

# Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen  
*Volume* **49**

Número  
*Number* **1**

Enero-Marzo  
*January-March* **2002**

*Artículo:*

## Enfermedades reumáticas y embarazo: manifestaciones clínicas y cambios inmunológicos y moleculares

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

# Enfermedades reumáticas y embarazo: manifestaciones clínicas y cambios inmunológicos y moleculares

**Palabras clave:** Embarazo, proteínas,  
enfermedades reumáticas.

**Key words:** Pregnancy, pregnancy zone  
proteins, rheumatic diseases.

Abreviaturas:  
AR: Artritis reumatoide, ANA's: Anticuerpos  
antinucleares, CSF-1: Factor estimulante de  
colonias-1, GAE: Globulina asociada a embarazo,  
GM-CSF: Factor estimulante de colonias de  
granulocitos y monocitos, HHA: Hipotálamo-  
hipófisis-adrenal, LES: Lupus eritematoso sistémico,  
MMP's: Metaloproteasas, TGF $\beta$ -2: Factor de  
crecimiento tumoral-2.

Recibido: 26/01/2002

Aceptado: 22/02/2002

Jorge Alberto Cuéllar-Dávila, Ana María Reyes-Jaime, José Francisco  
Muñoz-Valle, Mónica Vázquez-Del Mercado

Servicio de Reumatología Molecular URHIA Antiguo Hospital Civil de  
Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Unidad de Biología Molecular Hospi-  
tal Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Correspondencia:  
Jorge Alberto Cuéllar-Dávila  
Calle Hospital No. 278, Colonia El Retiro. Apartado Postal 2-500.  
Código Postal 44280. Guadalajara, Jalisco, México.  
Teléfono y Fax: (01-33) 3614-7743.  
E-mail: joacuda@hotmail.com

15

## Resumen

Las enfermedades reumáticas forman un conjunto de patologías en las que intervienen múltiples factores, endocrinos, inmunológicos y moleculares y se caracterizan por deterioro progresivo de los pacientes. Por otro lado, el embarazo es un evento en donde existe modificación transitoria del sistema inmunitario y endocrino, con predominio de la inmunidad humoral y producción de anticuerpos sobre la inmunidad mediada por células. Esto nos da una base para explicar los cambios clínicos en artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico (que son las enfermedades reumáticas más comunes y representativas) y también nos da idea de las modificaciones moleculares que se presentan en este evento reproductivo. Por una parte existe mejoría clínica evidente de las mujeres embarazadas que cursan con artritis reumatoide y por otra se presenta exacerbación, de carácter variable, en el caso del lupus eritematoso sistémico. En este artículo discutimos los aspectos inmunológicos, hormonales y moleculares que se presentan en el embarazo normal y en aquellos que cursan con artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico, tratando de esclarecer la fisiología y fisiopatología molecular del fenómeno embarazo-enfermedades reumáticas.

## Summary

The rheumatic diseases belong to a group of pathologies who have multiple factors involved in their development: endocrines, molecular and immunology. This environment leads to a progressive clinical deterioration of the patients. By the other hand the pregnancy is a phenomenon that has transitory modifications on the immunity and endocrinology system, with a secondary influence on the humoral immunity and the antibodies production, that superimpose to the cellular immunity dependent by T-cells. This give us a support for explaining the clinical changes in the rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, which are the most common rheumatic diseases, clarifying the molecular modifications that are present in this reproductive status. One important factor is the clinical improvement in the patients with rheumatoid arthritis, and the variables exacerbations in the systemic lupus Erythematosus patients. In the present article we discuss the immunologic, hormonal and molecular aspects that are present in the pregnancy, trying to explain the physiology and physiopathology for a better understanding of the phenomenon: Pregnancy and rheumatic diseases.

