grave o una exacerbación siempre presentara una característica de valor análogo a 8 puntos.<sup>77</sup> Cuando se habla de una recaída se puede observar un incremento mayor a tres puntos respecto a una evaluación previa de la misma, el decremento de la actividad de la enfermedad se verifica al obtener una reducción de tres puntos o más, mientras que la constancia de la actividad significa un resultado similar a uno previo con una desviación permitida de más menos tres puntos; la remisión por concepto se determina con puntuaciones de cero por un periodo mínimo de tres meses, aunque esto suele no suceder, en cambio, la paciente presenta valores bajos por lapsos grandes de tiempo.<sup>77</sup>

Estadísticamente cuando una paciente tiene historial de haber presentado 3 o más exacerbaciones de la enfermedad antes de la gestación, con una valoración en la escala SLEDAI de cinco o más puntos, una activación futura del LES será más probable durante la gestación.<sup>75</sup> Por esto se recomienda un periodo de espera de entre 6 meses a un año sin brotes previo a planificar una gestación, con el fin de disminuir el riesgo.<sup>75</sup>

Si bien herramientas como las escalas de actividad lúpica pueden ayudar al médico, se debe tomar en seria consideración que estas no fueron diseñadas en el concepto de pacientes gestantes, por lo que éstas no son más que una ayuda, y tal como se enlista en los protocolos de Hopkins y la guía de la SEGO, su aplicabilidad clínica es limitada, aunque actualmente se han llevado a cabo proyectos de desarrollo de escalas para ser usadas durante el embarazo.<sup>58,78</sup>

Distintos protocolos concuerdan en que en determinadas circunstancias el embarazo representa futuras consecuencias que pueden ser mortales tanto para la madre como para el feto por lo que este debe contraindicarse.<sup>53</sup> Entre las cuales se encuentran:

- Hipertensión pulmonar grave (PAP sistólica estimada > 50 mmHg o sintomática).
- Enfermedad pulmonar restrictiva grave (CVF < 1 litro).
- Insuficiencia cardíaca - Insuficiencia renal crónica (creatinina sérica > 2,8 mg/dl [500 mmol/l]).
- Ictus en los 6 meses previos.
- Brote grave de lupus (poliartritis, nefropatía lúpica proliferativa o membranosa, síndrome confusional agudo, psicosis, mielitis, trombocitopenia < 30 x 10<sup>9</sup> /L, miositis, rash cutáneo afectando más de 2/9 de la superficie corporal, serositis) en los 6 meses previos.
- Las pacientes con antecedentes recurrentes de insuficiencia vascular placentaria como muerte intrauterina, PE grave precoz, síndrome HELLP o retraso crecimiento intrauterino (RCIU) a pesar de tratamiento con aspirina y heparina, presentan un riesgo elevado de recurrencia de complicaciones obstétricas. Este dato unido a la escasez de posibilidades terapéuticas basadas en la evidencia se debe explicar a la paciente y en algunos casos, puede hacer desaconsejar una futura gestación.<sup>53</sup>

#### 4.1.4. Tratamiento farmacológico

Una de las tareas principales durante la consulta preconcepcional es el ajuste de la medicación con el objetivo de asegurar que dentro del esquema de tratamiento no existan fármacos teratógenos. Como lo es el caso del metotrexato o micofenolato de mofetilo, los cuales deberán ser reemplazados por medicamentos seguros en el embarazo y postergar el embarazo

por al menos 6 meses, tiempo durante el cual la enfermedad deberá de mantenerse bajo control para poder aconsejar la gestación. La ciclofosfamida también debe suspenderse.<sup>67,79</sup>

Se debe tomar en cuenta que algunas guías indican que el metotrexato o micofenolato de mofetilo pueden suspenderse incluso 4 meses antes y que entre las recomendaciones de la SEGO se menciona que el metotrexato puede suspenderse 3 meses antes y micofenolato 6 semanas antes de ser necesario. Sin embargo, en estos periodos sería difícil determinar la efectividad de un tratamiento compatible con el embarazo de reciente instauración.<sup>54,69</sup>

La hidroxicloroquina es uno de los fármacos del esquema en el tratamiento de LES el cual no se ha comprobado sea nocivo para el feto y su discontinuación duplica el riesgo de brotes, por lo que se puede mantener en el embarazo.<sup>79</sup> Y aunque los datos son limitados, este medicamento en particular parece tener ciertos beneficios en el embarazo tales como la reducción de probabilidad de anomalías del crecimiento y nacimiento prematuro, disminuye el nivel de anticuerpos antifosfolípidos y anticuerpos de tipo anti-Ro y anti-La.<sup>79</sup>

La azatioprina también se pueden utilizar durante embarazo en caso de brotes lúpicos sobre todo moderados, graves o aquellos refractarios al tratamiento con corticoesteroides. Si bien la azatioprina es recomendada por las diversas guías revisadas como un medicamento inmunosupresor que puede ser considerado como parte del tratamiento, se han reportado casos de citopenias e inmunosupresión fetal a dosis altas por lo que están deberían mantenerse igual o menores a 2 mg/kg/d.<sup>13,58</sup>

La dosis de prednisolona debe ser  $\leq 7.5$  mg al día para disminuir la aparición de efectos secundarios en la madre (diabetes, hipertensión, osteopenia, infección) y el feto (restricción del crecimiento, nacimiento prematuro). Al usarse corticosteroides se recomienda suministrar calcio oral más vitamina D para evitar la resorción ósea. Respecto a los anticuerpos monoclonales, rituximab y belimumab, existe poca información por lo que se prefieren suspender antes del embarazo y deben evitarse durante el mismo.<sup>79,80</sup> Además, se aconseja el inicio de terapia de antiagregación con ácido acetilsalicílico previo al embarazo en pacientes con LES y anticuerpos antifosfolípidos.<sup>54</sup>

## **4.2. Periodo prenatal**

La atención prenatal de la gestante con LES debe ser proporcionada por un equipo multidisciplinario, que posea altos conocimientos sobre la enfermedad y la actividad de ésta durante el embarazo, de la misma forma que en la consejería preconcepcional. Estas pacientes deberían de controlarse mediante los protocolos utilizados para embarazos de alto riesgo debido

a trastornos hipertensivos o insuficiencia placentaria, modificando la frecuencia según el estado materno y fetal.<sup>68,75</sup>

#### 4.2.1. Control prenatal

Inicialmente se recomienda realizar controles prenatales, como mínimo, cada 4 semanas hasta la semana 36, y cada siete o quince días hasta la semana 39 y posteriormente uno por semana hasta el parto.<sup>78</sup>

Si bien esto último es una recomendación basada en el protocolo de la universidad de Barcelona, las recomendaciones emitidas por la EULAR y SEGO no son muy diferentes, siendo quizá una excepción la guía emitida por el ministerio de Canarias en donde el seguimiento se realiza con mayor constancia desde la semana 27. Aun así, la estrategia mencionada inicialmente puede ser aplicada tomando en cuenta que la periodicidad de las visitas no es un hecho inflexible y que esto sobre todo dependerá de la gravedad de la enfermedad, la presencia de brotes durante el embarazo, resultados de pruebas de laboratorio y los estudios ecográficos.<sup>54,69,78,81</sup>

En cada control, sin importar el momento en que este se lleve a cabo, es fundamental la documentación de los siguientes aspectos: presencia o ausencia de exacerbaciones, síntomas asociados a preeclampsia, presión arterial, tira reactiva de orina, altura uterina y frecuencia cardíaca fetal.<sup>59</sup>

Es preferible que la monitorización de la presión arterial, la cual, en pacientes con antecedentes de hipertensión, preeclampsia y/o nefritis lúpica, sea más frecuente que las citas para control prenatal, por lo que se debe animar el auto monitoreo en casa. Secundario a esto, en cada visita se deben realizar exámenes de gabinete incluyendo biometría hemática, creatinina sérica, examen general de orina, relación proteína urinaria/creatinina.<sup>13</sup>

En relación a los anticuerpos y el complemento, existe un debate, recomendándose medirlos en el primer control y en cada trimestre, mensualmente, o bien cuando la enfermedad está activa o existe una exacerbación.<sup>13</sup> En este aspecto la guía del Centro de Hopkins es clara al recomendar la determinación únicamente de C3 y C4 para monitorizar la actividad lúpica, a pesar de la alteración de valores fisiológica de estos propia del embarazo, no apoyando la determinación repetida de anticuerpos antinucleares, anti-ENA (Anti-Ro y Anti-La) y anticuerpos anti fosfolípidos. Se sugiere que los anti-ADN se soliciten según sospecha clínica de un brote lúpico.<sup>58</sup> En relación a esto último, el protocolo de Barcelona, recomienda realizar su medición cada trimestre, siendo quizá una recomendación adecuada debido a la dificultad de identificar síntomas de reactivación de la enfermedad.<sup>54</sup>

En el momento en que se detecte evidencia cualitativa de proteínas en orina asociado a hipertensión arterial, se debe realizar un examen de sedimento urinario y proteínas en orina de 24 horas. La periodicidad de las analíticas se podrá modificar según las condiciones clínicas, siendo la sospecha de actividad lúpica o de complicaciones maternas y fetales las que lo determinen.<sup>53</sup>

#### 4.2.2. Monitoreo fetal

Los intervalos óptimos para asegurar la salud materna/fetal se desconocen.<sup>69</sup> En cuanto a los intervalos para llevar a cabo ultrasonidos de rutina se tienen algunas recomendaciones las cuales discrepan en algunos puntos según la guía consultada. Cabe destacar que, con excepción de la guía del Centro de Hopkins, ninguna otra menciona la realización de un ultrasonido temprano de confirmación del embarazo durante las primeras nueve semanas.<sup>58</sup> Ahora bien el resto de guías concuerda con que las valoraciones por ultrasonido deben de ser en el primer trimestre, de preferencia entre las semanas 11 y 14 de gestación; en el segundo trimestre, incluyendo una evaluación con Doppler entre las 20 y 24 semanas; y en el último trimestre estos deben ser mensuales.<sup>69</sup>

Durante el tercer trimestre la ecografía Doppler debe incluir la examinación de la arteria umbilical, arterias uterinas, ductus venoso y arteria cerebral media, sobre todo en aquellos fetos con posibilidades de sufrir de restricción del crecimiento intrauterino temprano, antes de las 34 semanas.<sup>69</sup> En los casos de restricción del crecimiento tardío, después de 34 semanas, se ha identificado que el crecimiento de la circunferencia abdominal lenta y una relación cerebroplacentaria disminuida son factores de riesgo para el resultado perinatal.<sup>69</sup>

En mujeres con anticuerpos antifosfolípidos positivos se recomienda que a partir del tercer trimestre se realice semanalmente pruebas de bienestar fetal, es decir, la prueba sin esfuerzo (NST) y el perfil biofísico fetal.<sup>13</sup> En pacientes con anticuerpos anti-Ro y anti-La positivos se debe valorar la existencia de lupus neonatal y el riesgo de bloqueo cardiaco congénito por medio de la realización de un ecocardiograma fetal desde la semana 16 hasta la 26 y posteriormente cada dos semanas hasta la semana 32 de gestación.<sup>13</sup>

#### 4.2.3. Fármacos usados para la prevención y manejo de brotes del lupus eritematoso sistémico durante el embarazo

Para mantener el estado de remisión de la enfermedad o evitar exacerbaciones se puede utilizar hidroxiclороquina, azatioprina, ciclosporina y tacrolimus.<sup>69</sup> En dado caso sea necesario, el objetivo debe ser usar inmunosupresores ahorradores de esteroides (como azatioprina)

idealmente sin esteroides o bien la dosis de mantenimiento efectiva más baja (<7,5mg por día). Los corticosteroides son seguros para controlar los síntomas activos de la enfermedad; aspirina y paracetamol también son seguros.<sup>69</sup>

El uso incorrecto de estos fármacos o la resistencia a los mismos puede llevar a la aparición de brotes, las guías y protocolos dividen sus planes terapéuticos en base a la severidad de estos. En el caso de un brote leve se verificará el tratamiento con hidroxiclороquina, se recomendará reposo relativo y en caso de estar presentes, esteroides típicos para lesiones cutáneas y paracetamol para la fiebre o dolor articular, así como también se realizarán citas de control prenatal con más frecuencia. En caso los síntomas no ceden se puede recurrir a prednisona.<sup>54,67</sup>

En los brotes de carácter moderado a severo se debe dar tratamiento intrahospitalario con monitoreo materno-fetal estricto e iniciar terapia con corticosteroides. El uso de este último puede ser en altas dosis (incluyendo la modalidad de terapia intravenosa intermitente), inmunoglobulinas, y plasmaféresis (también utilizado en el síndrome nefrótico refractario).<sup>54</sup>

La ciclofosfamida no debe de ser usada en los primeros tres meses de embarazo por los efectos tóxicos para el feto pudiendo provocar pérdida fetal, este debe ser utilizado únicamente en última instancia para el manejo de manifestaciones refractarias severas del LES que amenacen con la vida durante el segundo y tercer trimestre de gestación.<sup>69</sup> Inicialmente, los corticosteroides, tomados o intravenosos, podrían ser requeridos para controlar la nefritis, ya que los efectos de inmunosupresores como lo son la azatioprina y tacrolimus tienen un inicio lento.<sup>55</sup>

### **4.3. Periodo posnatal**

Siendo que otros autores y protocolos detallan poco sobre el parto, la principal guía son las recomendaciones de la SEGO, la cual indica que en las gestantes con LES se debe esperar el inicio espontáneo del parto a término, para una resolución por vía vaginal y con el feto en presentación cefálica. Siendo que la vía cesárea se reserva por indicaciones obstétricas, así como la finalización del embarazo ante la presentación de síndrome HELLP, preeclampsia y actividad severa lúpica con feto a término o en embarazos pretérmino, cuando haya complicaciones derivadas que representen un riesgo vital para la paciente.<sup>54,61,82</sup>

El tratamiento farmacológico intraparto, puede ser ajustado sobre todo si la paciente se encuentra en terapia de esteroides orales a largo plazo. Después del parto, se consideraría duplicar su dosis habitual de prednisolona durante 2 o 3 días, sobre si hubo complicaciones.<sup>61</sup>

Posterior a esto el puerperio es el periodo de tiempo correspondido a las primeras 6 semanas post parto y es, así como el embarazo y el parto, un periodo en el que se puede dar

reactivación de la enfermedad lúpica. La probabilidad de presentar esta agudización depende, como ya se ha explicado, de factores como la presencia de enfermedad activa durante la concepción o presencia de daño orgánico irreversible.<sup>59,67</sup>

Si bien la guía de la EULAR aclara que una evaluación en el puerperio inmediato no es necesaria, a menos que la situación lo amerite, la paciente debe de ser evaluada previo a su egreso hospitalario.<sup>82</sup>

#### 4.3.1. Plan de seguimiento

De acuerdo con las guías realizadas, estas concuerdan en que el momento idóneo para el control es entre las cuatro y seis semanas post parto, sin embargo, en caso se hayan presentado complicaciones en la gestación o durante el parto este debe de realizarse antes. En esta visita se deberá realizar un control clínico y analítico. Éste último deberá incluir un hemograma completo, pruebas de función renal y hepática, niveles del complemento, anticuerpos anti-DNA, y análisis de orina.<sup>59,67,82</sup>

#### 4.3.2. Tromboprofilaxis

Fisiológicamente la gestación y el puerperio en pacientes diagnosticadas con LES son situaciones de alto riesgo trombótico por lo que se recomienda el inicio de tromboprofilaxis de forma precoz (en las primeras 12-24 horas) con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) durante 6 semanas.<sup>67,82</sup>

Las mujeres con antecedente de tromboembolia venosa previa pueden requerir de medicamentos anticoagulantes a largo plazo, por lo que la heparina de bajo peso molecular puede traslaparse a Warfarina una vez el riesgo de sangrado se haya reducido, es decir, una semana después del parto.<sup>59</sup>

#### 4.3.3. Lactancia

La lactancia materna se considera el método de alimentación ideal en los primeros meses de vida y tiene beneficios para la salud materna y del bebé.<sup>83</sup> La Academia Americana de Pediatría respalda a la lactancia materna como la única fuente de alimento aconsejada durante los primeros 6 meses, y la lactancia materna continua durante al menos 1 año.<sup>83</sup>

Actualmente las directrices actuales del Colegio Americano de Reumatología (ACR), la Sociedad Británica de Reumatología (BSR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) coinciden en que la mayoría de los medicamentos utilizados para controlar las enfermedades reumáticas son compatibles con la lactancia materna, incluyendo la hidroxiclороquina,

sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina, el tacrolimus, la colchicina, la inmunoglobulina intravenosa, los glucocorticoides y todos los productos biológicos, por lo que las madres deben de ser alentadas a amamantar.<sup>46,59,69</sup>

Es importante recordar que medicamentos como el metotrexato, el micofenolato de mofetilo, la ciclofosfamidas, leflunomida y tofacitinib, no son compatibles con la lactancia materna.<sup>46</sup> El tratamiento de la mujer durante el postparto es el mismo que el de la mujer no embarazada, sin embargo, puesto que algunos de los fármacos están contraindicados en el embarazo, durante la lactancia se recomienda mantener el mismo tratamiento que se utilizó durante el embarazo.<sup>55</sup>

El manejo de mujeres gestantes con comorbilidades asociadas es desafiante, no siendo una excepción en el caso de enfermedades autoinmunes, en donde el adecuado control de la enfermedad previo a la gestación es la clave para reducir el riesgo de brotes y otras complicaciones, pero sobre todo el embarazo debe ser un hecho planeado. Posteriormente, con la participación de un equipo multidisciplinario se puedan atender las distintas necesidades de la paciente. En el caso de gestantes con LES es de principal importancia el adecuado manejo farmacológico, así como un seguimiento estrecho que se modifique según las necesidades del paciente y los hallazgos clínicos de los que se debe de ser especialmente atento.

