

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

EMBARAZO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO

TESIS

Presentada a la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por

COLLEEN EVELYN BARRIOS

En el acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Mayo de 1978

CONTENIDO

- I INTRODUCCION
- II ANTECEDENTES
- III OBJETIVOS
- IV MATERIAL Y METODOS
- V PROCESAMIENTO, ANALISIS, TABULACION
- VI DISCUSION
- VII CONCLUSIONES
- VIII BIBLIOGRAFIA

I INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por inflamación y deposición de complejos inmunes en varios órganos, presentando manifestaciones multisistémicas de evolución crónica con exacerbaciones episódicas que producen un alto grado de mortalidad y morbilidad en los pacientes que lo padecen (1). Con los adelantos de la inmunología y disponibilidad de cierto parámetro de laboratorio como la determinación de C₃ y C₄, factor antinuclear fluorescente, anticuerpos contra DNA e inmunofluorescencia de biopsia renal y de piel, el diagnóstico de Lupus Eritematoso se hace con mayor frecuencia, así como un mejor seguimiento de la enfermedad detectada. Es el empleo de algunos de estos exámenes de laboratorio que puede identificarse activación de la enfermedad durante el embarazo.

El Lupus eritematoso se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino (5:1) preferentemente durante la edad reproductiva de la mujer. Los estudios efectuados para correlacionar el curso clínico de Lupus Eritematoso y embarazo no han sido concluyentes. Debido a sus manifestaciones clínicas multisistémicas y por ende la falta de criterios uniformes de la clasificación de la misma.

Con los avances inmunológicos diagnósticos y terapéuticos la sobrevivencia de las pacientes ha aumentado, asimismo como sus complicaciones, lo cual exige cada día con más frecuencia de parte del médico su reconocimiento diagnóstico y el manejo clínico de tal entidad patológica.

Los efectos del embarazo en las pacientes con Lupus Eritematoso es impredecible, en general las pacientes en remisión o

sin compromiso renal, nefritis lúpica y/o hipertensión severa, el embarazo no impone riesgo adicional a la madre. No así para el feto, señalándose en la literatura mayor número de abortos y mor-
tinatos.

Algunos autores reportan recrudescencia en la actividad de la enfermedad en el período post-parto. Por lo tanto el mismo cuidado en el seguimiento clínico debe mantenerse durante todo el puerperio.

En nuestro medio no se encuentran publicaciones de trabajos o estudios efectuados sobre Lupus Eritematoso y embarazo.

Siendo el propósito de la autora de esta tesis aportar a nues-
tra casuística datos e información propia. Para poder establecer bases comparativas sobre este tema.

En el presente trabajo se determina la correlación clínica entre Lupus Eritematoso y embarazo de 16 pacientes que presenta-
ron 22 embarazos. Analizando los efectos de dicha enfermedad sobre la gestación, demostrando tanto la morbilidad mater-
na como la fetal.

II ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad de causa desconocida, cuya alteración principal se manifiesta por una hiperactividad inmunológica con la formación de auto-anticuerpos que determina el apareamiento de lesiones multisistémica debidas a los daños vasculares producidos por el depósito de complejos inmunes que se forman.

El término lupus ha sido utilizado en los últimos 7 cente-
nios para describir las lesiones cutáneas, aunque no fue sino hasta 1852 que Cazenave (2) dio el término de "lupus érythémateux" a las lesiones cutáneas. Se debe a Sir William Osler la identifi-
cación del compromiso visceral que esta enfermedad produce, des-
cribiendo en los años de 1895 a 1903 la presencia de artritis, neu-
monía, ataque al sistema nervioso central, delirio, afasia y hemi-
plejía. Libman y Sacks en 1923 (3) reportaron la presencia de endocarditis y posteriormente todas las otras manifestaciones apa-
recieron descritas en la literatura médica.

El avance más importante es sin duda el descubrimiento de la formación de las células LE por Hargraves en 1948 (4) permi-
tiendo así el diagnóstico de esta enfermedad de una forma más consistente y fácil. La formación de las células LE ocurre cuando el factor LE, presente en el suero que es un anticuerpo dirigi-
do contra el núcleo, reacciona con el núcleo de leucocitos trau-
matizados formando un material amorfo de aspecto eosinofílico con la coloración de Wright; que es fagocitado por polimorfonu-
cleares intactos. Si bien es cierto que solamente un 80% de los pacientes con lupus eritematoso demuestran la formación de célu-
las LE, la facilidad de su detección hace de este simple examen la más valiosa técnica de laboratorio para su diagnóstico.

El anticuerpo antinuclear responsable de la formación de las células LE, así como otros anticuerpos dirigidos contra distintos componentes del núcleo puede ser detectado por inmunofluorescencia indirecta empleando como fuentes de núcleos los cortes por congelación de hígado de rata. La técnica es relativamente sencilla pues después de incubar el suero del paciente con el subtrato de núcleos (hígado de rata) se incuba con un anticuerpo polivalente contra la gamaglobulina humana, que ha sido tratado con fluoresceína, identificando con el microscopio de imunofluorescencia el anticuerpo humano adherido a los núcleos de las células del hígado de rata (5).

Se han descrito varios patrones de inmunofluorescencia (homogéneo, periférico, punteado y nucleolar) según reaccione el anticuerpo contra la nucleoproteína, ácido desoxiribonucleico, ribonucleoproteína o componentes del nucleopo. El patrón de imunofluorescencia homogéneo detecta los anticuerpos responsables de la formación de células LE y el periférico se correlacionan con las lesiones renales de estos pacientes. Los anticuerpos antinucleares no son tampoco específicos para el lupus eritematoso, se encuentran en otras colagenopatías y enfermedades crónicas pero deben estar presentes y a títulos altos en prácticamente el 100% de los pacientes con esta enfermedad.

Las lesiones renales, glomerulonefritis proliferativa o membrana, son muy frecuentes en las pacientes con lupus eritematoso y una de las causas de muerte (6). Aún con exámenes normales de orina, lesiones glomerulares han sido detectadas por biopsia (7) y son un reflejo del depósito de complejos inmunes. Los complejos en las biopsias renales son detectados por imunofluorescencia como depósitos granulares que contienen imunoglobulinas y distintos componentes del complemento y en microscopio electrónico como depósitos densos intramembranosos, subendoteliales o subepiteliales.

