

11217

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
Y EMBARAZO**

REVISION MONOGRAFICA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA
Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
ROMAN ORTEGA DIAZ

Asesor: Dr. Roberto Almanza Márquez



MEXICO, D. F.

1991

m 35366

2007



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.

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

ESPECIALMENTE A LA MEMORIA DE MI ABUELITA
DOÑA SOFIA RUIZ DE ORTEGA
QUIEN SIEMPRE FUE UN GRAN APOYO Y ESTIMULO
EN EL LOGRO DE MIS OBJETIVOS.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: ROMAN ORTEGA
BLAZ

FECHA: 21 FEBRERO 2003

FIRMA: [Firma manuscrita]

A MI FAMILIA: PADRES, HERMANOS, TIOS, PRIMOS
POR SU APOYO Y CONFIANZA.

A MIS MAESTROS:
DIGNOS DE TODA MI ADMIRACION Y RESPETO
POR SU ENSEÑANZA Y DEDICACION.

C o n t e n i d o

I.	Introducción.....	1
II.	Justificación.....	5
III.	Objetivos.....	6
IV.	Definición y Prevalencia.....	7
V.	Patogénesis y Etiología.....	7
VI.	Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico.....	9
VII.	Efectos del embarazo sobre el LES.....	11
VIII.	Nefropatía lúpica y embarazo.....	14
IX.	Efectos del LES sobre el embarazo.....	20
X.	Anticoagulante lúpico.....	23
XI.	Efectos del LES sobre el feto.....	28
XII.	Efectos del LES sobre la fertilidad.....	31
XIII.	Diagnóstico diferencial.....	32
XIV.	Pronóstico y Tratamiento.....	34
XV.	Conclusiones.....	38
XVI.	Bibliografía.....	40

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

I. Introducción.

Las colagenopatías constituyen un grupo de padecimientos que tienen como común denominador un componente inmunológico. Su relación con el embarazo puede manifestarse de diferentes maneras en los distintos padecimientos y aún, dentro de una sola entidad. Así la colagenopatía puede manifestarse por primera vez en el embarazo; un grupo de pacientes con enfermedad conocida pueden agravarse, y en otros, puede incluso haber cierta mejoría.

Este grupo de padecimientos frecuentemente involucra al sistema cardiovascular y renal, por lo que pueden confundirse con complicaciones propias del embarazo como la enfermedad hipertensiva del embarazo.

Varios problemas se suscitan en relación a la fertilidad; como dificultad para embarazarse, aborto habitual, efectos teratógenos de los medicamentos, y, especialmente los efectos del embarazo sobre la enfermedad y viceversa, de la enfermedad sobre el embarazo y sobre el feto.

El Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) es un padecimiento que puede afertar diferentes órganos y sistemas en forma generalizada y, frecuentemente se presenta en mujeres de edad reproductiva.

Hasta hace algunos años las pacientes con LES tenían un mal pronóstico reproductivo; sin embargo, los avances terapéuticos y el mejor conocimiento de la enfermedad han permitido en muchos casos mejorar la morbimortalidad tanto para la madre como para el feto.

Otras colagenopatías como la Artritis Reumatoide (AR), Esclerodermia y Poliarteritis Nodosa, en orden de frecuencia, pueden también asociarse con el embarazo con efectos variables sobre el mismo.

En 1983 Hensch publica el caso de una mujer embarazada con AR activa y cita casos que mostraron mejoría con el embarazo. La AR tiene pocos efectos adversos sobre el embarazo ó el resultado del mismo, sin embargo pueden aparecer, particularmente si hay afección de la cadera. (26,28).

Persellin señala que de las remisiones, el 75% se presenta en el primer trimestre, el 20% en el segundo trimestre y, 5% en el tercer trimestre; sin embargo es universal la recaída post parto que generalmente aparece en el primer mes y, más seguramente a los 6 meses.

El ácido acetil salicílico es la droga de elección inicial para el tratamiento de la AR en el embarazo; su uso prolongado puede asociarse con gestación y parto prolongados, mortalidad perinatal y hemorragia obstétrica.

Agentes anti-inflamatorios no esteroideos como la Indometacina se han relacionado con el cierre prematuro del conducto arterioso fetal cuando se administra a la mujer embarazada.

La Esclerodermia es una enfermedad de causa desconocida, caracterizada por fibrosis del tejido conectivo. La afección de pequeñas arteriolas y capilares en ésta enfermedad tiende a producir insuficiencia vascular. Puede estar localizada en la piel (Esclerodermia Lineal ó Mórfea) y, si están afectados otros órganos ó sistemas orgánicos, la enfermedad se denomina Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP). La enfermedad puede ser leve ó muy grave y acortar la vida del paciente. Sin embargo, casi todos los pacientes muestran un progreso lento de la enfermedad. El inicio es insidioso y se manifiesta por fenómeno de Reynaud, debilidad impresisa, pérdida de peso, edema de manos, artralgia poliarticular y rigidez difusa con dolor. Hay una única forma de ESP conocida con el nombre de Síndrome de CRST, que se manifiesta por Calcinosis, fenómeno de Reynaud, disfunción esofágica y telangiectasias. La ESP es tres o cuatro veces más frecuente en mujeres que en hombres y el diagnóstico es más alto entre las edades de 35 a 55 años; la ESP generalmente no se asocia con el embarazo. Ya que la enfermedad afecta la piel y las extremidades superiores, torax, cuello y cara; y no a la pared abdominal y periné, rara vez hay complicaciones.

El embarazo complicado con ESP trae consigo un incremento en la tasa de abortos, partos prematuros y mortalidad perinatal. Sin embargo, en contraste con otras enfermedades inmunes, como el Lúpus Eritematoso Sistémico, la Púrpura Trombocitopénica Idiopática, la Miastenia Gravis y el Hipotiroidismo,

los niños que nacen de madres con ESP, no manifiestan los estigmas de la enfermedad materna.

La Poliarteritis Nodosa es una forma poco común de vasculitis, caracterizada por una extensa inflamación necrótica de las pequeñas y medianas arterias. El proceso afecta a las venas adyacentes y simultáneamente a las arteriolas y las vénulas, pero no a los capilares. La causa no se conoce con certeza pero tiene un fondo autoinmune.

Debido a que es una enfermedad frecuente con aumento en la década de los 50 años en su presentación y preponderancia masculina, representa una complicación extremadamente rara del embarazo, reportándose 10 casos publicados en la literatura, de los cuales la mayoría fueron diagnosticados como una forma de hipertensión asociada al embarazo.

