

11244
8
EJ2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

"EFECTO DE LOS INMUNOPRESORES SOBRE EL
EMBARAZO Y EL PRODUCTO EN LUPUS
ERITEMATOSO GENERALIZADO"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
R E U M A T O L O G O
P R E S E N T A :
DR. JOSE OCTAVIO MARTINEZ RUEDA

MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

INDICE

INTRODUCCION	2
ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO	3
PACIENTES Y METODOS	7
DISEÑO	6
ANALISIS ESTADISTICO	15
RESULTADOS	15
TABLA No 1	20
DISCUSION	21
TABLA No 2	25
CONCLUSIONES	32
REFERENCIAS	33

INTRODUCCION:

La utilización de fármacos inmunosupresores para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes así como para evitar el rechazo de homotrasplantes data de los años sesenta. Los medicamentos que se han utilizado en el campo de la reumatología se han empleado también en el tratamiento de cáncer: en el caso particular de la azatioprina (AZA) la investigación sobre su efecto teratogénico data de 1967 (1), fecha en que se demostraron claramente los efectos tóxicos de la droga en ratones hembras a las que se les administró por vía intraperitoneal. En el caso de las enfermedades autoinmunes esta droga se ha utilizado con mayor frecuencia en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) y Artritis Reumatoide (AR); estas enfermedades ocurren con una frecuencia mayor en mujeres en edad reproductiva por lo que la investigación del efecto en los embarazos y productos de estas pacientes así como sus posibles efectos colaterales es crucial. Por estos motivos, decidimos realizar un estudio retrospectivo para evaluar el efecto de los fármacos

inmunosupresores en los productos de mujeres con LEG y la influencia sobre el resultado final del embarazo. La administración de estos medicamentos tiene implicaciones éticas por lo que se decidió recabar los datos de los expedientes de aquellas mujeres que hubiesen recibido los medicamentos inmunosupresores en forma inadvertida, o bien, en quienes no se hubiesen interrumpido por tener actividad de la enfermedad.

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO:

En 1967 Rosenkranz y colaboradores (1) describen un modelo murino de teratogenicidad en ratones a los que se les administró azatioprina por vía intraperitoneal entre la semana 1 a 15 de gestación en dosis creciente (4, 10, 20 y 30 mg por Kg) por tres días consecutivos; se encontró que al administrarlo en las fases tempranas de la gestación ocurría la muerte o bien la reabsorción del producto; asimismo se observaron de acuerdo a la fase de la gestación en la que se utilizó el fármaco, diversas anomalías óseas entre las que destacaron la no formación, o bien la no unión de costillas y falta de huesos del esqueleto axial. Se encontró además,

disminución del tamaño del timo y paladar hendido; las anomalías hematológicas consistieron en la disminución de producción de células blancas o bien, en la presencia de formas inmaduras.

En 1970 Mc Gee y Makowski (2) estudiaron el efecto del embarazo sobre la evolución del LEG en siete mujeres quienes tuvieron 11 embarazos, y encontraron una mortalidad fetal aumentada y relacionaron estos eventos con la gravedad de la enfermedad, en particular con el daño renal. Recomendaron la utilización de dosis altas de esteroides con el fin de evitar la exacerbación de las manifestaciones renales en el postparto. La entrada de la AZA en los tejidos del producto fue demostrada en 1972 por Saarikoski y Seppala (3) al estudiar tres mujeres en las que se terminó el embarazo por motivos legales, y se les administró AZA marcada: se midió la radioactividad remanente en los tejidos y la sangre obtenida de los productos, observándose que la concentración del fármaco en los tejidos del feto fue del 64 al 93% de la detectada en la sangre de la madre. Con estos antecedentes y los de teratogenicidad en animales, en 1973 se publica el primer reporte del efecto de AZA sobre el embarazo en

pacientes con LEG (4). El informe consta de 5 pacientes quienes tuvieron 6 embarazos; dos resultaron en abortos y los cuatro restantes en productos normales. En este trabajo se realizó cariotipo de los productos y no se encontraron anomalías cromosómicas ni malformaciones, además, el seguimiento de estos niños no demostró alteraciones en el desarrollo. En este estudio origina la noción de que la utilización de AZA es posible en el embarazo. Otros reportes sin embargo, han encontrado relación con anomalías (5) como son reducción del tamaño del timo, linfopenia y disminución de las concentraciones séricas de inmunoglobulinas (Ig); estos reportes siempre han sido de casos aislados. Otro informe de un caso señala a un producto con inmunodeficiencia grave combinada y pancitopenia secundaria al uso de AZA durante la gestación (6).