La activación del complemento por la vía clásica es el común denominador de todas las lesiones renales y vasculares activas pudiendo ser determinada por el descenso que experimentan en el suero el tercero (C3) y el cuarto componente (C4) al ser medos por inmunodifusión radial (5).

Muy variados son los factores que en un momento dado pueden producir activación del Lupus Eritematoso, la ingesta de ciertos medicamentos, la exposición al sol, intervenciones quirúrgicas y enfermedades intercurrentes tanto durante la gestación como en el período puerperal puede inducir la exacerbación de la enfermedad (1).

Donaldson y de Alvarez (8) estudiaron en 1962 un grupo de 40 pacientes con Lupus Eritematoso que quedaron embarazadas. La enfermedad se activó en un 16% durante el embarazo y un 38% sufrieron una exacerbación en el puerperio que resultó en fallecimiento de una tercera parte de las pacientes.

El Dr. Garsenstein (9) en 1962, de la Universidad de Illinois estudió 33 embarazos que ocurrieron en 21 pacientes con Lupus Eritematoso, 7 de estas pacientes presentaron manifestaciones clínicas durante el puerperio con glomerulonefritis lúpica reportada en la autopsia. En este estudio se demostró la protección conferida por el uso de esteroides ya que sólo en el 50% de las tratadas hubo aumento de las manifestaciones clínicas comparado con un 94% de las no tratadas con esteroides.

El Dr. Ricks y colaboradores (10) en 1962, investigaron 72 embarazos ocurridos en pacientes con Lupus Eritematoso crónico encontrando que un 14% indujeron empeoramiento durante el embarazo y un 24% en el post-parto. Los doctores Ellis y Bereston encontraron agravamiento del lupus en 45% de sus 56 pacientes embarazadas con una mortalidad materna del 25%.

Robert B. Zurier (12) y colaboradores en 1978 del Centro Médico de la Universidad de Nueva York, presentaron un estudio de 13 pacientes con lupus eritematoso sistémico los cuales tuvieron 27 embarazos en el transcurso de 11 años (1960-1971), notando exacerbación de la enfermedad en el 46% de las pacientes durante el segundo trimestre del embarazo y en el 11% durante el puerperio.

En 1976 el Dr. Robert Bear (3) en 1978 reportó el estudio que llevó a cabo en 5 pacientes con LES asociado con Nefritis Lúpica y el efecto que tuvo en los 6 embarazos. Las 5 madres presentaron proteinuria marcada, durante el embarazo o el puerperio. Tres partos fueron a término por vía vaginal, dos fueron cesareas segmentarias y una presentó un parto prematuro espontáneo secundario a un Síndrome Nefrótico con una hipertensión arterial severa. Las cinco pacientes fueron observadas tres años post-parto, dos fallecieron a consecuencia de su enfermedad renal desarrollada durante el embarazo, a pesar de haber sido tratadas con altas dosis de prednisona y azathioprina. Otras dos entraron en remisión un año después y la otra aún se encuentra con niveles altos y persistentes de proteinuria.

Todos los autores que describen que algunas pacientes mejoran durante el embarazo, pero no dan datos suficientes para interpretar el grado de actividad que las pacientes tenían antes del embarazo, Donaldson y de Alvarez reportan un 32%, Ricks un 21% y Ellis y Bareston un 11%.

Los investigadores Estes y Larson en 1965 (14), estudiaron en el Centro Médico Presbiteriano de Columbia a un total de 25 embarazos antes de diagnosticarles LES y 79 embarazos después de establecido el diagnóstico. Ellos concluyeron que el embarazo no afecta el curso de la enfermedad en la madre salvo que haya compromiso renal y/o hipertensión severa, pero si aumenta la

incidencia de muerte fetal. Como lo demuestra Garsenstein (9) al tener solamente 17 niños vivos de los 33 embarazos con 6 abortos espontáneos, un aborto terapéutico y de ellos 6 niños fallecieron por premadurez. Ellis y Bareston (11) encontraron un 30% de muerte fetal. El Dr. A. Fraga (15) en 1973 encontró que la incidencia de abortos era de 23.1% de los embarazos que ocurrieron antes de hacerse el diagnóstico de LES aumentando al 40.5% de abortos en embarazos ocurridos después de haberse instalado la enfermedad, ambas cifras son estadísticamente significativas al compararla con la cifra de 12.5% para la población general de México.

Dr. Robert Zurier (12) en 1978, en su estudio de 27 embarazos demostró un 68.7% de muerte fetal, la cual es una incidencia mayor que la población general que tiene una mortalidad fetal de un 10%, distribuyéndose así: 7 abortos espontáneos, 2 abortos terapéuticos y 2 óbitos fetales.

Se han reportado recién nacidos de madres con Lupus que presentan células LE positivas en forma temporal (16) así como factores antinucleares positivos (17-18) que representan indudablemente pasaje de dichos anticuerpos por la vía placentaria. - También se han encontrado inclusiones tubulares en los linfocitos de los recién nacidos por microscopio electrónico (19), miocarditis con producción de bloqueo de la conducción cardíaca (20-21) y anemia hemolítica tanto en la madre como en el niño (22-23-24). Estos casos son sin embargo aislados y la mayor parte de ellos nacen normales aún cuando las madres han sido sometidas a dosis elevadas de esteroides.