La presencia de fiebre y otras formas de enfermedad multisistémica como pre-eclampsia atípica y el comienzo precoz, sugieren la posibilidad de Poliarteritis Nodosa.

El tratamiento inicial lo constituyen los corticosteroides, pero en los casos que no se produce respuesta debe considerarse el uso de inmunosupresores ó agentes citotóxicos.(20).

11. Justificación.

Dado que el Lúpus Eritematoso Sistémico es la colagenopatía más frecuentemente asociada al embarazo, el cual por la mera asociación con el LES debe ser considerado como de alto riesgo.

Un análisis del estado actual del conocimiento sobre el LES con particular énfasis en el estudio de sus efectos sobre el embarazo, y de éste sobre la enfermedad, ha sido motivado por la oportunidad que tuve de observar algunos casos de éste padecimiento durante mi entrenamiento.

III. Objetivos.

- 1 Analizar el efecto que tiene el Lúpus Eritematoso Sistémico LES sobre el embarazo y el embarazo sobre el LES.
- 2 Confirmar criterios diagnósticos actuales de la enfermedad.
- 3 Conocer el efecto de la Nefropatía Lúpica sobre el LES y sobre el embarazo.
- 4 Determinar la importancia del anticoagulante Lúpico y anticuerpos antifosfolípidos en pacientes seropositivos.
- 5 Conocer el manejo terapéutico, vigilancia obstétrica y control natal más adecuado de pacientes con ésta enfermedad.
- 6 Analizar la literatura y experiencia mundiales en el manejo de éste padecimiento.

IV. Definición y Prevalencia.

Es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida, de tipo autoinmune, que afecta en forma sistémica y crónica. En la que las células y los tejidos son dañados por depósito de autoanticuerpos patógenos y complejos inmunes, cursando con una historia natural caracterizada por periodos de exacerbación y remisión.

El 90% de los casos ocurre en mujeres, principalmente en edad reproductiva. La raza negra es afectada con mayor frecuencia. (9,10,24).

V. Patogénesis y Etiología.

La producción de anticuerpos patógenos y complejos inmunes, asociado a la falla para suprimirlos, es la anomalía de base para el desarrollo del Lúpus Eritematoso Sistémico (LES). No todos estos anticuerpos son patógenos; algunos producen enfermedad debido a su antigéno de especificidad, por ejemplo, los anticuerpos contra antígenos de superficie eritrocitaria o contra factores de la coagulación. Otros producen enfermedad debido a su inmunoglobulina isotipo, habilidad para fijar complemento, afinidad tisular y/o carga eléctrica.

La patogénesis del LES incluye factores genéticos, ambientales y hormonales (estrógenos); anormalidades en la respuesta inmune humoral y celular e inadecuada formación de anticuerpos y complejos inmunes.

La predisposición genética está indicada por la alta concordancia entre la enfermedad en gemelos monocigóticos y no en los dicigóticos, la frecuencia del 10% de pacientes con más de un miembro de la familia afectado y un significativo incremento ante la presencia del haplotipo HLA MT1 (HLA-DR2 y DR3 en algunos estudios), y el hecho de que cerca del 6% de los pacientes con LES tienen deficiencias inherentes de componentes del complemento, especialmente C2. En algunos pacientes, la exposición a los rayos ultravioleta provoca reactivación del LES. Se ha sugerido la etiología viral del padecimiento, aún no comprobada.

Las hormonas sexuales contribuyen a la patogénesis; los estrógenos aumentan y la testosterona reduce la respuesta inmune. Se reporta que en la especie humana, la ingestión de hormonas femeninas, el ciclo menstrual normal y el embarazo, exacerban el LES y se ha observado éste padecimiento en varones con síndrome de Klinefelter. (9,11).

Tanto en hombres como en mujeres con LES tienen incrementada la hidroxilación del estrógeno y estrona a 16 alfa-hidroxiestrone, produciendo una actividad estrogénica prolongada.

El resultado final de todos éstos factores es la hiperac-

tividad de los linfocitos acompañada por múltiples anomalías en la inmunoregulación.

VI. Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad están determinadas por cual subpoblación de anticuerpos y complejos inmunes estén presentes, que órgano, célula o producto celular es su blanco y la capacidad del paciente para corregir estas anomalías.

Chen y cols., en 1971 propusieron un criterio preliminar para estandarizar el diagnóstico de LES, y en 1982, Tan y cols. propusieron una resumida revisión de estos criterios, aceptada por la Asociación Americana de Reumatología, (25).

<u>CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA LES</u>		1982	Tan y cols.
1	Eritema malar.	6	Ac antiDNA/células LE.
2	Lupus discoide.	7	Proteinuria.
3	Fotosensibilidad.	8	Pericarditis ó pleuritis.
4	Úlceras orales.	9	Convulsiones ó psicosis.
5	Artritis.	10	Anemia hemolítica ó trombocitopenia.

La presencia de cuatro diferentes criterios más dos autoanticuerpos característicos establecen el diagnóstico definitivo de LES. (9).

Las manifestaciones clínicas son variables, pero la artritis ó artralgiás se presentan en el 90% de las pacientes; las manifestaciones dermatológicas aparecen en un 70-80% de los casos, y la nefropatía hasta en un 46% de las pacientes. Las anormalidades hematológicas aparecen hasta en un 50% de los casos, mientras que el proceso cardiovascular afecta al 30-50%. (24).

De los aspectos hematológicos la anemia es la más común (57-78%), aunque la anemia es más a menudo un proceso crónico que autoinmune. Un test de Coombs directo positivo es bastante común; y leucopenia puede verse hasta en un 50% de las pacientes. Existe un descenso absoluto de los granulocitos circulantes, en parte por inhibición de la médula ósea. Puede verse un descenso absoluto y proporción total de células B y T. La presencia de anticoagulante lúpico, asociado a falsos positivos del test serológico para sífilis y anticuerpos antifosfolípidos, condiciona fenómenos trombóticos. (15).

Algunas manifestaciones clínicas del LES pueden alterarse en presencia del embarazo, por ejemplo, Tozman y cols. notaron menos pleuritis y pericarditis y afectación al SNC cuando comparaban pacientes embarazadas con LES. (27). Por otro lado Varner y cols., encontraron trombocitopenia y pro-

teinuria cuando el LES se desarrolló durante el embarazo.

(24).

VII. Efectos del embarazo sobre el LES.

No existe un acuerdo unánime del efecto del embarazo sobre la frecuencia de exacerbaciones del LES. Estudios realizados recientemente, muestran que la frecuencia de exacerbaciones clínicas durante el embarazo y la disminución de la supervivencia fetal, no son tan exagerados como se describieron en publicaciones anteriores y en series realizadas con pocos casos, probablemente a causa de una supresión más adecuada de la actividad del LES con glucocorticoides y medicamentos inmunosupresores, y al mejoramiento en la vigilancia fetal y atención materna.

