

Glomerulonefritis y embarazo. Revisión de tema

Jorge Mario Gómez Jiménez, MD¹, Luis Fernando Arias Restrepo², PHD.

Resumen

Antecedentes: la afección glomerular es rara en las gestantes, pero las complicaciones asociadas son graves y potencialmente letales. ¿Cómo el embarazo afecta su pronóstico? **Objetivo:** definir pautas para el cuidado de las mujeres afectadas por enfermedad glomerular durante la etapa pregestacional, la gestación y el puerperio y puntualizar las indicaciones para diálisis y biopsia renal. **Materiales y métodos:** analizamos revisiones textuales publicadas entre 1980 y 1992, y las publicaciones de Medline entre 1993 y 2007 (Embarazo y Glomerulonefritis). **Resultados:** se hallaron muy pocos estudios aleatorizados controlados. La mayoría de los encontrados fueron transversales y series de casos, pero sus resultados permiten afirmar que la glomerulonefritis afecta adversamente el curso de la gestación y que ésta favorece las exacerbaciones de aquélla. **Conclusión:** la incidencia de exacerbación de glomerulonefritis es mayor durante el embarazo y los resultados materno y perinatal se afectan, especialmente si se presenta preeclampsia o síndrome antifosfolípido.

Palabras clave

*Biopsia renal, Diálisis, Embarazo, Esclerosis focal segmentaria, Falla renal
Glomerulonefritis*

Summary

Pregnancy and glomerulonephritis. A review

Antecedent: Glomerular involvement is rare during pregnancy, but the associated morbidity is serious and potentially lethal. How does it affect prognosis? **Objective:** To define guidelines for the care of women affected by glomerular disease during the pregestational stage, gestation

¹ Ginecobstetra, Profesor Asociado, Departamento de Ginecobstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Dirección electrónica: gomezjimenezjm@hotmail.com

² Nefropatólogo, PhD, Profesor Asistente, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Dirección electrónica: luisfer_uda@yahoo.com

Recibido: abril 18 de 2007

Aceptado: junio 12 de 2007

and puerperium, and the indications for dialysis and renal biopsy. **Materials and methods:** Analysis of textual revisions published between 1980 and 1992, and the publications of Medline between 1993 and 2007 (Pregnancy and Glomerulonephritis). **Results:** Few randomized controlled studies were found. Most studies were cross-sectional and cases series, but they allow the assertion that glomerulonephritis adversely affects gestational outcomes and that pregnancy favors renal damage and the lupus flare. **Conclusion:** The incidence of exacerbation of glomerulonephritis is higher during pregnancy and the perinatal and maternal outcomes are affected, especially in the presence of preeclampsia or antiphospholipid syndrome.

Key words

Dialysis, Glomerulonephritis, Pregnancy, Renal biopsy, Renal failure, Segmental focal sclerosis

INTRODUCCIÓN

En la década de 1980 a 1990 aparecieron publicaciones importantes sobre el curso de la gestación en mujeres con glomerulonefritis (GN). Recogidas por Packam¹ y colaboradores, y por Kincaid-Smith y colaboradores² permitieron afirmar que el impacto de la enfermedad en los resultados de la gestación no fue demasiado amenazante, excepto cuando se presentaron hipertensión arterial (HTA) pregestacional grave o preeclampsia (PE), si la afección era primaria. También se demostró que las complicaciones afectan tanto el resultado materno como el fetal un poco más gravemente en el caso de las GN secundarias, como en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y en la Escleroderma, también llamada Esclerosis Sistémica (ES), puesto que la vasculitis del sistema nervioso central en el caso del LES o la hipertensión pulmonar en la ES afectan sistemas vitales de la madre y el feto. Entonces, los estudios no comparaban los desenlaces de las gestantes con nefropatía frente

a los de las nefrópatas no gestantes y de las mujeres gestantes sin nefropatía.

Los avances, especialmente en el diagnóstico y tratamiento de la GN por LES, incluyen comparaciones de desenlaces que permiten afirmar que la gestación se complica por la enfermedad y ésta por aquélla. El problema plantea interrogantes que es necesario responder a la luz del conocimiento generado a partir de entonces: ¿En cuáles circunstancias es estrictamente necesario terminar el embarazo, independientemente de la edad gestacional? ¿Cuándo está indicada la biopsia renal y en qué momento de la etapa reproductiva? ¿A qué pacientes se les debe hacer diálisis? ¿Cuáles son las pautas particulares en las consultas preconcepcional, prenatal, de seguimiento en el puerperio y de planificación familiar?

CAMBIOS RENALES DURANTE LA GESTACIÓN

Durante el embarazo los riñones aumentan de tamaño porque la vasodilatación incrementa el flujo sanguíneo. Además, se presenta dilatación del sistema colector (cálices, pelvis y ureteres), con estasis de orina y reflujo vesicoureteral. Estos cambios se demuestran desde el primer trimestre de la gestación y se deben a los efectos hormonales, especialmente al influjo de la progesterona sobre el músculo liso. En el segundo y tercer trimestres empeoran la estasis y la dilatación por compresión mecánica, que es mayor en el lado derecho. Estos cambios son los directos responsables del mayor riesgo de infecciones urinarias bajas (cistitis) y altas (pielonefritis aguda) en la mujer gestante.