Siendo la determinación de los complementos C3 y C4 pruebas sensibles de laboratorio para detectar la activación de la enfermedad su interpretación durante el embarazo se dificulta un poco por el aumento no específico de proteínas séricas que las muje

res experimentan durante este período. Los valores para mujeres normales son para C3 de 90 a 150 mg/dl y para C4 de 20 a 50 mg/dl Chetlin y colaboradores (25) en 1960 después de estudiar más de 200 mujeres no embarazadas dan un promedio de 145 mg/dl de C3, este nivel se eleva paulatinamente con el embarazo alcanzado un promedio máximo de 194 mg/dl a las 39-40 semanas de gestación descendiendo a un promedio de 176 mg/dl a las 6 semanas post-parto. Estos mismos autores reportaron los cambios presentados durante 10 embarazos en pacientes con lupus encontrando que el promedio antes del embarazo era 121 mg/dl con una elevación máxima de 158 mg/dl de la 32a. a las 36 semanas retornando a valores originales en el post-parto; estos autores tuvieron la oportunidad de monitorizar los niveles de complemento de 4 embarazos que se asociaron a un aumento de la actividad lúpica notando que la hipocomplementemia precedió al aumento de síntomas desde el punto de vista clínico. Hicieron notar que los cambios del C4 son paralelos a los del C3 pero no dan valores de este componente.

Puede deducirse de la literatura consultada que aunque los efectos del embarazo en las pacientes con lupus es impredecible en general el monitorizar los distintos parámetros de laboratorio y en especial determinar periódicamente el C3 y C4 si pueden indicar cuando esta activación está ocurriendo aún que no se presenten las manifestaciones clínicas.

III OBJETIVOS

En vista de que los estudios efectuados sobre la correlación clínica de Lupus Eritematoso y embarazo no han sido concluyentes así como por la falta de criterio uniforme de la clasificación de la entidad patológica. El presente trabajo persigue los siguientes objetivos.

1. Utilizar en nuestros pacientes criterios diagnósticos recomendados por la Asociación de Reumatismo Americana. (26)
2. Demostrar la importancia de la determinación de complemento Sérico (C3 y C4) y del factor antinuclear en el reconocimiento de la actividad y/o exacerbación de la enfermedad.
3. Establecer si el embarazo que se presenta en pacientes en remisión total altera o no el curso natural de la enfermedad.
4. Determinar que efecto impone el embarazo sobre la enfermedad en pacientes con remisión parcial que se encuentran bajo tratamiento.
5. Señalar la morbilidad materna y fetal secundaria a la enfermedad de Lupus Eritematoso sobre el embarazo.
6. Establecer el inicio de la enfermedad de Lupus Eritematoso previo a la gestación, durante el embarazo o en el puerperio.
7. Determinar la activación y/o exacerbación de la enfermedad durante que trimestre gestacional y en el período puer

peral.

8. Investigar efecto teratogénico alguno en el producto gestacional de madres que recibieron tratamiento.
9. Aportar a nuestra casuística datos e información propios con motivo de poder establecer bases comparativas sobre este tema.

IV MATERIAL Y METODOS

V PROCESAMIENTO

Se revisó la historia obstétrica de 33 pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso, con seguimiento clínico y control de laboratorio en la Unidad de Reumatología del Hospital San Juan de Dios y en el Centro de Enfermedades Reumáticas.

Los datos utilizados de los registros médicos de cada paciente, fueron: sexo, edad, tiempo de evolución de la enfermedad, historia obstétrica (prenal-embarazo-puerperio), manifestaciones clínicas, pruebas de laboratorio (VDRL, células LE, velocidad de sedimentación, glóbulos blancos, complemento, FANA y análisis de orina).

Los datos fueron obtenidos en los archivos del hospital General San Juan de Dios, Hospital Roosevelt, Hospital Herrera Llerandi, Centro de Enfermedades Reumáticas, Dr. Federico Sánchez y Dr. Mario Ruata Villanueva.

El diagnóstico de Lupus Eritematoso fue confirmado en las pacientes que llenaban el mínimo requerimiento de 4 de los siguientes criterios propuestos por la Asociación de Reumatismo Americana. (26)

1. Eritema Facial en mariposa
2. Lupus Discoide
3. Fenómeno de Raynaud
4. Alopecia
5. Fotosensibilidad
6. Ulceraciones orales o nasofaríngeas
7. Artritis sin deformidad
8. Células Le positiva
9. VDRL falso-positivo
10. Proteinuria profusa

11. Cilindros celulares en sedimento urinario
12. Pleuritis o pericarditis
13. Manifestaciones neuropsiquiátricas
14. Anemia Hemolítica, leucopenia o trombocitopenia

Todas las pacientes tuvieron además una determinación positiva para anticuerpos antinucleares, que aunque no es considerado criterio diagnóstico por su falta de especificidad, es positivo prácticamente en todas las pacientes.

Se investigó si la enfermedad había sido iniciada o experimentado cambios en su actividad durante el embarazo o en el puerperio. Con fines de tabulación de datos, el tiempo del embarazo fue dividido en trimestre es el período de post-parto limitado a seis semanas.

Como parámetros de actividad de la enfermedad se tomaron en cuenta las manifestaciones clínicas de fiebre, artralgias, pleurodinia, etc. y de laboratorio como la presencia de anemia, leucopenia, velocidad de sedimentación, sedimento urinario y disminución del tercero (C₃) y cuatro (C₄) componentes del complemento.

Los exámenes de hematología, orina y química sanguínea fueron efectuados en laboratorios clínicos, las células LE se investigaron con la técnica del coágulo (24) y los exámenes especiales de crioglobulinas, componentes de complemento y factor antinuclear fueron efectuados en el laboratorio de inmunología del Centro de Enfermedades Reumáticas.

La investigación de anticuerpos antinucleares se realizó

por el método de inmunofluorescencia empleando como sustrato y fuente de núcleos cortes de hígado de rata. La determinación cuantitativa de C₃ y C₄ se realizó por inmuno difusión radial en agar noble, empleando sueros monoespecíficos de laboratorios Me loy y Boerinwerke.

CASUISTICA:

16 son las pacientes que quedaron embarazadas con un total de 51 embarazos y cuyas gestaciones serán resumidas a continuación.

