



Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Recomendaciones sobre actuaciones a seguir durante la edad fértil, el embarazo, posparto y lactancia en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes

Juan Antonio Martínez López^{a,*}, M. Luz García Vivar^b, Rafael Cáliz^c, Mercedes Freire^d, María Galindo^e, María Victoria Hernández^f, Francisco Javier López Longo^g, Víctor Martínez Taboada^{h,i}, Jose María Pego Reigosa^j, Esteban Rubio^k, Elisa Trujillo^l y Paloma Vela-Casasempere^m

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España

^c Unidad de Gestión de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, España

^d Servicio de Reumatología, Complejo hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), A Coruña, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^f Servicio de Reumatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^g Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^h Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

ⁱ Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, España

^j Servicio de Reumatología, Hospital Meixoeiro-Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

^k Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^l Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

^m Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de febrero de 2016

Aceptado el 7 de mayo de 2016

On-line el xxx

Palabras clave:

Embarazo

Enfermedad inflamatoria

Fármacos modificadores de la enfermedad

Terapia biológica

R E S U M E N

Objetivo: Desarrollar recomendaciones basadas en la mejor evidencia y experiencia sobre el manejo de pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes durante la edad fértil, el embarazo, posparto y lactancia.

Métodos: Se siguió la metodología de grupos nominales. Se seleccionó un grupo nominal de expertos (12 reumatólogos). Se realizó una actualización de una revisión sistemática de la literatura, una revisión literaria, así como una encuesta a nivel nacional sobre el manejo de estos pacientes. El grupo de expertos se encargó de definir el alcance, usuarios, apartados del manuscrito y posibles recomendaciones. El GA con las recomendaciones se votó siguiendo la metodología Delphi según una escala de 1 (total desacuerdo) a 10 (total acuerdo), definiéndose el acuerdo como una puntuación ≥ 7 por al menos el 70% de los participantes. El NE y GR se clasificaron según el modelo del *Center for Evidence Based Medicine* de Oxford. El documento completo inicial fue revisado por los expertos y el proyecto estuvo coordinado, en todo momento, por un metodólogo experto.

Resultados: Se generaron 14 recomendaciones sobre el periodo preconcepcional (anticoncepción, reproducción asistida), el embarazo (planificación, manejo farmacológico y seguimiento) y lactancia (manejo farmacológico y seguimiento). Incluye recomendaciones específicas sobre situaciones de especial riesgo como el lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido. Existió acuerdo $> 90\%$ con todas las recomendaciones menos en una de ellas.

Conclusiones: En los pacientes con enfermedades inflamatorias y autoinmunes estas actuaciones pueden mejorar los resultados y el pronóstico de los mismos.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jamartinez@idcsalud.es, jaml45@gmail.com (J.A. Martínez López).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.05.003>

1699-258X/© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Recommendations for the evaluation and management of patients with rheumatic autoimmune and inflammatory diseases during the reproductive age, pregnancy, postpartum and breastfeeding

A B S T R A C T

Keywords:

Pregnancy
Inflammatory disease
Disease modifying drugs
Biologic therapy

Objective: To develop recommendations on the evaluation and management of patients with rheumatic autoimmune and inflammatory diseases during the reproductive age, pregnancy, post-partum and breastfeeding based on the best evidence and experience.

Methods: Recommendations were generated using nominal group and Delphi techniques. An expert panel of 12 rheumatologists was established. A systematic literature review and a narrative review (websites, clinical guidelines and other relevant documentation) were performed and presented to the panel in its 1st meeting to be discussed and to help define recommendations. A first draft of recommendations was generated and circulated for comments and wording refinement. A national survey analyzing different aspects of this topic was undertaken separately, followed by a Delphi process (2 rounds). Agreement with each recommendation was ranked on a scale of 1 (total disagreement) to 10 (total agreement), and was considered to be achieved if at least 70% voted ≥ 7 . The level of evidence and grade of recommendation were assessed using the Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence.

Results: A total of 14 recommendations were generated for the preconception period (oral and hormonal contraception, reproductive techniques), pregnancy (planning, treatment and follow-up), and breastfeeding (treatment and follow-up). High-risk situations such as lupus or antiphospholipid syndrome were included. A consensus >90% was reached for all but one recommendation.

Conclusions: These recommendations are intended to provide rheumatologists, patients, families and other stakeholders with a consensus on the evaluation and management of patients with autoimmune and inflammatory diseases during the reproductive age, pregnancy, postpartum and breastfeeding.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes afectan especialmente a mujeres en edad fértil^{1,2}. La idea tradicional de que estas suponen un obstáculo insalvable a la hora de plantear el embarazo está actualmente obsoleta, pero es cierto que el embarazo puede, en determinadas ocasiones, complicarse con consecuencias graves (incluso la muerte), tanto para la madre como para el futuro hijo. El tipo de complicaciones que se pueden esperar y la forma adecuada de prevenirlas o, en la situación menos favorable, de tratarlas, ha de formar parte del núcleo de conocimientos y habilidades de los clínicos implicados en el manejo de estas enfermedades³⁻⁵. No obstante, en la práctica clínica habitual existe una enorme variabilidad en el manejo de la fertilidad, el embarazo y la lactancia en estos pacientes, en parte porque hay poca información acerca del enfoque más adecuado.

El embarazo conlleva cambios fisiológicos que es importante conocer⁶. Por ejemplo, el aumento de la volemia y del volumen plasmático conduce a una disminución del hematocrito y de la concentración de hemoglobina, así como a un descenso de la albúmina sérica. La velocidad de sedimentación globular se incrementa, especialmente en el tercer trimestre⁷. La creatinina y el nitrógeno ureico sérico disminuyen, mientras que el aclaramiento de creatinina aumenta un 30%. La fosfatasa alcalina se eleva casi al doble, y los niveles de colesterol se encuentran también aumentados⁸.

Ha de tenerse en cuenta también que la población sana no está exenta de problemas relacionados con la fertilidad y el embarazo. Entre un 15% y un 30% de las parejas presentan problemas de infertilidad⁹, hay malformaciones congénitas en un 2-3%¹⁰, y la tasa de abortos es del 13,5%, variando de forma significativa con la edad (el 8,9% entre los 20-24 años y el 74,7% por encima de los 45 años)¹¹, y con los hábitos de vida¹².

Las siguientes recomendaciones han sido elaboradas con el objetivo de mejorar el manejo de los pacientes con enfermedades inflamatorias y autoinmunes en edad fértil durante el embarazo, posparto y lactancia, por parte de los profesionales habitualmente implicados en este tipo de enfermedad, incluidos reumatólogos,

ginecólogos, médicos de atención primaria, internistas, nefrólogos y enfermeras.

Métodos

Para la elaboración de las recomendaciones se siguió la metodología Delphi¹³. Todo el proceso del manuscrito se realizó por distribución de tareas y comentarios a las partes, con la ayuda de una actualización de una revisión sistemática de la literatura publicada^{14,15} y de otra narrativa, así como de asesoramiento de otros profesionales de la salud relacionados con el tema objeto de estas recomendaciones.

En primer lugar se estableció un grupo nominal de 12 reumatólogos con experiencia e interés en el tema, 3 de ellos además ejercieron de coordinadores. Tras ello, y con la ayuda de 2 metodólogas, se definieron los objetivos, alcance y apartados que se distribuyeron entre los participantes. Se decidió abordar 3 grandes grupos de temas: a) Edad fértil; b) Embarazo y posparto; c) Lactancia. Posteriormente se realizaron teleconferencias con los panelistas con los que se discutieron los aspectos más relevantes de cada apartado y se generaron recomendaciones provisionales. Además se diseñó una encuesta que evaluó los conocimientos y manejo de pacientes en distintos aspectos de los temas de este trabajo. Se envió a más de 500 reumatólogos españoles. Paralelamente se actualizó la revisión sistemática de la literatura y se realizó otra narrativa.

