



Revisión

El embarazo en las enfermedades autoinmunes sistémicas: mitos, certezas y dudas



Álvaro Danza^{a,b,*}, Guillermo Ruiz-Irastorza^b y Munther Khamashta^c

^a Unidad Docente Asistencial en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas y Reumatológicas, Clínica Médica, Hospital Pasteur, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE), Montevideo, Uruguay

^b Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes, Servicio de Medicina Interna, BioCruces Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces, Universidad del País Vasco (UPV)/Euskal Herriko Unibertsitatea (EHU), Barakaldo, Vizcaya, España

^c Lupus Research Unit, St Thomas' Hospital, Londres, Reino Unido

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de febrero de 2016

Aceptado el 7 de marzo de 2016

On-line el 30 de abril de 2016

Palabras clave:

Embarazo
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome antifosfolípido
Esclerosis sistémica
Complicaciones fetales
Complicaciones maternas
Resultados obstétricos

Keywords:

Pregnancy
Systemic lupus erythematosus
Antiphospholipid syndrome
Systemic sclerosis
Fetal outcome
Maternal outcome
Complications in pregnancy

R E S U M E N

Las enfermedades autoinmunitarias sistémicas suelen afectar a mujeres jóvenes en edad reproductiva. El objetivo de esta revisión es actualizar el tratamiento del embarazo en el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolípido y la esclerosis sistémica.

Las 3 enfermedades pueden presentar complicaciones y riesgos maternos y fetales. Diversos estudios han confirmado que si la enfermedad está bien controlada y se ha mantenido en remisión durante un período razonable es más probable que el embarazo llegue a término sin mayores complicaciones. El perfil de anticuerpos antifosfolípidos, los anticuerpos anti-Ro/anti-La, la presión pulmonar y la evaluación del nivel de actividad son determinantes para definir el riesgo del embarazo.

El seguimiento requiere de un equipo multidisciplinar, controles analíticos seriados y ecografía con doppler de la circulación maternofoetal. El tratamiento estará destinado a controlar adecuadamente estas enfermedades y emplear la terapéutica efectiva para la enfermedad al menor riesgo para el feto, optimizando así los resultados obstétricos.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pregnancy in systemic autoimmune diseases: Myths, certainties and doubts

A B S T R A C T

Systemic autoimmune diseases especially affect young women during childbearing age. The aim of this review is to update systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and systemic sclerosis management during pregnancy.

These diseases present variable maternal and fetal risks. Studies show that an appropriate disease control and a reasonable remission period prior to pregnancy are associated with satisfactory obstetric outcomes. Antiphospholipid autoantibodies profile, anti-Ro/anti-La antibodies, pulmonary pressure and activity evaluation are crucial to assess the pregnancy risk.

Monitoring requires a multidisciplinary team, serial analytic controls and Doppler ultrasound of maternal and fetal circulation. Evaluation of the activity of the disease is essential.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Las enfermedades autoinmunitarias sistémicas (EAS) afectan frecuentemente a mujeres jóvenes en edad reproductiva, por lo que el embarazo suele ser motivo de preocupación y consulta al

clínico que asiste a estas pacientes. Durante muchos años, y hasta hace no demasiado tiempo, la presencia de una EAS significaba, en muchas ocasiones, la contraindicación inmediata del embarazo. Actualmente la situación ha cambiado y, conociéndose los riesgos y las precauciones que deben adoptarse en conjunto con un adecuado plan de controles, la mayoría de las pacientes podrán quedar embarazadas y tener hijos sin mayores inconvenientes^{1,2}.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alvardanza@gmail.com (Á. Danza).

Tabla 1
Complicaciones potenciales de las enfermedades autoinmunitarias sistémicas durante el embarazo

Lupus eritematoso sistémico	Aborto Pérdidas fetales Prematuridad RCI Brote lúpico Aumento del daño orgánico irreversible Hipertensión arterial Preeclampsia
Síndrome antifosfolípido	Abortos Pérdidas fetales Prematuridad RCI Trombocitopenia Preeclampsia Trombosis
Esclerosis sistémica	Aumento del reflujo gastroesofágico Crisis renal esclerodérmica Mayor restricción pulmonar secundaria a enfermedad intersticial pulmonar Deterioro de la hipertensión pulmonar

RCI: retraso del crecimiento intrauterino.

Esta revisión tiene por objetivo actualizar el tratamiento de las EAS que más frecuentemente se le presentan al clínico, describiendo sus principales riesgos, cómo prevenirlos, qué controles realizar y cómo tratar las complicaciones. Buena parte del tratamiento de estas enfermedades requiere de un equipo multidisciplinar, donde el clínico es un eslabón en una cadena que integran obstetras, ecografistas, neonatólogos, laboratorio clínico y enfermería.

Lupus eritematoso sistémico y embarazo: riesgos potenciales y controles necesarios

Una preocupación inicial es la relativa a la relación entre el lupus eritematoso sistémico (LES) y la fertilidad. El tratamiento previo con ciclofosfamida (CFM), el compromiso orgánico y el grado de actividad del LES pueden afectar la fertilidad. Se admite que dosis acumuladas por debajo de 9-10 g se asocian raramente a menopausia precoz³.