La función renal cambia sensiblemente durante el embarazo normal: aumentan el flujo sanguíneo, la filtración glomerular, la depuración de creatinina, la excreción de proteínas, glucosa y ácido úrico, la retención de agua y sodio. Obviamente, disminuye la creatinina sérica. Un valor de creatinina sérica mayor de 0,9 mg/dL debe preocupar al médico y llevarlo a investigar si hay compromiso renal. Aunque en el embarazo hay pérdidas de proteínas, glucosa y

cuerpos cetónicos por el riñón, no deben exceder de 300 mg de proteínas en orina de 24 horas, 400 mg/dL de glucosa y 80 mg/dL de cuerpos cetónicos en la primera micción de la mañana, respectivamente. Si se sobrepasan estos límites, debe solicitarse un estudio renal completo en el caso de la proteinuria y tamización para diabetes gestacional si se detectan glucosuria o cetonuria.⁵

GLOMERULONEFRITIS PRIMARIA

En un estudio llevado a cabo por Mejía y colaboradores en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, en Medellín, Colombia,⁴ las glomerulopatías primarias más frecuentes fueron la GN de cambios mínimos (30%), la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) (21%) y la GN proliferativa endocapilar difusa (10%). El 57% de los pacientes con GN fueron mujeres y el promedio de edad, 29 años. Los cuadros clínicos más frecuentes fueron los síndromes nefrótico (42%) y nefrítico (28,2%). Se presentó insuficiencia renal aguda (IRA) o crónica (IRC) en el 7% de los casos. No disponemos de estadísticas propias sobre la GN durante la gestación.

La enfermedad de depósitos densos o glomerulonefritis mesangial proliferativa tipo II con medias lunas en el examen histopatológico tiene mal pronóstico; por tanto, si se presenta deterioro grave de la función renal puede llegar a ser necesaria la terminación electiva del embarazo (aborto terapéutico, inducción del parto o cesárea pretérmino), para preservar la poca función renal que quede y facilitar el enfoque posterior, que casi siempre exige la biopsia renal inicial o de control. Lo mismo ocurre con la GN rápidamente progresiva o GN excrescente.⁵

En el estudio de Packam⁶ de 1989, se analizaron 830 embarazos de pacientes con nefropatías primarias. A pesar de que no se compararon los desenlaces frente a los de gestantes sanas, se notaron frecuencias de pérdida fetal, prematuridad y bajo peso fetal comparables con las que se esperaban en gestantes sanas. Se presentó deterioro renal en el 10% de las pacientes;

la mitad eran hipertensas y aunque en el 60% aumentó la proteinuria, solo el 6-12% quedaron con IRC o terminal. No quedó clara en este informe la frecuencia de preeclampsia.

Las series de casos publicadas entre 1990 y 2006 confirmaron estos resultados favorables en la mayoría de las pacientes, sin olvidar que hay un grupo reducido con resultado adverso.

Packam y colaboradores⁷ compararon la evolución de la GN con membrana basal adelgazada (GNMBA) o de cambios mínimos y los desenlaces de la gestación entre 86 gestantes afectadas y 89 controles. No se presentó deterioro renal y el resultado perinatal fue muy bueno.

Malik y colaboradores⁸ demostraron que el pronóstico en las mujeres con GN membranosa es muy bueno, tanto en la gestación índice como en la siguiente.

Tradicionalmente se conoce el buen pronóstico de la gestación en mujeres afectadas por GN por IgA. Sin embargo, el curso puede ser de pronóstico reservado, como en el caso descrito por Amir y colaboradores⁹ cuya paciente presentó GN crescente y fue necesario agregar ciclofosfamida a los esteroides para lograr la mejoría y poder continuar la gestación.

Koido y colaboradores¹⁰ presentaron una serie de 60 gestantes que tenían GN por IgA con muy buena evolución independientemente de la clasificación por subgrupos según los índices de actividad y cronicidad. Sin embargo, sugirieron que su frecuencia de preeclampsia fue alta (8%).

En la tabla n.º 1 se resume una correlación clínicopatológica que facilita la comprensión expedita de un problema complejo.

GLOMERULONEFRITIS SECUNDARIA

La afección glomerular secundaria más frecuente durante la gestación es la glomerulonefritis lúpica. La mitad de las pacientes latinoamericanas que su-

Tabla n.º 1. Correlación clinicopatológica de las afecciones glomerulares primarias o idiopáticas

Glomerulopatía	Histopatología	Patogénesis	Presentación clínica usual
Cambios mínimos	No hay lesiones. Fusión de procesos podocitarios	Alteraciones del citoesqueleto y del diafragma de filtración	Síndrome nefrótico
Glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS)	Esclerosis o hialinosis en algunos glomérulos	Alteraciones del citoesqueleto y del diafragma filtración	Síndrome nefrótico
GN membranosa	Engrosamiento MBG, espículas	Depósitos inmunes subepiteliales	Síndrome nefrótico
GN endocapilar difusa	Proliferación celular con obstrucción de capilares	Depósitos inmunes e inflamación glomerular	Síndrome nefrótico
GN membranoproliferativa tipo I	Proliferación mesangial y doble contorno en las paredes capilares	Depósitos inmunes subendoteliales	Síndrome nefrótico o nefrítico Hipocomplementemia
Enfermedad de depósitos densos	MBG gruesa, proliferación variable	Depósitos inmunes y de material similar a la MBG en su parte central	Síndrome nefrótico y/o nefrítico C3 disminuido
Nefropatía por IgA	Muy variable	Depósitos inmunes de IgA mesangial	Hematuria. Proteinuria variable
GN extracapilar	Proliferación de células en el espacio de Bowman (medialunas)	ANCA, pauciinmune. Mecanismo poco claro	GN rápidamente progresiva. A veces asociada a vasculitis de pequeños vasos
"GN crónica"	Esclerosis glomerular avanzada	Secundaria a cualquier glomerulopatía	Insuficiencia renal crónica

GN glomerulonefritis MBG membrana basal glomerular. Espículas: proyecciones perpendiculares en la parte externa de las paredes capilares. ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Ver figura N° 1.

fren LES presentan glomerulonefritis. El embarazo en la paciente con glomerulonefritis lúpica activa puede cursar con mayor frecuencia de pérdidas fetales del primero y segundo trimestres, con mayor riesgo de exacerbaciones renales, de deterioro renal, de preeclampsia grave y temprana y de parto pretérmino, especialmente cuando no han transcurrido 6 meses después de la remisión y si se presentan hipertensión arterial pregestacional, síndrome antifosfolípidos (SAF), anticardiolipinas y anticoagulante lúpico. La falla renal crónica moderada o grave y el síndrome nefrótico también son marcadores de mal pronóstico materno y fetal.¹¹