En una primera reunión de grupo nominal, se presentaron los resultados de la encuesta y se discutió cada apartado con sus recomendaciones provisionales con la literatura que avala cada una. Posteriormente sus resultados se distribuyeron al grupo para comentarios.

Las recomendaciones se votaron en una primera ronda Delphi para establecer el grado de acuerdo (GA) con las mismas. Esta se realizó *on-line* y fue anónima. El GA se expresaba mediante votación en una escala Likert de 1 (totalmente en desacuerdo) a 10 (totalmente de acuerdo). Se definió acuerdo si al menos el 70% de los participantes votaban 7 o más de 7. Las recomendaciones con GA inferior al

70% fueron reeditadas y votadas en una segunda ronda Delphi. En la primera ronda Delphi se permitió incluir nuevas recomendaciones.

Con la ayuda del material desarrollado y de la evidencia procedente de las revisiones, se completó una primera redacción de recomendaciones provisionales, y de apartados que se circularon por el panel para comentarios de las partes.

A continuación se redactó el artículo final con los apartados y recomendaciones definitivas. Para cada una de las recomendaciones, y con asistencia metodológica se les asignó un nivel de evidencia (NE) y un grado de recomendación (GR) según las recomendaciones para medicina basada en la evidencia del *Center for Evidence Based Medicine* de Oxford¹⁶.

Finalmente, se remitió el trabajo completo a los panelistas para que hicieran las últimas correcciones y comentarios. Después de varias repeticiones de este proceso se llegó a un documento final.

Resultados

Periodo preconcepcional y embarazo

Recomendación 1. El panel recomienda informar de la necesidad de planificar el embarazo a todos los pacientes en edad fértil —hombres y mujeres— y ofrecer consejo preconcepcional cuando sea preciso (NE 2b, GR B, GA 100%).

El panel recomienda evaluar regularmente el deseo gestacional en todos los pacientes en edad fértil, especialmente en mujeres con enfermedades autoinmunes y síndrome antifosfolípido (SAF), pero también en pacientes con cuadros inflamatorios articulares incluidos hombres. En aquellos casos que lo contemplen, se debe ofrecer siempre consejo preconcepcional, evitando también, en la medida de lo posible, retrasos innecesarios en la concepción^{17,18}.

Este consejo preconcepcional (tabla 1), que incluye desde información del impacto de la enfermedad en la fertilidad y embarazo, hasta la actitud a seguir en un embarazo no previsto, se debe ajustar a las características (edad, enfermedad, tratamiento, antecedentes personales, obstétricos, etc.) de nuestros pacientes, y debe ofrecerse, siempre que sea posible, involucrando a la pareja.

Es importante comentarlo de forma periódica, insistiendo en que la planificación del embarazo es fundamental para disminuir los riesgos materno-fetales y asegurar el éxito del mismo.

Por otro lado, es importante recordar que bien las enfermedades reumáticas (por su actividad o daño orgánico establecido) o sus tratamientos pueden asociarse a problemas de fertilidad. Se calcula que aproximadamente el 1,5% de las pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) pueden presentar problemas de infertilidad¹⁹, debido a diferentes causas como por ejemplo brotes de actividad graves, insuficiencia renal moderada-severa con filtrado glomerular bajo (<60 ml/min), etc.²⁰. En el resto de las enfermedades autoinmunes y las vasculitis la experiencia es menor y los resultados dispares.

Tabla 1
Aspectos a tratar en el consejo preconcepcional

Temas	Mujeres	Hombres
Impacto de la enfermedad y del tratamiento en la fertilidad	Sí	Sí
Uso de contraceptivos (cuándo y tipos)	Sí	Sí
Impacto de la enfermedad en la gestación	Sí	No
Impacto de la gestación en la enfermedad	Sí	No
Planificación del embarazo (modificación del tratamiento antes de la concepción, calendario de visitas, pruebas, etc.)	Sí	Sí
Medidas en puerperio y lactancia	Sí	No
Recién nacido (riesgo de padecer enfermedad o secuelas por el tratamiento, cuidados, etc.)	Sí	Sí
Manejo del embarazo no previsto	Sí	Sí

Tabla 2

Contraindicaciones del embarazo en pacientes con enfermedad inflamatoria y autoinmune

Contraindicaciones absolutas
Daño orgánico grave
Hipertensión pulmonar (PAP sistólica > 50 mmHg o sintomática)
Enfermedad pulmonar restrictiva (CVF < 1 l)
Insuficiencia cardíaca
Insuficiencia renal crónica (cr > 2,8 mg/dl)
Complicaciones graves en gestaciones previas
Preeclampsia grave
HELLP a pesar de tratamiento con ácido acetilsalicílico o heparina
Contraindicaciones relativas
Evento vascular cerebral en los 6 meses previos
Brote grave de enfermedad en los 6 meses previos
Tratamientos teratogénicos en los 6 meses previos

cr: creatinina; CVF: capacidad vital forzada; dl: decilitro; HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count; mg: miligramo; mmHg: milímetros de mercurio; PAP: presión arteria pulmonar.

Las enfermedades inflamatorias articulares y la artritis reumatoide (AR) en particular, son una causa infravalorada de sub- e infertilidad^{21,22}. En pacientes con AR se ha observado una menor tasa de natalidad, mayor tiempo hasta lograr el embarazo (más de un año en el 25% frente al 15% en la población general)²³, y mayor uso de técnicas de reproducción asistida (el 9,8%, frente al 7,6% de la población general)²³. En la AR, el retraso hasta el embarazo se ha asociado con la edad, la nuliparidad, la actividad inflamatoria, el uso de > 7,5 mg de prednisona y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) previos a la concepción²⁴, pero no con otros factores como el uso previo de metotrexato (MTX) o el tiempo de evolución de la enfermedad.

Algunos fármacos utilizados en reumatología también pueden afectar a la fertilidad. Los AINE, por su inhibición de prostaglandinas²², pueden afectar la implantación²⁵ y la ovulación²⁶ en las mujeres. En el hombre, por otro lado, existe riesgo de oligo/azoospermia por el uso de sulfasalazina. Finalmente, el uso de ciclofosfamida puede precisar un manejo especial por provocar esterilidad potencialmente irreversible en ambos sexos (medidas de protección gonadal, procedimientos de fertilidad asistida, etc.).

Recomendación 2. El panel aconseja evaluar y recomendar un método anticonceptivo efectivo mientras no sea deseable un embarazo (NE 1b, GR A, GA 100%).

Salvo excepciones (tabla 2), las enfermedades inflamatorias no contraindican la gestación^{18,27-31}.

Debemos recomendar la utilización de medidas contraceptivas eficaces tanto a hombres como a mujeres, mientras no se contemple un embarazo, si este está contraindicado, o cuando sea preferible posponerlo (por la actividad de la enfermedad, inicio de un tratamiento teratogénico, etc.).

La contracepción hormonal combinada es el método más eficaz (ver anexo) (disponible en la web)¹⁷, especialmente para parejas estables, salvo que exista contraindicación para el uso de estrógenos⁵, en cuyo caso habría que utilizar progestágenos solos. Sin embargo, el panel recomienda individualizar cada caso para recomendar el método anticonceptivo que mejor se adapte a las características y circunstancias del paciente/pareja.

