

¹José Álvarez-Nemegyei, ²Sonia Domínguez-Vallejo,
³María Elena Saavedra-Déciga, ⁴Jacqueline Marín-Ordóñez,
⁴Francisco Ávila-Zapata, ¹Nidia Diego-Rodríguez,
⁵María Teresa de Jesús Cervantes-Díaz

¹Hospital de Especialidades 1, Mérida, Yucatán

²Hospital General Regional 26, Puebla, Puebla

³Hospital General Regional 72, Tlalnepantla, Estado de México

⁴Servicio de Reumatología, Hospital Regional 1, Mérida, Yucatán

⁵Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán,
 Mérida, Yucatán

Autores 1 a 4 Instituto Mexicano del Seguro Social

Reactivación y pronóstico obstétrico-neonatal en lupus y embarazo

Comunicación con: José Álvarez-Nemegyei

Tel: (999) 944 4211

Correo electrónico: nemegyei@yahoo.com.mx

Resumen

Objetivos: evaluar el efecto del embarazo en la actividad del lupus eritematoso sistémico, y de este en el resultado obstétrico y neonatal.

Métodos: 24 mujeres con lupus eritematoso sistémico experimentaron 37 gestaciones, de las que se obtuvieron 38 productos. En cada gestación/puerperio se compararon las reactivaciones, calificación Mex-SLEDAI y dosis de PDN, así como desenlaces obstétricos y neonatales.

Resultados: durante el embarazo/puerperio hubo mayor riesgo de recaída (RR = 11.8), mayor calificación Mex-SLEDAI (2.0 ± 2.5 *adversus* 0.1 ± 0.7) y más requerimientos de PDN (13.5 ± 12.6 *adversus* 7.2 ± 7.5 mg/día). Se registró 10.8 % de abortos, 5.4 % de óbitos, 18.8 % de preeclampsia y 18.9 % de premadurez. La tasa de mortalidad neonatal fue de 6 % y la perinatal, de 10.5 %. La actividad lúpica se asoció con morbilidad obstétrica (83.3 *adversus* 38.8 %), neonatal (46.7 *adversus* 11.1 %), premadurez (43.6 *adversus* 11.1 %) y bajo peso neonatal (25 *adversus* 0).

Conclusiones: ante embarazo y lupus eritematoso sistémico hay más y más intensas reactivaciones y requerimientos de glucocorticoides. El pronóstico obstétrico y neonatal es más adverso.

Palabras clave

lupus eritematoso, sistémico
embarazo

Summary

Objective: to assess the effect of pregnancy on systemic lupus erythematosus (SLE) activity, and the obstetric/neonatal outcome.

Methods: historic cohort including 24 female SLE patients who became pregnant. For every pregnant/puerperal period, the presence of lupus relapse, mean relapse, Mex-SLEDAI score and prednisone dose were compared.

Results: higher relapse risk (RR = 11.8), more relapse episodes (1.0 ± 1.3 vs. 0.02 ± 0.17), higher Mex-SLEDAI scores (2.0 ± 2.5 vs. 0.1 ± 0.7) and higher prednisone requirements (13.5 ± 12.6 vs. 7.2 ± 7.5 mg/day), were observed in pregnancy puerperal periods. The abortion incidence: 10.8 %, fetal death: 5.4 %, preeclampsia: 18.8 %, preterm deliveries: 18.9 %, neonatal mortality rate: 6.0 %, perinatal mortality rate: 10.5 %, LES activity associated to obstetric morbidity (83.3 % vs. 38.8 %, $p = 0.005$), preterm deliveries (43.6 % vs. 11.1 %), neonatal morbidity (46.7 % vs. 11.1 %, and low birth weight (25 % vs. 0).

Conclusions: lupus pregnancy resulted in higher relapse risk, and more severe LES activity. Lupus activity also worsens obstetric and neonatal outcome.