Un segundo aspecto a tener en cuenta son las complicaciones a las que está expuesta una paciente lúpica durante el período grávido-puerperal. Estudios poblacionales establecen que de un 2 a un 8% de los embarazos en mujeres con LES se complican con hipertensión o preeclampsia, lo cual es una causa importante de morbimortalidad materna y fetal⁴⁻⁶. Por otra parte, la diabetes gestacional, la hipertensión arterial, la insuficiencia renal, la enfermedad tromboembólica venosa y los accidentes cerebrovasculares pueden ser entre 2 y 8 veces más frecuentes en las pacientes con LES respecto a la población general. El riesgo de complicaciones como el nacimiento pretérmino y la restricción del crecimiento intrauterino se considera también de 2 a 4 veces mayor (tabla 1)^{7,8}.

Recientemente se ha publicado el estudio PROMISSE, en donde se realiza un seguimiento prospectivo de una cohorte de 389 pacientes con LES inactivo o con bajos niveles de actividad en el momento de la concepción. El estudio confirma que un 81% de los embarazos no presentaron complicaciones, un 5% finalizaron en muerte fetal o neonatal y menos de un 3% presentaron brote lúpico⁹.

Por otro lado, la relación entre el embarazo y la actividad lúpica ha sido objeto de controversias. Actualmente se acepta que el embarazo aumenta el riesgo de presentar un brote lúpico, particularmente en aquellas pacientes con actividad cercana al momento de la concepción. En efecto, el estudio PROMISSE confirma que la

Tabla 2
Diagnóstico diferencial entre preeclampsia y brote lúpico renal

	Preeclampsia	Brote lúpico
Hipertensión	Aumento	Descenso
Proteinuria	Presente	Presente
Ácido úrico	Aumento	Normal
C ₃ y C ₄	Normales o aumentados	Descendidos ^a
Anticuerpos anti-ADN	Negativos	Positivos ^a
Sedimento urinario	Proteinuria	Proteinuria Cilindros hemáticos o celulares Leucocitos/eritrocitos

^a Observar las variaciones comparando con valores previos a la gestación.

mayoría de las pacientes con niveles bajos o nulos de actividad en el momento del embarazo evolucionan favorablemente. A su vez, se ha demostrado que si la enfermedad está inactiva de forma prolongada, el riesgo de brote lúpico durante la gestación se reduce de forma muy significativa⁹⁻¹¹.

En cualquier caso, la presencia de brote lúpico durante el embarazo es una complicación mayor tanto para la madre como para el feto. Para la primera, por la eventualidad de manifestaciones graves y porque se asocia a una acumulación de daño orgánico irreversible, a lo que se agrega que los recursos terapéuticos se reducen durante el embarazo. Para el feto, porque se ha relacionado la presencia de actividad lúpica materna con un aumento del riesgo de abortos, muerte perinatal y prematuridad, y porque el uso de determinados fármacos podría tener efectos nocivos⁸⁻¹².

El diagnóstico de brote lúpico durante el embarazo suele ser un desafío. Está bien establecido que las manifestaciones del brote pueden ser similares a las que el propio embarazo determina, como artralgias, fatiga o edemas¹². Para complicar aún más las cosas la eventualidad de un brote renal suele ser un problema en la medida en que las manifestaciones pueden confundirse o superponerse con las manifestaciones clínicas de preeclampsia. La excreción de proteínas por la orina durante el embarazo puede aumentar en pacientes con proteinuria residual, por lo que no siempre implica actividad de la nefropatía. Por su parte, proteinuria, hipertensión y deterioro de la función renal pueden observarse en la preeclampsia. Sin embargo, la presencia de sedimento urinario activo, particularmente la presencia de cilindros hemáticos o celulares, apoya el diagnóstico de brote renal. El incremento de los títulos de anti-ADN y el descenso de los niveles de C₃ y C₄ pueden apoyar el diagnóstico de brote renal, particularmente si se conoce el nivel previo a la concepción. Por el contrario, el ácido úrico puede aumentar en la preeclampsia, pero no suele alterarse durante el brote renal (tabla 2)¹³⁻¹⁶.

Otro factor que se ha relacionado con el desarrollo de brote lúpico durante el embarazo es la suspensión del tratamiento con hidroxiclороquina. En algunas series se ha comprobado que las pacientes que mantienen el tratamiento con hidroxiclороquina tienen una menor actividad lúpica y requieren menores dosis de prednisona¹⁷⁻¹⁹.

En consecuencia, es necesario conocer los factores que disminuyen la probabilidad de desarrollo de brote lúpico durante el embarazo. En primer lugar, se requiere que la enfermedad esté en remisión durante un largo período, en general se acepta un plazo mínimo de 6 meses, que debería ser más prolongado en situaciones de afección orgánica grave como la renal o la neurológica. En segundo lugar, debe mantenerse el tratamiento con hidroxiclороquina durante toda la gestación e iniciarlo si la paciente con diagnóstico de LES no lo venía recibiendo. Finalmente, las pacientes deben ser controladas de forma cercana con el objetivo de detectar

precozmente mínimas alteraciones que puedan alterar el curso de la gestación²⁰.

