

1217
8
20y



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado
Hospital de Ginecología y Obstetricia
" LUIS CASTELAZO AYALA "
Instituto Mexicano del Seguro Social

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

TESIS DE POSTGRADO

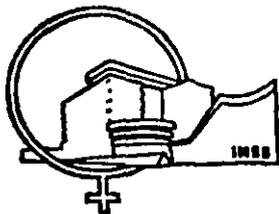
que para obtener el título en la Especialidad de
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

presenta

DR. MARTEL ALVARADO LOPEZ

Asesor de Tesis:

Dr. Angel García Alonso



México, D.F. **TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

I N D I C E

	Pg.
INTRODUCCION.....	2
ETIOLOGIA.....	2
PATOGENESIS.....	3
PATOLOGIA.....	3
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	5
HALLAZGOS DE LABORATORIO.....	8
DIAGNOSTICO.....	9
L.E.S INDUCIDO POR DROGAS.....	11
TRATAMIENTO.....	11
OBJETIVOS.....	15
MATERIAL Y METODOS.....	17
RESULTADOS.....	20
DISCUSION.....	31
CONCLUSIONES.....	37
BIBLIOGRAFIA.....	40

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

DEFINICION

ENFERMEDAD CRONICA INFLAMATORIA
PRODUCIDA COMO CONSECUENCIA DE
LA FORMACION DE COMPLEJOS
ANTIGENO - ANTICUERPO QUE CAUSAN
LESION TISULAR A VARIOS NIVELES

David Koffler: Lupus eritematoso sistémico.
Scientific American No. 48, septiembre 1980

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

INTRODUCCION.-

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad de etiología desconocida. Sin embargo, hay abundantes datos que muestran que los mecanismos inmunológicos de daño tisular son importantes en su patogénesis.

La presentación clínica y el curso de LES son variables. Una característica principal de esta enfermedad es la presencia de anticuerpos contra componentes nucleares; pero existen, además, otras alteraciones inmunológicas. Algunos pacientes con LES tienen remisiones espontáneas, otros responden favorablemente al tratamiento con corticoesteroides, y en algunos pacientes no hay respuesta a los medicamentos disponibles. En base a estudios realizados en modelos animales que simulan LES, las infecciones virales y la predisposición genética parecen ser etiológicamente importantes.

ETIOLOGIA.- No están claras las razones para el desarrollo de los anticuerpos antinucleares y de otro tipo en el LES; más aún, no está bien aclarado el origen de los antígenos en las lesiones tisulares (pudiera tratarse de componentes nucleares autólogos, o pudieran tener su origen en microorganismos invasores).

La hipótesis de que el LES resulta de una infección viral en personas predispuestas genéticamente es apoyada por varios autores. En un alto porcentaje de pacientes con Lupus Eritematoso se encuentran, por microscopia electrónica, estructuras tubuloreticulares, parecidas a virus, en el citoplasma de las células; se encuentran básicamente en las células endoteliales de los glomérulos y en otros capilares. Al principio se creyó que estas estructuras representaban algún virus, pero ahora se piensa que representan una respuesta no identificada de daño celular. Inclusiones similares se han visto en otras enfermedades, pero con menor frecuencia (30, 38).

En los pacientes con Lupus Eritematoso existen anomalías en los mecanismos reguladores de la respuesta inmune. Hay una supresión de la inmunidad mediada por células junto con una actividad aumentada en la inmunidad humoral. Estas observaciones sugieren una disminución en el mecanismo supresor de las células T sobre la función de las células B. Estas anomalías pueden contar para explicar la gran cantidad de anticuerpos contra los componentes intracelulares, pero la causa de estas alteraciones permanece, aún, obscura (30, 38).

Se ha sugerido una predisposición genética para el Lupus Eritematoso por las alteraciones subclínicas en familiares de pacientes con LES y por la alta coincidencia de Lupus clínico en gemelos monocigotos.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

Por otro lado, el hallazgo de una alta prevalencia de anticuerpos linfocitotóxicos entre personas de un mismo hogar, que incluye, pero no se limita, a los familiares consanguíneos, aumenta las posibilidades de que la transmisión no sea genética.

PATOGENESIS.- El suero de estos pacientes contiene muchos anticuerpos; entre ellos están anticuerpos contra el ácido Desoxirribonucleico (DNA), nucleoproteínas, histonas, ácido Ribonucleico (RNA) y otros componentes nucleares. Estos anticuerpos son llamados, en su conjunto, anticuerpos contra antígenos nucleares (AAN). Los anticuerpos contra antígenos nucleares, por sí mismos, son inofensivos; su presencia in vivo, o en cultivo de tejidos, no dañan a las células, ya que estos anticuerpos no penetran las membranas de las células vivas. Sin embargo, AAN participan en la patogénesis del Lupus Eritematoso al formar complejo antígeno-anticuerpo con sus antígenos específicos. El DNA y anticuerpos contra DNA, nucleoproteínas y sus respectivos anticuerpos, así como componentes del complemento han sido demostrados en la membrana basal glomerular y en la membrana basal vascular de los pacientes con LES. Estas observaciones recuerdan los hallazgos encontrados en la enfermedad del suero experimental. Durante la fase activa del LES, el complemento sérico se encuentra disminuido y se pueden detectar complejos inmunes circulantes con técnicas sensibles. Por este motivo, el LES ha sido clasificado dentro de las enfermedades por complejos inmunes (35).

En las enfermedades experimentales por complejos inmunes en animales y en la enfermedad del suero ocurren inflamación articular de la pleura y pericardio debido a la presencia de antígenos y la formación subsecuente de complejos inmunes. Mecanismos similares bien pueden explicar la gran variedad de manifestaciones clínicas en los pacientes con Lupus Eritematoso.

PATOLOGIA.- Los cambios patológicos en el LES son variables y dependen del estado de la enfermedad. Son comunes los depósitos fibrinoides en los vasos sanguíneos, entre las fibras de colágena y sobre las superficies serosas. Los cuerpos de hematoxilina son específicos para el Lupus Eritematoso y se definen como masas redondeadas teñidas de hematoxilina en las áreas de la inflamación. Se piensa que los cuerpos de hematoxilina representan núcleos degenerados que han interactuado con anticuerpos que atacan antígenos nucleares.

Las lesiones renales en los pacientes con LES han sido divididas de acuerdo con la clasificación de la OMS en cinco grados o clases (35):

CLASE I.-	NORMAL
CLASE II.-	PROLIFERACION DEL MESANGIO
CLASE III.-	PROLIFERACION FOCAL
CLASE IV.-	PROLIFERACION DIFUSA
CLASE V.-	MEMBRANOSA

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

En la glomerulonefritis focal algunos glomerulos muestran una hiper celularidad focal, acumulación de células inflamatorias y engrosamiento de la membrana basal. La microscopia por inmunofluorescencia muestra la presencia de inmunoglobulinas y el tercer componente del complemento en áreas afectadas, así como en el mesangio de áreas no afectadas.

En la glomerulonefritis difusa se ven los mismos cambios en todos los glomerulos, pero en una forma ininterrumpida. La membrana basal puede estar considerablemente engrosada. En la microscopia por inmunofluorescencia, hay grandes depósitos de inmunoglobulinas y C3 a lo largo de la membrana basal. Por microscopia electrónica, los depósitos electrodensos se encuentran del lado endotelial de la membrana basal y en el mesangio.

En la nefritis lúpica membranosa no hay hiper celularidad, pero la membrana basal está engrosada en forma difusa. La microscopia por inmunofluorescencia pone al descubierto depósitos de inmunoglobulinas y de C3. Por microscopia electrónica, estos depósitos se localizan del lado epitelial de la membrana basal y a través de la misma. Los mecanismos que explican estas diferencias en la infección renal no se han esclarecido.

En los últimos años, un número importante de pacientes con Lupus generalizado y con función renal normal, así como exámenes de orina normales, han sido sometidos a biopsias renales. Histológicamente estas biopsias pueden ser normales, mostrar celularidad mesangial aumentada o tener glomerulonefritis mínima. En la microscopia por inmunofluorescencia se ven comúnmente depósitos mesangiales de inmunoglobulinas y partes del complemento. Estas observaciones indican que las alteraciones glomerulares se encuentran con LES, incluso con función renal y sedimento urinario completamente normales por los criterios clínicos habituales. Con el seguimiento se ha visto que sólo algunos de estos pacientes progresan a una afección renal y a insuficiencia renal (23).

Además del daño glomerular, los complejos inmunes también llevan a una nefritis intersticial en el Lupus Eritematoso. Cerca de la mitad de los pacientes biopsiados muestran infiltrado celular intersticial focalizado o difuso, daño tubular, o fibrosis intersticial.

La nefritis intersticial por complejos inmunes es más común en pacientes con nefritis proliferativa difusa y menos frecuente en otras glomerulonefritis asociadas al Lupus.

Los hallazgos patológicos en las lesiones de la piel varían de acuerdo al estado clínico de las lesiones. La histología de las erupciones maculopapulares eritematosas, como las que se ven en la cara, con la distribución de alas de mariposa, no son diagnósticas. Lesiones tempranas son el edema, la extravasación de eritrocitos, y algo de inflamación perivascular. Las lesiones más crónicas muestran hiperqueratosis, atrofia epidérmica e inflamación de los pequeños vasos en la dermis. Las lesiones en el Lupus discoide

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

eritematoso muestran atrofia e hiperqueratosis epidérmica. La dermis está edematizada e infiltrada en forma variable con linfocitos, células plasmáticas e histiocitos. Con la tinción de inmunofluorescencia, la unión dermoepidérmica de estos pacientes tiene depósitos de IgG y C3. Hay cambios similares en áreas de la piel clínicamente sanas. El mecanismo para el desarrollo de estos depósitos anticuerpos contra antígenos nucleares, incluyendo anticuerpos anti DNA (22).