LES, EMBARAZO Y PÉRDIDA FETAL

En el estudio más completo al respecto, Petri y colaboradores¹² compararon las tasas de pérdidas fetales, incluidos los abortos y las pérdidas fetales intrauterinas, de 203 mujeres con LES (481 embarazos), 166 mujeres sanas (356 embarazos) y 177 consanguíneas de las anteriores (566 embarazos). Las tasas fueron de 21%, 14% y 8%, respectivamente ($p < 0,0001$). Con

este hallazgo se puede afirmar que hay asociación entre pérdida fetal y LES. Se la ha relacionado con el depósito de complejos inmunes en la circulación decidual que lleva a microtrombosis y priva crónicamente al feto de sus nutrientes. Al final del embarazo constituye un riesgo de hipoxia y sufrimiento fetales. Igualmente, se la ha asociado a la circulación de anticuerpos antifosfolípidos maternos (anticardiolipinas IgG e IgM, anticoagulante lúpico, antibeta 2 glicoproteína y anticuerpos antieta-nolamina y antifosfatidilserina).

PARTO PREMATURO, RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y RUPTURA PREMATURA DE LAS MEMBRANAS OVULARES

Estas tres son complicaciones frecuentes en las gestantes con LES, especialmente si se han embarazado muy rápido después de una recaída lúpica o durante ella o si recaen en el embarazo; casi siempre ocurren en relación con el uso de corticosteroides.¹³

EXACERBACIONES LÚPICAS EN EL EMBARAZO

A veces puede ser difícil diferenciar entre preeclampsia grave y nefritis por LES, pero la diferenciación resulta innecesaria para el tratamiento de las gestantes que se encuentran en los servicios de urgencias, cuidados especiales o cuidados críticos, pues lo primordial es prevenir la eclampsia con la administración de sulfato de magnesio y atenuar el impacto de las crisis hipertensivas en los órganos blanco con adecuación de la volemia y terapia antihipertensiva. Desde el punto de vista renal, es necesario aclarar si están indicados los corticosteroides y para ello se pueden utilizar dos de ocho criterios (Tabla n.º 2).¹⁴

Tabla n.º 2. Diagnóstico diferencial entre preeclampsia grave y nefritis lúpica

Hallazgos clínicos	Preeclampsia	Nefritis lúpica
Anti ADN	Negativo	Positivo
C3 – C4	Normales	Bajos
Función hepática	Alterada	Normal
Proteinuria/24 hs	Masiva	Masiva
Inicio de la proteinuria	Brusco	Insidioso
Cilindros hemáticos	Raros	Frecuentes
Hiperuricemia	Presente	Presente
Hipertensión	Presente	Presente

El embarazo constituye un riesgo para la exacerbación lúpica, especialmente por el compromiso renal, que solo puede asegurarse mediante el concepto de un grupo de expertos y ojalá aplicando índices de actividad lúpica (escala de puntajes sistematizados).¹⁵ Los estudios controlados y prospectivos se iniciaron al final de la década de 1980-1990 cuando por primera vez Lockshin y colaboradores¹⁶ y Mintz y colaboradores¹⁷ compararon las tasas de exacerbaciones en pacientes lúpicas embarazadas con las de pacientes lúpicas no embarazadas. Encontraron que 55 de 92 embarazos (60%) se complicaron con exacerbación y por primera vez lo expresaron con una medida que llamaron “tasa de exacerbación por paciente mes” (0,06 en los casos frente a 0,04 en los

controles), diferencia sin significado estadístico. Desde entonces los grupos de trabajo determinan dicha tasa como la principal herramienta para evaluar en los estudios prospectivos y controlados que pretenden “precisar el riesgo” de exacerbaciones del LES en el embarazo.

En la década de 1990 a 1999 se informaron solo cuatro estudios controlados sobre la exacerbación lúpica durante el embarazo y uno más entre 2000 y 2003. Idealmente, tales estudios deberían incluir una verificación estadística de la diferencia entre las tasas de los casos y las de los controles. Esto solo fue expresado en los informes de Wong,¹⁸ Petri¹⁹ y Ruiz-Irastorza,²⁰ en los que se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de exacerbación lúpica de las pacientes embarazadas frente a las no embarazadas, con lo que se puede afirmar que el embarazo confiere un riesgo por lo menos doble de recaída lúpica. Los estudios de Tommer y colaboradores²¹ y Georgiu y colaboradores²² no probaron tal diferencia (Tabla n.º 3).

Tabla n.º 3. Exacerbación lúpica en 419 mujeres embarazadas. glomerulonefritis en 50-60%

	1	2	3	4	5	6
1980-1989						
Lockshin ¹⁶		33	27,0	*	*	*
Mintz ¹⁷		92	60,0	20,0	0,06/0,04	NS
1990-1999						
Wong ¹⁸		29	58,0	0	0,08/0,04	0,02
Petri ¹⁹		74	36,0	*	0,14/0,05	0,0001
Ruiz-Irastorza ²⁰		78	65,0	*	0,08/0,04	0,001
Tomer ²¹		54	14,5	*	*	*
2000-2003						
Georgiu ²²		59	13,5	19,0	*	*

1. Período, autores y referencias. 2. Embarazos. 3. Porcentaje de exacerbaciones en el embarazo. 4. Porcentaje de exacerbaciones en el puerperio. 5. Tasa de exacerbaciones en los casos/tasa de exacerbaciones en los controles. 6. X², * Sin datos