Otro aspecto a tener en cuenta son las complicaciones a las que se encuentran expuestos los fetos de madres portadoras de anticuerpos anti-Ro/anti-La. Es importante destacar que dichas complicaciones tienen relación con los anticuerpos propiamente y no con la enfermedad de base de la madre, es decir, suceden tanto si existe un diagnóstico materno de LES, síndrome de Sjögren u otra conectivopatía como en portadoras asintomáticas. Los anticuerpos, al igual que el resto de las inmunoglobulinas, atraviesan la placenta por transporte activo desde la semana 16 de la gestación, pudiendo provocar lupus neonatal. Las manifestaciones clínicas consisten en lupus cutáneo, bloqueo cardíaco congénito (BCC), citopenias, particularmente trombocitopenia, y alteraciones hepáticas. La complicación más frecuente es el lupus cutáneo neonatal, que suele presentarse algunas semanas después del nacimiento coincidiendo con la exposición solar. El cuadro suele durar 3 a 6 meses, con la desaparición completa de las lesiones cuando desaparecen los anticuerpos maternos de la circulación del niño. La complicación más temida es el BCC, que puede afectar aproximadamente al 2% de los hijos nacidos de madres portadoras de estos anticuerpos, pudiendo llegar hasta un 18-20% en el segundo embarazo si en el anterior hubo BCC o lupus cutáneo neonatal. Pueden observarse formas no completas de bloqueo cardíaco que pueden progresar en la infancia, por lo que la prevalencia puede ser mayor y exige un control estricto de estos niños. Se ha estimado una mortalidad de hasta el 20% en los niños con BCC: además, la mayoría de los que sobreviven requerirán un marcapasos definitivo^{21,22}.

Es imprescindible identificar a estas pacientes, puesto que requieren un seguimiento mediante ecocardiograma fetal semanal/quincenal, al menos entre la semana 18 y 30 de la gestación, o incluso hasta la 34 en algunas unidades. En este estudio debe controlarse específicamente el intervalo PR para detectar precozmente los bloqueos cardíacos incompletos, así como los signos de miocarditis o *hydrops*. En todas estas situaciones se ha recomendado la administración de glucocorticoides fluorados, puesto que atraviesan la placenta, como dexametasona o betametasona. En general, el tratamiento se mantiene una semana y se valora la respuesta fetal, teniendo en cuenta la elevada toxicidad que estas dosis de glucocorticoides fluorados pueden acarrear para la madre y el feto (hipertensión, diabetes, Cushing yatrógeno, retraso del crecimiento intrauterino [RCI], oligohidramnios y leucomalacia cerebral fetal)^{20–22}. Estudios recientes ponen en duda la eficacia de este tratamiento²³.

Se han ensayado tratamientos preventivos, como la administración de inmunoglobulinas intravenosas, pero no han sido efectivos en disminuir el desarrollo de BCC^{24,25}. Trabajos recientes evidencian que la administración de hidroxilcloroquina disminuye el riesgo de aparición de manifestaciones cardíacas del lupus neonatal en niños hijos de madres portadoras de anti-Ro/anti-La²⁶.

Síndrome antifosfolípido y embarazo: complicaciones y tratamiento clínico

El síndrome antifosfolípido (SAF) se asocia con diversas complicaciones maternas y fetales²⁷. La morbilidad obstétrica es importante, e incluye manifestaciones maternas y fetales. Dentro de las primeras, la más común es la preeclampsia, seguida de la eclampsia y el desprendimiento prematuro de placenta (*abruptio placentae*)²⁸. Las complicaciones fetales más frecuentes son los abortos recurrentes, la muerte fetal y la prematuridad, pero también puede aparecer RCI por insuficiencia placentaria. Debe tenerse presente que las manifestaciones trombóticas y obstétricas pueden coexistir en un 2,5 a 5% de los casos^{28–30}.

Las pacientes con SAF embarazadas están expuestas a varias complicaciones potenciales (tabla 1). Durante el embarazo y el puerperio normales aumenta el riesgo de episodios tromboembólicos, riesgo que es aún mayor en las mujeres portadoras de anticuerpos antifosfolípidicos (AAF). Sin embargo, no todos los pacientes con AAF o SAF comparten el mismo perfil de riesgo, sino que varía de acuerdo con el perfil clínico e inmunológico de cada persona. Los resultados obstétricos son particularmente adversos en pacientes que han tenido una muerte fetal previa y en aquellas que han presentado trombosis. En relación con el perfil inmunológico, el AL es el principal predictor de trombosis y de pérdidas fetales recurrentes antes de la semana 24 de gestación, y es, en general, el anticuerpo cuya positividad se asocia en mayor medida con malos resultados obstétricos. Del mismo modo, la positividad de anticuerpos anticardiolipina (aCL) aumenta el riesgo de pérdidas fetales recurrentes. En cambio, los anti- β 2GPI no se han asociado claramente con malos resultados obstétricos. Finalmente, debe tenerse en cuenta que la concomitancia de 2 o más anticuerpos, y más aún la presencia de 3 anticuerpos (denominada «triple positividad»), constituye un factor de riesgo adverso mayor en relación con los resultados obstétricos. La presencia de títulos medios-altos de aCL también se ha relacionado con un alto riesgo de desarrollo de preeclampsia^{30,31}.