Una vasculitis diseminada de vasos pequeños puede estar presente en un gran número de órganos. De este tipo de lesiones hay en el sinovium, y existe infiltración mononuclear como polimorfonuclear. Puede haber vasculitis necrotizante de arteriolas y capilares en muchas partes del cerebro. Puede haber microinfartos del tejido cerebral. En algunos pacientes hay abundantes depósitos de inmunoglobulinas y de partes del complemento en la membrana basal de los vasos del plexo coroideo en forma análoga a los depósitos glomerulares de complejos inmunes. El bazo muestra una marcada proliferación de la íntima de arterias centrales y penicilares, lo que da una apariencia de cáscara de cebolla a estos vasos. Las válvulas cardíacas y las cuerdas tendinosas tienen a veces vegetaciones verrugosas no bacterianas (Endocarditis del Libman-Sacks) (40, 41, 48).

MANIFESTACIONES CLINICAS.- El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad básicamente de mujeres (9 mujeres/1 hombre) en la segunda a la quinta década de vida, pero no respeta niños ni personas de edad avanzada (41).

La incidencia es, aproximadamente, de 2 a 3 por cien mil. Las estimaciones más recientes indican que el 77% de los pacientes con LES sobreviven a los cinco años. La presencia de afección renal o del Sistema Nervioso Central (SNC) disminuye la sobrevivencia. Las causas más frecuentes de muerte son uremia, insuficiencia cardíaca, hemorragia, enfermedad del Sistema Nervioso Central e infecciones bacterianas intercurrentes (46).

Las pacientes con LES pueden presentarse con una gran gama de manifestaciones que incluyen artritis y artralgias, manifestaciones cutáneas, nefritis, fiebre, manifestaciones del SNC, fenómeno de Raynaud, pleuresia, pericarditis, anemia hemolítica, leucopenia o trombocitopenia (30, 41).

El curso del Lupus Eritematoso Sistémico es muy variable de paciente a paciente. Las observaciones sobre la evolución y sobre el pronóstico se basan principalmente en pacientes internados en los centros médicos y, probablemente, se excluyen pacientes con enfermedad leve o no complicada. El Lupus Eritematoso no es siempre una enfermedad fatal como se creyó años atrás.

Artritis y Artralgias.- Es la forma más frecuente de presentación, así como la afección más común durante el curso de la enfermedad. Las artralgias son transitorias. Afectan manos o pies y, también, grandes articulaciones. Enrojecimiento, calor, dolor y derrames sinoviales son formas frecuentes de

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

presentación. De cualquier manera, las deformaciones son raras, y son raras las erosiones tan características de la artritis reumatoide. La cuenta de leucocitos en líquido sinovial es relativamente baja (menos de 3,000/mm³) y predominan las células mononucleares. Puede ocurrir necrosis séptica, en parte por la terapia por corticosteroides. El dolor y debilidad muscular profunda reflejan miositis en algunos pacientes (22, 30, 41).

Fiebre.- Es frecuente durante el curso del Lupus. También ocurren astenia, adinamia, anorexia, malestar general y pérdida de peso. Sin embargo, algunos pacientes no presentan molestias sistémicas.

Manifestaciones cutáneas.- Incluyen una gran variedad de lesiones. Una erupción facial, con distribución en alas de mariposa sobre las regiones malaras y puente nasal, que consiste en eritema y edema durante la fase aguda; en las lesiones crónicas aparecen atrofia y telangiectasia. Este "rash" característico ocurre en aproximadamente el 40% de las pacientes. Erupciones similares pueden ocurrir en otras partes del cuerpo, sobre todo en áreas expuestas. A veces, las lesiones dérmicas se precipitan o se empeoran por la exposición a los rayos ultravioleta. Se aprecia, en ocasiones, alopecias parciales. en una frecuencia similar a las lesiones dérmicas. Se puede encontrar vasculitis dérmica en cerca del 20% de los pacientes, generalmente manifestada por pequeños infartos de la piel de los dedos. En algunos pacientes solo se aprecia eritema en la pulpa de los dedos, debido a un número excesivo de capilares. Se puede encontrar úlceras en la mucosa oral o nasal. Otras manifestaciones cutáneas incluyen púrpura, bulas, urticaria y edema angioneurótico. En un 20% de las pacientes se observa fenómeno de Raynaud.

Lupus Discoide.- Es una enfermedad dérmica crónica, con lesiones confinadas a la cara, cuello, brazos y cuero cabelludo. La descamación es importante, con atrofia, telangiectasias y queratosis. Las cicatrices profundas permanecen cuando las lesiones han desaparecido. Muy pocos de estos pacientes van a desarrollar Lupus Eritematoso Sistémico. Por otro lado, algunos pacientes con LES tendrán lesiones discoides (22, 30, 40).

Afección renal.- Es una de las manifestaciones más serias del Lupus Eritematoso Sistémico. Evidencia de afección renal clínicamente detectable ocurre en cerca de la mitad de los pacientes con Lupus. Las alteraciones varían desde proteinuria mínima y unos cuantos cilindros de eritrocitos, hasta proteinuria masiva, hematuria y síndrome nefrótico franco. En algunas pacientes la afección renal lleva a una insuficiencia

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

renal total; en otras, hay un curso con exacerbaciones y remisiones, con insuficiencia renal ocasional. Algunos pacientes responden bien al tratamiento o mejoran espontáneamente, pero puede quedar proteinuria mínima y una depuración de creatinina disminuida como señales de un daño irreversible.

El desarrollo de una infección urinaria sobreagregada debe de tenerse siempre en mente, ya que estas pacientes parecen más lábiles para este tipo de afecciones (26, 35, 48).

Alteraciones Cardiopulmonares.- Son moderadamente frecuentes. Los signos y síntomas de pericarditis u otra alteración cardiaca se encuentran en casi el 50% de las pacientes. La pericarditis puede ser la manifestación inicial, con los hallazgos habituales en la exploración física y en el electrocardiograma. El tamponade por pericarditis lúpica es rara. Puede ocurrir miocarditis. La endocarditis verrugosa no bacteriana se diagnostica en forma rara, pero debe sospecharse cuando aparecen soplos nuevos en ausencia de endocarditis bacteriana. Ocorre afección sintomática o asintomática de la pleura en la mitad de las pacientes, aproximadamente. Puede haber infiltrado parenquimatoso transitorio y, ocasionalmente, puede haber una severa neumonitis lúpica. La causa de estas alteraciones no se conoce, y son difíciles de diferenciar de los infiltrados por infecciones (22, 41).

Manifestaciones Neurológicas.- Representan otro aspecto del Lupus Eritematoso Sistémico. Se han visto una gran variedad de manifestaciones del Sistema Nervioso Central en un 20 a un 50% de las pacientes. Entre ellas tenemos a las convulsiones, seguidas en frecuencia por alteraciones en las funciones mentales y pares craneales, y por mielitis transversa. En ocasiones los pacientes se presentan con disfunción mental primaria, manifestada por labilidad emocional, sicosis, o síndrome orgánica cerebral, sin otros síntomas importantes. El líquido cefalorraquídeo de los pacientes con afección del SNC puede mostrar un ligero aumento en las proteínas y un ligero aumento en la cuenta linfocitaria. Generalmente esto ocurre tardíamente en la enfermedad. El electroencefalograma está alterado, con cambios difusos inespecíficos. La tomografía axial computarizada puede revelar infartos secundarios a vasculitis cerebral (22, 41).

Ganglios Linfáticos.- En muchos pacientes hay crecimiento de ganglios linfáticos. Puede ser diseminada o localizada la afección ganglionar. En forma característica, los ganglios no son dolorosos. Se cree que el crecimiento ganglionar se debe a un aumento en la actividad del sistema inmunológico. Ocorre

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

esplenomegalia en cerca del 10% de los pacientes y puede estar asociada a anemia hemolítica. La hepatitis lúpica, más que una manifestación del LES, es un síndrome de hepatitis crónica activa asociada con pruebas positivas para células LE o anticuerpos contra antígenos nucleares (22, 41, 48) ya que el compromiso hepático en el Lupus es muy raro.

HALLAZGOS DE LABORATORIO.- Hay una gran gama de alteraciones en las pruebas inmunológicas y hematológicas en el Lupus Eritematoso Sistémico.

Se ve frecuentemente una moderada anemia normocítica normocrónica. Esta es la anemia hipoproliferativa que acompaña a los procesos inflamatorios.

Menos frecuentemente, las pacientes tienen una severa anemia hemolítica que requiere terapia esteroidea o esplenectomía.

Se ve leucopenia en la mitad de los pacientes. Los mecanismos para la leucopenia y la trombocitopenia no están completamente delineados, pero los complejos inmunes intravasculares, así como anticuerpos dirigidos contra los leucocitos y contra las plaquetas, pueden contribuir para estas alteraciones. Un problema serio, pero por suerte poco frecuente, es la existencia de defectos de la coagulación secundarios a anticuerpos contra los factores VII, IX o X, o bien la presencia de un inhibidor de la activación de protrombina. Por todo ello, antes de realizar una biopsia renal debe investigarse la integridad de los mecanismos de coagulación (22).

Los exámenes de orina y las evaluaciones de la función renal muestran que cerca de la mitad de los pacientes con Lupus Eritematoso tienen daño renal moderado o severo. Con una glomerulonefritis focal o inicial, la depuración de creatinina puede ser normal, y puede haber únicamente una ligera proteinuria y hematuria microscópica. Con un daño renal más extenso, la proteinuria puede llegar a ser significativa y el sedimento urinario puede contener abundantes leucocitos y eritrocitos, así como cilindros de glóbulos rojos, como muestra de daño glomerular.

La relación albúmina/globulina se invierte debido a un aumento en las inmunoglobulinas, particularmente la IgG.

La velocidad de sedimentación eritrocitaria se encuentra elevada en las pacientes con enfermedad activa (22).