NEFRITIS LÚPICA Y EMBARAZO

El compromiso renal del LES debe ser bien clasificado, de acuerdo con la propuesta de Weening.²³ Ideal-

mente las pacientes deben evitar el embarazo mientras estén con actividad lúpica. Seis meses después de la remisión podrán quedar embarazadas lo cual puede mejorar el pronóstico de la madre (menor riesgo de exacerbación con nefritis) y el del feto. El riesgo de desarrollar falla renal es dos veces mayor si se inicia el embarazo estando con glomerulonefritis activa; sin embargo, las pacientes que comienzan el embarazo durante una remisión de glomerulonefritis también pueden presentar recaída e insuficiencia renal con deterioro progresivo hasta la fase terminal.²⁴

En la serie retrospectiva de 60 embarazos en mujeres con LES publicada por Carmona y colaboradores,²⁵ de las cuales en el 3,3% el diagnóstico de LES se hizo durante la gestación, hubo 28,3% de recaídas de la enfermedad, 9,4% de ellas en el puerperio, evento raro pero posible.²⁶

MORTALIDAD MATERNA ATRIBUIBLE A LES

Georgiu²² informó una muerte materna (2,1%) en 59 embarazadas lúpicas, por complicaciones de la nefritis. Le-thi-Huong y colaboradores²⁷ informaron 2 muertes maternas (2%) secundarias a glomerulonefritis en 103 gestantes lúpicas,

SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS (SAF) Y LES

Se requieren al menos un criterio clínico y uno paraclínico para el diagnóstico de SAF.²⁸⁻³⁰ Las gestantes con GN por LES deben ser interrogadas y estudiadas para los siguientes eventos:

- Antecedente de trombosis vascular.
- Al menos una pérdida fetal idiopática después de las 10 semanas de gestación.
- Al menos un parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación.
- Al menos tres pérdidas fetales antes de las 10 semanas de gestación.

- Dos determinaciones de anticardiolipinas, separadas por seis semanas, con resultados positivos: IgG o IgM (15-20 unidades).
- Dos determinaciones de anticoagulante lúpico, separadas por seis semanas, con resultados positivos.

Toda paciente con LES y SAF requiere trombotoprofilaxis con heparina estándar o de bajo peso molecular y terapia antiagregante plaquetaria con 100 mg de ácido acetilsalicílico, ojalá iniciadas desde la consulta preconcepcional o muy temprano en el embarazo (6-8 semanas).³¹⁻³⁵

El embarazo constituye un riesgo de exacerbación lúpica la cual debe ser bien definida, según el índice de actividad (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI*).

Se sabe que las pacientes que recaen son las que se embarazan antes de seis meses de remisión, las hipertensas mal controladas, las que sufren SAF, las que padecen falla renal crónica moderada o grave y las que desarrollan preeclampsia-eclampsia. Las recaídas se presentan en el segundo y tercer trimestres y en el puerperio.

Carmona y colaboradores³⁴ sugirieron que el hallazgo histopatológico de GN proliferativa de los grados III o IV constituye un factor de riesgo independiente para hipertensión arterial, preeclampsia y bajo peso al nacer.

Rhaman y colaboradores³⁵ destacaron la importancia de definir si la paciente tiene actividad nefrítica por LES. Compararon el curso de la enfermedad según que fuera latente o activa en 55 gestaciones y describieron dos muertes maternas en el grupo de las activas (la una por falla multisistémica y la otra por falla renal terminal).

En su comparación de 78 gestantes con GN lúpica y 78 no gestantes con una afección similar, Tandon y colaboradores³⁶ no encontraron diferencias en la frecuencia de exacerbación nefrítica lúpica (definida por el sedimento urinario o la proteinuria) ni en el deterioro renal (definido por el incremento del 20% en el nivel sérico de creatinina).

Abe y colaboradores³⁷ no encontraron exacerbaciones nefríticas lúpicas en sus 71 casos descritos con nefritis del tipo IgA.

Soubassi y colaboradores³⁸ presentaron una serie de 24 gestantes lúpicas con GN en quienes se demostró alta frecuencia de preeclampsia (25%).

Si se diagnostica LES en el embarazo y se presentan síndrome nefrítico o nefrótico, se puede hacer biopsia renal y clasificar la glomerulonefritis de acuerdo con los lineamientos de Weening²³ y de Pandya³⁹ (Tabla n.º 4).

Tabla n.º 4. Clasificación de la nefritis lúpica

I	Depósitos inmunes mesangiales, sin alteraciones histológicas.
II	Hiperplasia mesangial.
III	GN proliferativa o necrosante focal (lesiones activas en menos del 50% de los glomérulos).
IV	GN proliferativa o necrosante difusa (lesiones activas en 50% o más de los glomérulos).
V	GN membranosa.
VI	GN con esclerosis avanzada pero sin lesiones activas.

Independientemente de que haya o no embarazo, la clasificación de la GN por LES es similar. Además de la clasificación es importante la graduación de la gravedad de las lesiones activas y lo avanzado de las lesiones crónicas: índices de actividad y cronicidad.

SÍNDROME NEFRÓTICO

En la práctica clínica el escenario más frecuente con respecto al síndrome nefrótico es la gestante con 20 semanas de gravidez, HTA, preeclampsia agregada, insuficiencia renal crónica, proteinuria por encima de 3 gramos en la orina de 24 horas, edema generalizado y signos de circulación hiperdinámica (taquicardia, precordio exaltado y pulso fuerte). Lo fundamental es que no convulsione, que no se presenten falla renal ni cardiopulmonar, corregir los trastornos hematológicos, definir si hay actividad en las pacientes lúpicas y ofrecerles la mejor terapia, prescribir tromboprolifaxis (agregar ácido acetilsalicílico a las que tengan síndrome antifosfolípido), garantizar el equilibrio hidroelectrolítico y el nutricional, evaluar el estado del feto y elegir el mejor momento y la vía más apropiada para la terminación del embarazo.⁴⁰⁻⁴²