## Introducción

**L**as enfermedades reumáticas son un grupo de patologías heterogéneas cuya manifestación depende de múltiples factores tales como: genes, citocinas, medio ambiente, edad, sexo y estado reproductivo. El embarazo es factible gracias a un desequilibrio de las citocinas provenientes de las células T, con predominio de las Th2. Las citocinas Th1 (IL-2, IFN  $\gamma$ , IL-12, IL-15) son las responsables de las reacciones inmunes mediadas por células, en cambio, las respuestas humorales se caracterizan por producir citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13).<sup>5</sup>

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria de etiología desconocida caracterizada por producir citocinas Th1;<sup>1</sup> es relativamente común, se presenta con una frecuencia de 1 a 2% y tiene predominio importante el sexo femenino, la relación mujer/hombre es cercana a tres. Los genes particulares de la histocompatibilidad HLA-DR4 y los subtipos DR1 y DR14 han mostrado estar asociados con esta enfermedad.<sup>1</sup> Desde 1938 se sabe que en las mujeres embarazadas que padecen artritis reumatoide se presenta remisión clínica de la actividad de tal enfermedad desde el primer trimestre del embarazo. Entender la patogénesis de la artritis reumatoide durante el embarazo en relación con la expresión de citocinas, actividad de metaloproteasas (MMP's) y eje neuroendocrino, seguramente nos ofrecerá mayor entendimiento del proceso responsable del daño articular.<sup>2</sup>

Por otro lado, el lupus eritematoso sistémico (LES) se caracteriza por el depósito de complejos inmunes, asociados a un exceso de producción de citocinas Th2, en muchas regiones: articulaciones, riñones, sistema vascular, piel, pulmones, etc. Las mujeres embarazadas que además tienen esta enfermedad padecen una reactivación clínica en 40 a 60% de los casos, aunque sólo 11% son consideradas como reactivaciones mayores que requieren hospitalización o dosis de prednisona mayores

de 45 mg al día.<sup>4</sup> El LES tiene una prevalencia mayor en mujeres jóvenes con una relación de mujer/hombre de 9:1.<sup>3</sup> Ésta es una enfermedad crónica inflamatoria con una etiología no bien entendida. Los anticuerpos antinucleares (ANAs) se encuentran presentes en 95% de las pacientes; muchas características de la producción de ANAs nos hacen ver que es dependiente de antígenos externos y de las células T.<sup>4</sup> Su prevalencia es muy similar a la de la AR. En este artículo revisamos la influencia de las citocinas Th1 y Th2 y la respuesta hormonal, incluyendo los cambios neuroendocrinos, durante el embarazo normal y el que cursa con artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico.

## Ciclo menstrual, hormonas y citocinas:

La mujer necesita estar preparada cada mes para la posibilidad de ser fecundada. El tejido endometrial durante la segunda fase del ciclo menstrual se caracteriza por tener alta producción de citocinas Th2, en particular IL-10 e IL-4.<sup>5</sup> Estas citocinas antiinflamatorias tienen un efecto permisivo en la nidación del huevo fertilizado. Paralelamente a estas citocinas se ha demostrado la expresión de algunas moléculas tolero-génicas como las HLA-G; estas últimas son moléculas HLA no clásicas, que se manifiestan selectivamente en el tejido trofoblástico.<sup>7,9</sup> La acción de estas moléculas HLA no clásicas, inducidas por la IL-10, da como resultado la inhibición tanto de las moléculas HLA-I y HLA-II como de la actividad de las células asesinas naturales. En este contexto, existe un medio óptimo para la nidación del ovocito fertilizado sin el rechazo por la presencia de los antígenos paternos.<sup>6</sup> Los antígenos HLA-G se manifiestan en diferentes tipos de células cito-trofoblásticas, células endoteliales de vasos coriónicos durante el primer trimestre del embarazo, así como en células epiteliales amnióticas, pero no en células del sincitiotrofoblasto. Esta restricción sugiere que ellas juegan un papel importante

en la inmunotolerancia del feto semi-alógénico por la madre. Existen estudios que han encontrado niveles similares de HLA-G tanto en mujeres embarazadas como en no embarazadas, lo que sugiere que esta molécula es producida cada ciclo ovárico con el fin de preparar a la mujer para una posible fecundación e implantación. El origen de las moléculas de HLA-G en las mujeres no embarazadas podría estar en los monocitos y células T y B periféricas. No existen estudios que demuestren que su producción varía durante las fases estrogénica y progesteracional durante el ciclo menstrual.