Además, en aquellos pacientes con importante actividad de la enfermedad o daño residual significativo (especialmente en órganos internos), se deberá, de forma individualizada, reconsiderar el embarazo y valorar métodos de esterilización definitivos (tabla 2)³²⁻³⁵.

En brotes leves-moderados, si la actividad se controla durante al menos 3 meses con medicación compatible con el embarazo, se puede intentar la concepción. Brotes graves (nefritis lúpica, manifestaciones neuropsiquiátricas, vasculitis severa, afectación pulmonar en la esclerodermia), requieren habitualmente

tratamiento intensivo con fármacos teratogénicos como la ciclofosfamida o el micofenolato mofetilo, con lo que el embarazo en estos casos se debería retrasar al menos un año tras conseguir la remisión¹⁸.

Recomendación 3. El panel aconseja informar sobre las técnicas de reproducción asistida en aquellos pacientes candidatos a la misma (NE 4, GR D, GA 73%).

Los pacientes con enfermedades reumáticas y problemas de fertilidad desean someterse cada vez más a las técnicas de reproducción asistida.

Aunque este es un tema del ámbito y responsabilidad de la ginecología, los reumatólogos como médicos responsables de estos pacientes deben conocer los aspectos generales de estos procedimientos para poder informar convenientemente.

Si no existe contraindicación, es fundamental no retrasar la derivación del paciente a la unidad de infertilidad de su centro/área de salud, así como realizar informes completos para estas unidades e implicarse en todo el proceso. Para ello, cada profesional debe saber cómo funcionan y cómo se gestionan estas unidades.

En general son técnicas seguras, aunque conviene recordar que algunas de estas, como la estimulación ovárica, aumentan los niveles de estrógenos, lo que puede asociarse a brotes y otras complicaciones en pacientes con LES/SAF. Actualmente disponemos de poca evidencia sobre la estimulación ovárica en pacientes con LES, pero parece ser relativamente segura³⁶⁻³⁸. Sin embargo, no existe suficiente información sobre los riesgos trombóticos de esta terapia, por lo que se debe prestar especial atención en pacientes con alto riesgo de eventos trombóticos³⁹.

Para plantear las técnicas de reproducción asistida es muy recomendable que la enfermedad esté inactiva, y hacerlo de forma individualizada con una monitorización estrecha del paciente.

Recomendación 4. La planificación del embarazo debe incluir una evaluación de la historia obstétrica y reumatológica, analítica, inmunología, situación actual de la enfermedad y sus tratamientos, comorbilidades y posibles contraindicaciones al embarazo (NE 5, GR D, GA 100%).

Recomendación 5. El panel aconseja evaluar de forma individual e informar sobre los factores de riesgo materno-fetales del embarazo y sobre todos los aspectos del seguimiento del mismo (NE 5, GR D, GA 100%).

Recomendación 6. El panel recomienda que la paciente alcance el mejor control de la actividad inflamatoria posible antes de intentar la concepción, siendo deseable la remisión, especialmente en el caso del LES (NE 3, GR C, GA 100%).

El embarazo puede alterar la actividad clínica de las enfermedades reumáticas inflamatorias, y estas a su vez pueden ser un factor de riesgo en la evolución del embarazo. El control de la actividad clínica y el uso preconcepcional de fármacos de bajo riesgo para el feto permiten reducir las complicaciones materno-fetales. Por ello es esencial planificar el embarazo^{40,41}.

Como parte de esta planificación (tabla 3), debe realizarse una evaluación preconcepcional individualizada, que incluya una historia obstétrica-ginecológica, contraindicaciones del embarazo y el riesgo (y factores asociados) de complicaciones materno-fetales durante el mismo⁴¹⁻⁴³. Estas dependen de factores relacionados con la mujer (edad, antecedentes obstétricos), con su enfermedad (actividad clínica en el momento de la concepción, ciertos fármacos, presencia de daño irreversible, comorbilidades, o de determinados autoanticuerpos) y con los fármacos utilizados antes y durante el embarazo (tabla 4)^{18,40,41,44,45}.

En las mujeres con LES embarazadas, hay mayor riesgo de exacerbación de la enfermedad⁴⁶⁻⁵³ incluyendo la nefropatía, eventos trombóticos, infecciones y trombocitopenia⁵⁴⁻⁵⁶, así como de preeclampsia⁵⁷, eclampsia o síndrome HELLP^{56,58}. La presencia de actividad en los 6 meses previos a la concepción incrementa el

Tabla 3
Planificación del embarazo

#	Actuación
1	H.^a obstétrico-ginecológica completa N.º embarazos previos (a término o no), vía del parto, n.º abortos y pérdidas fetales Antecedentes de: preeclampsia, síndrome HELLP, hipertensión arterial o trombosis en embarazos previos Antecedentes de retraso en el crecimiento o bajo peso al nacer Problemas de infertilidad previos
2	Comorbilidades Diabetes mellitus Hipertensión arterial
3	Actividad de la enfermedad (incluyendo afectación de órganos), actual y pasada Tiempo desde el último brote Índices de actividad, índices de daño irreversible
4	Contraindicaciones absolutas y relativas al embarazo Ver tabla 2
5	Estimación riesgo de complicaciones materno-fetales durante el embarazo Individualizado Edad, actividad y daño de la enfermedad, fármacos, etc. Complicaciones en embarazos previos
6	Tratamientos Fármacos utilizados en los 6-12 meses anteriores al deseo de embarazo Tiempo desde última dosis de fármacos contraindicados en el embarazo
7	Pruebas complementarias Analítica habitual (hemograma, bioquímica, orina) En todas las pacientes Anti-dsDNA, complemento En LES Anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti-β2 glucoproteína (IgG, IgM) En LES y SAF Anti-Ro y La En LES, AR o síndrome de Sjögren
8	Reevaluación de opciones terapéuticas En caso de remisión clínica, mantenimiento con fármacos no teratogénicos
9	Informar Complicaciones durante el embarazo, el puerperio y la lactancia Evolución de la enfermedad Plan de actuación en caso de complicaciones de la enfermedad de base y/o embarazo Calendario de revisiones

AR: artritis reumatoide; H.^a: historia; HELLP: hemolytic anemia, elevated liver enzyme, low platelet count; LES: lupus eritematoso sistémico; N: número; SAF: síndrome antifosfolípido.

riesgo de brotes durante el embarazo y de complicaciones materno-fetales⁵⁹⁻⁶².

Tanto en el LES como en el SAF, hay mayor frecuencia de abortos, muertes neonatales y recién nacidos prematuros o con bajo peso^{47,57,59,63}.

En cambio, en la AR algunas pacientes mejoran su actividad clínica durante el embarazo y empeoran en el puerperio^{29,30}. Pero, la presencia de actividad al comienzo del embarazo se ha asociado con persistencia de la actividad durante el mismo y un aumento del riesgo de brotes en el puerperio⁶⁴. También la AR se asocia a mayor riesgo de preeclampsia, cesáreas y de bajo peso del recién nacido⁶⁵⁻⁶⁸, riesgos que disminuyen si la actividad de la enfermedad está controlada o es baja⁶⁹.

En general, las espondiloartritis no interfieren negativamente sobre el embarazo, feto o lactancia. Sin embargo, se ha constatado un aumento de cesáreas, muchas veces motivadas por la propia enfermedad^{70,71}.

