



Índice de arterias uterinas en pacientes con lupus eritematoso sistémico como predictor de restricción del crecimiento intrauterino

José Ángel López-Farfán,* Dolores G Martínez-Marín,** Tatiana Van Der Heyden-Pardo***

Nivel de evidencia: II-1

RESUMEN

Antecedentes: debido a su alta prevalencia en mujeres en edad reproductiva, el lupus eritematoso sistémico puede complicar el embarazo y ocasionar: abortos, muerte fetal, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino (hasta en 25%) y parto prematuro. El ultrasonido Doppler mide el flujo en las arterias uterinas, que disminuye en pacientes con preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino; por tanto, es un método ideal para identificar mujeres con alto riesgo de tener resultados adversos durante el embarazo.

Objetivo: conocer si la flujometría Doppler es predictora de restricción del crecimiento intrauterino en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Material y método: se realizó un estudio observacional, transversal, prospectivo, del 1 de junio al 30 de noviembre de 2010, en embarazadas con lupus eritematoso sistémico. Se realizaron: historia clínica completa, estudios paraclínicos y ultrasonido Doppler de arterias uterinas entre la semana 18 y 23 de gestación (medición del índice de pulsatilidad).

Resultados: 6 pacientes, de 17, tuvieron un índice de pulsatilidad igual o mayor a 1.45 (35.2%); de éstas 5 (29.4%) tuvieron hijos con restricción del crecimiento intrauterino. Por tanto, la sensibilidad de esta prueba es de 100%, con especificidad de 91%, valor predictivo positivo de 83%, valor predictivo negativo de 100%. Con una p de 0.0010, que se considera extremadamente significativa y un intervalo de confianza de 95%.

Conclusiones: existe una alta asociación entre el índice de pulsatilidad anormal y la restricción del crecimiento intrauterino. El ultrasonido Doppler anormal de arterias uterinas es útil para predecir la restricción del crecimiento intrauterino en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, restricción del crecimiento intrauterino, Doppler de arterias uterinas.

ABSTRACT

Background: Because of its high prevalence in the female population and its high incidence in reproductive age, Systemic Lupus Erythematosus can complicate pregnancy causing miscarriage, fetal death, preeclampsia, fetal growth restriction (up to 25%) and preterm birth. Doppler ultrasonography measures the flow in the uterine arteries, which is reduced in patients with preeclampsia and FGR, and thus is an ideal method for identifying pregnant women with a high risk of developing an adverse perinatal outcome.

Objective: Identify if Doppler ultrasound predicts FGR in patients with systemic lupus erythematosus.

Patients and method: In this observational, transversal, prospective study carried out from June 1st, 2010 to November 30th, 2010, in patients who had already been diagnosed with SLE, a complete clinical history was registered, blood samples taken and Doppler of uterine arteries between 18 and 23 gestation weeks taken (measuring the pulsatility index)

Results: Of the 17 women in the study, 6 patients had a PI equal or greater than 1.45 (35.29%), of whom in 5 cases (29.41%), the product had FGR. Therefore the sensitivity of this test is 100%, with a specificity of 91%, a predictive positive value of 83% and a predictive negative value of 100%. With a p of 0.0010, which is considered extremely significant, and a confidence interval of 95%.

Conclusions: There exists a high association between an abnormal PI and the development of FGR. Abnormal Doppler ultrasound of uterine arteries is useful for predicting FGR in pregnant women with SLE.

Key words: Systemic lupus erythematosus, fetal growth restriction, uterine artery Doppler.

RÉSUMÉ

Antécédents: en raison de la haute prévalence chez les femmes surtout en âge reproductif, le lupus érythémateux systémique peut compliquer la grossesse et provoquer: avortements, décès foetal, pré-éclampsie, restriction dans la croissance intra-utérine (jusqu'en 25%) et accouchement prématuré. L'ultrason Doppler mesure le flux dans les artères utérines, qui diminue chez les patientes avec pré-éclampsie et restriction de la croissance intra-utérine, donc c'est une méthode idéale pour identifier des femmes avec un haut risque de souffrir des résultats adverses pendant la grossesse.