Al igual que ocurre con el LES, las pacientes con SAF están expuestas a un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia. Aproximadamente un tercio de las pacientes con SAF sin tratamiento pueden desarrollar preeclampsia durante el embarazo. Del mismo modo, en las pacientes con SAF la preeclampsia puede complicarse con síndrome HELLP –*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*–. Se trata de una complicación grave que puede observarse a partir del segundo trimestre de la gestación, más frecuentemente en el tercero, ocurriendo hasta en el 20% de los casos de preeclampsia. Los resultados obstétricos en este caso son malos, determinando una alta tasa de muerte fetal. El tratamiento de la preeclampsia y el HELLP es la finalización del embarazo, que debe llevarse a cabo teniendo en cuenta parámetros de riesgo materno, sufrimiento y viabilidad fetal. Sin embargo, como se comenta más adelante, la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) desde el primer trimestre disminuye el riesgo de desarrollo de estas complicaciones en mujeres de alto riesgo^{32–35}.

El tratamiento del SAF obstétrico ha cambiado sustancialmente la evolución de las pacientes tanto en lo que respecta a las complicaciones maternas como a las fetales. La información es difícil de sistematizar en la medida en que los estudios realizados son heterogéneos en su diseño, en los perfiles clínicos e inmunológicos de las pacientes incluidas y en las variables en estudio. La recomendación más aceptada es la combinación de AAS y heparina en todas las pacientes con morbilidad obstétrica previa. Existen otros motivos para utilizar siempre AAS en mujeres embarazadas con SAF, independientemente del resto de los tratamientos que reciba la paciente. Por un lado, el AAS de inicio preconcepcional ha sido uno de los factores asociados de forma independiente al éxito final del embarazo. Por otro, un metaanálisis confirma que el uso de AAS en pacientes con SAF disminuye el riesgo de preeclampsia, de prematuridad antes de la semana 34 de gestación y de tener un embarazo con resultados obstétricos adversos³³.

Por tanto, nuestra recomendación es la de una indicación individualizada del tratamiento con AAS \pm heparina³⁰. Es razonable administrarlas de manera combinada en las formas obstétricas más graves (historia de muerte fetal tardía o preeclampsia grave, fracaso previo del AAS en monoterapia) o en aquellas pacientes en las que un fracaso en un nuevo embarazo no sea asumible (múltiples abortos precoces, mujeres de mayor edad, gran impacto psicológico de las pérdidas obstétricas). Por el contrario, la monoterapia con AAS estaría indicada de entrada en pacientes jóvenes con clínica de abortos precoces de repetición y sin otros factores de riesgo

Tabla 3
Tratamiento del síndrome antifosfolípido obstétrico

Perfil clínico	Tratamiento	Tiempo recomendado de tratamiento
AAF positivos	AAS 100 mg/día	Desde la confirmación de embarazo hasta el parto
Abortos recurrentes	HBPM dosis profiláctica en el puerperio	10 días tras el parto
	AAS 100 mg/día ± HBPM dosis profiláctica	Instaurar en el momento de la planificación y mantener durante toda la gestación
Pérdidas fetales (entre la semana 10 y la 34) por insuficiencia placentaria o preeclampsia grave	AAS 100 mg/día + HBPM dosis profiláctica	Desde la confirmación de embarazo hasta 10 días después del parto
		Instaurar en el momento de la planificación y mantener durante toda la gestación
SAF con trombosis	AAS 100 mg/día + HBPM dosis terapéutica	Desde la confirmación de embarazo hasta 6 semanas tras el parto
	Suplementar con calcio 1.000 mg/día y vitamina D 800 UI/día (mientras recibe HBPM)	Desde el diagnóstico del embarazo (al suspender anticoagulación oral) y mantener durante toda la gestación
		Desde el diagnóstico del embarazo (al suspender anticoagulación oral) hasta la primera semana de puerperio, cuando puede reiniciarse anticoagulación oral

AAF: anticuerpos antifosfolípidicos; AAS: ácido acetilsalicílico; HBPM: heparina de bajo peso molecular; SAF: síndrome antifosfolípido.

añadidos. Nuestra práctica es extender la indicación de AAS a cualquier mujer embarazada con AAF positivos de forma persistente, incluso en las totalmente asintomáticas (tabla 3), además de a las pacientes con enfermedades autoinmunitarias sin AAF con factores de riesgo de preeclampsia, como la presencia de hipertensión arterial crónica o la historia de enfermedad renal^{30,35}.

Otros procedimientos no han demostrado una mayor eficacia en el tratamiento del SAF obstétrico, tal es el caso del uso de prednisona e inmunoglobulinas. Sin embargo, en situaciones de refractariedad del tratamiento convencional, se han recomendado otras opciones. Una publicación del grupo del *St. Thomas' Hospital* apoya el uso de prednisona en dosis no superiores a 10 mg/día, desde el diagnóstico del embarazo hasta la semana 14 de la gestación, en combinación con AAS y heparina en pacientes con SAF obstétrico que habían tenido malos resultados obstétricos con tratamiento estándar. La tasa de pérdida fetal cayó de un 30 a un 9%, resultando en un 60% de recién nacidos vivos y en una mejoría de los resultados obstétricos en estas pacientes³⁶. La hidroxicloroquina puede ofrecer también una protección adicional frente a las pérdidas fetales, dado su efecto protector sobre la capa de anexina v placentaria, imprescindible para evitar las trombosis a dicho nivel³⁷.