## Capítulo 5. Guías de práctica clínica

### SUMARIO

- Protocolo LES y embarazo de Hospital *Sant Joan de Déu, Hospital Clinic y Universitat de Barcelona* Período prenatal
- Guía de práctica clínica de LES y el embarazo por la División de Reumatología de Medicina Universitaria, Hospital Universitario Nacional, Sistema de Salud Nacional Universitario, Centro Johns Hopkins Lupus, Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, 2017
- Consenso sobre el control del embarazo en paciente con LES y síndrome antifosfolípidos valoración preconcepcional, seguimiento del embarazo, parto, puerperio, lactancia y anticoncepción de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Reumatología (SER), año 2019:
- Protocolo de manejo de LES en el embarazo, Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid, España.
- Guía de práctica clínica para LES del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de Canarias

Actualmente, Guatemala no cuenta con una guía publicada sobre el manejo de pacientes embarazadas con lupus eritematoso sistémico y a nivel mundial existen muy pocas guías o protocolos publicados recientemente y por lo tanto que se encuentren actualizadas, por lo que en este capítulo se describen y resaltan las principales semejanzas y diferencias de las guías más actualizadas en los últimos años.

### 5.1. Protocolo LES y embarazo de *Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Clinic y Universitat de Barcelona*

#### 5.1.1. Visita preconcepcional

Es obligatorio realizar esta valoración en paciente gestantes con LES realizada por un reumatólogo quien estime el riesgo materno y fetal existente, individualizar un plan, determinar que fármacos son seguros y eficaces, por último, que informe sobre las posibles complicaciones materno-fetales.<sup>54</sup>

Este es un punto con el que concuerdan todas las guías, la importancia de la visita preconcepcional, a excepción de la guía de del 2017 de la División de Reumatología de Medicina Universitaria de la Universidad Johns Hopkins que se describe más adelante.<sup>58</sup>

### 5.1.2. Evaluación clínica

Primero valorar el daño orgánico puesto que entre peor sea este. Peor será el pronóstico de los resultados de la gestación. El fin de esta es reconocer los factores de riesgo que son considerados como pronósticos de resultados obstétricos adversos propios de LES, se deben considerar también los factores de riesgo adicionales que no son propios de la enfermedad.<sup>54</sup> Las situaciones que general alto riesgo obstétrico son: Daño a órganos irreversible (insuficiencia renal y cardíaca, hipertensión pulmonar (HP) y enfermedad intersticial pulmonar), nefritis lúpica, actividad lúpica, uso de dosis altas de corticosteroides al momento de concebir, presencia de anticuerpos antifosfolípidos, anti-Ro y anti-La.<sup>54</sup>

También debe evaluar si no existe alguna situación que contraindique rotundamente el embarazo en estas pacientes, entre estas están la HP grave (sintomática o una presión arterial pulmonar sistólica >50mmHg), grave enfermedad pulmonar restrictiva (capacidad vital forzada <1lt), enfermedad renal crónica (creatinina >2.8mg/dl), insuficiencia cardíaca, ictus en 6 meses anteriores, cualquier forma de brote de lupus grave o que la paciente cuente con antecedentes de insuficiencia placentaria vascular recurrente (óbito, síndrome de HELLP o RCIU) pese a un tratamiento adecuado con heparina y aspirina.<sup>54</sup>

Las situaciones que contraindican relativa y absolutamente el embarazo son considerados importantes en esta guía, en el consenso sobre el embarazo en pacientes con LES de SEGO, SEMI y SER del 2019, la guía del Hospital Universitario 12 de octubre de Madrid y en la guía del Ministerio de Sanidad de Canarias.<sup>54,70,81,84</sup>

### 5.1.3. Evaluación de laboratorios

#### 5.1.3.1. Laboratorios generales

Incluye una hematología completa, principales reactantes de fase aguda (PCR y VS), química sanguínea (pruebas de función renal y hepática) y tiempos de coagulación (tiempo de trombotoplastina parcial activado y de protrombina).<sup>54</sup> Orina simple, relación proteína/creatinina (cambiar a orina de 24h para descartar proteinuria si la paciente tiene antecedente de nefritis lúpica).<sup>54</sup> Pruebas inmunológicas: Incluye anti-ADN, complemento (CH50, C3 y C4) anticuerpos antifosfolípidos, anti-La y anti-Ro.<sup>54</sup>

Los análisis de laboratorio son de suma importancia para valorar el estado de actividad lúpica o exacerbación existente en este tipo de pacientes, tres de las cinco guías clínicas analizadas mencionan los laboratorios de rutina que deben realizarse, y hacen especial énfasis en el examen de orina y pruebas inmunológicas.

#### 5.1.4. Evaluación del tratamiento preconcepcional

Es de suma importancia sustituir o suspender los medicamentos con efectos teratógenos que se encuentre consumiendo en ese momento la paciente; si es metotrexato o micofenolato sustituir con azatioprina e idealmente evitar embarazo por 4-6 meses siempre y cuando en este periodo no presente actividad lúpica.<sup>54</sup> La hidroxicloroquina (dosis de 5mg/kg/día) se recomienda para las mujeres con LES con planes de concebir y mantenerla durante la gestación, también se recomienda ácido acetilsalicílico (100mg).<sup>54</sup>

En el caso de la suspensión de inmunosupresores como el metotrexato 3 guías hacen énfasis en la importancia de suspenderlo, debido a sus posibles efectos teratógenos, esta guía menciona que como mínimo debe suspenderse 4 meses previos a la gestación, el consenso de SEGO, SEMI y SER del 2019 propone que son 3 meses como mínimo, y la guía del Hospital de Hopkins del 2017 únicamente menciona que se sugiere suspenderlo previo a la gestación sin mencionar el tiempo recomendado.<sup>51,58,70</sup>

#### 5.1.5. Tratamiento desde la concepción

Como se mencionó anteriormente, hidroxicloroquina, no aumentar dosis de corticoides si no existen manifestaciones de exacerbación de la enfermedad. Si la paciente tiene antecedente de afección renal, síndrome antifosfolípido y/o hipertensión dar ácido acetilsalicílico (dosis 150mg/día) para disminuir riesgo de preeclampsia (desde concepción o <26 semanas gestacionales).<sup>54</sup>

#### 5.1.6. Control del embarazo

El centro especializado debe contar con especialistas (gineco-obstetra, reumatólogo, hematólogo y al menos un neonatólogo).<sup>54</sup> La periodicidad de estas será en base a la gravedad del LES, si hay actividad en la gestación o dependiendo del riesgo observado en las pruebas de laboratorios. Cuando la paciente se encuentra estable y no existe evidencia de exacerbación de la enfermedad se sigue el siguiente esquema para las visitas:<sup>54</sup>

La primera visita debe ocurrir entre las 6-8 semanas, si la paciente no hubiera tenido visita preconcepcional, en esta visita se debe realizar todo lo correspondiente a esta última y dar un adecuado plan educacional sobre la importancia del control prenatal estricto. Se solicita el primer ultrasonido obstétrico.<sup>54</sup> Las siguientes visitas deben ser cada 4 semanas hasta llegar a la semana 36, desde aquí cada 1 a 2 semanas hasta las 39 semanas y luego cada semana hasta la resolución del embarazo, esta se programa entre la semana 40-41 (si se encuentra estable) por eso es importante que en cada visita se investigue por signos o síntomas que indiquen

exacerbación de lupus, se sugiere realizar un examen de orina simple en cada visita y en caso de los niveles de complemento dependerá de la clínica de la gestante.<sup>54</sup>

#### 5.1.6.1. Controles de laboratorio

Se deben combinar los laboratorios habituales en el embarazo con los que permiten al clínico determinar actividad lúpica que pueda tener complicaciones materno-fetales.<sup>54</sup> En el primer trimestre se deben realizar pruebas renales (creatinina, BUN, ácido úrico, sedimento y relación proteína: creatinina), se solicitará orina de 24h en caso de proteinuria residual o antecedente de nefropatía, perfil tiroideo, hepático, anti-ADN, niveles de complemento, (esto solo si han pasado 3 meses desde la medición previa) y anticuerpos antifosfolípidos.<sup>54</sup> Estos exámenes deben repetirse en el segundo y tercer trimestre.<sup>54</sup>

#### 5.1.6.2. Ultrasonido y vigilancia del feto

Cuando la paciente se encuentra estable (no evidencia de exacerbación de la enfermedad ni compromiso materno ni fetal) se sugiere el siguiente esquema:<sup>54</sup>

- **Ultrasonografía del primer trimestre:** Entre las semanas 11-14 de gestación, se debe hacer también Doppler de arterias uterina.<sup>54</sup>
- **Ultrasonido morfológico:** Entre las semanas 20-22, incluye Doppler de arterias uterinas.
- **Ultrasonido de control:** Entre las semanas 24 a la 26, solo se realiza si en el ultrasonido previo se reporta un crecimiento <10 percentil o IPm de las arterias uterinas >95 percentil para edad gestacional.<sup>54</sup>
- **Ultrasonido de control fetal de crecimiento:** En las 28 semanas con Doppler de arterias uterinas y luego se hace ultrasonografía cada 4 semanas.<sup>54</sup>
- **Monitoreo cardiotocográfico:** Cada semana desde las 37-38 semanas, añadiendo perfil biofísico en caso sea necesario.<sup>54</sup>

Respecto a la monitorización ecográfica, dos de cinco de las guías hacen referencia en cuanto a la frecuencia de estas, como pudimos observar esta guía (Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Clinic y Universitat de Barcelona Hospital Clinic de Barcelona) menciona que el primer ultrasonido debe realizarse entre las semanas gestacionales 11-14 acompañada de un Doppler de arterias uterinas, por otra parte la guía del Ministerio de Sanidad de Canarias sugiere que la primera ecografía se realice en las semanas 8-9 gestacionales, y el Doppler a las 12 semanas gestacionales, acompañado de una ecografía como cribado de cromosomopatías.<sup>54,81</sup> Ambas guías concuerdan en que el ultrasonido para identificar malformaciones congénitas debe realizarse en la semana gestacional 20; respecto al ultrasonido para evaluar el crecimiento fetal acompañado de un Doppler de arterias uterinas la primera guía sugiere realizarla a partir de la

semana gestacional 24, mientras que la segunda guía menciona que la guía debe realizarse en la semana 28 y a partir de esta, realizar una ecografía cada 4 semanas hasta el parto.<sup>54,81</sup> Estos aspectos destacan que es de suma importancia realizar controles ecográficos además de los inmunológicos y de laboratorios principalmente con el fin de localizar hallazgos de posibles cromosomopatías, malformaciones congénitas y evaluar el crecimiento fetal.

#### 5.1.6.3. Cribado de preeclampsia

Hacerlo al inicio de la gestación, en base a los factores de riesgo antes del embarazo como a los propios de este. Cuando se considera que una gestante tiene alto riesgo de padecer preeclampsia se debe administrar ácido acetilsalicílico (150mg) desde el inicio de la gestación o antes de cumplir las 16 semanas gestacionales, también debe iniciarse esta terapia si la paciente tiene anticuerpos antifosfolípidos o historia de nefritis lúpica.<sup>54</sup>

#### 5.1.6.4. Situaciones especiales

La presencia de anticuerpos anti-La y anti-Ro cualquiera de estos predispone a un alto riesgo de bloqueo cardíaco congénito su forma más común es HBC.

- Hidroxicloroquina (0.5mg/kg/día desde el inicio del embarazo)
- Control eco cardiográfico: A falta de marcadores que puedan predecir el desarrollo de HBC se recomienda ecocardiogramas seriados para detectarlo de manera precoz.<sup>61</sup> En el caso de una gestante sin antecedente de un hijo afectado previamente con esta patología se comienza el control entre las semanas 18-22 de gestación, se hace cada 2 semanas hasta las 28 semanas; si ya tiene el antecedente de un hijo con HBC el control debe ser de las semanas 18 hasta la semana 32.<sup>54</sup>
- Si no hay signos de HBC se procede a un control gestacional normal, si hay HBC (no importa el grado) o presencia de signos de lesión miocárdica se debe dar dexametasona 4-6mg/día PO, asociado a suplementos de vitamina D y calcio, si el bloqueo progresa se suspende dexametasona por riesgo de hidrops fetal y se considera el uso de adrenérgicos beta (salbutamol 2.8mg cada 6-8 horas máximo al día 40mg o terbutalina 2.5-7-5mg cada 6-8 horas, máximo al día 30mg. Si el HBC no progresa se mantiene dexametasona hasta el parto.<sup>54</sup>
- El parto debe resolverse con cesárea electiva.<sup>54</sup>

Como esta guía lo menciona la presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La aumenta el riesgo del feto de desarrollar HBC, y menciona que el inicio del control para descartar la presencia de esta patología es a las 18-22 semanas gestacionales, cada dos semanas hasta llegar a la

semana 28, si no se encontró anormalidad, se procede a control gestacional normal, por otra parte la guía del Hospital de Hopkins 2017 (descrita más adelante) menciona que se recomienda realizar el control entre las 16-26 semanas gestacionales (cada 2 semanas desde el inicio).<sup>54,58</sup>

Ambas guías recomiendan el uso de corticosteroides fluorados y beta-agonistas para profilaxis (dexametasona y salbutamol respectivamente).

Ahora bien, la presencia de un brote lúpico se relaciona directamente al grado de actividad de la enfermedad al momento del embarazo.<sup>54</sup> En cada visita deben evaluarse signos y síntomas que sugieran actividad lúpica (artritis, artralgiás, fiebre, lesiones cutáneas, dolor torácico, edemas en maléolos, úlceras orales, entre otras), estas manifestaciones clínicas deben de evaluarse junto a parámetros inmunológicos (complemento y anti-ADN).<sup>54</sup>

- **Brote leve:** Manifestaciones como artralgiás, fatiga, artritis, mialgiás y manifestaciones cutáneas; se recomienda reposo relativo, hidroxicloroquina, esteroides tópicos en las lesiones cutáneas, paracetamol para fiebre y artralgiás, si no mejora en 2 semanas añadir prednisona (dosis bajas 5-7.5.mg/día y no >20mg/día e ir disminuyendo a la dosis mínima que tenga efecto) y por último el control materno debe ser cada 1-2 semanas.<sup>54</sup>
- **Brote moderado a grave:** Manifestaciones como trombocitopenia, anemia autoinmune hemolítica, serositis y manifestaciones neuropsiquiátricas; todas las medidas de un brote leve adicionando dosis elevadas de glucocorticoides (máxima dosis 30mg/día), si es grave usar pulsos IV de metilprednisolona (250-500mg al día por tres días), toda embarazada con estas manifestaciones requerirá ingreso hospitalario y control estricto de madre y feto.<sup>54</sup>

De las cinco guías analizadas y descritas a continuación, únicamente dos de ellas abordan los tipos de brotes que pueden llegar a presentar, estas 2 guías corresponden al protocolo del Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Clinic y Universitat de Barcelona y la guía del Hospital de Hopkins, las cuales concuerdan en que aquellas embarazadas que presenten brote lúpico leve deben tratarse con reposo relativo, en caso de poliartritis dar corticoides sistémicos a dosis bajas pero funcionales y no exceder los 20mg/día en el caso de la prednisona que es el medicamento de elección y en caso de lesiones cutáneas se recomienda el uso de corticoides tópicos.<sup>54,84</sup>

La segunda guía propone el uso de AINES únicamente durante los dos primeros trimestres. Respecto a la presentación de brote moderado-grave, ambas guías concuerdan en el uso de corticoides a dosis bajas, en caso de utilizar metilprednisolona (250-500mg/día por 3 días).<sup>54,84</sup>

### 5.1.7. Parto y puerperio

Si el embarazo no presenta complicaciones es recomendable un parto vaginal, si aparecen complicaciones maternas y/o fetales la vía de resolución se debe adaptar a estas condiciones. Tanto el parto como el puerperio predisponen a riesgo mayor de brote lúpico y trombosis, por lo que es recomendable lo siguiente<sup>54</sup>:

#### 5.1.7.1. Tromboprofilaxis

Para pacientes con lupus que no tengan anticuerpos antifosfolípidos, o con  $\geq 1$  de los siguientes factores de riesgo de trombosis (>35 años, obesa, antecedente o consumo actual de tabaco, venas varicosas grandes, trombofilias concomitantes, embarazo múltiple, múltipara, preeclampsia o resolución por cesárea); se recomienda la profilaxis con heparina de bajo peso molecular desde el ingreso hasta 7 días después del parto.<sup>54</sup>