El efecto del embarazo en la gravedad de las manifestaciones del LEG también ha sido motivo de controversia; sin embargo, el consenso de las publicaciones parecen apuntar a que las manifestaciones de gravedad en LEG no se ven incrementadas con el embarazo (7-8). Hayslett y Lynn reportan una serie de 65 embarazos en 47 pacientes con LEG,

encontrándose que las manifestaciones de la enfermedad no influyen en el resultado del embarazo y recomiendan no generalizar en cuanto al manejo de estas pacientes. Por otra parte Lockshin en un estudio reciente (8) de tipo prospectivo, encontró que en 80 pacientes con LEG y embarazo hubo exacerbación de la enfermedad en el 25%; aún cuando estas mujeres no recibieron terapéutica profiláctica con esteroides como lo han recomendado otros trabajos (9). Un estudio prospectivo de casos y controles (10) en el que se incluyeron 33 embarazos en un grupo de 28 pacientes no demostró exacerbación de la enfermedad mientras que un estudio muy reciente (11) en el que se estudiaron de manera prospectiva 25 embarazos en 21 pacientes con LEG no logró demostrar aumento de la actividad de la enfermedad; en este mismo estudio se administró AZA a las pacientes cuando lo requirieron después de la semana 20 del embarazo sin observar efectos adversos sobre la gestación ni sobre el producto. Meehan y Dorsey en 1997 (12) publicaron su experiencia en un reporte de casos y controles que se realizó de forma retrospectiva; ellos compararon la evolución del embarazo y la actividad de la enfermedad en pacientes que recibían inmunosupresor entre las

que se incluyeron 22 que se embarazaron; se escogieron 15 mujeres con LEG quienes recibían AZA pero que no se hubiesen embarazado con el objeto de discriminar el efecto sobre la actividad. Los resultados de este trabajo mostraron que el embarazo por sí mismo no aumenta la actividad del LEG en pacientes que reciben inmunosupresor (AZA). Un resultado interesante en este trabajo es el que ninguno de los embarazos en los que se administró AZA resultó en malformaciones congénitas. Debe señalarse, por último que estas pacientes recibieron el inmunosupresor en la fase inicial del embarazo.

PACIENTES Y METODOS:

Se revisaron los expedientes de pacientes evaluados entre 1962 y 1992 en la consulta externa y el área de hospitalización de Reumatología del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubiran" con el diagnóstico de LEG de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (antes Asociación Americana de Reumatología) de 1982 (13). A partir de este grupo de pacientes cuyos datos se encuentran en una base de datos, se seleccionaron aquellas

que se hubiesen embarazado en alguna época de su enfermedad y que además habían recibido alguno de los siguientes fármacos:

- Azatioprina
- Ciclofosfamida
- Cloroquina
- 6-mercaptopurina

Este último fármaco fue tomado en cuenta como equivalente de AZA considerando que la mitad de la dosis de 6-mercaptopurina (6MP) tiene el mismo efecto farmacológico. Estas pacientes fueron el universo del estudio.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se decidió optar por el diseño de tipo retrospectivo de casos y controles.

Para los fines del trabajo se aportan las siguientes definiciones:

Casos: Pacientes con LEG de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1982,

quienes se hubiesen embarazado una o más veces y que hubiesen recibido AZA, CFM, CLO ó 6MP en alguna fase del embarazo como parte de su tratamiento.

Controles: Pacientes con LEG de acuerdo a los criterios antes mencionados quienes se hubiesen embarazado en una o más ocasiones y que recibieron AZA, CFM, CLO ó 6MP en alguna época de su padecimiento que no fuera coincidente con el embarazo.

Los embarazos fueron evaluados de manera independiente, de tal forma que una paciente con más de un embarazo podía incluirse en el estudio como caso y control al mismo tiempo.

Se realizaron comparaciones entre los grupos con respecto a factores demográficos, edad, tiempo de evolución de la enfermedad y se utilizó el programa dbase III en un sistema PS2 de IBM para crear una base de datos adecuada. Se incluyeron 36 variables en total; se incluye a continuación la lista de las mismas.