Las alteraciones de laboratorio más características en el Lupus Eritematoso Sistémico son los autoanticuerpos. La presencia de anticuerpos contra antígenos nucleares (ANA) en pacientes con Lupus Eritematoso activo es casi condición sine qua non para el diagnóstico. Las pacientes con Lupus también tienen anticuerpos contra RNA, ribosomas, lisosomas y otros componentes citoplásmicos. La razón para esta gran cantidad de anticuerpos no está clara. Muchos de estos anticuerpos persisten incluso cuando la enfermedad se encuentra en remisión, aunque los títulos de

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

anticuerpos contra el DNA nativo (de doble cadena) tienden a ser más elevados durante las fases agudas de la enfermedad. Estos anticuerpos a altos títulos son más específicos para el Lupus ya que tienen una baja incidencia en otras enfermedades (38). El exámen de las células del Lupus Eritematoso (Test de células LE) es positivo en menor frecuencia que los anticuerpos antinucleares ya que, para su positividad, se requiere de más anticuerpos. Los ANA no son específicos para el Lupus Eritematoso Sistémico, pero cuando existen tres o más anticuerpos de este tipo, la posibilidad de que se trate de un Lupus es muy alta. Cuando hay afección renal secundaria al Lupus y ésta se encuentra en estadios finales, se pueden negativizar las pruebas que miden anticuerpos antinucleares (7, 22, 41).

Durante las exacerbaciones del Lupus Eritematoso el complemento hemolítico sérico total (expresado en el 50% de unidades hemolíticas-CH50) o los diferentes componentes del complemento están disminuidos debido a su activación por los complejos inmunes (36, 38, 48). Los componentes del complemento más usados para medición son los niveles de C3 y C4. Estas mediciones son útiles para seguir la respuesta al tratamiento o para detectar exacerbaciones (32). Ocasionalmente, los niveles de complemento permanecen bajos a pesar de una remisión clínica total; la razón de esto se desconoce. Durante las etapas activas de la enfermedad se pueden detectar complejos inmunes circulantes (7, 34, 41).

Cerca del 20% de las pacientes con Lupus desarrollan un test de factor reumatoide positivo, pero los títulos tienden a ser más bajos que en la artritis reumatoide. En ocasiones, antes de la aparición clínica del Lupus, existe un VDRL falso positivo. Los anticuerpos contra antígenos nucleares se ven en otras enfermedades (artritis reumatoide 20%; síndrome de Sjögren 60%; esclerodermia 40%) y, además, estos anticuerpos pueden ser inducidos por varias drogas (22).

DIAGNOSTICO.- En 1982 se establecieron los criterios que rigen actualmente en el mundo médico para integrar el diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico. Debe pensarse en Lupus Eritematoso Sistémico en cualquier mujer joven o de mediana edad que presente cuatro o más de los once criterios enlistados en la tabla número 1, o ante la presencia de glomerulonefritis, anemia hemolítica, leucopenia o trombocitopenia (43).

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

(TABLA No. 1)

CRITERIO	DEFINICION
1. Eritema Malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares.
2. Rash Discoide	Manchas eritematosas elevadas con cicatrización queratósica adherente. Puede ocurrir cicatrización atrófica.
3. Fotosensibilidad	Eritema en piel como reacción exagerada a la luz solar.
4. Ulceras Orales	Ulceras orales o nasofaríngeas generalmente indoloras observadas por el médico.
5. Artritis	Artritis no deformante que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor, inflamación o derrame.
6. Serositis	a) Pleuritis.- Historia de dolor pleurítico o frote pleural, o evidencia de derrame pleural. b) Pericarditis.- Documentada por electrocardiograma o evidencia de derrame pericárdico.
7. Trastornos Renales	a) Proteinuria persistente mayor de 0.5 gramos/día o mayor de 3+. b) Cilindros celulares.- Pueden ser eritrocitos, Hb, granulosa, etc.
8. Trastornos Neurológicos	a) Convulsiones.- En ausencia de drogas o trastornos metabólicos conocidos. b) Sícosis.- En ausencia de drogas o trastornos metabólicos conocidos.
9. Trastornos Hematológicos	a) Anemia Hemolítica.- Con reticulocitosis. b) Leucopenia.- Menor de 4,000/mm ³ total en dos o más ocasiones. c) Linfopenia.- Menor de 1,500/mm ³ en dos o más ocasiones. d) Trombocitopenia.- Menor de 100,000/mm ³ en ausencia de fármaco agresor.
10. Trastornos Inmunológicos	a) Células LE positiva. b) Anticuerpos anti DNA. c) Anti Sm.- Anticuerpos contra antígeno nuclear Sm. d) VDRL falso positivo por 6 meses.
11. Anticuerpos Antinucleares	Titulos anormales de ANA por inmunofluorescencia o método equivalente en ausencia de drogas que induzcan un síndrome lúpico.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO INDUCIDO POR DROGAS.- La hidralacina y la procainamida claramente inducen un síndrome similar al Lupus Eritematoso Sistémico en algunos pacientes. Este síndrome incluye artralgias, artritis, mialgias, pleuresía, pericarditis, fiebre, erupciones dérmicas, linfadenopatía y tests positivos de anticuerpos antinucleares (8, 22, 41, 47).

La afección del riñón y del Sistema Nervioso Central es muy rara en el Lupus inducido por drogas.

En estudios prospectivos se ha observado que cerca del 70% de los pacientes que están recibiendo procainamida desarrollan pruebas positivas para ANA en el transcurso de semanas o meses. Sólo un porcentaje mucho menor se vuelven sintomáticos. Una vez que se suspende el medicamento, los síntomas desaparecen en semanas, aunque puede persistir por meses en algunos pacientes. La recuperación puede acelerarse con el tratamiento esteroideo. Los anticuerpos antinucleares se negativizan en unos pocos meses (8, 22, 41, 47).

La isoniacida sola o en asociación con ácido para-amino-salicílico (PAS), la hidralacina, algunos anticonvulsivantes, los derivados de fenotiacinas, el alfa-metil-dopa y levo-dopa, son medicamentos, éstos, asociados con test de ANA positivos (22, 47).

En algunos pacientes la administración de sulfonamidas, penicilina, y anticonceptivos orales se ha asociado con exacerbación del Lupus.

TRATAMIENTO.- No hay curación para el Lupus aún disponible. De cualquier manera, hay abundante experiencia que indica que una terapia adecuada puede suprimir las fases agudas y prolongar la vida. Los programas óptimos de tratamiento para todas las manifestaciones no se han definido aún.

Diseñar un estudio en forma adecuada es difícil debido a la variabilidad en las manifestaciones y en la evolución de la enfermedad, y la falta de parámetros adecuados para establecer un pronóstico.

Los corticoesteroides siguen siendo la piedra angular de la terapia, y las drogas inmunosupresoras parecen ser útiles en algunos casos (7, 8, 25, 41, 48).

Las artralgias, la artritis, mialgias y la fiebre, generalmente responden bien al reposo y a la administración de salicilatos. Se han usado para estos síntomas, así como para las erupciones dérmicas, a los antipalúdicos, con buenos resultados (8, 47).

La cloroquina se usó ampliamente en el Lupus leve, pero su potencial toxicidad retiniana ha hecho que disminuya su utilización. La hidroxicloroquina, en pequeñas dosis, (200 mg/día) parece segura, pero aún así se sugiere poner sobre aviso a las pacientes sobre su toxicidad y someterlas a examen oftalmológico

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

por lo menos dos veces al año.

Se debe prohibir la exposición a los rayos ultravioleta, sobre todo cuando haya lesiones dérmicas activas y recurrentes.

Si la afección en piel no responde a la terapia conservadora, los esteroides a bajas dosis pueden ser de gran alivio.

Son indicaciones de uso de esteroides las siguientes circunstancias: afección del SNC, pericarditis, miocarditis, pleuresía, miositis severa, anemia hemolítica severa, trastornos de coagulación, leucopenia significativa y trombocitopenia (8, 22, 41).

En situaciones desesperadas, particularmente en afección del Sistema Nervioso Central con convulsiones o síncosis, deberían usarse dosis altas de esteroides (incluso por arriba de 2 mg de prednisona o prednisolona por kilogramo de peso). Con afección del SNC se deben usar altas dosis de prednisona por dos semanas, aproximadamente. Una vez que ha habido mejoría, la dosis se debe disminuir y ajustar para mantener el control de los síntomas (8, 28). Muchas de las manifestaciones que requieren esteroides, pueden ser controladas con 10 mg, o menos, de prednisona como dosis de mantenimiento. Si ocurre una exacerbación, con un aumento moderado de prednisona (5 a 10 mg) puede ser suficiente para controlar los síntomas. Un cuidadoso seguimiento de estos pacientes con exámenes de laboratorio oportunos son esenciales en el tratamiento de estas complicaciones del lupus.

La síncosis u otro tipo de trastornos mentales pueden ser difíciles de evaluar en pacientes que están recibiendo esteroides por lupus, ya que estos síntomas pueden ser causados por el medicamento o por la enfermedad. Con un aumento en la dosis de esteroides los síntomas deben disminuir si es que son secundarios a afección del SNC por el Lupus Eritematoso.

Cuando se están usando esteroides deben tenerse en consideración los efectos colaterales de los mismos, como son la osteoporosis y el riesgo aumentado de infecciones (8).

Se han mencionado muchos enfoques en el tratamiento de la nefritis lúpica, pero no hay actualmente un esquema de tratamiento útil para todas las pacientes. Se recomienda la biopsia renal en todos los casos para establecer la naturaleza de la lesión glomerular, ya que la glomerulonefritis lúpica focal responde bien al tratamiento o mejora en forma espontánea. Quizá el programa más útil sea iniciar con 40 a 60 mg de prednisona o prednisolona por día hasta que los síntomas clínicos se abatan (3, 26, 35). Esto puede llevar unas pocas semanas. El sedimento urinario debe mejorar y el complemento debe volver a la normalidad. Después, la dosis de esteroide debe reducirse gradualmente a la dosis mínima para mantener al paciente libre de síntomas. Con afección focal severa, con glomerulonefritis difusa o con glomerulonefritis membranosa, se han usado dosis más altas de esteroides (150 a 200 mg de prednisona) y se han visto buenos resultados en algunos pacientes, con mejoría subsecuente de la función renal (26). De

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

cualquier manera, las lesiones membranosas y las difusas no responden bien al tratamiento. Por este motivo, se ha agregado a la terapia esteroidea drogas inmunosupresoras como son la azatioprina (1 a 2 mg/kilogramo) o la ciclofosfamida (100 a 150 mg/día). La ciclofosfamida junto con la prednisona parece ser la combinación más efectiva (9, 22, 26), pero se han encontrado muchos efectos colaterales importantes, como son: la toxicidad de la médula ósea, cistitis hemorrágica, alopecia y esterilidad. Los riesgos a largo plazo no se conocen totalmente. Aún continua la búsqueda de mejores combinaciones de medicamentos, así como nuevas drogas para el tratamiento del LES severo.