#### 5.1.7.2. Terapéutica en el postparto

Mantener el tratamiento usado en la gestación, hidroxicloroquina, prednisona (segura en la lactancia a dosis <20mg/día), inmunosupresores (no es seguro su uso en la lactancia, por lo que se debe individualizar su uso), antihipertensivos (es seguro el uso de IECAs para tratar proteinuria e hipertensión arterial, pero no usar cuando se da lactancia a un prematuro <32 semanas).<sup>54</sup>

#### 5.1.7.3. Visitas posteriores

Al dar el alta médica se programan estudios de laboratorio que incluya los mismos realizados durante los tres trimestres de embarazo y se cita a la paciente para las 4-6 semanas a control con ginecoobstetra y reumatólogo (debiendo realizarse los exámenes unos días previos a la visita médica).<sup>54</sup>

#### 5.1.7.4. Anticoncepción

Son recomendados los métodos de barrera, método hormonal (solo en caso de que la paciente no tenga anticuerpos antifosfolípidos, ya que en especial los estrógenos pueden aumentar la actividad lúpica).<sup>54</sup>

En este protocolo y en el consenso de SEGO, SEMI y SER abordan el tema del parto, en el cual ambas recomiendan la vía vaginal a menos que exista alguna indicación obstétrica para cesárea; el consenso hace referencia acerca de la importancia de modificar ciertos fármacos antes del parto, como en el caso de los anticoagulantes (heparina de bajo peso molecular) debe

ser suspendida como mínimo 24 horas previas al parto, si las dosis fueran profilácticas basta con suspenderla 12 horas antes.<sup>54,82</sup> La aspirina es el único antiagregante que no se suspende.<sup>82</sup> En cuanto a las visitas puerperales ambas guías nos dicen la importancia de tener una cita control en 4-6 semanas post parto, periodo en el cual se debe realizar pruebas analíticas; la anticoncepción debe ser brindada a toda puérpera con LES, evitar el uso de anticonceptivos que contengan estrógenos ya que pueden exacerbar la enfermedad, se recomienda uso de dispositivos de barrera.<sup>54,82</sup>

Respecto a la lactancia materna, el protocolo del Hospital 12 de octubre de Madrid, España refiere que esta no está contraindicada, sin embargo, se recomiendan dosis bajas de corticosteroides y son seguros el uso de inmunosupresores como azatioprina e hidroxicloroquina.<sup>84</sup> Los medicamentos que se encuentran contraindicados durante esta son los inhibidores de COX2, dexametasona/betametasona, metotrexato, leflunomida, micofenolato y ciclofosfamida según el consenso de SEGO, SEMI y SER.<sup>82</sup>

## **5.2. Guía de práctica clínica de LES y el embarazo por la División de Reumatología de Medicina Universitaria, Hospital Universitario Nacional, Sistema de Salud Nacional Universitario, Centro Johns Hopkins Lupus, Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, 2017´**

### **5.2.1. Reconocimiento de la actividad lúpica en el embarazo**

El reconocimiento de la actividad/brote lúpico suele ser difícil cuando las manifestaciones clínicas se superponen a algunas que aparecen normalmente en el embarazo. La trombocitopenia ligera, anemia leve, proteinuria leve y un aumento en la VS son hallazgos comunes en la gestación normal.<sup>58</sup> Se ha tratado de implementar el uso de herramientas (índices de actividad lúpica) sin embargo, cuentan con la limitante que no se realizaron tomando en cuenta los cambios de la gestación fisiológica. Se han creado algunas herramientas específicas del embarazo, pero su uso aun es limitado.<sup>58</sup>

### **5.2.2. Manejo de la actividad lúpica en el embarazo**

Requiere uso de medicamentos que poseen alta efectividad sin ser dañinos para el feto, por tal motivo muchos médicos o pacientes suspenden los medicamentos por temor a toxicidad, eso hace que exista exacerbación de la enfermedad.<sup>58</sup> Existen opciones terapéuticas con excelente eficacia que pueden usarse en este período; los esteroides pueden continuar, pero se debe hacer lo imposible por minimizar esta exposición, pero, a dosis altas suele aumentar el riesgo de hipertensión, diabetes, RPM y preeclampsia. La betametasona y dexametasona deben

limitar su uso para maduración pulmonar fetal.<sup>58</sup> La hidroxiclороquina es un medicamento que debe usarse continuamente durante el periodo de gestación, ya que se han visto beneficios como disminución de la actividad lúpica y menor riesgo de HBC (su reducción puede aumentar los brotes lúpicos en el embarazo).<sup>58</sup>

Respecto a los agentes inmunosupresores, hay algunos que se deben suspender antes del embarazo (metrotexato, micofenolato y ciclofosfamida) por su potencial efecto teratogénico, sin embargo, hay otros que son seguros en este periodo (azatioprina e inhibidores de calcineurina como la ciclosporina y tacrolimus).<sup>58</sup>

### 5.2.3. Directrices de manejo en el embarazo en LES

La gestación se debe buscar preferentemente en un periodo sin actividad lúpica para disminuir al máximo los efectos adversos y fetales por lo que es útil informar sobre los anticonceptivos se pueden dar anticonceptivos orales combinados a aquellas pacientes estables y anticuerpos antifosfolípidos negativos, por el contrario, cuando son positivos estos anticuerpos se prefieren anticonceptivos solo con progesterona y dispositivo intrauterinos.<sup>57</sup> La gestante debe ser monitoreada por un equipo especialista multidisciplinario para los cuidados de este embarazo considerado de alto riesgo, por otra parte la monitorización del feto dependerá de la presencia de marcadores de mal pronóstico.<sup>58</sup>

### 5.2.4. Presencia de anticuerpos antifosfolípidos en embarazadas con LES

Estos anticuerpos pueden presentarse en un cuarto o la mitad de embarazadas con lupus, algunas serán asintomáticas mientras que otras pueden presentar complicaciones materno-fetales o trombóticas, el manejo se divide en 3 grupos de pacientes:<sup>58</sup>

- Portadoras de anticuerpos antifosfolípidos asintomáticas sin manifestación clínica previa: Se recomiendan dosis bajas de ácido acetilsalicílico (aspirina), aunque varios estudios no han comprobado aun su beneficio.<sup>58</sup>
- Mujeres con recurrentes pérdidas de los embarazos en ausencia de trombosis sistémica: denominado también síndrome de anticuerpo antifosfolípido (SAF) obstétrico, en este grupo además de la aspirina se recomienda agregar heparina a dosis profilácticas.<sup>58</sup>
- Pacientes con SAF y previa trombosis sistémica: A este grupo se le debe dar dosis completas terapéuticas de heparina durante la gestación, y debe continuar su uso 6 semanas postparto, se prefiere sustituir la heparina no fraccionada por la de bajo peso molecular, ya que presenta menos efectos secundarios.<sup>58</sup>

Como se puede observar esta guía aconseja la administración de ácido acetilsalicílico a pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos sin mencionar dosis, por otra parte, la guía del Hospital 12 de octubre de Madrid, España hace la misma recomendación con la única diferencia a una dosis de 100mg/día mientras que el protocolo del Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Clinic y Universitat de Barcelona recomienda una dosis de 150mg/día.<sup>54,58,84</sup> La guía del Ministerio de Canarias recomienda en aquellas pacientes con SAF obstétrico y antecedente de abortos tempranos recurrentes (menor a 10 semanas) dar aspirina asociándola o no a heparina y aquellas con SAF obstétrico y antecedente de muerte fetal (mayor de 10 semanas) o que padezcan preeclampsia grave se traten con aspirina y heparina.<sup>81</sup>

#### 5.2.5. Presencia de anticuerpo anti-La y anti-Ro y síndrome de lupus neonatal (NLS)

Cuando un feto se ve expuesto a la presencia de anti-La y anti-Ro tiene mayor riesgo de presentar NLS, manifestaciones como anomalías hematológicas, hepáticas y el exantema suelen desaparecer cuando se eliminan los anticuerpos maternos (a los 6-8 meses del lactante), la complicación más grave temida es HBC (descrita en la sección de complicaciones fetales), es una patología cuya detección precoz y el inicio temprano de tratamiento podría contrarrestar su progresión (no existe regresión de HBC ya establecida).<sup>58</sup> Las herramientas más utilizada para la detección precoz de defectos en la conducción leve es la ecocardiografía fetal Doppler, se recomienda realizarla entre las semanas 16 y 26 de gestación (cada 2 semanas).<sup>58</sup>

Cuando se detecte un defecto de conducción se debe considerar seriamente el uso de profilaxis, como la administración a la madre de corticosteroides fluorados y beta agonistas en algunos estudios han demostrado una mejora en la supervivencia del feto.<sup>58</sup> Hay un riesgo alto de recurrencia de HBC en gestaciones posteriores por lo que se ha buscado tratamiento profiláctico, la IgIV en estudios ha demostrado beneficios, sin embargo, estos resultados han sido cuestionados por lo que aún no se le considera como opción.<sup>58</sup> La hidroxicloroquina ha demostrado disminuir el riesgo de NLS así como posibles recurrencias; por esta razón se sugiere su uso durante toda la gestación.<sup>58</sup>

#### 5.2.6. Medicamentos durante la gestación

Uno de los grandes desafíos es el manejo de la hipertensión ya que la mayoría de estos fármacos están contraindicados en esta etapa, la hidralazina, nifedipina, labetalol y metildopa son seguros. IECAS y bloqueadores de receptores de angiotensina II se han asociado a malformaciones, insuficiencia renal e hipotensión neonatal, por lo que deben evitarse.<sup>58</sup>

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son seguros en los primeros dos trimestres del embarazo, aunque recientemente se sugiere precaución en la gestación temprana ya que se ha visto que se asocia a defectos en el nacimiento y deterioro potencial de función renal fetal; su uso debe suspenderse a la semana 32 ya que se puede asociar al cierre precoz del conducto arterioso.<sup>58</sup>

Respecto a los antiagregantes plaquetarios que son seguros en el embarazo son el clopidogrel y aspirina; sin embargo, el clopidogrel debe ser suspendido como mínimo 7 días antes del parto por riesgo de hemorragia abundante.<sup>58</sup> El anticoagulante de elección durante la gestación es la heparina la de bajo peso molecular es de uso más fácil y práctico con eficacia similar a la de tipo no fraccionada. No usar Warfarina por su poder teratogénico por lo que debe evitarse sobre todo en el primer trimestre.<sup>58</sup>

Se debe suplementar con calcio a toda paciente gestante con LES en especial si reciben heparina y corticosteroides, la vitamina D no ha demostrado disminuir el riesgo de complicaciones materno-fetales.<sup>58</sup>

Respecto a los fármacos que las mujeres gestantes con lupus pueden o no consumir, esta guía y el consenso de SEGO, SEMI y SER hacen referencia que los AINES sólo pueden consumirse en los primeros dos trimestres por riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso y también recomiendan el uso de labetalol como antihipertensivo, seguro y eficaz.<sup>58,70</sup>

### **5.3. Consenso sobre el control del embarazo en paciente con LES y síndrome antifosfolípidos valoración preconcepcional, seguimiento del embarazo, parto, puerperio, lactancia y anticoncepción de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Reumatología (SER), año 2019**

#### **5.3.1. Consejo preconcepcional**

Se recomienda que sea realizadas por especialistas y multidisciplinaria toda mujer que padezca lupus y deseo embarazarse, se debe hacer una evaluación individual para identificar los factores de riesgo maternos y fetales y el seguimiento que se le dará al embarazo e informarle a la paciente acerca de ello.<sup>70</sup>

#### **5.3.2. Fármacos prohibidos y permitidos en el embarazo en mujeres con LES**

Los inhibidores de COX2 y AINE no se deben usar en el tercer trimestre puesto que son capaces de ocasionar cierre prematuro del ductus arterioso (se evita su uso desde la semana 32).<sup>70</sup> Los corticosteroides deben usarse las dosis más bajas y efectivas posibles, ya que las dosis altas pueden ocasionar insuficiencia renal, infecciones y cataratas, el uso de dexametasona y betametasona se utilizan en aquellas mujeres con probabilidades de parto pretérmino.<sup>62</sup> Los inmunosupresores en especial metrotexato y leflunomida deben ser suspendidos como mínimo 3 meses antes de la concepción y el micofenolato 6 semanas antes.<sup>70</sup> El uso de clopidogrel debe ser suspendido como mínimo una semana antes de la resolución del embarazo; respecto a los antihipertensivos, se recomienda utilizar labetalol preferentemente, el atenolol debe evitarse por su alto riesgo de causar retraso en el crecimiento del feto.<sup>70</sup>

### 5.3.3. Situaciones clínicas que contraindican de manera absoluta la gestación

Grave hipertensión pulmonar (PAP sistólica >50mmHg o con síntomas), enfermedad restrictiva pulmonar grave (con CVF <50% de su valor predictivo), falla renal grave (creatinina mayor a 2.8mg/dl), brote grave de lupus o trombosis (principalmente arterial) en los 6 meses anteriores.<sup>70</sup>

### 5.3.4. Tiempo que debe esperar una paciente con lupus desde su último brote lúpico para quedar embarazada

Cuando una paciente presenta grave afección orgánica (SNC, renal, serosas, hematológico y articular) se recomienda retrasar la gestación hasta confirmar estabilidad y resolución de la exacerbación; si padece de NL, es recomendable esperar como mínimo un año después de la remisión, paciente con brote lúpico leve-moderado se debe retrasar la gestación al menos 4-6 meses desde la resolución de la exacerbación, una paciente con LES quiescente (actividad inmunológica pero asintomática clínicamente) se puede embarazar teniendo en cuenta los controles estrictos que debe llevar y por ultimo una paciente con LES sin actividad tanto inmunológica como clínica no hay contraindicación que retrase la concepción.<sup>70</sup>

Respecto al tiempo en que es recomendable que una mujer embarazada con lupus se embarace desde el último brote de la enfermedad, las 5 guías concuerdan en que éste sea como mínimo de 6 meses.<sup>54,58,70,81,82,84</sup>

### 5.3.5. Parámetros clínicos y de laboratorio que deben ser considerados en la consulta preconcepcional de pacientes con lupus

Deben incluirse los parámetros clínicos que tengan relación con la actividad lúpica y el daño ocasionado al organismo, antecedentes de gestaciones previas y los que tienen relación con el tratamiento, los parámetros analíticos deben incluir una hematología y química sanguínea

completas, pruebas de función renal (examen general de orina que incluya sedimento urinario y relación proteína/creatinina) y pruebas inmunológicas que indiquen actividad de la enfermedad (niveles de complemento y anticuerpos anti-ADN), los anticuerpos anti-Ro, anti-La y antifosfolípidos solo se realizan en aquellas en las que no se hayan realizado previamente.<sup>70</sup> No olvidar realizar perfil tiroideo ya que la afección en estas pruebas puede tener resultados adversos como prematuridad y abortos, se deben medir también los niveles de vitamina D.<sup>70</sup>

#### 5.3.6. Uso de hidroxicloroquina (HCQ)

Se debe utilizar la HCQ en todas las pacientes con LES que deseen concebir durante todo el embarazo, y en aquellas con anticuerpos anti-La y anti-Ro y con historia de HBC en embarazo previo.<sup>70</sup>

#### 5.3.7. Vacunas y vitaminas que se recomiendan en pacientes con LES

Suplementos con ácido fólico y multivitamínicos se deben dar a estas pacientes gestantes con LES; vacunas contra la gripe (aplicación segura en todo el embarazo) y tos ferina (incluida en la Tdap, se recomienda entre las semanas gestacionales 27 a 36 con preferencia entre las 28-32 semanas).<sup>70</sup>

Este consenso es el único documento analizado, que toma en cuenta el abordaje sobre las vacunas que pueden administrarse en las embarazadas con LES.

#### 5.3.8. Revisión ginecológica previa a la concepción en pacientes con LES

El cribado en estas pacientes debe incluir anualmente una citología cervical (desde los 21 años) y cada 3 años a partir de los 30 años. Paciente con LES y deseo de concebir se le debe realizar la citología en el primer control prenatal o antes de la gestación si la última realizada fue hace más de un año.<sup>70</sup>

De la misma manera, este es el único documento que hace referencia al cribado de citología cervical en una embarazada con Lupus.