Key words

lupus erythematosus, systemic
pregnancy

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune, multisistémica, que alcanza su máximo pico de prevalencia en las mujeres durante la vida reproductiva. Puesto que la tasa de fertilidad no es afectada de manera significativa, es frecuente su concurrencia con el embarazo,^{1,2} lo que confronta al equipo médico con un problema clínico multifacético en el que puede destacarse el siguiente aspecto:³ el efecto del lupus eritematoso sistémico, como prototipo de enfermedad crónica, sobre el estado de salud del binomio madre-hijo caracterizado adicionalmente por efectores de daño como los anticuerpos a fosfolípidos cofactores.^{4,5}

Lo anterior ha sido abordado en varios estudios retrospectivos, donde se ha informado una amplia variación en las tasas de complicaciones obstétricas y neonatales. Tal vez la mejor estimación provenga de un metaanálisis reciente de 37 estudios previos que contabilizó 2751 embarazos, donde se estableció la tasa de abortos en 16 %, de muerte fetal en 3.6 %, de muerte neonatal en 2.5 %, de preeclampsia en 8.4 %, de retardo del crecimiento intrauterino en 12.7 % y de nacimiento prematuro en 39.4 %.⁶ A pesar de esta amplia variación, es indudable que las complicaciones obstétricas y neonatales en mujeres embarazadas con lupus eritematoso sistémico son

mayores que en la población general de gestantes,²⁻⁵ ya que se ha demostrado mayor tasa de mortalidad materna,⁷ preeclampsia,^{7,8} nacimientos por cesárea^{7,9} y productos con bajo peso al nacer y con retardo del crecimiento intrauterino.¹⁰ Adicionalmente, también hay consistencia en la asociación entre pronóstico obstétrico y neonatal más adverso con la presencia de actividad clínica¹¹⁻¹⁴ y serológica del lupus eritematoso sistémico durante el embarazo.^{15,16}

Por otro lado, el efecto del embarazo sobre la actividad/recaída del lupus eritematoso sistémico es un problema aún no completamente aclarado, posiblemente debido a la dificultad para encontrar controles adecuados, definiciones consistentes de recaída o actividad del lupus eritematoso sistémico, o por sesgos de selección o de referencia en las investigaciones que han abordado el tema. Adicionalmente, casi todos esos estudios son descriptivos o han usado el estado clínico al inicio del embarazo como grupo control de diseño transversal; solo uno tiene un enfoque retrospectivo.¹⁻⁴

Lo anterior explica la amplia variación en la tasa de reactivación/actividad del lupus eritematoso sistémico durante el embarazo, la cual fluctúa entre 7.3 y 85.3 %.^{11-14,17-21}

Teniendo en cuenta los argumentos citados, además de la escasez de informes sobre lupus y embarazo en la población mexicana, decidimos realizar la presente investigación, cuyo objetivo primario fue evaluar, mediante un diseño longitudinal de cohorte histórica, el efecto del embarazo sobre cuatro indicadores de actividad del lupus eritematoso sistémico (presencia y número de recaídas, puntuación Mex-SLEDAI y dosis de prednisona requerida para control de la enfermedad); se comparó cada periodo de gestación/puerperio con el periodo control precedente de la misma duración. Nuestro objetivo secundario fue evaluar la asociación entre la actividad del lupus eritematoso sistémico durante la gestación con los desenlaces obstétrico y neonatal.

Métodos

El estudio se realizó entre marzo de 2008 y febrero de 2009 en el Servicio de Reumatología del Hospital General Regional 1 y el Servicio de Neonatología del Hospital de Especialidades 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Mérida, Yucatán, México.

Para la evaluación de los desenlaces obstétricos y el riesgo de recaída del lupus eritematoso sistémico durante la gestación, se incluyó a mujeres con edad ≥ 15 años al inicio de seguimiento, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de acuerdo con los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology*,²² y que hubiesen experimentado embarazo después del diagnóstico del lupus eritematoso sistémico.

Para la evaluación del desenlace neonatal se incluyeron los productos de los embarazos que fueron atendidos en el Servicio de Neonatología participante.

No se incluyeron las mujeres ni los productos con información incompleta en el expediente clínico o en las bases de datos. Fueron eliminadas de la investigación, las mujeres en quienes hubo cambio del diagnóstico hacia enfermedad mixta del tejido conectivo o síndrome de sobreposición durante el seguimiento.