Las pacientes con esclerosis sistémica pueden presentar un riesgo aumentado de parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer⁷². En el caso de las vasculitis, no suele afectarse el desarrollo de los embarazos, aunque sí hay aumento del riesgo de parto prematuro⁷³.

La planificación del embarazo también debe incluir una analítica general, el anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina/β2

Tabla 4

Factores de riesgo de complicaciones materno-fetales en pacientes con enfermedades inflamatorias y/o autoinmunes

<i>Historia obstétrica adversa previa</i>
Preeclampsia grave
Síndrome HELLP
<i>Historia eventos trombóticos previos</i>
Trombosis en los últimos 6 meses
<i>Factores de riesgo de preeclampsia</i>
Edad > 40 años
Antecedentes familiares de preeclampsia
Antecedentes personales de preeclampsia, embarazos múltiples, nuliparidad o diabetes
Obesidad o hipertensión arterial al inicio del embarazo
LES activo
Antecedentes de nefritis lúpica de clase III o IV
Presencia de anticuerpos antifosfolípidos
<i>Insuficiencia renal crónica</i>
Creatinina > 2,8 mg/dl
<i>Presencia de SAF</i>
Mayor frecuencia de abortos, muertes neonatales y recién nacidos prematuros o con bajo peso
Evitar el embarazo cuando hay hipertensión arterial pulmonar grave o trombosis en los últimos 6 meses
<i>LES</i>
Mayor riesgo de exacerbación de la enfermedad
Mayor frecuencia de abortos, muertes neonatales y recién nacidos prematuros o con bajo peso
Evitar el embarazo en situaciones graves de hipertensión arterial pulmonar, enfermedad intersticial pulmonar o insuficiencia cardíaca; y el accidente cerebrovascular o la recaída grave de la enfermedad en los últimos 6 meses
<i>AR</i>
Mayor riesgo de preeclampsia, cesáreas y de bajo peso del recién nacido
Empeoramiento/brote en el posparto
<i>Espondiloartropatías</i>
Aumento del número de cesáreas por secuelas de la enfermedad
<i>Vasculitis</i>
Parto prematuro
<i>Esclerosis sistémica</i>
Parto prematuro
Crecimiento intrauterino retardado
Bajo peso al nacimiento
<i>Exposición a fármacos teratogénicos</i>
Entre 6 y 12 meses antes de la concepción

AR: artritis reumatoide; dl: decilitro; HELLP: hemolytic anemia, elevated liver enzyme, low platelet count; LES: lupus eritematoso sistémico; mg: miligramo; SAF: síndrome antifosfolípido.

glucoproteína, anti-Ro, anti-La y anti-DNA con fracciones del sistema de complemento en los pacientes con LES o SAF^{32,74}.

Otro aspecto fundamental de la planificación es conseguir que el paciente esté en remisión (o, en su defecto y de forma individualizada, la mínima actividad posible) con fármacos no teratogénicos (tabla 5) al menos 6-12 meses antes de la concepción⁴¹. Para ello se procederá a la reevaluación del tratamiento. Los fármacos contraindicados en el embarazo (MTX, leflunomida), o de alto riesgo (ciclofosfamida) deben suspenderse antes de este, sustituirse por fármacos seguros¹⁸ y mantenerse 3-4 meses con la paciente remisión clínica antes de la concepción⁴³. En casos graves, se recomienda esperar hasta un año en remisión antes del embarazo¹⁸. Si la paciente está con anti-TNF α , se valorará la posibilidad de mantenerlo hasta la confirmación del embarazo o finales del segundo trimestre (según paciente) y, en casos concretos, se aconseja tomar decisión compartida sobre su mantenimiento durante todo el embarazo por escasez de datos^{75,76}. El etanercept y certolizumab pegol tienen bajo paso transplacentario (ver apartados posteriores)^{77,78}. Si la paciente está con rituximab, hay que tener en cuenta que su vida media puede ser de varios meses, por lo que se recomienda suspenderlo entre 6-12 meses previos a la concepción. Para el resto de terapias biológicas se dispone de muy poca información por lo que habrá que evaluar individualmente si se suspenden o cambian antes de la concepción, o con la confirmación del embarazo.

En las pacientes con LES, la hidroxicloroquina (HCQ) disminuye el riesgo de exacerbaciones durante el embarazo⁷⁹ por lo que se recomienda su utilización si se desea un embarazo y no suspenderla cuando este se produzca⁷⁹⁻⁸¹. Igualmente, algunas mujeres con LES/SAF deberán seguir tratamientos antiagregantes y/o anticoagulantes, desde incluso antes de la concepción (ver apartados posteriores)^{44,57,60,63,82-84}.

Las pacientes deben conocer los tratamientos que se pueden utilizar durante su embarazo e incluso consensuar la actitud a seguir en caso de brotes o complicaciones graves que pueden poner en riesgo su vida o causar la pérdida fetal. También debe informarse de los riesgos durante el periodo posparto y la lactancia¹⁸, y de cómo va a ser el seguimiento durante el embarazo.

Dado que un porcentaje relativamente elevado de los embarazos ocurre de forma no planificada^{85,86}, cualquier paciente con enfermedad reumática en edad fértil debe tener un acceso preferente a toda esta información.

Recomendación 7. Las pacientes con alto riesgo —esto es, con SAF y conectivopatías, o con artritis o espondiloartritis con actividad moderada-alta o que precisen corticoides o biológicos para controlar la enfermedad— deben dirigirse a unidades obstétricas de alto riesgo una vez se confirme el embarazo (NE 5, GR D, GA 100%).

El embarazo en mujeres con LES o SAF es siempre un embarazo de «alto riesgo» por el aumento de la morbimortalidad materno-fetal^{32,42,43,56}. En el resto de las enfermedades reumáticas autoinmunes se considera que el embarazo es de «alto riesgo» por la actividad inflamatoria y la toxicidad fetal de muchos de los tratamientos utilizados¹⁸. Todos estos casos deben derivarse a unidades de alto riesgo.

Sin embargo, en pacientes muy concretos, con afectación no grave o con muy buen control farmacológico puede plantearse el seguimiento en consultas habituales.

Recomendación 8. El panel recomienda buscar un perfil farmacológico lo más efectivo y seguro posible para el embarazo, individualizado para cada paciente (NE 3, GR B-C, GA 100%).

El conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos es uno de los pilares básicos para una atención obstétrica y médica efectiva y segura. Sin embargo, no disponemos para todos los fármacos de la evidencia suficiente para poder emitir recomendaciones robustas y explícitas⁸⁷. Por ello, el uso de fármacos durante el embarazo debe ser prescrito con precaución, valorando pormenorizadamente el riesgo-beneficio en cada paciente de forma individual. En la tabla 5 se detallan los principales fármacos utilizados en reumatología.

Los AINE se deben suspender a partir del tercer trimestre de gestación, por el riesgo de parto prematuro y cierre precoz del ductus arterioso⁸⁷. Los datos sobre el uso de los COX-2 son muy limitados, pero un estudio reciente parece determinar que su empleo aumenta el riesgo de anomalías fetales, por lo que deben evitarse durante el embarazo⁸⁸. Los corticoides no-fluorados (prednisona y prednisolona) se pueden utilizar durante el embarazo con precaución a las dosis menores posibles⁸⁹, mientras que los fluorados (dexametasona) atraviesan la barrera placentaria, por lo que se deben usar solo al final de la gestación, para favorecer la maduración pulmonar, en caso de riesgo de parto prematuro⁸⁷. Con relación a los fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos, la FDA y la AEMPS contraindican el uso de MTX, leflunomida y micofenolato mofetilo durante el embarazo. En el caso del MTX y hombres, se ha visto que puede producir azoospermia, aunque sus efectos en la embriogénesis están cuestionados en la actualidad^{90,91}.