Objectif: savoir si la fluxmétrie Doppler est prédictrice de la restriction de la croissance intra-utérine chez des patientes avec lupus érythémateux systémique.

Matériel et méthode: on a réalisé une étude observationnelle, transversale, prospective pendant la période comprise du 1^{er} janvier au 30 novembre 2010, chez des femmes en état de grossesse porteuses de lupus érythémateux systémique. On a réalisé histoire clinique complète, prise de paracliniques et ultrason Doppler d'artères utérines entre la semaine 18 et 23 de gestation (mesurage de l'indice de pulsatilité).

Résultats: de la population étudiée ($n = 17$), 6 patientes ont eu indice de pulsatilité égal ou supérieur à 1.45 (35.2%); de celles-ci, 5 (29.4%) ont obtenu un bébé avec restriction de la croissance intra-utérine. Donc, la sensibilité de ce test est de 100%, avec spécificité de 91%, valeur prédictive positive de 83%, valeur prédictive négative de 100%. Avec p de 0.0010, qui se considère extrêmement significatif et un intervalle de confiance de 95%.

Conclusions: il existe une haute association entre l'indice de pulsatilité anormale et le développement de restriction de la croissance intra-utérine. L'ultrason Doppler anormal d'artères utérines est utile pour prédire restriction de la croissance intra-utérine chez des patientes avec lupus érythémateux systémique.

Mots-clés: lupus érythémateux systémique, restriction de la croissance intra-utérine, Doppler d'artères utérines.

RESUMO

Antecedentes: Devido a alta prevalência em mulheres e sobre tudo na idade reprodutiva, o lúpus eritematoso sistêmico pode complicar a gravidez e ocasionar abortos, morte fetal, pré-eclâmpsia e restrição do crescimento intra-uterino, portanto é um método ideal para identificar mulheres com alto risco de sofrer resultados adversos durante a gravidez.

Objetivo: Conhecer se a fluxometria Doppler tem predisposição de restrição do crescimento intra-uterino em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

Material e Método: Foi realizado um estudo observacional, transversal, prospectivo durante o período de 1º de junho a 30 de novembro de 2010, em mulheres grávidas portadoras de lúpus eritematoso sistêmico. Foi realizado a história clínica completa, toma de para-clínicos e ultrassom Doppler de artérias uterinas entre a semana 18 e 23 de gestação (medição do índice de pulsatilidade).

Resultados: Da população estudada ($n = 17$), 6 pacientes tiveram um índice de pulsatilidade igual ou maior a 1,45 (35,2%); dessas, em 5 (29,4%) tiveram um bebê com restrição do crescimento intra-uterino. Portanto a sensibilidade desta prova é de 100%. Com uma p de 0,0010, que foi considerada extremamente significativa e um intervalo de confiança de 95%.

Conclusões: Existe uma alta associação entre o índice de pulsatilidade anormal e o desenvolvimento de restrição do crescimento intra-uterino. O ultrassom Doppler anormal de artérias uterinas é útil para prever restrições do crescimento intra-uterino em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico, restrição do crescimento intra-uterino, Doppler de artérias uterinas.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad crónica, sistémica, de origen multifactorial y fisiopatología autoinmunitaria (de tipo humoral y celular), caracterizada por la producción de múltiples autoanticuerpos con el depósito subsiguiente de inmunocomplejos y fijación del complemento, que resulta en aparición de múltiples manifestaciones clínicas.¹

El 90% de los casos corresponde a mujeres en edad reproductiva entre los 16 y 55 años. Las mujeres tienen mayor frecuencia de afección (78 a 98%) según las series de estudios; la relación mujer:varón es de 10:1 en adultos jóvenes, mientras que en personas de edad avanzada es de 5:1.²

El lupus eritematoso sistémico es causado por interacciones entre ciertos genes de predisposición y factores ambientales que originan respuestas inmunitarias anormales. Esta respuesta inmunitaria abarca desde hiperreacción e hipersensibilidad de los linfocitos T y B, hasta una regulación deficiente de la disponibilidad de antígenos con respuestas sostenidas por parte de anticuerpos. La hiperreacción de las células T y B se traduce en mayor expresión de determinadas moléculas, como HLA-D y CD40-L, lo que demuestra que las células son activadas fácilmente por antígenos que inducen las primeras señales activadoras y las moléculas que estimulan la activación celular completa a través de una segunda señal. El resultado final de estas anomalías es la producción sostenida de autoanticuerpos patógenos y la formación de complejos inmunitarios que se unen a ciertos tejidos que provocan: secuestro y destrucción de células revestidas de IgG, liberación de factores de la quimiotaxis y fijación y segregación de proteínas que forman el complemento.¹

* Jefe de División de Ginecología y Obstetricia.