- V1 - Número de registro.
- V2 - Año de diagnóstico de LEG.
- V3 - Mes de diagnóstico de LEG.
- V4 - Día de diagnóstico de LEG.
- V5 - Fecha Actual Año.
- V6 - Fecha actual Mes.
- V7 - Fecha actual día.
- V8 - Edad al embarazo.
- V9 - Número de embarazo.
- V11 - Recibió AZA.
- V12 - Dosis de AZA.
- V13 - Trimestres del embarazo con AZA.
- V14 - Recibió CLQ.
- V15 - Dosis de CLQ.
- V16 - Trimestres del embarazo con CLQ.
- V17 - Recibió CFM.
- V18 - Dosis de CFM.
- V19 - Trimestres con CFM.
- V20 - Recibió PDN.
- V21 - Dosis de PDN.

- V22 - Trimestres con PBN.
- V23 - Sin tratamiento.
- V24 - Obito.
- V25 - Malformaciones.
- V26 - Prematurez.
- V27 - Aborto.
- V28 - Sano.
- V29 - Peso.
- V30 - Sexo.
- V31 - Estado actual.
- V32 - Nefropatía.
- V33 - Afección de sistema nervioso central.
- V34 - Afección hematológica.
- V35 - Anticardiolipina IgG.
- V36 - Anticardiolipina IgM.

Las definiciones pertinentes de tales variables son las siguientes:

Aborto:

Pérdida del producto de la gestación de forma espontánea antes de la semana 20 del embarazo.

Prematurez:

Terminación del embarazo entre la semana 21 y la 37, en forma espontánea.

Parto normal:

Término de la gestación entre la semana 38 y 40 por vía vaginal.

Óbito:

Muerte fetal intra-uterina después de la semana 21 y antes del momento del parto.

Pérdidas fetales:

Suma de los abortos y los óbitos.

Afección renal:

Alteración del sedimento urinario, cilindros celulares, hematuria, o bien aumento de la excreción de albúmina mayor de 0.5g en 24 horas.

Afección del sistema nervioso central:

Psicosis en ausencia de medicamentos inductores o bien de alteraciones metabólicas conocidas como causantes de esta condición, por ejemplo, uremia o desequilibrio hidro-electrolítico.

Crisis convulsivas en ausencia de medicamentos o alteraciones

metabólicas precipitantes.

Manifestaciones hematológicas:

Anemia hemolítica con reticulocitosis.

Trombocitopenia cuenta menor a 100,000/mm³ en ausencia de medicamentos productores de esta.

Leucopenia cuenta menor a 4000/mm³ (total) en dos o más ocasiones.

Linfopenia cuenta menor a 1500/mm³ en dos o más ocasiones

Las manifestaciones renales, de sistema nervioso central y hematológicas se agruparon como manifestaciones de gravedad del LEG y en una variable aparte que se comparó entre los grupos.

Los anticuerpos contra cardiolipina fueron determinados mediante ELISA de fase sólida como fue descrito por Louizou (14) y con las modificaciones realizadas por Gharavi (15) y por nuestro grupo (16). Se realizó determinación de isotipo IgG e IgM con valores normales en unidades arbitrarias de 1.9 para IgG y de 2.4 para IgM.

Se utilizó una forma especial para la recolección de datos la que se anexa a continuación.

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN**

Embarazo y LEG. Efecto del tratamiento en el producto.

Nombre: _____

registro: _____ fecha: _____

año de diagnóstico de LEG: _____

Señale con una (x) la(s) droga(s) que recibió, los trimestres en las que se administró y el resultado del embarazo.

embarazo:	1°	2°	3°	4°
MEDICAMENTO:				
AZA	(1)(2)(3)	(1)(2)(3)	(1)(2)(3)	(1)(2)(3)
dosis:	_____	_____	_____	_____
CLQ	(1)(2)(3)	(1)(2)(3)	(1)(2)(3)	(1)(2)(3)
dosis:	_____	_____	_____	_____
CFM	(1)(2)(3)	(1)(2)(3)	(1)(2)(3)	(1)(2)(3)
dosis:	_____	_____	_____	_____
SIN Rp.	_____	_____	_____	_____
PRODUCTO:	A O M S	A O M S	A O M S	A O M S
	P	P	P	P

A:aborto, M: malformaciones, O:óbito, S:sano, P:prematureo
(#) trimestre del embarazo.

Observaciones: _____

Recolectó datos: _____

ANALISIS ESTADISTICO:

Se empleo prueba de χ^2 cuadrada con corrección de Yates para la comparación entre los grupos. Se utilizó el paquete de estadística SPSS. El modelo descrito por Cox se empleo para los análisis multivariados cuando en el análisis univariado se obtuvieran resultados significativos. Se consideró como significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS:

De las 633 pacientes analizadas en nuestro banco de datos se incluyeron 44 mujeres que se habian embarazado y además habian recibido alguno de los fármacos antes señalados. En estas pacientes se presentaron 68 embarazos; 46 de estos (67.6%) se incluyeron en el grupo control. Veintidos de los 68

(32.4%) embarazos habian recibido alguno de los medicamentos por lo que se incluyeron en el grupo de casos; todas las pacientes recibieron el fármaco al menos durante el primer trimestre del embarazo. A continuación se enumeran los medicamentos utilizados.