Durante el periodo de estudio, en el servicio de reumatología participante se generó un censo de todas las mujeres con lupus eritematoso sistémico, mediante revisión cotidiana de la forma de registro de consulta y se verificó el cumplimiento de los criterios de elegibilidad. Posteriormente, se procedió a localizar y revisar el expediente clínico de las pacientes que experimentaron al menos una gestación durante su seguimiento; se registraron los datos relevantes para el estudio. Finalmente, se localizó el registro del producto (si nació vivo) en la base de datos que el servicio de neonatología

Cuadro I | Características clínicas y demográficas de 24 mujeres con lupus eritematoso sistémico y embarazo

Característica	Promedio	DE	Límites
Edad (años)	34.2	9.3	22-61
Duración del LES (años)	14.8	6.6	6-27
Edad al embarazo (años)	24.8	4.8	16-35
Duración del LES al embarazo (años)	5.1	3.3	1-14
Historia obstétrica	Mediana	Promedio $\pm$ DE	Límites
Embarazos	2	1.8 $\pm$ 1.0	1-5
Embarazos posLES	1	1.5 $\pm$ 0.6	1-3
Partos	0	0.7 $\pm$ 1.1	0-4
Abortos	0	0.2 $\pm$ 0.5	0-2
Óbitos	0	0.002 $\pm$ 0.2	0-1
Cesáreas	1	0.9 $\pm$ 0.7	0-2

LES = lupus eritematoso sistémico

participante almacena desde 1996. Esta es una base de datos altamente estructurada que registra sistemáticamente una amplia variedad de antecedentes sociodemográficos y perinatales, de patologías, complicaciones y procedimientos de los neonatos que ingresaron al servicio y que fueron seguidos hasta su egreso, independientemente del resultado final.

Riesgo de recaída de LES durante el embarazo

La variable independiente (periodo de exposición) fue el embarazo/puerperio. El inicio de la exposición se consideró la fecha de inicio del embarazo por fecha de última menstruación o ultrasonido y su término 30 días después de la finalización del embarazo, independientemente del resultado. Para cada embarazo se usó un periodo control (no exposición), definido como el periodo no gestante de la misma duración inmediatamente antes del inicio del embarazo.

La variable dependiente fue la actividad del lupus eritematoso sistémico, la cual fue evaluada mediante cuatro aspectos diferentes:

- Presencia de reactivación, definida como un incremento en la calificación Mex-SLEDAI²³ ≥ 3 puntos o la aparición de una nueva manifestación atribuida al lupus eritematoso sistémico.
- Número de episodios de reactivación.
- Intensidad de la actividad, evaluada mediante la escala Mex-SLEDAI.
- Dosis promedio de prednisona/día requerida para control del padecimiento.

Desenlaces y su asociación con actividad del LES

- *Morbilidad obstétrica*: se consideró presente cuando se registró una de las siguientes condiciones clínicas durante el embarazo: pérdida del producto, parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, bajo peso al nacimiento, preeclampsia o cualquier otra complicación obstétrica registrada en el expediente.
- *Morbimortalidad neonatal*: se consideró presente cuando se registró algún evento de morbilidad neonatal.

Análisis estadístico

La comparación de las variables categóricas fue realizada mediante la estimación del riesgo relativo con su intervalo de confianza de 95 %, además de χ^2 con ajuste de Yates o prueba de Fischer, de acuerdo con los requerimientos. Las variables numéricas fueron comparadas mediante *t* para muestras independientes. Se trabajó con un poder estadístico de 0.8 y un nivel de *p* α de 0.05. El análisis fue realizado en el programa estadístico SPSS para Windows versión 11.5.

Cuadro II Causas adicionales de morbilidad obstétrica en 37 embarazos que coexistieron con lupus eritematoso sistémico

Complicación obstétrica	<i>n</i>	%
Amenaza de aborto/parto prematuro	16	43.2
Ruptura prematura de membranas	15	40.5
Infección de vías urinarias	8	21.6
Preeclampsia	7	18.9
Sufrimiento fetal	4	10.8
Cervicovaginitis	3	8.1
Oligohidramnios	2	5.4
Hipertensión arterial	1	2.7
Isoinmunización	1	2.7
Placenta previa	1	2.7

Aspectos éticos

El protocolo fue sometido para aprobación del Comité Local de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social de Mérida, Yucatán, México. Dado que la información ya se encontraba registrada en los expedientes clínicos y en las bases de datos, no se requirió carta de consentimiento informado. Se aseguró la confidencialidad de la información y el anonimato de las participantes.

Resultados

Fueron analizados los expedientes de 93 mujeres con lupus eritematoso sistémico, 24 se embarazaron durante el seguimiento y fueron ingresadas al estudio. En todas ellas y en sus productos había la información necesaria en el expediente clínico o en la base de datos correspondiente. El total de embarazos en las 24 pacientes fue 37, los cuales resultaron en 38 productos, ya que uno de los embarazos fue gemelar. Quince de los 37 embarazos correspondieron a pacientes que experimentaron un embarazo, 16 a pacientes que tuvieron dos embarazos y seis a pacientes que se embarazaron en tres ocasiones. Las gestaciones tuvieron una mediana de duración de 37.5 semanas (límites de 7 y 40). Las demás características clínicas y demográficas de interés del grupo estudiado se presentan en el cuadro I.