En el caso de las pacientes que han tenido un SAF con manifestaciones trombóticas y que se encuentran en tratamiento anticoagulante, si bien la evidencia disponible es escasa, las recomendaciones avalan la opción de mantener el tratamiento anticoagulante con dosis plenas de heparina de bajo peso molecular

en combinación con dosis bajas de AAS durante todo el embarazo (tabla 3)³⁸. Los dicumarínicos deben ser sustituidos por heparina de bajo peso molecular, junto con AAS, en el momento de la confirmación del embarazo. El tratamiento con antagonistas de la vitamina K debe ser evitado durante el primer trimestre de la gestación, específicamente entre la sexta y la décima semana, por el elevado riesgo de malformaciones fetales que conlleva. El mantenimiento más allá de la semana 12 aumenta el riesgo de hemorragia fetal y en el período periparto aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas maternas, por lo que tampoco se recomienda su uso en este período³⁹.

El tratamiento con AAS con indicación obstétrica debe iniciarse antes de la concepción y mantenerse durante toda la gestación, excepto en pacientes que toman anticoagulantes orales, en las que el AAS se iniciará en el primer trimestre, coincidiendo con el cambio a heparina, que se empleará a dosis terapéuticas. El tratamiento con heparina debe instaurarse en el momento de la confirmación del embarazo. Si la paciente se encontrara en tratamiento anticoagulante oral se suspenderá este y se iniciará la heparina a dosis terapéuticas, junto con AAS, de forma inmediata (tabla 3)^{40,41}.

Finalmente, debe considerarse mantener el tratamiento con heparina en el puerperio. Si bien el tiempo puede ser objeto de debate, actualmente se recomienda mantener el tratamiento profiláctico durante 10 días después del parto, acompañado de deambulación precoz y buenos niveles de hidratación en pacientes portadoras de AAF sin factores de riesgo añadidos. El tratamiento debe prolongarse hasta las 6 semanas si existen factores de riesgo de trombosis adicionales o si se ha recibido tratamiento con heparina durante el embarazo. Se aconseja, de forma más abierta, que el período de tromboprofilaxis también se extienda en mujeres con SAF puramente obstétrico. En las pacientes que estaban anticoaguladas con dicumarínicos previamente a la concepción, el tratamiento con estos puede reinstalarse de forma segura en la semana posterior al parto y mantenerse sin problemas durante la lactancia^{42,43}.

Debe tenerse en cuenta que estas conclusiones y recomendaciones proceden de estudios clínicos, revisiones y metaanálisis con limitaciones metodológicas. Por este motivo, buena parte de las recomendaciones están avaladas por la práctica y por el juicio clínico, por lo que no existen dogmas ni recetas incuestionables y cada paciente deberá ser analizada en particular.

Esclerosis sistémica y embarazo: el problema de la hipertensión pulmonar y la crisis renal

Si bien la edad de presentación de la esclerosis sistémica (ES) suele ser a partir de los 40 años, es necesario tener en cuenta varios aspectos que pueden complicar la gestación. Las mujeres con ES tienen una tasa de aborto 2 veces mayor en relación con las mujeres sin la enfermedad, y 3 veces más dificultades de fertilidad en relación con las mujeres de igual edad⁴⁴.

La enfermedad puede mantenerse estable durante el embarazo en aproximadamente el 60% de los casos, mejorar en el 20% y empeorar en el 20% restante. Algunos síntomas que son frecuentes durante el embarazo pueden exacerbarse en pacientes con ES, como el reflujo gastroesofágico y la disnea. Por su parte, el fenómeno de Raynaud suele mejorar como consecuencia de la vasodilatación y el aumento del gasto cardíaco que acompañan a la gravidez. La rigidez cutánea suele mejorar durante la gestación, pero puede empeorar durante el puerperio en pacientes con ES difusa^{45,46}.

Especial atención requiere el tratamiento de la hipertensión pulmonar (HP) y las complicaciones renales. La HP se define como la presión de la arteria pulmonar medida mediante cateterismo cardíaco derecho en reposo por encima de 25 mmHg⁴⁷. La ES es la EAS que más frecuentemente determina hipertensión arterial pulmonar

Tabla 4

Contraindicaciones para el embarazo en pacientes con enfermedades autoinmunitarias sistémicas

Brote lúpico en los últimos 6 meses
Enfermedad activa
Esclerosis sistémica dentro de los primeros 4 años del diagnóstico
Preeclampsia grave o HELLP a pesar del tratamiento con AAS y heparina
Hipertensión pulmonar grave (PAP sistólica estimada > 50 mmHg o sintomática)
Enfermedad pulmonar restrictiva (CVF < 1 l)
Insuficiencia cardíaca
Insuficiencia renal crónica (creatinina \geq 3 mg/dl)

AAS: ácido acetilsalicílico; CVF: capacidad vital forzada; PAP: presión arterial pulmonar.

(HAP). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el LES, el síndrome de Sjögren, las miopatías inflamatorias y el SAF pueden determinar HP secundaria, ya sea por compromiso intersticial pulmonar, como por enfermedad tromboembólica venosa⁴⁸.

El pronóstico de la HAP ha mejorado sustancialmente con la incorporación de nuevos tratamientos. Los antagonistas de los receptores de endotelina están contraindicados durante el embarazo, pero puede emplearse sildenafil, análogos de prostaciclina por vía intravenosa (epoprostenol) o inhalatoria (iloprost) y óxido nítrico. Del mismo modo, debe tenerse presente que se recomienda tratamiento anticoagulante a los pacientes con HAP idiopática o secundaria a EAS y a los que presentan HP por enfermedad tromboembólica venosa crónica⁴⁹.