Azatioprina: 21 EMBARAZOS.

Ciclofosfamida: 2 EMBARAZOS.

Cloroquina: 4 EMBARAZOS.

Como se puede observar algunas de las pacientes recibieron mas de un medicamento durante el embarazo.

Edad:

La comparación de la edad promedio en los grupos no mostró diferencia significativa; para el grupo control fue de 24.8 ± 4.8 años y en el grupo de casos fue de 24.1 ± 4.5 años. La relación embarazo control:caso fue de 2:1. Seis de las pacientes actuaron como casos y controles a la vez. Se incluyeron pacientes que habian tenido entre uno y cuatro embarazos.

Manifestaciones de gravedad:

Las manifestaciones de tipo renal, hematológicas o de sistema nervioso central se presentaron en 37 de los 68 embarazos del estudio, diez de estas se observaron en el grupo de casos (45.4%) y 27 en el grupo de 46 embarazos controles (58.6%) ($p = 0.8$).

Efecto de los medicamentos:

Azatioprina:

De los 68 embarazos 21 recibieron AZA (30.8%), once de estos terminaron en pérdida fetal (52.3%) en comparación con 11 en los 46 (23.9%) embarazos en los que no se utilizó este medicamento $p = 0.01$; sin embargo, al realizar el análisis multivariado no hubo diferencia significativa ($p = 0.07$); cuando se dividió a las pérdidas fetales se encontró que 8 de los 21 (38.9%) embarazos en los que las pacientes recibieron AZA terminaron en abortos comparado con 9 de las 47 gestaciones (19.14%) en las que no se utilizó tal fármaco ($p = 0.09$).

Ciclofosfamida:

Dos pacientes recibieron CFM durante el primer trimestre del embarazo, en ambos casos la administración de este medicamento fue en esquema de "bolos" mensuales a dosis de un

gramo cada uno, una de las pacientes recibió tres "bolos" y su embarazo terminó en aborto; la otra recibió dos "bolos" mensuales y el producto resultó con acortamiento de extremidades. Este producto vive y no se han realizado investigaciones con respecto a malformaciones internas o alteraciones cromosómicas.

Cloroquina:

Cuatro pacientes recibieron CLO en el primer trimestre del embarazo; dos de estas además recibían AZA como parte de su tratamiento; las dos terminaron en pérdida fetal y los otros dos embarazos dieron como resultado productos normales.

Prednisona:

Este medicamento se administró en 34 embarazos; 11 de estos (32.3%) resultaron en pérdida fetal en comparación con 11 de 34 que no la recibieron (p no significativa).

Anticuerpos a cardiolipina:

Debido a que varias enfermas fueron estudiadas algunos años antes, no fue posible obtener determinaciones de anticuerpos contra cardiolipina en todas; sin embargo, 6 de los 33 (24.4%) pacientes con manifestaciones de gravedad en los que se determinó este anticuerpo mostraron positividad, comparado con

3 de 31 en los que no existían ($p = 0.1$).

Anticuerpos contra cardiolipina IgG:

Se presentaron 12 pérdidas fetales de 25 (48%) embarazos positivos para anticuerpos contra cardiolipina de isotipo IgG, en comparación con 9 de los 37 (24.3%) embarazos con resultado negativo ($p =$ no significativa).

Anticuerpos contra cardiolipina IgM:

De los 19 embarazos con positividad para los anticuerpos a cardiolipina de isotipo IgM se presentaron 6 pérdidas fetales (31.6%) en contraste con 15 que se presentaron en 45 embarazos (33.3%) negativos para esta prueba (p no significativa).

El resumen de los resultados enumerados con anterioridad se muestra en la siguiente tabla.