Se ha sugerido como un tratamiento adjunto de los esteroides a la plasmaféresis. El motivo de usar plasmaféresis es que remueve una gran cantidad de complejos inmunes de la circulación, lo que permite una disminución de la sintomatología permitiendo la actuación de otras formas de terapia (8, 22, 48).

Cualquier infección intercurrente debe ser reconocida oportunamente y tratarse adecuadamente. Las pacientes con Lupus, ya sea por su enfermedad, o a consecuencia del tratamiento, son susceptibles a las infecciones bacterianas, las que son una causa importante de mortalidad en este tipo de pacientes.

LUPUS Y EMBARAZO.- Se afirma en la literatura que el Lupus tiende a exacerbarse durante el tercer trimestre del embarazo o en el puerperio inmediato (12, 15, 24). Sin embargo, cada vez es mayor el número de mujeres que logran un embarazo a término con buenos resultados para el binomio madre-hijo siguiendo una terapia adecuada. Así, el LES no es actualmente una indicación absoluta de aborto terapéutico, pero este procedimiento se llega a recomendar cuando la actividad de la enfermedad amenaza seriamente la vida de la paciente (7).

Hay muchos puntos contradictorios en los diferentes reportes médicos a nivel mundial, y esto ha traído consigo un manejo inadecuado de esta patología cuando se asocia al estado grávido puerperal.

En algunos trabajos se acepta que el embarazo puede ocasionar exacerbación del LES más frecuentemente en las primeras 20 semanas de gestación y en el puerperio (12, 15, 24); sin embargo, se ha observado que estas exacerbaciones tienen relación directa al grado de actividad lúpica al inicio del embarazo. Incluso hay estudios en donde no se detectaron exacerbaciones en ningún momento de la gestación (37).

En un estudio efectuado recientemente en nuestro país, en donde se analizaron 102 embarazos complicados con Lupus, se observó que la influencia del embarazo sobre el LES era de un porcentaje de exacerbaciones de alrededor del 60% durante la gestación, en el postparto, o postaborto. Ocurriendo la mitad de estas en el primer trimestre y el 20% durante el puerperio (39). La mayoría de los signos y síntomas durante estas exacerbaciones se presentaron en más de un sistema orgánico; siendo los más frecuentes la pérdida de pelo, eritema facial,

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

úlceras orales, fenómeno de Raynaud, lesiones discoides activas y vasculitis palmar. El dolor articular y la inflamación fueron los síntomas que siguieron en frecuencia, y éstos a su vez, fueron seguidos por leucopenia y trombocitopenia moderada (39).

Por otro lado, los estudios sobre el comportamiento de la nefropatía lúpica durante la gestación, muestran, en términos generales, que en el 59% de los casos no hubo cambio en la actividad lúpica ni en la función renal; en el 26.8% de los casos se presentó trastorno renal transitorio; 7.19% presentaron insuficiencia renal grave o permanente y en 27.7% hubo exacerbación del Lupus Eritematoso Sistémico (2, 4, 7, 25).

La fertilidad de estas pacientes no se encuentra alterada, pero las tasas de abortos, partos pretérmino y retardo en el crecimiento intrauterino son estadísticamente mayores y significativas en relación a la población normal, lo que incrementa la morbimortalidad fetal y neonatal (1, 6, 16, 47).

No se ha establecido aún con precisión la dosis de esteroide necesaria para lograr un embarazo normoevolutivo y disminuir al máximo la posibilidad de exacerbaciones y efectos indeseables de la terapia con esteroides, especialmente cuando se trata de un Lupus inactivo al inicio del embarazo (19).

Por último, sabemos que la nefritis lúpica es una complicación que frecuentemente aparece o progresa durante el embarazo. El cuadro clínico puede ser idéntico al de la toxemia del embarazo, presentándose con proteinuria, edema periférico e hipertensión (4, 7, 31).

Existen cifras proporcionadas por investigadores que afirman que la preeclampsia puede presentarse entre un 18 y un 25% de todas las embarazadas con Lupus. La forma de diferenciar la nefritis lúpica de una preeclampsia es de acuerdo con los niveles de complemento sérico, específicamente C3, C4 y CH50. De tal manera que sin estos estudios es imposible determinar la incidencia real de toxemia sobreagregada a la nefropatía lúpica; de la misma manera, no se puede descartar la existencia del LES en algunas pacientes con el diagnóstico de toxemia (7, 29, 32).

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

OBJETIVOS.-

- Valorar la evolución de las pacientes y los resultados perinatales en relación a la morbimortalidad materno/fetal y analizar el manejo instituido hasta la fecha.
- Evaluar el seguimiento prenatal que se está llevando a cabo en el servicio de Perinatología de nuestra unidad para lograr correcciones del mismo en caso necesario.
- Determinar la utilidad del manejo esteroideo para lograr un mejor control o impedir la exacerbación de la enfermedad.
- Establecer la relación (si es que existe) entre retardo en el crecimiento intrauterino y actividad lúpica, haciendo énfasis en la afección a nivel renal.
- Organizar la información recabada y establecer con base en estos resultados una comparación con los obtenidos en la literatura mundial, además de fundamentar todos los proyectos futuros y hacer las adecuaciones pertinentes en el manejo de nuestras pacientes para lograr una mejor evolución del binomio y conseguir con ello abatir la morbimortalidad perinatal y materna.

Creemos que es imposible, en un ensayo general, abarcar el tema en toda su extensión. Sin embargo, la realización del presente estudio ha servido para motivar, aún más, a todo el equipo de salud que trabaja con este tipo de pacientes. Confiamos que muy pronto el Lupus Eritematoso deje de ser una enfermedad con un pronóstico tan incierto, y que nuestras pacientes lleguen siempre a tener, de ser posible, hijos sanos.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

(TABLA No. 2)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO
O B J E T I V O
A N A L I Z A R : MORBI - MORTALIDAD PERINATAL (EFECTOS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO SOBRE EL EMBARAZO) .
A N A L I Z A R : MORBI - MORTALIDAD MATERNA (EFECTOS DEL EMBARAZO SOBRE LUPUS) .

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

MATERIAL Y METODOS.-

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal.

Comprende de Septiembre de 1983 hasta Septiembre de 1987. Se incluyeron todas las pacientes con LES y embarazo que fueron vistas en el servicio de Perinatología de nuestro hospital.

(TABLA No. 3)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO	
M A T E R I A L Y M E T O D O	
HOSPITAL	: GINECO OBSTETRICIA No. 4 I.M.S.S.
SERVICIO	: MEDICINA PERINATAL
NO. CASOS	: 23
PERIODO	: SEPTIEMBRE DE 1983 A SEPTIEMBRE DE 1987

El criterio de selección fué que cumplieran con los requisitos establecidos en 1982 para la clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico por la Asociación Americana de Reumatología y cursaran un embarazo al momento de ser vistas en el servicio de Perinatología y de Medicina Interna de nuestro hospital, no importando la edad gestacional (ver Tabla 1.).

Se investigaron los siguientes parámetros:

- Edad de la paciente.
- Edad de inicio del Lupus Eritematoso Sistémico.
- Antecedentes heredo familiares positivos para LES.
- Manejo médico recibido y tiempo de duración del mismo.
- Actividad lúpica actual (tiempo de evolución).
- Antecedentes ginecoobstetricos que incluían: antecedentes de óbito, retardo en el crecimiento intrauterino y abortos.
- Fecha del último cuadro de enfermedad activa.
- Antecedentes de nefropatía lúpica.
- Resultados de la biopsia renal previa (si existía).

Una vez captada la paciente el lineamiento de manejo era el que se muestra en la siguiente tabla.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

(TABLA No. 4)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

L I N E A M I E N T O S D E M A N E J O

- 1.- CAPTACION DE PACIENTES.
- 2.- CONTROL PRENATAL PERIODICO, CADA 3 SEMANAS HASTA LA SEMANA 32; POSTERIORMENTE CADA 2 SEMANAS. ENFATIZANDO APARICION DE ACTIVIDAD LUPICA POR CLINICA O LABORATORIO.
- 3.- AJUSTE DE CORTICOTERAPIA :
 - a) CONTINUANDO DOSIS CON QUE SE CAPTO.
 - b) DOSIS INICIAL : PRIMERA VISITA.
 - c) DOSIS : DE ACUERDO A EXACERBACIONES.
 - d) OTRAS MEDIDAS TERAPEUTICAS.
- 4.- VIGILANCIA Y EVOLUCION DE EMBARAZO :
 - a) DETECTAR RETARDO EN EL CRECIMIENTO FETAL.
 - b) CARDIOTOCOGRAFIA : BIENESTAR FETAL.
- 5.- HOSPITALIZACION :
 - EXACERBACIONES.
 - EMBARAZO A TERMINO.

Habitualmente el ajuste de la corticoterapia se realizaba de la siguiente manera: un porcentaje alto de las pacientes eran remitidas del servicio de Reumatología del Centro Médico La Raza o del Centro Médico Nacional, por lo que contaban con una dosis de esteroide establecida, la cual se mantenía o se aumentaba, de acuerdo a datos clínicos y/o de laboratorio de exacerbación de la enfermedad. Si no contaban con un manejo médico definido (a base de esteroides), se instalaba desde la primera visita al servicio de Medicina Interna una dosis profiláctica de prednisona de 20 a 25 mg. diarios.

Algunas pacientes habían requerido el uso de drogas inmunosupresoras previo al embarazo, mismas que se suspendían al documentarse la gestación.