** Ginecoobstetra. Médico adscrito al servicio de Perinatología, turno matutino, Hospital General Regional 36, Puebla, Pue.

*** Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia. Servicio de Perinatología, Hospital General Regional número 36, Instituto Mexicano del Seguro Social de Puebla.

Correspondencia: Dr. José Ángel López Farfan. Hospital General Regional núm. 36, 10 Poniente 2721, San Alejandro, 72090, Puebla, Pue.

Recibido: febrero, 2011. Aceptado: febrero, 2011.

Este artículo debe citarse como: López-Farfán JA, Martínez-Marín DG, Van Der Heyden-Pardo T. Índice de arterias uterinas en pacientes con lupus eritematoso sistémico como predictor de restricción en el crecimiento intrauterino. Ginecol Obstet Mex 2011;79(3):137-142.

Las mujeres tienen mayor propensión a padecer lupus eritematoso sistémico debido a que el estrógeno y el estradiol se unen a los receptores de los linfocitos T y B, amplificando su activación y supervivencia, con lo que se favorece una respuesta autoinmunitaria prolongada. El inicio de la enfermedad es, con frecuencia, en periodos cercanos a la menarquia, durante el embarazo o el posparto, y se ha observado su relación con el uso de anticonceptivos.¹

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico característico y el hallazgo de autoanticuerpos. Se utilizan 11 criterios clínicos y de laboratorio para diagnosticar el lupus eritematoso sistémico, según la Asociación Americana de Reumatología (Cuadro 1).

Cuadro 1. Criterios para lupus eritematoso sistémico según la Asociación Americana de Reumatología

Criterios de lupus eritematoso sistémico

1. Eritema malar
2. Eritema discoide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras bucales
5. Artritis
6. Serositis
7. Trastornos renales
8. Trastornos neurológicos
9. Trastornos hematológicos
10. Trastornos inmunitarios
11. Anticuerpos antinucleares (ANA) positivos

Cualquier combinación de cuatro o más de los once criterios comprobados durante la historia clínica aumenta la probabilidad que se trate de lupus, con una especificidad de 95% y sensibilidad de 75%.²

El hallazgo de anticuerpos antinucleares es positivo en 95% de los pacientes durante la evolución de la enfermedad; si varios análisis resultan negativos hay que pensar en otras posibilidades diagnósticas como: artritis reumatoide, eritema multiforme, rosácea, liquen plano, esclerosis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática, alteraciones psiquiátricas. Por el contrario, el hallazgo de anti-dsDNA y anti-SM, específicos de lupus eritematoso sistémico, ratifican el diagnóstico en caso de cuadro clínico compatible.²

Efecto del embarazo en el lupus eritematoso sistémico

El embarazo puede exacerbar el lupus eritematoso sistémico en 30% de los casos.²

Entre las complicaciones fetales se encuentra el lupus neonatal, que se caracteriza por anomalías hematológicas, dermatológicas y cardíacas debido al paso de autoanticuerpos maternos a través de la placenta; esto ocurre en 1% de las pacientes con lupus eritematoso sistémico. El 50% de estos recién nacidos tiene manifestaciones hematológicas o dérmicas y el otro 50% manifestaciones cardíacas. Las manifestaciones hematológicas incluyen: trombocitopenia, anemia hemolítica y neutropenia; entre los cambios dermatológicos se incluyen: piel escamosa, lesiones discoides, salpullido y piel atrófica.³

Las manifestaciones cardíacas son más problemáticas y resultan en daño cardíaco permanente. El bloqueo cardíaco congénito es el más común, y los defectos cardíacos con o sin bloqueo ocurren en 25% de los casos. El bloqueo cardíaco congénito se identifica prenatalmente por ultrasonido o mediante monitoreo fetal por bradicardia estable entre 80 y 90 latidos por minuto a las 20 a 22 semanas de gestación.