En cuanto a las terapias biológicas, el paso de anticuerpos IgG se produce a partir del segundo trimestre y se produce mediante receptores placentarios de la Fc⁹². Señalar que tanto etanercept (menor afinidad para unirse a los receptores placentarios que los otros anti-TNF α)⁷⁷, como especialmente certolizumab pegol (que carece de Fc)⁷⁸, tienen bajo paso transplacentario, lo que podría conferirles un mejor perfil de seguridad.

Tabla 5
Uso de fármacos en el embarazo

Fármaco	Clasif. FDA	Riesgo materno	Riesgo fetal	Ficha técnica	Modelos animales	Comentarios
Paracetamol	B	No	No	- Se puede usar durante el embarazo, después de la evaluación del beneficio-riesgo	- Los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran que dosis elevadas de paracetamol producen atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis; se desconoce la importancia de este hecho para su uso en humanos - Altas dosis de AINE pueden ser teratogénicas	- AAS: es frecuentemente utilizado para el manejo de complicaciones obstétricas en pacientes con síndrome antifosfolípido (1, 2) y se ha estudiado como prevención de la preeclampsia en pacientes con alto riesgo obstétrico
AAS y AINE	C	- Usados durante el ciclo, pueden disminuir la fertilidad	- Posible aumento de abortos espontáneos (AINE)	- AAS: no utilizar durante el tercer trimestre del embarazo. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debería administrar AAS a menos que sea estrictamente necesario. Los salicilatos solo deben tomarse durante el embarazo tras una estricta evaluación de la relación beneficio/riesgo. - Ibuprofeno: Durante el primer y segundo trimestres de la gestación, ibuprofeno no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Tercer trimestre: está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo	- Durante el embarazo o en caso de que exista posibilidad de embarazo, el tratamiento debe limitarse a los casos absolutamente necesarios	
Glucocorticoides	Prednisona: B Otros: C	- Rotura prematura de membranas - Hipertensión arterial - Diabetes gestacional	- Usados tras la semana 30, pueden producir rotura prematura de membranas - No se pueden excluir los trastornos de crecimiento intrauterino causados por los glucocorticoides en tratamientos prolongados - Anomalías cráneo-faciales, acortamiento de extremidades y retraso mental.	- El MTX puede provocar muerte fetal, embriotoxicidad, aborto o efectos teratogénicos cuando se administra a una mujer embarazada. MTX está contraindicado en pacientes embarazadas con psoriasis o artritis reumatoide y debería ser utilizado en el tratamiento de enfermedades neoplásicas solo cuando el beneficio potencial supere el riesgo para el feto. Se debe evitar el embarazo si cualquier miembro de la pareja está recibiendo MTX. El intervalo óptimo entre la finalización del tratamiento para cualquier miembro de la pareja y el embarazo no se ha establecido con claridad. El intervalo recomendado en la literatura publicada varía entre 3 meses y un año	- Se ha registrado toxicidad reproductiva	
Metotrexato	X	- Utilizado para inducir abortos terapéuticos en casos de embarazos ectópicos		- Contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta 2 años después del mismo o hasta 11 días después del tratamiento de lavado con colestiramina	- Produce teratogenicidad y embriotoxicidad, en relación con pérdidas fetales y anomalías esqueléticas - Efectos teratógenos identificados en 4 especies animales, ratas, conejos, gatos y ratones. En monos rhesus no mostraron malformaciones comparables a las reproducidas en humanos	
Leflunomida	X	No	- Inductor de abortos, anomalías cráneo-faciales, retraso mental		- Teratogénico y embriogénico - Anomalías que afectan al cráneo, columna vertebral y esqueleto axial	- Debe advertirse a los pacientes varones acerca de la posible toxicidad fetal mediada por el varón. Durante el tratamiento con leflunomida debe garantizarse una contracepción eficaz

Tabla 5 (Continuación)

Fármaco	Clasif. FDA	Riesgo materno	Riesgo fetal	Ficha técnica	Modelos animales	Comentarios
Antipalúdicos	C	No	No	- Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos entre 300-1.000 embarazos) que indican que hidroxicloroquina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Como medida de precaución, es preferible evitar su uso durante el embarazo. Sin embargo, en pacientes con lupus eritematoso la retirada de hidroxicloroquina antes o durante el embarazo se ha asociado con un incremento en la actividad de la enfermedad	- En roedores, se han descrito casos de toxicidad coriorretiniana en la descendencia - Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción	- A pesar del nivel de clasificación de la FDA, numerosos estudios avalan su uso durante el embarazo (3, 4). Las recomendaciones EULAR para el manejo de nefritis lúpica durante el embarazo recomienda mantener su uso durante el embarazo (5)
Ciclosporina	C	No	- Prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino e hipercaliemia	- La experiencia en mujeres embarazadas es limitada. Las mujeres embarazadas en tratamiento inmunosupresor después del trasplante, incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, tienen un riesgo de parto prematuro (< 37 semanas). Se dispone de datos limitados de niños expuestos intraútero a la ciclosporina, hasta que cumplieron 7 años de edad aproximadamente. En estos niños, la función renal y presión sanguínea fueron normales. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y, por lo tanto, no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto	- Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción en ratas y conejos	- Un metaanálisis concluye que la ciclosporina no se relaciona con aumento de la teratogenicidad en humanos (6)
Azatioprina	D	No	- Prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino	- No debe iniciarse tratamiento con AZA en pacientes embarazadas o en aquellas que pretendan estarlo en un futuro inmediato sin una cuidadosa valoración riesgo/beneficio - Se ha informado de la aparición de leucopenia y trombocitopenia en algunos neonatos de madres que recibieron AZA durante el embarazo. Se recomienda una vigilancia hematológica especial durante el embarazo		- La evidencia sobre la teratogenicidad de AZA en el hombre es controvertida. Como sucede con cualquier quimioterapia citotóxica, deberían aconsejarse precauciones contraceptivas en el caso de que cualquier miembro de la pareja esté recibiendo tratamiento - Se han descrito casos de pancitopenias y anomalías fetales en niños tras la exposición intraútero a AZA. Sin embargo, registros en pacientes trasplantados (7,8), no han encontrado aumento de riesgo de anomalías fetales. Estudios en pacientes con EII en tratamiento con AZA (9), no han mostrado aumento de anomalías fetales ni complicaciones obstétricas. Por todo esto, parece que hay evidencia suficiente de que su uso no es teratogénico

Tabla 5 (Continuación)