Riesgo de recaída de LES durante el embarazo

Al momento del embarazo había evidencia de actividad en una de las 37 gestaciones inicialmente detectadas. Hubo necesidad de eliminar del análisis una gestación, ya que fue precedida por un periodo intergenésico corto, lo cual impidió disponer de un periodo no gestacional de control. En las restantes 36 gestaciones el tiempo global de seguimiento gestacional/puerperal fue de 1231 semanas, por lo que el periodo de seguimiento,

Cuadro III | Asociación entre actividad del lupus eritematoso sistémico durante el embarazo y el resultado obstétrico

Variable	N	Actividad LES				p
		Presente		Ausente		
		n	%	n	%	
Pérdida perinatal	38	5/19	26.3	2/19	10.5	0.20
Morbilidad obstétrica	37	15/18	83.3	7/19	38.8	0.005
Preeclampsia	33	5/15	33.3	2/18	11.1	0.13
Sufrimiento fetal	34	3/17	17.6	1/17	5.9	0.30
Cesárea	33	4/15	26.7	8/18	44.4	0.46
Producto pretérmino	34	7/16	43.6	2/18	11.1	0.03

LES = lupus eritematoso sistémico

incluido el periodo no gestacional de control, fue de 2462 semanas (68.3 ± 8.2 semanas/paciente).

Se documentó reactivación en 18 periodos embarazo/puerperio (50 %) en comparación con reactivación en solo uno (2.8 %) de los periodos control (RR = 18.0, IC 95 % = 2.5-127.8, $p < 0.001$). En total se observaron 38 reactivaciones, distribuidas de la siguiente manera: 13 musculoesqueléticas (35.1 %), 10 mucocutáneas (27 %), ocho en otros sistemas (21.6 %), cinco renales (13.5 %) y una en el sistema nervioso central (2.8 %). Durante los periodos gestación/puerperio, las pacientes presentaron más episodios de reactivación (1 ± 1.3 *adversus* 0.02 ± 0.17 , $p < 0.0001$), mayor calificación Mex-SLEDAI (2 ± 2.5 *adversus* 0.1 ± 0.7 , $p < 0.0001$) y requirieron más prednisona para el control del padecimiento (13.5 ± 12.6 *adversus* 7.2 ± 7.5 mg/día, $p = 0.01$).

Desenlaces obstétricos

En 22 de los 37 embarazos (59.4 %) se registró una o más causas de morbilidad obstétrica. Los resultados de las 37 gestaciones fueron: 24 embarazos de término (64.9 %), siete partos pretérmino (18.9 %), dos muertes fetales (5.4 %) y cuatro abortos (10.8 %). Por lo tanto, la tasa de pérdidas gestacionales (cuatro abortos más dos óbitos) fue de 16.2 %. El embarazo finalizó en 21 partos y 12 cesáreas (32.4 %). Se presentaron complicaciones durante el trabajo de parto en 10 casos, ocho debidas a circular de cordón ajustada y dos por *caput*. En cinco casos se apreció patología placentaria: infartos y calcificaciones en tres, placenta pequeña en uno y placenta previa en uno. Las frecuencias de las causas adicionales de morbilidad obstétrica se describen en el cuadro II.

Desenlaces neonatales

Treinta y tres de los 38 productos nacieron vivos, con edad gestacional de 34.3 ± 8 semanas (mediana 38 semanas, límites 23 a 40), calificación Apgar al minuto de 6.9 ± 1.7 y a los cinco minutos de 8.3 ± 1.7 . Se requirieron maniobras de reanimación en 11 (33.3 %). Los parámetros somatométricos

fueron: peso 2670 ± 785 g, talla 47.8 ± 2.6 cm y perímetro cefálico 32.6 ± 2.6 cm. Cuatro neonatos (12.1 %) cumplieron criterios para ser considerados productos de peso bajo para su edad gestacional.