Con respecto a la vigilancia y evolución del embarazo, se practicó una vigilancia estrecha para detectar oportunamente

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

retardo en el crecimiento fetal, manifestado clinicamente por una alteración en la regla de Mc Donald en cuanto al fondo uterino se refiere, y por ultrasonidos seriados.

Como método de seguimiento para determinar bienestar fetal se empleó la cardiotocografía, con una frecuencia determinada en cada caso por los resultados del trazo cardiotocográfico analizado al momento de ver a la paciente en el servicio de Monitorización Fetal.

Como motivo de hospitalización se utilizó la sospecha clínica y/o de laboratorio de exacerbación de la enfermedad, de compromiso de bienestar fetal, y el embarazo a término, para decidir la mejor vía de interrupción del embarazo.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

RESULTADOS.-

Se recabaron expedientes de 23 pacientes atendidas en el servicio de Perinatología entre Septiembre de 1983 a Septiembre de 1987.

Las edades de las pacientes variaban entre 20 hasta 41 años en el grupo recabado con una media de 29.78.

La gran mayoría no contaba con antecedentes heredo familiares para Lupus Eritematoso Sistémico; los antecedentes ginecobstétricos variaban desde ningún embarazo previo hasta 4 embarazos (incluyendo el actual).

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico del Lupus y actual embarazo osciló entre 6 meses y 8 años, con una media de 4 años y 9 meses.

Estos datos se resumen en la siguiente tabla.

(TABLA No. 5)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO	
TIEMPO DE EVOLUCION DEL LUPUS HASTA EL MOMENTO DEL EMBARAZO	
AÑOS	No. PACIENTES
0 - 2	4
2 - 4	5
4 - 6	4
MAS DE 6	10
TOTAL	23

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

(TABLA No. 5-A)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO		
E D A D E S D E L A S P A C I E N T E S		
EDAD EN AÑOS	No. PACIENTES	%
20 - 29	13	59
30 - 39	9	36
40 - 49	1	5
TOTAL	23	100

Fué imposible recabar el antecedente de retardo en el crecimiento intrauterino en los embarazos previos por no contarse, en la mayoría de los casos, con el expediente previo de la paciente, por haber sido atendida ésta en alguna otra unidad hospitalaria, por lo que esta información no pudo servir como guía para el actual embarazo.

Con respecto a la actividad lúpica, la tabla no. 6 muestra cómo, de las 23 pacientes, 15 (65%) presentaron actividad en el presente embarazo, desglosándose en dicha tabla las pacientes que tenían menos de un año del último cuadro de exacerbación de la enfermedad (8 casos), de las cuales el 62% (5 casos) presentó actividad en este embarazo. Existieron 11 pacientes en las que había transcurrido más de un año del último cuadro de actividad lúpica; entre ellas, el 63% de las pacientes (7 casos) presentó actividad durante el embarazo estudiado. En 4 pacientes se desconocía el antecedente de actividad lúpica previa al actual embarazo; entre éstas, el 75% de las pacientes (3 casos) presentaron exacerbación de la enfermedad.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

(TABLA No. 6)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO			
ACTIVIDAD			
INACTIVIDAD PREVIA	No. PACIENTES	ACTIVIDAD EN EMBARAZO ACTUAL	%
MENOS DE UN AÑO	8	5	62
MAS DE UN AÑO	11	7	63
DESCONOCIDA	4	3	75
TOTAL	23	15	(65%)

Con respecto a la distribución por trimestres de la actividad, se observó un predominio en el tercer trimestre, encontrándose en esta etapa del embarazo el 46.6% de los casos de exacerbación de la enfermedad, seguido por el segundo trimestre, el cual contabilizó un 26.6% de los casos que manifestaron actividad lúpica en el presente estudio (ver Tabla 7).

(TABLA No. 7)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO		
ACTIVACION EN EMBARAZO ACTUAL		
	15/23 PACIENTES (65%)	
	NO. CASOS	%
1er. TRIMESTRE	1	6.6
2do. TRIMESTRE	4	26.6
3er. TRIMESTRE	7	46.6
PUERPERIO	3	20.0

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

La actividad lúpica tiene diferentes formas de manifestarse. En las 15 pacientes que presentaron actividad, el nivel estuvo distribuido como se muestra en la tabla 8 siendo, a nivel renal, la forma más frecuente de exacerbación (8 casos), seguida por las manifestaciones articulares (6 casos) y las mucocutáneas (5 casos). Hematológicamente sólo se presentaron manifestaciones en 4 pacientes.

(TABLA No. 8)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO	
NIVEL DE ACTIVIDAD EN 15 PACIENTES	
RENAL (*)	8
ARTICULAR (*)	6
MUCOCUTANEAS (*)	5
HEMATOLOGICAS (*)	4
SEROLOGICAS (*)	1
FIEBRE (*)	1

(*) Cada paciente puede presentar actividad en más de un nivel.

Con respecto a la administración de esteroides en nuestras pacientes, de las 23 pacientes objeto de análisis, 16 estaban recibiendo esteroides antes de quedar embarazadas, contra 7 pacientes que recibieron la droga hasta el inicio del embarazo. Del primer grupo de pacientes, 9 de ellas presentaron actividad lúpica, lo que traduce una tasa de 56% de reactivación entre las que recibían esteroide previo al embarazo. En el segundo grupo de pacientes, 6 presentaron actividad lúpica, lo que significa que un 85% de éstas presentaron exacerbación de la enfermedad. Los datos anteriores se resumen en la tabla 9.

La vigilancia cardiotocográfica fué elegida como el método de seguimiento para valorar bienestar fetal. Se inició en la semana treinta de gestación y se repetía tan frecuentemente como fuera necesario, dependiendo del resultado del trazo anterior. Existió, al final del embarazo, 11 pacientes que presentaron un trazo reactivo; 4 pacientes presentaron trazos no reactivos; y 7 pacientes llegaron al final del embarazo con un trazo no reactivo decelerativo (ominoso).

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

(TABLA No. 9)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO			
ADMINISTRACION DE ESTEROIDES			
	NO. CASOS	ACTIVIDAD	%
PREVIO EMBARAZO	16	9	56
INICIO EMBARAZO	7	6	85
TOTAL	23	15	

Como se puede observar en la tabla 10, esto nos da un total de 22 pacientes, siendo que el objeto de nuestro estudio fueron 23 pacientes con Lupus. Esto se explica por el hecho de que una paciente en estudio presentó una muerte fetal a las 23 semanas de gestación.

(TABLA No. 10)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO	
VIGILANCIA CARDIOTOCOGRAFICA	
TRAZO	NUMERO
REACTIVO	11
NO REACTIVO	4
NO REACTIVO DECELERATIVO	7
TOTAL	22

La resolución obstétrica se determinó por la cardiotocografía. En los 7 casos con trazo no reactivo decelerativo, se indicó la terminación del embarazo por vía abdominal. Hubo, además, 8 cesáreas más, que fueron indicadas por razones puramente obstétricas, siendo la indicación principal la desproporción

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

cefalopélvica (4 casos).

En nuestro grupo de estudio se tuvieron 8 partos, siendo el porcentaje de cesáreas de 65.2% en esta muestra (ver tabla 11).

(TABLA No. 11)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO			
RESOLUCION OBSTETRICA			
	No.	INDICACION	
CESAREAS	15	CARDIOTOCOGRAFICA	7
		OBSTETRICAS	8
		DESPROPORCION CEFALOPELVICA	4
		DISTOCIAS (OTRAS)	2
		CESAREA PREVIA	1
		RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS	1
PARTOS	8		

Con respecto al efecto del embarazo sobre el Lupus Eritematoso Sistémico, en nuestras 23 pacientes tuvimos 6 casos en los que el embarazo significó un compromiso de la función renal, manifestado por alteraciones en los exámenes de laboratorio, a saber, alteraciones en el sedimento urinario y proteinuria de magnitud variable (proteinuria y/o hematuria microscópica); y alteración en la G.S. manifestadas principalmente en los niveles séricos de creatinina y en valores alterados en la depuración de la misma. En una paciente fué posible documentar un cuadro de toxemia sobregregada. En una paciente se presentó un cuadro de hipotonía uterina que, si bien no es explicable desde el punto de vista de la enfermedad, tampoco presentaba ningún factor predisponente, por lo que la incluimos dentro de esta clasificación. (ver tabla 12).

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

(TABLA No. 12)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO	
E F E C T O D E L E M B A R A Z O S O B R E L . E . S .	
	No. CASOS
COMPROMISO DE LA FUNCION RENAL	6
TOXEMIA SOBREGREGADA	1
HIPOTONIA UTERINA	1
M O R T A L I D A D	0

EFFECTOS SOBRE EL EMBARAZO.- Partiendo del artículo "Systemic Lupus Erythematosus in Pregnancy" del autor Fine L. G. publicado en 1981 en la revista Annal of Internal Medicine, se elaboró el siguiente cuadro que ilustra lo que la literatura mundial acepta actualmente de los efectos que sobre el embarazo tiene el LES.

(TABLA No. 13)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO	
E F E C T O S S O B R E E L E M B A R A Z O	
ABORTOS	INCREMENTADOS
RECIEN NACIDOS PRETERMINO	33 %
RETARDO EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO	33 %
OBITOS	23 %
LUPUS NEONATAL	?
Fine, L. G. Systemic Lupus Erythematosus in Pregnancy. Ann. Intern. Med. 1984;94.	

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

Ahora analizaremos nuestros resultados perinatales para posteriormente hacer una correlación con la anterior información.

De nuestras 23 pacientes obtuvimos los siguientes resultados perinatales (tabla 14).

Lo que nos muestra que hubo una morbilidad perinatal del 69.56% lo cual es una demostración del enorme riesgo que implica el Lupus durante el embarazo, ya que estas cifras están muy por encima de cualquier reporte en población de bajo riesgo.

Con respecto al retardo en el crecimiento fetal, existe una correlación entre la actividad lúpica y esta complicación?