CASO 1:

LBR, paciente de 39 años de edad (G5-P0-AB5-HVO) con síndrome nefrótico por lupus eritematoso. Su enfermedad se inició en 1970 durante un embarazo que terminó en aborto espontáneo a las 14 semanas y se caracterizó por artralgias y pleuritis recurrentes. El diagnóstico de Lupus no se hizo sino hasta 1973 después de haber presentado cuadro de hipocomplementemia, células LE positivas y glomerulonefritis diagnosticada por pielograma, proteinuria y cindruria, la cual le dejó un síndrome nefrótico. Requirió dosis elevadas de esteroides e inmunosupresores con control paulatino de su enfermedad, habiendo persistido proteinuria como única manifestación de su enfermedad y aún recibiendo 5 mg. de prednisona y 75 mg. de Imuran diarios. En 1976 quedó embarazada de nuevo y aborto terapéutico fue indicado. Llama la atención que dos embarazos precios a 1970 terminaron uno en aborto espontáneo y otro en muerte intrauterina a las 36 semanas cuando aun no había manifestado sintomatología lúpica.

CASO 2:

SNV paciente de 19 años de edad, (G1-P1-AB0-HV1) quien inició su enfermedad en 1974 con pleuritis, raynaud, fotosensibilidad, artritis, eritema facial, anemia hemolítica, células LE positivas e hipocomplementemia. Después de altas dosis de esteroides entró en 1976 en remisión total, habiéndose suspendido todo medicamento. A principios de 1977 quedó embarazada, mantuvo su remisión clínica y de laboratorio con determinaciones periódicas de C3 y C4 normales, dando a luz a un hijo sano. Ambas se encuentran bien seis meses después.

CASO 3:

MLD, de 31 años de edad (G4-P3-AB1-HV3) quien inició su enfermedad en 1972 durante su tercer embarazo con artralgias que fueron ignoradas. El diagnóstico se hizo en 1976 cuando desarrolló raynaud, fiebre, alopecia, fotosensibilidad, trombocitopenia, VDRL (falso-positivo), proteinuria, hipocomplementemia y células LE positivas. Mejoró rápidamente con altas dosis de esteroides normalizando todos sus parámetros de laboratorio. Cuando aún recibía 25 mg. de prednisona al día se le demostró un embarazo de 16 semanas, solamente experimentó un episodio de dolores articulares e hipocomplementemia ligera a las 28 semanas de embarazo, por lo cual se aumentó la dosis de prednisona a 35 mg. diarios. El embarazo llegó a término con valores de C3 y C4 normales bajos y ambos están bien 6 meses después, está aún tomando 15 mg. de prednisona. Esta paciente había tenido un parto normal y un aborto espontáneo antes de iniciar su enfermedad.

CASO 4:

MER, 29 años de edad (G3-P0-AB3-HV0) Quien desarrolló purpura trombocitopénica no respondió a tratamiento de esteroides,

a los 22 años de edad, durante su primer embarazo, siendo necesario efectuar esplenectomía que se siguió de aborto. Su segundo embarazo dos años más tarde fue necesario interrumpir la gestación a las 24 semanas, se le efectuó historotomía secundaria a presentar pre-eclampsia severa y purpura trombocitopénica; a partir de entonces notó eritema facial. Durante su último embarazo en 1978 desarrolló artralgias y factor antinuclear positivo e hipocomplementemia. Este embarazo terminó en muerte intrauterina a las 24 semanas. En retrospectiva se consideró que su enfermedad se inició a los 22 años con el primer embarazo. Actualmente paciente se encuentre sin tratamiento.

CASO 5:

ML, 26 años de edad (G2-P1-AB1-H1) quien inició dos años antes eritema facial, dermatitis generalizada, intolerancia al sol y 6 meses más tarde artritis episódica. El diagnóstico de lupus fue hecho hasta el tercer mes de embarazo (diciembre de 1977) cuando desarrolló vasculitis necrotizante cutánea, raynaud y trombosis digital en manos y pies, células LE, factor antinuclear y crioglobulinas positivas. Tenía hipocomplementemia marcada y el embarazo suspendido por legrado a las 12 semanas. Con altas dosis de esteroides mejoró, requiriendo 4 meses después resección de pulpejo de los dedos meñique. Aún continúa tomando esteroides. Había tenido un embarazo sin complicaciones 4 años antes.

CASO 6:

JG, paciente de 30 años de edad (G6-P5-AB1-HV4) quien inició su enfermedad en febrero de 1977 con artralgias, alopecia, fiebre, glomerulonefritis (proteinuria, cilindruria y hematuria) células LE positivas, factor antinuclear presente e hipocomplementemia. Entró en remisión con altas dosis de esteroides, habiendo normalizado su complemento y negativizado su orina.

Quedó embarazada en noviembre y al final del primer trimestre desarrolló de nuevo hipocomplementemia y anomalías en el sedimento urinario, motivo por el cual se decidió efectuar histerotomía a las 14 semanas de embarazo. Continúa con enfermedad activa a pesar de haber aumentado dosis de esteroides. Esta paciente había tenido 5 embarazos y partos normales antes del inicio de su enfermedad.

CASO 7:

VH, paciente de 20 años de edad (G1-P1-AB0-HV1) quien tuvo diagnóstico de lupus eritematoso a la edad de 12 años, por presentar fiebre, eritema facial, artralgias, fotosensibilidad, proteinuria, hematuria y alopecia. Sus células LE fueron positivas. Con altas dosis de esteroides entró en remisión y a la edad de 19 años quedó embarazada y presentó evolución satisfactoria, cuando ya no usaba ningún medicamento dio a luz un niño sano y su enfermedad no se activó.

CASO 8:

GC, paciente de 33 años de edad (G1-P1-AB0-HV1) a quien se le había hecho el diagnóstico de lupus eritematoso dos años antes por haber presentado fiebre, artralgias, células LE positivas, leucopenia y factor antinuclear positivo. Sintomatología controlada con altas dosis de prednisona con lo cual entró en remisión. Un año más tarde quedó embarazada con tratamiento durante la gestación y puerperio, la dosis de prednisona fue aumentada a 80 mg. diarios y no hubo ninguna manifestación de actividad de la enfermedad. Dio a luz a una niña sana.

CASO 9:

MD (G4-P3-AB1-HV3) paciente que fallece a los 29 años de edad

durante reactivación de lupus ocurrida a las 16 semanas de su cuarto embarazo. Su enfermedad se había iniciado en 1973 cuando ya había tenido dos embarazos sin complicaciones y se manifestó por artralgias, febrícula y lesiones cutáneas, posteriormente desarrolló fenómeno de raynaud y células LE positivas. En 1974 tuvo un embarazo normal mientras recibía altas dosis de esteroides, ella discontinuó su tratamiento y quedó embarazada de nuevo en 1975 con lo cual la enfermedad se activó y causó su muerte, a las 16 semanas de embarazo.