Si bien el pronóstico ha mejorado con estos tratamientos, es necesario tener en cuenta que la gestación y el parto son situaciones de alto riesgo para pacientes con HP. La mortalidad materna en pacientes con HP, independientemente de la enfermedad subyacente, está en torno a un 30-50%. Por esta razón, la HP con presión sistólica de la arteria pulmonar mayor a 50 mmHg debe ser considerada una contraindicación para el embarazo (tabla 4)⁴⁹⁻⁵².

La otra complicación potencial que requiere una especial atención es la crisis renal esclerodérmica, puesto que se asocia con una elevada mortalidad y con una evolución a enfermedad renal terminal. Se trata de un cuadro de instalación aguda caracterizado por la presencia de hipertensión arterial grave («acelerada o maligna»), proteinuria y fallo renal asociado con cambios microangiopáticos en la biopsia renal, a cuyo nivel se describe la proliferación endotelial de las arterias renales dando el aspecto de «piel de cebolla». Esta complicación puede verse en un 5 a un 10% de los pacientes con ES, siendo factores de riesgo para su desarrollo la presencia de enfermedad de instalación reciente (antes de 4 años), la forma difusa de la enfermedad, el compromiso rápidamente progresivo de la afección cutánea, la presencia de derrame pericárdico, la positividad de los anticuerpos antitopoisomerasa (Scl-70) o anti-ARN polimerasa III y el tratamiento con altas dosis de glucocorticoides. En estos casos debe recomendarse posponer el embarazo hasta un período de estabilidad de la enfermedad^{8,45-50}.

Planificación y tratamiento del embarazo en pacientes con enfermedades autoinmunitarias sistémicas

El éxito en el tratamiento del embarazo en las pacientes con EAS asienta fundamentalmente en 3 pilares: la asistencia conjunta del embarazo en el marco de una unidad medicoobstétrica, un protocolo diagnóstico-terapéutico de estas pacientes establecido en conjunto con los ginecólogos y una buena unidad de cuidados neonatales^{1,2,8,20}.

Un aspecto fundamental es el consejo preconcepcional. En esta consulta es necesario evaluar, conjuntamente con la paciente, los riesgos maternos y fetales que una gestación puede determinar de acuerdo con la enfermedad que presenta y cuál será el plan de seguimiento y control. Es el momento de analizar la

medicación que recibe la paciente a efectos de suspender los fármacos que están contraindicados durante la gestación y sustituirlos por otros seguros en este período^{1,2,8,53}.

Es necesario conocer algunos parámetros que permiten establecer el riesgo que la gestación determinará para la madre y el feto: presencia de AAF y de anti-Ro/anti-La, niveles de complemento, títulos de anti-ADN, examen de orina, hemoglobina y enzimas hepáticas basales, además de conocer la presión pulmonar de las pacientes. Es también un momento propicio para dejar de fumar, aspecto en el que se debe insistir, dados los efectos nocivos del tabaco sobre el feto y la propia madre^{1,2,8,50,51}.

Se deberá posponer el embarazo en aquellas pacientes cuya enfermedad esté activa o que no hayan permanecido un período de al menos 6 meses en remisión (tabla 4). En casos con afección visceral grave, a criterio del clínico, pueden considerarse necesarios períodos más prolongados de quiescencia antes de permitir el embarazo^{1,2,8,53,54}.

La realización de una ecografía doppler de la circulación fetoplacentaria es muy importante para evaluar la función de la placenta y la hemodinamia fetal, permitiendo predecir una eventual presencia de complicaciones como preeclampsia y sufrimiento fetal^{54,55}. El primer doppler uterino suele comenzarse en la semana 20 y repetirse en 4 semanas si se obtuvo un resultado alterado. El aumento de la resistencia debe considerarse patológico y puede determinarse mediante el aumento del índice de pulsatilidad y/o la presencia de incisión protodiastólica (*notch*). Una prueba normal hace muy improbable que se produzca una preeclampsia. El valor predictivo positivo de la prueba, sin embargo, es más bajo^{55,56}.

La ecografía doppler umbilical evalúa la cara fetal de la placenta a partir de la semana 24-26 de gestación. La ausencia del flujo de fin de diástole o el flujo reverso se correlaciona con sufrimiento fetal, RCI y un alto riesgo de mortalidad perinatal. La redistribución del flujo fetal hacia la arteria cerebral media es un signo particularmente ominoso que obliga a actuaciones obstétricas urgentes^{55,56}.

En los embarazos de madres portadoras de anti-Ro/anti-La deben practicarse ecocardiogramas fetales, al menos entre la semana 18 y la 30-34 de gestación, para detectar fases precoces de BCC u otros compromisos cardíacos fetales, como se ha mencionado previamente^{8,20}.

Metotrexato, micofenolato de mofetilo (MMF), CFM y leflunomida están contraindicados durante el embarazo, por lo que deben ser suspendidos 3 meses antes de la concepción. Tampoco se recomienda su uso durante la lactancia. La suspensión de estos tratamientos puede determinar un brote de la enfermedad, por lo que es razonable establecer un período de evaluación para verificar la estabilidad de esta. Tanto azatioprina (AZA) a dosis no superiores a 2 mg/kg como ciclosporina y tacrolimus, estos últimos intentando ajustarlos al límite inferior de los niveles plasmáticos, pueden utilizarse con razonable seguridad durante el embarazo y la lactancia^{57,58}. Un estudio evaluó el efecto del cambio de MMF a AZA en pacientes con nefritis lúpica en remisión que planificaban un embarazo, encontrando un bajo índice de brote y un pronóstico favorable del embarazo⁵⁹.