En un contexto general, un embarazo concebido durante un periodo de remisión del LES, éste permanecerá inactivo; si aparecen exacerbaciones en estos casos, suelen ser moderadas. Hayslett y Lynn encontraron que en aquellas pacientes que estaban en periodo de remisión desde 6 meses antes de la concepción, dicha remisión persistió 2 a 3 meses más; el 32% de ellas tuvieron exacerbación, 10% severa pero reversible. Si la concepción sucedió durante un periodo activo del padecimiento ó con nefropatía lúpica, el curso fué más severo. Las manifestaciones producidas se agravaron en

un 50%. (24).

La aparición de exacerbaciones en trimestres diferentes y en el puerperio varía ampliamente en la literatura.

En 1962 Garsentein y cols., mencionaron la mayor frecuencia de brotes de LES en las primeras 20 semanas del embarazo y en las primeras ocho semanas postparto. Mund y cols., en cambio, no pudieron confirmar esto en 1963. (28).

Zulman advirtió que el LES podía tener un efecto a corto plazo, evidenciando que 19 de 20 muertes maternas aparecen en el postparto. La causa de éstas exacerbaciones y remisiones no se conoce, pero probablemente dependen del grado de desequilibrio entre los factores de disparo y los factores de regulación. Una caída postparto de los factores de supresión, un descenso de las células colaboradoras (ó los tres problemas), pueden predisponer a la paciente a una alteración de la actividad de la enfermedad. (24).

En general, como oposición a las publicaciones previas a 1970, estudios posteriores mostraron un incremento escaso ó nulo en la actividad postparto del LES. Zurier reporta que el incremento característico en la actividad postparto de la enfermedad, está aparentemente decreciendo a causa de que están diagnosticándose los casos más leves. Los factores adicionales incluyen una mayor experiencia con la terapia con esteroides y un mayor conocimiento general de la enfermedad.

Bear estableció que el embarazo puede desencadenar una seria e incluso, letal activación del LES y/o de la nefritis por Lúpus. Sin embargo, las revisiones más recientes indican que el embarazo afecta a largo plazo el curso del LES.(24).

El repaso de comunicaciones que contienen 20 ó más casos publicados antes de 1980, indica que el índice de exacerbaciones del LES durante el embarazo y el postparto, varió ampliamente de 10 a 75%. Esta variación sin duda indica una diferencia en la selección de pacientes en las distintas instituciones.

En 1986, Mintz y cols., publicaron los hallazgos de un estudio prospectivo realizado en 102 embarazos de 75 pacientes en un lapso de nueve años. Ellos encontraron que de 10 embarazos que comenzaron con actividad lúpica, de los cuales 7 fueron manejados con altas dosis de prednisona durante el primer trimestre, uno se exacerbó en el tercer trimestre y otro en el puerperio. Dos de éstas 10 pacientes continuaron con la enfermedad activa hasta el segundo trimestre y otra hasta el tercer trimestre, incrementándose progresivamente las dosis de esteroides para su manejo.

Los restantes 92 embarazos que comenzaron durante el LES inactivo, 55 pacientes (59%) presentaron exacerbación de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Más de la mitad ocurrieron en el primer trimestre y un 20% durante el puerperio. (19).

En resumen, se han observado exacerbaciones ó recaída en 25 a 50% de pacientes con diagnóstico establecido de LES antes de la iniciación de la gestación. Estas exacerbaciones incluyeron la misma gama de manifestaciones clínicas que se observan en mujeres no embarazadas, incluyendo signos de enfermedad renal. Aunque las manifestaciones de actividad clínica regresaron al nivel pregrávido después del parto en la mayor parte de los casos, un porcentaje reducido de ellas experimentó alteraciones irreversibles del funcionamiento renal ó murieron a causa de la intensidad de la actividad no renal.

VIII. Nefropatía lúpica y embarazo.

No hay acuerdo unánime en cuanto al patrón de actividad del LES en el embarazo, en el método óptimo de vigilar el curso de la enfermedad en la gestación, ni en el efecto del ataque sistémico, especialmente renal en el curso de la enfermedad ó en la culminación del embarazo.

Se ha descrito nefropatía lúpica hasta en un 76% de los casos. (1). En los inicios del decenio de 1980 los estudios seriados y más detallados en gran número de mujeres indicaron que era posible llevar a feliz término el embarazo en quienes el LES había estado en remisión durante seis meses cuando menos, incluso en las formas histológicas más gra-

ves de nefritis, aunque la evolución de la enfermedad seguiría siendo impredecible.

La culminación del embarazo con enfermedad renal implica mayor riesgo si se complica con pre-eclampsia ó hipertensión sobreañadidas, ó puede haber una mayor frecuencia de aborto espontáneo y prematuréz.

La mujer con nefritis lúpica se enfrenta a un problema doble: en primer lugar, la posible exacerbación del trastorno establecido y, en segundo lugar, el riesgo de complicaciones de la nefropatía contribuye importantemente a la morbilidad y mortalidad del binomio materno-fetal.

La nefropatía es una manifestación inicial en 4 a 8% de las mujeres con LES. Al final aparece en 46 a 75% de las personas, en el término del primer año del LES, y es la principal causa de muerte. La frecuencia guarda relación inversa con la edad: las mujeres más jóvenes son las que sufren el ataque de mayor gravedad. En la clínica la paciente puede tener hipertensión, edema, insuficiencia renal aguda ó crónica y síndrome nefrótico, proteinuria y hematuria.

El curso clínico de la nefritis lúpica al parecer sigue pautas diferentes. En la actualidad, se identifican cuatro categorías histológicas y clínicas:

- 1 Glomerulonefritis proliferativa focal.
- 2 Nefritis mesangial.

- 3 Glomerulonefritis difusa.
- 4 Glomerulonefritis membranosa.

Antes de la década de 1980, se afirmaba que cuando existía glomerulonefritis lúpica era muy peligroso el embarazo para la madre e hijo, y que, de hecho, la gestación estaba contraindicada. En la nefritis lúpica la muerte durante el parto y después de él ocurría en un número importante de mujeres, y en muchos casos había exacerbaciones de la nefritis después del parto, que se manifestaban por proteinuria, hiperazoemia e hipertensión. De ocho pacientes con nefritis lúpica activa detectada mediante biopsia, cuatro fallecían a pesar de recibir grandes dosis de esteroides. (1).