(TABLA No. 14)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO	
R E S U L T A D O P E R I N A T A L I	
	No. CASOS
RETARDO EN EL CRECIMIENTO FETAL	10
RECIEN NACIDOS PRETERMINO	3
ALTERACIONES SEROLOGICAS Y HEMATOLOGICAS	1
SANGRADO DEL TUBO DIGESTIVO (HIPOXIA PERINATAL)	1
O B I T O	1

En la tabla 15 hay una relación que nos divide a las pacientes en 2 grupos: aquellas que tuvieron bebés con retardo en el crecimiento intrauterino y las que no presentaron esta complicación.

Analizando este cuadro podemos observar que en las 10 pacientes que tuvieron retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU). 9 presentaron actividad lúpica, lo que nos da un 90% de incidencia de actividad lúpica en las pacientes que presentaron RCIU; entre las pacientes que no presentaron retardo en el crecimiento fetal, solo el 46.15% presentaron actividad lúpica (6 pacientes). Lo que nos enseña que en las pacientes que presentan retardo en el crecimiento fetal, el antecedente de actividad lúpica es muy significativo y está casi siempre presente, y que no

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

todas las pacientes que presentan actividad lúpica durante el embarazo van a presentar como complicación retardo en el crecimiento fetal.

(TABLA No. 15)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO			
EFECTOS SOBRE EL RESULTADO PERINATAL II			
	TOTAL	ACTIVIDAD	
		SI	NO
RETARDO EN EL CRECIMIENTO FETAL	10	9	1
SIN RETARDO EN EL CRECIMIENTO	13	6	7
TOTAL	23	15	8

Uno de los objetivos de nuestro presente estudio era el establecer si existe una relación entre nefropatía lúpica y el retardo en el crecimiento intrauterino, así que analizamos la información correspondiente, encontrando que 12 de las 23 pacientes presentaron afección a nivel renal; 6 de ellas documentada por biopsia renal y otras 6 pacientes por alteraciones clínicas y/o de laboratorio. Entre las pacientes que tenían antecedente de nefropatía corroborada por biopsia renal previa al embarazo, sólo 3 presentaron retardo en el crecimiento intrauterino. En el caso de las pacientes que presentaron compromiso de la función renal ocasionado por actividad lúpica en el embarazo, 5 tuvieron retardo en el crecimiento (tabla 16).

Esto nos muestra que de los 10 casos de retardo en el crecimiento intrauterino, en 8 (80%) existió el antecedente de actividad lúpica a nivel renal.

Analizando el tipo de lesión renal diagnosticado por biopsia, se encuentra datos interesantes que pueden ayudar a establecer un pronóstico para futuros embarazos.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

(TABLA No. 16)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO			
E F E C T O S D E L A N E F R O P A T I A			
	CASOS	ACTIVI- DAD (*)	R.C.I.U.
BIOPSIA RENAL	6	2	3
COMPROMISO DE LA FUNCION RENAL	6	6	5
T O T A L	12	8	8

(*) Actividad lúpica a nivel renal.

Así, tenemos que considerar la nefropatía clase IV (proliferativa difusa) como la de peor pronóstico para la vida del feto, ya que fué la única en que se tuvo una muerte antenatal.

Las nefropatías clase III (proliferativa focal) y clase V (membranosa), se pueden considerar, junto con la IV, como las de mayor morbilidad perinatal, ya que fué con estos tipos de lesiones renales con los que se asociaron los casos de retardo en el crecimiento intrauterino. Siendo la nefropatía clase II (mesangial) la menos nociva para la buena evolución del embarazo en las pacientes con nefropatía lúpica. También es importante tomar en cuenta que en los casos en que se presentó RCIU hubo actividad lúpica a nivel renal (ver tabla 17).

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

(TABLA No. 17)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO				
NEFROPATIA LUPICA				
HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS				
CORRELACION CON EVOLUCION CLINICA DEL EMBARAZO				
T I P O	CASOS	ACTIVIDAD PREVIA (1 AÑO)	ACTIVIDAD EN EMBARA- ZO O PUER- PERIO	MORBILI- DAD PERINATAL
CAMBIO MINIMO	0			
M E S A N G I A L	1	SI	NO	NO
PROLIFERATIVA FOCAL	2	NO NO	NO SI	NO RCIU
PROLIFERATIVA DIFUSA	2	SI NO	SI(**) NO	NO OBITO
M E M B R A N O S A	1	NO	SI	RCIU

(*) En este caso, la actividad lúpica se manifestó exclusivamente a nivel hematológico.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

DISCUSION.-

En los últimos 30 años, se ha señalado con frecuencia creciente la aparición del Lupus Eritematoso Sistémico en el embarazo. El origen de la enfermedad no se ha dilucidado en detalle ni ha cambiado la patogenia, pero el pronóstico para madre y feto ha mejorado en grado extraordinario. Las primeras publicaciones que recomendaban a la mujer no embarazarse si tenía Lupus Eritematoso, o que había que terminar el embarazo, han sido completamente superadas por un conjunto masivo de datos que indican que el embarazo puede culminar satisfactoriamente si la enfermedad es controlada adecuadamente (17, 18, 45).

A pesar de lo antes mencionado, hay algunos puntos de controversia. No hay un parámetro que nos permita predecir el patrón de actividad del Lupus en el embarazo, ni se han precisado los efectos de la actividad, especialmente renal, en el curso de la enfermedad o en la culminación del embarazo.

La nefropatía lúpica tiene implicaciones importantes en la culminación del embarazo. Se ha señalado su frecuencia incluso en el 76% de los casos (7). En nuestro presente estudio tuvimos una frecuencia del 39.13% de afección renal.

Los primeros comunicados prohibían el embarazo en mujeres con nefritis lúpica. En los comienzos de la presente década, los estudios seriados, y más detallados, en gran número de mujeres, indicaron que era posible llevar a feliz término el embarazo, sobre todo en las pacientes que habían estado en remisión durante por lo menos los últimos 6 meses, aunque la evolución de la enfermedad sigue siendo impredecible (7, 26, 42).

En nuestra experiencia, de 12 pacientes con nefropatía lúpica, tuvimos únicamente un óbito, el cual correspondió a una paciente con diagnóstico de glomerulonefritis proliferativa difusa (clase V); 8 productos con retardo en crecimiento intrauterino y 3 bebés sanos (Ver Tabla 17).

En nuestra serie, de las 12 pacientes con nefropatía, 9 de ellas (75%) tuvieron actividad lúpica a nivel renal. Lo que puede, de alguna manera, explicar el alto índice de morbilidad perinatal.

La mujer con nefritis lúpica se enfrenta a un problema doble: en primer lugar, la posible exacerbación del Lupus y, en segundo lugar, el riesgo de complicaciones de la nefropatía que contribuye importantemente a la morbimortalidad del binomio materno/fetal (5, 7, 26).

Un estudio de 44 casos de nefropatía en el embarazo muestra que el deterioro importante de la función renal, incluso la insuficiencia renal, es una alta posibilidad, particularmente si la creatinina sérica excede 1.6 mg/100 ml al comienzo del embarazo (5). Los resultados son semejantes cuando se trata de mujeres embarazadas con nefropatía lúpica estable, lo que muestra la importancia de evaluar la función renal antes del embarazo (2, 4).

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

En un estudio realizado por Houser y colaboradores, en que 8 pacientes embarazadas tuvieron nefropatía lúpica activa desde el comienzo del embarazo, los resultados obtenidos fueron: 1 producto de término, 3 prematuros, 3 abortos espontáneos y 1 aborto terapéutico. Resultados que muestran, como los del presente trabajo, que la morbimortalidad perinatal es muy elevada en caso de nefropatía lúpica activa (24). Sin embargo, en la literatura mundial se acepta que, en forma global, las mujeres con nefropatía lúpica pueden tener una buena culminación de sus embarazos en un alto porcentaje, si la gestación ocurre después de una remisión completa y sostenida de varios meses cuando menos. La experiencia mundial y la de nuestro presente estudio sugiere que la actividad inestable del Lupus fué el factor más frecuente en la mala culminación del embarazo (4, 5, 7, 26).

(TABLA No. 18)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO		
ACTIVIDAD LUPICA Y CORTICOTERAPIA		
	CASOS	DOSIS \bar{x}
A NIVEL RENAL	8	29.6 mg.
A OTROS NIVELES	7	20.7 mg.

La tabla 18 muestra la dosis promedio de prednisona que recibieron nuestras pacientes embarazadas con actividad lúpica a nivel renal y a otros niveles. Podemos observar que la dosis promedio a nivel renal fué de 29.6 mg/día, ligeramente mayor a los 20.7 mg/día que se administró cuando la actividad fué a otro nivel.

Si comparamos estos datos nuevamente con las tablas 16 y 17, podemos afirmar que con el Lupus activo a nivel renal, las dosis bajas de esteroides utilizadas posiblemente fueron ineficaces, lo que nos explica la alta incidencia de morbilidad perinatal, manifestada en nuestro estudio por productos con retardo en el crecimiento intrauterino (7). Analizando la tabla 17, podemos afirmar que los estudios histológicos del riñón pueden ayudarnos a una evaluación del pronóstico, pero la función renal y la actividad lúpica constituyen elementos de predicción pronóstica más importantes que el solo cuadro histopatológico (2, 5, 7).

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

Con respecto a los efectos del embarazo sobre la enfermedad, la tabla 19 muestra los datos aportados por diferentes autores en donde puede observarse que existen discrepancias sobre la etapa del embarazo que más repercusión tiene sobre el Lupus para inducir exacerbación de la enfermedad; así, Garsenstein y Mintz afirman que las exacerbaciones son más comunes en la primera mitad del embarazo y en el puerperio; Zurier menciona que son más comunes en la segunda mitad y en el puerperio; mientras que Mund no encuentra a ninguna etapa de la gestación como peligrosa. Nuestro estudio muestra que la segunda mitad del embarazo es la época de mayor riesgo, seguida del puerperio (ver, también, tabla 7). Consideramos, por lo tanto, necesario estrechar la vigilancia de nuestras pacientes en esa época de la gestación.