El advenimiento de los tratamientos biológicos también impone un desafío en su utilización. Si bien excede el alcance de esta revisión, conviene tener en cuenta que la evidencia sobre la seguridad de estos medicamentos durante el embarazo y la lactancia es limitada. En consonancia, actualmente se recomienda suspender rituximab 6 meses antes de la concepción y se desaconseja su uso durante la lactancia. Aún así, existen comunicaciones en que se empleó este medicamento de forma accidental en el primer trimestre de la gestación sin daños reportados. En el caso de los antagonistas del *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α , «factor de necrosis tumoral alfa»), adalimumab, infliximab y etanercept, pueden emplearse durante el primer trimestre de la gestación, debiendo ser suspendidos antes de la semana 20 (adalimumab,

Tabla 5
Tratamientos recomendados/aceptados en pacientes con lupus eritematoso sistémico durante el embarazo y la lactancia

Tratamiento	Dosis	Indicación
Hidroxicloroquina	200-400 mg/d	Todas las pacientes sin contraindicaciones NO suspender en el embarazo ni en la lactancia
Prednisona	20-30 mg/d en tratamiento de brotes graves 10-15 mg/d en brotes leves No utilizar dosis mantenidas superiores a 5 mg/d	Tratamiento de brote lúpico Tratamiento de mantenimiento
Metilprednisolona	Pulsos iv de 125-250 mg/d durante 3 días consecutivos	Brotes lúpicos moderados-graves
Dexametasona Betametasona	Dexametasona: 4 mg/d Betametasona: 12 mg im/sem Valorar efecto tras una semana de tratamiento	Tratamiento del bloqueo cardíaco incompleto
Azatioprina	1 a 2 mg/kg/d	Brotes lúpicos moderados-graves Tratamiento de mantenimiento Ahorrador de glucocorticoides
Ciclosporina y tacrolimus	Ajustar dosis al límite inferior de los niveles plasmáticos terapéuticos	Nefritis lúpica
Inmunoglobulinas intravenosas	2 mg/kg dosis total repartida en 2 a 5 días	Brotes lúpicos graves (especialmente nefritis y citopenias). Nos permiten ganar tiempo para permitir la maduración fetal

influximab) o 30 (etanercept) para evitar altas concentraciones en sangre fetal en el momento del nacimiento. Sin embargo, esta suspensión siempre debe tener en cuenta el riesgo de brote materno, por lo que retirar estos medicamentos en el segundo o tercer trimestre no es una recomendación absoluta. Un nuevo anti-TNF, certolizumab pegol, puede ser empleado en los 3 trimestres de la gestación dada su baja transferencia fetal. Si bien no se dispone de información cuantiosa, se autoriza su empleo durante la lactancia. Es importante que los niños nacidos de madres tratadas con anti-TNF no reciban vacunas de virus vivos o con BCG en los 6 primeros meses de vida. Por último, si bien el uso accidental de belimumab durante el primer trimestre del embarazo no se ha asociado a complicaciones, aún no se dispone de suficiente información que permita avalar su uso durante la gestación o la lactancia^{57,58}.

En caso de producirse una reactivación de la enfermedad durante el embarazo, las posibilidades de tratamiento se ven considerablemente reducidas por motivos de toxicidad fetal. Brotes leves cutáneos o articulares pueden tratarse con pequeños incrementos de 5 mg/d de la dosis de prednisona. Es deseable, como norma general pero particularmente en el embarazo, no sobrepasar los 30 mg/día de prednisona y, en cualquier caso, no utilizar dosis mantenidas por encima de 5 mg/día. Por ello, los pulsos de metilprednisolona son particularmente útiles en situaciones de mayor actividad o afección de órganos vitales como el riñón. Considerando que el 10% de la dosis administrada a la madre cruza la placenta, recomendamos dosis de 125 o 250 mg durante 3 días consecutivos. En situaciones de mayor gravedad, como por ejemplo ante un brote de nefritis lúpica, la utilización de inmunoglobulinas nos puede ayudar a ganar tiempo de cara a permitir la progresión del embarazo

y la mayor maduración fetal (tabla 5). Incluso se puede considerar el uso de CFM en el tercer trimestre en situaciones particularmente graves. Hay que recordar que la vida de la madre es prioritaria, y que puede ser necesario terminar el embarazo de forma prematura para poder administrar el tratamiento adecuado. Como regla general, los antiinflamatorios no esteroideos deben suspenderse antes de la semana 32 de la gestación, puesto que conllevan riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso. En el primer trimestre determinan un cierto riesgo de aborto y malformaciones, por lo que deben ser empelados con precaución^{57,58,60}.

Para finalizar, es necesario controlar estrechamente a estas pacientes en el puerperio puesto que, como se ha analizado, se trata de un período de alto riesgo de brote y de manifestaciones tromboembólicas, en el que se puede retomar la medicación habitual de la paciente, siempre teniendo en cuenta su adecuación a la lactancia^{45,46}.