Diez neonatos (30.3 %) presentaron complicaciones graves: síndrome de dificultad respiratoria en cuatro, taquipnea transitoria del recién nacido en tres, síndrome de aspiración de meconio en dos, hipercaliemia en dos y atelectasia en uno. Hubo dos muertes neonatales (6 %), una por síndrome de aspiración de meconio en un producto cuya madre no experimentó reactivación durante el embarazo y otra por síndrome de dificultad respiratoria en un producto inmaduro, cuya madre con síndrome antifosfolípidos experimentó activación durante el embarazo. Treinta y un neonatos fueron finalmente egresados en buen estado de salud. La tasa de muerte perinatal (dos óbitos y dos muertes neonatales) para los 38 productos fue de 10.5 %.

Hubo seis neonatos provenientes de cuatro madres con síndrome antifosfolípidos. El desenlace de este subgrupo fue: dos embarazos complicados por preeclampsia, cuatro productos pretérmino (uno inmaduro que falleció) y cinco productos nacidos por cesárea que fueron finalmente egresados en buen estado de salud.

Actividad lúpica y desenlaces obstétrico y neonatal

La presencia de actividad lúpica durante el embarazo mostró asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de morbilidad obstétrica y parto pretérmino. Aunque las frecuencias de muerte del producto, sufrimiento fetal y preeclampsia fueron mayores en las mujeres que presentaron actividad lúpica durante el embarazo, las diferencias no alcanzaron significación estadística (cuadro III).

La evaluación del efecto de la actividad lúpica durante el embarazo sobre el estado de salud del neonato mostró diferencias estadísticamente significativas en relación con mayor frecuencia de morbilidad neonatal, bajo peso para la edad gestacional, menor edad gestacional al terminar el embarazo y menores parámetros somatométricos. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la actividad lúpica

materna y las complicaciones respiratorias al nacimiento (cuadro IV).

Discusión

El efecto del embarazo sobre la actividad clínica del lupus eritematoso sistémico es aún un tema no completamente aclarado debido a la amplia variabilidad informada en las tasas de reactivación durante este periodo,^{10-13,16-20} así como por los hallazgos contradictorios en los reportes donde se evaluó la asociación entre el embarazo y la reactivación de la enfermedad.¹⁻⁴ Estos hallazgos podrían ser explicados por la heterogeneidad en cuanto al tamaño y características de selección de las muestras estudiadas y en la definición de actividad del lupus eritematoso sistémico; por el diseño retrospectivo de los estudios; por la dificultad para encontrar un grupo control de lupus no embarazadas que haya sido verdaderamente comparable con las gestantes; o por el empleo del estado de actividad de la enfermedad al momento del inicio del embarazo como línea basal transversal de comparación. Aunque en un metaanálisis reciente se estimó la tasa de reactivación del lupus eritematoso sistémico durante el embarazo en 25.6 %, y se evaluaron los factores predictivos para reactivación, no se analizó el efecto del embarazo sobre la actividad subsecuente del lupus eritematoso sistémico.⁶

Nuestros datos mostraron que 50 % de nuestras pacientes presentó al menos un episodio de reactivación lúpica. Lo más relevante fue que mediante un enfoque longitudinal y con el uso del periodo que antecedió al embarazo como comparador, encontramos que el periodo embarazo/puerperio influye negativamente en la actividad/recaída del padecimiento, ya que resultó en mayor riesgo y número de recaídas, mayor intensidad de la actividad y mayores requerimientos de prednisona para el control de la enfermedad. Nuestros resultados apoyan los datos de los estudios más recientes sobre el

tema, en cuanto a que el embarazo produce reactivación del lupus eritematoso sistémico.¹¹⁻¹⁶

Consideramos que nuestros hallazgos son más sólidos que los provenientes de reportes iniciales donde no se informó asociación entre embarazo y reactivación lúpica,²⁴⁻²⁸ debido a que usamos un grupo control comparable, un diseño longitudinal (aunque retrospectivo) y definiciones validadas para la evaluación de actividad/reactivación del lupus eritematoso sistémico. Además, encontramos consistencia en el grado de asociación entre embarazo y los cuatro aspectos de actividad/reactivación evaluados.

Por otro lado, en nuestro grupo, las tasas de incidencia de la mayoría de los indicadores de morbilidad obstétrica y neonatal se situaron en posición intermedia en relación con las incidencias de aborto (6 a 33.8 %),^{11,14,20,21,29-32} muerte fetal (0.8 a 18.5 %),^{11,20,21,29-33} preeclampsia (2.4 a 28.5 %)^{13,19,21,29,32,33} y premadurez (14.4 a 41.6 %),^{10,13,17,19-21,29,32-35} en los estudios dedicados al tema.