CASO 10:

CAT, paciente de 27 años de edad (G3-P2-AB1-HV2) a quien se le hizo diagnóstico de lupus en 1972, después de haber recibido esteroides entró en remisión y desde 1974 no empleaba ningún medicamento. En 1977 quedó embarazada sufriendo reactivación de su lupus con artralgias, trombocitopenia, leucopenia, células LE y aborto espontáneo, a las 7 semanas de embarazo. Previo a la instalación de su enfermedad lúpica había tenido un parto normal y un aborto espontáneo.

CASO 11:

DK, paciente de 20 años de edad (G1-P0-AB1-HV0) a quien se le hizo diagnóstico de lupus eritematoso en 1976 por presentar eritema facial, anemia hemolítica, células LE positivas y VDRL falsamente positivo. Entró en remisión con uso de esteroides. En 1977 cuando quedó embarazada se encontraba sin Rx y experimentó exacerbación de su enfermedad caracterizada por hipocomplementemia, artralgias y hemorragia vaginal con muerte fetal intrauterina a las 26 semanas de embarazo. Actualmente se halla en remisión.

CASO 12:

LXB, paciente de 45 años de edad (G6-P2-AB4-HV2) quien a la edad de 24 años, durante su sexto embarazo en 1956, presentó cuadro de eritema facial, artralgias, VDRL falsamente positivo y células LE positivas, con altas dosis de esteroides al aparecimiento de la enfermedad durante el 2o. trimestre el embarazo llegó a término y tuvo un hijo sano. Antes de la instalación de su enfermedad había tenido un parto normal y 4 abortos espontáneos. Se encuentra en remisión total sin tratamiento en los últimos 22 años.

CASO 13:

SBG, paciente de 27 años de edad (G5-P5-AB0-HV5) que inició su sintomatología de artralgias y eritema facial en el post-parto de su quinto embarazo, se le encontró anemia hemolítica, leucopenia, células LE positivas, mejoró con uso de esteroides. Se encuentra actualmente con dosis bajas de prednisona.

CASO 14:

LPR, paciente de 39 años de edad (G2-P2-AB0-HV2) quien inició su enfermedad en 1969 durante el período de post-parto con artralgias, fiebre, lesiones cutáneas. Posteriormente manifestó alopecia, proteinuria, hematuria, hipocomplementemia y células LE positivas. Controlada desde 1974 con dosis bajas de esteroides aunque persistió hipertensa. Antes de instalar su enfermedad había tenido otro embarazo normal. Continúa con esteroides e hipotensores.

CASO 15:

AVA, de 36 años de edad (G1-P1-AB0-HV1) inició artralgias y artritis en 1968 posteriormente se asoció a Raynaud, quedó emba-

razada en enero de 1975, habiéndose demostrado células LE positivas, eritema facial, a las 30 semanas por muerte intrauterina repentina; útero tuvo que ser evacuado por cesárea. Dos años más tarde tuvo un episodio de pleuritis. Ha sido mantenida con dosis bajas de esteroides.

CASO 16:

SCA, paciente de 28 años de edad (G4-P3-AB1-HV3) quien presentó un aborto espontáneo en su primera gestación, luego tuvo dos embarazos normales, siendo el último en 1971. Dos años más tarde presentó alopecia, artralgias, eritema facial, fotosensibilidad y cefalea, se le hizo diagnóstico de Lupus Eritematoso cuando se le halló células LE positivas, VDRL (falso-positivo) e hipocomplementemia, se le trató con ultralan, aralen y ascriptin, con lo cual cedió el cuadro clínico en 1975. Luego en 1976 la paciente entra en su cuarto embarazo, asintomática y sin tratamiento, se mantuvo en remisión total durante la gestación y el puerperio, su complemento durante el embarazo fue normal. Actualmente continúa en remisión sin tratamiento.

Se efectuaron tres abortos terapéuticos, las indicaciones fueron:

- Caso 1. Antecedentes de enfermedad renal seria durante el embarazo previo que dejó a la paciente Hipertensa con Síndrome Nefrótico. Tomando prednisona e imuran.
- Caso 5. Aparecimiento de vasculitis necrotizante, hipocomplementemia, crioglobulinemia y trombosis arteria digital en manos y pies a las 12 semanas de embarazo.
- Caso 6. Reactivación de glomerulonefritis lúpica con hipocomplementemia no controlable con el aumento de esteroides.

El estudio histológico de la placenta y los fetos fue reportado normal.

ANALISIS Y TABULACION DE DATOS

El diagnóstico de LE fue confirmado en cada una de las pacientes por la presencia de enfermedad multisistémica y células LE con factor antinuclear positivo.

Para fines estadísticos se siguieron los criterios preliminares para el diagnóstico y clasificación de Lupus Eritematoso de la Asociación de Reumatismo Americana (26)

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LUPUS			
Células Le (+)	16	Artralgias	13
Proteinuria	5	Eritema Facial	7
Cilindruria	4	Fenómeno de Raynaud	5
VDRL (Falso-)	4	Alopecia	5
Leucopenia	3	Fotosensibilidad	5
Trombocitopenia	3	Anemia Hemolítica	3
Fiebre	15		
Hipocomplementemia	13*		
Factor Antinuclear	13*		
Vasculitis	1		
* Efectuado en 14 pacientes			

En todas las pacientes en quienes se efectuó Factor antinuclear (FANA) fue positivo y, excepto en una paciente, todas las otras tuvieron hipocomplementemia.

En la tabla No. 2 puede verse que todas las pacientes presentaron el mínimo de 4 criterios requeridos por la Asociación de Reumatismo americana y hubo algunas que llenaron 8 criterios.