En asociación con el bloqueo cardíaco congénito y lupus neonatal está la aparición de anticuerpos anti Ro (SSA) y en menor proporción anti LA (SSB), pacientes con anti Ro-SSA tienen riesgo elevado en tres veces de padecer bloqueo cardíaco congénito.³

Efecto del lupus eritematoso sistémico en el embarazo

La fertilidad en las pacientes con lupus eritematoso sistémico no está disminuida, pero las pérdidas fetales son mayores (aproximadamente 30%). Existe, además, aumento de las complicaciones obstétricas, principalmente: parto pretérmino (10-80%), preeclampsia (33%) y restricción del crecimiento intrauterino (20-25%).

Un feto se considera con restricción del crecimiento intrauterino cuando las medidas ultrasonográficas, principalmente la circunferencia abdominal o el peso fetal estimado, se desvían de la curva de crecimiento normal para la edad gestacional (lo más aceptado es menor a la percentila 10).⁴

Existen numerosos padecimientos (maternos, fetales y placentarios) que pueden llegar a interferir con el mecanismo normal que regula el crecimiento fetal.⁴

Entre los factores maternos se encuentran: hipertensión (crónica, preeclampsia), enfermedad renal, diabetes con vasculopatía, alteraciones autoinmunitarias (síndrome antifosfolípidos, lupus eritematoso sistémico), trombofilias, enfermedad cardíaca cianógena, asma, hemoglobinopatías,

fenilcetonuria, anomalías uterinas, tabaquismo, adicción a sustancias (alcohol, heroína, cocaína), uso de determinados medicamentos (beta bloqueadores, especialmente atenolol, fenitoína, antineoplásicos y esteroides), desnutrición y contaminación ambiental.⁵

El diagnóstico se realiza primero al detectar embarazos con factores de riesgo para restricción del crecimiento intrauterino. Posteriormente, la alteración en el peso fetal estimado de acuerdo con la edad gestacional constituye un parámetro muy importante. Al identificar a estas pacientes, el siguiente paso es la realización de Doppler de arteria umbilical o de arterias uterinas en el segundo trimestre.⁶

En relación con la patogenia de estas enfermedades que cursan con vasculopatías, se ha identificado que una invasión trofoblástica defectuosa de las arterias espirales se asocia con desarrollo subsecuente de preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y otras complicaciones asociadas. En estas condiciones la circulación uteroplacentaria se mantiene en un estado de alta resistencia y bajo flujo, y esto puede medirse con métodos no invasivos por el ultrasonido Doppler.⁷

Las medidas del Doppler de la arteria uterina muestran que la impedancia del flujo de las arterias uterinas disminuye con la edad gestacional en embarazos normales; ésta está aumentada en la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino; y este incremento en la impedancia predice el inicio del síndrome clínico conocido como restricción del crecimiento intrauterino.⁷

Un aumento en la pulsatilidad en el Doppler de la arteria uterina, la persistencia de la muesca (*notch*) diastólica y una diferencia significativa entre la arteria uterina derecha e izquierda son datos que se asocian fuertemente con: restricción del crecimiento intrauterino, hipertensión inducida por el embarazo y pronóstico perinatal adverso.⁸

Las enfermedades maternas autoinmunitarias durante el embarazo, que cursan con alteración vascular, están asociadas estrechamente con pronóstico perinatal adverso, especialmente lupus eritematoso sistémico y SAAF.⁵

Se ha confirmado que el estudio ultrasonográfico Doppler de las arterias uterinas es una prueba útil para predecir embarazos con alto riesgo de complicaciones relacionadas con insuficiencia uteroplacentaria, como puede ocurrir en el embarazo asociado con lupus eritematoso sistémico, donde se ha observado que puede ocasionar en los fetos restricción del crecimiento intrauterino en 20 a 25% de los casos.^{9,10}