Fármaco	Clasif. FDA	Riesgo materno	Riesgo fetal	Ficha técnica	Modelos animales	Comentarios
Sulfasalazina	C	No	- Retraso crecimiento intrauterino, prematuridad	- Los datos publicados sobre el uso de SSZ en mujeres embarazadas no muestran reacciones adversas sobre el embarazo y la salud del feto o del recién nacido	- Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal	- El tratamiento con SSZ inhibe la absorción y metabolismo del ácido fólico. Esto origina la disminución de las concentraciones de ácido fólico que puede desembocar en una deficiencia o en una exacerbación de una deficiencia previa causada por una enfermedad o por un embarazo. La deficiencia de ácido fólico podría provocar alteraciones sanguíneas graves. Esto hace precisa la administración de ácido fólico o folínico
Ciclofosfamida	D	- Genotóxica y mutágena	- Muerte intrauterina - Malformación fetal - Retraso del crecimiento fetal - Daño fetal	- Se dispone de datos muy limitados sobre el uso de CYC en mujeres embarazadas. Existen informes de múltiples aberraciones congénitas graves después del uso durante el primer trimestre. Teniendo en cuenta los datos de casos descritos en seres humanos, estudios en animales y el mecanismo de acción de CYC, no se recomienda su uso durante el embarazo, en particular durante el primer trimestre. En cada caso, se debe valorar el posible beneficio del tratamiento respecto al posible riesgo para el feto	- Los datos obtenidos en animales indican que la exposición de ovocitos durante el desarrollo folicular podría provocar un menor índice de implantaciones y embarazos viables, y un mayor riesgo de malformaciones	- Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el tratamiento y un periodo de 12 meses después de su suspensión - Los varones no deben engendrar hijos durante el tratamiento y un periodo de 6 meses después de su suspensión
Micofenolato mofetilo	D	- Abortos espontáneos (especialmente en primer trimestre)	- Malformaciones (frecuentemente en oído externo y otras malformaciones faciales, como labio hendido)	- No se recomienda el uso de MMF durante el embarazo, quedando reservado solo para aquellos casos en los que no haya disponible un tratamiento alternativo más adecuado. MMF solo se debería usar durante el embarazo si el beneficio para la madre supera el riesgo potencial para el feto. Se dispone de datos limitados del uso de MMF en mujeres embarazada	- Toxicidad reproductiva	- Con fecha de 23 de octubre de 2015, la AEMPS publicó una nota informativa advirtiendo que debido al riesgo de aparición de malformaciones congénitas y aborto espontáneo, el MMF y el micofenolato sódico solo se administrarán a mujeres embarazadas en caso de que no se pueda utilizar ninguna otra alternativa terapéutica disponible. En mujeres con capacidad de gestación, el MMF y el micofenolato sódico no deberán administrarse hasta que se haya descartado la existencia de un embarazo y se tenga constancia de que se están adoptando medidas anticonceptivas eficaces

Tabla 5 (Continuación)

Fármaco	Clasif. FDA	Riesgo materno	Riesgo fetal	Ficha técnica	Modelos animales	Comentarios
Anti-TNF α	B	- Datos insuficientes en humanos	- Sugerido síndrome VACTERL	- IFX: No se recomienda durante el embarazo. Mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con IFX - ETN: No se recomienda durante el embarazo ni lactancia. Mujeres en edad fértil deben ser advertidas para no quedarse embarazadas - ADA: No se recomienda durante el embarazo. Mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces y continuar su uso durante al menos 5 meses después del último ADA - CTL pegol: Estudios preclínicos muestran niveles bajos o insignificantes de transferencia placentaria de un fragmento Fab homólogo de CTL pegol (sin región Fc). Limitados datos clínicos demuestran bajos niveles de CTL pegol en el plasma de un bebé nacido de una mujer tratada - GLM: No se recomienda durante el embarazo, solo si es estrictamente necesario	- IFX: En un estudio con ratones, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad - ETN: En estudios de desarrollo de toxicidad llevados a cabo en ratas y conejos no se observó evidencia de daño fetal o neonatal - ADA: En un estudio de toxicidad para el desarrollo realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad maternal, embriotoxicidad o teratogenicidad - CTL pegol: Los estudios en animales, utilizando un roedor anti-TNF α de rata, no mostraron evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto - GLM: Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal	- En hombres, en principio, aunque se ha sugerido la posibilidad de asociación con astenoazoospermia y disminución en la movilidad de los espermatozoides, no hay datos concluyentes de que disminuya la fertilidad en hombres que utilicen antagonistas de TNF(10) - Son los fármacos con los que se dispone de más experiencia en el embarazo y, en opinión de expertos no parece den excesivos problemas - Recientemente en la ficha se comenta un estudio observacional que observó una mayor tasa de defectos congénitos importantes al comparar frente a embarazos sin exposición a ETN ni a otros antagonistas del TNF (OR: ajustada: 2,4; IC del 95%: 1-5,5). Los tipos de defectos congénitos importantes fueron consistentes con los que se notificaron con mayor frecuencia en la población general, y no se identificaron patrones de anomalías concretos. No se observaron cambios en las tasas de abortos espontáneos, nacidos muertos o malformaciones leves
Rituximab	C	- Las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria	- Niveles bajos o indetectables de linfocitos B (CD19+) en niños recién nacidos de madres con RTX	- No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a RTX en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas - No debe administrarse a una mujer embarazada a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial	- Se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo en monos cinomólogos que recibieron dosis de 100 mg/kg (tratamiento durante los días 20-50 de la gestación); no se apreciaron evidencias de toxicidad fetal debidos a RTX. No obstante, se observó, de forma dosis-dependiente y mediada por el mecanismo farmacológico, una depleción de células B en los órganos linfoides fetales que persistió después del nacimiento; la depleción se acompañó de una disminución de los niveles de IgG de los animales recién nacidos. El recuento de células B se normalizó en los 6 primeros meses de vida y no afectó negativamente a la reacción a la vacunación - Aumento del riesgo de aborto espontáneo/muerte embriofetal a una dosis alta	
Tocilizumab	C	- Se desconoce su efecto en humanos	- Se desconoce su efecto en humanos	- Se desconoce el riesgo potencial en los seres humanos. TCZ no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario	- Se desconoce el riesgo potencial en los seres humanos. TCZ no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario	
Abatacept	C	- Se desconoce su efecto en humanos	- Se desconoce su efecto en humanos	- No se recomienda el uso de ABA en mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario	- En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas con 11 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos, se observaron cambios limitados en la función inmunitaria según el AUC	- En una serie de casos recogidos, parece aumentar el riesgo de malformaciones congénitas, respecto la población general (11)

Tabla 5 (Continuación)

Fármaco	Clasif. FDA	Riesgo materno	Riesgo fetal	Ficha técnica	Modelos animales	Comentarios
Anakinra	B	- Se desconoce su efecto en humanos	- Se desconoce su efecto en humanos	- No se recomienda utilizar anakinra durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos	- Se han realizado estudios reproductivos con anakinra en ratas y conejos con dosis de hasta 100 veces la dosis humana en la AR y no hay evidencias de que afecte a la fertilidad ni de que se produzcan daños en el feto	
Ustekinumab	B	- Se desconoce su efecto en humanos	- Se desconoce su efecto en humanos	- No existen datos suficientes sobre la utilización de UST en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de UST en el embarazo	- Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal	
Belimumab	C	- Se desconoce su efecto en humanos	- Se desconoce su efecto en humanos	- Existen datos limitados relativos al uso en mujeres embarazadas - No debe utilizarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario	- Los estudios animales en monos no muestran efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, aparte del efecto farmacológico esperado, como es la reducción de células B	
Seguridad fármacos en embarazo. Clasificación de la Food and Drug Administration (FDA)						
Categoría	Seguridad	Descripción				
A	Estudios controlados no han demostrado riesgo. Riesgo remoto de daño fetal	Estudios en embarazadas no han evidenciado riesgo para el feto durante el primer trimestre de gestación ni existen evidencias durante el resto del embarazo				
B	No hay descritos riesgos en humanos. Se acepta su uso durante el embarazo	Estudios en animales no han evidenciado riesgo pero no existen estudios adecuados en embarazadas, o existen estudios en animales en los que se detectan efectos adversos pero estos no han sido confirmados en embarazadas				
C	No puede descartarse riesgo fetal. Su utilización debe realizarse valorando beneficio/riesgo	Estudios en animales han demostrado efectos adversos pero no existen estudios en embarazadas, o no se dispone de estudios ni en embarazadas ni en animales				
D	Existen indicios de riesgo fetal. Usarse solo en casos de no existencia de alternativas	Estudios en embarazadas han demostrado el riesgo de efectos adversos, pero existen ocasiones en las que los beneficios pueden superar estos riesgos				
X	Contraindicados en el embarazo	Estudios en embarazadas y en animales han demostrado que los riesgos potenciales superan claramente los posibles beneficios				