## Embarazo normal

La progesterona, el cortisol, la prolactina y los estrógenos juegan un papel importante durante el embarazo, pues se encuentran involucrados en la inmunotolerancia del feto. Explicaremos posteriormente las interacciones de las hormonas adrenales y gonadales durante el embarazo, en esta parte nos limitaremos a la progesterona y a la influencia de las citocinas que participan en el embarazo. La progesterona es considerada la hormona esencial para el embarazo en los mamíferos. La secreción de esa hormona por el cuerpo lúteo es necesaria para el mantenimiento de las etapas iniciales del embarazo, posteriormente la placenta suple esta función. En los humanos la transición de la producción de progesterona de los ovarios a la placenta ocurre entre las semanas 5 y 6 del embarazo; después, la producción de tal hormona en la placenta se incrementa gradualmente hasta niveles de 200 a 300 mg al día en el tercer trimestre; en este momento, la concentración de progesterona en la sangre de la vena umbilical es de 1 a 2 mM (500 ng/mL) y cerca de 100 veces mayor en el tejido placentario (5.1 mg/g). Así, tanto el feto como el útero se encuentran expuestos a concentraciones altas de progesterona hasta que ocurre el desprendimiento de la placenta durante el parto.<sup>10</sup>

La placenta funciona como una barrera natural entre el embrión, proveniente del trofoblasto que

tiene niveles bajos de antígenos HLA paternos, y la sangre y tejido materno (decidua).<sup>11</sup> Crea una barrera inmunológica entre la circulación materna y fetal, previniendo una respuesta inmune materna agresiva y el consecuente daño al feto. Es probable que el reconocimiento inmune materno de antígenos de superficie derivados del feto resulte de la secreción de factores que promueven el crecimiento del tejido placentario, los cuales proveen una barrera fortalecida contra los daños externos de la inmunidad materna.<sup>12</sup> También es importante el establecimiento de un sistema vascular sistémico para proveer de nutrientes y oxígeno al feto. La placentación (invasión del tejido endometrial y la remodelación de las arterias espiraladas) es un fenómeno que expone los antígenos paternos del feto hacia el sistema inmune materno.<sup>13</sup> Muchos autores están de acuerdo que el embarazo es un fenómeno Th2 con predominio sobre Th1, pero actualmente sabemos que no es fácil explicar las interacciones y los roles entre estos dos tipos de citocinas. De hecho, actúan de manera conjunta para el mantenimiento de la inmunotolerancia materna, el desarrollo del feto y la prevención de la pérdida de éste.

Describimos previamente que el ciclo menstrual es esencial para la preparación de la mujer para recibir el trofoblasto y protegerlo. Fisiológicamente las interleucinas Th2 participan y promueven este ambiente inmunológico. Las IL-3, IL-4, IL-5 e IL-10 son sintetizadas por las células en la interfase materno-fetal durante todo el embarazo. La producción de IL-10 biológicamente activa suprime selectivamente la inmunidad mediada por células Th1 y lo hace inhibiendo la producción de IFNγ, TNFα e IL-1. La IL-10 se une a TGFβ2 y la α-fetoproteína junto con otras sustancias tienen un fuerte efecto inmunosupresivo en la interfase materno-fetal. TGFβ2 inhibe la producción de IL-2 a altas concentraciones, así que podría ser responsable de una inmunosupresión local. Uno de los factores más importantes en la inmunorregulación durante el embarazo es la abolición de la inmuni-

dad mediada por células así como el incremento de la producción de anticuerpos. La presencia continua de secreción local de IL-10 ofrece una posible explicación de este fenómeno debido a que es conocida su capacidad para regular las citocinas Th1.<sup>11</sup>

La IL-10 y el factor inhibitorio de leucemia son producidos en la decidua y son necesarios para la implantación y el desarrollo del feto.<sup>14</sup> La IL-3 se ha relacionado con eventos reproductivos junto con el factor estimulante de granulocitos y monocitos (GM-CSF) y el factor estimulante de colonias 1 (CSF-1) al estimular la proliferación de células trofoblásticas y la fagocitosis en la placenta murina; también se ha relacionado con la prevención del aborto espontáneo al aumentar el tamaño del feto y de la placenta.<sup>15,16</sup> De manera similar IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$  son necesarias para la implantación y el desarrollo del sistema nervioso central en el feto.<sup>14</sup> IFN $\gamma$  se encuentra presente en fases tempranas del embarazo en niveles variables.<sup>19</sup> Se sabe que es un abortifaciente que actúa activando las células asesinas naturales que pueden dañar el trofoblasto y/o contrarregular la producción del factor estimulante de colonias que promueve el crecimiento trofoblástico a nivel del epitelio uterino.<sup>11,17,19</sup> Otra citocina Th1 importante es la TNF $\alpha$ , cuya producción se incrementa durante el embarazo y que puede ser localmente neutralizada por un receptor soluble de TNF de 55 kDa, el cual es producido por el sincitiotrofoblasto.<sup>19</sup>