Tabla número 2.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LUPUS

CRITERIOS																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Eritema facial		x		x	x		x		x		x	x	x	x	x	x
Artritis	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x
Células LE	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Proteinuria	x		x			x	x							x		
Cilindruria	x					x	x							x		
Raynaud		x	x		x				x						x	
Alopecia			x		x	x	x							x		x
VDRL (falso +)			x								x	x				
Leucopenia								x		x						x
Trombocitopenia				x	x					x				x		
Anemia Hemolítica		x									x		x			
Fotosensibilidad		x	x		x			x								x
Pleuritis	x	x												x		
SUMA DE CRITERIOS POR PACIENTE.	5	7	8	4	6	5	6	4	4	4	4	4	5	7	4	6

Encontramos que 29 embarazos ocurrieron antes de que aparecieran los síntomas de Lupus y 22 gestaciones después de iniciada la enfermedad. De los embarazos ocurridos antes de la enfermedad 8 terminaron en aborto, 1 en muerte fetal, y 20 llegaron a término. Después de instalada la enfermedad 5 terminaron en abortos espontáneos. Hubo 3 abortos terapéuticos, 4 muertes fetales intrauterinas y 9 llegaron a término, como se puede obser-

var en tabla número 3.

DESENLACE DEL EMBARAZO		
	DIAGNOSTICO DE LUPUS	
	ANTES	DESPUES
ABORTO ESPONTANEO	8	5
ABORTO TERAPEUTICO O		
HISTEROTOMIA	0	3
MUERTE INTRAUTERINA	1	5
A TERMINO	20	9
TOTAL	29	22

Lo cual da un porcentaje de muerte fetal total de 31.0%, de óbito fetal antes de aparecer la enfermedad y de 40.9% después de iniciada la enfermedad de Lupus, que se eleva a 59% si se incluyen los abortos terapéuticos.

Encontramos que de las 16 pacientes 10 habían desarrollado su enfermedad lúpica antes de quedar embarazadas, mientras que en otras 6 el embarazo pareció ser el precipitante de la enfermedad en 4 pacientes durante el período de gestación y en el puerperio como se aprecia en la tabla No. 4.

Tabla No. 4

RELACION DE EMBARAZO CON EL INICIO DE LA ENFERMEDAD	
	pacientes
Independiente del embarazo	10
Durante el embarazo	4
Durante el puerperio	2

En la tabla número 5 se aprecia que en 10 embarazos hubo activación de LE, 4 de ellos ocurriendo durante el primer trimestre, 4 en el segundo trimestre y 2 en el tercer trimestre. Otros 3 embarazos que ocurrieron en pacientes con Lupus parcialmente controlada con dosis variables de esteroides no activaron la enfermedad. Las 2 pacientes que tenían alrededor de un año de remisión clínica y sin tratamiento toleraron sin dificultad alguna el embarazo y no presentaron activación, incluyendo los embarazos que precipitaron el apareamiento de Lupus y los que lo activaron, tenemos que en 16 embarazos con activación que corresponde a un 76.2%, como se puede apreciar en la tabla número 5.

Tabla No. 5

EL EFECTO DEL EMBARAZO Y LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD	
	Embarazos
INICIO DE LA ENFERMEDAD	6
Durante la gestación	4
Durante el puerperio	2
ACTIVO LA ENFERMEDAD	10
Primer trimestre	4
Segundo trimestre	4
Tercer Trimestre	2
Puerperio	0
NO ACTIVO LA ENFERMEDAD	3
CONTINUO EN REMISION	3
TOTAL	22

Durante los embarazos que precipitaron o activaron la enfermedad de Lupus, fueron varias las manifestaciones clínicas presentadas aunque predominó las artralgias y el eritema facial, como se ve en la tabla 6.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ACTIVIDAD LÚPICA EN 16 EMBARAZOS			
Fiebre	15	Alopecia	1
Artralgias	9	Pleuritis	1
Eritema Facial	5	Vasculitis	1
Fenómeno de Raynaud..	1	Muerte Materna	1

Otras manifestaciones de laboratorio se pueden apreciar en la tabla No. 7, aunque la mayoría de las pacientes presentaron anemia, ésta puede ser multifactorial y no necesariamente por el Lupus.

MANIFESTACIONES DE LABORATORIO DE ACTIVIDAD LÚPICA EN 16 EMBARAZOS			
Hipocomplementemia	9	Leucopenia	2
Células LE (+)	6	Trombocitopenia	2
Proteinuria	3	Anemia Hemolítica	1
Cilindruria	3	VDRL (Falso +)	1
FANA	2	Crioglobulinemia	1

Los valores de C₃ y C₄ como se pueden apreciar en las tablas número 8 y 9, en los casos que tuvimos oportunidad de efectuar la determinación de complemento seriado durante los embarazos. Encontramos que la presencia de hipocomplementemia se asoció a manifestaciones clínicas como vasculitis necrotizante y nefritis lúpica y precedió en un tiempo variable (hasta de 3 me-

ses) a la muerte fetal in útero en tres de las pacientes, y en otras dos la hipocomplementemia y las manifestaciones clínicas severas fueron interpretadas por los médicos tratantes indicativas para practicar el aborto terapéutico e historotomías terapéuticas.

En la paciente SNV, en remisión los niveles de C₃ y C₄ se elevaron como era de esperarse en una embarazada normal y fueron similares a los encontrados en nuestra embarazada control.

VALORES DE C ₃ DURANTE EMBARAZO (mg/dl)					
Caso	no embarazo	embarazo			puerperio
		0-12	13-24	25-36	
SNV	130	160	170	220	150
MLD	<u>18</u>	78	<u>70</u> OF	125	190
MER	106	NE	<u>100</u> OF		160
ML	NE	<u>78</u> AB			90
JGE	135	NE	<u>88</u> HIST.		99
DK	88	90	<u>60</u> OF		160
AVA	NE	165	160	<u>124</u> OF	106
Control		180	189	190	160

SNV = paciente en remisión

control = paciente embarazada normal

NE = no se efectuó

 = activación

OF = óbito fetal

AB = aborto

HIST = historotomía

Tabla No. 8

VALORES DE C4 DURANTE EMBARAZO (mg/dl)					
Casos	no embarazo	embarazo			puerperio
		0-12	13-24	25-36	
SNV	19	46	70	50	58
MLD	5	15	13 OF	23	28
MER	20	22	18 OF		26
ML	NE	7 AB			8
JGE	25	NE	12 HIST.		18
DK	20	22	18 OF		26
AVA	NE	20	20	13 OF	44
Control		46	70	50	58