Estes y cols., señalaron progresión de la nefropatía en todos los embarazos y pérdida de 50% de los fetos en 10 personas con nefritis lúpica. En cuatro personas, la función renal se restituyó a la que había antes del embarazo, en tres se estabilizó, y evolucionó hasta la muerte en dos de ellas, en el término de un año. Las pacientes con síndrome nefrótico tuvieron culminación satisfactoria del embarazo.

Bear dirigió su atención únicamente al problema de la nefritis lúpica. En seis embarazos con nefritis lúpica, la proteinuria progresiva fué rebelde al tratamiento en cinco mujeres, de las cuales dos tuvieron deterioro postparto y tres de ellas quedaron con deterioro renal permanente. Dos pacientes fallecieron en término de dos años postparto por LES y nefritis.

Algunos autores recomendaban el aborto terapéutico en mujeres con nefritis lúpica, pero 25% de las mujeres en una serie fallecieron y en otras más se señalaron exacerbaciones. La experiencia más reciente muestra que en el LES activo las personas tratadas intensivamente con corticosteroides toleran el método, razón por la cual la terminación del embarazo no tiene efecto benéfico alguno en la enfermedad.

Se mencionó que era muy pequeña la sobrevivencia de neonatos de mujeres con nefritis lúpica en la etapa perinatal, ya que los índices de aborto excedieron de 50%, y los de prematuridad, de 16 a 36%, aunque al parecer guardaron relación con la pre-eclampsia sobreañadida en 18 a 25% de los casos. La cifra de óbitos fetales se estimó en 35%, pero no se conoce si dependieron de lúpus renal ó no renal. La cifra de retardo en el crecimiento intrauterino fué de 5%.

A diferencia de lo anterior, en una publicación se señaló el nacimiento de todos los productos vivos en seis embarazos, en tanto que en otra publicación se concluyó que había poco efecto del LES en la pérdida fetal, y otra más negó que hubiera relación alguna entre la gravedad histológica del ataque renal y el pronóstico fetal.

En resumen, las publicaciones destacan la elevada mortalidad de la madre y feto, y las exacerbaciones del LES después del parto. Sin embargo, dado que el pronóstico para la mujer no embarazada es igualmente insatisfactorio en el caso de LES activo, podría deducirse que el embarazo en sí

no altera en grado significativo el pronóstico. (1).

En años recientes Hayslett y Lynn señalaron los resultados de 65 embarazos en 47 mujeres con nefropatía lúpica diagnosticada por biopsia renal, en 77% de las pacientes. En nueve embarazos el LES se manifestó durante la gestación ó en el postparto, y en 56 casos existía antes del embarazo. Desde el punto de vista clínico el curso de la nefropatía lúpica no fué modificado por el embarazo en 61% de los casos, y hubo exacerbación en 39% de ellos. El índice de neonatos vivos fué del 88%; 8.2% de prematuridad y dos muertes fetales en mujeres con exacerbación. La vigilancia de ocho mujeres durante tres meses después del parto mostró remisión completa ó parcial de la disfunción renal. (1,28).

Houser y cols., demostraron resultados semejantes a los de Hayslett y cols. y señalaron los casos de 11 mujeres con lúpus eritematoso renal, que tuvieron 13 embarazos. En 10 de 11 pacientes se hizo biopsia renal. En los embarazos, el lúpus estaba inactivo antes de la gestación y todos llegaron a término.

La mayoría de los autores coinciden en que las mujeres con nefropatía lúpica pueden tener embarazos con culminación satisfactoria, aún cuando sufran las formas histológicas más graves del daño renal, siempre y cuando cumplan con algunas normas previas entre las que están: la remisión de la enfermedad durante seis meses por lo menos previos al embarazo;

creatinina sérica por abajo de 1.5mg/100ml ó menos, ó depuración de creatinina mayor a 60ml/min,; ó proteinuria menor de 3 gramos en 24 horas, como parámetros de función renal. (1).

La iniciación del LES durante el embarazo ó postparto ocurre en un reducido número de pacientes. Estos casos se consideran por separado, ya que la frecuencia de manifestaciones clínicas intensas parece ser mayor que en pacientes en las cuales la iniciación de la inmunopatía precede a la concepción por varios años.

En la publicación de Hayslett y Lynn, los primeros signos de LES se hicieron manifiestos durante la gestación en seis pacientes y en el postparto inmediato en tres más. Cinco pacientes manifestaron datos de síndrome nefrótico, con insuficiencia renal en dos de éstos casos, y manifestaciones no renales intensas en tres de los otros, incluyendo insuficiencia cardiaca, fiebre, linfadenopatía generalizada y dolor abdominal con ictericia. Una paciente murió de pancreatitis 18 meses después. A pesar de las manifestaciones iniciales relativamente intensas, la remisión clínica se produjo en siete pacientes, y cinco tuvieron embarazos subsecuentes con buen éxito.

Según Imbasciati y cols., de ocho pacientes grávidas con iniciación del LES durante el embarazo ó puerperio, tres pacientes desarrollaron insuficiencia renal progresiva y anuria después del parto, junto con fiebre, leucopenia y trom-

bocitopenia. Dos de éstas pacientes respondieron favorablemente al tratamiento con restauración del funcionamiento renal a niveles normales; la tercera parte murió por coagulación intravascular diseminada y sépsis.

Jungers y cols., observaron una evolución semejante en nueve mujeres grávidas; hubo tres casos de síndrome nefrótico, de los cuales dos pacientes tuvieron además insuficiencia renal; en seis casos se produjeron a continuación pleuritis, anemia, trombocitopenia y artritis. En todos los casos las manifestaciones cedieron después del parto. (1).

IX. Efectos del LES sobre el embarazo.

El efecto que el LES pueda tener sobre la evolución del embarazo depende fundamentalmente de la magnitud de las lesiones y del grado de actividad ó remisión en que se encuentre la enfermedad; sin embargo, prácticamente todos los reportes sugieren un mayor número de abortos y pérdidas fetales aún antes de que hayan iniciado las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Se estima que el aborto espontáneo antes del diagnóstico de LES está en un 23 a 30%. Después del diagnóstico, aparece en un 5 a 40% de los embarazos. La tasa normal de abortos espontáneos está en un 8 a 12.5%. La pérdida fetal aparece

además incrementada por las secuelas de la prematuridad, que se manifiesta en un 16.6 a un 37% de los embarazos que siguen al diagnóstico de LES.

La revisión de seis publicaciones hechas antes de 1980, en las cuales se describieron 314 embarazos en pacientes con LES establecido, indica que la frecuencia de nacimientos vivos fué de 63%. El aborto espontáneo vario de 10 a 23% y los nacimientos pretérmino de 0 al 26%. Aunque la frecuencia de nacimientos con feto muerto fué baja en la mayor parte de las series, Donalson y de Alvarez publicaron una tasa de 14%. (11).