La tasa de terminación del embarazo por cesárea (32.4 %) en nuestro grupo fue mayor a 18.3 % indicado por Aggarwal y sus colaboradores²⁹ en su serie de 71 embarazos, pero muy similar a 36.5 % señalado por Clowse y sus colaboradores,⁷ en un estudio nacional estadounidense. Finalmente, la tasa de mortalidad neonatal de nuestro grupo (6 %) fue ligeramente mayor a la previamente descrita, que varía entre 2 y 4.8 %.^{14,20,30,31}

En concordancia con reportes previos,^{11-14,31,36,37} encontramos que la actividad del lupus eritematoso sistémico durante el embarazo se asoció con mayor frecuencia de morbilidad obstétrica en general, parto pretérmino, morbilidad neonatal en general, bajo peso para la edad gestacional, así como con menor edad gestacional al nacimiento y menores parámetros somatométricos. La ausencia de asociación con otros indicadores pronósticos de desenlace obstétrico y neonatal, tales como pérdidas perinatales, preeclampsia y necesidad de nacimiento por cesárea posiblemente se debió al bajo poder estadístico de nuestro grupo.

Cuadro IV | Asociación entre actividad del lupus eritematoso sistémico durante el embarazo y el desenlace neonatal

Variable	N	Actividad LES		p
		Presente	Ausente	
Morbilidad neonatal	33	7/15 (46.7 %)	2/18 (11.1 %)	0.02
Bajo peso para edad gestacional	34	4/16 (25 %)	0/18	0.03
Edad gestacional en semanas al nacer	34	31.9 ± 8.1	36.50 ± 7.3	0.04
Peso en g	34	2341.0 ± 997.0	2980.00 ± 292.0	0.01
Talla en cm	34	46.9 ± 3.4	48.50 ± 1.7	0.05
Perímetro cefálico en cm	34	31.7 ± 3.6	33.40 ± 0.9	0.04
Requirió reanimación	33	6/16 (37.5 %)	5/17 (29.45)	0.45
Apgar 1 minuto	33	6.6 ± 2.2	7.20 ± 1.0	0.14
Apgar 5 minutos	33	7.8 ± 2.4	8.70 ± 0.5	0.06

LES = lupus eritematoso sistémico

Aunque en lupus y embarazo, los anticuerpos a fosfolípidos han sido considerados como el principal predictor aislado para los pronósticos obstétrico y neonatal,^{2-5,35} no incluimos este aspecto en el análisis de morbilidad obstétrica y neonatal debido al pequeño número en nuestra población de pacientes con el síndrome.

Consideramos que nuestros resultados deben ser tomados con cautela debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, que pudo resultar en el efecto de cohorte de supervivientes y en sesgos de información. De manera adicional, la mayor probabilidad de reactivación e intensidad de la actividad del lupus durante el embarazo puede no deberse al efecto del embarazo por sí mismo, sino a la suspensión del manejo inmunosupresor en las etapas previas al embarazo, por el temor al efecto teratogénico de este tipo de tratamiento, como ha sido delineado por Ruiz Irastorza y Khamashta³ y Clowse.⁴

Adicionalmente, el tamaño relativamente pequeño de muestra pudo haber resultado en error tipo II, al evaluar la asociación entre actividad lúpica y morbi-mortalidades obstétrica y neonatal.

Concluimos que la concurrencia entre lupus y embarazo resulta en mayor riesgo y número de episodios de recaída, así como en mayor intensidad de la actividad del padecimiento y requerimientos de glucocorticoide para control del lupus eritematoso sistémico. Por otro lado, la presencia de actividad lúpica en el embarazo se asoció con múltiples indicadores de morbilidad obstétrica y neonatal. Nuestros resultados son consistentes para recomendar la aplicación de un nivel de monitorización clínica más estrecho, llevado a cabo por un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud, en las pacientes mexicanas con lupus eritematoso sistémico que experimenten embarazo.