#### 5.3.9. Seguimiento del embarazo

Una visita cada 4 semanas como mínimo hasta llegar a las 36 semanas de gestación, a partir de la cual será cada 15 días hasta llegar a la semana 38 para después ser cada semana; en cada una de las visitas se debe realizar examen clínico, peso y toma de presión arterial.<sup>78</sup> En cada visita se debe solicitar un sedimento urinario acompañado de proteinuria o mínimo hacer

una tira de orina; respecto a los ultrasonidos se recomienda realizar a partir de la semana 24 de gestación un control cada 4 semanas para evaluar crecimiento fetal.<sup>78</sup>

#### 5.3.9.2. Situaciones en las que se debe ampliar el seguimiento en la gestación

En caso la relación proteína/creatinina resulte alterado el siguiente paso consiste en realizar una orina de 24 horas en busca de proteinuria.<sup>78</sup> En aquellas pacientes con presencia de anti-Ro y anti-La se debe añadir ecocardiograma fetal periódico como mínimo uno entre las semanas 16 a 18 gestacionales y 30-34 semanas.<sup>78</sup>

- Actividad lúpica: se recomienda el uso de glucocorticoides (no fluorados) entre ellos los principales son metilprednisolona y prednisona, su administración debe ser vía oral a dosis <20mg/día; en caso de afección moderada a grave, está permitido utilizar metilprednisolona, bolus intravenoso.<sup>78</sup> Respecto a los inmunosupresores, la azatioprina es uno de los medicamentos que puede utilizarse en caso de brote moderado-severo (dosis  $\leq 2\text{mg/kg}$ ), el tacrolimus y ciclosporina también pueden ser utilizados para estos brotes principalmente cuando se trata de NL, su dosis debe ser la mínima efectiva y no olvidar monitorizar presión arterial, glucemia y función renal.<sup>78</sup> La inmunoglobulina iv (IGIV) se utiliza en escenarios refractarios al tratamiento, así como para poder tener más tiempo en el embarazo; puede utilizarse rituximab en el primer trimestre pero su uso no se aconseja en el resto del embarazo, ya que puede ocasionar pérdida de células be en el feto.<sup>78</sup>
- Nefritis lúpica: Para diagnosticarla en un gestante se deben usar los mismos criterios que para una persona que no lo está: proteinuria (>0.5g/día), relación proteína/creatinina >0.5 o deterioro del valor de proteinuria basal (incremento de 2mg al día si el valor de la proteinuria basal es <3g al día o el doble del valor de la proteinuria basal si este se encontraba en rango nefrótico) y/o empeoramiento inexplicable de la función renal (creatinina basal incrementa >30%) y/o sedimento urinario activo (cilinduria, microhematuria, piuria), se sugiere no usar como único marcador de actividad renal el sedimento ya que en el estado gestacional el número de infecciones urinarias se intensifica.<sup>64</sup> El diagnóstico definitivo es la biopsia renal la cual se sugiere realizarla antes de las 32 semanas gestacionales si no existe contraindicación, se realiza cuando la sospecha clínica es suficiente o responde al tratamiento adecuadamente.<sup>78</sup> La NL se diagnostica definitivamente por biopsia renal por lo que es recomendable realizarla; también se deben medir los niveles de complemento, anticuerpos anti-ADN y sedimento en orina.<sup>78</sup> En el tratamiento de NL en el embarazo se aconseja iniciar con pulsos de metilprednisolona (250-500mg/día por 3 días) y luego cambiar a prednisona a dosis

<30mg/día, añadir los medicamentos que son recomendados en este estado desde el inicio de la gestación (hidroxicloroquina, azatioprina e IVIG), siendo la azatioprina el de elección para aquellas pacientes que debutan con NL en la gestación o tengan el antecedente previo de diagnóstico.<sup>79</sup> IECAS y ARA-II se encuentran contraindicados en la gestación por lo que se prefieren opciones terapéuticas como labetalol, nifedipina, metildopa o hidralazina.<sup>78</sup>

- Anticuerpos anti-La y anti-Ro y bloqueo cardíaco congénito: Se debe administrar durante todo el embarazo (desde el inicio de este preferentemente) a aquellas mujeres con anticuerpos anti-La y anti-Ro ya que puede reducir el riesgo de HBC.<sup>78</sup> Para la monitorización de afección cardíaca en pacientes con anti-Ro se sugieren ecocardiogramas Doppler cada 2 semanas iniciando en la semana 16-18 de gestación hasta la semana 30-34, cuando además de la presencia de estos anticuerpos, la mujer tiene antecedente previo de HBC o lupus neonatal, se recomienda realizar estudio cada semana desde la semana gestacional 16 hasta la 26 y a partir de esta cada 2 semanas hasta llegar a la semana 34 de gestación.<sup>78</sup>

### 5.3.10. Parto

#### 5.3.10.1. Finalización del embarazo

No está indicada de manera rutinaria la finalización electiva, se sugiere tratar a una paciente con LES embarazada como al resto de gestantes sin lupus y aguardar el inicio espontáneo del trabajo de parto; sin embargo, se sugiere resolver el embarazo en las siguientes situaciones: si la paciente presenta síndrome de HELLP (antes estabilizar a la madre, dar maduración pulmonar al feto con glucocorticoides si lo necesitara), preeclampsia leve con edad gestacional  $\geq 37$  semanas, preeclampsia grave, gestaciones menores o iguales a 23 semanas o mayores o iguales a 34 semanas, resolución del embarazo por complicaciones cualquiera que sea la edad gestacional, brote lúpico grave con el feto ya a término y por último embarazos pretérmino cuando existe complicaciones por morbilidad materna que pongan en riesgo la vida de la misma.<sup>82</sup>

#### 5.3.10.2. Manejo en pacientes con antecedente de muerte fetal tardía

En pacientes con LES con estos antecedentes aunada a insuficiencia placentaria, se sugiere control estricto del embarazo para abordarlo lo más precozmente posible. No se recomienda inducir electivamente el parto cuando es <39 semanas en pacientes con este antecedente si la causa no fue desconocida o inexplicable ya que por ende no existe un riesgo de recurrencia.<sup>82</sup>

### 5.3.10.3. Vía de elección para resolución del parto

Es recomendada la vía vaginal, dejando las cesáreas para aquellas en las que exista indicación obstétrica, siempre se debe tomar en cuenta el estado del cérvix antes de tomar una decisión y así determinar el método más adecuado para inducción y obtener mejores tasas de éxito.<sup>82</sup>

### 5.3.10.4. Fármacos que deben suspenderse o modificarse antes del parto

El único que no debe suspenderse es la aspirina (100mg/día).<sup>82</sup> La heparina de bajo peso molecular debe ser suspendida mínimo 24 horas antes de finalizar de manera electiva el parto, cuando se está administrando únicamente dosis profilácticas de esta basta con la suspensión de 12 horas antes. Esta misma heparina se puede reiniciar hasta pasadas 4 horas desde el retiro del catéter.<sup>82</sup> Los AINES se deben evitar su uso después de la semana 30 de gestación.<sup>82</sup> Y por último se debe valorar la profilaxis con corticoides por insuficiencia suprarrenal en aquellas mujeres que utilizaron esteroides durante el embarazo.<sup>82</sup>

### 5.3.11. Puerperio

No es necesario realizar una revisión exhaustiva a la paciente a menos que su condición clínica lo amerite.<sup>82</sup> La tromboprofilaxis debe reiniciarse lo más pronto posible en el puerperio (preferiblemente antes de las 12 a 24 horas) y tras el alta médica se recomienda realizar un control tanto analítico como clínico después del parto, preferentemente en las primeras 4 a 6 semanas postparto.<sup>82</sup>

#### 5.3.11.1. Anticoncepción

Dar adecuado plan educacional sobre métodos anticonceptivos (tomando en cuenta los riesgos cardiovasculares y la actividad lúpica); cuando una paciente tiene anticuerpos antifosfolípidos, previa afección trombótica y LES grave o activo no se debe recetar anticonceptivos con estrógenos. La anticoncepción de emergencia es posible para todas las pacientes con lupus.<sup>82</sup>

### 5.3.12. Lactancia y recién nacido

En esta etapa se debe estar consciente de que existen fármacos contraindicados, estos son los inhibidores de COX2, dexametasona/betametasona, metotrexato, leflunomida, micofenolato, ciclofosfamida, todas la IGIBV biológicas, rivaroxabán y ARA II.<sup>82</sup>

## **5.4. Protocolo de manejo de LES en el embarazo, Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid, España.**

### **5.4.1. Evaluación preconcepcional**

Las pacientes con lupus que deseen concebir deben permanecer al menos 6 meses con remisión previos al embarazo, lo que resalta el papel esencial de la planificación.<sup>84</sup> Cuando la paciente en gestación abandona o suspende el tratamiento tiene riesgos muy altos de presentar brotes lúpicos que puede tener efectos adversos considerables tanto maternos como fetales, por lo que la gestación bajo estas circunstancias es considerada de alto riesgo, más no está contraindicado.<sup>84</sup>

Esta evaluación debe incluir: Valorar la actividad y afección multiorgánica (SLEDAI y SLICC respectivamente), historia de trombosis arterial o venosa previa, anticuerpos anti-Ro y anti-La (especialmente por el riesgo de lupus neonatal y HBC), determinar anticuerpos antifosfolípidos, historia de embarazos previos y sus complicaciones y por último los factores de riesgo cardiovasculares de la paciente (hipertensión arterial, tabaco, obesidad, entre otros).<sup>84</sup>

Hay situaciones que brindan riesgos que elevan considerablemente la morbilidad y mortalidad materno-fetal por lo que se desaconseja el embarazo, entre estas están: hipertensión pulmonar, grave enfermedad pulmonar intersticial, insuficiencia cardiaca y/o renal crónica, ictus y/o brote grave de la enfermedad en los 6 meses anteriores o que existan antecedentes de complicaciones graves en gestaciones anteriores a pesar del uso de heparina de bajo peso molecular y aspirina.<sup>84</sup>

### **5.4.2. Tratamiento durante la gestación**

Gracias al uso de fármacos que controlen la actividad lúpica en el periodo preconcepcional se ha visto un descenso en las complicaciones maternas y fetales; hay que tener en cuenta que la elección del fármaco ideal se debe individualizar y debe ser discutido con la paciente.<sup>84</sup>

### **5.4.3. Brote leve**

Suele presentar artritis, artralgiyas y manifestaciones mucocutáneas; en la artritis se debe administrar corticoides cuando las articulaciones afectadas son de 1 a 2, si se tratara de poliartritis se usan corticoesteroides sistémicos como la prednisolona, metilprednisolona o prednisona (todos a dosis efectivas mínimas, no >20mg/día).<sup>84</sup> Los AINES se pueden usar en el embarazo excepto a partir del tercer trimestre; si no presenta mejoría se puede agregar hidroxiclороquina, sulfadiazina, o azatioprina. En el caso de las lesiones cutáneas se usan corticoides o anticalcineurínicos tópicos.<sup>84</sup>

#### 5.4.4. Brote moderado- grave

Suele presentar anemia hemolítica de origen autoinmune, trombocitopenia, serositis y nefritis; el tratamiento de este tipo de brote inicia con prednisona a dosis bajas (0.5-1mg/kg/día) o metilprednisolona a pulsos (dosis 250-500mg/día por 3 días).<sup>84</sup> El inmunosupresor de elección es la azatioprina, las manifestaciones hematológicas que son moderadas a graves suelen responder a inmunoglobulinas iv a dosis de 0.4g/kg/día por 3 a 5 días o 1 a 2 g/kg repartidos en 1 a 2 días.<sup>84</sup>

La nefritis lúpica tiene la complicación de confundirse con la preeclampsia en la gestación, el tratamiento de la primera consiste en glucocorticoides y azatioprina (dosis 2mg/kg/día).<sup>84</sup> La ciclofosfamida solo se utiliza en el último trimestre en caso de riesgo vital materno; se procede a resolución del embarazo en caso de compromiso fetal y materno.<sup>84</sup>

#### 5.4.5. Complicaciones obstétricas

El consumo de 100mg/día de aspirina previo a la semana 12 gestacional disminuye la probabilidad de preeclampsia grave.<sup>84</sup> Los anticuerpos anti-Ro y anti-La se asocian a la aparición de LN y HBC por el paso de estos anticuerpos por la placenta, por este motivo se debe hacer ecocardiograma fetal entre las 16 a 26 semanas gestacionales y luego cada 2 semanas hasta alcanzar las 34 semanas; en caso de un HBC progresivo asociado a una falla cardiaca en el feto se debe planificar el momento ideal para el parto o para la resolución del embarazo.<sup>84</sup>

#### 5.4.6. Manejo en mujeres con LES asociado a síndrome antifosfolípido

Si hay anticuerpos antifosfolípidos sin manifestaciones clínicas de SAF es recomendado el consumo de aspirina (100mg/día). Cuando la gestante tiene antecedentes obstétricos de abortos a repetición ( $\geq 3$  abortos de  $< 10$  semanas gestacionales) o pérdidas fetales ( $> 1$  pérdida de  $> 10$  semanas gestacionales) se suspende aspirina y se inicia heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas, si esta recibe anticoagulación con dicumarínicos se deben suspender y sustituir por heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas antes de las 6 semanas gestacionales ya que puede asociarse a embriopatía.<sup>84</sup>

#### 5.4.7. Puerperio y lactancia

Son situaciones conocidas por su alta probabilidad de desarrollar trombosis y brotes lúpicos, por esta razón las pacientes con lupus sin SAF (pero con riesgo de trombosis con heparina de bajo peso molecular por 7 días) y pacientes con lupus y anticuerpos antifosfolípidos

deben recibir medicamentos profilácticos para trombosis, si este último grupo presenta factores de riesgo para trombosis adicionales la Tromboprofilaxis debe prolongarse por 6 semanas.<sup>84</sup>

Cuando una paciente recibe heparina de bajo peso molecular debe suspenderse 24 horas previas al parto, siendo la última dosis solo la mitad de lo habitual, en el periodo postparto se debe reanudar su uso 24 a 72 horas después del parto (dependiendo de complicaciones y el procedimiento obstétrico).<sup>84</sup>

Respecto a la lactancia materna, no se contraindica y las dosis de prednisona <20mg/día son consideradas seguras, en caso de dosis mayores se debe descartar la leche materna a las 4 horas siguientes al consumo del fármaco; los inmunosupresores seguros son la azatioprina, anticalcineurínicos y la hidroxicloroquina.<sup>84</sup>

## **5.5. Guía de práctica clínica para LES del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de Canarias**

### **5.5.1. Embarazo**

#### **5.5.1.1 Planificación de la gestación**

En pacientes con LES se recomienda planificar el embarazo, esto incluye una evaluación preconcepcional con el fin de que la actividad de la enfermedad se encuentre inactiva y se minimicen las complicaciones materno-fetales, de no lograrse que la evaluación sea preconcepcional se debe realizar tan pronto sepa del embarazo.<sup>81</sup> En esta evaluación se debe estimar el riesgo de la madre que genera la actividad lúpica, grado de afección a los órganos, pruebas inmunológicas y el tratamiento.<sup>81</sup>

Se debe ajustar el tratamiento, retirando los medicamentos con efectos potencialmente teratógenos o contraindicados en la gestación y cambiándolas por otros que sean seguros.<sup>81</sup> Es importante verificar si la paciente cuenta con anticuerpos antifosfolípidos y anti-Ro ya que en base a estos se puede establecer el seguimiento del control para evitar complicaciones como insuficiencia placentaria, HBC y preeclampsia.<sup>81</sup>

Para prevenir o disminuir cualquier riesgo de complicaciones materno-fetales se sugiera a la paciente con LES esperar como mínimo 6 meses después de la resolución del último brote lúpico para poder concebir y se desaconseja estrictamente el embarazo cuando las pacientes presentan comorbilidades como hipertensión pulmonar o daño orgánico pulmonar, cardíaco o renal grave.<sup>81</sup>

### 5.5.1.2 Seguimiento del embarazo

Las pacientes con LES que están en período de gestación deben llevar el control de su embarazo en una unidad de alto riesgo obstétrico la cual cuente con especialistas en enfermedades autoinmunes; el protocolo a seguir debe individualizarse y debe incluir evaluación clínica, exámenes de laboratorio, ecografías y ecocardiografía fetal que se deben realizar en cada uno de los trimestres. Los resultados que otorga una ecografía Doppler de la paciente realizada en el segundo trimestre de embarazo es el mejor predictor de la evolución de la gestación a largo plazo.<sup>81</sup>

Se recomienda que las visitas sean cada 4 a 6 semanas hasta las 26 semanas gestacionales y a partir de la semana 27 las visitas son a cada 2 semanas hasta la resolución del embarazo, esto no es absoluto ya que puede modificarse en base a los criterios médicos y obstétricos.<sup>81</sup>

En cada control prenatal se debe medir la presión arterial, el peso, realizar exámenes de orina en busca de proteinuria (esto especialmente en aquellas mujeres con riesgo de preeclampsia o nefritis lúpica).<sup>81</sup>

Para monitorizar la actividad lúpica se recomienda realizar niveles de C3 y C4, aunque los niveles de complemento se alteran en la gestación normal.<sup>81</sup> Algo que no se recomienda es repetir los exámenes para detectar anticuerpos antinucleares, anti-ADN y antifosfolípidos; el anti-ADN se solicita en base a la sospecha clínica de una exacerbación.<sup>84</sup> Se sugiere que el esquema de ecografías sea el siguiente:

- Semana 8 a 9: ecografía para confirmación de la gestación.<sup>81</sup>
- Semana 12: ecografía de triple cribado para cromosomopatías: Se puede iniciar con un Doppler de las arterias uterinas para evaluar la probabilidad que se desarrolle preeclampsia en mujeres con factores de riesgo (que posean anticuerpos antifosfolípidos positivos, historia o antecedente de nefritis, hipertensión arterial y/o preeclampsia).<sup>81</sup>
- Semana 20: ecografía para identificar malformaciones: Si el Doppler realizado en la semana 12 resultó anormal o no se pudo realizar, esta semana se debe hacer.<sup>81</sup>
- Semana 24: Si el resultado del Doppler volvió a ser anormal, para ver si normalizó, si no lo hizo, se categoriza como anormal definitivamente.<sup>81</sup>
- A partir de las 24 semanas de gestación: se puede hacer ecografía para evaluar el crecimiento y Doppler de arterias umbilicales (según criterio de médico obstetra).<sup>81</sup>

Si la gestante tiene anticuerpos anti-Ro y anti-La positivo, se debe monitorizar con regularidad el corazón del feto calculando el intervalo PR en ecografía entre las semanas 16 y 34 de gestación (siempre tener en cuenta criterios de especialistas).<sup>81</sup>

Respecto a los controles prenatales de las embarazadas con LES, hay 3 guías (Hospital Clinic de Barcelona 2020, el consenso de SEGO, SEMI y SER del 2019 y esta guía) que hacen referencia a la periodicidad a la que las pacientes deben presentarse a consulta, La primera hace referencia que antes que nada la periodicidad se debe individualizar según la gravedad de la enfermedad en la gestante, sin embargo, recomiendan que la primera visita se de lo antes posible (entre las 6-8 semanas) y que las visitas posteriores deben ser cada 4 semanas hasta llegar a las 36 semanas gestacionales, a partir de esta, cada 1-2 semanas hasta alcanzar las 39 semanas y luego cada semana hasta resolver el embarazo; el consenso no dice que las visitas prenatales deben realizarse cada 4 semanas hasta alcanzar la semana 36, a partir de la cual serán a cada 15 días hasta alcanzar las 38 semanas y desde esta, cada semana hasta el parto; por último está esta guía del Ministerio de Sanidad de Canarias la cual menciona que la frecuencia de visitas prenatales debe ser cada 4-6 semanas hasta la semana 26, a partir de la semana 27 debe ser cada 2 semanas hasta el parto.<sup>54,70,81</sup>

No existen estudios que hayan probado estas guías para poder comparar si la frecuencia de visitas tiene algún efecto en el desarrollo de las complicaciones materno-fetales, ninguna de estas guías tiene la misma frecuencia establecida en las visitas prenatales, sin embargo, todas hacen énfasis que dicha frecuencia no es absoluta ya que dependerá sobre todo del estado de actividad de la enfermedad en dichas pacientes.