Publicaciones recientes incluyen números relativamente grandes de embarazos y proporcionan información más detallada desde 1980, en dónde la supervivencia fetal general fué de 76% en mujeres con LES establecido antes de la concepción. Sin embargo, el análisis de los datos muestra resultados* relativamente buenos del embarazo en algunas pacientes, sobre todo en mujeres que se encontraban en remisión clínica al momento de la concepción.

En las pacientes que presentaron remisión clínica al momento del embarazo, la supervivencia fetal fué de 88 y 100%. En contraste , cuando el embarazo ocurrió en mujeres con LES activo, la frecuencia se redujo en 50 a 75% en la misma serie. (11).

Houser y cols., encontraron en pacientes con una nefro-

patía lúpica previamente demostrada, que los 10 embarazos sin enfermedad renal clínica dieron a luz a término con curso neonatal benigno. En 8 embarazos con enfermedad renal clínica ó LES activo, sólo uno dió como resultado un parto a término y tres fueron prematuros.

Mintz y cols., reportan una tasa de prematurez del 49% en el grupo de pacientes con LES inactivo y hasta un 59% con actividad lúpica; 23% de los recién nacidos fueron pequeños para la edad gestacional en el grupo de LES inactivo y hasta un 65% en el grupo con actividad lúpica. La tasa de aborto espontáneo fué de 16% sin diferencia entre las madres con LES activo ó inactivo. Se registraron cinco recién nacidos a término y una muerte neonatal, con una pérdida fetal de 22%. (19).

Además de los datos que caracterizan a la población general de mujeres con LES, hay datos que demuestran que aquellas con anticoagulante lúpico circulante tienden a padecer episodios repetidos de muerte fetal intrauterina ó aborto espontáneo. Esas mujeres son de ordinario asintomáticas, y éstas catástrofes obstétricas pueden ser la única manifestación clínica de la enfermedad.

X. Anticoagulante lúpico y

Anticuerpos antifosfolípidos.

El anticoagulante lúpico es una inmunoglobulina (autoanticuerpo monoclonal), habitualmente IgG, en menor proporción IgM que reacciona con los fosfolípidos de la membrana plaquetaria (factor III plaquetario) provocando paradójicamente fenómenos trombóticos "in vivo" y prolongación de los tiempos de coagulación, básicamente el Tiempo Parcial de Tromboplastina (TTP) "in vitro". (2,3,15,16,17,18).

Fué descrito por primera vez por Conley y Hartmann en 1952, como un inhibidor adquirido espontáneamente de la coagulación sanguínea que interfiere con la activación de la protrombina por medio del mecanismo activador (factor Xa, V, calcio y fosfolípidos), pero que en el organismo se asocia a fenómenos trombóticos por mecanismos aún no bien esclarecidos a la fecha.

Esta situación paradójica fué descrita por Bowie y cols. en 1963. Sin embargo, recientemente Mueh, Carreras y Vermylen, estudiaron un gran número de pacientes con anticoagulante lúpico (AL) asociados con una alta frecuencia de tromboembolismo.

El AL fué identificado primeramente en el suero de pacientes con LES, de ahí el término. Sin embargo, se le ha encontrado en gran variedad de padecimientos, tales como de-

sórdenes mieloproliferativos, carcinoma, linfomas, síndrome lúpico inducido por drogas, otros desórdenes del tejido conectivo como la poliarteritis nodosa, hepatitis activa crónica, artritis reumatoide y vasculitis pulmonar. EL AL se encuentra en 5 a 15% de los pacientes con LES; contrariamente, cerca del 40% de individuos con AL padecen LES.

No es infrecuente la asociación de AL con fenómenos trombóticos ó pérdidas fetales repetidas, en ausencia de manifestación clínica alguna ó posible factor desencadenante.

En 1957, Laurell y Nilsson, describieron a una paciente con AL, hipergamaglobulinemia, pruebas serológicas falso positivas para sífilis y cinco pérdidas intrauterinas previas.

En 1975 Nilsson y cols. reportaron la presencia de anticuerpos antinucleares y AL en una mujer joven la cual había sufrido tres pérdidas fetales a las 31,22 y 34 semanas de gestación respectivamente. Ellos sugirieron la posible relación entre el anticoagulante circulante y las pérdidas fetales debido a la presencia difusa de trombosis e infartos placentarios.(17).

En una serie de 10 mujeres embarazadas con 16 pérdidas fetales en el segundo y tercer trimestre de la gestación, no se encontraron alteraciones fetales, por el contrario, las placentas presentaron áreas de infartos, trombosis y depósitos de fibrina intervellosos.

Soulier y Boffa documentaron a tres mujeres con 19 pérdidas fetales y numerosas complicaciones trombóticas.

Firkin y cols. describieron a cuatro mujeres con AL y 14 pérdidas fetales; dos de sus pacientes no mostraron ninguna evidencia clínica ó serológica de enfermedad del tejido conectivo. En un estudio de 24 mujeres con pérdidas fetales repetidas ó retardo en el crecimiento intrauterino, dos presentaban AL positivo. Una paciente había tenido tres hijos vivos con retardo en el crecimiento intrauterino previa identificación del anticoagulante lúpico.

Lubbe describió 12 mujeres con 36 pérdidas fetales. 8 de 10 mujeres quienes fueron tratadas con bajas dosis de aspirina y prednisona en embarazos subsecuentes, tuvieron éxito.

Indicadores para investigar AL en mujeres embarazadas:

- 1.- Pérdidas fetales recurrentes; inexplicables en el segundo y tercer trimestre.
- 2.- Desordenes del tejido conectivo; sospecha clínica, latente ó activa.
- 3.- Eventos trombóticos.
- 4.- Pruebas de coagulación prolongadas.
- 5.- Pruebas serológicas falso positivas para sífilis.
- 6.- Trombocitopenia.
- 7.- Presencia de autoanticuerpos: antinucleares, anticardiolipina; anti-DNA, anti-músculo liso.

Las pruebas serológicas falso positivas para sífilis se encontraron en un 50% de las mujeres embarazadas con AL. Anticuerpos antinucleares estuvieron presentes en el 100% de los casos. Anticuerpos anti-DNA en el 40% y anti-músculo liso en el 50%. El diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Reumatología, pudo ser establecido en el 40% de las mujeres embarazadas con AL.(17).