AAS: ácido acetilsalicílico; ABA: abatacept; ADA: adalimumab; AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; AUC: área bajo la curva; AZA: azatioprina; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CTL pegol: certolizumab pegol; CYC: ciclofosfamida; Clasif: clasificación; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; ETN: etanercept; EULAR: European League Against Rheumatism; FDA: Food and Drug Administration; GLM: golimumab; IFX: infliximab; MMF: micofenolato mofetil; MTX: metotrexato; RTX: rituximab; SSZ: sulfasalazina; TCZ: tocilizumab; TNF: factor de necrosis tumoral; UST: ustekinumab.

Bibliografía:

- Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1318-23. Publicación electrónica 1 May 1992.
- Villa PM, Kajantie E, Raikonen K, Pesonen AK, Hamalainen E, Vainio M, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2013;120:64-74. Publicación electrónica 7 Nov 2012.
- Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Lojaco A, Marchesi A, et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol.* 2005;25:86-9. Publicación electrónica 22 Oct 2004.
- Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. *J Rheumatol.* 2011;38:2504-8. Publicación electrónica 18 Oct 2011.
- Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1771-82. Publicación electrónica 2 Ago 2012.
- Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation.* 2001;71:1051-5. Publicación electrónica 26 May 2001.
- Haugen G, Fauchald P, Sodal G, Leivestad T, Moe N. Pregnancy outcome in renal allograft recipients in Norway. The importance of immunosuppressive drug regimen and health status before pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73:541-6. Publicación electrónica 1 Ago 1994.
- Radomski JS, Ahlsweide BA, Jarrell BE, Mannion J, Cater J, Moritz MJ, et al. Outcomes of 500 pregnancies in 335 female kidney, liver, and heart transplant recipients. *Transplant Proc.* 1995;27:1089-90. Publicación electrónica 1 Feb 1995.
- Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, Barreiro-de Acosta M, Bermejo F, Iglesias E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:433-40. Publicación electrónica 16 Ene 2013.
- Gomez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Battle E, Canete JD, et al. Consenso SER sobre la gestion de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients]. *Reumatol Clin.* 2011;7:284-98. Publicación electrónica 20 Sep 2011.
- Kumar M, Ray L, Vemuri S, Simon TA. Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy. *Semin Arthritis Rheum.* 2015. Publicación electrónica 27 Jul 2015.

En embarazadas en tratamiento con infliximab y adalimumab, se han detectado estos fármacos en sangre del cordón umbilical en el segundo y tercer trimestre y en el recién nacido hasta 6 semanas después del nacimiento^{75,76}. Por ello, en aquellas en las que se mantuvieron en el embarazo se recomienda la retirada al final del segundo trimestre aunque actualmente no hay datos (en relación con complicaciones fetales) que desaconsejen su uso durante todo este periodo⁹³, por lo que, de forma individual y en casos muy justificados (gran actividad de la enfermedad) de forma consensuada se podrá valorar su mantenimiento hasta el final del embarazo.

Los anti-TNF α en varones durante el periodo de concepción no influyen en la fertilidad ni en el embarazo de sus parejas⁹⁴.

Con relación a rituximab, su uso durante la concepción o embarazo se ha asociado a partos pretérmino y abortos espontáneos, sin embargo, en estos estudios no se pudo descartar la influencia que tuvo en estos casos la gravedad de la enfermedad de base⁹⁵⁻⁹⁷. Por otro lado, el fármaco puede atravesar la barrera placentaria en el segundo y tercer trimestre y provocar una depleción transitoria de linfocitos B en el feto o recién nacido, aumentando el riesgo de infección, pero se desconoce su efecto a más largo plazo en el sistema inmune de los recién nacidos. Si no se suspendió previo a la concepción, se recomienda hacerlo con la confirmación del embarazo.

Finalmente, no hay datos suficientes sobre anakinra, abatacept, tocilizumab, ustekinumab, secukinumab o belimumab⁹⁶. Por ello, se recomienda suspender estos fármacos tan pronto se conozca el embarazo si no se hizo previo a la concepción.

Recomendación 9. El panel recomienda un seguimiento y control estricto de las pacientes con enfermedades reumáticas embarazadas (NE 2a, GR B, GA 100%).

Las pacientes embarazadas deben seguir una monitorización obstétrica rigurosa así como un control estricto de su enfermedad de base preferentemente en unidades multidisciplinarias que combinen la presencia de ginecólogos experimentados en embarazos de riesgo y de reumatólogos con experiencia suficiente en la planificación y control de la gestación.

La periodicidad de las visitas dependerá por una parte de la evaluación obstétrica, y por otra, del tipo de enfermedad de base, su grado de actividad, y la aparición de brotes de la misma. De forma general, en una paciente con baja o nula actividad, y estable clínicamente, la periodicidad de las consultas puede ser cada 4-6 semanas durante los 2 primeros trimestres, aumentando a quincenal a partir de las semanas 32-36. En caso de brotes de la enfermedad o de aparición de complicaciones obstétricas, la periodicidad será determinada por sus médicos responsables. En el LES se recomiendan revisiones aproximadamente (dependiendo de cada caso) cada 4 semanas por el obstetra y cada 4-6 semanas por el reumatólogo hasta la semana 20 de gestación, cada 2 semanas hasta la semana 28 y cada semana hasta el final del embarazo^{50,98-100}. Mención especial merecen las pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/La, en las que se recomienda la realización de ecocardiografía semanal reglada con medición de espacio PR y frecuencia fetal entre las semanas 16 y 26⁵⁶.

La evaluación de las pacientes debe ser sistemática. Esta debe incluir el control de la tensión arterial, el peso y una exploración física básica. La analítica a su vez debe incluir un hemograma con velocidad de sedimentación globular, bioquímica simple (glucosa, función renal y hepática) con PCR, y orina elemental con sedimento. En una paciente estable, la analítica puede realizarse cada 8-12 semanas, y con menor frecuencia en caso de brote. La única excepción es el análisis de orina que se realizará en todas las revisiones. En pacientes con LES se recomienda realizar también determinación de complemento y de anticuerpos anti-dsDNA en cada visita⁷⁴. En el resto de las enfermedades habitualmente no se considera

necesario repetir otros autoanticuerpos. Se intentará hacer coincidir las analíticas solicitadas con las extracciones protocolizadas de los obstetras.

La evaluación de la actividad se hará de acuerdo a la práctica clínica habitual, aunque siendo conscientes de que el embarazo en sí puede influir sobre algunos parámetros de evaluación. En el caso de la AR, se recomienda utilizar el DAS28-PCR y sin el componente global de evaluación de la salud por parte del paciente; en el caso del LES existen índices adaptados para el embarazo¹⁰¹.