#### 5.5.1.3. Tratamiento con antipalúdicos

Los principales la hidroxicloroquina y cloroquina han demostrado efectividad para disminuir el riesgo de un brote lúpico y favorecer la supervivencia de estas pacientes a largo plazo.<sup>84</sup> Se ha demostrado al suspender la hidroxicloroquina en el primer trimestre, incrementan los botes de lupus, por lo que se considera mantenerla durante toda la gestación, y es la de elección en estas pacientes ya que ha sido la que más se ha estudiado a lo largo del tiempo.<sup>81</sup>

#### 5.5.1.4. Prevención de las complicaciones maternas y fetales con anticuerpos antifosfolípidos

El tratamiento de pacientes con LES y SAF obstétrico con heparina de bajo peso molecular y aspirina en el nuevo embarazo reduce la frecuencia de muertes fetales y abortos a un porcentaje similar de aquellas pacientes sin SAF, pero con mala historia en embarazos previos. Pese a este

tratamiento aún se puede observar que la tasa de complicaciones como el desprendimiento prematuro de la placenta, RCIU y preeclampsia son mayores que la población general.<sup>81</sup>

Se recomienda que pacientes con SAF obstétrico y antecedente de abortos tempranos (<10 semanas gestacionales) recurrentes se traten con aspirina asociándole o no heparina; aquellas pacientes con SAF obstétrico y antecedente de muerte fetal (>10 semanas gestacionales) o con preeclampsia grave más insuficiencia de la placenta se traten con heparina y aspirina (a dosis profilácticas).<sup>81</sup>

Si una paciente tiene anticuerpos antifosfolípidos, pero es asintomática debería ser tratada con aspirina, idealmente debe iniciar el tratamiento previo a la concepción. En España se utiliza la heparina de bajo peso molecular por su mejor comodidad y disponibilidad antes que la heparina no fraccionada.<sup>81</sup>

La prednisona a dosis bajas (<10mg/día) hasta las 14 semanas gestacionales, ha demostrado aumentar el porcentaje de éxito en aquellas pacientes con SAF obstétrico que ha sido refractario al tratamiento con heparina y aspirina.<sup>81</sup>

Analizando cada una de las semejanzas y diferencias con las que cuentan estas cinco guías en cuanto al manejo adecuada de las pacientes gestantes con lupus, se puede inferir que el protocolo más completo es el del Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Clinic y Universitat de Barcelona, puesto que aunque no se han realizado estudios comparando la sensibilidad y especificidad de cada uno, este abarca muchos aspectos clave en cuanto al manejo en estas pacientes, desde resaltar la importancia y beneficios de la visita preconcepcional, el hecho de mantener una enfermedad inactiva como mínimo 6 meses previos a la concepción, las contraindicaciones absolutas y relativas de la gestación en pacientes con LES, abordaje farmacológico en estas gestantes, la frecuencia de los controles prenatales, ultrasonidos y ecocardiografías, hasta el manejo y control del parto y puerperio, medicamentos que pueden usarse en este, las visitas puerperales y pruebas analíticas de laboratorio que debe realizarse la puérpera, que como se hizo evidente a lo largo de todo este capítulo, no todas las guías y protocolos descritos cuentan con todos estos elementos.<sup>54</sup> Si bien está bastante completa, faltaría añadir puntos clave como los analizados en el consenso realizado por SEGO, SEMI y SER en el año 2019 ya que es el único documento en el que se hace mención sobre las vacunas y vitaminas que la mujer embarazada con LES puede recibir, así como la importancia de realizar citología cervical en estas pacientes.<sup>70</sup>

## Capítulo 6. Análisis

En la actualidad, las mujeres con LES en edad fértil tienen una mejor calidad de vida, lo que lleva a aumentar el número de gestaciones en estas.<sup>70</sup> Y aunque la mayoría de los embarazos de pacientes con LES tiene un desenlace óptimo estos no deben dejar de ser considerados de alto y llevar un control riguroso<sup>12,57,14</sup>

Con el fin de abordar el manejo adecuado de una paciente embarazada con lupus, se localizaron y describieron las guías y protocolos más actualizados en este tema, cada una de las guías abordaba aspectos esenciales para el manejo del embarazo adecuado en estas pacientes, sin embargo, diferían y concordaban en distintos aspectos. Uno de los aspectos que mayor relevancia tiene en estas guías y protocolos es la visita preconcepcional en la cual se pretende estimar el riesgo que posee la madre y el feto de padecer complicaciones, puesto que evalúa cuando fue el último brote lúpico y es que todas las guías y protocolos concuerdan que deben pasar como mínimo 6 meses sin brote o actividad de la enfermedad previos a la concepción, con esto se logra reducir el número de complicaciones materno-fetales.<sup>54,58,70,78,81,82,84</sup> Se destaca que el consenso de la SEGO además añade la revisión ginecológica previa, haciendo mención sobre la necesidad de cribado mediante una citología cervical.<sup>70</sup>

Otro aspecto de suma importancia es valorar las situaciones que contraindican absolutamente la gestación en las pacientes con LES, por lo que en tres de las guías y protocolos se discute este aspecto y concuerdan con cada una en su totalidad siendo estas: hipertensión pulmonar grave (con una presión sistólica >50mmHg o sintomática), grave enfermedad pulmonar restrictiva (capacidad vital forzada <50% de su valor predictivo), enfermedad renal crónica (con una creatinina >2.8mg/dl), insuficiencia cardíaca, que haya sufrido ictus en los 6 meses anteriores, cualquier forma que manifieste lupus grave o que la paciente cuente con antecedentes de insuficiencia placentaria recurrente pese a tratamiento adecuado con heparina y aspirina.<sup>54,70,84</sup>

El protocolo del Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Clinic y Universitat de Barcelona, el consenso de SEGO, SEMI y SER, y la guía del Ministerio de Canarias concuerdan en que en cada visita prenatal debe realizarse control de laboratorios para evaluar el estado de actividad de la enfermedad, todos hacen énfasis en realizar hematología, reactantes de fase aguda, pruebas de función renal y hepática, tiempos de coagulación, orina simple, relación proteína/creatinina y en caso de antecedente de nefritis lúpica hacer orina de 24 horas y las pruebas inmunológicas (anti-ADN, niveles de complemento, anti-La y anti-Ro); el consenso de SEGO, SEMI y SER y la guía de canarias mencionan que basta con realizar una sola vez los anticuerpos antifosfolípidos, anti-Ro y anti-La si estos fueran negativos; dicho consenso es el único que recomienda medir el

perfil tiroideo y los niveles de vitamina D ya que la afección en estos puede dar como resultado efectos adversos como prematuridad y abortos.<sup>54,70,83</sup>

Respecto a los controles prenatales de las embarazadas con LES, 3 guías/protocolos analizados (protocolo del Hospital Clinic de Barcelona 2020, el consenso de SEGO, SEMI y SER del 2019 y la guía del Ministerio de Sanidad de Canarias) abordan este tema, el primero hace referencia que la frecuencia de los controles debe individualizarse según la gravedad de la enfermedad en la gestante, sin embargo, recomiendan que la primera visita se dé lo antes posible (entre las 6-8 semanas) y que las visitas posteriores deben ser cada 4 semanas hasta llegar a las 36 semanas gestacionales, a partir de esta, cada 1-2 semanas hasta alcanzar las 39 semanas y luego cada semana hasta resolver el embarazo; el consenso da pautas similares, siendo que el control semanal se iniciará en la semana 38 no en la 39 como lo menciona el protocolo; por último está esta guía del Ministerio de Sanidad de Canarias la cual menciona que la frecuencia de visitas prenatales debe ser cada 4-6 semanas hasta la semana 26, a partir de la semana 27 debe ser cada 2 semanas hasta el parto.<sup>54,70,81</sup>

No existen estudios que hayan probado estas guías para poder comparar si la frecuencia de visitas tiene algún efecto en el desarrollo de las complicaciones materno-fetales, ninguna de estas guías tiene la misma frecuencia establecida en las visitas prenatales cómo es posible observar, sin embargo, todas hacen énfasis que dicha frecuencia no es absoluta ya que dependerá sobre todo del estado de actividad de la enfermedad en dichas pacientes.

A cerca de la monitorización ecográfica, dos de cinco de las guías hacen referencia en cuanto a la frecuencia en que deben realizarse dichos estudios, el protocolo del Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Clinic y Universitat de Barcelona menciona que el primer ultrasonido debe realizarse entre las semanas gestacionales 11-14 acompañada de un Doppler de arterias uterinas, por otra parte la guía del Ministerio de Sanidad de Canarias sugiere que la primera ecografía se realice en las semanas 8-9 gestacionales, y que el Doppler se realice a las 12 semanas gestacionales, acompañado de una ecografía como cribado de cromosomopatías.<sup>54,81</sup> Ambas guías concuerdan en que el ultrasonido para identificar malformaciones congénitas debe realizarse en la semana gestacional 20; respecto al ultrasonido para evaluar el crecimiento fetal acompañado de un Doppler de arterias uterinas, el protocolo de Barcelona sugiere realizarla a partir de la semana gestacional 24, mientras que la guía de Canarias menciona que debe realizarse en la semana 28 y a partir de esta, realizar una ecografía cada 4 semanas hasta el parto.<sup>54,81</sup> Estos aspectos destacan que es de suma importancia realizar controles ecográficos además de los inmunológicos y de laboratorios principalmente con el fin de localizar hallazgos que sugieran cromosomopatías, malformaciones congénitas y evaluar el crecimiento fetal. Si bien

las semanas gestacionales para la realización de cada estudio no coincide, la diferencia no es tan amplia y en la práctica clínica estas valoraciones se deben llevar a cabo dentro de un período de tiempo cercano al recomendado.

De las cinco guías analizadas y descritas únicamente dos de ellas abordan los tipos de brotes que pueden llegar a presentar las gestantes con lupus, estas 2 guías corresponden al protocolo del Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Clinic y Universitat de Barcelona y la guía del Hospital de Hopkins, ambas concuerdan en tratar con reposo relativo, corticoides sistémicos a dosis bajas pero funcionales y no exceder los 20mg/día en el caso de la prednisona que es el medicamento de elección en caso de poliartritis y se recomienda el uso de corticoides tópicos en caso de lesiones cutáneas estas manifestaciones señalan que las embarazadas cursan con un brote lúpico leve.<sup>54,84</sup> La segunda guía propone el uso de AINES únicamente durante los dos primeros trimestres.<sup>84</sup> Respecto a la presentación de brote moderado-grave, ambas guías concuerdan en el uso de corticoides a dosis bajas, en caso de utilizar metilprednisolona (250-500mg/día por 3 días).<sup>54,84</sup>

El consenso de SEGO, SEMI y SER es el único documento analizado, que toma en cuenta el abordaje sobre las vacunas y vitaminas que es recomendable administrar en las embarazadas con LES, indica que se debe suplementar con ácido fólico y multivitaminas y pueden recibir vacunas contra la gripe (segura en todo el embarazo) y de la tos ferina (incluida la Tdap que es recomendada entre las 27-36 semanas gestacionales).<sup>70</sup>

En cuanto a las complicaciones materno-fetales es importante destacar el hecho que, aunque la tasa de pérdida de embarazo en estas pacientes ha disminuido en los últimos años (de un 43% a un 17%) estas gestaciones aún son consideradas de alto riesgo puesto que se asocian a mayor morbilidad materno-fetal, se dice que las mujeres con LES tienen un aumento de 4 veces en las tasas de complicaciones durante el embarazo.<sup>13,48,54</sup>

El estudio más grande realizado en pacientes gestantes con LES con el fin de estudiar las complicaciones materno-fetales analizó a 13,555 mujeres embarazadas con lupus, en este se encontró un aumento de 2-4 veces en las complicaciones obstétricas, dato que concuerda con el resto de estudios mencionados previamente; otro hallazgo importante de este estudio fue el aumento de 20 veces en la mortalidad materna en estas mujeres.<sup>53,56,59</sup> El estudio PROMISSE realizado con 385 pacientes, demostró una tasa de 19% en malos resultados obstétricos.<sup>54</sup>

Cuando existe un incremento de la actividad lúpica en la gestación ocurre un incremento en las complicaciones materno-fetales, existe el riesgo de que el 15-30% de embarazadas con

lupus desarrolle algún grado de actividad lúpica durante su embarazo, especialmente cuando ha presentado algún brote de la enfermedad en los 6 meses previos a la concepción.<sup>11,14</sup>

Entre las complicaciones maternas más comunes se encuentran, el brote lúpico ya que la tasa de incidencia puede ir desde 25-60%, esta complicación suele ser infrecuente cuando la enfermedad lleva un largo periodo inactiva (>6 meses); el “Hopkins Lupus Center” de Estados Unidos sugiere que los brotes renales y hematológicos suelen ser la forma más común de exacerbación de la enfermedad en el embarazo.<sup>59</sup> Siendo justamente estos los que más repercuten en el pronóstico de este.<sup>84</sup> Otra complicación frecuente es la nefritis lúpica y es que aquellas que la presentan en los 6 meses previos a la concepción tienen un riesgo de 33 veces mayor de desarrollarla durante el embarazo.<sup>7,56</sup> La preeclampsia corresponde a otra de las complicaciones maternas más frecuentes, puede ocurrir en un 16-30% de estas pacientes comparado con una incidencia de 4.6% en aquellas gestantes sin lupus.<sup>53,58,61</sup> En una serie de casos retrospectiva la cual incluyó 43 pacientes embarazadas que eran atendidas en la Unidad de Medicina Materno Fetal y en el servicio de Reumatología de 2010-2015 en el noreste de Colombia se demostró que la complicación materna que se encontró con mayor frecuencia fue la preeclampsia (11 de las 43 pacientes).<sup>62</sup>

Entre las complicaciones fetales se sabe que la frecuencia de abortos es mucho mayor en gestantes con lupus, siendo esto en un 5-30% de los embarazos.<sup>61,66</sup> Clowse et al. Refiere que cuando en el segundo trimestre hay niveles bajos de complemento y la presencia de Anti-ADN se asocia a una tasa muy alta de pérdida fetal y parto pretérmino.<sup>12</sup> La RCIU es común en estos embarazos, la tasa de presentación va de un 10-30% comparado con un 10% en mujeres sin LES.<sup>53,61</sup> En una serie de casos retrospectiva la cual incluyó 43 pacientes embarazadas que eran atendidas en la Unidad de Medicina Materno Fetal y en el servicio de Reumatología de 2010-2015 en el noreste de Colombia se observó que la segunda complicación fetal fue la restricción de crecimiento intrauterino (6 de 43 pacientes) que correspondió a un 14%, solo antecedida por el parto prematuro.<sup>62</sup> Una complicación fetal mucho menos frecuente pero importante de mencionar es el lupus neonatal, la tasa de incidencia va de 1-2% y el riesgo es 10 veces mayor cuando la paciente ha tenido un hijo con esta patología previamente.<sup>7,13</sup>

Al analizar cada una de las guías y protocolos del manejo del embarazo en pacientes con LES se puede inferir que el protocolo más completo es el del Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Clinic y Universitat de Barcelona, puesto que aunque no se han realizado estudios comparando la sensibilidad y especificidad de cada uno de estos documentos, este abarca muchos aspectos clave en cuanto al manejo en estas pacientes, desde resaltar la importancia y beneficios de la visita preconcepcional, el hecho de mantener una enfermedad inactiva como mínimo 6 meses

previos a la concepción, las contraindicaciones absolutas del embarazo, abordaje farmacológico, frecuencia de los controles prenatales, ultrasonidos y ecocardiografías, hasta el manejo y control del parto y puerperio, que como se hizo evidente a lo largo de dicho capítulo, no todas las guías y protocolos descritos cuentan con todos estos elementos.<sup>54</sup> Si bien está bastante completa, faltaría añadir aspectos importantes que menciona el consenso realizado por SEGO, SEMI y SER en el año 2019 ya que es el único documento en el que se hace mención sobre las vacunas y vitaminas que la mujer embarazada con LES puede recibir y menciona la importancia de realizar citología cervical a dichas pacientes.<sup>70</sup>

## Conclusiones

La valoración preconcepcional multidisciplinaria y un control prenatal riguroso a intervalos individualizados en función del estado clínico es crucial y capaz de reducir efectivamente las complicaciones materno fetales.

