

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Lupus eritematoso sistémico y embarazo

Systemic lupus erythematosus and pregnancy

Luis Alonso González Naranjo¹, Mauricio Restrepo Escobar²

Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) se asocia con diversos eventos adversos en el embarazo como parto prematuro, pre-eclampsia y pérdidas gestacionales. Gracias a los avances terapéuticos el pronóstico del embarazo en mujeres con LES ha mejorado. Además de las complicaciones relacionadas con el embarazo, las mujeres con LES tienen un alto riesgo de complicaciones médicas durante la gestación como hipertensión, enfermedad renal, síndrome antifosfolípido, diabetes pregestacional o actividad lúpica, las cuales afectan el curso de la enfermedad y empeoran los resultados del embarazo. El embarazo aumenta la probabilidad de recaídas del LES. Aunque no es posible predecir cuándo se presentará una recaída en una paciente, esta es más probable si la enfermedad ha permanecido activa en los seis meses previos a la concepción.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, embarazo, resultados obstétricos.

Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is associated with multiple adverse pregnancy outcomes, including fetal loss, preterm birth, and pre-eclampsia. With treatment advances, the prognosis of pregnancy in women with SLE has improved. In addition to complications related to pregnancy, SLE women are at increased risk for medical complications during pregnancy such as hypertension, renal disease, antiphospholipid syndrome, pregestational diabetes or active SLE which affect the course of the disease and worse the outcome of pregnancy. Pregnancy increases the likelihood of a lupus flare. It is not possible to predict when an individual patient will flare, although flare is more likely if disease has been active within six months of conception.

Key words: systemic lupus erythematosus, pregnancy, obstetric outcome.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica que afecta especialmente a mujeres en edad reproductiva. En el pasado, no se recomendaba a las mujeres con LES embarazarse por temor a complicaciones graves tanto para ellas como para el feto. Sin embargo, a través de los años, gracias a un mayor conocimiento de la enfermedad y a la atención simultánea y coordinada de obstetras, nefrólogos y especialistas en lupus para la madre y el feto, se ha logrado mejorar significati-

vamente la frecuencia de embarazos exitosos, con una disminución en la tasa de pérdida de embarazos de un 43% en los años sesenta a un 17% en el 2000¹. Sin embargo, el embarazo en estas pacientes debe ser considerado de alto riesgo por el gran número de complicaciones maternas y fetales causadas por actividad de la enfermedad o por los anticuerpos antifosfolípidos (aFL) que influyen en la evolución de la enfermedad y en el desenlace final del embarazo. Por ende, requieren una evaluación completa antes, durante y des-

1. Profesor asistente. Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Correo electrónico: lagnvvn@hotmail.com

2. Profesor auxiliar. Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés al momento de la redacción del manuscrito.

Recibido: Abril 18 de 2011
Aceptado: Junio 16 de 2011

pués de su embarazo. Además, algunos de los medicamentos antirreumáticos utilizados en el tratamiento del LES son teratogénicos.

En este artículo se revisan los cambios fisiológicos normales en el embarazo, los riesgos para la madre y el feto y las medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas con el fin de minimizar las complicaciones y mejorar los resultados en el embarazo de mujeres con LES.

Cambios fisiológicos normales durante el embarazo

El embarazo normal es un estado fisiológico caracterizado por cambios hormonales y signos y síntomas particulares que pueden simular actividad lúpica. El volumen intravascular aumenta de un 30% a 50% en un embarazo normal; por ende, las pacientes con LES con compromiso en la función renal o cardíaca pueden tolerar mal este incremento². El embarazo genera un estado protrombótico ya que hay un aumento en los niveles de fibrinógeno, protrombina, factores VII y X de la coagulación y disminución en los niveles de la proteína S; asimismo, el sistema fibrinolítico se encuentra inhibido, especialmente en el tercer trimestre del embarazo³. Además de los cambios en la coagulación, la estasis venosa, la compresión venosa por el útero grávido y el reposo en cama contribuyen a un alto riesgo de tromboembolismo venoso⁴, el cual, es cinco veces mayor en la mujer embarazada que en la mujer no embarazada de la misma edad⁵.

Usualmente las mujeres embarazadas están ligeramente anémicas en el tercer trimestre debido a la hemodilución fisiológica². Aunque la producción de plaquetas normalmente aumenta en forma compensatoria, una leve trombocitopenia (alrededor de 100.000 plaquetas/mm³) se produce en el 8% de los embarazos no complicados⁶.

En el embarazo existe una tolerancia local persistente del sistema inmune de la madre a los antígenos leucocitarios humanos (HLA) del padre expresados por el feto. Esta tolerancia inmune local no se asocia con una disminución en la respuesta inmunológica de la madre a los estímulos exógenos, o con incapacidad de la madre

para producir anticuerpos contra el HLA^{7,8}. Diversas alteraciones tanto locales como sistémicas acontecen en el sistema inmunológico durante la gestación, evitando así el rechazo fetal. La placenta provee un microambiente inmunológico donde existe un estado de tolerancia mutua entre dos tejidos antigénicamente diferentes y constituye el sitio de interfase materno-fetal. El lado materno corresponde a la decidua que es endometrio hipertrófico y el lado fetal al trofoblasto. La unidad feto-placentaria es un sitio inmunológicamente privilegiado ya que posee diversos mecanismos de protección contra el rechazo del embarazo: 1) expresa una combinación de tres moléculas poco usuales de HLA de clase I (HLA-C, HLA-E y HLA-G) las cuales son ligandos dominantes para receptores inhibitorios en las células asesinas naturales (NK), macrófagos y células dendríticas de la madre; 2) una alta expresión de Fas ligando (FasL) por el sincitiotrofoblasto materno, el cual induce la apoptosis de linfocitos activados que expresan Fas al unirse a FasL y 3) la expresión de proteínas reguladoras del complemento, las cuales protegen la unidad feto-placentaria de la lisis mediada por el complemento^{9,10}.

El embarazo normal conlleva a un cambio de una respuesta Th1 o celular a una respuesta humoral Th2 de forma dominante en la cual predominan citoquinas como interleuquina 10 (IL-10), IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13. Los abortos espontáneos de etiología desconocida son mediados por una respuesta Th1, donde el interferón γ , el factor de necrosis tumoral α y β , la IL-2 y la IL-12 predominan. La progesterona en la interfase materno-fetal, a través del factor bloqueador inducido por progesterona, inhibe la función de las células NK uterinas y promueve una respuesta Th2 dominante¹⁰.

La inmunidad celular comúnmente se encuentra deprimida en el embarazo, presentándose una disminución en la relación célula T/célula B, en la relación linfocitos/monocitos y un incremento en la relación célula T supresora/célula T ayudadora³. La respuesta inmune humoral, incluso la respuesta a antígenos microbianos, está deprimida. La quimiotaxis y adhesión de los leucocitos también está disminuida. La produc-

ción de autoanticuerpos no parece estar inducida específicamente por el embarazo¹¹. En embarazos normales, los niveles del complemento se encuentran usualmente elevados en relación con los niveles séricos encontrados en mujeres no embarazadas, lo cual indica un aumento de su síntesis³.

Asesoramiento antes del embarazo

Es necesario informar sobre el riesgo de eventos adversos, tanto para la madre como para el bebé, y establecer la planificación de la atención prenatal. Es importante evaluar el riesgo de complicaciones maternas y fetales¹². Por tanto, en la visita preconcepcional es necesario conocer las complicaciones presentadas en embarazos anteriores, la positividad de los autoanticuerpos, especialmente de los aFL (anticuerpos anticardiolipinas [aCL] y anticoagulante lúpico) y los anticuerpos anti-Ro y anti-La, dada su estrecha asociación con complicaciones específicas del embarazo como trombosis, pérdida fetal o embrionaria, pre-eclampsia y bloqueo cardíaco congénito (BCC). También se debe evaluar el grado de actividad del LES, el daño orgánico acumulado y los órganos afectados. Las mujeres con lupus activo deben posponer el embarazo hasta que la enfermedad haya permanecido inactiva por lo menos durante los últimos seis meses, con el fin de disminuir el riesgo de recaídas durante el embarazo^{2,12,13}. Igualmente, mujeres con un alto grado de daño son más propensas a sufrir complicaciones y más daño durante y después del embarazo¹⁴, principalmente aquellas con enfermedad renal crónica¹⁵.

También es el momento de evaluar la seguridad del tratamiento que recibe la paciente puesto que muchas de las medicaciones estarían contraindicadas durante el embarazo. Los medicamentos que se consideran seguros durante el embarazo son: prednisona, ciclosporina, azatioprina e hidroxyclorequina. La hidroxyclorequina cada vez se utiliza más con éxito en el embarazo de las mujeres lúpicas¹⁶⁻¹⁸. Esta es un buen ahorrador de glucocorticoides (GCs) y su suspensión durante el embarazo se asocia, con frecuencia, con exacerbaciones del LES. Por lo tanto, se recomienda continuar la hidroxyclorequina durante el

embarazo^{13,17,18}. Metotrexate, mofetil micofenolato y ciclofosfamida son teratogénicos y deben suspenderse al menos tres meses antes del embarazo. Debido a que la suspensión de estos inmunosupresores puede ser suficiente para el desencadenamiento de nuevas exacerbaciones del LES durante el embarazo, se recomienda reemplazarlos con un inmunosupresor que no esté contraindicado durante el embarazo, como por ejemplo, la azatioprina¹².

Con la excepción de los compuestos fluorados (dexametasona y betametasona), los GCs son inactivados por hidrolasas placentarias. Aunque son considerados como seguros en el embarazo, existe un aumento de dos veces en el riesgo de paladar hendido tras la exposición a GCs sistémicos. Además, dosis de prednisona o su equivalente mayores de 20 mg/día pueden causar complicaciones como diabetes gestacional, hipertensión arterial, pre-eclampsia y ruptura prematura de membranas. Por consiguiente, se recomienda no utilizar dosis mayores de 20 mg/día. Sin embargo, en casos de actividad grave, puede ser necesario utilizar los pulsos de metilprednisolona de 500 mg por vía intravenosa¹².

En cuanto a los antiagregantes plaquetarios, las dosis bajas de aspirina y dipiridamol son seguras, mientras que el uso de ticlopidina y clopidogrel está contraindicado. Igualmente, la heparina no cruza la placenta y puede utilizarse con seguridad en la mujer embarazada. La warfarina, por el contrario, está contraindicada, especialmente durante el período de organogénesis (semanas 6 a 10), por su potencial teratogénico y también por el riesgo de hemorragia fetal^{2,12}.

Los antihipertensivos se utilizan con frecuencia en pacientes con LES, especialmente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, los cuales deben evitarse durante el embarazo ya que producen disfunción renal en el feto. Estos y otros antihipertensivos que se encuentren contraindicados en el embarazo deben suspenderse y sustituirse por otros que sean seguros como metildopa, labetalol y nifedipina antes de la concepción o tan pronto como se confirme el embarazo¹³.

Embarazos de alto riesgo y contraindicaciones para el embarazo en mujeres con LES

En la visita preconcepcional se deben identificar las mujeres con alto riesgo, ya que requieren un seguimiento más estrecho. Diversos hallazgos clínicos e inmunológicos permiten identificar un embarazo de alto riesgo en LES¹². El antecedente de un embarazo complicado es, por sí mismo, un factor de mal pronóstico¹⁹. La presencia de aFL es un factor predictivo de trombosis materna, pérdida embrionaria, pérdida fetal y pre-eclampsia²⁰. Por tanto, las pacientes con aFL requieren un manejo especial con bajas dosis de aspirina, heparina y estudio Doppler fetoplacentario. En una madre con anticuerpos anti-Ro y anti-La positivos, el riesgo de BCC en el primer hijo es del 2%, en tanto que el riesgo de BCC para el segundo hijo aumenta a un 10%-16%; aunque es raro, el BCC es una complicación grave con una alta tasa de mortalidad y una alta probabilidad de requerimiento de marca-paso permanente en el bebé²¹.

Una edad mayor de 40 años, el embarazo múltiple, el uso de dosis altas de glucocorticoides y la presencia de alto grado de daño orgánico también son factores que aumentan el riesgo de complicaciones tanto maternas como fetales durante el transcurso de la gestación y el parto. La insuficiencia renal crónica también se asocia con complicaciones hipertensivas y abortos durante la gestación, especialmente si los niveles de creatinina son mayores de 2,8 mg/dL¹⁵. Aunque

las exacerbaciones de la enfermedad renal pueden ocurrir en el 40% de los casos, el deterioro renal grave o permanente ocurre en el 10% a 20%². El estrés fisiológico del embarazo en mujeres con enfermedad renal latente puede acelerar el deterioro de su función renal, especialmente en aquellas cuya creatinina sérica inicial es mayor de 1,6 mg/dL. El comienzo del deterioro de la función renal es por lo general en la segunda mitad del embarazo. La presencia de proteinuria superior a 0,5 g/24 horas es un factor de mal pronóstico en el feto y se ha informado una mayor frecuencia de pérdida fetal en mujeres con proteinuria (57%) que en pacientes sin proteinuria (10%)²².

La enfermedad pulmonar restrictiva también empeora durante el embarazo debido a la compresión torácica por el útero grávido. Igualmente, las mujeres con enfermedad cardíaca pueden tener un alto riesgo de presentar insuficiencia cardíaca por la sobrecarga de volumen causada por un aumento normal del volumen intravascular durante el embarazo¹².

En algunas situaciones donde existe una alta probabilidad de complicaciones o mortalidad materna o fetal, el embarazo en mujeres con LES se encuentra contraindicado (Tabla 1). Por ejemplo, mujeres con lupus activo o actividad lúpica reciente, especialmente si hay compromiso de órganos como riñón, sistema nervioso central, pulmón y corazón, no deberían embarazarse. La misma recomendación se aplica para mujeres con síndrome antifosfolípido (SAF) y trombosis

Tabla 1. Contraindicaciones para el embarazo en mujeres con LES¹⁸.

Hipertensión pulmonar grave (PAP sistólica estimada > 50 mm Hg o sintomática)
Enfermedad pulmonar restrictiva grave (CVF < 1 litro)
Insuficiencia cardíaca
Insuficiencia renal crónica (creatinina sérica > 2,8 mg/dl)
Antecedente de pre-eclampsia o síndrome de HELLP a pesar de tratamiento con aspirina o heparina
Enfermedad cerebrovascular en los últimos seis meses
Exacerbación grave del lupus en los últimos seis meses
PAP: presión de arteria pulmonar; CVF: capacidad vital forzada; HELLP: <i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets</i>

Tomado de: Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest* 2010;41:672-678.

reciente. El embarazo está totalmente contraindicado en mujeres con hipertensión pulmonar sintomática, en quienes la mortalidad es mayor del 30% al final de embarazo y en el puerperio²³.

Control prenatal de la paciente lúpica embarazada

La atención prenatal debe ser proporcionada por un equipo multidisciplinario, en el que participen un obstetra, un reumatólogo y un ecografista. Los controles deben ser más frecuentes a medida que el embarazo avanza. Especialistas en el tratamiento de mujeres lúpicas embarazadas recomiendan mínimo una visita mensual hasta la semana 28, cada dos semanas hasta la semana 36 y posteriormente cada semana¹³. Es importante un seguimiento estrecho de la presión arterial para detectar precozmente la hipertensión inducida por el embarazo o pre-eclampsia. Aunque se debe medir la presión arterial en cada visita, las mujeres con antecedente de hipertensión, pre-eclampsia o nefritis lúpica se deben realizar mediciones adicionales de la presión arterial en casa. Igualmente, un uroanálisis en cada visita es fundamental para la detección de proteinuria, la cual puede ser el primer signo de pre-eclampsia o de nefritis lúpica.

Un hemograma completo es necesario con el fin de vigilar los niveles de hemoglobina y el recuento plaquetario, los cuales pueden disminuir durante un embarazo normal, pero también pueden verse seriamente disminuidos por anemia hemolítica o trombocitopenia autoinmune del LES o por pre-eclampsia complicada con un síndrome de HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets). Los anticuerpos anti-DNA de cadena doble (dsDNA) y los niveles de complemento (C3, C4 o CH 50) en la primera visita y en cada trimestre son necesarios para monitorizar la actividad del LES^{2,3,24}, aunque algunos autores recomiendan su medición mensual¹³.

El ultrasonido Doppler de vasos placentarios es útil para evaluar la función de la placenta y predecir la aparición de complicaciones como pre-eclampsia y sufrimiento fetal. Se recomienda realizar el estudio Doppler uterino alrededor de la semana 20 y repetirlo cuatro semanas des-

pués si es anormal. La presencia de una resistencia persistentemente elevada y de una muesca diastólica temprana se asocia con un alto riesgo de pre-eclampsia. El ultrasonido Doppler umbilical después de la semana 24 puede mostrar un flujo diastólico ausente o reverso si las resistencias aumentan marcadamente, lo cual es un signo de insuficiencia placentaria y sufrimiento fetal²⁵.

En madres con anticuerpos aFL positivos, se recomienda realizar semanalmente durante el tercer trimestre pruebas de bienestar fetal como una prueba sin estrés o "non stress test" y un perfil biofísico fetal².

En cuanto a la evaluación del lupus neonatal y el riesgo de BCC, en madres de alto riesgo (anti-Ro o anti-La positivos, o ambos positivos) se recomienda la medición del intervalo PR fetal mediante un ecocardiograma fetal desde la semana 16 hasta la semana 26 de gestación y cada dos semanas desde la semana 27 hasta la semana 32 con el fin de detectar la presencia de BCC²¹.

Actividad del LES durante el embarazo

El aumento en la actividad del lupus, especialmente antes de la concepción o al principio del embarazo, aumenta el riesgo de complicaciones como parto prematuro, pre-eclampsia y pérdidas gestacionales. Asimismo, el riesgo de exacerbación del LES durante la gestación aumenta drásticamente si la madre ha tenido actividad lúpica en los seis meses previos al embarazo; por consiguiente, se recomienda a las mujeres con LES no embarazarse sino hasta haber permanecido sin actividad lúpica por lo menos durante seis meses. Alrededor del 50% de las mujeres con LES presenta algún grado de actividad lúpica durante su embarazo. El riesgo de un brote de actividad moderado o grave es menor y oscila entre un 15% y un 30%²⁶. En la cohorte de lupus y embarazo de Hopkins, el riesgo de presentar actividad lúpica significativa fue 7,25 veces mayor si la paciente había tenido actividad lúpica poco antes de la concepción²⁷. En mujeres con lupus activo al momento de la concepción, el riesgo de reactivación lúpica durante el embarazo au-

menta dos veces^{28,29}. Otros factores que aumentan la actividad de la enfermedad son la suspensión de los antimaláricos y un antecedente de múltiples exacerbaciones del LES en los años previos al embarazo^{17, 26}.

Afortunadamente, en la mayoría de los casos la actividad lúpica en el embarazo no es grave y los síntomas constitucionales, cutáneos y articulares son los más frecuentes. El riesgo de enfermedad cutánea y de artritis durante el embarazo oscila entre un 25% y un 90%; la enfermedad hematológica, especialmente la trombocitopenia, también es frecuente durante el embarazo, con un riesgo que oscila entre 10% y 40%. El riesgo para nefritis lúpica varía entre un 4% y un 30%, según las características de la población estudiada y la definición de nefritis lúpica. Las mujeres con antecedente de nefritis lúpica tienen un riesgo de recaída durante el embarazo del 20% al 30%²⁶.

Las recaídas lúpicas pueden ocurrir en cualquier momento durante el embarazo, pero son más frecuentes en la segunda mitad del embarazo y en período posparto. Por ende, es importante tener en cuenta que las pacientes lúpicas permanecen en riesgo de recaída en los meses posteriores al parto².

Impacto de la actividad lúpica en el embarazo

Un gran número de complicaciones pueden ocurrir en la mujer embarazada con LES. En general, aproximadamente el 20% de los embarazos de mujeres con LES termina con un aborto espontáneo o muerte fetal³⁰. Los factores de riesgo más importantes para pérdida de embarazo son el SAF y una alta actividad lúpica, especialmente en el primer trimestre²⁶. La presencia de proteinuria, trombocitopenia e hipertensión arterial en el primer trimestre son, cada uno, factores de riesgo independientes para pérdida del embarazo. Una mujer con cualquiera de estos factores de riesgo tiene una probabilidad del 30% a 40% de sufrir una pérdida del embarazo³¹.

Se estima que el riesgo de parto prematuro en todos los embarazos de mujeres con lupus es de un 33%. La ruptura prematura de membranas

es una causa importante de parto prematuro en mujeres con LES. La actividad lúpica antes y durante el embarazo, altas dosis de prednisona e hipertensión arterial son factores de riesgo para parto prematuro. En la cohorte de lupus y embarazo de Hopkins, el 66% de las mujeres embarazadas con lupus activo tuvieron partos pretérmino, frente a un 32% en las mujeres embarazadas sin lupus activo²⁷. En mujeres sin LES, se estima que un tercio de los partos prematuros se asocian con infección intrauterina. La inflamación asociada con corioamnionitis promueve la disolución de la membrana amniótica, la maduración del cuello uterino y las contracciones uterinas, lo cual desencadena el parto prematuro. De la misma manera, la inflamación presente en lupus activo favorece la ruptura de membranas y el parto prematuro²⁶. Existe una alta tasa de nacimientos prematuros en estudios de niños con bajo peso al nacer. Cuando un embarazo se complica por insuficiencia placentaria, ésta provoca retraso en el crecimiento fetal. Estudios realizados en placentas de mujeres con lupus han informado una alta incidencia de trombosis³². Por tal razón, no es de extrañar que algunas mujeres con LES den a luz bebés con bajo peso.

Recientemente, en un estudio nacional realizado en los Estados Unidos, se identificaron entre el 2000 y el 2003, 13.555 partos en mujeres con diagnóstico de LES al egreso³³. En comparación con las mujeres sin LES, las pacientes con lupus tenían más probabilidades de sufrir de diabetes mellitus pre-gestacional, hipertensión arterial, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal y trombofilia (principalmente el SAF). En general, la probabilidad de sufrir complicaciones durante el embarazo fue dos a cuatro veces mayor. Durante el embarazo, la pre-eclampsia ocurrió en el 22,5% de las mujeres con LES, frente a un 7,6% en las mujeres sin lupus. El retraso de crecimiento intrauterino, el parto prematuro y el parto por cesárea fueron más frecuentes en mujeres con LES (Tabla 2). Las complicaciones médicas como enfermedad cerebrovascular, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, infecciones graves, hemorragias y trombocitopenia también se observaron con una frecuencia mucho mayor en las mujeres con LES (Tabla 3)³³.

Tabla 2. Complicaciones del embarazo en mujeres embarazadas con LES³³.

Complicación	Porcentaje de partos en mujeres con LES con la complicación	Porcentaje de partos en mujeres sin LES con la complicación	OR	IC 95%	Valor de P
Cesárea	36,6	25	1,7	1,6-1,9	< 0,001
Parto prematuro	20,8	8,1	2,4	2,1-2,6	< 0,001
Retraso del crecimiento intrauterino	5,6	1,5	2,6	2,3-3,1	< 0,001
Pre-eclampsia	22,5	7,6	3,0	2,7-3,3	< 0,001
Eclampsia	0,5	0,09	4,4	2,7-7,2	< 0,001

IC: Intervalo de confianza; OR: odds ratio

Datos de: Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2008;199;127.e1-6.

Tabla 3. Complicaciones médicas en mujeres embarazadas con LES³³.

Complicación	Porcentaje de embarazos en mujeres con LES con la complicación	Porcentaje de embarazos en mujeres sin LES con la complicación	OR	IC 95%	Valor de P
Complicaciones tromboticas					
Enfermedad cerebrovascular	0,32	0,03	6,5	2,8-10,3	< 0,001
Embolismo pulmonar	0,4	0,04	5,5	2,8-10,8	< 0,001
TVP	1,0	0,01	7,9	5,0-12,6	< 0,001
Complicaciones infecciosas					
Sepsis	0,5	0,1	3,5	2,0-6,0	< 0,001
Neumonía	1,7	0,2	4,3	3,1-5,0	< 0,001
Complicaciones hematológicas					
Hemorragia post-parto	4,5	3,3	1,2	1,0-1,5	< 0,001
Hemorragia pre-parto	2,0	0,4	1,8	1,3-2,4	< 0,001
Anemia al momento del parto	12,6	6,8	1,9	1,7-2,2	< 0,001
Trombocitopenia	4,3	0,4	8,3	6,8-10,1	< 0,001

IC: Intervalo de confianza; OR: odds ratio; TVP: trombosis venosa profunda

Datos de: Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2008;199;127.e1-6.

Contrario a lo informado por Clark y cols.¹ respecto a una disminución en la tasa de pérdida de embarazos en los años 2000, en una cohorte multiétnica de pacientes con lupus de los Estados Unidos, LUMINA (Lupus in Minorities: Nature vs Nurture), se observaron resultados adversos (abortos espontáneos, muertes fetales y partos prematuros) en el 76,2% de los embarazos¹⁴. Por otra parte, los autores identificaron un incremento significativo del daño acumulado luego del embarazo, el cual fue debido especialmente a factores como la duración del embarazo, la duración de la enfermedad, la actividad de la enfermedad y la presencia de daño antes del embarazo y no al embarazo *per se*³⁴. El uso de GCs previo o al momento de la concepción, nefritis lúpica, hipertensión arterial, actividad lúpica grave durante la gestación, la presencia de aFL y un bajo nivel de educación han sido asociados con resultados adversos del embarazo^{28, 30, 34}.

Nefritis lúpica y pre-eclampsia

La tasa de pre-eclampsia en mujeres lúpicas embarazadas oscila entre 13% y 35%^{26,28,33,35}. Los factores de riesgo que proporcionan una mayor probabilidad para el desarrollo de pre-eclampsia son: gestación múltiple, primer embarazo, antecedentes de pre-eclampsia en cualquier embarazo previo, enfermedad renal o hipertensión arterial preexistente (presión diastólica de 90 mmHg), diabetes mellitus, LES activo al momento de la concepción, anticuerpos aFL positivos, edad reproductiva de 40 años o más y obesidad^{27,34-36}.

El antecedente de nefritis lúpica incrementa el riesgo tanto para una nueva reactivación del lupus durante el embarazo como para pre-eclampsia. Dos tercios de las mujeres con LES que se embarazan con una enfermedad renal preexistente desarrollan pre-eclampsia en comparación con sólo el 14% de las mujeres con LES sin enfermedad renal preexistente³⁷.

Un desafío común en los embarazos de las mujeres lúpicas es la diferenciación entre pre-eclampsia y una recaída nefrítica del LES. La proteinuria y la hipertensión son frecuentes en ambas condiciones; sin embargo, algunos hallaz-

gos pueden ayudar a diferenciar la nefritis lúpica de la pre-eclampsia: el aumento de los niveles de ácido úrico es indicativo de una pre-eclampsia, mientras que la presencia de hematuria y cilindros celulares en el sedimento urinario, actividad extra-renal, títulos elevados de anticuerpos anti-dsDNA e hipocomplementemia sugieren una nefritis lúpica. En cuanto a la presencia de proteinuria, los siguientes hallazgos están a favor de nefritis lúpica activa: proteinuria en orina de 24 horas mayor de 500 mg si los valores basales son normales (menor de 150 mg/24 horas), duplicación de los valores de proteinuria basal si esta era mayor de 500 mg en 24 horas y presencia de proteinuria antes del tercer trimestre (Tabla 4)^{12, 26}.

La pre-eclampsia se diagnostica cuando una mujer embarazada tiene una presión arterial mayor de 140/90 y una proteinuria mayor de 0,3 g en 24 horas luego de la semana 20 de gestación. La pre-eclampsia severa se presenta con: hipertensión grave (mayor de 160/110); anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia; aumento del nivel de lactato deshidrogenasa; daño hepático con aumento de las enzimas hepáticas y dolor epigástrico; isquemia del sistema nervioso central que causa alteraciones visuales, cefalea y enfermedad cerebrovascular; y enfermedad renal con proteinuria en rango nefrótico e incremento de la creatinina sérica. La eclampsia es la presencia de convulsiones de gran mal en una gestante con pre-eclampsia²⁶.

A diferencia de los embarazos normales, la producción de prostaciclina, un vasodilatador producido por las células endoteliales, está disminuida en mujeres con pre-eclampsia. Además, se ha informado una alta producción y excreción urinaria de tromboxano A2, un potente vasoconstrictor, en pre-eclampsia³⁸. El uso de bajas dosis de aspirina reduce la producción de tromboxano A2 y la activación plaquetaria, factores que contribuyen al desarrollo de pre-eclampsia^{38,39}. Bajas dosis de aspirina disminuyen el riesgo de pre-eclampsia en un 25% y de pérdida del embarazo en un 31%^{40,41}. Por consiguiente, en mujeres embarazadas con LES, el tratamiento con bajas dosis de aspirina estaría indicado especial-

Tabla 4. Diferencias entre pre-eclampsia y nefritis lúpica²⁶.

	Pre-eclampsia	Nefritis lúpica activa
Momento en el embarazo	Siempre después de la semana 20, usualmente después de la semana 30	En cualquier momento durante el embarazo
Presión arterial	Presión diastólica > 90 mm Hg	Normal / alta
Proteinuria	> 300 mg/24 horas si la proteinuria basal es normal. Ocurre durante el tercer trimestre	> 500 mg/24 horas si la proteinuria basal es normal (< 150 mg/24 horas) Duplicación de los valores de proteinuria basal si esta era > 500 mg en 24 horas Ocurre antes del tercer trimestre
Sedimento urinario activo	Usualmente ausente	Positivo: nefritis proliferativa (cilindros leucocitarios o eritrocitarios) Ausente: nefritis membranosa
Complemento C3, C4	Usualmente normal	Disminuido
Anticuerpos anti-dsDNA	Usualmente negativos	Pueden ser positivos
Recuento de plaquetas	Normal/ bajo	Normal/ bajo
Acido úrico sérico	> 5,5 mg/dL	Sin cambios
Calcio urinario	Bajo	Normal
Pruebas de función hepática	Pueden estar elevadas	Usualmente normales
Actividad lúpica en otros órganos	Ausente	Presente
Respuesta a glucocorticoides	No	Sí

Modificado de: Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am* 2007;33:237-252.

mente en aquellas pacientes con anticuerpos aPL positivos, historia de pre-eclampsia, hipertensión o enfermedad renal^{12,42}.

Diferencias entre actividad lúpica y signos y síntomas del embarazo

Diversos signos y síntomas del embarazo pueden ser fácilmente confundidos con signos de lupus activo. Por esta razón, cuando se hicieron modificaciones en el índice de actividad del LES (SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)⁴³, se incluyeron varias advertencias para descartar complicaciones relacionadas con el embarazo, lo cual permite una medición más verdadera de la actividad del LES en el embarazo²⁰. Síntomas como fatiga, melasma, eritema

palmar y facial, caída del cabello en el posparto, disnea, artralgias y cefalea son frecuentes en un embarazo normal^{26,44}.

Las artralgias son frecuentes en el embarazo debido al aumento de peso y al efecto de la relaxina en las articulaciones. También pueden presentarse derrames articulares no inflamatorios en los miembros inferiores. En cuanto a síntomas respiratorios, al comienzo del embarazo hay aumento en la frecuencia respiratoria por efecto de la progesterona y también puede haber disnea por aumento de la presión sobre el diafragma por el útero grávido. En gestaciones normales el volumen sanguíneo aumenta un 50%, lo cual produce una disminución en el hematocrito debido a la hemodilución. Hasta el 50% de los embarazos en

mujeres sanas pueden cursar con algún grado de anemia²⁶. Sin embargo, la anemia hemolítica no es normal y puede ser una manifestación de actividad lúpica o síndrome de HELLP. El 8% de los embarazos no complicados pueden cursar con trombocitopenia leve ($\sim 100,000$ plaquetas/ mm^3)⁶, sin embargo recuentos menores pueden ser secundarios a actividad lúpica, pre-eclampsia severa o síndrome de HELLP.

Debido a un aumento del flujo sanguíneo renal y en la tasa de filtración glomerular durante el embarazo, el grado de proteinuria puede empeorar en aquellas pacientes con daño renal establecido. En embarazos normales se considera como normal una excreción urinaria de proteínas menor de 300 mg / 24 horas⁴⁵. Sin embargo, si la proteinuria basal se duplica puede ser considerado como un signo de alarma²⁶.

Durante la gestación, los niveles séricos de C3 y C4 pueden aumentar en un 10% a 50% debido a una mayor producción en el hígado, y por lo tanto pueden presentarse recaídas lúpicas con activación del complemento a pesar de la presencia de niveles séricos aparentemente normales de C3 y C4. Por el contrario, defectos en la síntesis del complemento conllevan a bajos niveles séricos de C3 y C4, aun en ausencia de una recaída^{12,13}. No obstante, un descenso en los niveles séricos de C3 o C4 mayor del 25%, muy probablemente sea por actividad lúpica^{24,46}.

Un aumento en los títulos de anticuerpos anti-dsDNA es sugestivo de actividad lúpica, especialmente renal. En la cohorte de lupus y embarazo de Hopkins, las mujeres con anti-dsDNA positivo tuvieron una mayor incidencia de actividad lúpica (28%) que las mujeres sin este anticuerpo (16%, $P < 0,05$). Sin embargo, el anti-dsDNA no predijo desenlaces adversos en el embarazo. En cambio, la combinación de anticuerpos anti-dsDNA positivos y LES altamente activo se asoció con un mayor riesgo de mortalidad perinatal y parto pretérmino^{47,48}.

Tratamiento de la reactivación del LES en el embarazo

El tratamiento específico de la reactivación del LES depende de la gravedad y el órgano afectado. La actividad leve, como brote cutáneo o ar-

tritis, puede ser tratada con menos de 20 mg/día de prednisona. La serositis usualmente también responde a dosis bajas de GCs. Puesto que una dosis mayor o igual a 20 mg/día aumenta el riesgo de pre-eclampsia y de diabetes gestacional, se recomienda mantener la dosis de prednisona por debajo de 20 mg/día⁴⁹. Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) tradicionales como ibuprofeno o diclofenac se pueden utilizar al final del primer trimestre y en el segundo trimestre. En modelos murinos se ha demostrado que las enzimas ciclo-oxigenasas (COX) son importantes para la implantación del embrión, lo cual puede explicar el mayor riesgo de aborto temprano involuntario en mujeres que consumen AINE al momento de la concepción⁵⁰. Los AINE son seguros en el segundo trimestre, aunque pueden disminuir la excreción renal del feto y, por lo tanto, promover el desarrollo de oligohidramnios⁵¹. Los AINE no se deben administrar durante el tercer trimestre porque pueden prolongar el trabajo de parto y causar cierre prematuro del ductus arterioso⁵². La administración de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 debe evitarse ya que no hay datos suficientes sobre su seguridad en el embarazo. Estas drogas también pueden causar retención de líquidos y empeorar la hipertensión arterial¹³.

Las recaídas de la enfermedad moderadas o graves requieren dosis más altas de GCs, al menos temporalmente. Los pulsos intravenosos de metilprednisolona, 500 mg/día, pueden ser útiles para lograr un rápido control de la exacerbación del LES, evitando la necesidad de dosis diarias altas de mantenimiento⁴⁹. Además, en tales situaciones puede ser necesario el uso de azatioprina como terapia de mantenimiento para lograr una rápida reducción de la dosis de GCs y evitar nuevas recaídas del LES durante el embarazo¹³. Sin embargo, niños expuestos a dosis altas pueden presentar, posteriormente, déficit cognitivo e hipertensión arterial⁵³. Los antimaláricos son seguros durante el embarazo y no se recomienda su suspensión ya que pueden presentarse recaídas de la enfermedad¹⁷. Si es posible, es preferible utilizar hidroxicloroquina en lugar de cloroquina, debido a su perfil de seguridad más favorable para la madre¹².

Cuidado posnatal

El puerperio es un período de alto riesgo para exacerbaciones del LES^{42,54,55}; por tanto, se recomienda una estrecha vigilancia, principalmente en las cuatro semanas posteriores al parto, y especialmente en mujeres con actividad o enfermedad grave reciente¹². El puerperio también es un período de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas; en mujeres con anticuerpos aFL, se recomienda continuar la tromboprolifaxis con heparinas de bajo peso molecular por cuatro a seis semanas luego del parto⁵⁶. Aquellas mujeres con un antecedente de trombosis pueden regresar a su terapia anticoagulante habitual dentro de los dos a tres días posparto. Tanto la warfarina como la heparina son seguras durante la lactancia. Las mujeres en terapia con heparina y GCs a largo plazo deben recibir tratamiento con calcio y vitamina D hasta el final de la lactancia por el riesgo de osteoporosis secundaria⁵⁷.

Referencias

- Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol* 2005;32:1709-1712.
- Erkan D, Sammaritano L. New insights into pregnancy-related complications in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:357-363.
- Lockshin MD, Sammaritano LS. Lupus pregnancy. *Autoimmunity* 2003;36:33-40.
- Toglia MR, Wege JC. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:107-114.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA* 1986;256:744-749.
- Burrows RF, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med* 1988;319:142-145.
- Head JR, Billingham RE. Concerning the immunology of the uterus. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1986;10:76-81.
- Thellin O, Coumans B, Zorzi W, Igout A, Heinen E. Tolerance to the foeto-placental 'graft': ten ways to support a child for nine months. *Curr Opin Immunol* 2000;12:731-737.
- Ober C. HLA and Pregnancy. The Paradox of the Fetal Allograft. *Am J Hum Genet* 1998;62:1-5.
- Karpouzias GA, Kitridou RC. The mother in systemic lupus erythematosus. In: Dubois 'Lupus Erythematosus, 7th Ed, edited by Wallace DJ, Hahn BH, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2007;992-1038.
- Gleicher N. Autoantibodies in normal and abnormal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:269-273.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:575-582.
- Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:685-694.
- Andrade RM, McGwin G Jr, Alarcón GS, Sánchez ML, Bertoli AM, Fernández M, et al. Predictors of postpartum damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (XXXVIII). *Rheumatology* 2006;45:1380-1384.
- Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:89-94.
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Sebbough D, Wechsler B, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003;48:3207-3211.
- Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006;54:3640-3647.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest* 2010;41:672-678.
- Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GR. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:131-136.
- Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet Gynecol* 2003;101:1333-1344.
- Izmirlly PM, Rivera TL, Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:267-285.
- Moroni G, Quaglini S, Banfi G, Caloni M, Finazzi S, et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:713-720.
- Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Roger-Christoph S, Jaïs X, Humbert M, et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy. Mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* 2005;102:1133-1137.
- Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, Petri MA, Lockshin MD, Ruiz-Irastorza G, et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus* 1999;8:677-684.
- Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Andreu MR, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2006;45:332-338.
- Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am* 2007;33:237-252.
- Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005;52:514-521.

28. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YYA, Genovese MC, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1897-1904.
29. Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993;36:1392-1397.
30. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:2127-2132.
31. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol* 2006;107(2 Pt 1):293-299.
32. Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, Peterson M, Druzin ML, Lockshin MD. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:226-234.
33. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:127.e1-6.
34. Andrade R, Sanchez 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;26:268-274.
35. Moroni G, Ponticelli C. The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J Nephrol* 2003;16:161-167.
36. Lima F, Buchanan NM, Khamashta MA, Kerslake S, Hughes GR. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:184-192.
37. Nossent HC, Swaak TJ. Systemic lupus erythematosus. VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy. *J Rheumatol* 1990;17:771-776.
38. Karpouzas GA, Kitridou RC. The mother in systemic lupus erythematosus. In: Dubois' *Lupus Erythematosus*, 7th Ed, edited by Wallace DJ, Hahn BH. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2007;992-1038.
39. Vainio M, Riutta A, Koivisto AM, Mäenpää J. Prostacyclin, thromboxane A and the effect of low-dose ASA in pregnancies at high risk for hypertensive disorders. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1119-1123.
40. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-1798.
41. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD004659.
42. Clowse ME. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:373-385.
43. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-640.
44. Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am* 1997;23:15-30.
45. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:984-989.
46. Buyon JP, Tamerius J, Ordorica S, Young B, Abramson SB. Activation of the alternative complement pathway accompanies disease flares in systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1992;35:55-61.
47. Clowse MEB, Magder LS, Petri M. Complement and double-stranded DNA antibodies predict pregnancy outcomes in lupus patients. *Arthritis Rheum* 2004;50(9 Suppl):S408.
48. Clowse ME, Magder LS, Petri M. The Clinical Utility of Measuring Complement and Anti-dsDNA Antibodies during Pregnancy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2011 Mar 16. [Epub ahead of print].
49. Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:227-235.
50. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368-372.
51. Topuz S, Has R, Ermis H, Yildirim A, Ibrahimoglu L, Yüksel A. Acute severe reversible oligohydramnios induced by indomethacin in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31:70-72.
52. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209-228.
53. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH, et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004;350:1304-1313.
54. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GR, et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996;35:133-138.
55. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 1991;34:1538-1545.
56. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Management of thrombosis in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:606-612.
57. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hughes GRV. Lupus pregnancy: is heparin a risk factor for osteoporosis? *Lupus* 2001;10:597-600.