Referencias

1. Mok CC, Wong RWS. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 2001;77(905):157-165.
2. Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:685-694.
3. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest* 2011;41(6):672-678.
4. Clowse MEB. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am* 2007;33(2):237-252.
5. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus* 2008;17(5):416-420.
6. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(11):2060-2068. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3001786/?tool=pubmed>
7. Clowse MEB, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(2):127,e1-127,e6.
8. Dhar JP, Essenmacher LM, Ager JW, Sokol RJ. Pregnancy outcomes before and after a diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(4):1444-1455.
9. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(3):899-907.
10. Chen CY, Chen YH, Lin HC, Chen SF, Lin HC. Increased risk of adverse pregnancy outcomes for hospitalisation of women with lupus during pregnancy: a nationwide population-based study. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(1):49-55.
11. Foocharoen C, Nanagara R, Salang L, Suwannaroj S, Mahakkanukrauh A. Pregnancy and disease outcome in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a study at Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2009;92(2): 167-174.
12. Surita FG, Parpinelli MA, Yihehara E, Krupa F, Cecatti SG. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: clinical evolution, maternal and perinatal outcomes and placental findings. *Sao Paulo Med J* 2007;125(2):91-95.
13. Wang YH, Wu XX, Tan JP, Zhang JP. [Influential factors of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy and its relationship with pregnancy outcome]. [Chinese]. *Chin J Obstet Gynecol* 2006;41:601-604.
14. Chandran V, Aggarwal A, Maisra R. Active disease during pregnancy is associated with poor foetal outcome in Indian patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2005;26(2):152-156.
15. Jara LJ, Pacheco-Reyes H, Medina G, Ángeles U, Cruz-Cruz P, Saavedra MA. Prolactin levels are associated with lupus activity, lupus anticoagulant, and poor outcome in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108(1):218-226.
16. Clowse MEB, Madger LS, Petri M. The clinical utility of measuring complement and anti ds-DNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2011;38(6):1012-1016.
17. Liu J, Zhao Y, Song Y, Zhang W, Bian X, Yang J, et al. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 111 pregnancies in Chinese women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 25(3):261-6. Epub 2011 Apr 19.
18. Wei Q, Ouyang Y, Zeng W, Duan L, Ge J, Liao H. Pregnancy complicating systemic lupus erythematosus: a series of 86 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284(5):1067-1071.

19. Madazli R, Bulut B, Erenel H, Gezer A, Guralp O. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2010;30(1):17-20.
20. Carvalheiras G, Vita P, Marta S, Trovão R, Farinha F, Braga J, et al. Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical features and outcome of 51 pregnancies at a single institution. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38(2-3): 302-306.
21. Molad Y, Borkowski T, Monselise A, Ben-Haroush A, Sulkes J, Hod M, et al. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus* 2005; 14(2):145-151.
22. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997;40 (9):1725.
23. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992;19(10):155-158.
24. Lockshin MD. Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum* 1989;32(6): 665-670.
25. Meehan RT, Dorsey JK. Pregnancy among patients with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 1987;14(2):252-258.
26. Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993;36 (10):1392-1397.
27. Tincani A, Faden D, Tarantini M, Lojacono A, Tanzi P, Gastaldi A, et al. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: a prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(5):439-446.
28. Mintz G, Niz J, Gutiérrez G, García-Alonso A, Karchmer S. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 1986;13(4):732-739.
29. Aggarwal N, Raveendran A, Suri V, Chopra S, Sikka P, Sharma A. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: Asia's largest single centre study. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284(2):281-285.
30. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, Doria A, Moroni G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):519-525.
31. Silva CA, Hilario MO, Febronio MV, Oliveira SK, Almeida RG, Fonseca AR, et al. Pregnancy outcome in juvenile systemic lupus erythematosus: a Brazilian multicenter cohort study. *J Rheumatol* 2008;35(7):1414-1418.
32. Whitelaw DA, Hall D, Kotze T. Pregnancy in systemic lupus erythematosus: a retrospective study from a developing community. *Clin Rheumatol* 2008;27(5):577-580.
33. Wong CH, Chen TL, Lee CS, Lin CJ, Chen CP. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2006;45(2):120-123.
34. Ambrósio P, Lermann R, Cordeiro A, Borges A, Nogueira I, Serrano F. Lupus and pregnancy—15 years of experience in a tertiary center. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38(2-3):77-81.
35. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30(10):2127-2132.
36. Mecacci F, Bianchi B, Pieralli A, Mangani B, Moretti A, Cioni R, et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus complicated by anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology* 2009;48(3):246-249.
37. Andrade R, Sánchez ML, Alarcón GS, Fessler BJ, Fernández M, Bertoli AM, et al. Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus from a multiethnic US cohort: LUMINA (LVI). *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(2):268-274.