El manejo de la terapéutica farmacológica en esta etapa debe ser cuidadosa y manejada por un médico con conocimientos bien establecidos sobre efectos secundarios y dosis mínimas efectivas de estos medicamentos.

La guía de manejo más completa para su aplicación durante la práctica clínica es el protocolo realizado por el Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Clinic y Universitat de Barcelona, sobre todo al ser complementado con el consenso emitido por la SEGO, SEMI y SER del año 2019.

Entre los factores que representan un mayor riesgo para resultados adversos en las gestantes son la existencia de enfermedad renal previa, exacerbaciones observadas en los seis meses previos al embarazo, antecedentes de pérdidas fetales, hipertensión arterial, y la presencia de anticuerpos anti-Ro y Anti-La positivos.

Las complicaciones maternas más comunes son la preeclampsia, el parto prematuro y un incremento en la incidencia de brotes lúpicos. Mientras que las complicaciones fetales incluyen la pérdida fetal, el aborto, y la restricción del crecimiento intrauterino.

Actualmente no existen guías de práctica clínica de elaboración guatemalteca publicadas por parte de instituciones nacionales o del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

## Recomendaciones

A los médicos de hospitales de referencia nacional para fomentar la coordinación de equipos multidisciplinarios, que involucren médicos ginecoobstetras e internistas o reumatólogos para la creación de estrategias de control y manejo de mujeres embarazadas con LES a nivel nacional con el fin de obtener las estrategias necesarias para una adecuada atención médica.

A Ginecólogos y Obstetras, y personal médico llevar a cabo una valoración preconcepcional multidisciplinaria en aquellas mujeres con lupus que deseen embarazarse, explicando la importancia de esta valoración para obtener información detallada de los antecedentes médicos y realizar un examen físico completo acompañado de los exámenes de laboratorio correspondientes que puedan evidenciar o no falla orgánica y/o situaciones que contraindiquen la gestación.

A los médicos que ejercen en los departamentos gineco-obstétricos de los hospitales de referencia para embarazos de alto riesgo, implementar protocolos o guías de práctica clínica para el manejo de embarazadas con lupus eritematoso sistémico para dar un diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz.

A personal de salud en atención primaria, referir de inmediato a un hospital de tercer nivel que cuente con ginecólogos y reumatólogos o internistas a las pacientes con lupus eritematoso sistémico al confirmar su embarazo.

A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, incentivar el estudio, investigación y compilación de datos de pacientes con Lupus eritematosos sistémico, con el propósito de crear un perfil epidemiológico de esta patología a nivel nacional.

## Referencias bibliográficas

1. López Aldas RC. Lupus eritematoso sistémico. [tesis Médico General en línea]. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Salud Pública; 2018. [citado 13 Ago 2021]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/8594/1/94T00339.PDF>
2. Trujillo Martín MM, Fernández de Larrinoa IR, Ruiz Irastorza G, Pego Reigosa JM, Sabio Sánchez JM, Serrano Aguilar P. Guía de práctica clínica para el lupus eritematoso sistémico; recomendaciones para el abordaje clínico general. *Med Clin (Barc)* [en línea]. 2016 Mar [citado 13 Ago 2021]; 146(9): 413.e1-413214. doi:<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.013>
3. Xibillé Friedmann D, Pérez Rodríguez M, Carillo Vásquez S, Álvarez Hernández E, Aceves FJ, Ocampo Torres MC. Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin* [en línea]. 2019 Nov [citado 13 Ago 2021]; 15(1): 3-20. doi:<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.03.011>
4. Mesa Abad P, Tovar Muñoz L, Serrano Navarro I, Ventura Puertos P, Berlango Jiménez J. El embarazo en mujeres con lupus eritematoso sistémico: una revisión integrativa. *Enferm Nefrol* [en línea]. 2020 Mar [citado 13 Ago 2021]; 23 (1): 11-21. doi: <https://doi.org/10.37551/S2254-28842020002>
5. González Jiménez D, Mejía Bonilla S, Cruz Fallas M. Lupus eritematosos sistémico: enfoque general de la enfermedad. *Revista Médica Sinergia* [en línea]. 2021 Ene [citado 13 Ago 2021]; 6 (1): e630. doi: <https://doi.org/10.31434/rms.v6i1.630>
6. López A, Bustamante M, Escalante I, Kramer L, Araica JP, Maldonado Y, et al. Descripción clínica de pacientes con lupus eritematoso sistémico evaluados en un centro especializado en enfermedades reumáticas de la Ciudad de Guatemala. *GRP* [en línea]. 2021 Jun [citado 13 Ago 2021]; doi: <https://doi.org/10.46856/grp.12.e090>
7. Franco Almada C. Lupus eritematoso sistémico y embarazo. *Rev. Par. Reumatol* [en línea]. 2019 Jun [citado 13 Ago 2021]; 4 (1): 19-24. Disponible en: <http://www.revista.spr.org.py/index.php/spr/article/view/84/183>
8. Córdova Cruzado MS. Lupus eritematoso sistémico (LES). [tesis Licenciado en enfermería en línea]. Abancay: Universidad Tecnológica de los Andes, Facultad de Enfermería; 2017. [citado 13 Ago 2021]. Disponible en: <http://repositorio.utea.edu.pe/bitstream/handle/utea/54/Lupus%20Eritematoso%20Sistémico%20%28LES%29.pdf?sequence=3&isAllowed=y>

9. García García CO, Yupe Ramírez LO, Vaquias Xajil IP, Xinico Yos GJ. Enfermedad autoinmune múltiple. Rev. med. interna [en línea]. 2015 Mayo [citado 13 Ago 2021]; 19 (2): 7-54. Disponible en: <http://bibliomed.usac.edu.gt/revistas/revmedi/2015/19/2/01>
10. Magallares B, Lobo Prat D, Castellví I, Moya P, Gich I, Martínez Martínez L. Assessment of EULAR/ACR-2019, SLICC-2012 and ACR-1997 Classification Criteria in SLE with Longstanding Disease. J Clin Med [en línea]. 2021 Jun [citado 13 Ago 2021]; 10 (11): 2377. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10112377>
11. Stuht López D, Santoyo Haro S, Lara Barragán I. Lupus eritematoso sistémico en el embarazo. Acta Médica Grupo Ángeles [en línea]. 2018 [citado 13 Ago 2021]; 16 (4) 331-338. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2018/am184i.pdf>
12. González Naranjo LA, Restrepo Escobar M. Lupus eritematoso sistémico y embarazo. Rev. Colomb. Reumatol. [en línea]. 2011 sep [citado 13 Ago 2021]; 18 (3): 175-186. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-81232011000300004](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232011000300004)
13. Mendoza Pinto C, Rarmires de Jesus N, Cunha dos Santos F, Mendes Klumb E, García Carasco M, Abramino Levy R. Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. Autoimmune diseases [en línea]. 2015 Mayo [citado 13 Ago 2021]; 1 (1): 1-19. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/943490>
14. Malpartida M. Guía de práctica clínica: Embarazo y lupus eritematoso sistémico. Osecac [en línea]. 2014 [citado 13 Ago 2021]; 39(1): 1-11. Disponible en: [http://www.osecac.org.ar/documentos/guias\\_medicas/gpc%202008/Reumatologia/Reu-39%20Embarazo%20y%20Lupus%20Eritematoso%20Sistemico\\_v0-14.pdf](http://www.osecac.org.ar/documentos/guias_medicas/gpc%202008/Reumatologia/Reu-39%20Embarazo%20y%20Lupus%20Eritematoso%20Sistemico_v0-14.pdf)
15. McDonald EG, Bissonette L, Ensworth S, Dayan N, Clarke A, Keeling S, et al. Monitoring of Systemic Lupus Erythematosus Pregnancies: A Systematic Literature Review. J. Rjeumatol. [en línea]. 2018 Jul [citado 13 Ago 2021]; 45(10): 1477-1490. Disponible en: <https://doi.org/10.3899/jrheum.171023>
16. Bermúdez Marrero WM, Vizcaino Luna Y, Bermúdez Marrero WA. Lupus eritematoso sistémico. Acta Méd Centro [en línea]. 2017 [citado 13 Ago 2021]. 11(1): [aprox 15 pant]Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/795>
17. Marchena TJ. Lupus eritematosos sistémico (LES). Revista informática médica [en línea]. 2019? [citado 13 Ago 2021]; 75-84. Disponible en: [https://www.academia.edu/43267864/REVISTA\\_INFORM%C3%81TICA\\_M%C3%89DICA-UNIVERSIDAD\\_PERUANA\\_LOS\\_ANDES\\_LUPUS\\_ERITEMATOSO\\_SISTEMICO\\_LES\\_SYSTEMIC\\_LUPUS\\_ERYTHEMATOSUS](https://www.academia.edu/43267864/REVISTA_INFORM%C3%81TICA_M%C3%89DICA-UNIVERSIDAD_PERUANA_LOS_ANDES_LUPUS_ERITEMATOSO_SISTEMICO_LES_SYSTEMIC_LUPUS_ERYTHEMATOSUS)
18. Chiquihuara Rodríguez BS. Manifestaciones de pacientes con lupus eritematoso sistémico al inicio y durante su evolución atendidos en el Hospital Nacional Dos de mayo 2000-2017. [tesis

- Médico y Cirujano en línea]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina; 2019. [citado 13 Ago 2021]. Disponible en: [https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/10301/Chuquihuara\\_rb.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/10301/Chuquihuara_rb.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
19. Barbhैया M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* [en línea]. 2016 Sep [citado 13 Ago 2021];28(5):497-505. doi:<https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000318>
  20. Gonzalez Crespo R, Calvo Alén J. Lupus eritematoso sistémico. *Sociedad Española de Reumatología* [en línea]. Sep 2015? [citado 13 Ago 2021]; 3-12. Disponible en: <http://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/LES.pdf>
  21. Fernández Ávila DF, Rincón Riaño DN, Bernal Macías S, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli Cock D. Prevalencia y características demográficas del lupus eritematoso sistémico, miopatía inflamatoria, osteoporosis, polimialgia reumática, síndrome Sjögren y vasculitis en Colombia, según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social [en línea]. Colombia 2017 [citado 13 Ago 2021]; doi: [https://www.researchgate.net/publication/318967596\\_Prevalencia\\_y\\_caracteristicas\\_demograficas\\_del\\_Lupus\\_Eritematoso\\_Sistemico\\_Miopatía\\_Inflamatoria\\_Osteoporosis\\_Polimialgia\\_Reumatica\\_Sindrome\\_Sjogren\\_y\\_Vasculitis\\_en\\_Colombia\\_segun\\_informacion\\_del\\_Sist](https://www.researchgate.net/publication/318967596_Prevalencia_y_caracteristicas_demograficas_del_Lupus_Eritematoso_Sistemico_Miopatía_Inflamatoria_Osteoporosis_Polimialgia_Reumatica_Sindrome_Sjogren_y_Vasculitis_en_Colombia_segun_informacion_del_Sist)
  22. Leonardo Escalante HI, Caracterización del lupus eritematoso sistémico y factores de actividad lúpica y riesgo cardiovascular en pacientes de la unidad de reumatología de adultos del Hospital General San Juan de Dios de Guatemala. [Tesis médico y cirujano en línea]. Guatemala: Universidad Mariano Gálvez, Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud; 2012. [citado 13 Ago 2021]. Disponible en: <https://glifos.umg.edu.gt/digital/46448.pdf>
  23. Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus. Institucional. Latinoamérica: GLADEL; 1997 [citado 13 Ago 2021]. Institucional; [aprox 2 pant.]. Disponible en: [https://www.gladel.org/contenidos/2021/03/10/Editorial\\_2946.php](https://www.gladel.org/contenidos/2021/03/10/Editorial_2946.php)
  24. Alonso Mesonero MD. Lupus eritematosos sistémico: epidemiología y presentación clínica en el noreste de España. [Tesis doctoral en línea]. Cantabria: Universidad de Cantabria, Facultad de Medicina; 2017. [citado 13 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.tesisred.net/bitstream/handle/10803/404970/TesisMDAM.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
  25. Galindo M, Molina RA, Pablos Álvarez JL. Lupus eritematoso sistémico (I): Etiopatogenia, manifestaciones clínicas, historia natural, pruebas diagnósticas, diagnóstico diferencial. *Medicine* [en línea]. 2017 [citado 13 Ago 2021]; 12 (25): 1429-1439. Disponible en:

<http://www.residenciamflapaz.com/Articulos%20Residencia%2017/156%20Lupus%20eritematoso%20sist%C3%A9mico%20%28I%29%20MEDICINE%2002-17.pdf>

26. Enríquez Mejía MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. Rev. med. investig. [en línea]. 2013 Ene [citado 13 Ago 2021]; 12 (25): 1429-1439. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medicina-e-investigacion-353-pdf-X2214310613653982>
27. Ondarza Vidaurreta RN. Lupus eritematoso sistémico (LES). Revista de Educación Bioquímica [en línea]. 2017 [citado 13 Ago 2021]; 36 (1): 21-27. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2017/reb171d.pdf>
28. Pedraz Penalva T, Bernabeu Gonzalvéz P, Vela Casasempere P. Lupus eritematoso sistémico. En: Belmonte MA, Castellano JA, Román JA, Rosas JC. Enfermedades Reumáticas: Actualización SVR [en línea]. Valencia: Sociedad Valenciana de Reumatología 2013: p 91-110. [citado 13 Ago 2021]; Disponible en: <https://svreumatologia.es/enfermedades-reumaticas-actualizacion-svr-edicion-2013/>
29. Chile ministerio de salud. Guía Clínica AUGE Lupus Eritematoso Sistémico [en línea]. Chile: SOCHIRE; 2013 [citado 13 Ago 2021]. Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Lupus.pdf>
30. Gonzales Obando CM, Sánchez Calderón FJ, Sandoval Salazar CA. Comportamiento del lupus eritematoso sistémico en las pacientes embarazadas en el Hospital Bertha Calderón Roque durante el período enero-septiembre 2015. [tesis Doctor en Medicina y Cirugía en línea]. Managua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Facultad de las Ciencias Médicas; 2015. [citado 13 Ago 2021]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/80118208.pdf>
31. Mohammed DM, Alnamkany AA, Alruwaili EM, Nasif AAA, Al Nasif JA, Shahbaz JA, et al. An overview on diagnosis and management approach of systemic Lupus Erythematosus. Archives of Pharmacy Practice [en línea]. 2021 Ene [citado 13 Ago 2021]; 12(1): 41–3. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=148269881&lang=es&site=ehost-live>
32. Enríquez E, Kanaffo S, Lozano F. Protocolo diagnóstico ante la sospecha de lupus eritematoso sistémico. Medicine [en línea]. 2017 Feb [citado 13 Ago 2021]; 12 (25): 1463-1466. doi: <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.01.005>
33. Acosta Colmán I, Avila G, Acosta ME, Aquino A, Centurión O, Duarte M. Manifestaciones clínicas y laboratoriales den en lupus eritematoso sistémico-LES. Mem. Invest. Cienc. Salud

- [en línea]. 2016 Feb [citado 13 Ago 2021]; 14 (1): 94-109. doi: [http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014\(01\)94-109](http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)94-109)
34. Wallace DJ, Gladman DD, Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults [en línea]. Massachusetts: Uptodate; 2019 [citado 13 Ago 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?search=lupus%20eritematoso%20sist%C3%A9mico&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H500431](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?search=lupus%20eritematoso%20sist%C3%A9mico&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H500431)
35. Rivera F, Romera A, Villabón P, Sánchez Escudero P, Anaya S, González López LM, et al. Lupus eritematoso sistémico: Nefropatía lúpica [en línea]. Madrid: Elsevier 2020; [citado 13 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-lupus-eritematoso-sistemico-nefropatia-lupica--263>
36. Kidney pathology.com, Nefritis lúpica y compromiso renal en otras enfermedades reumatológicas [en línea]. Antioquia: Grupo de Patología Renal y de Trasplantes (PRYT); 2006 [citado 13 Ago 2021]. Disponible en: [https://kidney pathology.com/Nefritis\\_lupica.html](https://kidney pathology.com/Nefritis_lupica.html)
37. Bajema IM, Wilhelmus S, ALpers C, Brujin JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* [en línea]. 2018 Abr [citado 13 Ago 2021]; 93 (4): 789-796. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.023>
38. Proaño López NE, Arévalo Ordóñez IM. Elements that rheumatologists and dermatologists should know about Systemic Lupus Erythematosus. *Rev. cuba. reumatol* [en línea]. 2016 Ago [citado 13 Ago 2021]; 18 (2): 150-154. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubreu/cre-2016/cre162g.pdf>
39. Alarcón GS. Lupus eritematoso sistémico: criterios de clasificación y diagnóstico. *DIAGNOSTICO* [en línea]. 2018 Jun [citado 13 Ago 2021]; 57 (2): 94-101. Disponible en: <http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/88/97>
40. Zambrano Salazar PG. Lupus eritematoso sistémico complicado en el adulto. [Tesis médico en línea]. Ambato: Universidad Técnica de Ambato, Facultad de las Ciencias de la Salud; 2018. [citado 13 Ago 2021]. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/28135/2/LUPUS%20ERITEMATOSO%20%20SIST%C3%A9MICO%20COMPLICADO%20EN%20ADULTO.pdf>
41. AL-katheri Y, Bukhari F, Mawlawi M, NAJI A A, Alanazi R, Alghamdi B, et al. Diagnosis and Management of Systematic Lupus Erythematosus (SLE). *Egyptian Journal of Hospital Medicine* [en línea]. 2017 Jul [citado 13 Ago 2021]; 67(2): 672–678. Disponible en:

<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=123819303&lang=es&site=ehost-live>

42. Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics. SLICC classification criteria for systemic lupus erythematosus [en línea]. Illinois: SLICC; 2012? [citado 13 Ago 2021]. Disponible en:<https://sliccgroup.org/research/sle-criteria/>
43. Silva Rojas FA, González González M, Farfán Cano HR, Farfán Cano FF, Silva Rojas J. Lupus eritematoso sistémico. Revista científica INSPILIP [en línea]. 2021 Abr [citado 13 Ago 2021]; 5(1): 11-22. Disponible en: <https://www.inspilip.gob.ec/wp-content/uploads/2021/03/Lupus-por-el-Dr.-Galo.pdf>
44. Barba PJ, Morgado Carrasco D, Bois M, Feola H. Nuevos criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico. Piel [en línea]. 2019 Feb [citado 13 Ago 2021]; 36 (2): 126-128. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2020.02.002>
45. Aringer M, Costenbader KH, Daikh DI, Brinks R, Mosca M, Ramsey Goldman R, et al. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. [en línea]. 2020 Sep [citado 13 Ago 2021]; 71 (9): 1400-1412. doi:<https://dx.doi.org/10.1002/art.40930>
46. Rubio J, Krishfield S, Kyttaris VC. Application of the 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology systemic lupus erythematosus classification criteria in clinical practice: a single center experience. Lupus [en línea]. 2020 Feb [citado 13 Ago 2021]; 29 (4): 421-425. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203320908939>
47. Majdan M. Guías: Criterios de clasificación y tratamiento del lupus eritematoso sistémico [en línea]. Empendium; 1996 [actualizado 20 Dic 2019; citado 13 Ago 2021]; Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/noticias/223041,criterios-de-clasificacion-y-tratamiento-del-lupus-eritematoso-sistemico>
48. Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. Semin Arthritis Rheum [en línea]. 2019 Dec [citado 13 Ago 2021]; 49 (3S): S14-S17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.09.009>
49. Aringer M, Leuchten N, Johnson SR. New criteria for lupus. Curr Rheumatol Rep [en línea]. 2020 Mayo [citado 13 Ago 2021]; 22 (18): 1-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00896-6>
50. Espisona Garriga G, Teixidó Ribaudi I, Mascaró Galy JM, Quintana Porrás LF, Guasch Pomes N, Cervera Segura R. Pruebas y diagnóstico del lupus sistémico [en línea]. Barcelona: Clínic Barcelona; 1989 [actualizado 20 Feb 2018; citado 13 Ago 2021]; Disponible en:<https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/lupus/pruebas-y-diagnostico>

51. Carrillo Mord P, García Franco A, Soto Lara M, Rodríguez Vásquez F, Pérez Villalobos J, Martínez Torres D. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. *Rev. Fac. Med. Mex.* [en línea]. 2020 Sep [citado 13 Ago 2021]; 64 (1): 39-48. doi: <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2021.64.1.07>
52. Singhal S, Meena J, Kumar S, Roy K, Singh N, Shekhar B, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnancy in women with autoimmune disorder. *Cureus* [en línea]. 2021 Jun [citado 13 Ago 2021]; 13 (6): 1-9. doi: <https://dx.doi.org/10.7759%2Fcureus.16024>
53. Bermas BL, Smith NA. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus [en línea]. Massachusetts: Uptodate; 2021 [citado 13 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pregnancy-in-women-with-systemic-lupus-erythematosus#H446802200>
54. Hospital Clinic, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona. Protocolo: lupus eritematoso sistémico y embarazo sistémico [en línea]. Barcelona: Fetal Medicine Barcelona; 2018 [actualizado 23 Mayo 2018; citado 13 Ago 2021]; Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/les%20y%20embarazo.pdf>
55. Petri M. Pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [en línea]. 2020 Apr [citado 13 Ago 2021]; 64 (1): 24-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.09.002>
56. Sammaritano LR. Management of Systemic Lupus Erythematosus During Pregnancy. *Annu. Rev. Med* [en línea]. 2017 Ene [citado 13 Ago 2021]; 68(1): 271-285. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042915-102658>
57. Thong B, Olsen NJ. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology* [en línea]. 2017 Abr [citado 13 Ago 2021]; 56(1): i3-i13. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew401>
58. Lateef A, Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheym Dis Clin North Am* [en línea]. 2017 Mayo [citado 13 Ago 2021]; 43(2): 215-226. Disponible en: <https://guidelines.international/wp-content/uploads/03-Systemic-lupus-erythematosus-and-Pregnancy-2017.pdf>
59. Knight CL, Nelson Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *Research and Reviews* [en línea]. 2017 Mar [citado 13 Ago 2021]; 9(1): 37-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5354538/pdf/oarr-9-037.pdf>

60. Danza A, RuizIradorza G, Khamashtac M. El embarazo en las enfermedades autoinmunes sistémicas: mitos, certezas y dudas. *Med Clin (Barc)* [en línea]. 2016 Abr [citado 13 Ago 2021]; 147(7): 306–312. Disponible en: <http://www.sgineh.org/images/PDF/Elembarazo.pdf>
61. López Jiménez S, Noguera Sánchez I, Ruiz Fernández R. Lupus eritematoso sistémico y embarazo: revisión bibliográfica. *Matronas Prof* [en línea]. 2020 May [citado 13 Ago 2021]; 20(4) /21(1): e10-e15. Disponible en: <https://www.federacion-matronas.org/revista/wp-content/uploads/2020/04/e10-REVISION-BIBLIOGRAFICA-LUPUS.pdf>
62. Ocampo Ramirez SM, Hoyos Patiño S, Lambertino Montaña JR, Gutiérrez Marín JH, Campo Campo MN, SanínBlair JE, et al. Caracterización de mujeres embarazadas con lupus eritematoso sistémico y resultados materno-fetales en el noroeste de Colombia. *Latreia* [en línea]. 2019 Dic [citado 13 Ago 2021]; 32(4): 266-275. doi: <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.25>
63. Pignaton Naseri E, Garanhani Surita F, Borovac Pinheiro A, Santos M, Appenzeller S, Lavras Costallat LT. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy: A Single-Center Observational Study of 69 Pregnancies. *Rev Bras Ginecol Obstet* [en línea]. 2018 Jun [citado 13 Ago 2021]; 40(10): 587-592. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1672136>
64. Cutipa Puma JL. Gestación y lupus eritematoso sistémico: Características clínicas, laboratoriales, complicaciones y resultados perinatales durante los años 2011-2016 en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza-Arequipa. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Facultad de Medicina; 2017. [citado 13 Ago 2021]. Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/UNSA/5498/MDCupujl.pdf?sequence=1&isAll owed=y>
65. The American College of Obstetrician and Gynecologists. Systemic lupus erythematosus. Clinical updates in women's health care [en línea]. 2021 Jul [citado 13 Ago 2021]; 19 (4): 1-39. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/journals-and-publications/clinical-updates/2020/07/systemic-lupus-erythematosus>
66. Mehta B, Luo Y, Xu J, Sammaritano L, Salmon J, Lockshin M, et al. Trends in maternal and fetal outcomes among pregnant women with systemic lupus erythematosus in the United States a cross-sectional analysis. *Annals of internal medicine* [en línea]. 2019 Jul [citado 13 Ago 2021]; 171(3): 164-171. doi: <https://doi.org/10.7326/M19-0120>
67. Barberán Martínez L. Guía de Práctica clínica del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico. [tesis Médico en línea]. España: Universidad Pública en Castellón de la Plana, Facultad de Medicina; 2018. [citado 13 Ago 2021]. Disponible en:

[http://repositori.uji.es/xmlui/bitstream/handle/10234/176693/TFG\\_2018\\_BarberanMartinezLidia.pdf?sequence=1](http://repositori.uji.es/xmlui/bitstream/handle/10234/176693/TFG_2018_BarberanMartinezLidia.pdf?sequence=1)

68. Wind M, Hendriks M, van Brussel BT, Eikenboom J, Allaart CF, Lamb HJ, et al. Effectiveness of a multidisciplinary clinical pathway for women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Lupus Sci Med* [en línea]. 2021 May [citado 13 Ago 2021]; 8 (1): e000472. doi:10.1136/lupus-2020-000472
69. Andreoli L, Bertias GK, Agmon Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* [en línea]. 2016 Jul [citado 13 Ago 2021]; 76(1): 476-485. doi:<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770>
70. Espinosa G, Galindo Izquierdo M, Marcos Puig B, Casellas Caro M, Delgado Beltrán P, Martínez López JA, et al. Control de embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido. Parte 1: Infertilidad, preservación ovárica y valoración preconcepcional. Documento de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Reumatología (SER). *Reumatol Clin* [en línea]. 2019 Nov [citado 13 Ago 2021]; 17(2): 61-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.09.002>
71. Cruz Martínez M, Rodríguez García I. Anticoncepción y técnicas de reproducción asistida en las enfermedades autoinmunes. *Cuadernos de autoinmunidad* [en línea]. 2019 Dic [citado 13 Ago 2021]; 12 (3): 14-23. Disponible en: <https://aadea.es/wp-content/uploads/2019/12/Cuadernos-Autoinmunidad-A%C3%B1o-12-num-3.pdf>
72. Restrepo AM, Valencia Osorio V, García A, Bolaños Martínez IA. Uso de métodos anticonceptivos en pacientes con lupus eritematoso sistémico: Una revisión de evidencia para Colombia. *Salutem Scientia Spiritus* [en línea]. 2020 Jun [citado 13 Ago 2021]; 6(1): 58-66. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/322512803.pdf>
73. Centers for Disease Control and Prevention. US Medical Eligibility Criteria (US MEC) for Contraceptive Use, 2016 [en línea]. Atlanta: CDC; 1947 [actualizado 2 Nov 2018; citado 13 Ago 2021]; Disponible en: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/intro.html>
74. Mobini M, Mohammadpour RA, Salehi Y, Niksolat F. Contraceptive prevalence and consulting service in women with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Ethiop J Health Sci* [en línea]. 2021 Mar [citado 13 Ago 2021]; 31(2): 293-298. doi: <https://doi.org/10.4314/ejhs.v31i2.12>

75. Morilla Aragón MT, Fernández Ordoñez E, Martínez Castellón N. Cuidados preconceptionales y durante la gestación de la mujer con lupus eritematoso sistémico. *Revista Enfermería Docente* [en línea]. 2020 Jun [citado 13 Ago 2021]; 112(1): 76-82. Disponible en: <https://www.huvv.es/sites/default/files/revistas/Cuidados%20Preconcepcionales.pdf>
76. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *The Journal of Rheumatology* [en línea]. 2002 Feb [citado 13 Ago 2021]; 29(2): 288-291. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/29/2/288>
77. Miniño M. Índice de actividad lúpica y tratamiento del lupus eritematoso en dermatología. *Dermatología Rev Mex* [en línea]. 2008 Feb [citado 13 Ago 2021]; 52(1): 20-28. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2008/rmd081d.pdf>
78. Rodríguez Almaraz E, Sáez Comet L, Casellas M, Delgado P, Ugarte A, Vela Casasempere P, et al. Control del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico/síndrome antifosfolípido: parte 2: seguimiento del embarazo. *Reumatol Clin* [en línea]. 2019 Nov [citado 13 Ago 2021]; 17(3): 125-131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.09.003>
79. Abd Rahman R, Min Tun K, Kamisan Atan I, Mohamed Said MS, Mustafar R, Zainuddin AA. New benefits of hydroxychloroquine in pregnant women with systemic lupus erythematosus. Retrospective Study in a Tertiary Centre. *Rev Bras Ginecol Obstet.* [en línea]. 2020 Nov [citado 13 Ago 2021]; 42(11): 705-711. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715140>
80. Skorpen CG, Salvesen KÅ, Palm Ø, Radtke M, Wallenius M. Pregnancy complications in women with systemic lupus erythematosus. *Tidsskr Nor Laegeforen* [en línea]. 2021 May [citado 13 Ago 2021]; 141(8). doi: <https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0596>
81. Canarias. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Guías de práctica clínica sobre lupus eritematoso sistémico: Salud sexual y reproductiva, embarazo. Canarias: MSCBS; 2015 [citado 13 Ago 2021]. Disponible en: [https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/563b3e42-91d7-11e9-b48f-7309b57ba94f/GPC%20LES%20version%20completa\\_2019.pdf](https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/563b3e42-91d7-11e9-b48f-7309b57ba94f/GPC%20LES%20version%20completa_2019.pdf)
82. Delgado P, Robles Á, Martínez López JA, Sáenz Comet L, Rodríguez Almaraz E, Martínez Sánchez N, et al. Control del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico/síndrome antifosfolípido. Parte 3. Parto. Puerperio. Lactancia. Anticoncepción. Recién nacido. *Reumatol Clin* [en línea]. 2019 Nov [citado 13 Ago 2021]; 17(4): 183-186. doi:<https://www.researchgate.net/deref/https%3A%2F%2Fdoi.org%2F10.1016%2Fj.reuma.2019.09.004>

83. Ikram N, Eudy A, Clowse ME. Breastfeeding in women with rheumatic diseases. *Lupus Sci Med* [en línea]. 2021 Apr [citado 13 Ago 2021]; 8(1): e000491. doi: <https://dx.doi.org/10.1136%2Flupus-2021-000491>
84. Rodríguez Almaraz ME, Rabadán Rubio E, Lozano F. Protocolo de manejo del lupus eritematoso sistémico en el embarazo. *Medicine* [en línea]. 2017 Oct [citado 13 Ago 2021]; 12(25): 1474-1477. doi: 10.1016/j.med.2017.01.007

# Anexos

## Anexo 1

### Matriz consolidativa de artículos utilizados según tipo de estudio

Tipo	Término utilizado	No. de artículos
<b>Todos los artículos</b>	Sin filtro	<b>84</b>
<b>Artículos de Revisión</b>	<p>[MeSH Terms]            (“Autoimmune Disease” [MeSH Terms] AND “Lupus Erythematosus, Systemic” [MeSH Terms] AND “Diagnosis” AND “Classification” AND “Drug therapy”)</p> <p>(“Lupus Erythematosus, Systemic” [MeSH Terms] AND “Pregnancy” [MeSH Terms] OR “Family Planning Services” [MeSH Terms] OR (“Contraceptives, Oral, Hormonal” [MeSH Terms] OR “Preconception Care” [MeSH Terms] OR “Risk Assessment” [MeSH Terms]) OR (“Fetal Monitoring” [MeSH Terms] OR “Pregnancy Complications” [MeSH Terms]) OR (“Breast Feeding” [MeSH Terms] OR “Lactation” [MeSH Terms])</p> <p>[Término DeCS]            “Enfermedad autoinmune” [Termino DeCS] AND “Lupus eritematoso sistémico” [Termino DeCS] AND “Criterios de clasificación” OR “Tratamiento Farmacológico” OR “Manejo”</p> <p>“Lupus eritematoso sistémico” [Termino DeCS] AND “Embarazo” [Termino DeCS] OR “Planificación familiar” [Termino DeCS] “Anticonceptivos orales” [Termino DeCS] OR “Atención Preconceptiva” [Termino DeCS] AND “Evaluación de riesgos” [Termino DeCS] “Control prenatal” OR “Monitoreo fetal” [Termino DeCS] OR “Complicaciones del embarazo” [Termino DeCS] OR “Lactancia materna”</p>	<b>34</b>
<b>Estudios de cohorte</b>	<p>[MeSH Terms]            (“Autoimmune Disease” [MeSH Terms] AND “Lupus Erythematosus, Systemic” [MeSH Terms] AND “Diagnosis” AND “Classification” AND “Drug therapy”)</p> <p>(“Lupus Erythematosus, Systemic” [MeSH Terms] AND “Pregnancy” [MeSH Terms] OR “Family Planning Services” [MeSH Terms] OR (“Contraceptives, Oral, Hormonal” [MeSH Terms] OR “Preconception Care” [MeSH Terms] OR “Risk Assessment” [MeSH Terms]) OR (“Fetal Monitoring” [MeSH Terms] OR “Pregnancy Complications” [MeSH Terms]) OR (“Breast Feeding” [MeSH Terms] OR “Lactation” [MeSH Terms])</p> <p>[Término DeCS]            “Enfermedad autoinmune” [Termino DeCS] AND “Lupus eritematoso sistémico” [Termino DeCS] AND “Criterios de clasificación” OR “Tratamiento Farmacológico” OR “Manejo”</p> <p>“Lupus eritematoso sistémico” [Termino DeCS] AND “Embarazo” [Termino DeCS] OR “Planificación familiar” [Termino DeCS] “Anticonceptivos orales” [Termino DeCS] OR “Atención Preconceptiva” [Termino DeCS] AND “Evaluación de riesgos” [Termino DeCS] “Control prenatal” OR “Monitoreo fetal” [Termino</p>	<b>9</b>