En el servicio de Perinatología del Hospital General Regional número 36 del Instituto Mexicano del Seguro Social de Puebla, la prevalencia de pacientes embarazadas con lupus eritematoso sistémico es de 5-10%, por lo que se considera importante realizar el estudio ultrasonográfico Doppler de las arterias uterinas a pacientes con lupus eritematoso sistémico, con la finalidad de realizar una detección oportuna de la restricción del crecimiento intrauterino en los fetos de estas embarazadas y tratar de disminuir la morbilidad y mortalidad perinatal asociada con este padecimiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, transversal, prospectivo, que incluyó a todas las mujeres embarazadas con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico del servicio de Perinatología del Hospital General Regional número 36, entre el 1 de junio y el 30 de noviembre de 2010.

Los criterios de selección fueron: pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, que cursaran con embarazo de 18 a 23 semanas de gestación y que estuvieran de acuerdo con la realización del estudio.

Se excluyeron todas las pacientes con alguna otra enfermedad autoinmunitaria concomitante.

A estas pacientes se les realizó historia clínica completa, toma de paraclínicos y ultrasonido Doppler de arterias uterinas entre la semana 18 a 23 de la gestación (medición del índice de pulsatilidad). Se compararon los resultados con los valores de referencia (Cuadro 2).

RESULTADOS

Se encontraron 17 pacientes durante el periodo en estudio. La edad mínima 23, máxima 35, con una media de 30 y un promedio de 28.8 años.

En relación con los antecedentes ginecoobstétricos de las pacientes se encontró un mínimo de embarazos

Cuadro 2. Valores de referencia de Doppler de arterias uterinas

Valores de referencia
- Índice sístole/diástole (S/D) ≥ 2.7 .
- Índice de pulsatilidad ≥ 1.45 o menor del percentil 95 de la curva de valores según edad gestacional.
- Hallazgo de muesca diastólica uni o bilateral persistente después de las 24 semanas.

de 1, máxima de 6, media de 2, con promedio de 2.7 (Figura 1).

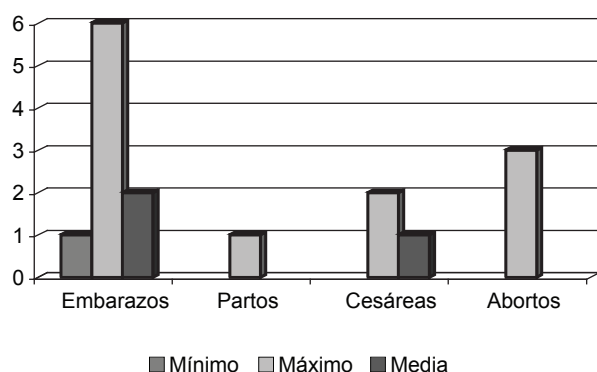


Figura 1. Antecedentes ginecoobstetricos

En las semanas de gestación en las que se realizó el ultrasonido Doppler de arterias uterinas se obtuvo una edad mínima gestacional de 18 semanas, máxima de 22.3, media de 19.6, promedio de 19.7 y desviación estándar de 1.34 (Cuadro 3).

Cuadro 3. Semanas de gestación

Mínima	Máxima	Media	Promedio
18	22.3	19.6	19.7

En 17 (100%) pacientes el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico se realizó previo al embarazo.

Sólo una paciente (5.8%) de las 17 estudiadas tuvo actividad lúpica durante el embarazo, manifestada como vasculitis, artralgias y úlceras orales.

La vía de terminación del embarazo fue en 64.7% (11 pacientes) interrupción por vía abdominal y en 35.2% (6 pacientes) parto vaginal.

Se identificó sólo un recién nacido (5.8%) con malformaciones (gastrosquisis), y 16 sin malformaciones aparentes (94.1%).

Del total de la población estudiada ($n = 17$): 6 pacientes tuvieron un índice de pulsatilidad igual o mayor a 1.45 (35.2%); de las que en 5 (29.4%) se obtuvo un recién nacido con restricción del crecimiento intrauterino (Cuadro 4). Por tanto, la sensibilidad de esta prueba es de 100%, con especificidad de 91%, valor predictivo positivo de 83%,

Cuadro 4. Resultados del Doppler de arterias uterinas

	Con restricción del crecimiento intrauterino	Sin restricción del crecimiento intrauterino
Índice de pulsatilidad > 1.45	5 (VP)	1 (FP)
Índice de pulsatilidad < 1.45	0 (FN)	11 (VN)

valor predictivo negativo de 100%. Con una p de 0.0010, considerada extremadamente significativa (Cuadro 5).