El AL se ha asociado con trombosis de venas profundas, arterias periféricas, vasos renales y retinianos, así como con episodios de embolismo cerebral y pulmonar. Se ha estimado que de un 25 a 70% de individuos con AL desarrollan trombosis.(19).

Mazen y cols. reportan resultados obtenidos de un grupo de 35 pacientes con AL seropositivos, seguidos en el periodo de 1975 a 1982. La manifestación clínica más relevante fué la trombosis, la cual estuvo presente en 19 pacientes (53.3%) en episodios aislados ó recurrentes; 15 pacientes (42.8%) presentaron trombosis venosa y arterial manifestada por ataques de isquemia transitorios. Sólo 5 pacientes presentaron sangrado, cuatro de los cuales cursaban además con trombocitopenia severa. No se presentó sangrado excesivo en 18 procedimientos quirúrgicos. (18).

Los episodios hemorrágicos son muy raros en pacientes con AL; se ha observado que éstos aparecen solamente cuando existen defectos hemostáticos secundarios.

La razón para la formación de trombos en pacientes con AL como ya se mencionó previamente, es incierta, pero se han sugerido varios mecanismos:

- Deterioro en la producción y liberación de prostaciclina por el endotelio vascular en presencia del anticoagulante. Se ha visto también el mismo efecto a nivel de miometrio.
- La liberación de Tromboxano A₂ por daño plaquetario secundario a la presencia del anticoagulante, también promueve la trombosis.
- La inhibición ó deficiencia adquirida de antitrombina III por el AL, también se ha postulado.
- Inhibición de la liberación de PGI₂ por el endotelio vascular observado en el cultivo de células endoteliales y segmentos de vena umbilical, en presencia del AL.
- Disminución de la actividad fibrinolítica en algunos pacientes con AL.

El AL es un inhibidor de las pruebas de coagulación más que un inhibidor del sistema hemostático.

Un hallazgo interesante en el estudio realizado por Mazen y cols., fué la presencia de esplenomegalia observada en el 46% de los pacientes con AL, comparada con un 9-15% de todos los pacientes con LES. No se conoce aún la asociación entre la esplenomegalia y la presencia de AL; sin embargo, llama la atención que en algunos pacientes el AL desaparece en su totalidad después de haber sido sometidos a esplenectomía. Por otro lado, se menciona una frecuencia

de esplenomegalia de hasta un 50% en pacientes que recibieron terapia con clorpromazina por tiempo prolongado, las cuales mostraron una alta presentación de AL (87%).

También se ha reportado alteración de las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con AL.(18).

XI. Efectos del LES sobre el feto.

En ningún estudio se ha encontrado aumento de la frecuencia de anomalías congénitas entre los embarazos viables de pacientes con LES. Por otro lado, no se han relacionado tasas anormales aumentadas con esteroides ó terapia inmunosupresora. No obstante, sí se ha publicado retraso en el crecimiento de niños de madres con LES.

El feto puede tener problemas a causa de la respuesta inmunitaria alterada de la madre. Se sabe que la transmisión de autoanticuerpos de la circulación materna al feto produce dos tipos de fenómenos que son, ó bien transitorios, ó que se producen como resultado de una lesión tisular permanente.

Se han descrito anticuerpos antinucleares y células LE positivas en la sangre del cordón umbilical, pero los anticuerpos maternos desaparecen de la circulación del neonato en un lapso de cuatro meses. Aunque la afectación clínica

del recién nacido con el LES materno no es común, se han descrito unos cuantos casos neonatales de lupus discoide, anemia hemolítica, neutropenia y trombocitopenia. Estos acontecimientos son transitorios y se cree que reflejan el paso transplacentario de autoanticuerpos maternos.(11).

La transmisión genética del "lupus familiar" del LES entre generaciones consecutivas ocurre con poca frecuencia. Este a diferencia del lupus neonatal, generalmente se manifiesta a los largo de su vida y es más variable su curso, y los miembros de la familia suelen tener hipergamaglobulinemia.

En el lupus neonatal, las manifestaciones más comunes son dermatológicas y cardiacas, y se ha relacionado estrechamente con la presencia de anticuerpos anti-Ro (antígeno tisular soluble de ribonucleoproteína) en suero materno. Se ha sugerido su transferencia transplacentaria. Las lesiones cutáneas son eritematosas, atróficas y escamosas, afectando generalmente a la cara y torax superior, resolviéndose a los doce meses de edad. La afectación congénita cardiaca consiste en un bloqueo atrioventricular. Es raro observar ambas manifestaciones en un solo paciente y el pronóstico es peor en la cardiopatía.

Aunque ha habido preocupación por los posibles efectos adversos de los glucocorticoides y medicamentos citotóxicos empleados para el tratamiento de la madre durante

el embarazo, no se han observado efectos teratógenos en PACIENTES CON LES tratadas con éstos agentes. Se supone que el feto está protegido de los altos niveles de prednisona (metabolito activo de la prednisona) e hidrocortisona en suero materno a causa de la 11-beta deshidrogenasa de la placenta, la cual oxida éstos medicamentos a la forma 11-ceto inactiva. Igualmente, la 6-mercaptopurina (metabolito activo de la azatioprina) puede degradarse en forma eficiente por la placenta, ya que se ha informado de la presencia de concentraciones más bajas en el feto respecto de la sangre materna. Los agentes antineoplásicos ejercen sus efectos máximos en los tejidos que se encuentran en rápida división; por lo tanto el feto es más vulnerable durante el primer trimestre, cuando se realiza la organogénesis. Se ha observado que los medicamentos anticancerosos son teratógenos y mutágenos en animales de laboratorio. Sin embargo, no se ha visto que éstos efectos sean mayores en el feto humano que lo esperado en la población normal, cuando las mujeres son tratadas con azatioprina para el manejo de padecimientos malignos y transplantes de órganos, probablemente debido a las bajas dosis que se emplean en la medicina clínica. (30).

XII. Efectos del LES sobre la fertilidad.

El LES ejerce influencias sobre la madre. Para desconcierto de los médicos que cuidaban a éstas pacientes hace 20 años cuando la fertilidad se consideraba "un augurio", se observó que los esteroides no prevenían la ovulación, aunque en algunas ocasiones provocaban amenorrea.

La fertilidad empeoró cuando la enfermedad estuvo bajo control. Varios investigadores observaron que la esterilidad y fertilidad no cambiaban por la presencia de LES en la madre. Fraga y cols., observaron que la tasa total de fertilidad (embarazos en pacientes fértiles) previa al inicio clínico de la enfermedad era de 3.4 y, después del diagnóstico de 2.1 cuando se comparó con un grupo control, sin embargo, la fertilidad de las pacientes con LES no se alteró en forma significativa. Se pudo observar esterilidad involuntaria en el 24.5% de las pacientes después del diagnóstico y un 25% en el grupo control. (24).