Financiación

No se recibió ningún apoyo financiero para la elaboración de este manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

Bibliografía

- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: Ten questions and some answers. *Lupus*. 2008;17:416–20.
- Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: Ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33:227–35.
- Leroy C, Rigot JM, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent AS, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:136.
- Andrade R, Sanchez ML, Alarcón GS, Fessler BJ, Fernández M, Bertoli AM, et al. Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus from a multiethnic US cohort: LUMINA (LVI). *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:268–74.
- Carmona F, Font J, Cervera R, Muñoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;83:137–42.
- Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:127.e1–6.
- Mackillop LH, Germain SJ, Nelson-Piercy C. Systemic lupus erythematosus. *BMJ*. 2007;335:933–6.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: Integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:672–8.
- Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;163:153–63.
- Clowse M, Magder L, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum*. 2005;52:514–21.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C, Lockshin MD, Johns KR, Sammaritano L, et al. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: Validation of the Lupus Activity Index in Pregnancy scale. *Arthritis Care Res*. 2004;51:78–82.
- Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GR, et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: A prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol*. 1996;35:133–8.
- Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: An update and guide to management. *Lupus*. 2012;21:1271–83.
- Day CJ, Lipkin GW, Savage CO. Lupus nephritis and pregnancy in the 21st century. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:344–7.
- Gladman DD, Tandon A, Ibañez D, Urowitz M. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol*. 2010;37:754–8.
- Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, Doria A, Moroni G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: Predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:519–25.
- Clowse M, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3640–7.
- Levy R, Vilela V, Cataldo M, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: Double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*. 2001;10:401–4.
- Danza A, Díaz L, Ruiz-Irastorza G. Hidroxicloroquina en el embarazo y la lactancia. *Rev Med Urug*. 2015;31:128–32.

20. Ugarte A, Villar I, Ruiz-Irastorza G. Manejo del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Clin Esp.* 2012;212:491–8.
21. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:301–12.
22. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askane AD, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1827–30.
23. Izmirly PM, Saxena A, Sahl SK, Shah U, Friedman DM, Kim MY, et al. Assessment of fluorinated steroids to avert progression and mortality in anti-SSA/Ro-associated cardiac injury limited to the fetal conduction system. *Ann Rheum Dis.* 2015 [Epub ahead of print].
24. Friedman D, Llanos C, Izmirly PM, Brock B, Byron J, Copel J, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1138–46.
25. Pisoni C, Brucato A, Ruffatti A, Espinosa G, Cervera R, Belmonte-Serrano M, et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1147–52.
26. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation.* 2012;126:76–82.
27. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295–306.
28. Ruiz-Irastorza G, Crowther MA, Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010;376:1498–509.
29. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2010;9:58–64.
30. Danza A, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26:65–76.
31. Nodder J, Moolamalla SR, Ledger EM, Nuwayhid BS, Mulla ZD. Elevated antiphospholipid antibody titers and adverse pregnancy outcomes: Analysis of a population-based hospital dataset. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:11.
32. Le Thi Thuong D, Tieulié N, Costedoat N, Andreu MR, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: Retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:273–8.
33. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, on behalf of the PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007;369:1791–8.
34. Ruffatti A, Calligaro A, Hoxha A, Trevisanuto D, Ruffatti AT, Gervasi MT, et al. Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome. *Arthritis Care Res.* 2010;62:302–7.
35. Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, et al. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol.* 2009;79:188–95.
36. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood.* 2011;117:6948–51.
37. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Ashton AW, Chen PP, Hathcock JJ, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: Evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood.* 2010;115:2292–9.
38. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a task force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus.* 2011;20:206–18.
39. Basu S, Aggarwal P, Kakani N, Kumar A. Low-dose maternal warfarin intake resulting in fetal warfarin syndrome: In search for a safe anticoagulant regimen during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106:142–7.
40. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, Marchetti T, Balducci JP, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: The NOH-APS observational study. *Blood.* 2014;123:404–13.
41. Ruffatti A, Salvan E, del Ross T, Gerosa M, Andreoli L, Maina A, et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicenter retrospective study. *Thromb Haemost.* 2014;112:727–35.
42. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, et al., American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141 2 Suppl:e6915–7365.
43. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline n.º 37a. April 2015.
44. Steen VD. Pregnancy in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33:345–58.
45. Miniati I, Guiducci S, Mecacci F, Mello G, Matucci-Cerinic M. Pregnancy in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 Suppl 3:iii16–8.
46. Lidar M, Langevitz P. Pregnancy issues in scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2012;11:515–9.
47. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoepfer MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54 1 Suppl:S55–66.
48. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54 1 Suppl:S43–54.
49. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Roger-Christoph S, Jaïs X, Humbert M, et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: Mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology.* 2005;102:1133–7.
50. Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol.* 2008;111:927–34.
51. Kiely DG, Condliffe R, Webster V, Mills GH, Wrench I, Gandhi SV, et al. Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. *BJOG.* 2010;117:565–74.
52. Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse M, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2008;111:927–34.
53. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1634–40.
54. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Andreu MR, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:332–8.
55. Castellino G, Capucci R, Govoni M, Mollica G, Trotta F. Uterine artery Doppler in predicting pregnancy outcome in women with connective tissue disorders. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1174–5.
56. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. *BMJ.* 2006;332:463–8.
57. Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR task force's evidence-based points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* En prensa 2016.
58. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: Standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2016 [Epub ahead of print].
59. Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, Aringer M, Schneider M. Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:1070–6.
60. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: Analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford).* 2016. [Epub ahead of print].