Aparentemente existe una interacción bidireccional entre el sistema inmune materno y el aparato reproductor durante el embarazo. Por tanto, el sistema inmune materno puede aumentar o inhibir el desarrollo de la unidad feto-placentaria y éste contrarregular la inmunidad materna por medio de la inmunidad mediada por células a través del incremento de la respuesta humorral. Probablemente el sistema inmune materno tenga preferencia por la respuesta inmune Th2 durante el embarazo. La observación de que las células T controlan muchos de sus efectos vía secreción de citocinas

ha dado lugar a la hipótesis de que la propia respuesta inmune materna puede influenciar sobre el crecimiento y la supervivencia de la unidad fetoplacentaria por medio de la producción local de citocinas. A primera vista puede parecer que tanto una respuesta Th1 como una Th2 podría ser dañina para el feto, de hecho las respuestas por anticuerpos pueden ser bien toleradas ya que la placenta actúa como un inmunoabsorbente que remueve grandes cantidades de anticuerpos contra antígenos del feto sin que éste presente ningún daño. Es mucho más difícil proteger al feto de otros mecanismos citotóxicos asociados con inmunidad mediada por células, así que una supresión general de respuestas Th1 puede ser más eficiente como mecanismo protector. Por otra parte, la respuesta Th2, con la consiguiente producción de anticuerpos, puede ser útil para el feto en el sentido de que en muchas especies esos anticuerpos son transferidos a través de la placenta, dando como resultado una inmunidad protectora para el feto antes de que se desarrolle su propio sistema inmune.<sup>19</sup>

Existe un papel muy importante y complejo de las hormonas sobre el sistema inmune durante el embarazo. Hay dos finalidades, por un lado el requisito de proteger a los tejidos maternos de infecciones o neoplasias y por otro la necesidad de prevenir la destrucción del feto el cual acarrea muchas proteínas exógenas inmuno-estimulantes derivadas del padre. Este conflicto conlleva un nuevo equilibrio dinámico entre las hormonas y la inmunidad en la interfase feto-placentaria, la cual termina rápidamente después del nacimiento del producto. Los estrógenos participan activamente sobre el sistema inmune durante el embarazo, estas observaciones clínicas son la base de la hipótesis de que el lupus eritematoso sistémico se exacerbía a consecuencia de las hormonas femeninas que son excesivas durante el embarazo, mientras que la artritis reumatoide presenta disminución de la sintomatología.

Por otro lado, la noradrenalina es el mediador principal liberado por el sistema nervioso simpáti-

co; la adrenalina tiene acciones similares a la nora-drenalina y es el principal mediador liberado por el sistema adrenal. Uno de los mediadores de estas hormonas es el cortisol que es producido por la corteza adrenal. Estas tres hormonas representan los productos más importantes del sistema de estrés adrenal: el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y el sistema nervioso simpático autónomo.<sup>24,25</sup> Las principales acciones del cortisol, adrenalina y noradrenalina son la supresión de TNF $\alpha$  derivada de macrófagos, la producción de IL-12 y por este medio la supresión de la inmunidad mediada por células. En contraste con este fenómeno esas hormonas pueden estimular fuertemente la producción de IL-10.<sup>6</sup> Los estrógenos y la progesterona tienen efectos menos supresivos sobre la producción de TNF $\alpha$  y particularmente los estrógenos aumentan la producción del cortisol y catecolaminas y de esta manera suprimen la TNF $\alpha$  y la inmunidad mediada por células. También los estrógenos promueven la maduración de las células B y la formación de anticuerpos, este fenómeno previene la apoptosis de macrófagos sinoviales y de células plasmáticas, pero no de las células T.<sup>33-35</sup> Por lo tanto, podemos esperar que en el periodo posparto, con niveles bajos de estrógenos y progesterona exista una respuesta del eje HHA disminuida, niveles bajos de cortisol y catecolaminas, facilitando finalmente la exacerbación de enfermedades con inmunidad mediada por células como la artritis reumatoide.<sup>6</sup> La testosterona puede ser convertida por una aromatasa en estrógenos aumentando los efectos de la supresión de la inmunidad mediada por células. Las diferentes acciones del embarazo sobre las hormonas adrenales y gonadales explican algunos de los hallazgos clínicos en las mujeres embarazadas con enfermedades reumáticas.