BIOPSIA RENAL

No hay una indicación absoluta para hacer biopsia renal durante la gestación. Sin embargo, se la ha llevado a cabo para distinguir y clasificar a las pacientes con nefropatías graves. En el caso del lupus, la biopsia puede ayudar a elegir el tratamiento (esteroides, azatioprina o ciclofosfamida). Aunque no es lo más común, en las pacientes lúpicas puede encontrarse una nefritis mesangial proliferativa grave que de acuerdo con el curso clínico de rápido deterioro renal exija la terminación del embarazo. Es tan grave la afección que puede no mejorar ni responder al tratamiento, y llegar a la falla renal terminal y aun al trasplante. Se ha descrito recaída en el riñón trasplantado, con los mismos cuadros clínico e histopatológico iniciales.⁴³⁻⁴⁶

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

La mujer con insuficiencia renal crónica (IRC) no debe quedar en embarazo, pero si queda, siempre se la considerará como una gestación de alto riesgo obstétrico. El pronóstico materno y fetal empeora de acuerdo con la clasificación: IRC leve, con creatinina hasta 1,5 mg/dL e hipertensión mínima; IRC moderada o grave, con creatinina sérica hasta 2,5 mg/dL o más, respectivamente. En los tres casos, con o sin hipertensión, existe el riesgo de que se presente preeclampsia. Hay una clara asociación entre enfermedad renal de base con falla renal y preeclampsia temprana y grave. El síndrome de hemólisis con disfunción hepática y trombocitopenia (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count, HELLP*) es más frecuente en estos casos. También se presentan restricción del crecimiento fetal y parto pretérmino.⁴⁷⁻⁵⁰

EMBARAZO LUEGO DE TRASPLANTE RENAL

Se recomienda permitir el embarazo en la mujer trasplantada renal si han transcurrido dos años desde el trasplante, no hay hipertensión grave, la función renal es normal, no hay proteinuria ni rechazo del tras-

plante y la terapia inmunosupresora de mantenimiento está en dosis mínimas, a saber: prednisona 15 mg/día, azatioprina 2 mg/día o ciclosporina 5 mg/kg/día.

El pronóstico del embarazo es muy bueno si se cumplen estos requisitos, excepto cuando ocurre ruptura prematura de las membranas o diabetes gestacional, las cuales se han asociado al uso crónico de esteroides.

Si se presenta deterioro de la función renal, se debe investigar la posibilidad de rechazo agudo; a veces es necesaria la biopsia renal.

Se puede permitir el parto por vía vaginal, aunque en raras ocasiones el riñón trasplantado puede ser un obstáculo o estar en riesgo de compresión extrema, en cuyo caso tal vez sea mejor la cesárea.^{51,52}

DIÁLISIS

Las pacientes con insuficiencia renal crónica pueden o no ser infértiles. Si lo son, es usual que la fertilidad se recupere al inicio de la diálisis. El curso del embarazo es el mismo que en la gestante normal, excepto por un ligero incremento en la frecuencia del parto pretérmino y de la restricción en el crecimiento intrauterino. El pronóstico se afecta realmente en las hipertensas, *per se* o porque desarrollen preeclampsia, evento que también puede ocurrir en las pacientes normotensas antes de iniciar la diálisis o en las primeras 20 semanas de gestación. El curso del embarazo es el mismo en las pacientes sometidas a diálisis peritoneal o a hemodiálisis.⁵³⁻⁵⁵

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Las principales causas de insuficiencia renal aguda (IRA) en la gestante con o sin nefropatía son: la preeclampsia, especialmente cuando se asocia al síndrome HELLP; el aborto séptico, el abrupcio placentario cuando se complica con coagulación intravascular diseminada y el choque hipovolémico por hemorragia posparto (por atonía, acretismo placentario o ruptura uterina).

Entre las medidas que previenen la IRA en la gestante, en todos los casos, la principal es la vigilancia de la diuresis y de la perfusión tisular. Se define como oligúrica a toda gestante que elimine menos de 500 mL diarios o menos de 30 mL/hora (0,5 mL/kg/hora). La restitución de la volemia y la oxigenación adecuada deben ser suficientes para garantizar el gasto cardíaco y la función renal sin tener que recurrir a vasopresores, inotrópicos y diuréticos.

Es fundamental la vigilancia de la creatinina sérica en estas pacientes, toda vez que por encima de 1,2 mg/dL en adecuadas condiciones de hidratación y volemia se asocia a IRA. Es necesario entonces recordar que el mejor recurso de nefroprotección en las gestantes es el uso adecuado de los líquidos parenterales (125 mL/hora de cristaloides), que garantice la normovolemia y la adecuada presión de perfusión y oxigenación tisulares, junto con el uso juicioso de las transfusiones de hemoderivados en las pacientes anémicas.

Desde el punto de vista fisiopatológico, es importante diferenciar entre la insuficiencia renal aguda prerrenal y la renal con el fin de lograr el mejor enfoque terapéutico. Igualmente, se debe diferenciar entre las necrosis cortical y tubular con base en criterios clínicos y paraclínicos, vigilando que no se presenten anuria, hipercalemia, hiperazoemia o acidemia (criterios para diálisis).

El tratamiento adecuado de la causa desencadenante de la insuficiencia renal aguda, junto con el mantenimiento de la volemia, la presión arterial y la oxigenación tisular, garantizan un buen pronóstico y la ausencia de secuelas con recuperación de la función renal. Muy pocas pacientes quedan con daño renal tan grave que lleve a la insuficiencia renal crónica.⁵⁶⁻⁵⁹

MEDICAMENTOS, LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y EMBARAZO

Las pacientes con LES habitualmente reciben antiinflamatorios no esteroides, hidroxycloroquina,

glucocorticoides, ciclofosfamida o azatioprina. Dado que un buen control evitará que busquen la gestación antes de los seis meses de remisión (inactividad lúpica), el médico no debería enfrentar el dilema de la gestante que se embaraza mientras está consumiendo estos fármacos. A pesar de todo, nunca estará indicado el aborto terapéutico en las pacientes que están recibiendo estos fármacos puesto que con ninguno de ellos hay informes de teratogénesis. Los AINE se asocian a cierre precoz del conducto arterioso fetal especialmente si se usan al final del segundo trimestre y principios del tercero. Tal vez sea mejor evitarlos durante la gestación. Las pacientes hipertensas en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril) lo deben cambiar por alfa-metidopa o nifedipina, en vista de la asociación descrita con oligohidramnios y daño renal del feto o el neonato.

En el caso de una recaída, casi siempre con afectación cutánea y articular o nefritis leve o moderada, se recurre en primera instancia a los esteroides y la hidroxicloroquina y, ante la falla terapéutica, a la azatioprina, que es más segura que la ciclofosfamida. El deterioro renal rápido, asociado o no a preeclampsia, exige terminar la gestación una vez que se garantice la viabilidad fetal (1.000 g de peso y madurez pulmonar fetal, inducida por 12 mg de betametasona intramuscular/día por 2 días); una vez terminada, se puede iniciar la ciclofosfamida o, ante una nueva falla, recurrir a la gamaglobulina con el etanercept (antifactor de necrosis tumoral) y la plasmaferesis.⁶⁰⁻⁶²

LUPUS NEONATAL

El lupus neonatal está asociado al LES y a los anticuerpos anti-Ro o anti-La, que pueden cruzar la placenta y llegar al feto, en el que pueden afectar tempranamente el sistema cardíaco de conducción y producir un bloqueo auriculoventricular antenatal, que a veces no responde al tratamiento con betamiméticos y exige la utilización de marcapasos hasta en el 50% de los neonatos afectados. Afortunadamente solo se presenta en el 2% de los hijos de

madres con LES y anti-Ro o anti-La. También se puede observar afectación cutánea generalizada con lesiones anulares típicas o eritema malar, que habitualmente desaparecen en las primeras semanas de vida.⁶³

ANTICONCEPCIÓN EN PACIENTES CON LES

Hasta hace poco se prefería el uso de un anticonceptivo oral progestágeno como el levonorgestrel. En las pacientes con LES y propensas a la trombosis se deben evitar los preparados bifásicos que contienen etinil estradiol, gestodeno y norgestimato. Dos experimentos clínicos recientes demuestran que no se incrementa el riesgo de exacerbación lúpica con el uso de anticonceptivos orales combinados y que el riesgo es el mismo en usuarias de anticonceptivos orales (ACO) y de dispositivo intrauterino.^{64,65} Este último está contraindicado de manera relativa en pacientes inmunosuprimidas como las que sufren LES, pero pudiera usarse en algunas pacientes con menorragia disfuncional (útese medicado con levonorgestrel); también se contraindica el uso de los anticonceptivos inyectables que contienen altas dosis de estrógenos. Se puede usar el acetato de medroxiprogesterona para la anticoncepción durante los tres primeros meses después del parto y posteriormente continuar durante uno o dos años con los progestágenos (levonorgestrel) orales continuos.

OTRAS GLOMERULONEFRITIS SECUNDARIAS

En esta categoría pueden mencionarse las siguientes: nefropatía diabética, amiloidosis, GN en vasculitis sistémicas, granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica y síndrome de Churg-Strauss; púrpura de Schönlein-Henoch, síndrome de Goodpasture, microangiopatía trombótica y síndrome hemolítico urémico, nefropatía hipertensiva, enfermedades hereditarias (como el síndrome de Alport y la enfermedad de Anderson-Fabry), enfermedad renal en mieloma múltiple, crioglobulinemia, afección renal preeclámptica (glomeruloendoteliosis y GEFS)

CONSULTA PRECONCEPCIONAL

Idealmente las pacientes se deben beneficiar de un enfoque integral, al menos cuatro meses antes de la gestación; en lo concerniente a la glomerulonefritis las conductas recomendadas son:

- Buscar la gestación no antes de 6 meses de remisión y cuando la terapia esté a dosis mínimas.
- Prevenir la pérdida fetal, la trombosis, la restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) y el abrupcio de placenta, con heparina de bajo peso molecular y ácido acetilsalicílico a dosis bajas en las pacientes con SAF.
- Prevenir la preeclampsia con dosis bajas de ácido acetilsalicílico.
- Cambiar en las hipertensas los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) por metildopa o nifedipina.
- Continuar los diuréticos.
- Prevenir los defectos del tubo neural con la administración preconcepcional, por cuatro meses, de ácido fólico y continuarla durante toda la gestación.
- Continuar la suplementación de calcio.
- Asegurar el control metabólico de las diabéticas manteniendo los niveles óptimos de glucemia en ayunas y posprandial continua y el seguimiento del nivel sérico de hemoglobina glicosilada.
- Continuar la administración de warfarina hasta la sexta semana de gestación.
- Suspender los anovulatorios orales 4 meses antes de la gestación. Utilizar durante ese período métodos de barrera.
- Inmunizar contra la varicela y la hepatitis B cuatro meses antes de la gestación. Excepcionalmente contra rubéola, sarampión y paperas.
- Garantizar la salud cervicovaginal con la toma y evaluación de la citología oncológica y del gram y directo de la secreción cervicovaginal.

- Solicitar y evaluar la serología para sífilis, VIH y toxoplasmosis.
- Tratar las parasitosis intestinales.
- Corregir la anemia e investigar si hay trombocitopenia.
- Adecuación nutricional con énfasis en los requerimientos gestacionales de calcio, ácido fólico, vitaminas A, B y C y oligoelementos, así como en el consumo de ácidos grasos esenciales polinsaturados y en el adecuado balance de la ingesta de carbohidratos, grasas y proteínas.
- Dar suplemento de vitamina D en las regiones no tropicales.

CONTROL PRENATAL DE LA EMBARAZADA CON LES

El control prenatal de la embarazada con LES se debe hacer en servicios de alto riesgo obstétrico (ARO) con nivel III de complejidad. Se recomienda iniciarlo temprano para que las medidas tomadas beneficien oportunamente a las pacientes. Difiere del control prenatal convencional en el seguimiento clínico y paraclínico del estado inmunohematológico y de la función renal. Las siguientes son recomendaciones específicas que ayudan a mejorar el enfoque integral:

- Solicite estudio renal completo cada 4 a 6 semanas.
- Solicite el perfil de anticuerpos pertinente para cada causa básica y de acuerdo con el servicio de Reumatología. Solicite ecocardiografía fetal a las gestantes con anti-Ro o anti-La, especialmente si se detecta bradiarritmia fetal.
- Recuerde que los IECA están contraindicados durante el embarazo. Reemplácelos por metildopa o nifedipina.
- Nunca prescriba esteroides sin el consenso del nefrólogo o del reumatólogo.

- Si sospecha exacerbación lúpica o deterioro renal, la paciente debe ingresar al hospital.
- Si se presentan hipertensión arterial grave, preeclampsia, crisis hipertensiva, síndrome nefrótico, pielonefritis aguda o muerte fetal, se impone el tratamiento hospitalario.
- No dude en iniciar la profilaxis anticonvulsiva con un bolo IV de 5 g de sulfato de magnesio a las pacientes con 20 semanas o más de gestación y síntomas premonitorios de convulsión y a las gestantes con presión arterial de 160/90 mm Hg o más; dicho bolo debe ser seguido de un sostenimiento IV de 2 g/h de sulfato de magnesio.
- Programe el cambio de la warfarina a las 6 semanas, de acuerdo con la clínica de anticoagulación.
- Verifique que su paciente siga los lineamientos de adecuación nutricional y reciba los suplementos necesarios según su enfermedad.
- Inicie tempranamente el ácido acetilsalicílico a dosis bajas.
- Si la gestante tiene síndrome antifosfolípido debe recibir heparina y ácido acetilsalicílico. No se justifica pedir controles postratamiento.
- Por lo demás, siga los lineamientos del control prenatal normal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Packam D, Fairley F. Renal biopsy: indications and complications in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94: 935-939.
2. Kincaid-Smith P, Fairley KF. The kidney and hypertension in pregnancy. Churchill Livingstone. 1994, Londres.
3. Gómez J. Lupus Eritematoso Sistémico en el embarazo. En: Cifuentes- Borrero R, Lomanto-Morán A, eds. *Texto de Obstetricia y Ginecología*. Bogotá: Ed. Guadalupe Ltda. 2004, Bogotá.
4. Mejía G, Builes M, Arbeláez M, Henao J, Arango J, García A. Descripción clínico-patológica de las enfermedades glomerulares. Estudio de 383 biopsias renales. *Acta Med Col* 1989; 14: 369-374.
5. Park C, Park B, Jung Y, Chung H, Choi H, Lee K. Risk of ovarian failure and pregnancy outcome in patients with lupus nephritis treated with intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus* 2004; 13: 569-574.
6. Packam DK, North RA, Fairley KF, Kloss M, Withworth JA, Kincaid-Smith P. Primary glomerulonephritis and pregnancy. *Q J Med* 1989; 266: 537-553.
7. Packam DK, North RA, Fairley KF, Withworth JA, Kincaid-Smith P. Membranous glomerulonephritis and pregnancy. *Clin Nephrol* 1987; 28: 56-64.
8. Malik H, Al-Mohaya S, Shaikh F, Al-Wakeel J, Al-Hozaim W, Kechrid H, et al. Repeated pregnancies in patients with non-immunoglobulin A mesangioproliferative glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 2001; 21: 378-382.
9. Amir A, Sheikh S. ANCA-associated crescentic IgA glomerulonephritis in pregnancy. *J Nephrol* 2002; 15: 716-719.
10. Koido S, Makino H, Iwazaki K, Makino T. IgA nephropathy and pregnancy. *Tokai J Exp Clin Med* 1998; 23: 31-37.
11. Molina JF, Drenkard C, Molina J, Cardiel MH, Uribe O, Anaya J, et al. Systemic Lupus Eritematosus in 1316 Latin-American patients. A multicentric binational study. *Lupus* 1995; 4 (Suppl 40): 124-130.
12. Petri M, Allbritton J. Fetal outcome of lupus pregnancy: A retrospective case control study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol* 1993; 20: 650-656.
13. Hayslett JP, Lynn RI. Effects of pregnancy in patients with lupus nephropathy. *Kidney Int* 1980; 18: 207-220.
14. Buyon J, Cronstein B, Morris M. Serum complement values (C3 and C4) do differentiate between SLE activity and preeclampsia. *Am J Med* 1986; 81: 194-200.
15. Cameron S. Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 230-249.
16. Lockshi MD, Reinitz ZE, Druzin ML. Lupus pregnancy. Case control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am J Med* 1984; 17: 893-898.
17. Mintz G, Niz J, Gutierrez G. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erithematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 1986; 13: 732-739.
18. Wong KL, Chan FY, Lee CHP. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erithematosus. *Arch Int Med* 1991; 151: 269-273.

19. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The John Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1538-1545.
20. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1333-1338.
21. Tomer Y, Viegas OA, Swissa M. Levels of lupus autoantibodies in pregnant SLE patients: correlation with disease activity and pregnancy outcome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 275-280.
22. Georgiu PE, Polity EN, Katsimbi P. Outcome of lupus pregnancy: A controlled study. *Rheumatol* 2000; 39: 1014-1019.
23. Weening JJ, D'Agatti VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Apple GV, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241-250.
24. Clowse E, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus* 2005; 14: 593-597.
25. Carmona F, Font J, Moga I, Lazaro I, Cervera R, Pac V, et al. Class III-IV proliferative lupus nephritis and pregnancy: a study of 42 cases. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53: 182-188.
26. Nagay Y, Harai H, Washizawa Y, Ger Y, Tanaka M, Maeda M. FSGS-like lesions in preeclampsia. *Clin Nephrol* 1991; 36: 134-140.
27. Le-thi Houn D, Wechsler B, Piette JG. Pregnancy and its outcome in SLE. *Q J Med* 1994; 87: 721-729.
28. Klumb EM, De Andrade C, Jesus NR, Campani C, Campos CF, Levy RA, et al. Primary antiphospholipid nephropathy beginning during pregnancy. *Rheumatol Int* 2007; 27: 289-293.
29. Kuthe H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1584-1589.
30. Harris EN. Annotation: antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 1990; 74: 1-9.
31. Cowchock FS, Reece EA, Baladan D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 155: 1318-1323.
32. Branch DW, Scott JR. Clinical implication of antiphospholipid antibodies: The Utah experience. In: Harris EN, Exner T, Hughes GRU, Asherson RA, eds. *Phospholipid-binding antibodies*. Boca Raton, Florida: CRC; 1990: 335-346.
33. Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 439-443.
34. Carmona F, Font J, Cervera R. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with SLE. *Eur J Obstet Gynecol* 1999; 83: 137-142.
35. Rahman FZ, Rahman J, Al-Suleiman SA, Rahman MS. Pregnancy outcome in lupus nephropathy. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271: 222-226.
36. Tandon A, Ibanez D, Gladman D, Urowitz B. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3941-3946.
37. Abe S. The influence of pregnancy on the long-term renal prognosis of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1994; 41: 61-64.
38. Soubassi L, Haidopoulos D, Sindos M, Pilalis A, Chaniotis D, Diakomanolis, et al. Pregnancy outcome in women with pre-existing lupus nephritis. *J Obstet Gynecol* 2004; 24: 630-634.
39. Pandya B, Gibson S, Robertson I. Nephrotic syndrome in early pregnancy: is renal biopsy always necessary? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 672-674.
40. Chen H, Lin H, Yeh J, Chen C. Renal biopsy in pregnancies complicated by undetermined renal disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 888-893.
41. Kuller J, D'Andrea N, McMahon M. Renal biopsy and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1093-1096.
42. Khedun S, Naicker T, Moodley J. Relationship between histopathological changes in post partum renal biopsies and renal function tests of African women with early onset pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 350-354.
43. Krane N, Thakur V, Wood H, Meleg-Smith S. Evaluation of lupus nephritis during pregnancy by renal biopsy. *Am J Nephrol* 1995; 15: 186-191.
44. Jones DC, Hayslet JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 226-232.
45. Phyllis A. Kidney disease and hypertension in pregnancy. Disponible en: <http://www.Kidneyatlas.Org/book4/adk4-10.pdf> (Consultado 3 de marzo de 2008)

46. Churo J, Sobón LH. Renal Disease. Classification and Atlas of Glomerular Disease. Tokio: Igaku-Shoin; 1982
47. Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. Heptinstall's Pathology of the Kidney, 6^o ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, pp 102-108.
48. Guttman D. Recurrent and de novo glomerulonephritis postrenal transplantation. *Transplant Proc* 1996; 28: 1168-1170.
49. Dolkart L, Tapia L. Idiopathic rapidly progressive (crescentic) glomerulonephritis in pregnancy. *Am J Perinatol* 1996; 13: 199-201.
50. Haase M, Morgera S, Bamberg C, Halle H, Martini S. A systematic approach to managing pregnant dialysis patients: the importance of an intensified haemodiafiltration protocol. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2537-2542.
51. Guiserix J. Pregnancy in chronic hemodialysis. *Nephrologie* 1996; 17: 297-301.
52. Miyata M, Kumakawa H, Funabashi Y, Suenaga K, Hanzawa S. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 1983; 74: 175-192.
53. Adam U, Torun D, Bolat F, Zumurtdal A, Sezer S. Acute renal failure due to mesangial proliferative glomerulonephritis in a pregnant woman with primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 75-79.
54. Micheloud D, Nuno L, Rodriguez M, Sanchez S. Efficacy and safety of Etanercept, high-dose intravenous gamma-globulin and plasmapheresis combined therapy for lupus diffuse proliferative nephritis complicating pregnancy. *Lupus* 2006; 15: 881-885.
55. Morton R, Bannister M. Renal failure due to mesangiocapillary glomerulonephritis in pregnancy: use of plasma exchange therapy. *Clin Nephrol* 1993; 40: 74-78.
56. Shiiki H, Dohi, Hanatani M, Fujii Y, Sanai H, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis in preeclamptic patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1990; 10: 205-212.
57. Kart H, Yucel E, Kunefeci G, Ozdemir N, Duran H. Cyclophosphamide therapy in a serious case of lupus nephritis during pregnancy. *Lupus* 2001; 10: 818-820.
58. Bhowmik D, Dadhwal V, Dinda K, Handa R, Dash C. Steroid-responsive focal segmental glomerulosclerosis in primary antiphospholipid syndrome with successful pregnancy outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1726-1728.
59. Song Y, Valentino L. A pregnant patient with renal vein thrombosis successfully treated with low-dose thrombolytic therapy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 2073-2075.
60. Fernandez M, Andrade R, Alarcon GS. Cyclophosphamide use and pregnancy in lupus. *Lupus* 2006; 15: 59.
61. Sanchez J, Uribe A, Jimenez L, Mestanza M, Lara P, Seuc A, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2539-2549.
62. Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo D, Sciannone N, Pavone G, Minno G, et al. Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertil Steril* 2002; 78: 371-375
63. Petri M. Systemic lupus erythematosus: Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Female Patient* 2003; 28: 25-31.
64. Jungers P, Dougados M, Pellisier C, Kuttan F, Tron F, Lesaure P. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 618-623.
65. Pinto e Silva JI. Pregnancy during adolescence: wanted vs. unwanted. *Int J Gynecol Obstet* 1998; 63 (Suppl. 1): S151-156.