XIII. Diagnóstico diferencial.

Principalmente con otros padecimientos autoinmunes como artritis reumatoide, dermatomiositis, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, etc. Desordenes de la piel tales como urticaria, eritema multiforme, resásea, liquen plano; trastornos neurológicos como son la epilepsia idiopática ó esclerosis múltiple; trastornos hematológicos como el caso de la púrpura trombocitopénica; y trastornos psiquiátricos.(9).

La presencia de edema e hipertensión arterial durante el embarazo de una paciente con LES plantea un importante problema de diagnóstico diferencial entre pre-eclampsia y exacerbación de la nefritis lúpica. La sola ocurrencia de éstas manifestaciones en ausencia de otros signos de LES y de toda anormalidad serológica, hablaría a favor de la pre-eclampsia; pero las anormalidades serológicas, como una caída del complemento sérico, un alto nivel de anticuerpos anti-DNA y la presencia de otros rasgos sistémicos de LES, indicaría una exacerbación del LES. (28).

Existen diversas drogas que pueden producir una serie de manifestaciones clínicas y de laboratorio que semejan a las producidas en pacientes con LES denominado "síndrome lúpico inducido por drogas". La procainamida es la más frecuente, induce la formación de anticuerpos

antinucleares (AAN) en 50 a 75% de los pacientes en pocos meses; un 20% desarrollan manifestaciones clínicas. La hidralazina, la cual le sigue en frecuencia, induce la formación de AAN en un 25 a 30% de los casos y produce sintomatología en un 10%.

La mayoría de los pacientes con síndrome lupico inducido por drogas (95%) son seropositivos a anticuerpos anti-histonas. El cuadro clínico consiste en poliartralgias y datos sistémicos en la mayoría de los pacientes. Anemia, leucopenia, anticoagulante lúoico, trombocitopenia, factores reumatoides, VDRL falso positivos y Coombs directo positivo pueden ocurrir. Las manifestaciones clínicas ceden pocos días ó semanas después de suspendido el tratamiento; en raras ocasiones persisten más de seis meses.

Existen diversas drogas que con menor frecuencia inducen enfermedad semejante al LES, tal es el caso de la isoniazida, clorpromacina, depenicilamina, practolol, metildopa, anticonceptivos orales y al parecer también las hidantoínas y etosuximida.

XIV. Pronóstico y Tratamiento.

La sobrevida total en pacientes con LES es aproximadamente de 71% a 10 años. La principal causa de muerte son daño renal severo y sépsis.

Idealmente la paciente con LES que queda embarazada, deberá ser atendida conjuntamente por el internista, reumatólogo y obstetra. Las precauciones clínicas obstétricas son similares a aquellas requeridas en el cuidado de otros embarazos de alto riesgo. Deben hacerse esfuerzos exhaustivos tempranos para establecer el bienestar materno-fetal. Esto es importante desde el punto de vista de aumento de la prematuridad y su papel en posibles desiciones quirúrgicas. El LES per se, no es una indicación de cesárea, incluso se duda de su beneficio en los casos de bloqueo cardiaco congénito.

El retardo en el crecimiento intrauterino aparece en el LES y el diagnóstico temprano y un apropiado tratamiento de sus implicaciones es necesario en base a datos obstétricos precisos. Pueden estar indicados exámenes ultrasonográficos seriados con la intención de reducir la alta tasa de nacimientos con fetos muertos, deberá instituirse la vigilancia fetal con monitorización electrónica cardiaca y determinación del estriol fetal.

Puede hacerse necesaria la amniocentésis para búsqueda de madurez pulmonar fetal, en los casos en que la terminación del embarazo se haga necesaria.

Varios autores piensan que los niveles del complemento seriados son indicadores del curso de la enfermedad. Zurier y cols., notaron niveles del complemento ligeramente aumentados aunque en límites normales durante todos los embarazos. Tozman y cols., publicaron que en las pacientes con LES inactivo el C3 y CH50 (complemento hemolítico total) permanecían en valores normales, pero cuando el padecimiento se activaba se observaban niveles significativamente más bajos de CH50. Devoe y cols., observaron las relaciones entre la actividad lúpica y los niveles del complemento respectivamente en 13 embarazos, y concluyen que las exacerbaciones estaban señaladas por un descenso de los niveles del complemento. Verner y cols., encontraron que C3 y C4 no se correlacionaban con el curso de la enfermedad en 5 de 7 embarazos con exacerbación del LES. Hayslett y cols., creen que hay una pobre correlación entre los resultados de los test serológicos y la actividad de la enfermedad.

A pesar de las discrepancias entre algunos autores en relación a los niveles del complemento sérico y la actividad lúpica, coinciden en que el descenso de éstos es un buen indicador de que dicho acontecimiento está ocurriendo. (24).

El tratamiento médico del LES puede provocar efectos no deseados en el embarazo; sin embargo, las pacientes que quedan embarazadas durante el periodo activo de la enfermedad, pueden recibir tratamiento a base de esteroides y, si fuera necesario, terapia inmunosupresora, como si no estuvieran embarazadas.

La prednisona y prednisolona son los agentes corticoides de primera elección para el tratamiento del LES durante el embarazo, dada la capacidad placentaria para inactivarlos y, por tal motivo, no dañar al feto. No ocurre lo mismo con la dexametasona y betametasona. La dosis de prednisona varía desde 20 hasta 80mg al día dependiendo de las manifestaciones clínicas.

La aspirina se usa con frecuencia, aunque se ha relacionado con periodos gestacionales largos, partos prolongados y hemorragia durante el parto.

Los fármacos citotóxicos a veces son utilizados en el embarazo; la azatioprina con efecto menos supresor y más anti-inflamatorio que la ciclofosfamida, sin embargo, su utilización se ha relacionado con la presencia de polidactilia (un caso publicado) por lo que deberá evitarse su uso en lo posible, sobre todo, durante el primer trimestre de la gestación. (24,30).

Se ha argumentado la reducción en la frecuencia de exacerbaciones con el uso de corticosteroides intraparto y post-parto; la dosis usual es de 100 a 150mg de hidro-

cortisona intravenosa cada 8 horas, además de una dosis de mantenimiento hasta después del primer día post-parto. (24).

Por lo que respecta a la anticoncepción existe un manifiesto recelo por el uso del dispositivo intrauterino, especialmente en pacientes inmunodeprimidas, por el riesgo de infección, además de que su uso produce un aumento del daño tisular y elevada formación de anticuerpos.