## Embarazo y enfermedades reumáticas

La artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico son las enfermedades más representati-

vas de las patologías autoinmunes, con un gran predominio en mujeres. La progresión de la artritis reumatoide es mitigada por el embarazo ya que involucra hormonas adrenales y gonadales, citocinas y metaloproteasas.<sup>3</sup> Estudios retrospectivos han mostrado que la ocurrencia de este fenómeno es de 80% durante el primer trimestre del embarazo, 17% durante el segundo y 3% en el tercero. En la gran mayoría de las pacientes la artritis inicial disminuye durante el primer trimestre, aunque también se observa disminución en el segundo y tercer trimestres; cuando ocurre la remisión suele persistir y frecuentemente se completa conforme va progresando el embarazo.<sup>3</sup> La disminución de los síntomas y signos de la AR durante el embarazo fue descrita inicialmente en 1938 por PS Hench, él reportó la experiencia de 22 mujeres, 18 de ellas tenían artritis reumatoide y describió disminución de la sintomatología en 90%.<sup>20</sup> Hallazgos de estudios retrospectivos más recientes han mostrado casos similares, con disminución de la sintomatología en 62% y 75%. El efecto del embarazo sobre el curso clínico de esa enfermedad es benéfico en la mayoría de las pacientes.<sup>20,21</sup>

No existen indicaciones de que las mujeres con artritis reumatoide tengan incremento en el riesgo de presentar abortos espontáneos, preeclampsia o parto pretérmino. Los posibles mecanismos en el mejoramiento clínico de pacientes con este tipo de artritis durante el embarazo parecen ser de carácter multifactorial. Existen algunos estudios sobre una proteína que aparece en el embarazo, la globulina asociada a embarazo (GAE), la cual muestra una correlación positiva entre los cambios de sus niveles, el tiempo de remisión y el regreso de la actividad de la enfermedad en el periodo posparto.<sup>24-26</sup> De hecho la AR es una enfermedad mediada por células T con carácter de respuesta inmune Th1, por tanto el embarazo induce un incremento de la inmunidad Th2 con aumento de las citocinas antiinflamatorias, que teóricamente disminuyen la sintomatología de la AR. En el periodo posparto existe una reactivación de la enfer-

medad, estos cambios clínicos son notables debido a que ocurren en el contexto de los cambios hormonales pronunciados que se presentan con el embarazo y el periodo posparto. Los niveles plasmáticos de CRH, ACTH, cortisol, progesterona y estradiol se encuentran incrementados durante el embarazo y sus picos máximos se registran durante el trabajo de parto y el nacimiento, terminando a las pocas horas del nacimiento del producto. En ese momento los niveles plasmáticos de todas estas hormonas declinan precipitadamente, los niveles mínimos son encontrados cerca de dos semanas después del parto. La lactancia materna incrementa los niveles plasmáticos de prolactina y oxitocina las cuales antagonizan la producción de cortisol. El periodo posparto es caracterizado por producción deficiente de hormonas adrenales y gonadales. Aunque este periodo no ha sido completamente estudiado, es muy probable que exista un predominio de citocinas Th1 y una función normal o subóptima de la inmunidad mediada por células.<sup>27</sup> Este ambiente hormonal e inmunológico podría explicar la reinstalación de la artritis reumatoide en las pacientes.<sup>6</sup>

20

En el caso del lupus eritematoso sistémico (LES) es muy difícil afirmar que el embarazo ocasione un empeoramiento en su sintomatología, debido a que muchas de sus manifestaciones clínicas y resultados en pruebas de laboratorio (cloasma, proteinuria, trombocitopenia, niveles altos de sedimentación eritrocitaria) se presentan también en los embarazos normales. De manera similar, es difícil diferenciar la presencia de preeclampsia de una falla renal, ya que los niveles elevados de factores del complemento durante el embarazo hacen muy difícil la evaluación serológica de la enfermedad. En la mayoría de los casos el LES tiende a aumentar su sintomatología durante la última parte del embarazo y durante las primeras semanas después del parto. Este empeoramiento tiene diferentes presentaciones clínicas, una razón es la administración profiláctica de corticosteroides durante el embarazo, que pueden modificar el curso de la