(TABLA No. 19)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO			
EFECTOS DEL EMBARAZO SOBRE L.E.S.			
ACTIVIDAD LUPICA			
AUTOR	1a. MITAD	2a. MITAD	PUERPERIO
GARSENSTEIN, 1962	(+)		(+)
MUND, 1963	(-)	(-)	(-)
ZURIER, 1975		(+)	(+)
ORIGOR, 1977			(+)
TOZMAN, 1980			(-)
ZULMAN, 1980		(+)	(-)
MINTZ, 1986	(+)		(+)
H.G.O. # 4 1987	(-)	(+)	(+)

En la actualidad, para definir la exacerbación se necesita la presencia de determinados signos clínicos, así como de mediciones serológicas (hipocomplementenia e incremento en el título de anticuerpos antinucleares) (29, 32). Desde el punto de vista

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

clínico, las erupciones cutáneas que incluyen pápulas y vesículas, la aparición de artritis, artralgiás y anemia, constituyen los signos más comunes de la exacerbación y deben de poner en alerta al obstetra, quien debe inmediatamente ponerse en contacto con el servicio de Medicina Interna para valorar la modificación del tratamiento en forma pertinente para controlar nuevamente la enfermedad.

La hipocomplementemia en mujeres con Lupus guarda correlación precisa con la actividad de la enfermedad y es un parámetro que actualmente está orientando a la farmacoterapia (14, 50). El complemento total, el complemento hemolítico 50 y la fracción C4 tal vez sean los indicadores más tempranos de la exacerbación lúpica (7, 29).

Los estudios realizados en la Universidad de Miami por Fine e Imbasciati (15, 26) indican que hay que usar grandes dosis de corticosteroides en cualquier exacerbación de la enfermedad, hasta que la hipocomplementemia desaparezca. La dosis usada es de 1mg/kg/día de prednisona en dosis única o fraccionada, dosis que puede aumentarse incluso si persiste la hipocomplementemia (28).

(TABLA No. 20)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO				
E F E C T O S S O B R E E L R E S U L T A D O				
P E R I N A T A L				
	P R E V I O		A C T U A L	
	TOTAL	%	TOTAL	%
E M B A R A Z O S	33	-	19	-
A B O R T O S	9	27	0	0
P R E T E R M I N O	5	15	3	15
O B I T O S	2	6	1	5
R E T A R D O E N E L C R E C I M I E N T O F E T A L	-	-	10	52
A T E R M I N O	17	51	12	63

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMHARAZO

Para aminorar la toxicidad puede disminuirse en forma cautelosa la dosis hasta lograr una dosis que conserve a la enfermedad estable. Es importante conservar la dosis anterior durante el parto y unos 2 meses despues del mismo. La única sustitución será la administración parenteral durante el parto de 100 mg de hidrocortisona cada 6 horas (7).

En cuanto al resultado perinatal (Efecto del Lupus sobre el embarazo), la tabla 20 resume los resultados obtenidos por nuestro grupo de trabajo. En esta tabla, en particular, se comparan los resultados obstétricos de las pacientes lúpicas con los resultados de estas mismas pacientes en embarazos anteriores. Por lo tanto, suprimimos a las 4 pacientes primigestas de nuestro grupo de 23, ya que en ellas no había antecedentes que comparar.

Así, pudimos observar que la morbilidad perinatal en el rubro de embarazos pretérmino y en número de óbitos son similares. Como ya mencionamos al hablar de los resultados, el antecedente de retardo en el crecimiento intrauterino fué difícil de recabar por lo que no fué comparado este dato. Es curioso observar que, en los datos contrastados, los porcentajes son similares. Lo que habla de poco avance en el pronóstico a pesar de los mejores métodos de seguimiento y maneio con respecto a los embarazos previos. Por ello, y tratando de evitar al máximo la mortalidad perinatal, la vigilancia mediante cardiocografía demostró ser de gran utilidad.

(TABLA No. 21)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMHARAZO	
VALORACION NEONATAL :	
APGAR AL MINUTO	
REGISTRO CARDIOTOCOGRAFICO :	P R O M E D I O
TRAZO NO REACTIVO DECELERATIVO (CESAREA)	5.4
P A R T O S	7.7
INDICACION OBSTETRICA (CESAREA)	8.2

Se hizo un seguimiento de los neonatos obtenidos de nuestras 23 pacientes comparándose el apgar al minuto con el último trazo cardiocográfico previo al nacimiento. En la tabla 21 podemos observar cómo el trazo cardiocográfico se correlacionó

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

perfectamente con el apgar al nacimiento, ya que los registros que contraindicaban la vía vaginal, como es el caso del trazo no reactivo decelerativo, el apgar tuvo un promedio de 5.4; en los casos en que se decidió la operación cesárea por un motivo puramente obstétrico y en los que se permitió parto, los trazos cardiotocográficos eran satisfactorios, y el promedio de apgar al minuto fué de 8.2 y 7.7 respectivamente.

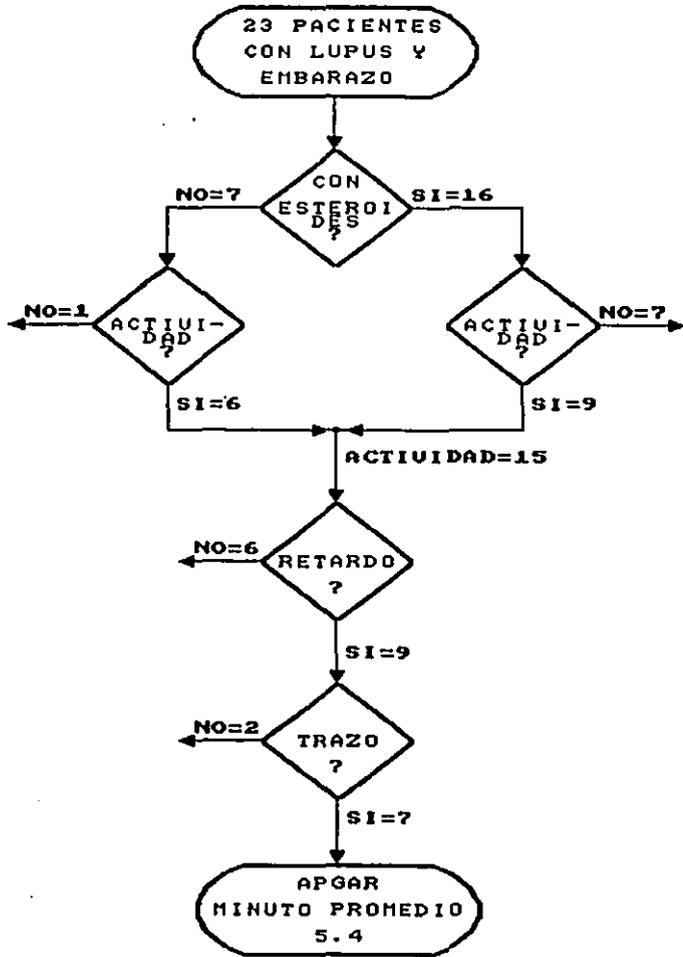
Por lo anterior, consideramos que la cardiotocografía ha demostrado ser un método confiable para el seguimiento de las pacientes con fetos comprometidos por un embarazo de alto riesgo, y es actualmente la mejor forma de valorar el bienestar fetal en las pacientes con Lupus Eritematoso.

Por último, queremos presentar los siguientes diagramas (diagramas 1 y 2) que resumen en forma adecuada los principales datos obtenidos en el presente trabajo.

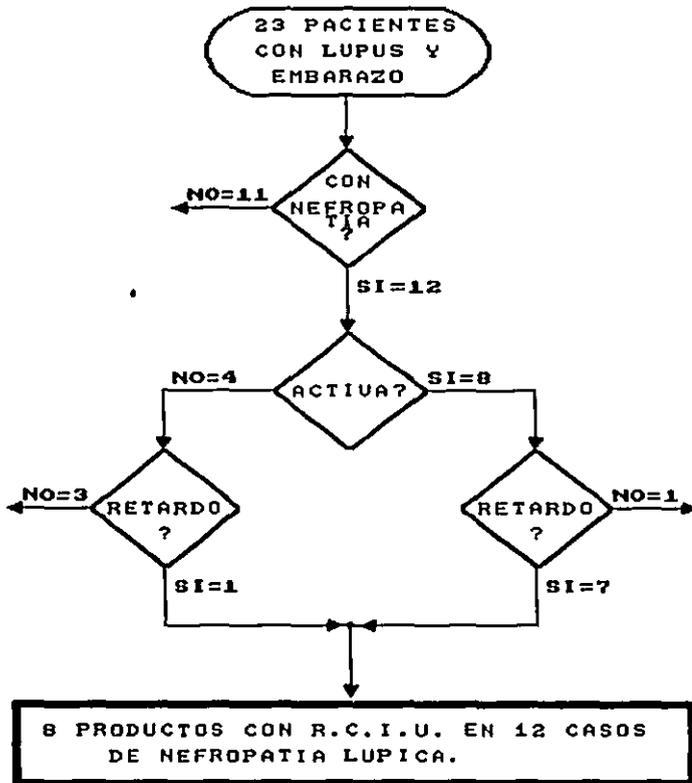
Como podemos observar, el grupo se formó de 23 pacientes. De éstas, 16 se encontraban recibiendo esteroides al momento de ser vistas en nuestro hospital por primera vez y 7 no tenían medicación. De las 16 que recibían esteroides, en 9 (56%) se presentó actividad lúpica. Porcentaje que fué mayor en las pacientes que no habían recibido prednisona, ya que en el segundo grupo, en 6 (85%) pacientes, pudimos observar exacerbación de la enfermedad.

De las 15 pacientes que presentaron actividad lúpica, en 9 (60%) hubo retardo en el crecimiento intrauterino. De los 9 casos con retardo en el crecimiento se obtuvieron un total de 7 registros cardiotocográficos con el patrón conocido como no reactivo decelerativo, con un promedio de apgar al minuto entre los bebés de 5.4.