SNV = paciente en remisión

NE = no se efectuó

□ = actividad clínica

control = persona sin LE

OF = óbito fetal

AB = aborto

HIST. = historotomía

La paciente MLD tiene ciertas características especiales teniendo 3 meses de enfermedad ingresó al hospital severamente enferma, habiendo quedado embarazada pocos días antes de su ingreso. Su enfermedad fue tratada con altas dosis de esteroides y cuando presentó su retraso menstrual fue atribuido al tratamiento. Cuando ya tenía dos meses de retraso menstrual se solicitó una prueba de UCG la cual fue negativa. Al quinto mes de embarazo este ya era evidente pero ella había mejorado y se encontraba en estado de remisión, su hipocomplementemia del quinto y sexto mes fueron fácilmente controlables, con dosis altas de esteroides.

DISCUSION

El efecto del embarazo en las pacientes con Lupus Eritematoso es impredecible, en general las pacientes en remisión o sin compromiso renal, nefritis lúpica y/o hipertensión arterial severa, el embarazo no impone riesgo adicional a la madre: no así para el feto, señalándose en la literatura médica (9-10-15). El presente trabajo se hizo con el propósito de obtener información específica al respecto a qué sucede en nuestro medio a las pacientes que han sido seguidas por un período hasta de seis años, y que pasa a los fetos durante sus embarazos.

Contrario a los datos reportados en la literatura (8-10-11) de que la enfermedad en algunas pacientes mejora durante el embarazo. En el presente estudio ninguna paciente mejoró. Por lo contrario de los 22 embarazos analizados la gestación precipitó el apareamiento de Lupus Eritematoso en 6 de los casos y lo exacerbó en 10. Lo cual significa que 16 de los 22 embarazos (72.7%) afectaron el curso de la enfermedad lúpica.

Llamó la atención que de las 10 exacerbaciones ninguna ocurrió en el período del puerperio. Opuesto a que la enfermedad se inició en 4 de las pacientes durante el período gestacional y 2 durante el puerperio.

Las 3 pacientes que se encontraban en remisión parcial con tratamiento, así como las 3 que espontáneamente habían entrado en remisión total previo al embarazo no presentaron exacerbación alguna durante la gestación ni el puerperio. Observamos 1 muerte materna de las 16 pacientes (6.2%) comparado al 12.3% reportado por Donaldson y de Alvarez (8). Aunque las lesiones renales inducidas durante el embarazo pueden causar la muerte materna aún años más tarde (13).

Llamó la atención la alta mortalidad fetal de 31% encontrada en la historia obstétrica de las 16 pacientes analizadas antes de que aparecieran síntomas atribuibles a Lupus que coinciden con lo reportado en la literatura (15). Desconocemos la incidencia de aborto espontáneo en Guatemala, por lo tanto no podemos efectuar un análisis comparativo en mujeres sin Lupus Eritematoso.

Se desconoce la causa de abortos en pacientes con Lupus Eritematoso aunque se ha demostrado que las pacientes que abortan tienen títulos más elevados de anticuerpos antilinfocíticos (28) y que estos muestran una reacción cruzada con el trofoblasto humano (29).

Cuando el Lupus Eritematoso se activa o exacerba con el embarazo, el tipo de manifestaciones clínicas encontradas en estas pacientes son las encontradas en otras pacientes con Lupus sin embarazo. Sin embargo predominaron las lesiones articulares en 10 de las 16 pacientes embarazadas (62.5%) y se documentaron 3 lesiones renales clínicas (18.75%).

Es imposible predecir cuando la paciente con Lupus activará su enfermedad o causará la muerte fetal. En glomerulonefritis lúpica las determinaciones séricas de complemento sí son de ayuda pronóstica para determinar la actividad de la enfermedad y su normalización se correlaciona bien con la mejoría de las lesiones histológicas renales (26). Es posible que lo mismo suceda con el embarazo, en nuestra experiencia la hipocomplementemia precedió a la muerte intrauterina en tres de los casos y en los otros dos se acompañó de manifestaciones clínicas severas (vasculitis necrotizantes y glomerulonefritis ayuda).

CONCLUSIONES

Se confirmó que el embarazo fue la causa principal del apareamiento y/o exacerbación de la enfermedad de Lupus Eritematoso en un 72.7% de los casos.

Se determinó que el embarazo en pacientes con Lupus Eritematoso produce una incidencia de óbitos fetales de un 59%.

También se le atribuye al embarazo un 6.2% de muerte materna en pacientes con Lupus Eritematoso.

Se demuestra que las pacientes con Lupus Eritematoso en estado de remisión no alteran el curso de la enfermedad durante el embarazo.

Se demostró que las determinaciones séricas de C₃ y C₄ son de ayuda diagnóstica y pronóstica valiosa para identificar la actividad de la enfermedad y su normalización se correlaciona bien con la mejoría clínica.

En general puede deducirse que los efectos del embarazo son impredecibles en las pacientes con Lupus Eritematoso. Podemos observar, sin embargo, que aquellas pacientes en remisión o quienes no tienen compromiso renal toleran muy bien su embarazo y este no causó riesgos adicionales a la madre. Las pacientes con enfermedad activa o parcialmente controladas con uso de esteroides tendieron a agravarse.

La presencia del Lupus Eritematoso en la madre produce un alto índice de mortinatos y abortos, aún cuando la enfermedad parezca bien controlada.

Se confirmó que es fácil poder monitorizar los distintos parámetros de laboratorio y especialmente la determinación periódica - de C_3 y C_4 , y que la presencia de hipocomplementemia es indicativa de activación severa de la enfermedad y por experiencia de otros autores paralela a lesiones renales histológicas y/o clínicas. En los pocos casos en que tenemos seguimiento periódico la hipocomplementemia precedió a la muerte fetal.