TABLA No 1

	CASOS n = 22	EMBARAZOS CONTROLES N = 46	P
EDAD	24.1 + 4.5	24.8 + 4.5	NS
PERDIDAS FETALES	11	11	0.02
AZATIOPRINA + ABORTO	8/21	14/47	0.9
AZATIOPRINA + PF	11/21	14/47	0.01
GRAVEDAD + PF	11/37	11/31	0.6
ACLA + PF	4/11	7/43	0,7

DISCUSION:

Los principales datos obtenidos de este trabajo son los siguientes: Se observó una tendencia al aumento de las pérdidas fetales en los embarazos en los que se utilizó AZA, sin embargo esta desapareció cuando se realizó un ajuste por método de multivarianza. la AZA además resultó segura con respecto a la incidencia de malformaciones congénitas las que no se observaron en este caso. Los efectos adversos que la CFM produce en el producto, son ratificados en este estudio, a pesar del bajo número de pacientes que la recibieron los resultados parecen ser contundentes. Otros resultados no pueden ser comentados como significativos, en particular en cuanto al efecto de otras drogas como CLO o PDN ya que las condiciones del estudio y el bajo número de pacientes fueron factores adversos a este fin.

Los reportes de embarazos en pacientes con LEG en los que se ha utilizado alguna modalidad de tratamiento inmunosupresor no son numerosos por razones obvias (4, 7, 10, 11, 12, 17 - 24): los estudios publicados van desde 1 hasta 22 pacientes bajo tratamiento con AZA en pacientes con LEG y embarazo. En

1974 Sharon (4), reportó 5 pacientes en los que se había administrado AZA y no encontró anomalías congénitas, aunque debe de señalarse que dos de esos embarazos terminaron en aborto. Las alteraciones al nacimiento reportadas en productos de pacientes con LEG que habían recibido AZA durante el embarazo son las siguientes: Gymovsky (23) reportó un paciente con anomalías cardíacas, sin embargo en este embarazo se administraron también esteroides, también se ha descrito microcefalia (24), se informó de un caso con pie equino-varo en la publicación en la que Fine (18) reporta 4 pacientes en tratamiento con prednisona y AZA, y finalmente un caso de polidactilia. En el estudio de Meehan y Dorsey (12) se incluyeron a 22 pacientes a los que se les administró AZA en el primer trimestre del embarazo de forma similar al presente trabajo y en ninguna de sus pacientes observó malformaciones congénitas. En los trabajos mencionados el número total de pacientes es de 55 y en todos estos se documentaron 4 con malformaciones. Si a estos embarazos agregamos los de este estudio tendremos 77 pacientes con un porcentaje de malformaciones de 5.7% lo que difiere moderadamente de la frecuencia de malformaciones reportada

para la población general (2 - 3%). En este sentido nuestro trabajo resulta similar al de Meehan y Dorsey, ya que apoya la noción de que el tratamiento inmunosupresor con AZA no influye sobre la frecuencia de malformaciones congénitas. Nuestro trabajo cuenta además, con un mayor número de embarazos controles. El hecho de que no exista diferencia significativa entre los grupos en cuanto a las manifestaciones de gravedad y que en ambos casos se hubiese requerido de inmunosupresor en alguna etapa de la enfermedad, apoya la similitud entre los grupos. Fine y colaboradores (18) señalan que el tratamiento con AZA puede ser continuado durante el embarazo sin efectos deletéreos para el producto.

En un estudio prospectivo reciente (11) se utilizó AZA durante el embarazo en 7 pacientes, sin que se hayan demostrado anomalías en los productos embarazos, aunque debe señalarse que en estas pacientes el fármaco se administró solo después de la semana número 20; de cualquier manera este resultado sugiere que la AZA es probablemente segura en cualquier época del embarazo.

A continuación, en la tabla siguiente se muestra los estudios que se han mencionado y el número de embarazos con

las malformaciones que se han descrito. La posibilidad de realizar un meta-análisis fue tomada en cuenta, sin embargo, por la naturaleza retrospectiva de la mayoría de los estudios, las variables se encuentran definidas de una manera diferente en cada trabajo y los grupos de pacientes son heterogeneos tanto desde el punto de vista racial como de las manifestaciones que se observaron en cada estudio.