El uso de anticonceptivos orales se ha asociado con trombosis, hipertensión y posibles exacerbaciones de la enfermedad.

Los métodos mecánicos son los de primera elección en los casos que se desee futuros embarazos. El preservativo y espermicida ó el diafragma han mostrado su utilidad. El método ideal cuando la paridad ha sido satisfecha es la esterilización quirúrgica.

Por último es importante la realización periódica de citología de Papanicolaou, ya que como se sabe, la inmunosupresión condiciona cambios displásicos en el epitelio cervical.

XV. Conclusiones.

- 1.- El pronóstico del embarazo y la supervivencia fetal independientemente de las manifestaciones lúpicas previas, es mejor cuando el padecimiento se encuentra en remisión total.
- 2.- El periodo más adecuado para planear un embarazo en la paciente con LES , es cuando hay una remisión de por lo menos seis meses.
- 3.- Es indispensable la supervisión fetal estricta para prevenir muerte intrauterina y contar con una unidad neonatal con equipo completo dada la frecuencia de prematuridad.
- 4.- El puerperio parece ser el periodo de mayor riesgo para las exacerbaciones del LES por lo que el manejo médico profiláctico deberá ser aplicado para reducir éste riesgo.
- 5.- En la nefropatía lúpica crónica con inactividad del padecimiento, el pronóstico para la madre y para el feto es igual que para las embarazadas con nefropatía crónica de otras causas.
- 6.- Las pacientes con historia de pérdidas fetales repetidas sin explicación aparente, deben ser candidatas a la búsqueda intencionada del LES dentro del protocolo de infertilidad.

7.- La demostración de AL en pacientes embarazadas, en ausencia de datos clínicos ó serológicos de enfermedad del tejido conectivo, deberá ser considerada como un marcador potencial de muerte intrauterina y complicaciones trombóticas maternas.

8.- El aborto terapéutico NO está indicado como tratamiento en la paciente con LES.

9.- El LES no es indicativo "per se" de terminación del embarazo por vía abdominal.

10.- El tratamiento de la paciente embarazada con LES requiere la colaboración en equipo del obstetra, nefrólogo, reumatólogo y neonatólogo.

XVI. Bibliografía.

- 1.- Burkett G. y cols. Nefropatía lúpica y embarazo. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Vol. 2, 1985. p. 390.
- 2.- Branch W. Scott J.R., et al. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. The New England Journal of Medicine. Vol. 113 (21), 1985. p. 1322.
- 3.- Carreras L.O., Machin S.J., et al. Arterial thrombosis, intrauterine death and lupus anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. Lancet. Vol. 1, 1981. p.244.
- 4.- Collins E. Maternal and fetal effects of acetaminophen and salicylates in pregnancy. Obstet Gynecol. Vol. 58, 1981. p. 57.
- 5.- Chávez M. A., López G.R. Lúpus Eritematoso Sistémico y Embarazo.
- 6.- Devoe L.A., Taylor R.L. Sistémico lupus erythematosus in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. Vol. 135, 1979. p. 473.
- 7.- Fraga A., Mintz G., et al. Sterility and Fertility rates, fetal wastage and maternal morbidity in sistémico lupus erythematosus. J Rheumatol. Vol. 1, 1974. p. 293.
- 8.- Goplerud C.P. Esclerodermia. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Vol. 2, 1983. p. 672.

- 9.- Hannahs H.B. Systemic Lupus Erythematosus. Harrison's, Principles of Internal Medicine. Mc Graw Hill, 11th edition, 1987. p. 1418.
- 10.- Harris N., et al. Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia. Arch Int Med. Vol. 146, 1986. p. 2153.
- 11.- Hayslett J.P., Reece E.A. Lupus eritematoso generalizado durante el embarazo. Clínicas de Perinatología. Vol. 3, 1985. p. 561.
- 12.- Houser M.T., Fish A.J., et al. Pregnancy and systemic lupus erythematosus. Am J Obstet Gynecol. Vol. 138, 1980. p. 409.
- 13.- Jungers P., Dougados M., et al. Lupus Nephropathy and pregnancy. Arch Int Med. Vol. 142, 1982. p. 771.
- 14.- Lao T.T., Serum urate, complement C3, and pre-eclampsia in patients with systemic lupus erythematosus. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Vol. 29, 1989. p. 7.
- 15.- Love P.E., et al. Antiphospholipid antibodies: anti-cardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in Non-(SLE) disorders. Annals of Internal Medicine. Vol. 112, 1990. p. 682.
- 16.- Lookwood C.J., et al. The prevalence and biological significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. Am J Obstet Gynecol. Vol. 161, 1989. p. 369.

- 17.- Lubbe W.F., Liggins G.C. Lupus anticoagulant and pregnancy. Am J Obstet Gynecol. Vol. 153, 1985. p. 322.
- 18.- Mazen E., Eldor A. Thromboembolism in patients with The lupus-type circulating anticoagulant. Arch Intern Med. Vol. 144, 1984. p. 510.
- 19.- Mintz G., Niz J. et al., Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. The Journal of Rheumatology. Vol. 13. 1986. p. 732.
- 20.- Patkin P.M. Poliarteritis nodosa. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Vol. 2, 1983. p. 697.
- 21.- Ramsey G.R. Pregnancy in systemic lupus erythematosus Rheumatic Disease Clinics of North America. Vol. 14, 1988. p. 169.
- 22.- Rosove M. Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. Obstetrics and Gynecology. Vol. 75, 1990. p. 630.
- 23.- Silva M.J., Gaviño A. et al., Morbimortalidad en la paciente lúpica embarazada. Ginecología y Obstetricia de México. Vol. 57, 1989. p. 146.
- 24.- Syrop C.H. Varner M.W. Lúpus eritematoso sistémico. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Vol. 2, 1983. p. 657.

- 25.- Tan E.M. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. Vol. 25, 1982. p. 1271.
- 26.- Thurnau G.R. Artritis Reumatoide. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*. Vol. 2, 1983. p. 672.
- 27.- Tozman E., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *J Rheumatol*. Vol. 7, 1980. p.624.
- 28.- Urowitz M.B., Gladman D.D. Enfermedades reumáticas. *Complicaciones médicas durante el embarazo*. Burrow-Ferris. Ed. Panamericana, 2a edición, 1984. p. 516.
- 29.- Varner M.W., Meedhan R.T., et al. Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol*. Vol. 145, 1983. p. 1025.
- 30.- Williamson R.A., Karp L.E. Azathioprine teratogenicity. *Obstet Gynecol*. Vol. 58, 1981. p. 247.