Si una mujer con Lupus Eritematoso queda embarazada, la conducta a seguir es tratarla con las dosis necesarias de esteroides, salvo se presente glomerulonefritis con hipocomplementemia severa en períodos tempranos del embarazo cuando la interrupción del mismo puede ser salvadora para la madre; ya que en estos casos la interrupción natural del curso del embarazo ocurre, como lo señala la alta incidencia de muerte fetal confirmada en nuestro estudio.

Las altas dosis de esteroides empleadas, hasta de 80 mg/día de prednisona, no causaron daños teratógenos al feto y ningún recién nacido presentó evidencia de insuficiencia suprarrenal.

BIBLIOGRAFIA

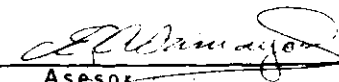
1. HARRISON, Intenal Medicine, cuarta edición: Lupus Erythematosus - 2193-2198. 1973.
2. DUBOIS, Lupus Erythematosus, Segunda Edición, 10. 1974.
3. LIEBMAN, E. and SACKS, B. A Hitherto Undescribed - form of Valvular and Mural Endocarditis, Arch Internal Med. Chicago 33: 701-737 (Jan) 1924.
4. HARGRAVES, M.M., Richmond, H., Morton, R. Presentation of Two Bone Marrow Elements: The "Tart" Cell and "L.E." Cell, Proc. Staff Meet. Mayo Clinic 23: 25-28 - (Jan. 21) 1948.
5. FRIOU, G.J. Clinical Application of Lupus serum Nucleo protein Reaction, Using Fluorescent Antybody Technique, J. Clin Invest. 36:890, 1957.
6. HARVEY, A.M. et al Systemic Lupus Erythematosus: - review of the literature and clinical analysis of 138 cases. Medicine 33:291-347. 1954.
7. WILLIAMS, Obstet. Gyne 15th ed Appleton Century Pub. 641, 1976.
8. DONALDSON, L.B. and de Alvarez, R.R.: Further Observations on Lupus Erythematosus Associated with Pregnancy, Amer. J. Obstet. & Gyne. 83:1461 1473 (June 1) 1962.
9. GARSESTEIN, M. Pollak, V.E. and Kark R.M.: Systemic

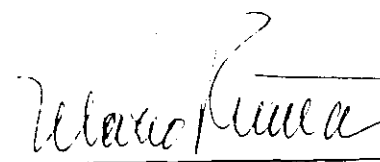
- Lupus Erythematosus and Pregnancy, New Eng. J. Med. - 267:165-169 (July 26) 1962.
10. RICKS, P. Jr.: Pregnancy and Lupus Erythematosus, Obstet & Gyne 20:36-38 (July) 1962.
 11. ELLIS, F.A. and Bareston. E.S. Lupus Erythematosus Associated With Pregnancy and Menopause. Arch. Derma. - Syph. 65:170, 1952.
 12. ZURIER, R. Argynos, T. Warren, J.: Systemic Lupus Erythematosus during pregnancy. Obstet. & Gyne. 55:178-180 (february) 1978.
 13. BEAR, R.: Pregnancy and Lupus Nephritis. Obstet. & Gyne. 47:715-718 (June) 1976.
 14. ESTES D. Larson DL: Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. Clin Obstet Gynecol 8:307-321, 1965.
 15. FRAGA, A. et al: Systemic Lupus Erythematosus: Fertility, pregnancy, fetal wastage and survival rate, a comperative study (Abstract) Arthritis & Rheumatism 16:341. 1973.
 16. BERLYNE, G.M. et al: Placental Transmission of the LE factor: report of two cases. Lancet 2:15-16. 1957.
 17. BECK, J.S. et al: Transplacental passage of antynuclear antibody: study of infants of mothers with SLE. Arch Dermatol 93:656-663. 1966.
 18. BRIDGE, R.G. and Foley F.E.: Placental transmission of the Lupus Erithematosus factor, Amer. J. Med Scien 227: 1-8 (January) 1954.

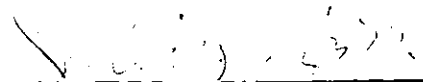
19. KLIPPEL, J.H. et al: Lymphocyte inclusions in newborn of mothers with SLE. New Eng. J. Med. 290:96-97, 1974.
20. McCUE, C.M. et al: Congenital heart block in newborn of mothers with connective tissue disease. Circulation 56: 82-90. 1977.
21. CHAMEIDES L. et al: Association of maternal systemic lupus erythematosus with complete heart block. New Eng. J. Med. 297:1204-1207. 1977.
22. HULL, D., et al: Congenital heart block and widespread fibrosis due to maternal lupus erythematosus. Arch. Dis Child 41:688-690. 1966.
23. EPSTEIN, H.C., et al. Discoide lupus erythematosus in a newborn infant. New Eng. J. Med. 265:1106-1107.1961.
24. SEIP, M.: Systemic lupus erythematosus in pregnancy with hemolitic anemia, leukopenia and thrombocitopenia in the mother and her newborn infant. Arch. Dis Child 35:364-366. 1960.
25. CHETLIN, S.M. et al: Serum complement values during pregnancy in patients with lupus erythematosus, Art. & Rheum. 20:111, (January) 1977.
26. COHEN, A.S. Reynolds, W.E. Franklin E.C.: Preliminary criteria for the classification of SLE. Bull Rheum Dis. 21:643-648. 1971.
27. BRESNIHAN, B. y Col. Lancet 2:1205-1207 (Dic. 10) - 1977.

28. FAULK, W.P. and Temple A. Nature 262:799. 1976.
29. INCIDENCIA DE ABORTO EN GUATEMALA, reporte de la APROFAM. 1977.
30. ZIMMER, H.J. and Hargraves, M.M.: Symposium on Systemic Lupus Erythematosus, Effect off blood coagulation on L.E. Cell formation. Proc Mayo Clin. 27:424-430 (Oct. 22) 1952.


Br. Colleen Evelyn Bortios


Asesor
Dr. Eduardo A. Samayoa


Revisor
Dr. Mario Ruata Villanueva


Director de Fase III
Dr. Julio de León M.


Secretario General
Dr. Raúl Castillo

Vo.Bo.


Decano
Dr. Rolando Castillo Montalvo