EMBARAZO EN LEG Y AZATIOPRINA

AUTOR/REF	AÑO	No DE EMBARAZOS	AZA	ANORMALIDAD
MEEHAN/12	1987	22	22	NINGUNA
GIMOVSKY/23	1984	40	1	CARDIACA
LOCKSHIN/10	1984	14	2	NINGUNA
OSTRER/24	1984	1	1	NINGUNA
VARNER/17	1983	22	8	NINGUNA
FINE/18	1981	26	4	EQUINOVARO
HOUSER/19	1981	15	1	POLIDACTILIA
WILLIAMSON/21	1980	15	3	NINGUNA
HAYSLETT/7	1980	47	7	NINGUNA
DEVOE/22	1979	12	1	NINGUNA
SHARON/4	1973	4	5	NINGUNA

Perdidas fetales:

En cuanto a la frecuencia de pérdidas fetales en nuestro grupo y en los otros, estas se pueden atribuir a dos razones principales: la primera es la gravedad de la enfermedad, aunque debe mencionarse que por la naturaleza retrospectiva del estudio no se utilizó ningún índice de actividad del LEG; las manifestaciones de gravedad no fueron significativamente diferentes entre los grupos. La segunda es la modalidad de tratamiento empleado, en nuestro estudio todas las pacientes habían recibido en alguna época de su enfermedad tratamiento inmunosupresor.

La frecuencia de las pérdidas fetales fue reportada por Tozman y colaboradores (25) en 1980 como semejante a la de la población general (16.6%) y este grupo atribuyó un buen pronóstico a estas pacientes; en el mismo año Zulmal, Talal y colaboradores reportan una frecuencia de pérdidas fetales de 17%. La interpretación de los resultados en estos trabajos resulta difícil ya que tienen pocas pacientes, amén de que la práctica habitual de abortos terapéuticos y lo heterogeneo de

los grupos no permite encontrar una cifra comparable con lo que ocurre en nuestro trabajo. En nuestro medio Mintz y colaboradores (9 y 27) en estudios prospectivos con 102 embarazos, reporta una frecuencia de pérdida fetal de 22.5% (17 abortos, 5 mortinatos y una muerte neonatal). Las pérdidas fetales en el grupo control de este trabajo el cual se conformó de mujeres con embarazos de alto riesgo con enfermedades distintas a LEG fueron de 6%, y se encontró una diferencia significativa ($p = 0.001$). En una revisión reciente (28) Derksen describe una frecuencia promedio de pérdidas fetales de 29% con extremos de 11 a 46%; en nuestro estudio se encontraron en total 25 pérdidas fetales en 68 embarazos lo que representa un 36.7%; este resultado se encuentra cerca del extremo alto para las frecuencias de pérdidas fetales reportadas.

La relación de esta frecuencia con la utilización del tratamiento inmunosupresor como lo sugiere el análisis de las pérdidas fetales totales se pierde por las siguientes razones: primero, la significancia es limitrofe y desaparece en el análisis multivariado; por otra parte, cuando se toman en cuenta únicamente los abortos, aun en el análisis univariado,

estos no fueron relacionados con AZA y, finalmente, no se observaron malformaciones. La tendencia al mayor número de pérdidas fetales puede estar en relación con una mayor gravedad de la enfermedad y por lo tanto la necesidad, vigente al momento de la concepción, de recibir tal fármaco. Otro factor en favor de la participación de la gravedad de la enfermedad en pro de las pérdidas fetales es el hecho de que al menos para este grupo los anticuerpos anticardiolipina no influyeron en el número de embarazos que no llegaron a término.

En cuanto a la CFM, no existen estudios controlados sobre el efecto de la administración de CFM durante el embarazo: algunos reportes en los que se ha utilizado durante la gestación no corresponden al tratamiento de enfermedades reumáticas. En un trabajo de Toledo (30) y en otro de Greenberg (31) se informan anomalías dactilares, consistentes en formación incompleta y agenesia en ambos casos. uno de estos con una arteria coronaria única (30). Debe señalarse que en los estudios mencionados hubo malformaciones asociadas con la utilización en el primer trimestre del embarazo. Otros estudios en los que se ha empleado en las

fases tardías no han demostrado anomalías fetales (32-33).

En un caso reportado de tratamiento de granulomatosis de Wegener que se inició en el embarazo no se reportaron malformaciones (34). La disminución de la fertilidad en mujeres tratadas con CFM es un hecho establecido (35). Largier reporta una gestación normal en una paciente que recibía CFM oral como parte de su tratamiento para mieloma múltiple. En el presente estudio los resultados de los dos embarazos en los que se administró CFM fueron adversos: sin embargo debe señalarse que nuestras pacientes recibieron un esquema de bolos mensuales. Otras consideraciones se encuentran asentadas en un artículo de revisión reciente (43).

Cloroquina:

Las aseveraciones en la literatura sobre el uso de la CLO en el embarazo tienen que ver con la toxicidad para el producto; la información predominante apunta contra la teratogenicidad (20 y 37); sin embargo, existen reportes de daño cromosómico en el producto de una mujer que recibía CLO como parte de su tratamiento de artritis reumatoide (38); otros estudios han demostrado acumulación en la retina (39) y afección auditiva sensorial de los productos en esta

condición. Afortunadamente no se han reportado casos de ceguera secundaria al uso de CLU. En nuestro trabajo no se estudio el fondo de ojo en los productos pero no encontramos evidencia de anomalías congénitas en estos productos.