	DeCS] OR “Complicaciones del embarazo” [Termino DeCS] OR “Lactancia materna”	
<b>Estudios descriptivos</b>	<p>[MeSH Terms]          (“Autoimmune Disease” [MeSH Terms] AND “Lupus Erythematosus, Systemic” [MeSH Terms] AND “Diagnosis” AND “Classification” AND “Drug therapy”)</p> <p>(“Lupus Erythematosus, Systemic” [MeSH Terms] AND “Pregnancy” [MeSH Terms] OR “Family Planning Services” [MeSH Terms] OR (“Contraceptives, Oral, Hormonal” [MeSH Terms] OR “Preconception Care” [MeSH Terms] OR “Risk Assessment” [MeSH Terms]) OR (“Fetal Monitoring” [MeSH Terms] OR “Pregnancy Complications” [MeSH Terms]) OR (“Breast Feeding” [MeSH Terms] OR “Lactation” [MeSH Terms])</p> <p>[Término DeCS]          “Enfermedad autoinmune” [Termino DeCS] AND “Lupus eritematoso sistémico” [Termino DeCS] AND “Criterios de clasificación” OR “Tratamiento Farmacológico” OR “Manejo”</p> <p>“Lupus eritematoso sistémico” [Termino DeCS] AND “Embarazo” [Termino DeCS] OR “Planificación familiar” [Termino DeCS] “Anticonceptivos orales” [Termino DeCS] OR “Atención Preconceptiva” [Termino DeCS] AND “Evaluación de riesgos” [Termino DeCS] “Control prenatal” OR “Monitoreo fetal” [Termino DeCS] OR “Complicaciones del embarazo” [Termino DeCS] OR “Lactancia materna”</p>	<b>9</b>
<b>Artículo de opinión y análisis de experto</b>	<p>[DeCS]          “Lupus eritematoso sistémico” [Término DeCS]</p>	<b>1</b>
<b>Tesis de grado</b>	<p>[DeCS]          “Lupus eritematoso sistémico” [Termino DeCS] AND “Embarazo” [Termino DeCS] AND “Atención Preconceptiva” [Termino DeCS] AND “Manejo” AND “Lactancia materna” [Termino DeCS]</p>	<b>5</b>
<b>Guías de práctica clínica</b>	<p>[MeSH]          (“Lupus Erythematosus, Systemic” [MeSH Terms] AND “Pregnancy” [MeSH Terms] AND “Therapeutics” [MeSH Terms]</p> <p>[DeCS]          “Lupus eritematoso sistémico” [Termino DeCS] AND “Embarazo” [Termino DeCS] AND “Manejo”</p>	<b>9</b>
<b>Protocolos de manejo</b>	<p>[DeCS]          “Lupus eritematoso sistémico” [Termino DeCS] AND “Embarazo” [Termino DeCS] AND “Manejo”</p>	<b>3</b>
<b>Libro</b>	<p>[DeCS]          “Lupus eritematoso sistémico” [Termino DeCS] AND “Diagnostico” AND “Clasificación” AND “Tratamiento Farmacológico”</p>	<b>1</b>
<b>Monografía</b>	<p>[MeSH]          (“Lupus Erythematosus, Systemic” [MeSH Terms] AND “Pregnancy” [MeSH Terms] “Therapeutics” [MeSH Terms]</p>	<b>1</b>

Literatura gris	Dossier de prensa Carta clínica Reporte de proyecto	4
Sitio Web	<p>[MeSH Terms]          (“Autoimmune Disease” [MeSH Terms] AND “Lupus Erythematosus, Systemic” [MeSH Terms] AND “Diagnosis” AND “Classification” AND “Drug therapy”)</p> <p>(“Lupus Erythematosus, Systemic” [MeSH Terms] AND “Pregnancy” [MeSH Terms] OR “Family Planning Services” [MeSH Terms] OR (“Contraceptives, Oral, Hormonal” [MeSH Terms] OR “Preconception Care” [MeSH Terms] OR “Risk Assessment” [MeSH Terms]) OR (“Fetal Monitoring” [MeSH Terms] OR “Pregnancy Complications” [MeSH Terms]) OR (“Breast Feeding” [MeSH Terms] OR “Lactation” [MeSH Terms])</p> <p>[Término DeCS]          “Enfermedad autoinmune” [Termino DeCS] AND “Lupus eritematoso sistémico” [Termino DeCS] AND “Criterios de clasificación” OR “Tratamiento Farmacológico” OR “Manejo”</p> <p>“Lupus eritematoso sistémico” [Termino DeCS] AND “Embarazo” [Termino DeCS] OR “Planificación familiar” [Termino DeCS] “Anticonceptivos orales” [Termino DeCS] OR “Atención Preconceptiva” [Termino DeCS] AND “Evaluación de riesgos” [Termino DeCS] “Control prenatal” OR “Monitoreo fetal” [Termino DeCS] OR “Complicaciones del embarazo” [Termino DeCS] OR “Lactancia materna”</p>	8

**Fuente:** Adaptación propia de Ríos-Guzmán RE, USAC, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala ¿Cómo elaborar una monografía? 2021

## Anexo 2

### Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico. SLEDAI

Puntuación	Puntuación SLEDAI	Descriptor	Definición
8		<b>Convulsiones</b>	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		<b>Psicosis</b>	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir renal y fármacos.
8		<b>Síndrome orgánico-cerebral</b>	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		<b>Alteraciones visuales</b>	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		<b>Alteración de pares craneales</b>	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		<b>Cefalea lúpica</b>	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		<b>AVC</b>	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		<b>Vasculitis</b>	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		<b>Miositis</b>	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		<b>Artritis</b>	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		<b>Cilindros urinarios</b>	Cilindros hemáticos o granulosos
4		<b>Hematuria</b>	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		<b>Proteinuria</b>	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		<b>Piuria</b>	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		<b>Exantema de novo</b>	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		<b>Alopecia</b>	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		<b>Úlceras bucales</b>	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.

2		<b>Pleuritis</b>	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		<b>Pericarditis</b>	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación eco cardiográfica.
2		<b>Complemento</b>	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		<b>Anti DNA</b>	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		<b>Fiebre</b>	> 38°C. Excluir infección.
1		<b>Trombocitopenia</b>	< 100.000 plaquetas/mm <sup>3</sup> .
1		<b>Leucopenia</b>	< 3.000 células/mm <sup>3</sup> . Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL		Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.	

**Fuente:** Morilla Aragón MT, Fernández Ordoñez E, Martínez Castellón N. Cuidados preconceptionales y durante la gestación de la mujer con lupus eritematoso sistémico. Revista Enfermería Docente [en línea]. 2020 Jun; 112(1): 76-82.<sup>73</sup>

## CARTA DE COMPROMISO DEL ESTUDIANTE

Guatemala, 24 de marzo de 2021

YO: Nidya Nikte' Chex Chirix 201500710  
Nombres y Apellidos completos Carné

CUI: 3084234880404

### EN CALIDAD DE ESTUDIANTE EN TRABAJO DE GRADUACION, ME COMPROMETO A:

1. Cumplir con los lineamientos generales de la Coordinación de trabajos de graduación.
2. Diseñar y ejecutar mi trabajo de graduación velando por el fiel cumplimiento y respeto a los principios vigentes y universales sobre ética de investigación.
3. Realizar mi trabajo de graduación siguiendo los principios metodológicos de investigación y presentar mis resultados con estricto apego a la verdad.
4. Trabajar armónica y coordinadamente con mis compañeros y compañeras de grupo, cumpliendo con las responsabilidades inherentes a la realización del trabajo de graduación.
5. Informar a mi asesor y revisor de las observaciones realizadas por COTRAG al trabajo de graduación en cada una de las revisiones.
6. Solicitar el acompañamiento del asesor y del revisor del trabajo de graduación para resolver las sugerencias realizadas por el profesor de COTRAG para la mejora del trabajo de graduación.
7. Respetar las orientaciones de mi asesor y revisor.
8. Buscar ayuda de un profesional para la revisión de la redacción de mi trabajo de graduación, cuando el profesor de COTRAG, lo considere necesario.

Atentamente,



\_\_\_\_\_  
Firma del estudiante

## CARTA DE COMPROMISO DEL ESTUDIANTE

Guatemala, 24 de marzo de 2021

YO: Ilse Giovanna Ramírez Moller 201500075

Nombres y Apellidos completos

Carné

CUI: 300328125

### EN CALIDAD DE ESTUDIANTE EN TRABAJO DE GRADUACION, ME COMPROMETO A:

1. Cumplir con los lineamientos generales de la Coordinación de trabajos de graduación.
2. Diseñar y ejecutar mi trabajo de graduación velando por el fiel cumplimiento y respeto a los principios vigentes y universales sobre ética de investigación.
3. Realizar mi trabajo de graduación siguiendo los principios metodológicos de investigación y presentar mis resultados con estricto apego a la verdad.
4. Trabajar armónica y coordinadamente con mis compañeros y compañeras de grupo, cumpliendo con las responsabilidades inherentes a la realización del trabajo de graduación.
5. Informar a mi asesor y revisor de las observaciones realizadas por COTRAG al trabajo de graduación en cada una de las revisiones.
6. Solicitar el acompañamiento del asesor y del revisor del trabajo de graduación para resolver las sugerencias realizadas por el profesor de COTRAG para la mejora del trabajo de graduación.
7. Respetar las orientaciones de mi asesor y revisor.
8. Buscar ayuda de un profesional para la revisión de la redacción de mi trabajo de graduación, cuando el profesor de COTRAG, lo considere necesario.

Aterramente,



Firma del estudiante

## CARTA COMPROMISO ASESOR(A)

Guatemala, 20 de octubre del 20 20

Yo: Cristha Isabel Rodas Mazariegos

---

Nombres y apellidos completos

### En mi calidad de asesor(a), me comprometo a:

1. Dedicar el tiempo necesario para la tutoría al estudiante o grupo de estudiantes en el proceso de elaboración de su trabajo de graduación.
2. Cumplir con los lineamientos generales establecidos por la Coordinación de Trabajos de Graduación.
3. Leer y revisar las guías de elaboración y presentación de los trabajos de graduación.
4. Como experto en el tema ofrecer asesoramiento al estudiante o grupo de estudiantes en todas las etapas del proceso de elaboración del trabajo de graduación.
5. Velar por el fiel cumplimiento y respeto de la ética en la investigación.
6. Revisar profesionalmente las sugerencias realizadas por los profesores de COTRAG aportando mejoras para cada una de las versiones del trabajo de graduación.
7. Expresar respetuosamente mis desacuerdos a las sugerencias realizadas por los profesores de COTRAG, fundamentando mis aportes con evidencia científica.
8. Dar fe del seguimiento del trabajo de graduación en cada etapa de revisión, manifestando estar de acuerdo con el documento que presenta el estudiante o grupo de estudiantes.

Atentamente,

  
Dra. Cristha Isabel Rodas Mazariegos  
MSc. en Ginecología y Obstetricia  
Colegiada No. 004

---

(f) y sello profesional  
ASESOR(A)

## CARTA COMPROMISO REVISOR(A)

Guatemala, 15 de septiembre del 2020

Yo: Alicia Margarita Fuentes Zarate

Nombres y apellidos completos

### En mi calidad de revisor(a), me comprometo a:

1. Dedicar el tiempo necesario para la tutoría al estudiante o grupo de estudiantes el proceso de elaboración de su trabajo de graduación.
2. Cumplir con los lineamientos generales establecidos por la Coordinación de Trabajos de Graduación.
3. Leer y revisar las guías de elaboración y presentación de los trabajos de graduación.
4. Velar por el fiel cumplimiento y respeto de la ética en la investigación.
5. Apoyar al estudiante en los aspectos metodológicos, procesamiento de datos (cualitativos y cuantitativos) y análisis e interpretación de resultados.
6. Revisar profesionalmente las sugerencias realizadas por los profesores de COTRAG aportando mejoras para cada una de las versiones del trabajo de graduación
7. Expresar respetuosamente mis desacuerdos a las sugerencias realizadas por los profesores de COTRAG, fundamentando mis aportes con evidencia científica.
8. Dar fe del seguimiento del trabajo de graduación en cada etapa de revisión, manifestando estar de acuerdo con el documento que presenta el estudiante o grupo de estudiantes.

Atentamente,

**Dra. Alicia Fuentes**  
MSc. en Ginecología y Obstetricia  
Colegiada 16,470

(f) y sello profesional  
REVISOR (A)

No. de Registro de Personal USAC 20190296



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
 ESCUELA DE CIENCIAS LINGÜÍSTICAS  
 CENTRO DE APRENDIZAJE DE LENGUAS - CALUSAC -  
 CERTIFICACION DE CURSOS APROBADOS

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS  
 FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
 CONTROL ACADEMICO

27212

**RECIDO**  
 13 NOV. 2017

Firma: Hora: 13:41

La Infrascrita Coordinadora del Centro de Aprendizaje de Lenguas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, CALUSAC, Licenciada Eugenia Victoria De Paz -----

CERTIFICA-----

Que ha tenido a la vista las actas correspondientes en las que consta que el estudiante -----

**NIDYA NIKTE' CHEX CHIRIX**-----

quien se identifica con carné del CALUSAC 3570477 y Código Único de Identificación-CUI 3084 23488 0404. Estudió y aprobó en este Centro el siguiente curso-----  
 INGLÉS 3B, APROBADO con NOVENTA Y DOS (92) PUNTOS, el dieciocho de octubre del dos mil diecisiete, Acta No. 2017-2235-----

Y para los usos legales que al interesado convenga se extiende la presente CERTIFICACIÓN en una hoja de papel membretada, a once días de noviembre del dos mil diecisiete-----

Ing. Agr. José Humberto Calderón Díaz  
 Director  
 Escuela de Ciencias Lingüísticas



Dr. Evelyn Masaya Antón  
 Secretaria Académica  
 Escuela de Ciencias Lingüísticas



Licda. Eugenia Victoria De Paz Rojas  
 Coordinadora  
 Centro de Aprendizaje de Lenguas

Mónica Salazar  
 Control Académico  
 Escuela de Ciencias Lingüísticas



"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

La escala de evaluación es de 0 a 100, conforme el Normativo de Evaluación del CALUSAC la nota de aprobación es de 70 puntos desde el año 197



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
 ESCUELA DE CIENCIAS LINGÜÍSTICAS  
 CENTRO DE APRENDIZAJE DE LENGUAS - CALUSAC -  
**CERTIFICACION DE CURSOS APROBADOS**

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS **20594**  
 FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
 CONTROL ACADEMICO

**RECIBIDO**  
 07 NOV. 2017

La infrascripta Coordinadora del Centro de Aprendizaje de Lenguas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, CALUSAC, licenciada Eugenia Victoria De Paz

Firma: *[Signature]* Hora: 9:59

CERTIFICA

Que ha tenido a la vista las actas correspondientes en las que consta que el estudiante

ILSE GIOVANNA RAMÍREZ MOLLER

quien se identifica con carné del CALUSAC 3510813 y carné universitario 201500075 perteneciente a la Facultad de Ciencias Médicas. Estudió y aprobó en este Centro los siguientes cursos

INGLÉS 2A, APROBADO con SETENTA Y SEIS (76) PUNTOS, el dieciocho de junio del dos mil quince, Acta No. 2015-0650

INGLÉS 2B, APROBADO con OCHENTA Y CUATRO (84) PUNTOS, el veintinueve de octubre del dos mil quince, Acta No. 2015-1465

INGLÉS 3A, APROBADO con NOVENTA Y CINCO (95) PUNTOS, el dos de junio del dos mil dieciséis, Acta No. 2016-0694

INGLÉS 3B, APROBADO con OCHENTA Y UN (81) PUNTOS, el veintiséis de octubre del dos mil dieciséis, Acta No. 2016-2029

Y para los usos legales que al interesado convenga se extiende la presente CERTIFICACIÓN en una hoja de papel membretada, a nueve días de noviembre del dos mil dieciséis.

Ing. Agr. José Humberto Calderón Paz  
 Director  
 Escuela de Ciencias Lingüísticas



Dra. Evelyn Marjara Anleu  
 Secretaria Académica  
 Escuela de Ciencias Lingüísticas



Licda. Eugenia Victoria De Paz Rosales  
 Coordinadora  
 Centro de Aprendizaje de Lenguas

Mónica Solórzano  
 Control Académico  
 Escuela de Ciencias Lingüísticas



"ID Y ENSEÑAD A TODOS"