enfermedad, particularmente durante el tercer trimestre.<sup>28</sup> Las zonas afectadas más comunes son las cutáneas y las articulares, y sólo una minoría de los pacientes sufre de complicaciones severas (nefritis, psicosis o trombocitopenia severa). Otros autores han encontrado alta incidencia de afectación renal y del sistema nervioso central en más de 40% de las pacientes. Una posibilidad es el desarrollo de daño renal en el embarazo más la presencia de nefritis lúpica anterior al estado pregrande, afortunadamente sólo un porcentaje pequeño de estas pacientes desarrollan falla renal irreversible. De manera similar a la AR en embarazo, no existen evidencias claras de efectos adversos sobre el bienestar fetal en pacientes embarazadas con LES; sin embargo, algunos estudios han encontrado correlación significativa entre la actividad del LES, la prematuridad y la pérdida fetal; los factores importantes son la presencia de enfermedad renal previa o actual, lupus activo, presencia de anticuerpos antifosfolípidos e historia previa de pérdidas fetales.<sup>30</sup> Inclusive otros estudios han encontrado que el síndrome secundario a los anticuerpos antifosfolípidos está íntimamente asociado con pérdidas fetales en el segundo trimestre del embarazo.<sup>1</sup> El paso transplacentario de anticuerpos antifosfolípidos puede resultar en un síndrome de lupus neonatal el cual es caracterizado por lupus cutáneo transitorio, bloqueos cardíacos congénitos y otras manifestaciones como citopenias, anemia y hepatitis.<sup>31</sup> Las manifestaciones cutáneas y las anomalías hematológicas del lupus neonatal son transitorias y se resuelven dentro de los primeros meses después del nacimiento al mismo tiempo que los anticuerpos maternos van desapareciendo de la circulación neonatal. Los anticuerpos antifosfolípidos, la anticardiolipina y el anticoagulante lúpico han sido asociados con problemas médicos como pérdida fetal recurrente, tromboembolismo y trombocitopenia. Los anticuerpos antifosfolípidos son encontrados en 30 a 40% de los pacientes con LES, pero sólo una porción pequeña de éstos desarrolla síndrome anti-

fosfolípido.<sup>26</sup> Los mecanismos por los cuales estos anticuerpos comprometen el embarazo son probablemente infartos masivos, necrosis y trombosis placentarias, y de los vasos deciduales, esto en correlación con una trombosis arterial o venosa la cual se incrementa durante el embarazo y por ingesta de anticonceptivos orales.<sup>32</sup> Los cambios hormonales durante el embarazo tienen un efecto potencial sobre la enfermedad. Las elevaciones de los estrógenos y progesterona aumentan la inmunidad Th1 incluyendo la producción de anticuerpos por las células B. Existe una elevación del estradiol en pacientes con LES y algunas veces está asociada a enfermedad activa; los estrógenos estimulan la producción de prolactina que está asociada con los hallazgos clínicos y los marcadores laboratoriales de la actividad de la enfermedad, lo que sugiere relación del embarazo con la exacerbación de la enfermedad.<sup>36-38</sup>

## Conclusiones

Es necesaria la realización de más investigaciones para clarificar la interacción entre citocinas, hormonas, embarazo y enfermedades autoinmunes. Otros factores podrían afectar el pronóstico de estas enfermedades, como la actividad de las metaloproteasas y factores nucleares en el embarazo.