Glucocorticoides:

En cuanto a la administración de esteroides durante el embarazo, se ha demostrado que la proporción del medicamento que se inactiva en la placenta por la enzima 11 β hidrogenasa es variable, siendo el máximo para la prednisona (PDN) y prednisolona y mínimo para la dexametasona (DXA). En general se ha reportado que en la evolución y desenlace del embarazo no presenta complicaciones (40); sin embargo, otros estudios reportan un aumento en las muertes pre y perinatales (41). Schatz (42) en pacientes asmáticos con un promedio de 8 mg de PDN por día, encontró que la frecuencia de malformaciones congénitas fue del 1.4% y se observó un producto con paladar hendido y uno con luxación congénita de cadera; este autor concluye que la PDN no es teratogénica al menos en las dosis empleadas en su estudio. En nuestro trabajo, evaluar el papel de la PDN resultó difícil pues todas las pacientes recibían

al menos otro farmaco. La falta de malformacion salvo por las que se presentaron en el grupo de CFM sugieren que la PDN no produce malformaciones.

CONCLUSIONES:

1.- Las pérdidas fetales en nuestro grupo de pacientes se encuentran aumentadas probablemente como efecto de la actividad y gravedad del padecimiento, que ameritó el uso de inmunosupresor más que por el medicamento mismo.

2.- La AZA parece ser segura en cuanto a su administración en cualquier etapa del embarazo, ya que no induce malformaciones en el producto.

3.- El efecto tóxico de la CFM es claro y las malformaciones en las extremidades que se encontraron en el producto reportado son similares a las encontradas en la literatura.

4.- Los efectos de la CLO no se pueden evaluar por el bajo número de embarazos en los que se administró; sin embargo, en los embarazos que llegaron a término no se observaron malformaciones.

5.- La PDN no es evaluable por que se administró de manera frecuente junto con otro u otros medicamentos.

6.- Los anticuerpos anticardiolipina no influyen en el pronóstico de los embarazos en este grupo.

REFERENCIAS:

- 1.- Rosenkrantz JG, Ghitens JH, Cox SM, et al. Azathioprine (Imuran) and pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1967; 97: 387-394.
- 2.- McGee, Makowski, et al. Systemic Lupus Erythematosus an pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1970; 7: 1008-1012.
- 3.- Saarikoski S, Seppala M. Immunosuppression during pregnancy: Transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. Am J Obstet Gynecol 1973; 115: 1100 - 1106.
- 4.- Sharon E, Jones J, Diamond H, et al. Pregnancy and azathioprine in Systemic lupus erythematosus. Am J Obstet Gynecol 1973; 118: 25 - 28.
- 5.- Coté CJ, Mewissen HJ, Pickering RJ. Effect on the neonate of prednisone and azathioprine administered to the mother during pregnancy. J Pediatrics 1974; 85: 324 - 328.
- 6.- De Witte DB, Melissa KB, Stephen EC, et al. Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. J Pediatrics 1984; 105: 625 - 628.
- 7.- Hayslett JP, Lynn RI. Effect of pregnancy in patients

with lupus nephropathy. KJidney Int 1980; 15: 207 -220.

8.- Lockshin MD. Pregnancy does not cause Systemic lupus erythematosus to worsen. Arthritis Rheum. 1989; 32: 665-670.

9.- Mintz G, Niz J, Gutierrez G, et al. Preospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus, Results of a multidisciplinary approach. J Rheumatol 1986; 13: 732-739.

10.- Lockshin MD, Reinitz E, Druzin ML, et al. Lupus pregnancy case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. AM J Med 1984; 77: 893-898.

11.- Tinani A, Faden D, Tarantini M, et al. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: a prospective study. Clin Exp Rheum 1992; 10: 439-442.

12.- Meehan RT, Dorsey JK. Pregnancy among patients with systemic lupus erithematosus receiving immunosuppressive therapy. J Rheumatol 1987; 14: 252-256.

13.- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the Classification of Systemic lupus erithematosus (SLE). Arthritis Rheum 1982; 25: 1271-1277.

14.- Louizou S, Mc Crea JD, Rudge AC, et al. Measurement of anticardioliplin antibodies by enzyme-linked immunoabsorbent

assay (ELISA), Standardization and quantitation of results. Clin Exp Immunol 1985; 62: 738-745.