En el diagrama No. 2 podemos observar que entre las 23 pacientes estudiadas, en 12 de ellas se documentó nefropatía lúpica (52%). 6 de ellas manifestadas por actividad lúpica a nivel renal y 6 documentadas por biopsia renal previa. De las 6 que contaban con biopsia renal, en 2 casos existieron manifestaciones de reactivación de la nefropatía, con lo que tuvieron en total 8 casos (66%) de nefropatía activa. Entre las pacientes nefrópatas hubo 9 productos con retardo en el crecimiento intrauterino, lo que muestra que el principal antecedente de esta complicación perinatal fué el presentar actividad a nivel renal. De los diferentes niveles en que se manifestó la actividad de la enfermedad (ver tabla B), el daño renal fué el más significativo y el que más estuvo presente en los casos de retardo en el crecimiento intrauterino.



**LUPUS SISTEMICO Y EMBARAZO
DIAGRAMA No.1**



**LUPUS SISTEMICO Y EMBARAZO
DIAGRAMA No.2**

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

CONCLUSIONES.-

Una vez expuestos los resultados de nuestra investigación consideramos importante la presentación de las conclusiones a que hemos llegado.

- El Lupus Eritematoso Sistemico continúa siendo una enfermedad con grave pronóstico para la buena culminación del embarazo por el alto porcentaje de morbilidad perinatal.
- En la actualidad, se considera condición óptima para una buena evolución del embarazo la remisión de la enfermedad antes del mismo por un periodo mínimo de 6 meses (no corroborado en nuestro estudio); la utilización de esteroides desde el inicio de la gestación y un manejo agresivo a base de dosis altas de corticoides en caso de exacerbación de la enfermedad.
- La administración insuficiente de esteroide en nuestras pacientes explica la alta tasa de morbilidad materna/fetal encontrada en el trabajo actual.
- La actividad lúpica, sobre todo a nivel renal, conlleva un alto riesgo de morbilidad fetal, sobre todo en cuanto a retardo en el crecimiento intrauterino se refiere.
- La cardiocotografía es el mejor método de vigilancia del bienestar fetal. Es indispensable la supervisión fetal estricta.
- La actividad lúpica en nuestro medio fué más frecuente en el último trimestre de la gestación.
- El tratamiento de la paciente lúpica requiere de un equipo médico que incluye al obstetra, internista, reumatólogo y neonatólogo. El incremento concomitante de prematuros obliga a contar con los servicios de una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal.
- Existe aún mucha información e interrogantes que surgen en cada uno de los aspectos analizados en el presente trabajo. Consideramos al actual, como un reporte inicial que servirá de base para nuevos trabajos, con planteamientos de muy diversa índole, que intentarán desentrañar y resolver tantas interrogantes que el Lupus Eritematoso Sistemico nos plantea en cada paso que se da para el mejor control de esta patología.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

BIBLIOGRAFIA.-

- (1) Abramowsky C.R.
Decidual vasculopathy of the placenta in Lupus Erythematosus
N. Engl. J. Med. 1980; 303:668
- (2) Austin H.A., Muenz. L.R., Joyce, K.M. et al
Prognostic factors in Lupus nephritis: Contribution of renal histologic data.
Am. J. Med. 1983; 75:382
- (3) Balow J.E., Austin H.A., Muenz L.R. et al
Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in Lupus nephritis
N. Engl. J. Med. 1984; 311:491
- (4) Bear, R.
Pregnancy and Lupus nephritis
Obstet Gynecol 1976; 47:715
- (5) Bear R.A.
Pregnancy in patients with renal disease: a study of 44 cases.
Obstet Gynecol 1976; 48:13
- (6) Bresnihan B.
Immunological mechanism for spontaneous abortion in Systemic Lupus Erythematosus
Lancet 1977; 2:1205
- (7) Burkett G.
Nefropatía lúpica y embarazo
Clinicas Obstétricas y ginecológicas 1985; 4:389
- (8) Campell J.W.
Manual de Terapéutica Médica
Edit. Salvat 5a. edición 1984
- 9) Carette S., Klippel, J.H., Decker, J.L., et al
Controlled studies of oral immunosuppressive drugs in Lupus nephritis: A long term follow up.
Ann. Intern. Med. 1983; 99:1
- 10) Chaimedes L., Truex R.
Association of maternal Systemic Lupus Erythematosus with congenital complete heart block
N. Engl. J. Med 1977; 297:1204
- 11) Craig H. Syrop
Lupus Eritematoso Sistémico
Clin Obstet Gynecol 1983; 3:657
- 12) Devoe L. & Taylor R.L.
Systemic Lupus Eritematosus in Pregnancy.
Am. J. Obstet Gynecol 1979; 135:473

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

- (13) Devoe L.D.
Antepartum fetal heart rate testing in preterm pregnancy
Obstet Gynecol 1982; 60:431
- (14) Devoe L.D., Loy G.L.
Serum complement levels and perinatal outcome in pregnancies complicated by Systemic Lupus Erythematosus
Obstet Gynecol 1984; 63:796
- (15) Fine L.G., Barnett E.U.
Systemic Lupus Erythematosus in pregnancy
Ann. Inter Med 1981; 94:667
- (16) Fraga A.
Sterility and fertility rates, fetal wastage and maternal morbidity in Systemic Lupus Erythematosus.
J. Rheumatol 1974; 1:293
- (17) Freadman E.A.
Pregnancy and Lupus Erythematosus
Obstet Gynecol 1956; 8:601
- (18) Garsenstein M., Pollack V.E.
Systemic Lupus Erythematosus and pregnancy
N. Eng. J. Med 1962; 267:165
- (19) Gimusky M.L., Montoro N.
Pregnancy outcome in women with Systemic Lupus Erythematosus
Obstet Gynecol 1984; 63:686
- (20) Goodman L.S., Gilman A.
Bases farmacológicas de la terapéutica
Edit. Interamericana, 6a. Edición, 1982
- (21) Greenan D.M.
Fetal activity in pregnancies complicated by Systemic Lupus Erythematosus
Arch Gynecol 1986; 237(4):181
- (22) Harrison's
Principles of internal Medicine
Mc Graw Hill 1984, tenth edition
- (23) Hecht B., Siegel N., and Akder M.
Prognostic indices in Lupus nephritis
Medicine 1976; 55:163
- (24) Houser M.T., Fish A.J.
Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus
Am. J. Obstet Gynecol 1980; 138:409
- (25) Howard A.
Therapy of Lupus nephritis
New Engl. J. Med. 1986; 10:314

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

- (26) Imbasciati E., Surian M., Bottino S. et al
Lupus Nephropathy and pregnancy: a study of 26 pregnancies in patients with Systemic Lupus Erythematosus and Nephritis
Nephron 1984; 36:96
- (27) Jmolen J.S., Steinberg A.D.
Systemic Lupus Erythematosus and pregnancy: clinical, immunological and theoretical aspects.
Reprod. Immunol 1981; 1:283
- (28) Kimberly R.P., Lockshin M.D., Sherman R. Lupus., et al
High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in Systemic Lupus Erythematosus.
Am. J. Med 1981; 70:817
- (29) Kitzmiller J.L.
Serum Complement Values (C3 y C4) to differentiate between Systemic Lupus Erythematosus activity and preeclampsia.
Am. J. Med 1986; 81(2):994
- (30) Koffler D.
Lupus Erythematosus Systemic
Scientific American No. 48, Septiembre 1980
- (31) Leni Mathias
Lupus Eritematoso Sistémico y Embarazo.
Estudio de 44 pacientes
Ginecol y obst de México 1984; 52:328
- (32) Leslie Dubin K.
Complement activation in Systemic Lupus Erythematosus:
A marker of inflammation
J. Rheumatol 1986; 13:2
- (33) Lubbe W.F., Butler W.S., Palmer S.J., Liggins G.C.
Lupus anticoagulant in pregnancy.
Br J. Obstet Gynecol 1984; 91:357
- (34) Lupus Pregnancy
Clin Rheum Dis 1985; 11(3):611
- (35) Mann R., Neilson E.
Patogenia y tratamiento de enfermedades renales mediadas inmunológicamente
Clinicas Médicas de Norteamérica 1985; 4:753
- (36) Mening R.P.
Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus.
Manual of obstetrics;
Little Brown and Company, Boston, 1984
- (37) Michael D., Lockshin
Lupus pregnancy. Case control prospective study demonstrating absence of Lupus exacerbation during or after pregnancy.
Am. J. Medicine 1984; 77:893

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

- (38) Michael L., Miller M.D.
Bases inmunitarias del Lupus Eritematoso generalizado
Clinicas Pediátricas de Norteamérica 1985; 4:1247
- (39) Mintz, Niz, Garcia Alonso
Prospective Study of pregnancy in Systemic Lupus Erythematosus.
Results of a multidisciplinary approach.
J. Rheumatol 1986; 13:4
- (40) Robbins, Cotran
Pathologic basis of disease
Saunders 1982, 3th edition
- (41) Sistemic Lupus Erythematosus
Med Clin North Am 1986; 70:337
- (42) Syrop C.H., Varner M.W.
Systemic Lupus Erythematosus
Clin Obstet Gynecol 1983; 26:547
- (43) Tan E.M., Cohen A.S.
Criteria for the clasification of Systemic Lupus Erythematosus
Arthritis Rheum. 1982; 25:53
- (44) Tozman C.J., Urowitz M.B.
Systemic Lupus Erythematosus and pregnancy
J. Rheumatol 1980; 7:624
- (45) Turner J.J., Levine L., Redman
Lupus Erythematosus and pregnancy
Am. J. Obstet Gynecol 1955; 70:102
- (46) Wallace D.J., Podell T.
Systemic Lupus Erythematosus: survival patterns
JAMA 1981; 245:934
- (47) Wilhelm F.
Lupus anticoagulant and pregnancy
Am. J. Obstet Gynecol 1985; 153:322
- (48) Williamson R.A.
Systemic Lupus Erythematosus. Current trends
J. Rheumatol 1985; 12(5):913
- (49) Zulman J.I.
Problems associated with the management of pregnancies in
patients with Systemic Lupus Erythematosus
J. Rheumatol 1980; 7:37
- (50) Zurier R.B., Argyros T.G., Urman J.D., Warren J., Rothfield N.F.
Systemic Lupus Erythematosus: management during pregnancy
Obstet Gynecol 1978; 51:178