## Referencias

- Michelle P. Rheumatic Disease Clinics of North America. *Pregnancy and Rheumatic Disease*. 1997.
- Alfonse TM. *Seminars in arthritis and rheumatics*. Hormonal and pregnancy relationships to rheumatoid arthritis: convergent effects with immunologic and microvascular systems. 1995; 25(1): 1-27.
- Ostensen. Sex hormones and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999; 876: 131-134.
- McCune WJ. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1994.
- Vigano A. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clinical and Experimental Immunology* 1996; 106(1): 127-133.
- Wilder R. Hormonal regulation of tumor necrosis factor-[alpha], interleukin-12 and interleukin-10. Production by activated macrophages: A disease-modifying mechanism in rheumatoid arthritis and systemic lupus erithematosus? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999; 876: 14-31.
- Puppo F. Determination of soluble HLA-G and HLA-A, -B, and -C molecules in pregnancy. *Transplantation Proceedings* 1999; 31: 1841-1843.
- Athanassakis. Detection of soluble HLA-G levels in maternal serum can be predictive for a successful pregnancy. *Transplantation Proceedings* 1999; 31: 1834-1837.
- Emmer PM. *Natural killer cell reactivity and HLA-G in recurrent spontaneous abortion*.
- Clemens LE. Mechanism of immunosuppression of progesterone on maternal lymphocyte activation during pregnancy. *Journal of Immunology* 1979: 1978-1985.
- Hui L. Synthesis of T helper 2-Type cytokines at the maternal-fetal interface. *Journal of Immunology* 1993: 574-580.
- Athanassakis I. The immunostimulatory effect of T cells and T cells lymphokines on murine fetally derived. *Placental Cells* 1987; 13(8): 37-44.
- Mendonca LLF. Natural immune response involving anti-endothelial cell antibodies in normal and lupus pregnancy. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43(7): 1511-1515.
- Kruse N. Variations in cytokine mRNA expression during normal human pregnancy. *Clinical and Experimental Immunology* 2000; 119(2): 317-322.
- Athanassakis I. The immunostimulating effects of T cells and T cell lymphokines on murine fetally derived placental cells. *Journal of Immunology* 1999; 138(37): 125-130.
- Armstrong DT. Effects of lymphokines and immune complexes on murine placental cell growth in vitro. 1999; 40: 466.
- Robertson SA. Uterine epithelial cells synthesize granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and interleukin-6 (IL-6) in pregnant and non pregnant mice. 1992; 46: 1069.
- Hill JA. T-helper 1-Type immunity to trophoblast in woman with recurrent spontaneous abortion. *JAMA* 1995; 273(24): 1933-1936.
- Wegmann TG. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunology Today* 1993; 14(7): 136-139.
- Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrosis, and intermittent hydrarthrosis. *Mayo Clinic Proceedings* 1938; 13: 161-167.
- Persellin RH. The interaction of pregnancy and the rheumatic diseases. *Clinical and Rheumatology Diseases* 1981; 7: 747-768.
- Zvaifler NJ. The immunopathology of joint inflammation rheumatoid arthritis. *Advances in Immunology* 1973; 16: 265-283.
- Yoshino S. Detection and partial characterization of immune complexes in patients with rheumatoid arthritis plus Sjogren's syndrome and with Sjogren's syndrome alone. *Clin Exp Immunol* 1982; 2: 208-211.
- Unger. Disease activity and pregnancy associated (alpha) 2-glycoprotein in rheumatoid arthritis during pregnancy. *Br Med J* 1983; 286: 750-752.
- Persellin RH, Wiginton D, Rutstein J. Pregnancy alpha-glycoprotein (PAG) and rheumatoid arthritis (RA) activity: a prospective analysis during gestation. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 6-21.
- Ostensen MB, Von Shoultz GH. Comparison between serum (alpha) 2-pregnancy-associated globulin and activity of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis during pregnancy. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 315-318.
- Wilder R. Hormones, pregnancy and autoimmune diseases [Neuroimmunomodulation: molecular aspects, integrative systems, and clinical advances: new perspectives in neuroimmunomodulation] *Ann NY Acad Sci* 1998; 840(1): 45-50.
- Khamashita MA. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Pregnancy and rheumatic disease. Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997.

29. Siegel MS, Lee L. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 1-54.
30. Lima F. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 25: 184-192.
31. Buyon JP. Neonatal lupus: bedside to bench and back. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 271-276.
32. Petri M. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 797-803.
33. Lahita RG. The effect of sex hormones on the immune system in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 136-137.
34. Cutolo M, Sulli A, Barole A. Sex hormones, proto-oncogene expression ad apoptosis: their effects on rheumatoid synovial tissue. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 87-94.
35. Evans MJ, MacLaughlin S, Marvin RD. Estrogen decreases *in vitro* apoptosis of peripheral blood mononuclear cells from women with normal menstrual cycles and decreases TNF-alpha production in SLE but not in normal cultures. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 82: 258-262.
36. Jara-Quezada L, Graef A, Lavalle C. Prolactin and gonadal hormones during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18: 349-353.
37. Petri M, Chan D. Longitudinal analysis of prolactin and disease activity in SLE pregnancy. *Arthritis Rheum* 1995; 38(Suppl.): S220.
38. McMurray RW, Keisler D, Izui SS, Walker SE. Effects of parturition, suckling and pseudopregnancy on variables of disease activity in the BW mouse model of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20: 1143-1151.