Cuadro 5. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del Doppler de arterias uterinas

Variable	Valor	Intervalo de confianza (95%)
Sensibilidad	100%	47-100%
Especificidad	91%	61-99%
Valor predictivo positivo	83%	35-99%
Valor predictivo negativo	100%	71-100%

DISCUSIÓN

Nuestros resultados difieren de los reportados por Quintero y colaboradores, quienes señalaron una sensibilidad de 87%, especificidad de 98%, valor predictivo positivo de 87% y valor predictivo negativo de 98%. Esta diferencia probablemente se deba a que este estudio se realizó en pacientes con lupus eritematoso sistémico y el estudio Doppler se efectuó entre las 18 y 23 semanas de gestación; y en el artículo comentado por Quintero y su grupo se realizó en mujeres sanas y a una edad gestacional de 36 semanas.

En otro estudio realizado por Mohamed y sus colaboradores se reporta sensibilidad de 71%, especificidad de 90%, valor predictivo positivo de 53% y valor predictivo negativo de 95%, resultados que también difieren de los de este estudio; probablemente debido a que se realizó en pacientes con hipertensión crónica durante el embarazo.

El Instituto Nacional de Perinatología reporta una incidencia de 3 a 10% de restricción del crecimiento intrauterino en pacientes con lupus eritematoso sistémico. En este estudio se encontró una incidencia de 29%, mayor a la reportada. Esto probablemente relacionado con el tamaño pequeño de la muestra de este estudio.

CONCLUSIONES

Existe una alta asociación entre índice de pulsatilidad anormal y la restricción del crecimiento intrauterino. El ultrasonido Doppler anormal de arterias uterinas es útil para predecir restricción del crecimiento intrauterino en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Los resultados maternos y neonatales han mejorado debido a la optimización en los cuidados médicos de la mujer embarazada y del recién nacido. Sin embargo, persisten problemas como la prematuridad y la restricción del crecimiento fetal, frecuentemente asociados con padecimientos del embarazo, que condicionan mortalidad neonatal o estadias prolongadas del recién nacido en unidades de cuidado intensivo.

Gracias a los avances de la medicina, es hoy evidente que el lupus eritematoso sistémico no es una contraindicación para el embarazo. Si bien existen complicaciones asociadas, estas pueden reconocerse a tiempo con un adecuado control y manejo perinatal. El control prenatal orientado a la detección de las complicaciones propias de la enfermedad, y al descubrimiento oportuno de los signos que indiquen actividad lúpica, permitirá mejorar significativamente el resultado materno y perinatal.⁹

REFERENCIAS

1. Warren JB, Silver RM. Autoimmune disease in pregnancy: systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004;31:345-372.
2. Vallecillo MF, Becerra JE. Lupus eritematoso sistémico y embarazo. Revisión de la literatura. *Rev Med Hondur* 2006;74:209-217.
3. Araneda M y col. Manejo y resultado perinatal en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67(3):211-215.
4. Maulik D. Fetal growth compromise: definitions, standards, and classification. *Clin Obstet Ginecol* 2006;49(2):214-218.
5. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Ginecol* 2006;49(2):228-235.
6. Chauhan S, Magann E. Screening for fetal growth restriction. *Clin Obstet Ginecol* 2006;49(2):284-294.
7. Papageorgiou AT, Leslie K. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:103-109.
8. Maulik D. Management of fetal growth restriction: An evidence-based approach. *Clin Obstet Ginecol* 2006;49(2):320-334.
9. Victoria GPA. Valoración por ultrasonografía Doppler en medicina materno-fetal. *Rev Colomb Obstet y Ginecol* 2006;57:190-200.
10. Mari G, Hanif F. Intrauterine growth restriction: how to manage and when to deliver. *Clin Obstet Ginecol* 2006;50(2):497-509.