15.- Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, et al. Anticardiolipin antibodies: Isotype distribution and Phospholipid specificity. Ann Rheum Dis 1987; 46: 1-6.

16.- Delezé M, Oria CV, Alarcón-Segovia D. Occurrence of both hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura (Evans Síndrome) in systemic lupus erythematosus, relationship to antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 1988; 15: 611-615.

17.- Varner MW, Meehan RT, Syrop GH, et al. Pregnancy in patients with Systemic lupus erythematosus. Am J Obstet Gynecol 1983; 145: 1025-1043.

18.- Fine LO, Barnett EV, Danidovitch GM, et al. Systemic lupus erythematosus in pregnancy. Ann Intern Med 1981; 94: 667-677.

19.- Houser MT, Fish AJ, Tagatz GE et al. Pregnancy and systemic lupus erythematosus. AM J Obstet Gynecol 1980; 409-413.

20.- Fraga A, Mintz G, Orozco J, et al. Esterility and fertility rates, fetal wastage and maternal morbidity in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1974; 1: 293-298.

21.- Williamson RA, Kap LE. Azathioprine teratogenicity: Review of the literature and case report. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 247-249.

22.- Devoe LD, Taylor RL. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 473-479.

23.- Gimovsky ML, Montoro M, Paul RH. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 686-692.

24.- Ostrer H, Stamberg J, Perinichief P. Two chromosome aberrations in the child of a women with systemic lupus erythematosus treated with azathioprine and prednisone. *Am J Med Genet* 1984; 17: 627-632.

25.- Tozman EC, Urowitz NB, Gladman DD. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *J Rheumatol* 1980; 7: 624-632.

26.- Zulman JI, Talal N, Hoffman GS, et al. Problems associated with the management of pregnancies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1980; 7: 37-49.

27.- Mintz G, Rodrigues-Alvarez E. Systemic lupus erithematosus. *Clin Rheum Dis* 1989; 15: 255-274.

28.-Derksen RH. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheumatol Int* 1991; 11: 121-125.

29.- Lockshin MD, Oamar T, Druzin ML. Hazards of lupus pregnancy. J Rheumatol 1957; 14: 214-217.

30.- Toledo TM, Harper RC, Moser RH. Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy. Ann Intern Med 1971; 74: 87-91.

31.- Greenberg LH, Tanaka KR. Congenital anomalies probably induced by cyclophosphamide. JAMA 1964; 188: 423-426.

32.- Durodula JI. Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: A case report. J Natl Med Assoc 1979; 71: 165-171.

33.- Hardin JA. Cyclophosphamide treatment of lymphoma during third trimester of pregnancy. Obstet Gynecol 1972; 39: 850-851.

34.- Talbot SF, Main DM, Levinson AI. Wegener Granulomatosis: First report of a case with onset during pregnancy. Arthritis Rheum 1984; 27:109-112.

35.- Sanders JE, Buckman D, Leonar JN, et al. Late effects on gonadal function of cyclophosphamide, total body irradiation and marrow transplantation. Transplantation 1983; 36: 252-255.

36.- Largier JE, Jimenez E, Maldonado N, et al. Normal

pregnancy in multiple myeloma treated with cyclophosphamide. Cancer 1974; 34: 1018-1022.

37.- Merwin CF, Winkelmann RK, Wilson RB. Systemic antimalarial drugs in the therapy of lupus erythematosus. Mayo Clin Proc 1962; 37: 253-268.

38.- Neill WA, Panayi GS, Duthie JJR, et al. Action of chloroquine phosphate in rheumatoid arthritis. chromosome damaging effect. Ann Rheum Dis 1973; 32: 547-559.

39.- Ullberg S, Linequist NG, Sjostrand SE. Accumulation of of chorioretinotoxic drugs in foetal eye. Nature 1970; 227: 1257-1256.

40.- Collaborative group on antenatal steroid therapy: effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. Am J Obstet Gynecol 1981; 141: 276-285.

41.- Warrell DW, Sheff MD, Taylor R. Outcome for the fetus of mothers receiving prednisolone during pregnancy. Lancet 1968; 1: 117-118.

42.- Schatz M, Patterson R, Zeitz S, et al. Corticosteroid therapy for the pregnant asthmatic patient. JAMA 1975; 233: 804-807.

43.- Roubenoff R, Hoyt J, Petri M, et al. Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. Semin Arthritis Rheum 1988; 18: 88-110.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA