

Guía de práctica clínica del embarazo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Trabajo de Fin de Grado

Fecha de última actualización: 23/04/2018

Grado en Medicina

Servicio Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Plana

Realizado por: Lidia Barberán Martínez

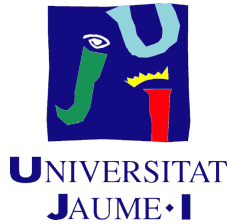
Dirección: Eva María Moya Artuñedo

Participantes en la creación de la guía de práctica clínica:

- **Lidia Barberán Martínez**, estudiante de 6º curso del Grado en Medicina de la Universitat Jaume I (UJI)

Directora de la guía de práctica clínica:

- **Eva María Moya Artuñedo**, médico adjunto del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario De La Plana.



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG)- MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

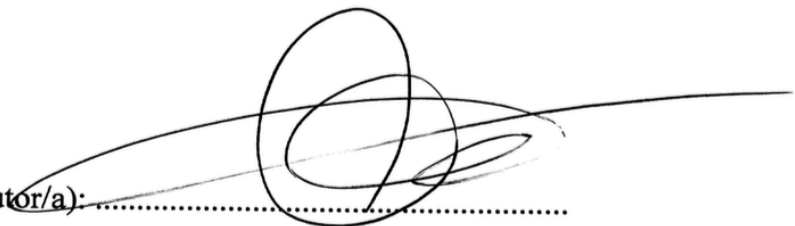
TÍTULO del TFG: Guía de práctica clínica: Manejo del embarazo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

ALUMNO/A: Lidia Barberán Martínez

DNI: 53790448A

PROFESOR/A TUTOR/A: Eva María Moya Artuñedo

Fdo (Tutor/a):



Resumen:

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune que clínicamente cursa con periodos de actividad y remisión. En España, su prevalencia se estima en 9 por 10.000 habitantes, afectando principalmente a mujeres en edad fértil. Adentrándonos en la relación entre el LES y el embarazo, por un lado, se ha observado que el embarazo y el postparto son periodos en los que se asocia un mayor riesgo de exacerbación de la actividad lúpica. Por otro lado, la embarazada con LES tiene mayor riesgo de complicaciones que una mujer sana (muertes fetales, preeclampsia, parto pretérmino...). Por todo ello, es necesario un gran control tanto preconcepcional como gestacional con un seguimiento clínico y analítico programado y multidisciplinar entre el especialista en medicina obstétrica y reumatológica.

El presente Trabajo de Final de Grado ha consistido en la realización de una guía de práctica clínica para el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de La Plana. Esta guía tiene el objetivo de estandarizar el adecuado manejo de la embarazada con lupus eritematoso sistémico. Para ello, se ha realizado una búsqueda sistemática de la evidencia científica actual sobre el tema, para después aplicarla a nuestro sistema y departamento de salud.

PALABRAS CLAVE: “lupus eritematoso sistémico”, “embarazo”, “visita preconcepcional”, “anticuerpos anti-Ro y anti-La”, “bloqueo cardíaco completo congénito”

Abstract:

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease that clinically exhibits periods of activity and remission. In Spain, its prevalence is estimated to be 9 per 10,000 inhabitants, affecting mainly women of childbearing age. Going into the relationship between SLE and pregnancy, on the one hand, it has been observed that pregnancy and postpartum are periods in which there is an increased risk of exacerbation of lupus activity. On the other hand, the pregnant woman with SLE has a higher risk of complications than a healthy woman (fetal deaths, preeclampsia, preterm delivery ...). For all these reasons, a great preconceptional and gestational control is necessary with a programmed and multidisciplinary clinical and analytical follow-up between the specialist in obstetric medicine and rheumatology.

The present Final Degree Project has consisted in the realization of a clinical practice guide for the gynecology and obstetrics service of the University Hospital of La Plana. This guide aims to standardize the adequate management of pregnant women with systemic lupus erythematosus. To do this, a systematic search has been made of the current scientific evidence on the subject, and then applied to our system and health department.

KEYWORDS: “Systemic lupus erythematosus”, “pregnancy”, “preconceptional visit”, “anti-Ro and anti-La antibodies”, “congenital complete heart block”,

Extended summary:

Objectives:

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease that mainly affects women of childbearing age. It has been observed that pregnancy and postpartum are periods with an increased risk of exacerbation of lupus activity. All the same, a pregnant woman with SLE has a higher risk of complications than a healthy pregnant woman. For these reasons, the main objective of this Final Degree Project has been the development of a clinical assistance guide for the Gynecology and Obstetrics Service of the Hospital de la Plana that will standardize the preconception and pregnancy management of a woman with systemic lupus erythematosus.

Methods/elaboration process:

The team that carried out the work was formed by two people: Eva María Moya Artuñedo, associate doctor at the Hospital La Plana and supervisor of the end of degree Project, and Lidia Barberán Martínez, a 6th year medical student at the “Universitat Jaume I”.

The bibliographic research began in October 2017. During this month, the university explained in different seminars how to carry out an adequate systematic research of the information. At the same time, I also met with the director of the clinical practice guide, who guided me on how to start the research of the topic, and also set the periods of time in which we should approximately carry out the research and its reading. We started by choosing the main questions of our work, then we started the search in synthesis publications, clinical practice guidelines (CPG), metasearch engines and PubMed. Because we found synthesis publications, clinical practice guidelines and protocols made by reference institutions that answered our questions, it was not necessary to search in primary databases. However, we were able to read some of the original articles from the bibliography of the reviews we found, from which they had extracted their conclusions, in order to have a better understanding of its content. It is displayed on the bibliography.

In some sections of the guide we could not find information with sufficient evidence to make recommendations since not enough studies have been done yet, in these cases diverse opinions of Institutions and Reference Societies have been explained.

Finally, after making a critical reading of the search, I was able to write the conclusions and send them to my tutor, who gave me the go-ahead to finish writing the clinical practice guide. During this process, the tutor has been able to see how I was developing the clinical assistance guide since we shared the work online and in this way she could correct it as I was working on it. At the same time, we have done several tutorials in which she has helped me many times, orienting me in some points of great difficulty. So, through a systematic bibliographic research and the help of the director of the project, I was able to carry out the following care clinical practice guide.

Results/Conclusions:

The result of this work has been the creation of a clinical practice guide based on a solid bibliography and its adaptation to the Hospital and its service. It is hard to summarize the key points of the paper in a few lines, but the principal indications would be:

Preconceptional visit:

- It is recommended to make a preconceptional visit to all women with SLE to assess the maternal-fetus risk, adjust the medication and inform patients of possible complications.
- The preconceptional visit should include a clinical evaluation of the factors related to high obstetric risk, a general analysis of urine and immunological profile and the assessment of current treatment and during conception.
- It is recommended to postpone pregnancy in the presence of lupus activity and / or stroke during the previous six months and active lupus nephritis.
- It is recommended to contraindicate pregnancy if the patient presents: severe pulmonary hypertension, severe restrictive pulmonary disease, advanced renal failure and pre-eclampsia and / or HELLP syndrome before treatment.
- It is recommended to keep hydroxychloroquine during pregnancy since it has been shown to decrease the activity of the disease.

Pregnancy management:

- The pregnancy of women with SLE is a high-risk pregnancy that requires a highly specialized multidisciplinary team.

- From the medical point of view, a first visit is recommended in week 6 of pregnancy, a second visit between week 11 and 14 and then every 4 weeks until the 28, every 2 weeks until the 36 and every week until delivery .
- A closer fetus control is recommended with ultrasounds in weeks 12, 20, 24, 28, 32, 36 and from there every weeks until delivery.

Special situations:

- Pregnant women with anti-Ro and / or anti-La positive antibodies have a 2% risk of congenital complete heart block, therefore M-mode echocardiography and weekly pulsed Doppler follow-up are recommended from week 18 to week 26 and then every 2 weeks until the end of pregnancy.
- Antiphospholipid antibodies are associated with thrombosis and an increase in obstetric morbidity. In the presence of these antibodies, we must differentiate if they have antiphospholipid syndrome.

Postpartum:

- Labor and postpartum are risky situations for lupus reactivation. It is recommended to have a visit the month after to delivery with clinical and analytical control.
- The treatment of the woman during the postpartum period is the same as that of the non-pregnant woman. However, since some drugs are contraindicated during breastfeeding, it is recommended to keep the same treatment that was used during pregnancy.

Presentación oficial:

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente a mujeres en edad fértil. Se ha observado que el embarazo y el postparto son periodos en los que se asocia un mayor riesgo de exacerbación de la actividad lúpica. Además, la embarazada con LES tiene mayor riesgo de complicaciones que una mujer sana (muertes fetales, preeclampsia, parto pretérmino...). Por todo ello, es necesario el control exacto tanto preconcepcional como gestacional con un seguimiento clínico y analítico programado y multidisciplinar.

Debido a la gran relevancia del control clínico y analítico de la embarazada con LES para reducir la morbimortalidad materno-fetal, se ha decidido elaborar una guía de práctica clínica para el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de La Plana sobre el manejo asistencial de la embarazada con lupus eritematoso sistémico como Trabajo Final de Grado (TFG).

El objetivo ha sido crear una guía clínica asistencial basada en una revisión bibliográfica sistemática, que permita el manejo de las embarazadas con LES basado en la mejor evidencia disponible, y que sea aplicable en el Departamento de Salud de La Plana.

Por la presente, el personal implicado en la creación y elaboración de esta guía de práctica clínica ha considerado presentar dicho TFG al Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de La Plana, para que este valore su inclusión en la lista de guías asistenciales vigentes del servicio.

Lidia Barberán Martínez,
Eva María Moya Artuñedo

Índice:

1. INTRODUCCIÓN	13
2. OBJETIVOS	15
2.1. Objetivos generales	
2.2. Objetivos específicos	
3. PROCESO DE ELABORACIÓN	16
3.1. Preguntas clínicas estructuradas que llevaron a la búsqueda de evidencia	
3.1.1. Preguntas referentes a la bibliografía	
3.1.2. Preguntas referentes a la guía	
3.2. Búsqueda bibliográfica	
3.2.1. Publicaciones de síntesis	
3.2.2. Guías de práctica clínica	
3.2.3. Revisiones sistemáticas	
3.2.4. Pubmed	
3.2.5. Libros de consulta	
3.2.6. Criterios de inclusión y exclusión	
3.3. Métodos utilizados para formular las recomendaciones	
3.4. Validación de la guía de práctica clínica	
3.5. Conflicto de intereses	
4. VISITA PRECONCEPCIONAL	24
4.1. Valoración clínica	
4.1.1. Factores de alto riesgo obstétrico	
4.1.2. Situaciones especiales: contraindicación y aplazamiento del embarazo	
4.2. Pruebas de laboratorio	
4.2.1. Analítica general	
4.2.2. Análisis de orina	
4.2.3. Perfil inmunológico	
4.3. Valoración del tratamiento preconcepcional	

4.4. Tratamiento farmacológico en el momento de la concepción	
4.4.1. Tratamiento con hidroxicloroquina	
4.4.2. Tratamiento con ácido acetilsalicílico	
4.4.3. Tratamiento con heparina de bajo peso molecular	
5. MANEJO DEL EMBARAZO	29
5.1. Frecuencia de las visitas	
5.1.1. Primera visita	
5.1.2. Visitas médicas sucesivas	
5.2. Controles analíticos	
5.3. Control fetal	
6. SITUACIONES ESPECIALES	33
6.1. Lupus neonatal	
6.1.1. Bloqueo cardíaco congénito	
6.1.1.1. Introducción	
6.1.1.2. Patogénesis	
6.1.1.3. Diagnóstico	
6.1.1.4. Tratamiento	
6.2. Presencia de anticuerpos antifosfolípidos	
6.3. Reactivación del LES y cambios fisiológicos del embarazo	
6.4. Nefritis lúpica y preeclampsia	
6.4.1. Tratamiento de la nefritis lúpica	
7. POSTPARTO	42
7.1. Visita postparto	
7.2. Tromboprofilaxis	
7.3. Tratamiento y lactancia materna	
8. ANEXOS	44
Anexo I: Glosario de términos, abreviaturas, siglas y acrónimos	
Anexo II: Tablas y algoritmos	
Tabla 1: Criterios diagnósticos de LES	

Tabla 2: Fármacos utilizados en el tratamiento del LES

Tabla 3: Prevalencia de los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en las diferentes enfermedades autoinmunes

Figura 1: Algoritmo de la visita preconcepcional en la mujer con LES

Figura 2: Algoritmo del manejo del embarazo en la mujer con LES

Figura 3: Algoritmo del control de las gestantes con anticuerpos anti-Ro y/ anti-La positivo.

Imagen 1: Ecocardiografía en modo M, conducción auriculoventricular normal

Imagen 2: Ecocardiografía en modo M, bloqueo auriculoventricular completo

Imagen 3: Ecocardiografía Doppler de onda pulsada, Intervalo de Tiempo de Conducción Auriculoventricular normal

Anexo III: Proceso de implantación

Anexo IV: Proceso de monitoreo y evaluación

Anexo V: Proceso de actualización de la guía

Anexo VI: Guía de práctica clínica del embarazo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (versión reducida).

9. DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES	70
10. BIBLIOGRAFÍA	71

1. Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune, en la que los órganos, tejidos y células se dañan por la adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. En España, su prevalencia se estima en 9 por 10.000 habitantes de acuerdo con el estudio poblacional EPISER^{1,2}, afectando principalmente a mujeres en edad fértil con una razón mujer/hombre de 10/1³.

Sus manifestaciones clínicas multisistémicas, su curso clínico con periodos de actividad y remisión y su pronóstico variable hacen que esta enfermedad sea muy heterogénea, y unido a su baja prevalencia, dificulta no sólo el adquirir experiencia clínica suficiente, sino también el estudio de la enfermedad⁴. En la tabla 1 del anexo 2 se incluyen los criterios diagnósticos del LES⁵.

En cuanto a su etiopatogenia, el lupus eritematoso sistémico se ha visto relacionado con factores genéticos, ambientales, influencias hormonales e incluso con la alteración de la inmunorregulación. Genéticamente se ha observado una mayor prevalencia entre familiares de LES y de otras alteraciones inmunológicas. También se ha relacionado con factores ambientales como la luz UV-B, fármacos tales como la procainamida o la hidralazina, o virus como el virus Epstein-Barr. Finalmente, se ha visto relacionado con la alteración del sistema inmune encontrándose alteraciones de casi todos sus componentes: hiperactividad de los linfocitos B, supresión de las funciones reguladores de los linfocitos T y macrófagos⁶...

Adentrándonos en la relación entre el LES y el embarazo. Por un lado, se ha observado que el embarazo y el postparto son periodos en los que se asocia un mayor riesgo de exacerbación de la actividad lúpica, llegando a un riesgo de entre el 25 y el 60%. Este rango tan amplio varía en función de la presencia de factores de riesgo como la existencia de enfermedad activa durante los seis meses previos a la concepción del embarazo, la historia de nefritis lúpica y/o la discontinuación de la hidroxicloroquina (HCQ)^{4,7-9}. Por otro lado, la embarazada con LES tiene mayor riesgo de complicaciones que una mujer sana con un 19% de muertes fetales (el 55% durante el segundo trimestre), un 22% de preeclampsia (el 60% en gestantes con enfermedad renal) y un 30% de parto pretérmino^{8,9}.

Por todo ello, es necesario un gran control tanto preconcepcional, idealmente antes de los seis meses previos a la concepción (para tratar de reducir los factores de riesgo asociados a las complicaciones gestacionales) como gestacional con un seguimiento

clínico y analítico programado y multidisciplinar entre el especialista en medicina obstétrica y reumatológica para detectar lo más precozmente posible e intentar solucionar aquellas manifestaciones que vayan surgiendo a lo largo del embarazo que puedan perjudicar tanto a la salud materna como fetal.

Población diana: Departamento de salud 3 (Hospital de La Plana).

Usuarios diana: Mujeres con lupus eritematoso sistémico con deseo concepcional y/o embarazo cuyo centro de referencia sea el Hospital De La Plana (departamento de salud 3).

2. Objetivos

2.1. Objetivos generales:

- Elaborar una guía clínica asistencial para el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Plana que consiga estandarizar el manejo preconcepcional y del embarazo de una mujer con lupus eritematoso sistémico.

2.2. Objetivos específicos:

- Conocer la necesidad de la visita preconcepcional en las mujeres con LES, y a su vez, saber valorar si presenta alguna contraindicación al embarazo, factores de riesgo para futuras complicaciones del embarazo y/o fetales, ajustar la medicación y/o añadir medicación preventiva para el embarazo.
- Ajustar el manejo del embarazo de la mujer con lupus eritematoso sistémico.
- Reconocer situaciones especiales como la presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La y su relación con el lupus neonatal y el bloqueo cardíaco congénito; o la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y su relación con el Síndrome Antifosfolípido (SAF).
- Diferenciar los cambios fisiológicos del embarazo de aquellos debidos a un aumento de la actividad lúpica y conocer su tratamiento durante el embarazo.
- Diferenciar la preeclampsia de la nefritis lúpica y conocer cómo tratarla y cuándo se debe indicar la finalización del embarazo.

3. Proceso de elaboración

3.1. PREGUNTAS CLÍNICAS

Para poder realizar la presente guía de práctica clínica nos planteamos las siguientes preguntas clínicas.

3.1.1. Preguntas referentes a la bibliografía:

- ¿Existen publicaciones de síntesis y/o revisiones sistemáticas sobre las complicaciones y factores de riesgo relacionados con el embarazo de mujeres con lupus eritematoso sistémico? ¿Y del manejo de la gestación de la mujer con LES? En el caso de que existieran:
 - ¿Están estas publicaciones actualizadas?
 - ¿Están basadas en la mejor evidencia disponible?
 - ¿Son aplicables a nuestra población diana?
- ¿Disponemos de guías de práctica clínica y /o protocolos del manejo asistencial de la mujer con lupus eritematoso sistémico? En el caso de que si hubiesen:
 - ¿Están estas guías y/o protocolos actualizados?
 - ¿Están basados en la mejor evidencia disponible?
 - ¿Son aplicables a nuestra población diana y nos facilitan claramente el manejo de la gestación de la mujer con LES?

3.1.2. Preguntas referentes a la guía de práctica clínica:

- ¿Cuáles son las complicaciones relacionadas con el lupus eritematoso sistémico y el embarazo?
- ¿Existen factores de riesgo que nos ayuden a predecir las futuras complicaciones materno-fetales y así estimar el riesgo materno-fetal? ¿Cuáles son?
- ¿Existen factores de riesgo que deban contraindicar y/o aplazar el embarazo por su excesivo riesgo materno-fetal?
- ¿Existen evidencias sobre la importancia de la visita preconcepcional?
- ¿Existen evidencias sobre cómo manejar el control gestacional de una mujer con LES? ¿Cuántas visitas obstétricas deberían realizarse? ¿Con qué frecuencia se deben hacer las pruebas complementarias? ¿Qué pruebas?

- ¿Existen evidencias sobre cuál es el tratamiento que debería seguir la gestante con LES? ¿Deberían tomar todas las gestantes con lupus hidroxicloroquina? ¿Y ácido acetilsalicílico?
- ¿Cómo podemos controlar y tratar la aparición de lupus neonatal y el bloqueo cardíaco congénito?
- ¿Cómo podemos diferenciar los cambios fisiológicos del embarazo de aquellos producidos por una reactivación lúpica? ¿Cuál es el tratamiento de la reactivación lúpica durante la gestación?
- ¿Cómo podemos diferenciar la nefritis lúpica de la preeclampsia? ¿Cuál es su tratamiento? ¿Existe evidencia sobre cuándo debe terminar el embarazo de la mujer con LES?
- ¿Tiene la embarazada con LES mayor riesgo de complicaciones durante el puerperio? ¿Requiere un control clínico y/o analítico diferente de la gestante normal? ¿Cuál es el tratamiento de la mujer con LES durante este periodo? ¿Necesita tromboprofilaxis?
- ¿Puede dar lactancia materna una mujer con LES?

3.2. FUENTES BIBLIOGRÁFICAS:

A partir de las preguntas descritas en el apartado anterior, se inició la búsqueda bibliográfica sistemática en octubre de 2017 finalizando la misma en febrero de 2018. Se realizaron diferentes búsquedas y se seleccionaron aquellos artículos que resultaron más útiles para nuestra guía asistencial.

La búsqueda sistemática de la información se enfocó en publicaciones de síntesis, guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas, instituciones de referencia de ginecología y obstetricia y de reumatología, pubMed, libros de consulta y páginas web de asociaciones. A continuación explicaremos detalladamente las principales fuentes de información utilizadas y los criterios de búsqueda en cada una de ellas.

3.2.1. Publicaciones de síntesis: Up to Date

Mediante la lectura de los artículos obtenidos de la búsqueda decidimos seleccionar los que por su contenido respondían a nuestras preguntas y que quedan referenciados en la bibliografía. Por ejemplo, en la búsqueda “pregnancy” y “lupus erythematosus systemic” encontramos dos publicaciones relacionadas directamente con la guía: “Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus”⁹ y “Patient education:

Systemic lupus erythematosus and pregnancy (Beyond the Basics)”, esta última publicación la descartamos porque no era útil para nuestra guía ya que contenía información que no respondía a las preguntas que queríamos resolver.

A continuación se expone una tabla que resume los términos empleados en la búsqueda, los filtros, resultados obtenidos y seleccionados.

Términos empleados	Filtros	Result.	Selec.	Bibliografía
“pregnancy” “systemiclupus erythematosus”	No	10	1	9
“neonatal lupus”	No	12	2	16, 18

3.2.2. Guías de práctica clínica

En cuanto a la búsqueda de guías de práctica clínica, se consultaron con las palabras clave “pregnancy” y “lupus erythematosus systemic”. Con estos términos sólo encontramos la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.⁴

- National Institute For Health And Clinical Excellence (NICE): 0 resultados
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): 0 resultados
- New Zealand Guidelines Group (NZGG): 0 resultados
- National Health and Medical Research Council (NHMRC): 0 resultados
- National Guideline Clearinghouse: 0 resultados
- Guidelines International Network (G-I-N): 0 resultados

También realizamos una búsqueda de las **instituciones de referencia de ginecología y obstetricia** tanto nacionales como internacionales con las palabras clave “pregnancy” y “lupus erythematosus systemic” obteniendo únicamente el Protocolo de lupus eritematoso sistémico y embarazo realizado por el Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i neonatologia y el Hospital Clínic de Barcelona⁸.

- American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): 0 resultados
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG): 0 resultados
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC): 0 resultados
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO): 0 resultados

A medida que realizamos el protocolo asistencial, necesitamos ampliar la búsqueda con los términos de preeclampsia y tromboprofilaxis durante el embarazo encontrando los siguientes:

- National Institute For Health And Clinical Excellence (NICE): PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio) | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [citado 24 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg23/chapter/1-Recommendations>¹⁰
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO): Enfermedad tromboembólica venosa en la gestación. Medicina perinatal. Actualizada octubre 2012. [Internet]. [citado 24 de abril de 2018]. Disponible en: www.prosego.com¹¹

En cuanto a las **instituciones de referencia de reumatología**, consultamos la página Web del Colegio Americano de Reumatología⁵ de donde pudimos extraer la información para elaborar la tabla 1 del anexo II sobre los criterios diagnósticos del LES.

3.2.3. Revisiones sistemáticas

Se realizó una búsqueda de las revisiones sistemáticas sobre el manejo del lupus eritematoso sistémico y el embarazo en el Grupo Cochrane del embarazo y parto (**Cochrane pregnancy and childbirth group**) pero NO se encontraron resultados.

3.2.4. Pubmed

Se realizó una primera búsqueda mediante términos MeSH ("Pregnancy"[Mesh]) AND "Systemic lupus erythematosus" [Majr]), restringiendo la búsqueda a revisiones sistemáticas, metanálisis y guías de práctica clínica. De los resultados se excluyeron aquellos artículos que una vez leídos no resultaban útiles para nuestra guía porque no respondían a ninguna de las preguntas que nos habíamos planteado previamente y también descartamos aquellos artículos que aunque si las contestaban no tenían suficiente calidad según la herramienta de análisis de revisiones sistemáticas del programa de lectura crítica CASPe. Puesto que teníamos suficientes revisiones, guías de prácticas clínicas y protocolos sobre todos los aspectos que necesitábamos para la elaboración de la guía no se incluyeron en la búsqueda fuentes de información primaria.

En una segunda búsqueda tratamos de responder a la pregunta: ¿Cómo podemos controlar y tratar la aparición de lupus neonatal y el bloqueo cardíaco congénito?, de la misma forma que en la primera búsqueda restringimos la búsqueda en revisiones sistemáticas, meta-análisis y guías de práctica clínica, de los resultados seleccionamos aquellos que nos ayudaban a responder a la pregunta y que contenían suficiente calidad según el programa de lectura crítica CASPe.

Debemos tener en cuenta que todas las búsquedas se realizaron exclusivamente con el filtro de idiomas en castellano e inglés.

A continuación se expone una tabla que resume los términos empleados en la búsquedas, filtros, resultados obtenidos y seleccionados, y la referencia bibliográfica de cada uno de ellos.

Búsqueda MESH: subheadings y tesauros empleados	Filtros	Result.	Selec.	Referenciados en la bibliografía como:
("Pregnancy"[Mesh] AND "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh])	Last 5 years// Guideline	3	2	14, 31
("Pregnancy"[Mesh] AND "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh])	Last 5 years// Review	65	11	7, 12, 13, 14, 15, 26, 27, 29, 32, 33, 34
("Pregnancy"[Mesh] AND "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh])	Last 5 years// Meta-analysis	2	1	32
("Autoimmune Diseases"[Mesh] AND "Neonatal Systemic lupus erythematosus"[Supplementary Concept]) OR "Congenital heart block"[Supplementary Concept]	Last 5 years// Review	37	7	17, 19, 20, 21, 22, 23, 24

3.2.5. Libros de consulta

Finalmente también realicé consultas en los siguientes libros:

- Lupus eritematoso sistémico | Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e | HarrisonMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 25 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://harrisonmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1717§ionid=114936355> ⁶
- Reumatología. Manual Curso Intensivo MIR Asturias. Edición 2017. Capítulo 5, pág. 60-68. Alberto García Guerrero¹²

3.2.6. Criterios de inclusión y exclusión de la búsqueda

En la siguiente tabla se resumen los criterios de inclusión y exclusión que permitieron realizar la búsqueda y seleccionar las 34 referencias que se exponen en la bibliografía.

Criterios de inclusión:
Idiomas: castellano e inglés
Publicado en los últimos 5 años
Revisiones sistemáticas, metanálisis y guías de práctica clínica.
Responden a las preguntas planteadas en el apartado 3.1.
Tienen suficiente calidad según la herramienta de análisis de revisiones sistemáticas del programa de lectura crítica CASPe
Criterios de exclusión:
Aquellos artículos que no cumplen los criterios de inclusión

3.3. MÉTODOS UTILIZADOS PARA FORMULAR LAS RECOMENDACIONES.

La información y las recomendaciones que aporta esta guía de manejo asistencial de la mujer embarazada con lupus eritematosos sistémico están basadas en la lectura crítica (mediante el programa de lectura crítica CASPe) de la búsqueda bibliográfica sistemática que se ha explicado anteriormente.

Los grados de recomendación que se expresan a lo largo a de la guía son el resultado del consenso de las diferentes publicaciones y niveles de evidencia. En la guía quedan referenciados los casos en los que existen Guías de Práctica Clínica como la Guía de práctica clínica sobre el lupus eritematoso sistémico realizada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad⁴ que si aportan el nivel de evidencia o fuerza de recomendación basándose en los niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Como en la mayor parte de la bibliografía consultada se utilizan estos grados de recomendación de SIGN, la mayoría de las recomendaciones que se recogen en la guía siguen esta clasificación y las que no, se han tratado de convertir a esta.

Los niveles de evidencia y grados de recomendación de la SIGN consisten en:⁴

Niveles de evidencia	
1++	Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.

2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos

Grados de recomendación	
A	¡ Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.
√	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo que ha elaborado la guía con el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Plana.

* Los estudios clasificados como 1- y 2- NO deben utilizarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alta probabilidad de sesgos.

En los casos en los que no hay suficiente evidencia para recomendar una determinada actuación o cuando se han detectado contradicciones entre las fuentes bibliográficas, se ha explicado en el texto que no hay suficiente evidencia y se ha elaborado una propuesta bajo el consenso de los profesionales expertos en la materia, consultado con expertos de LES y embarazo a nivel estatal. Por otro lado, debemos tener en cuenta que en una gran parte de la guía no se han empleado niveles de recomendación debido a su alto contenido descriptivo.

Finalmente nos gustaría destacar que las recomendaciones que se explican en esta guía son de carácter general, basadas en la mejor evidencia científica del momento y que pretenden ser una herramienta útil que agilice la toma de decisiones en el proceso de atender a la paciente embarazada con LES. Estas recomendaciones, al ser aplicadas a la práctica, podrán tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades y preferencias de cada paciente y los recursos disponibles en el momento de la atención.

3.4. VALIDACIÓN DEL PROTOCOLO

La presente guía del manejo asistencial de la mujer embarazada con LES ha sido presentada al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Plana, el cual ha dado su aprobación.

Posteriormente ha sido presentada a la comisión de calidad asistencial y seguridad del paciente del departamento de la plana creado desde 2018 y por la comisión de dirección de dicho departamento.

En el Anexo VI podemos observar la versión reducida de esta, que se encontrará disponible en el intranet del Hospital Universitario de la Plana.

3.5. CONFLICTO DE INTERESES

La guía de práctica clínica no ha recibido financiamiento externo. No ha existido ningún tipo de conflicto de intereses en la formulación de las recomendaciones.

4. Visita preconcepcional

Puesto que el LES afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva y que la fertilidad es habitualmente normal, y conociendo el efecto que tiene el embarazo sobre la actividad lúpica, y a su vez, el aumento de complicaciones materno-fetales que produce esta enfermedad en el embarazo. Sabemos que, comparando con la población general, se trata de un embarazo de alto riesgo.

La visita preconcepcional es esencial en estas pacientes ya que nos permitirá estimar el riesgo materno-fetal para así poder realizar un plan individualizado a cada paciente, ajustar la medicación, ya que algunos de los fármacos pueden ser dañinos tanto para el embarazo como para la lactancia materna, e informar a la paciente de los posibles riesgos materno-fetales (grado de recomendación B)^{4,8,9,12,13}.

4.1. VALORACIÓN CLÍNICA:^{4,8,9,14}

4.1.1. Factores de alto riesgo obstétrico:

Es de especial importancia detectar aquellas situaciones que supongan un elevado riesgo de problemas obstétricos. Algunos de ellos relacionados directamente con el lupus eritematoso sistémico y otros como la edad, la diabetes mellitus, la presencia de complicaciones obstétricas previas... siendo factores de riesgo generales para cualquier gestación.

- Relacionados con el lupus eritematoso sistémico:
 - Daño orgánico irreversible (insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial). Es especialmente importante porque como veremos en el punto 4.1.2. pueden llegar a contraindicar el embarazo.
 - Nefritis lúpica. La nefritis activa se asocia a prematuridad y la historia de nefritis con la preeclampsia. Y a su vez, ambas con hipertensión arterial durante la gestación⁴.
 - Presencia de actividad lúpica se relaciona con prematuridad y pérdidas fetales⁴.
 - Corticosteroides a dosis altas en el momento de la concepción (dosis mayor de 20mg/día) se asocia con prematuridad⁴.
 - Presencia de anticuerpos antifosfolípidos o síndrome antifosfolípido se ha relacionado con pérdidas fetales, prematuridad y trastornos hipertensivos del embarazo⁴.

- Presencia de anticuerpos anti-Ro/anti-La. Las embarazadas que presentan estos anticuerpos tienen aproximadamente un riesgo del 2% de que sus hijos sufran un bloqueo cardíaco congénito⁴. Esta situación se explicará en el apartado 6.1.
- Generales no relacionados directamente con el LES:
 - Complicaciones obstétricas previas
 - Edad > 40 años
 - Hipertensión arterial: se ha relacionado con pérdida fetal, nacimiento pretérmino y retraso de crecimiento intrauterino. Por tanto, es de especial importancia la toma de la presión arterial^{9,10}.
 - Diabetes mellitus
 - Otros: tabaco, abuso de drogas...

Por otro lado, también se debe considerar el **daño orgánico ocasionado por el LES** puesto que éste empeora el pronóstico de la gestación. El daño renal crónico (>3mg/dl de creatinina sérica) se relaciona con mal control de la presión arterial durante el embarazo y un aumento de la incidencia de preeclampsia y abortos.

4.1.2. Situaciones especiales: contraindicación y aplazamiento del embarazo

Es importante conocer que, aunque en un número limitado de pacientes, el embarazo puede estar contraindicado por un elevado riesgo materno (Tabla 1). Otras veces, será aconsejable posponerlo (Tabla 2).

Tabla 1:

Situaciones en las que se encuentra <u>contraindicado</u> el embarazo en pacientes con LES. Grado de recomendación B ^{4,8,9,13}
● Hipertensión pulmonar grave (Presión sistólica de la arteria pulmonar > 50 mmHg o sintomática)
● Enfermedad pulmonar restrictiva grave (Capacidad vital forzada <1L)
● Insuficiencia renal avanzada (creatinina >2.8 mg/dL)
● Insuficiencia cardíaca avanzada
● Preeclampsia severa y/o síndrome HELLP previos a pesar de tratamiento

Tabla 2:

Situaciones en las que se aconseja <u>aplazar</u> el embarazo en pacientes con LES. Grado de recomendación B ^{4,9,13*}
● Brote grave de lupus en los 6 meses previos. Idealmente la actividad lúpica debería

mantenerse quiescente durante los 6 meses previos a la concepción. La presencia de LES activo en el momento de la concepción es un fuerte predictor de complicaciones materno-fetales.

- Nefritis lúpica activa. Idealmente la actividad lúpica debería mantenerse quiescente durante los 6 meses previos a la concepción.
- Ictus en los 6 meses previos

* Debemos tener en cuenta que la existencia de pacientes con signos de actividad lúpica persistente (niveles bajos de complemento, niveles elevados de anticuerpos anti-DNA...) sin manifestaciones clínicas NO implica contraindicación del embarazo.

4.2. PRUEBAS DEL LABORATORIO:^{4,8,9,13}

Para poder objetivar el riesgo materno-fetal explicado en el apartado anterior deberemos realizar las siguientes pruebas:

4.2.1. Analítica general

- Hemograma completo
- Reactantes de fase aguda: VSG, PCR
- Bioquímica: glucosa, creatinina, filtrado glomerular, BUN, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina, CPK, proteínas totales, albúmina, sodio, potasio.
- Hemostasia: tiempo de protrombina y tiempo de cefalina

4.2.2. Análisis de orina

- Perfil básico: hematíes, leucocitos y cilindros
- Cociente proteína/creatinina. Si la paciente presenta antecedentes de nefritis lúpica, solicitar además proteinuria en orina de 24 horas.

4.2.3. Perfil inmunológico

- Anticuerpos anti-DNA de doble cadena.
- Niveles de complemento: C3, C4, CH50
- Anticuerpos antifosfolípidos (AAF): anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (aCL) y anti- β 2 glicoproteína I (a β 2GPI).*
- Anticuerpos anti-Ro y anti-La.*

* En ambos casos se solicitarán si las determinaciones previas fueron negativas y si la fecha de la última determinación fue hecha hace más de un año antes de la valoración preconcepcional.

4.3. VALORACIÓN DEL TRATAMIENTO PRECONCEPCIONAL.^{4,8,9}

Se deberá **revisar la medicación** que toma la paciente antes de la concepción con el objetivo de asegurarnos de que no haya ningún fármaco teratogénico. En la tabla 2 del anexo 2 se exponen los fármacos utilizados por las pacientes con LES, sus riesgos durante el embarazo, la posibilidad de dar lactancia natural y algunos comentarios específicos.

Es interesante destacar que el momento ideal para la concepción es aquel en el que la enfermedad está estable (idealmente 6 meses) minimizando de esta forma la medicación durante el embarazo. Pero en muchas ocasiones, los embarazos ocurren en periodos de actividad lúpica en los que se deberá revisar todo el tratamiento que lleva la paciente en ese momento y retirar aquel con potencial dañino para el feto. En conclusión, deberemos escoger el tratamiento farmacológico según la actividad lúpica de ese momento equilibrando el propio riesgo de la enfermedad y del fármaco utilizado, usando siempre las mínimas dosis necesarias^{4,8,9} y tomando la decisión conjuntamente con el servicio de reumatología.

Si la paciente está en tratamiento con metotrexate (MTX) o micofenolato de mofetilo (MMF), se deberá sustituir por azatioprina (AZT) y posponer el embarazo durante 6 meses (recomendación B)^{4,9,13}. Si después de este tiempo la enfermedad se mantiene estable, se podrá aconsejar la gestación^{4,8,9}.

4.4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN EL MOMENTO DE LA CONCEPCIÓN:

4.4.1. Tratamiento con hidroxicloroquina (HCQ)

Durante la gestación, como consecuencia de los cambios fisiológicos del embarazo, existe un mayor riesgo de que se produzcan exacerbaciones de la enfermedad lúpica. La aparición de estas reagudizaciones son potencialmente nocivas tanto para la salud materna, pudiendo causar daños orgánicos importantes, como para la fetal, ya que, por un lado, éste puede verse sometido a un mayor número de fármacos que pueden ser nocivos y, por otro lado, porque como ya hemos explicado anteriormente la actividad de la enfermedad de por sí es un factor de riesgo importante para complicaciones obstétricas^{4,15}.

Se ha demostrado que la hidroxicloroquina (HCQ) y la cloroquina (CQ) reducen el riesgo de estos brotes y además mejoran la supervivencia a largo plazo de nuestras pacientes (nivel de evidencia 2++)^{4,15}. Es más, también se ha observado que la supresión de la HCQ en el primer trimestre del embarazo aumenta los brotes de la enfermedad⁴.

A su vez, se ha estudiado que el tratamiento durante el embarazo con estos antipalúdicos no se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar anomalías congénitas en los recién nacidos (nivel de evidencia 2++)^{4,15}, aunque hay una menor evidencia disponible para la cloroquina (debido a un menor número de pacientes estudiados). Por este motivo se recomienda **mantener la hidroxiclороquina durante el embarazo** a una dosis de 6,5 mg/kg/día (nivel de recomendación B)^{4,15}.

4.4.2. Tratamiento con ácido acetilsalicílico¹⁰

Debido a que las gestantes con LES presentan alto riesgo de preeclampsia, se recomendará el tratamiento con ácido acetilsalicílico (150 mg/día) desde el primer trimestre del embarazo (semana 12) para disminuir el riesgo de su desarrollo (nivel de recomendación B)¹⁰. El AAS se tomará por la tarde y junto con la alimentación.

4.4.3. Tratamiento con heparina¹¹

Las embarazadas con LES también presentan un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) por lo que se recomienda la profilaxis primaria farmacológica antenatal con la heparina de bajo peso molecular (HBPM) (recomendación B). Este tratamiento deberá iniciarse en el primer trimestre y mantenerse durante todo el embarazo debido a que el riesgo de ETE es igual en cada uno de los trimestres. También se recomendará su uso durante las 6 primeras semanas del puerperio (ver apartado 7).

5. Manejo del embarazo

Es necesario un gran control gestacional de la embarazada con lupus eritematoso sistémico por un equipo multidisciplinar altamente especializado en el embarazo de alto riesgo constituido por especialistas en medicina materno-fetal, expertos en enfermedades autoinmunes, hematólogos y neonatólogos con el fin de detectar lo más precozmente posible e intentar solucionar aquellas manifestaciones que vayan surgiendo a lo largo del embarazo y que puedan perjudicar tanto a la salud materna como fetal.

5.1. FRECUENCIA DE LAS VISITAS

La frecuencia de las visitas dependerá de:

- Gravedad de la enfermedad
- Actividad lúpica durante la gestación
- Riesgo de complicaciones materno-fetales evaluado en la visita preconcepcional (ver apartado 4)

Valorando estos aspectos, el calendario de las visitas se ajustará a la evolución individual de cada paciente y a los protocolos de las unidades involucradas, principalmente reumatología, en la que se aconseja realizar el control de la actividad lúpica una vez al trimestre, y más frecuentemente en el caso de que haya LES activo.⁹

De forma general, en las embarazadas con LES que se presenten estables, sin evidencia de actividad lúpica y sin elevado riesgo de complicaciones materno-fetales, se recomienda seguir el siguiente esquema:^{4,8,9}

5.1.1. Primera visita:

El primer control debería realizarse una vez confirmado el embarazo, alrededor de la **semana 6 de gestación**.

Si la embarazada no asistió a la visita preconcepcional, se deberá realizar esta visita (apartado 4) para así poder evaluar la actividad lúpica que presenta en el momento y la presencia de patologías y/o factores de riesgo que puedan agravar el embarazo, a su vez, se deberán iniciar las intervenciones preventivas oportunas para controlar la actividad lúpica y ajustar la medicación. En el caso de que se cumpla alguno de los criterios de la tabla 1 del apartado 4.1.2 se deberá desaconsejar el embarazo.

Además, es en esta visita donde una vez confirmada la viabilidad del embarazo, deberemos explicar claramente los riesgos debidos al embarazo con LES, su situación

en función de los parámetros expuestos anteriormente (apartado 4.1.1), cómo realizaremos el seguimiento del embarazo y de la necesidad de la medicación ajustada ya en la visita preconcepcional (apartado 4.4).

5.1.2. Visitas médicas sucesivas:

Una vez realizada la primera visita, se solicitará la primera analítica y ecografía de primer trimestre (semana 11 a 14). A partir de esta semana, se deberán realizar las siguientes visitas:

- Cada 4 semanas hasta la semana 28
- Cada 2 semanas hasta la semana 36
- Cada semana hasta el parto.

En las embarazadas estables que no hayan tenido actividad lúpica durante la gestación se programará el **parto** entre las semanas 40 y 41.

En cada una de las visitas se realizará una anamnesis y exploración física completa tratando de buscar síntomas y signos compatibles con actividad lúpica. En el apartado 6.3. se expone cómo diferenciar una reagudización lúpica de los cambios fisiológicos del embarazo. A su vez, también se valorará la tensión arterial y un análisis cualitativo de orina para evaluar la presencia de proteínas y hematuria.

En el caso de que se encontraran evidencias de actividad lúpica y/o complicaciones materno-fetales se deberá ajustar la frecuencia de las visitas.

5.2. CONTROLES ANALÍTICOS^{8,9}

Se combinarán los parámetros de laboratorio utilizados en el seguimiento habitual de la gestación con aquellos parámetros que nos permitirán obtener un control del lupus eritematoso sistémico y sus complicaciones.

La frecuencia con la que se deberán repetir estas pruebas dependerá de cada embarazada, en función de la actividad de la enfermedad. Las gestantes que presentan lupus eritematoso sistémico estable necesitarán solo una evaluación al trimestre, sin embargo, aquellas que tengan el lupus activo necesitarán revisiones más frecuentemente.

- **Primer trimestre:**
 - Protocolo del primer trimestre de una gestante sin complicaciones.
 - Función renal: creatinina, filtrado glomerular (FG), BUN, ácido úrico, sedimento de orina y cociente proteína/creatinina en orina. En las

gestantes con antecedentes de enfermedad renal y/o proteinuria se solicitará proteinuria de 24 horas.

- Función hepática: ALT, AST, bilirrubina total
- Perfil tiroideo: T4, TSH.
- Anticuerpos anti-DNA y complemento (C3, C4 y CH50). Sólo si han pasado más de 3 meses de la última determinación.
- Anticuerpos anti-Ro y anti-La.*
- Anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (aCL) y anti- β 2 glicoproteína I (a β 2GPI).*

* Sólo si no fueron solicitados en la visita preconcepcional (apartado 4).

- **Segundo trimestre:**

- Protocolo del segundo trimestre de una gestante sin complicaciones.
- Función renal: creatinina, filtrado glomerular (FG), BUN, ácido úrico, sedimento de orina y cociente proteína/creatinina en orina. En las gestantes con antecedentes de enfermedad renal y/o proteinuria se solicitará proteinuria de 24 horas.
- Función hepática: ALT, AST, bilirrubina total
- Anticuerpos anti-DNA y complemento (C3, C4 y CH50).

- **Tercer trimestre:**

- Protocolo del tercer trimestre de una gestante sin complicaciones.
- Función renal: creatinina, filtrado glomerular (FG), BUN, ácido úrico, sedimento de orina y cociente proteína/creatinina en orina. En las gestantes con antecedentes de enfermedad renal y/o proteinuria se solicitará proteinuria de 24 horas.
- Función hepática: ALT, AST, bilirrubina total
- Anticuerpos anti-DNA y complemento (C3, C4 y CH50).

Si en cualquiera de los controles analíticos se evidencia proteinuria y/o hipertensión arterial, es muy importante solicitar un sedimento de orina y proteínas en orina de 24 horas.

Finalmente, se ha de tener en consideración que muchos de los cambios fisiológicos del embarazo se pueden superponer con la actividad lúpica. Este hecho nos puede dificultar diferenciar cuándo se trata de un cambio normal en el embarazo de aquel que se deba a la exacerbación de su enfermedad. En el apartado 6.3 se expone cómo diferenciarlos.

5.3. CONTROL FETAL

En gestantes estables, sin evidencia de actividad lúpica ni riesgo materno-fetal, se recomienda un esquema de exploraciones ecográficas similar al siguiente:^{4,8,9}

- Ecografía del primer trimestre (semana 11 a 14): test combinado de cromosomopatías
- Ecografía morfológica (semana 20 a 22)
- Ecografía de control para valorar crecimiento fetal y líquido amniótico cada 4 semanas (semanas 24, 28, 32 y 36). Si crecimiento fetal < p10 iniciar protocolo de PEG/CIR.
- A partir de las 36 semanas, monitorización cardiotocográfica y ecografía para valoración del líquido amniótico semanal. Se realizará la biometría fetal cada dos semanas (36, 38, 40)
- En las gestantes con anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB positivos, se recomienda aumentar la vigilancia de bloqueo cardíaco congénito y lupus neonatal congénito. (Ver apartado 6.1)

Este esquema de exploraciones ecográficas se podrá modificar y ajustar en función de la presencia de complicaciones materno-fetales y/o actividad lúpica.

En la figura 2 del anexo II se muestra el algoritmo de manejo de la mujer con LES.

6. Situaciones especiales durante el embarazo

6.1. LUPUS NEONATAL

El lupus neonatal es una enfermedad autoinmune adquirida de forma pasiva que ocurre en los hijos de madres con anticuerpos anti-Ro y/o anti-La. Estos anticuerpos se encuentran de forma mucho más frecuente en mujeres con enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren. En la tabla 4 del anexo 2 se muestra la prevalencia de estos anticuerpos en las diferentes enfermedades autoinmunes. Sin embargo, en algunas ocasiones ocurren en niños de madres que presentan los anticuerpos, pero que no tienen síntomas de lupus u otras enfermedades autoinmunes en el momento del embarazo. Aproximadamente la mitad de estas madres desarrollarán posteriormente una enfermedad autoinmune (más frecuentemente el síndrome de Sjögren que el LES)^{16,17}.

La frecuencia del lupus neonatal (LN) es del 3-5%. Sus principales manifestaciones son cardíacas y cutáneas. Las alteraciones cardíacas ocurren principalmente entre las semanas 18 y 24 de gestación y su expresión más grave es el bloqueo auriculoventricular (AV) completo. Las alteraciones cutáneas se observan más frecuentemente después del nacimiento. Otras manifestaciones menos frecuentes son hematológicas y hepatobiliares^{8,16}.

El riesgo de tener un hijo con bloqueo cardíaco completo en estas madres es de un 2% para las primigestas y para las madres de hijos anteriores sanos, representando una incidencia de 1/15.000-20.000 recién nacidos vivos^{8,16}. Este riesgo aumenta entre diez y cinco veces respectivamente, si su hijo anterior tuvo bloqueo cardíaco completo o lupus neonatal cutáneo.

6.1.1. Bloqueo cardíaco congénito (BCC)

6.1.1.1. Introducción

El **bloqueo auriculoventricular completo congénito** es la disociación de las contracciones auriculares y ventriculares. Esta disociación provoca una disminución significativa de la frecuencia ventricular que puede dar lugar a insuficiencia cardíaca fetal, incluida el hidrops fetal. El bloqueo AV completo se asocia con un riesgo significativo de mortalidad y morbilidad perinatal estimado en un 45-50%⁸ y a la necesidad de marcapasos postnatal de más del 80%⁸.

La presencia de los anticuerpos anti-Ro y/o anti-La durante el embarazo es responsable del 80 al 95 por ciento de todos los casos de bloqueo cardíaco congénito completo diagnosticado en el útero o en el período neonatal¹⁶⁻¹⁸.

Por otro lado, debemos destacar que el bloqueo cardíaco congénito mediado por inmunidad ocurre más comúnmente con un **corazón estructuralmente normal** aunque un 10% de los casos se asocian a cardiomiopatías¹⁶. Sin embargo, también existe el bloqueo cardíaco congénito relacionado con ciertos defectos cardíacos estructurales que predisponen el desarrollo de este como el isomerismo de los apéndices auriculares izquierdos, las conexiones auriculoventriculares discordantes, la tetralogía de Fallot o la hipoplasia del ventrículo derecho.¹⁶⁻¹⁹ A causa del bloqueo auriculoventricular completo congénito se podrán desarrollar **anomalías funcionales** que coexistirán tanto en los corazones estructuralmente normales como en aquellos con alteraciones. Estas anomalías son la cardiomegalia, la hipertrofia ventricular, la alteración de la función ventricular, la regurgitación de la válvula auriculoventricular y todas ellas podrán dar lugar a derrames pericárdicos y, en casos más graves, hidrops fetal^{8,16-18}.

6.1.1.2.Patogénesis:

El bloqueo cardíaco completo congénito mediado por inmunidad, es decir, no relacionado con cardiopatías estructurales, es una enfermedad autoinmune adquirida pasivamente relacionada con el paso transplacentario de autoanticuerpos maternos anti-Ro / SSA o anti-La / SSB, especialmente los 52 kD Ro / SSA (Ro52); 60 kD Ro / SSA (Ro60) y 48 kD La / SSB (La48) al feto dando como resultado la inflamación del tejido de conducción fetal y del miocardio con fibrosis^{16,17}. Además de inducir daño tisular, se ha observado que estos anticuerpos pueden inhibir la activación de los canales cardíacos de calcio tipo L y T, siendo los canales de tipo L muy importantes para la propagación y conducción del potencial de acción en los nodos auriculoventricular y sinoauricular¹⁶.

Sin embargo, es más que el simple paso transplacentario de anticuerpos, ya que la enfermedad es rara, incluso en madres que tienen estos anticuerpos (sólo un 2%), y puede haber discordancia de la enfermedad, incluso en gemelos monocigóticos¹⁶. Por lo tanto, podemos pensar que la presencia de autoanticuerpos puede estar asociada con el proceso de la enfermedad, pero no es la única causa. Existen factores que aún no se han confirmado que pueden contribuir a la patogénesis del bloqueo AV completo mediado por la inmunidad, y estos pueden ser factores ambientales, genéticos, maternos, fetales o externos¹⁷. La genética fetal (locus del HLA) y la presencia de

hipotiroidismo o la edad materna se han relacionado con un aumento del riesgo de BCC²⁰.

6.1.1.3. Diagnóstico:

Como se explica en el apartado 4 y 5, en la visita preconcepcional de la mujer con LES o en la primera visita de control del embarazo con LES, deberemos estudiar la presencia de los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. En el caso de que sean positivos, tendrán aproximadamente un 2% de riesgo de que el feto sufra bloqueo cardíaco completo durante el embarazo. Las mujeres con títulos bajos de anticuerpos tienen menos probabilidades de tener bloqueo cardíaco congénito que las mujeres con títulos elevados¹⁶. Sin embargo, el problema es que por un lado, la mayoría de las mujeres con estos anticuerpos tienen títulos altos, y por otro, los laboratorios tienen diferentes valores de corte.

Por tanto, las mujeres que den positivo para anti-Ro y anti-La deberán seguir una evaluación más intensa con el fin de detectar y tratar el bloqueo auriculoventricular en el caso de que este aparezca. Pero, ¿cómo podemos evaluar la aparición del bloqueo cardíaco congénito? Postnatalmente, el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones es la técnica de elección para el diagnóstico de las arritmias, sin embargo, durante la vida fetal es muy difícil realizar un ECG fetal debido a la distancia del feto a la piel materna, las propiedades aislantes del vórnix^{16,17}... Una técnica alternativa es la magnetocardiografía fetal que detecta los campos magnéticos originados por las señales eléctricas del corazón, pero esta técnica necesita una habitación con blindaje magnético y se utiliza casi exclusivamente en investigación^{16,17}. Por todo ello, la ecocardiografía es la técnica principal para evaluar las arritmias en el feto. El modo M permite estimar la actividad eléctrica cardíaca al demostrar una contracción secuencial de la aurícula y el ventrículo (anexo 2, imagen 1). Este modo nos permite evaluar y confirmar el ritmo sinusal normal, la taquicardia y la bradicardia fetal, el bloqueo AV completo (anexo 2, imagen 2) y el bloqueo AV de segundo grado de tipo 2 demostrando dos contracciones auriculares por cada contracción ventricular. Sin embargo, con el modo M encontrar bloqueos AV de grado inferior es muy difícil y para ello nos ayudarán los métodos Doppler, incluyendo el Doppler de onda pulsada (PW) y el Doppler tisular. A partir de ellos podremos medir el intervalo entre el inicio de la contracción auricular que se corresponde con la onda P del ECG, y el inicio de la contracción ventricular que se corresponde con la onda R del ECG, este intervalo se conoce como el intervalo de tiempo de contracción auriculoventricular (AVCTI) y es una representación mecánica del intervalo del PR eléctrico postnatal tradicional¹⁷

(anexo2, imagen 3). Este intervalo se considera normal si mide entre 90 y 150 mseg¹⁶. Debemos tener en cuenta que los intervalos de tiempo AV los calculamos a partir del flujo y por tanto la precisión de las mediciones está influenciada por las propiedades intrínsecas del miocardio, la frecuencia cardíaca fetal¹⁷...

Otra cuestión importante a la hora de abordar el diagnóstico del bloqueo cardíaco congénito mediado por inmunidad es la frecuencia de los controles ecocardiográficos durante el embarazo. No existen evidencias claras sobre cuál es la frecuencia más adecuada para seguir a las mujeres con riesgo. Después de realizar la lectura crítica de la búsqueda bibliográfica recomendamos¹⁶⁻²⁴: ecocardiografía fetal con modo M y Doppler pulsátil semanal desde la semana 18 hasta la 26 del embarazo y luego cada dos semanas hasta el final de la gestación. Por otro lado, tampoco existen evidencias que sugieran que todos los bloqueos cardíacos completos estén precedidos por grados más bajos de bloqueo AV. Sin embargo, es muy importante tener en cuenta que si diagnosticamos un bloqueo AV de grado inferior, la progresión para completar el bloqueo AV puede ocurrir rápidamente en un corto período de tiempo^{16,17}. El período más vulnerable para el feto es desde la semana 18 a la 24 de gestación, durante este tiempo de alto riesgo un ritmo sinusal puede progresar hasta completar un bloqueo cardíaco completo en siete días, es por este motivo por el que se recomiendan controles semanales durante estas semanas. Posteriormente, entre la semana 26 y 30 es menos probable que ocurra, y finalmente después de las 30 semanas es muy rara su aparición¹⁶.

6.1.1.4. Tratamiento:

- **Generalidades:**^{8,16}
 - El tratamiento con **hidroxicloroquina (HCQ)** disminuye el riesgo de aparición de bloqueo cardíaco congénito en embarazadas con estos anticuerpos. Como se explicó en el apartado 4.4.1, todas las embarazadas con LES deben tomar HCQ durante el embarazo (nivel de recomendación B).
 - **Corticoides fluorados:** de elección la dexametasona 4-6 mg/24 horas con el objetivo de reducir la inflamación del corazón fetal y así retrasar su evolución. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la exposición prolongada en el útero a glucocorticoides fluorados puede provocar hipoplasia suprarrenal y provocar insuficiencia suprarrenal neonatal.
 - **Fármacos taquicardizantes** (β -miméticos: ritodrine 5-10 mg/6-8 horas): cuando las frecuencias ventriculares se encuentran por debajo

de 55-60 latidos por minuto, con el objetivo de aumentar la frecuencia ventricular y retrasar así la aparición de hidrops fetal.

- **Tratamiento específico según el grado del bloqueo auriculoventricular:** el enfoque en los estudios varía entre la observación y la terapia activa. No hay un tratamiento totalmente eficaz para evitar el bloqueo cardíaco congénito, aunque debemos tener en cuenta que^{16,17}:
 - **Bloqueo auriculoventricular de primer grado:** definido como más de 150 mseg de PR¹⁶. La relevancia clínica del bloqueo cardíaco de primer grado no está clara ya que aproximadamente el 30% de las mujeres con anti-Ro 52 Kd positivo presentan bloqueo AV de primer grado transitorio en el feto, sin que llegue a progresar a grados superiores de bloqueo auriculoventricular. Por tanto, parece poco recomendable el uso de glucocorticoides en el bloqueo cardíaco de primer grado.
 - **Bloqueo auriculoventricular de segundo grado:** Se ha observado que el bloqueo AV de segundo grado puede ser reversible pero también puede progresar para completar el bloqueo cardíaco a pesar de la terapia con glucocorticoides. En otras ocasiones el bloqueo AV de segundo grado no progresa hasta completar el bloqueo AV. No obstante, si detectamos bloqueo AV de segundo grado deberemos considerar del tratamiento con dexametasona materna (4 mg al día inicialmente, seguidos de una reducción progresiva) para determinar si se asocia con la reversión a un grado menor de bloqueo AV. Dependiendo de la respuesta fetal, esta dosis se reduce con el objetivo de minimizar los posibles efectos secundarios.
 - **Bloqueo auriculoventricular completo:** No se ha observado que el bloqueo AV completo se revierta al ritmo sinusal a pesar del tratamiento médico materno con glucocorticoides. Por tanto:
 - Si existe buena función ventricular, no hay evidencia de hidrops fetal ni ausencia de ecogenicidad del miocardio ventricular se recomiendan revisiones semanales sin inicio tratamiento médico.
 - Si se observa función ventricular reducida, hidrops fetal y/o, evidencia subjetiva de ecogenicidad del miocardio deberemos iniciar el tratamiento materno con dexametasona 4 mg/día. A su vez, la presencia de hidrops fetal con frecuencia ventricular fetal muy baja sería indicación de tratamiento con salbutamol de

liberación lenta vía oral, con una monitorización inicial de los electrolitos maternos antes del tratamiento.

- No se recomienda el parto prematuro debido a su asociación con peores resultados neonatales aunque cada caso debe considerarse de forma individual.

En la figura 3 del anexo II se muestra el algoritmo de manejo de las mujeres embarazadas con LES que presentan los anticuerpos anti-Ro y anti-La positivos.

6.2. PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Los anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (aCL) y/o anti- β 2 glicoproteína I (a β 2GPI) positivos) se asocian con trombosis arteriales y/o venosas y un aumento de la morbilidad obstétrica.

Estos anticuerpos **están presentes en un tercio de los pacientes con LES⁹**.

Deberemos diferenciar dos situaciones:

- Embarazadas con anticuerpos antifosfolípidos positivos que no cumplen criterios de Síndrome Antifosfolípido. Deberán seguir el tratamiento farmacológico con hidroxicloroquina, AAS y HBPM de la misma forma que el resto de gestantes con LES, puesto que como ya explicamos en el apartado 4.4 el embarazo con LES ya es un embarazo de alto riesgo tanto para preeclampsia como para trombosis.
- Embarazadas con Síndrome Antifosfolípido: deberán continuar a su vez protocolo de manejo del Síndrome Antifosfolípido²⁵.

6.3. REACTIVACIÓN DEL LES Y CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL EMBARAZO^{9,12}

Como ya se ha explicado en el apartado 4, la presencia de actividad lúpica en el momento de la concepción se asocia de forma directa con la probabilidad de sufrir una exacerbación de la enfermedad durante el embarazo. Las gestantes con 6 o más meses de remisión antes de la gestación tendrán un probabilidad del 7 al 30%, sin embargo, aquellas embarazadas sin control de la enfermedad durante el periodo preconcepcional presentarán un riesgo aproximado del 60%⁸.

Por tanto, en cada visita durante el control del embarazo se deberán valorar síntomas y signos que se relacionen con el aumento de la actividad de la enfermedad: artralgias, fiebre, edemas maleolares, lesiones cutáneas...

Sin embargo, nos encontramos con la dificultad de reconocer la reactivación de la enfermedad ya que algunos de los cambios fisiológicos que tienen lugar durante el embarazo pueden simularlo. En un embarazo normal podemos encontrar anemia leve, trombocitopenia, proteinuria hasta 300 mg/día e incluso un aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG). También podemos observar una elevación de los niveles del complemento de un 10 al 50%, y ello nos puede ocultar el descenso del complemento producido por la reactivación lúpica mostrándonos niveles “normales”. Por ello, nos deberemos fijar más en la tendencia de los valores y menos en los valores absolutos. A su vez, los anticuerpos anti-DNA nos ayudarán más a valorar la actividad de la enfermedad.

Principales diferencias entre los cambios fisiológicos durante el embarazo y la actividad del Lupus Eritematoso Sistémico^{4,9,12,13,26}

	Cambios fisiológicos durante el embarazo	Actividad del LES
Alteraciones mucocutáneas	Rubor facial Eritema palmar	Rash fotosensible Aftas orales
Alteraciones musculoesqueléticas	Artralgias Mialgias	Artralgias Artritis inflamatoria
Alteraciones hematológicas	Anemia leve Trombocitopenia leve	Leucopenia Linfopenia Anemia hemolítica autoinmune Trombocitopenia
Alteraciones renales	Proteinuria <300mg/día	Sedimento urinario activo Proteinuria >300mg/día
Alteraciones inmunológicas	Aumento de los niveles del complemento	Disminución de los niveles del complemento. Aumento de antiDNA
Otras alteraciones	Fatiga Edemas leves Disnea leve	Fiebre Edemas maleolares Dolor torácico Pleuritis

Si durante el control del embarazo, sospechamos la reactivación de la enfermedad lúpica deberemos derivar a la paciente al Servicio de Reumatología para poder realizar el tratamiento y control de forma conjunta y multidisciplinar. Por la parte del control y tratamiento obstétrico, este consistirá en⁸:

	Clínica	Tratamiento*
Brote leve	- Fatiga - Artralgias - Artritis - Mialgias - Lesiones cutáneas	<u>Medidas generales:</u> Asegurarnos de que sigue de forma adecuada el tratamiento con hidroxicloroquina (ver apartado 4.4.1). Reposo relativo Control materno cada 1-2 semanas. No es necesario aumentar la frecuencia del control fetal si las pruebas anteriores fueron normales. - Si alteraciones cutáneas: esteroides tópicos

		<ul style="list-style-type: none"> - Si dolor articular o fiebre: paracetamol ↳ Si no mejora la sintomatología con las medidas generales: - Prednisona a la menor dosis posible (5-7,5mg/día) con disminución progresiva
Brote moderado-grave	<ul style="list-style-type: none"> - Serositis - Trombocitopenia - Anemia hemolítica autoinmune - Lupus neuropsiquiátrico 	Manejo general del brote leve + <ul style="list-style-type: none"> - Ingreso hospitalario - Control estricto materno-fetal - Dosis elevadas de corticosteroides (0,5-1mg/kg/día). Se pueden administrar en forma de pulsos intravenosos de metilprednisolona (250-500 mg/día durante 3 días) con el objetivo de reducir la duración de dosis elevadas en el tiempo.

* Ver tabla 2 anexo 2: Fármacos utilizados en el tratamiento del LES.

** Esta tabla ha sido elaborada de forma conjunta con el Servicio de Reumatología del Hospital de la Plana.

6.4. PREECLAMPSIA Y NEFRITIS LÚPICA

Las gestantes con lupus eritematoso sistémico tienen un mayor riesgo de presentar preeclampsia que la población general. Por tanto, se debe prestar especial atención y vigilar la aparición de HTA, proteinuria o disfunción del algún órgano después de la semana 20 de gestación.

Sin embargo, otro de los grandes retos que nos hacen difícil el manejo de las embarazadas con LES es la gran dificultad de diferenciar la preeclampsia de la nefropatía lúpica. Ambas pueden presentarse con un aumento de la proteinuria, deterioro de la función renal, hipertensión y trombocitopenia. Ciertas características, si están presentes, pueden ayudarnos a diferenciar ambas condiciones.^{8,12,27}

	PREECLAMPSIA	NEFRITIS LÚPICA
Tiempo de gestación:	> 20 semanas	Cualquiera
Presión arterial:	Alta	Normal-alta
Proteinuria:	Si	Si
Sedimento urinario:	Inactivo	Activo: hematuria, cilindros...
Calcio urinario de 24h:	<195 mg/dl	>195 mg/dl
Ácido úrico sérico:	Aumentado (>5,5mg/dl)	Normal
Creatinina sérica >1.2 mg/d:	No	Si
Trombocitopenia:	No	Si
Neutropenia:	No	Si
Niveles del complemento (C3,C4):	Normales	Típicamente descendido
Anticuerpos anti-DNA:	Normales	Aumentados
Otros órganos afectados:	Ocasionalmente el SNC o HELLP	Puede, evidencia de actividad lúpica no renal (hematológica, cutánea...)

A su vez, también nos puede orientar hacia la preeclampsia reconocer factores de riesgo de ella como el antecedente de nefropatía lúpica, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, la hipertensión arterial crónica o el antecedente de preeclampsia en

gestaciones previas⁸. Además, la preeclampsia precoz se acompaña de la alteración de las arterias uterinas en la ecografía Doppler en el 80% de los casos y de CIR en el 50%^{8,12}.

No obstante, en algunas situaciones es extremadamente difícil diferenciar con las manifestaciones clínicas y analíticas la nefritis lúpica de la preeclampsia, sin ignorar que en contadas ocasiones pueden coexistir. La biopsia renal nos podría ayudar a diferenciarlas, pero su uso es limitado debido al elevado riesgo de complicaciones en las gestaciones avanzadas, por lo que en ocasiones la finalización del parto es la que nos dará la respuesta^{9,12}. Un equipo multidisciplinar formado por especialistas en obstetricia, reumatología y nefrología deberán valorar e individualizar cada caso para tomar la mejor decisión para cada paciente.

6.4.1. Tratamiento de la nefritis lúpica

El tratamiento se llevará a cabo de forma conjunta entre el equipo de reumatología, nefrología y obstetricia. En cuanto al tratamiento farmacológico de la nefritis lúpica consistirá en glucocorticoides e inmunosupresores. Los corticoesteroides se darán a dosis elevadas (0,5-1mg/kg/día), y se podrán administrar en forma de pulsos intravenosos de metilprednisolona (250-500mg/día durante 3 días) para reducir la duración de las dosis elevadas en el tiempo⁸. En el caso de los inmunosupresores es de elección la azatioprina (AZT). Para más información sobre los fármacos ver la tabla 2 del anexo 2.

Se indicará la finalización del embarazo:⁸

- Si a pesar del tratamiento farmacológico la nefritis lúpica continua progresando.
- Si además presenta preeclampsia junto la nefritis lúpica.
- Si hay evidencia de compromiso fetal.

7. Postparto

7.1. VISITA POSTPARTO

El parto y el puerperio son dos situaciones de riesgo para desarrollar la reactivación de la enfermedad lúpica^{8,9}. La probabilidad de desarrollar esta agudización depende, como ya se ha explicado en el apartado 2, de factores como la presencia de enfermedad activa durante la concepción o la presencia de daño orgánico irreversible. Es por este motivo por el que se deberá controlar la actividad de la enfermedad durante este periodo.

Para ello, se recomienda realizar una visita al mes del parto de aquellas mujeres que no hayan presentado ninguna complicación, realizando más controles en los casos que se requiera una mayor atención^{8,9}.

En esta visita se deberá realizar un control clínico y analítico. Éste último deberá incluir:

- Analítica general^{8,9}:
 - Hemograma completo
 - Función renal
 - Función hepática
 - Niveles del complemento (CH50, o C3 y C4)
 - Anticuerpos anti-DNA
- Análisis de orina⁹:
 - Perfil básico: hematíes, leucocitos y cilindros
 - Cociente proteína/creatinina.

7.2. TROMBOPROFILAXIS

Como ya se ha explicado en el apartado 4.4, la gestación y puerperio con LES son situaciones de alto riesgo trombótico por lo que se recomienda profilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) durante 6 semanas.

Si la embarazada a su vez presenta Síndrome Antifosfolípido: consultar el manejo del Síndrome Antifosfolípido (SAF)²⁵.

7.3. TRATAMIENTO Y LACTANCIA MATERNA:

El tratamiento de la mujer durante el postparto es el mismo que el de la mujer no embarazada. Sin embargo, puesto que algunos de los fármacos están contraindicados

durante la lactancia, se recomienda mantener el mismo tratamiento que se utilizó durante el embarazo ^{8,9}. Para más información sobre los fármacos que se pueden utilizar durante el periodo de lactancia materna ver la tabla 2 del anexo 2²⁸.

A continuación se describen aquellos fármacos que por sus características y su frecuencia de uso en el LES debemos conocer ^{8, 28}:

- Hidroxicloroquina: aseguramos de que sigue de forma adecuada el tratamiento con hidroxicloroquina (ver apartado 4.4.1)
- Prednisona: siempre que las dosis sean menores de 20 mg/día. Si se supera esta dosis se recomienda no dar leche materna en las 4 horas siguientes a la toma del fármaco.
- Inmunosupresores: se deberá valorar de forma individualizada porque no existen evidencias claras sobre su seguridad durante la lactancia.
- Antihipertensivos: si se podrán utilizar los IECAs, aunque no en prematuros menores de 32 semanas.

8. Anexos

ANEXO I: GLOSARIO DE TÉRMINOS, ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

- AAF: Anticuerpos antifosfolípidos
- AAS: Ácido acetilsalicílico
- a β 2GPI: anti- β 2 glicoproteína I
- aCL: Anticuerpo anticardioliopina
- ACR: *American College of Rheumatology*
- AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
- AL: Anticoagulante lúpico
- ALT: Aspartato-aminotransferasa
- AST: Alanino-aminotransferasa
- ANA: Anticuerpos antinucleares
- AV: Auriculo-ventricular
- AVCTI: Intervalo de tiempo de contracción auriculoventricular
- AZT: Azatioprina
- BCC: Bloqueo cardíaco congénito
- BUN: Nitrógeno ureico en sangre (*Blood urea nitrogen*)
- CFF: Ciclofosfamida
- CQ: Cloroquina
- CsA: Ciclosporina A
- ECG: Electrocardiograma
- ERC: Enfermedad renal crónica
- ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa
- EULAR: *European League Against Rheumatism*
- FDA: *Food and Drug Administration*
- FG: Filtrado glomerular
- GC: Glucocorticoides
- GPC: Guía de práctica clínica
- h: hora
- HBPM: Heparina de bajo peso molecular
- HCQ: Hidroxicloroquina
- HDL: Lipoproteínas de alta densidad
- IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- IRA: Insuficiencia renal aguda

- iv: intravenoso
- LAI-P: *lupus activity index in pregnancy*
- LDL: Lipoproteínas de baja densidad
- LEF: Leflunomida
- LES: Lupus eritematoso sistémico
- MFM: Micofenolato de mofetilo
- mg: miligramo
- ml: mililitro
- MTX: Metotrexato
- M-SLAM: *modified lupus activity measurement*
- NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*
- NIH: *National Institutes of Health*
- NL: Nefritis lúpica
- PCR: Proteína C Reactiva
- SAF: Síndrome antifosfolípido
- SLEPEDAI: *SLE Pregnancy Disease Activity Index*
- SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
- UJI: Universitat Jaume I
- vo: vía oral
- VSG: Velocidad de sedimentación glomerular

ANEXO II: TABLAS Y ALGORITMOS

Tabla 1: Criterios diagnósticos del lupus eritematoso sistémico⁵.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL LES (2012)
De un total de 17 criterios deben cumplirse al menos 4 criterios de los cuales uno debe ser clínico y otro inmunológico o nefritis lúpica como único criterio en presencia de ANAs o anti-DNA de doble cadena.
CLÍNICOS: <ol style="list-style-type: none">1. Lupus cutáneo agudo: rash eritematoso fotosensible en distintas localizaciones, la más frecuente en región malar (eritema en alas de mariposa o en vespertilio). No produce cicatrices.2. Lupus cutáneo subagudo: Generalmente en parte superior del tronco y superficie de extensión de los brazos. Son lesiones extensas, fotosensibles, recidivantes pero no dejan cicatriz.<ul style="list-style-type: none">○ Papuloescamosa o psoriasiforme○ Anular policíclica3. Lupus cutáneo crónico:<ul style="list-style-type: none">○ Lupus discoide: placas eritematosas sobrelevadas y escamosas en folículos pilosos. Localización más frecuente: cara y cuello. Dejan cicatriz y alopecia cicatricial.○ Lupus profundo (paniculitis lúpica): nódulos subcutáneos indurados que respetan la epidermis.○ Lupus discoide hipertrófico4. Aftas orales5. Alopecia sin cicatriz6. Sinovitis7. Serositis8. Renal:<ul style="list-style-type: none">○ Relación proteinuria/creatinuria (o proteínas en orina de 24h) > 500mg proteínas/24horas○ Cilindros hemáticos9. Neurológico:<ul style="list-style-type: none">○ Convulsiones-psicosis○ Mononeuritis múltiple○ Mielitis - Neuropatía craneal o periférica○ Estado confusional agudo10. Anemia hemolítica o coombs directo positivo11. Leucopenia (<4.000/mm³) o linfopenia (<1.500/mm³)12. Trombocitopenia (<100.000/mm³)
INMUNOLÓGICOS: <ol style="list-style-type: none">1. ANA2. Anti-DNA de doble cadena3. Anti Sm4. Ac antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, VDRL falsamente positivo, anticardiolipina, anti B2 glicoproteína I)5. Hipocomplementemia (C3/C4 o CH50 bajos)6. Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica

Tabla 2: Fármacos utilizados en el tratamiento del LES

Fármacos	Riesgo durante embarazo	Lactancia ²⁸	Comentarios
Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	Bajo riesgo	Riesgo muy bajo	<p>Producen dificultad en la ovulación e implantación del óvulo⁹.</p> <p>Evitar a partir de la segunda mitad del tercer trimestre por riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso⁸.</p> <p>Pueden provocar retención de líquidos, HTA e insuficiencia renal en la madre⁸.</p>
Ácido acetilsalicílico < 150 mgr/día (AAS)	Bajo riesgo	Riesgo leve o poco probable	<p>No interfiere en la agregación plaquetaria fetal ni el flujo sanguíneo del ductus.⁴</p> <p>Se recomienda el tratamiento con ácido acetilsalicílico (150mg/día) desde el primer trimestre del embarazo a toda gestante con LES para disminuir el riesgo de desarrollo de preeclampsia¹⁰.</p> <p>No se han descrito casos de Síndrome de Reye por AAS a través de la leche materna y se considera muy improbable que pueda ocurrir con dosis aisladas o las dosis pequeñas que se emplean en tratamientos antitrombóticos¹⁸.</p> <p>Considerar la posibilidad de hemólisis en pacientes con déficit de G6PD¹⁸.</p>
Hidroxicloroquina (HCQ)	Bajo riesgo	Riesgo muy bajo	<p>Todas las embarazadas con LES deben tomar HCQ (6,5mg/kg/día).^{8,10-13}.</p> <p>Se ha demostrado que disminuye el riesgo de reactivación del LES y mejora el pronóstico de la salud materna sin incrementar efectos adversos y/o malformaciones en el feto^{8,27}</p> <p>Algunos estudios sugieren que disminuyen la incidencia del bloqueo cardíaco congénito en fetos de madres con anti-Ro y anti-La^{9,16}.</p>
Glucocorticoides (GC)	Bajo riesgo	Riesgo muy bajo	<p>Utilizar la mínima dosis posible, evitando dosis superiores a 20mg/día por el riesgo de preeclampsia, HTA, rotura prematura de membranas, diabetes gestacional, osteopenia e inmunosupresión^{4,8,29}.</p> <p>Si se superan los 20mg/día durante el periodo de la lactancia materna, se recomienda no dar leche materna en las 4 horas siguientes a la toma del fármaco⁸.</p> <p>Si la actividad es grave considerar administrar pulsos intravenosos de metilprednisona^{8,29}.</p>
Azatioprina (AZT)	Bajo riesgo	Riesgo muy bajo	
Ciclosporina	Bajo riesgo	Riesgo muy bajo	Poca experiencia en su uso. Se sugiere que se utilice cuando los beneficios maternos superen los riesgos fetales ⁹ .

Tacrolimus	Bajo riesgo	Riesgo muy bajo	
<u>ANTI-HIPERTENSIVOS:</u>			
Los cuatro fármacos que se nombran a continuación se pueden combinar.			
Los IECA y ARA2 están contraindicados durante el embarazo, aunque durante la lactancia materna si se podrán utilizar excepto en prematuros menores de 32 semanas.⁸			
- metildopa	Bajo riesgo	Riesgo muy bajo	Puede aumentar los niveles de prolactina y provocar galactorrea, Los niveles de prolactina en una madre con lactancia materna establecida no afectan su capacidad de amamantar ²⁸ .
- labetalol	Bajo riesgo	Riesgo muy bajo	Durante la gestación, se ha relacionado ocasionalmente con el fenómeno de Raynaud en el pezón y con mayor riesgo de hipoglucemia neonatal ²⁸ .
- nifedipino	Bajo riesgo	Riesgo muy bajo	Vigilar efectos secundarios en la madre (cefalea, hipotensión) ²⁸ .
- hidralazina	Bajo riesgo	Riesgo muy bajo	
<u>FÁRMACOS BIOLÓGICOS:</u>			
- rituximab	Riesgo medio	Riesgo leve o poco probable	Es aconsejable suspenderlo 6-12 meses antes de la concepción ^{8,27,29} Existen pocos estudios. Se sugiere que se utilice cuando los beneficios maternos superen los riesgos para el feto. Los datos que se tienen sobre los recién nacidos expuestos a rituximab durante el primer trimestre del embarazo son buenos, sin embargo durante el segundo y tercero no es aconsejable ya que se han descrito casos de inmunosupresión en el recién nacido ^{8,14} .
- belimumab	Riesgo medio	Riesgo leve o poco probable	Existen pocos estudios. Se sugiere que se utilice cuando los beneficios maternos superen los riesgos para el feto. Se recomienda a las mujeres que están en tratamiento con belimumab la toma de medidas anticonceptivas hasta al menos 4 meses después de su suspensión ^{8,29} .
Ciclofosfamida	Contraindicado	Riesgo muy alto	Se ha asociado con malformaciones congénitas ⁹ .
Micofenolato mofetilo (MFM)	Contraindicado	Riesgo alto	
Metotrexato (MTX)	Contraindicado	Riesgo leve o poco probable	Ínfimo paso a leche cuando se utiliza en bajas dosis semanales durante el tratamiento de mantenimiento de enfermedades autoinmunes ²⁸ . El medicamento está contraindicado durante la

			lactancia en tratamientos anticancerosos ³⁴ .
Leflunomida(LEF)	Contraindicado	Riesgo muy alto	El embarazo se debe posponer dos años después de la finalización del tratamiento con leflunomida. Se ha asociado con malformaciones congénitas ⁹ .

Tabla 3: Prevalencia de los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en las diferentes enfermedades autoinmunes¹⁹

	Anti-Ro/SSA	Anti-La/SSB
Síndrome de Sjogren	60-90%	30-60%
<u>Lupus eritematoso sistémico</u>	30-50%	10-40%
Esclerosis sistémica	12%	4%
Artritis reumatoide	11%	-
Enfermedades del tejido conectivo	8-30%	-

Figura 1: Algoritmo de la visita preconcepcional en la mujer con lupus eritematoso sistémico

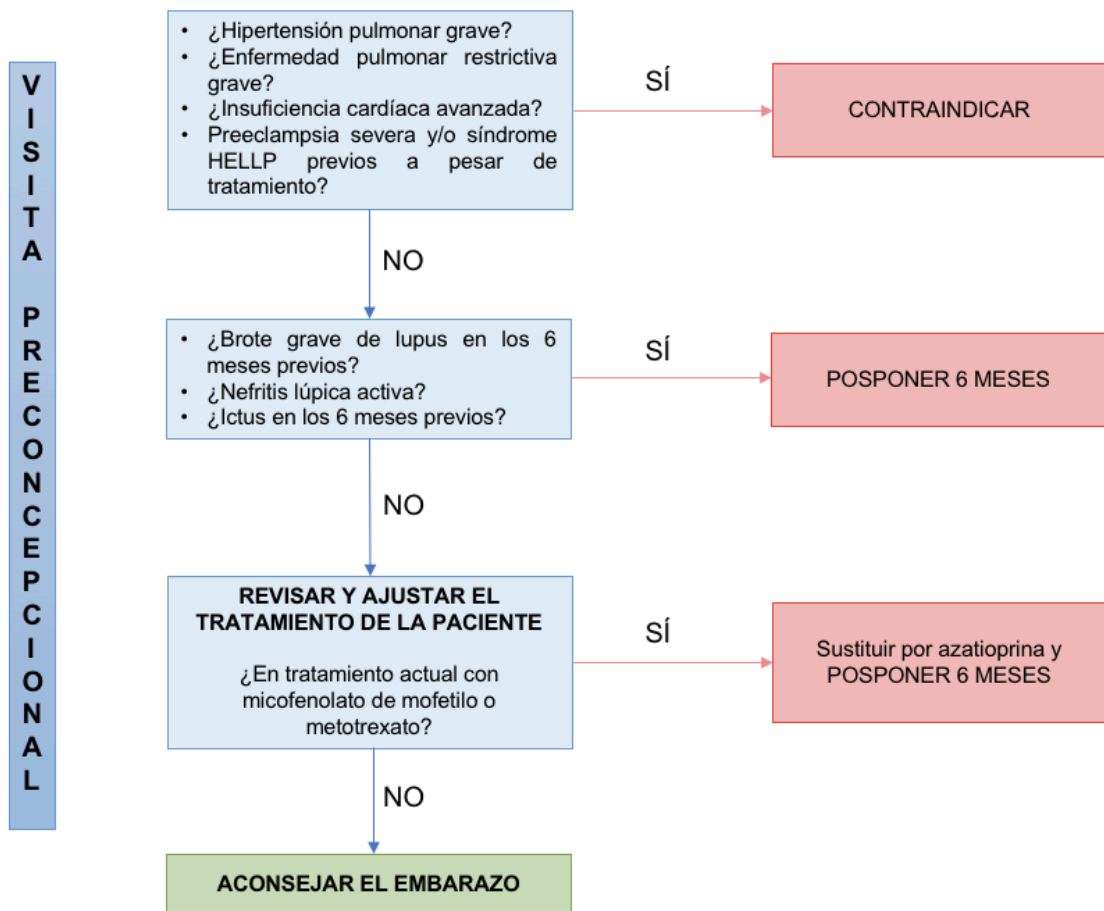


FIGURA 2: Algoritmo del manejo del embarazo en la mujer con lupus eritematoso sistémico



Figura 3: Algoritmo del control de las gestantes con anticuerpos anti-Ro y/ anti-La positivos

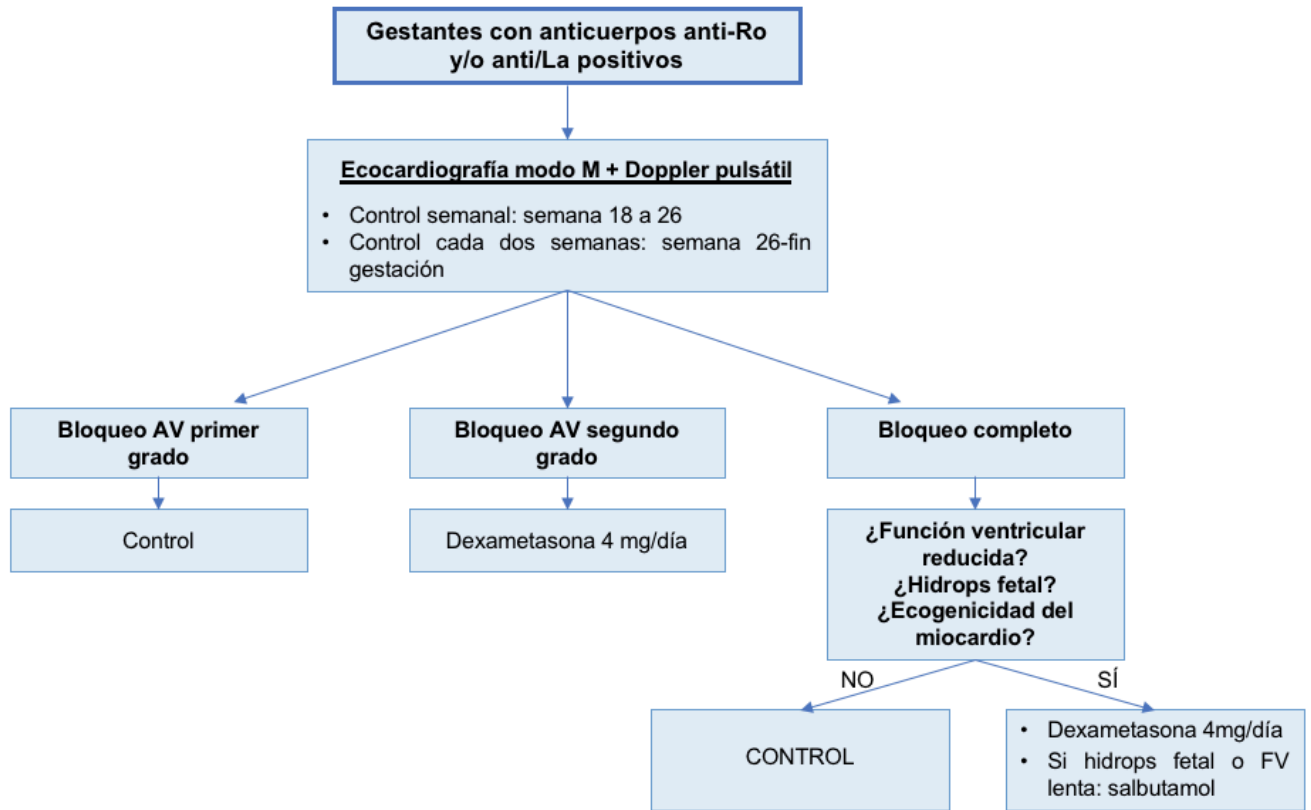


Imagen 1: Ecocardiografía en modo M, conducción auriculoventricular normal¹⁷

Ecocardiografía en modo M en la que el cursor se encuentra alineado simultáneamente en la pared miocárdica de la aurícula y del ventrículo. Se observa una conducción auriculoventricular normal (1:1)

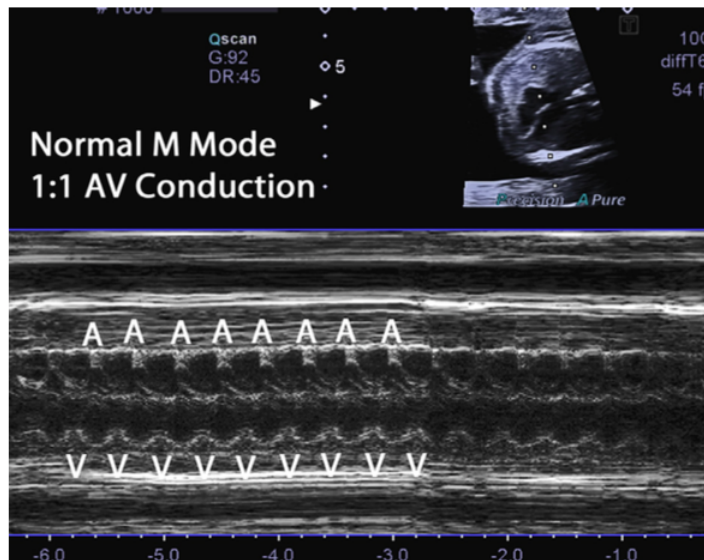


Imagen 2: Ecocardiografía modo M, bloqueo auriculoventricular completo¹⁶

Ecocardiografía en modo M en la que el cursor se encuentra alineado simultáneamente en la pared miocárdica de la aurícula y del ventrículo. Se observa un bloqueo auriculoventricular completo, es decir, una disociación completa de la actividad auricular y ventricular.

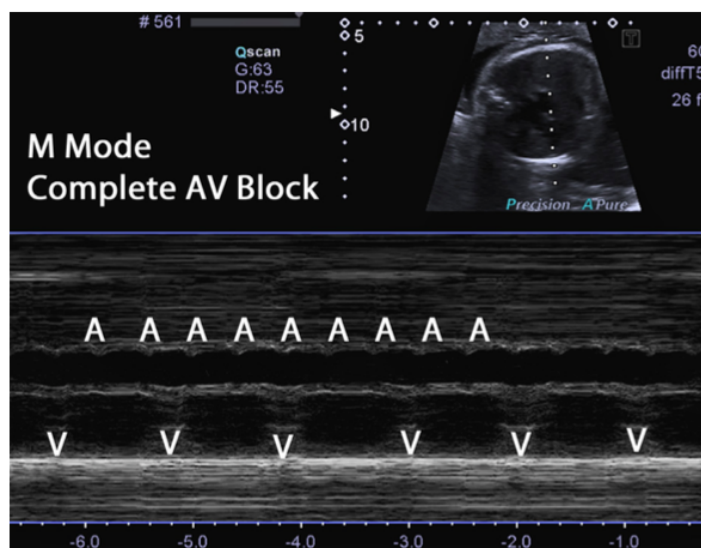
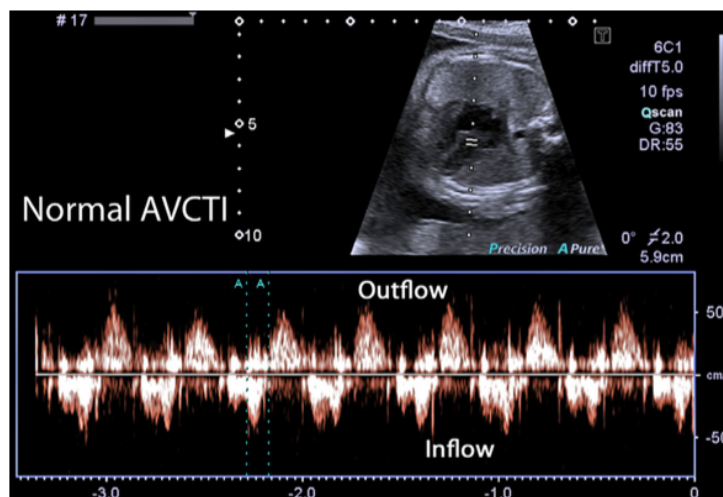


Imagen 3: Ecocardiografía Doppler de onda pulsada (PW), intervalo de tiempo de contracción auriculoventricular (AVCTI) normal¹⁷

El intervalo de tiempo de contracción auriculoventricular (AVCTI) lo obtendremos al alinear el cursor Doppler de onda pulsada (PW) simultáneamente a través de un flujo de entrada y salida, en la imagen se alinean el tracto de entrada mitral y el flujo de salida del ventrículo izquierdo.* El intervalo de tiempo Doppler entre la onda A (contracción auricular) y el comienzo de la eyección ventricular (sístole ventricular) se mide en milisegundos y se considera normal entre 90 y 150ms⁸.



* Otras alternativas para calcular el AVCTI será alinear el cursor Doppler a través de una vena pulmonar y arteria pulmonar derecha o aorta ascendente y vena cava superior.

ANEXO III: PROCESO DE IMPLANTACIÓN

Esta guía asistencial ha sido presentado al equipo médico del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Plana, el cual ha dado su aprobación.

Posteriormente ha sido presentada y aceptada por la comisión de calidad asistencial y seguridad del paciente del departamento de la plana creado desde 2018 y por la comisión de dirección de dicho departamento.

En el Anexo 6 podemos observar la versión reducida de esta, que se encontrará disponible en la intranet de dicho hospital para que se pueda consultar en el momento que se necesite.

Con el objetivo de que las mujeres con LES conozcan la necesidad de la visita preconcepcional y el mayor riesgo tanto para la enfermedad lúpica como para el embarazo, se presentará esta guía a las matronas y a los médicos de atención primaria del departamento de la plana para que puedan informar a las pacientes.

ANEXO IV: PROCESO DE MONITOREO Y EVALUACIÓN

Una vez implantada la guía de práctica clínica en el Departamento de Salud de la Plana deberemos monitorizar y evaluar una serie de datos que nos ayuden a evaluar si se está siguiendo y si este está teniendo beneficios en comparación con la actuación que se realizaba anteriormente. Para ello, a continuación se ofrece un listado de criterios que analizar y evaluar:

- Número de gestantes con lupus eritematoso sistémico desde la aplicación de la guía que:
 - Realizan la visita preconcepcional.
 - Interrumpen la gestación por contraindicaciones relacionadas con el LES.
 - Tienen una o más exacerbaciones de la enfermedad lúpica durante el embarazo.
 - Presentan muertes fetales
 - Presentan preeclampsia
 - Presentan partos pretérmino
 - Presentan insuficiencia placentaria
 - Toman hidroxiclороquina durante el embarazo.
 - Presentan nefritis lúpica durante el embarazo.
 - Requieren inmunosupresores durante el embarazo.
 - Tienen una reactivación de la actividad de la enfermedad durante el postparto.

- Tienen algún fenómeno de trombosis durante el puerperio.
- Dan lactancia materna.
- Número de gestantes con lupus eritematoso sistémico y anticuerpos anti-Ro y/o anti-La que desde la aplicación de la guía:
 - Presentan bloqueos auriculoventriculares de segundo grado que han revertido con el tratamiento médico.
 - Presentan bloqueos cardíacos congénitos completos
 - Presentan bloqueos cardíacos congénitos completos asociados a hidrops fetal.

ANEXO V: PROCESO DE ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 2 años posteriores de su publicación. Para ello, se creará un equipo de médicos del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Plana que deberá:

- Monitorizar y evaluar la información que se ha descrito detalladamente en el anexo 4 para poder determinar si se está siguiendo la guía adecuadamente y si esta está teniendo beneficios en comparación con la actuación que se realizaba anteriormente.
- Realizar una nueva búsqueda bibliográfica sistemática que permita comprobar si existen cambios en las recomendaciones sobre los diferentes aspectos que se describen en la guía. Si es así, se deberá valorar el nivel de evidencia para poder considerar en el caso de un nivel alto la modificación y actualización de la guía.

Una vez realizado el proceso de actualización de la misma, se deberá proponer una nueva fecha para su próxima actualización a los dos años.

ANEXO VI: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL EMBARAZO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (VERSIÓN REDUCIDA).

1. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente a mujeres en edad fértil. Se ha observado que el embarazo y el postparto son periodos en los que se asocia un mayor riesgo de exacerbación de la actividad lúpica. Además, la embarazada con LES tiene mayor riesgo de complicaciones que una mujer sana (muertes fetales, preeclampsia, parto pretérmino...). Por todo ello, es necesario un gran control tanto preconcepcional como gestacional con un seguimiento clínico y analítico programado y multidisciplinar.

2. VISITA PRECONCEPCIONAL

La visita preconcepcional es esencial en estas pacientes ya que nos permitirá estimar el riesgo materno-fetal para así poder realizar un plan individualizado a cada paciente, ajustar la medicación e informar a la paciente de los posibles riesgos.

2.1. Valoración clínica.

Factores de alto riesgo:

- Relacionados con el LES:
 - Daño orgánico irreversible (insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial).
 - Nefritis lúpica
 - Presencia de enfermedad activa
 - Corticoesteroides a dosis altas (>20mg/día) en el momento de la concepción
 - Presencia de anticuerpos antifosfolípidos.
 - Presencia de anticuerpos anti-Ro y/o anti-La
- Generales no relacionados directamente con el LES: complicaciones obstétricas previas, edad > 40 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, abuso de drogas...

En un número limitado de pacientes, el embarazo puede estar contraindicado por un alto riesgo materno (Tabla 1). Otras veces, será aconsejable posponerlo (Tabla 2).

Tabla 1: Situaciones en las que se encuentra contraindicado el embarazo en pacientes con LES.

Grado de recomendación B.

- Hipertensión pulmonar grave (Presión sistólica de la arteria pulmonar > 50 mmHg o

sintomática)
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad pulmonar restrictiva grave (Capacidad vital forzada <1L)
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal avanzada (creatinina >2.8 mg/dL)
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca avanzada
<ul style="list-style-type: none"> • Preeclampsia severa y/o síndrome HELLP previos a pesar de tratamiento

Tabla 2: Situaciones en las que se aconseja <u>aplazar</u> el embarazo en pacientes con LES.
Grado de recomendación B*
<ul style="list-style-type: none"> • Brote grave de lupus en los 6 meses previos. Idealmente la actividad lúpica debería mantenerse quiescente durante los 6 meses previos a la concepción. La presencia de LES activo en el momento de la concepción es un fuerte predictor de complicaciones materno-fetales.
<ul style="list-style-type: none"> • Nefritis lúpica activa. Idealmente la actividad lúpica debería mantenerse quiescente durante los 6 meses previos a la concepción.
<ul style="list-style-type: none"> • Ictus en los 6 meses previos

* Debemos tener en cuenta que la existencia de pacientes con signos de actividad lúpica persistente (niveles bajos de complemento, niveles elevados de anticuerpos anti-DNA...) sin manifestaciones clínicas NO implica contraindicación del embarazo.

2.2. Pruebas de laboratorio

Analítica general

- Hemograma completo
- Reactantes de fase aguda: VSG, PCR
- Bioquímica: glucosa, creatinina, filtrado glomerular, BUN, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina, CPK, proteínas totales, albúmina, sodio, potasio.
- Hemostasia: tiempo de protrombina y tiempo de cefalina

Análisis de orina

- Perfil básico: hematíes, leucocitos y cilindros
- Cociente proteína/creatinina. Si la paciente presenta antecedentes de nefritis lúpica, solicitar además proteinuria en orina de 24 horas.

Perfil inmunológico

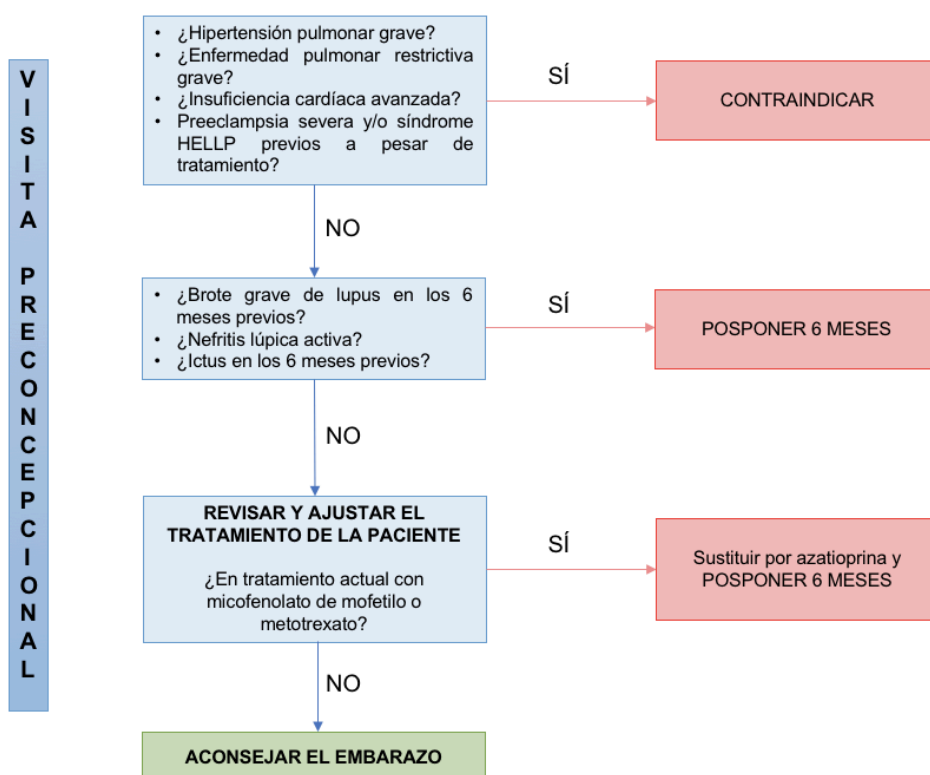
- Anticuerpos anti-DNA de doble cadena.
- Niveles de complemento: C3, C4, CH50
- Anticuerpos antifosfolípidos (AAF): anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (aCL) y anti-β2 glicoproteína I (aβ2GPI).*
- Anticuerpos anti-Ro y anti-La.*

* En ambos casos se solicitarán si las determinaciones previas fueron negativas y si la fecha de la última determinación fue hecha hace más de un año antes de la valoración preconcepcional.

2.3. Valoración del tratamiento preconcepcional

Se deberá **revisar la medicación** que toma la paciente antes de la concepción con el objetivo de asegurarnos de que no haya ningún fármaco teratogéno.

Si la paciente está en tratamiento con metotrexate (MTX) o micofenolato de mofetilo (MMF), se deberá sustituir por azatioprina (AZT) y posponer el embarazo durante 6 meses. Si después de este tiempo la enfermedad se mantiene estable, se podrá aconsejar la gestación.



2.4. Tratamiento farmacológico en el momento de la concepción

Tratamiento con hidroxicloroquina (HCQ): se recomienda **mantener la hidroxicloroquina durante el embarazo** a una dosis de 6,5 mg/kg/día en todas las embarazadas con LES.

Tratamiento con ácido acetilsalicílico: Debido a que las gestantes con LES presentan alto riesgo de preeclampsia, se recomendará el tratamiento con ácido acetilsalicílico (150 mg/día) desde el primer trimestre del embarazo (semana 12) para disminuir el riesgo de su desarrollo (nivel de recomendación B)

Tratamiento con heparina: las embarazadas con LES también presentan un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) por lo que se recomienda la profilaxis primaria farmacológica antenatal con la heparina de bajo peso molecular (HBPM) (recomendación B). Este tratamiento deberá iniciarse en el primer trimestre y mantenerse durante todo el embarazo debido a que el riesgo de ETE es igual en cada uno de los trimestres. T

3. MANEJO DEL EMBARAZO

De forma general, en las embarazadas con LES que se presenten estables, sin evidencia de actividad lúpica y sin elevado riesgo de complicaciones materno-fetales, se recomienda seguir el siguiente esquema:

3.1. Frecuencia de las visitas:

Primera visita: una vez confirmado el embarazo, alrededor de la **semana 6 de gestación**. Si la embarazada no asistió a la visita preconcepcional, se deberá realizar esta visita para así poder evaluar la actividad lúpica que presenta en el momento y la presencia de patologías y/o factores de riesgo que puedan agravar el embarazo, a su vez, se deberán iniciar las intervenciones preventivas oportunas para controlar la actividad lúpica y ajustar la medicación.

Visitas sucesivas:

Una vez realizada la primera visita, se solicitará la primera analítica y ecografía de primer trimestre (semana 11 a 14). A partir de esta semana, se deberán realizar las siguientes visitas:

- Cada 4 semanas hasta la semana 28
- Cada 2 semanas hasta la semana 36
- Cada semana hasta el parto.

En las embarazadas estables que no hayan tenido actividad lúpica durante la gestación se programará el **parto** entre las semanas 40 y 41.

3.2. Controles analíticos:

Su frecuencia dependerá de la actividad de la enfermedad. Las gestantes que presentan lupus eritematoso sistémico estable necesitarán solo una evaluación al trimestre.

Primer trimestre:

- Protocolo del primer trimestre de una gestante sin complicaciones.

- Función renal: creatinina, filtrado glomerular (FG), BUN, ácido úrico, sedimento de orina y cociente proteína/creatinina en orina. En las gestantes con antecedentes de enfermedad renal y/o proteinuria se solicitará proteinuria de 24 horas.
- Función hepática: ALT, AST, bilirrubina total
- Perfil tiroideo: T4, TSH.
- Anticuerpos anti-DNA y complemento (C3, C4 y CH50). Sólo si han pasado más de 3 meses de la última determinación. Anticuerpos anti-Ro y anti-La. Anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (aCL) y anti- β 2 glicoproteína I (a β 2GPI).*
- **Segundo trimestre:**
 - Protocolo del segundo trimestre de una gestante sin complicaciones.
 - Función renal: creatinina, filtrado glomerular (FG), BUN, ácido úrico, sedimento de orina y cociente proteína/creatinina en orina. En las gestantes con antecedentes de enfermedad renal y/o proteinuria se solicitará proteinuria de 24 horas.
 - Función hepática: ALT, AST, bilirrubina total
 - Anticuerpos anti-DNA y complemento (C3, C4 y CH50).
- **Tercer trimestre:**
 - Protocolo del tercer trimestre de una gestante sin complicaciones.
 - Función renal: creatinina, filtrado glomerular (FG), BUN, ácido úrico, sedimento de orina y cociente proteína/creatinina en orina. En las gestantes con antecedentes de enfermedad renal y/o proteinuria se solicitará proteinuria de 24 horas.
 - Función hepática: ALT, AST, bilirrubina total
 - Anticuerpos anti-DNA y complemento (C3, C4 y CH50).

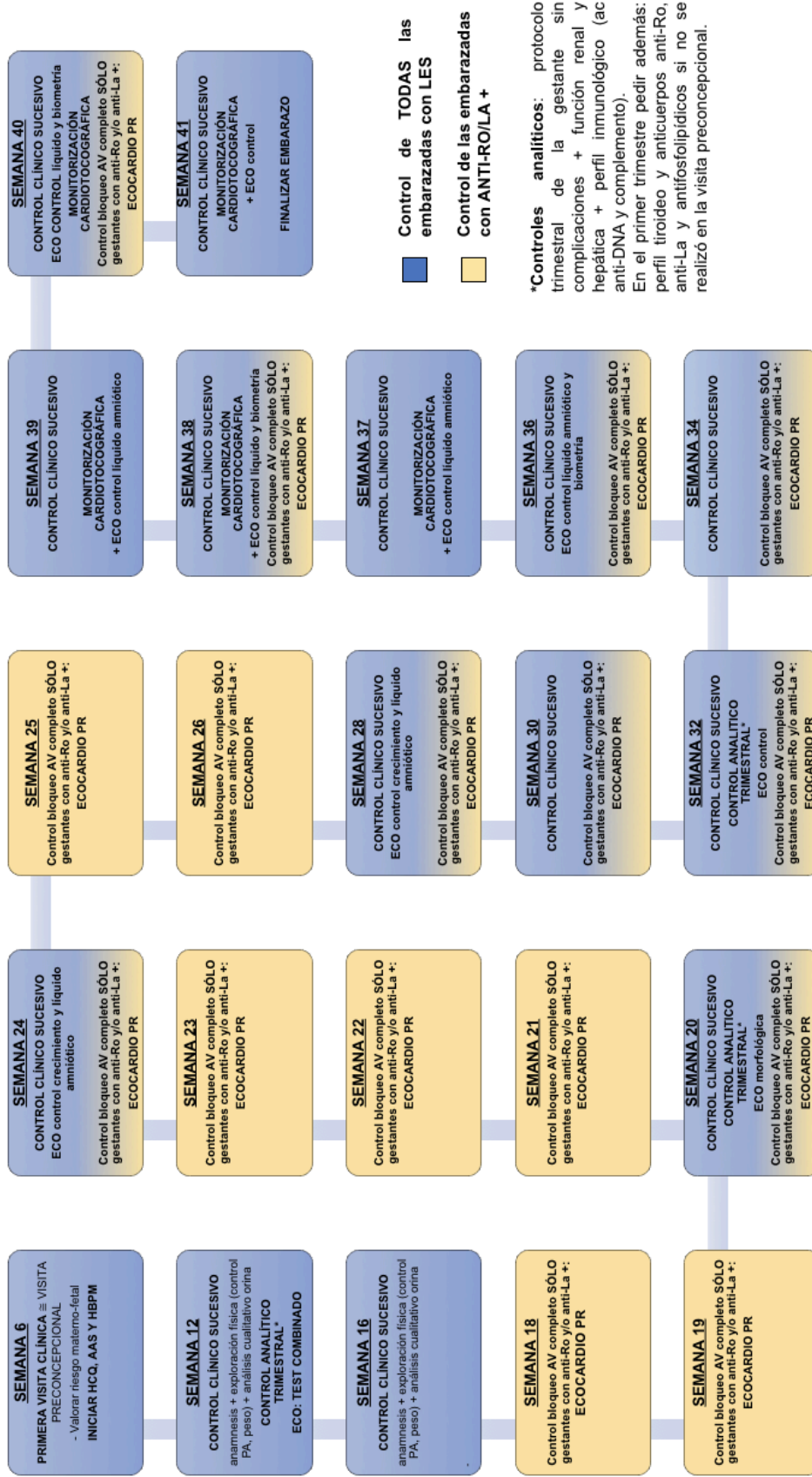
Si en cualquiera de los controles analíticos se evidencia proteinuria y/o hipertensión arterial, se solicitará un sedimento de orina y proteínas en orina de 24 horas.

3.3. Control fetal: ver figura 2

En gestantes estables, sin evidencia de actividad lúpica ni riesgo materno-fetal, se recomienda un esquema de exploraciones ecográficas similar al siguiente:

- Ecografía del primer trimestre (semana 11 a 14): test combinado de cromosomopatías
- Ecografía morfológica (semana 20 a 22)

FIGURA 2: Algoritmo del manejo del embarazo en la mujer con lupus eritematoso sistémico



- Ecografía de control para valorar crecimiento fetal y líquido amniótico cada 4 semanas (semanas 24, 28, 32 y 36). Si crecimiento fetal < p10 iniciar protocolo de PEG/CIR.
- A partir de las 36 semanas, monitorización cardiotocográfica y ecografía para valoración del líquido amniótico semanal. Se realizará la biometría fetal cada dos semanas (36, 38, 40)

En las gestantes con anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB positivos, se recomienda aumentar la vigilancia de bloqueo cardíaco congénito y lupus neonatal congénito. (Ver apartado 4.1).

4. SITUACIONES ESPECIALES DURANTE EL EMBARAZO

4.1. LUPUS NEONATAL

El lupus neonatal es una enfermedad autoinmune adquirida de forma pasiva que ocurre en los hijos de madres con anticuerpos anti-Ro y/o anti-La. Estos anticuerpos se encuentran de forma mucho más frecuente en mujeres con enfermedades autoinmunes.

La frecuencia del lupus neonatal (LN) es del 3-5%. Sus principales manifestaciones son cardíacas y cutáneas. Las alteraciones cardíacas ocurren principalmente entre las semanas 18 y 24 de gestación y su expresión más grave es el bloqueo auriculoventricular (AV) completo. El riesgo de tener un hijo con bloqueo cardíaco completo en estas madres es de un 2% para las primigestas. Este riesgo aumenta entre diez y cinco veces respectivamente, si su hijo anterior tuvo bloqueo cardíaco completo o lupus neonatal cutáneo.

4.1.1. Bloqueo cardíaco congénito (BCC)

Es la disociación de las contracciones auriculares y ventriculares. Esta disociación provoca una disminución significativa de la frecuencia ventricular que puede dar lugar a insuficiencia cardíaca fetal, incluida el hidrops fetal. El bloqueo AV completo se asocia con un riesgo significativo de mortalidad y morbilidad perinatal estimado en un 45-50% y a la necesidad de marcapasos postnatal de más del 80%.

La presencia de los anticuerpos anti-Ro y/o anti-La durante el embarazo es responsable del 80 al 95 por ciento de todos los casos de bloqueo cardíaco congénito completo diagnosticado en el útero o en el período neonatal. Debemos destacar que el bloqueo cardíaco congénito mediado por inmunidad ocurre más comúnmente con

un **corazón estructuralmente normal** aunque un 10% de los casos se asocian a cardiomiopatías.

Diagnóstico:

Las mujeres que den positivo (en la visita preconcepcional o en la primera visita durante el embarazo) para autoanticuerpos Ro y La deberán seguir una evaluación más intensa con el fin de detectar y tratar el bloqueo auriculoventricular en el caso de que este aparezca.

La **ecocardiografía es la técnica principal para evaluar las arritmias en el feto**. El **modo M** permite estimar la actividad eléctrica cardíaca al demostrar una contracción secuencial de la aurícula y el ventrículo (imagen 1). Este modo nos permite evaluar y confirmar el ritmo sinusal normal, la taquicardia y la bradicardia fetal, el bloqueo AV completo (imagen 2) y el bloqueo AV de segundo grado de tipo 2 demostrando dos contracciones auriculares por cada contracción ventricular. Sin embargo, con el modo M encontrar bloqueos AV de grado inferior es muy difícil y para ello nos ayudarán los **métodos Doppler**, incluyendo el Doppler de onda pulsada (PW) y el Doppler tisular. A partir de ellos podremos medir el **intervalo de tiempo de contracción auriculoventricular (AVCTI)** que es una representación mecánica del intervalo del PR eléctrico postnatal tradicional (imagen 3). Este intervalo se considera normal si mide entre 90 y 150 mseg.

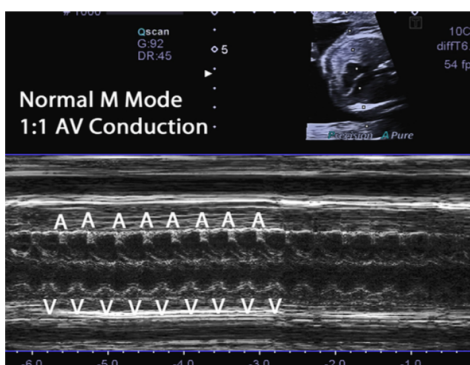


Imagen 1: Ecocardiografía en modo M, conducción auriculoventricular normal

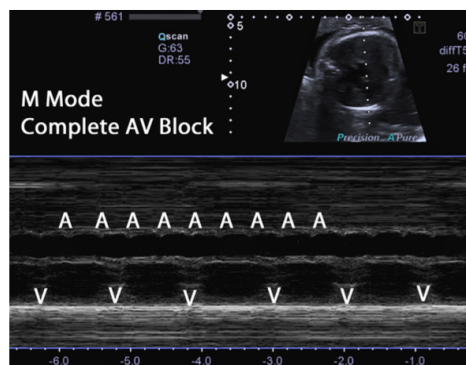


Imagen 2: Ecocardiografía en modo M, bloqueo auriculoventricular completo

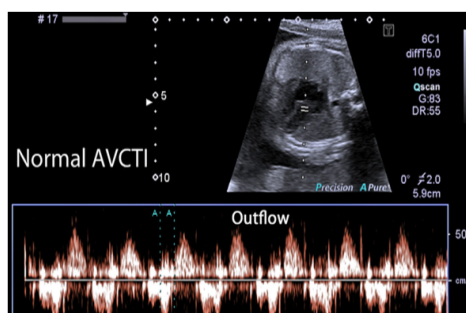
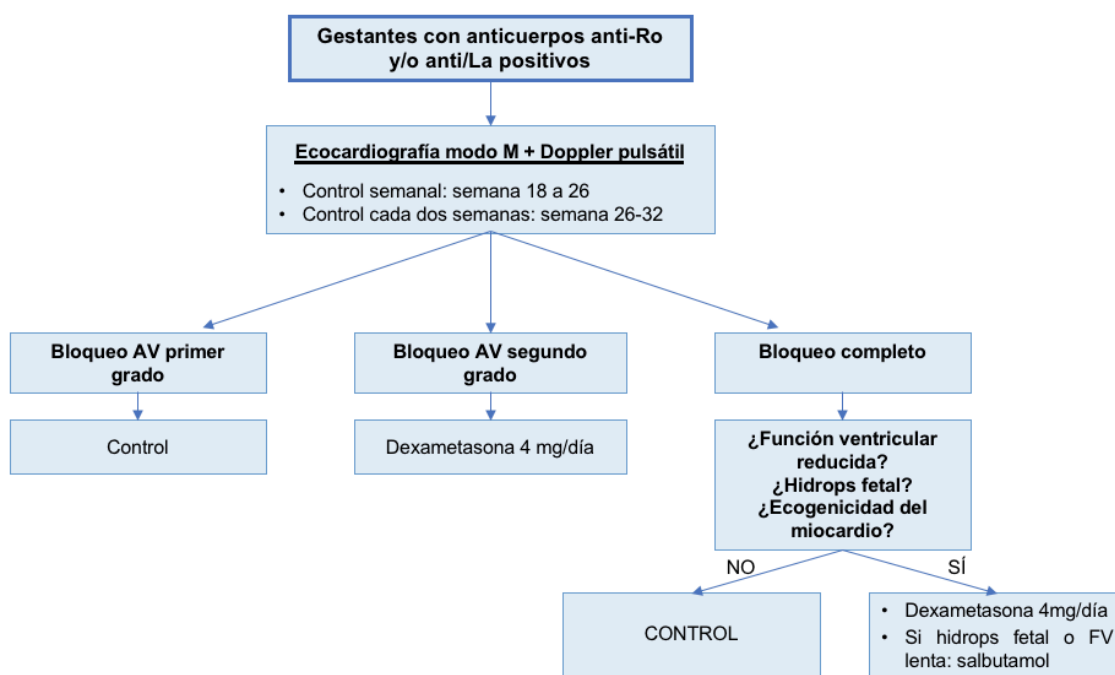


Imagen 3: Ecocardiografía Doppler en onda pulsada, AVCTI normal

En cuanto a la **frecuencia de los controles ecocardiográficos** durante el embarazo, se recomienda: ecocardiografía fetal con modo M y Doppler pulsátil semanal desde la semana 18 hasta la 26 del embarazo y luego cada dos semanas hasta las 32 de gestación. Sin embargo, es muy importante tener en cuenta que si diagnosticamos un bloqueo AV de grado inferior, la progresión para completar el bloqueo AV puede ocurrir rápidamente en un corto período de tiempo.



Tratamiento:

No se recomienda el parto prematuro debido a su asociación con peores resultados neonatales aunque cada caso debe considerarse de forma individual.

4.2. PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Estos anticuerpos **están presentes en un tercio de los pacientes con LES¹⁰**.

Deberemos diferenciar dos situaciones:

- Embarazadas con anticuerpos antifosfolípidos positivos que no cumplen criterios de Síndrome Antifosfolípido. Deberán seguir el tratamiento farmacológico con hidroxicloroquina, AAS y HBPM de la misma forma que el resto de gestantes con LES, puesto que el embarazo con LES ya es un embarazo de alto riesgo tanto para preeclampsia como para trombosis.
- Embarazadas con Síndrome Antifosfolípido: deberán continuar a su vez protocolo de manejo del Síndrome Antifosfolípido.

4.3. REACTIVACIÓN DEL LES Y CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL EMBARAZO

La presencia de actividad lúpica en el momento de la concepción se asocia de forma directa con la probabilidad de sufrir una exacerbación de la enfermedad durante el embarazo. Las gestantes con 6 o más meses de remisión antes de la gestación tendrán un probabilidad del 7 al 30%, sin embargo, aquellas embarazadas sin control de la enfermedad durante el periodo preconcepcional presentarán un riesgo aproximado del 60%.

Sin embargo, nos encontramos con el problema de la dificultad de reconocer la reactivación de la enfermedad ya que algunos de los cambios fisiológicos que tienen lugar durante el embarazo pueden simularlo. La siguiente tabla nos ayudará a diferenciarlos:

	Cambios fisiológicos durante el embarazo	Actividad del LES
Alteraciones mucocutáneas	Rubor facial Eritema palmar	Rash fotosensible Aftas orales
Alteraciones musculoesqueléticas	Artralgias Mialgias	Artralgias Artritis inflamatoria
Alteraciones hematológicas	Anemia leve Trombocitopenia leve	Leucopenia Linfopenia Anemia hemolítica autoinmune Trombocitopenia
Alteraciones renales	Proteinuria <300mg/día	Sedimento urinario activo Proteinuria >300mg/día
Alteraciones inmunológicas	Aumento de los niveles del complemento	Disminución de los niveles del complemento. Aumento de antiDNA
Otras alteraciones	Fatiga Edemas leves Disnea leve	Fiebre Edemas maleolares Dolor torácico Pleuritis

Si durante el control del embarazo, sospechamos la reactivación de la enfermedad lúpica deberemos derivar a la paciente al Servicio de reumatología para poder realizar el tratamiento y control de forma conjunta y multidisciplinar. Por la parte del control y tratamiento obstétrico, este consistirá en:

	Clínica	Tratamiento*
Brote leve	- Fatiga - Artralgias - Artritis - Mialgias - Lesiones cutáneas	<u>Medidas generales:</u> Asegurarnos de que sigue de forma adecuada el tratamiento con hidroxicloroquina Reposo relativo Control materno cada 1-2 semanas. No es necesario aumentar la frecuencia del control fetal si las pruebas anteriores fueron normales.

		<ul style="list-style-type: none"> - Si alteraciones cutáneas: esteroides tópicos - Si dolor articular o fiebre: paracetamol <p>→ Si no mejora la sintomatología con las medidas generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prednisona a la menor dosis posible (5-7,5mg/día) con disminución progresiva
Brote moderado-grave	<ul style="list-style-type: none"> - Serositis - Trombocitopenia - Anemia hemolítica autoinmune - Lupus neuropsiquiátrico 	<p>Manejo general del brote leve +</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ingreso hospitalario - Control estricto materno-fetal - Dosis elevadas de corticosteroides (0,5-1mg/kg/día). Se pueden administrar en forma de pulsos intravenosos de metilprednisolona (250-500 mg/día durante 3 días) con el objetivo de reducir la duración de dosis elevadas en el tiempo.

4.4. PREECLAMPSIA Y NEFRITIS LÚPICA

Las gestantes con lupus eritematoso sistémico tienen un mayor riesgo de presentar preeclampsia que la población general. Sin embargo, otro de los grandes retos que nos hacen difícil el manejo de las embarazadas con LES es la gran dificultad de diferenciar la preeclampsia de la nefropatía lúpica. Ambas pueden presentarse con un aumento de la proteinuria, deterioro de la función renal, hipertensión y trombocitopenia. Ciertas características, si están presentes, pueden ayudarnos a diferenciar ambas condiciones:

	PREECLAMPSIA	NEFRITIS LÚPICA
Tiempo de gestación:	> 20 semanas	Cualquiera
Presión arterial:	Alta	Normal-alta
Proteinuria:	Si	Si
Sedimento urinario:	Inactivo	Activo: hematuria, cilindros...
Calcio urinario de 24h:	<195 mg/dl	>195 mg/dl
Ácido úrico sérico:	Aumentado (>5,5mg/dl)	Normal
Creatinina sérica >1.2 mg/d:	No	Si
Trombocitopenia:	No	Si
Neutropenia:	No	Si
Niveles del complemento (C3,C4):	Normales	Típicamente descendido
Anticuerpos anti-DNA:	Normales	Aumentados
Otros órganos afectados:	Ocasionalmente el SNC o HELLP	Puede, evidencia de actividad lúpica no renal (hematológica, cutánea...)

A su vez, también nos puede orientar hacia la preeclampsia reconocer factores de riesgo de ella como el antecedente de nefropatía lúpica, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, la hipertensión arterial crónica o el antecedente de preeclampsia en gestaciones previas. Además, la preeclampsia precoz se acompaña de la alteración de las arterias uterinas en la ecografía Doppler en el 80% de los casos y de CIR en el 50%.

No obstante, en algunas situaciones es extremadamente difícil diferenciar con las manifestaciones clínicas y analíticas la nefritis lúpica de la preeclampsia, sin ignorar que en contadas ocasiones pueden coexistir. La biopsia renal nos podría ayudar a

diferenciarlas, pero su uso es limitado debido al elevado riesgo de complicaciones en las gestaciones avanzadas, por lo que en ocasiones la finalización del parto es la que nos dará la respuesta.

Tratamiento de la nefritis lúpica

El tratamiento farmacológico de la nefritis lúpica consiste en glucocorticoides e inmunosupresores. Los corticoesteroides se darán a dosis elevadas (0,5-1mg/kg/día), y se podrán administrar en forma de pulsos intravenosos de metilprednisolona (250-500mg/día durante 3 días) para reducir la duración de las dosis elevadas en el tiempo. En el caso de los inmunosupresores es de elección la azatioprina (AZT).

Se indicará la finalización del embarazo:

- Si a pesar del tratamiento farmacológico la nefritis lúpica continua progresando.
- Si además presenta preeclampsia junto la nefritis lúpica.
- Si hay evidencia de compromiso fetal.

5. POSTPARTO

5.1. VISITA POSTPARTO

El parto y el puerperio son dos situaciones de riesgo para desarrollar la reactivación de la enfermedad lúpica. La probabilidad de desarrollar esta agudización dependerá de factores como la presencia de enfermedad activa durante la concepción o la presencia de daño orgánico irreversible. Es por este motivo por el que se deberá controlar la actividad de la enfermedad durante este periodo.

Se recomienda realizar una visita al mes del parto de aquellas mujeres que no hayan presentado ninguna complicación, realizando más controles en los casos que se requiera una mayor atención. En esta visita se deberá realizar un control clínico y analítico. Éste último deberá incluir:

- Analítica general:
 - Hemograma completo
 - Función renal
 - Función hepática
 - Niveles del complemento (CH50, o C3 y C4)
 - Anticuerpos anti-DNA
- Análisis de orina:
 - Perfil básico: hematíes, leucocitos y cilindros
 - Cociente proteína/creatinina.

5.2. TROMBOPROFILAXIS

La gestación y puerperio con LES son situaciones de alto riesgo trombótico por lo que se recomienda profilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) durante 6 semanas.

Si la embarazada a su vez presenta Síndrome Antifosfolípido: consultar el manejo del Síndrome Antifosfolípido (SAF).

5.3. TRATAMIENTO Y LACTANCIA MATERNA:

El tratamiento de la mujer durante el postparto es el mismo que el de la mujer no embarazada. Sin embargo, puesto que algunos de los fármacos están contraindicados durante la lactancia, se recomienda mantener el mismo tratamiento que se utilizó durante el embarazo. A continuación se describen aquellos fármacos que por sus características y su frecuencia de uso en el LES debemos conocer:

- Hidroxicloroquina: aseguramos de que sigue de forma adecuada el tratamiento con hidroxicloroquina
- Prednisona: siempre que las dosis sean menores de 20 mg/día. Si se supera esta dosis se recomienda no dar leche materna en las 4 horas siguientes a la toma del fármaco.
- Inmunosupresores: se deberá valorar de forma individualizada porque no existen evidencias claras sobre su seguridad durante la lactancia.
- Antihipertensivos: si se podrán utilizar los IECAs, aunque no en prematuros menores de 32 semanas.

9. Declaración de intereses de los participantes

Los participantes declaran no tener conflicto de intereses.

10. Bibliografía

1. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España (estudio EPISER 2016). Objetivos y metodología (PDF Download Available) [Internet]. [citado 25 de marzo de 2018]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/318821309_Prevalencia_de_enfermedades_reumaticas_en_poblacion_adulta_en_Espana_estudio_EPISER_2016_objetivos_y_metodologia
2. L. Carmona, F.J. Ballina, R. Gabriel, A. Laffon, the EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: Results from a nation-wide study. *Ann Rheum Dis*, 60 (2001), pp. 1040-1045
3. Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, García de Yébenes MJ, et al. National registry of patients with systemic lupus erythematosus of the Spanish Society of Rheumatology: objectives and methodology. *Reumatol Clin*. febrero de 2014;10(1):17-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23871155>
4. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
5. American College of Rheumatology [Internet]. [citado 24 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/>
6. Lupus eritematoso sistémico | Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e | Harrison Medicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 25 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://harrisonmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1717§ionid=114936355>
7. Kwok L-W, Tam L-S, Zhu T, Leung Y-Y, Li E. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. julio de 2011;20(8):829-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543513>
8. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (ICGON). Lupus eritematoso sistémico y embarazo. [Actualizado marzo 2017]. Protocolos asistenciales Hospital Clínic Barcelona. Disponible en: https://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia_materna_obstetrica/les%20y%20embarazo.pdf

9. Bonnie L Bermas, MD, Nicole A Smith, MD, MPH. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. Uptodate 2017; [actualizado 10 enero 2018].
10. PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio) | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [citado 24 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg23/chapter/1-Recommendations>
11. Enfermedad tromboembólica venosa en la gestación. Medicina perinatal. Actualizada octubre 2012. [Internet]. [citado 24 de abril de 2018]. Disponible en: www.prosego.com
12. Reumatología. Manual Curso Intensivo MIR Asturias. Edición 2017. Capítulo 5, pág. 60-68. Alberto García Guerrero Donald B Bloch MD. The anti-Ro(SSA and anti-La/SSB antigen-antibody systems. Uptodate; 2017 [actualizado 21 febrero 2017].
13. Lateef A, Petri M. Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Nature Reviews Rheumatology. diciembre de 2012;8(12):710-8. Disponible en: <http://learnweb.l3s.uni-hannover.de/download/10087/Management+of+pregnancy+in+systemic+lupus+erythematosus.pdf>
14. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. marzo de 2017;76(3):476-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27457513>
15. Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). Expert Opin Drug Saf. marzo de 2017;16(3):411-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27927040>
16. Jill P Buyon, MD Neonatal lupus: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. Uptodate; 2017 [actualizado 24 octubre 2017].
Jill P Buyon, MD Neonatal lupus: Management and outcomes. Uptodate; 2017 [actualizado 25 octubre 2017].
17. Atrioventricular Block During Fetal Life (PDF Download Available) [Internet]. [citado 25 de marzo de 2018]. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/263893509_Atrioventricular_Block_During_Fetal_Life

18. Donald B Bloch MD. The anti-Ro(SSA and anti-La/SSB antigen-antibody systems. Uptodate; 2017 [actualizado 21 febrero 2017].
19. Published in final edited form as: Clin Rev Allergy Immunol. 2011 February ; 40(1): 27–41. doi:10.1007/s12016-009-8190-6. Pregnancy Outcomes in Patients with Autoimmune Diseases and Anti-Ro/SSA Antibodies. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3558034/>
20. Meisgen S, Tingström J, Andreasson AS, Sonesson S-E, Kockum I, Wahren-Herlenius M. Environmental and lifestyle factors influencing risk of congenital heart block during pregnancy in anti-Ro/SSA-positive women. RMD Open. 1 de septiembre de 2017;3(2):e000520. Disponible en: <http://rmdopen.bmj.com/content/3/2/e000520>
21. Yokogawa N, Sumitomo N, Miura M, Shibuya K, Nagai H, Goto M, et al. Neonatal lupus erythematosus. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2017;40(2):124-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28603203>
22. Izmirly P, Saxena A, Buyon JP. Progress in the pathogenesis and treatment of cardiac manifestations of neonatal lupus. Curr Opin Rheumatol. septiembre de 2017;29(5):467-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28520682>
23. Zuppa AA, Riccardi R, Frezza S, Gallini F, Luciano RMP, Alighieri G, et al. Neonatal lupus: Follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. Autoimmun Rev. abril de 2017;16(4):427-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28212920>
24. Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, Buyon JP, Friedman DM. Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block. Cardiol Rev. diciembre de 2014;22(6):263-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25050975>
25. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (ICGON). Síndrome antifosfolípídico y embarazo. [Actualizado marzo 2017]. Protocolos asistenciales Hospital Clínic Barcelona. Disponible en: https://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia_materna_obstetrica/saf%20y%20embarazo.pdf

26. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest.* junio de 2011;41(6):672-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21158850>
27. Barbhaiya M, Bermas BL. Evaluation and management of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis during pregnancy. *Clin Immunol.* noviembre de 2013;149(2):225-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23773975>
28. e-lactancia.org. [Internet] [citado 24 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.e-lactancia.org/donativos/>
29. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Research & Therapy.* 11 de mayo de 2006;8:209. Disponible en: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar1957>
30. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* agosto de 2012;64(8):2677-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553077>
31. Saavedra Salinas MÁ, Barrera Cruz A, Cabral Castañeda AR, Jara Quezada LJ, Arce-Salinas CA, Álvarez Nemegyei J, et al. Clinical practice guidelines for the management of pregnancy in women with autoimmune rheumatic diseases of the Mexican College of Rheumatology. Part I. *Reumatol Clin.* octubre de 2015;11(5):295-304. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25639457>
32. Bundhun PK, Soogund MZS, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. *J Autoimmun.* mayo de 2017;79:17-27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28256367>
33. Lazzaroni MG, Dall'Ara F, Fredi M, Nalli C, Reggia R, Lojcono A, et al. A comprehensive review of the clinical approach to pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity.* 1 de noviembre de 2016;74:106-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27377453>
34. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus (SLE). *Eur J Intern Med.* julio de 2016;32:7-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27142327>