Las enfermedades reumáticas más comúnmente atendidas en las unidades multidisciplinarias son la AR, las espondiloartritis, el SAF y el LES. Las principales recomendaciones sobre seguimiento y monitorización se harán sobre estas enfermedades y no sobre otros procesos que bien por su frecuencia o epidemiología son sustancialmente menos frecuentes como por ejemplo la esclerodermia, Sjögren o las vasculitis sistémicas^{14,15}.

Recomendación 10. En caso de actividad o complicación el panel recomienda individualizar cada caso teniendo en cuenta el tipo y gravedad del evento, la enfermedad de base, el trimestre en el que encuentra la gestación, y las opciones terapéuticas disponibles (NE 5, GR D, GA 100%).

En cada caso, la actitud terapéutica debe individualizarse y consensuarse con la paciente y, en caso de ser preciso, con el ginecólogo-obstetra.

Si se presenta un brote de artritis, la infiltración intraarticular es segura y efectiva. Se puede valorar el uso de AINE excepto en el tercer trimestre. Si se precisa tratamiento corticoideo sistémico, se puede recomendar el uso de prednisona, prednisolona y metilprednisolona a las dosis mínimas efectivas. Si la actividad inflamatoria persiste y es necesario asociar un fármaco modificador de la enfermedad, podrían emplearse la HCQ, la azatioprina o la sulfasalazina^{18,102}. Si persiste la actividad y nos planteamos utilizar una terapia biológica, se debe tener en cuenta el paso de la barrera transplacentaria (baja para el etanercept y mínima en el caso del certolizumab pegol)^{18,77,78,102,103} (ver apartados anteriores). Es necesario también tener precaución con el calendario vacunal.

En pacientes con LES puede ser necesario hacer el diagnóstico diferencial entre una situación de preeclampsia y un brote de nefritis. La presencia de otros datos clínicos o analíticos de actividad del LES (manifestaciones lúpicas extrarrenales, sedimento urinario activo, hipocomplementemia y anticuerpos a-ADN) y la normouricemia (frente a hiperuricemia en la preeclampsia) orientarán hacia el diagnóstico de nefritis¹⁰⁴. En este caso, los fármacos que se recomienda emplear son la prednisona y la azatioprina¹⁰⁵.

En caso de una paciente embarazada con manifestaciones cutáneas de LES se valorará el tratamiento tópico o intralesional con corticoides o inhibidores de la calcineurina, así como el empleo de antipalúdicos, preferiblemente HCQ.

Si detectamos trombocitopenia en una paciente con LES, es prioritario descartar una preeclampsia, síndrome HELLP u otra causa, y confirmar que las cifras bajas son consecuencia de la enfermedad de base. En dicho caso, se pueden administrar corticoides e inmunosupresores como la azatioprina. Si persiste la trombocitopenia o hay datos de sangrado pueden utilizarse las inmunoglobulinas intravenosas^{18,102}. Si los tenía prescritos, los antipalúdicos y el ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas de deben mantener.

Por otro lado, si la paciente es portadora de anticuerpos antifosfolípido pero no ha presentado síntomas, se puede utilizar AAS a dosis bajas o no tratar, siempre y cuando no existan otros factores de riesgo añadidos. Si la paciente tiene antecedentes de abortos de repetición (< 10 semanas de gestación) o pérdidas fetales (> 10 semanas de gestación), se recomienda utilizar AAS a dosis bajas junto con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas, ya que la combinación de los 2 fármacos resulta más eficaz en la reducción de pérdidas que la administración de AAS

solo^{106,107}. En el caso de que la paciente esté recibiendo tratamiento anticoagulante con dicumarínicos, se sustituirán por HBPM a dosis terapéuticas^{108,109}). Este cambio se debe realizar antes de la sexta semana de gestación (incluso antes de la concepción), dado que el mayor riesgo de malformaciones asociadas a los dicumarínicos se da entre las semanas 6-12¹¹⁰.

En el caso que la paciente presente un LES/SAF y esté anticoagulada, debería llevarse a cabo el cambio de anticoagulantes orales a la heparina antes de la concepción o, al menos, dentro de las 2 semanas posteriores a la primera falta menstrual, debido a que los anticoagulantes orales cruzan la placenta y se asocian con embriopatía, malformaciones congénitas y a mayor riesgo de sangrado intracraneal¹¹¹.

Durante el embarazo, el tratamiento anticoagulante que se recomienda es la heparina no fraccionada o la HBPM aunque la segunda tiene la ventaja de una vida media plasmática mayor y una respuesta a la dosis más predecible lo que favorece la administración en una única dosis diaria¹¹¹. En el parto, se recomienda administrar la última dosis de HBPM 24 h antes y administrar la mitad de la dosis diaria. Tras el parto, se recomienda reiniciar dosis terapéuticas de HBPM a las 24-72 h dependiendo del procedimiento obstétrico y sus complicaciones¹¹².

En caso que la paciente embarazada con enfermedad reumática presente una infección que requiera el empleo de un antibiótico, se buscará uno con buen perfil de seguridad en el embarazo (*anexo 1*) (disponible en la web)¹¹³.

En caso que la paciente embarazada presente un síndrome HELLP, el mejor tratamiento del mismo sería finalizar el embarazo si el síndrome ocurre después de la semana 34 o si el estado materno o fetal empeora. El tratamiento conservador es controvertido pero debe considerarse en casos seleccionados antes de la semana 34¹¹⁴.

Si la paciente embarazada estaba antiagregada o anticoagulada previamente por un SAF, la decisión del momento en que interrumpir dichos tratamientos antes del parto y reiniciarlos tras el mismo suele ser tomada por el anestesta responsable de la paciente. Parece que el tratamiento antiagregante preoperatorio no aumenta la incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores ni leves asociadas con la anestesia epidural¹¹⁵. Por ello, el tratamiento con dosis bajas de AAS en mujeres con SAF podría mantenerse hasta el momento del parto o, por lo menos, hasta una semana antes del mismo y reiniciarlo a las 24 h del mismo¹¹².

En cuanto a las pacientes que reciben HBPM durante el embarazo, se suele recomendar que la anestesia epidural se pauté al menos 10-12 h después de la última dosis (si era profiláctica) o al menos 24 h después de la última dosis¹¹².

En caso que la paciente no haya recibido un consejo pregestacional adecuado o simplemente llega a la consulta ya embarazada, deben ajustarse las recomendaciones mencionadas a la situación de la paciente y de su gestación.

Recomendación 11. *El panel recomienda fomentar la colaboración entre especialidades (reumatología, obstetricia, hematología, etc.) (NE 5, GR D, GA 100%).*

Es recomendable que el médico de atención primaria establezca un contacto directo con el reumatólogo en el caso no deseado de que el embarazo ocurra sin conocimiento previo por parte de este. También es recomendable que exista una buena coordinación y comunicación entre el reumatólogo y el obstetra que realice el seguimiento de la paciente durante el embarazo, así como con otros especialistas implicados (hematólogo, etc.). Además de la relación personal entre todos los especialistas mencionados, el empleo de consulta telefónica, teleconsulta o correo electrónico es favorable para aclarar dudas o resolver incidencias, todo ello facilitado con el uso de la historia médica electrónica, cada vez más extendido.

Siempre que sea posible, se recomienda la posibilidad de instaurar unidades multidisciplinarias o circuitos de derivación preferentes y una buena coordinación entre especialidades.

Lactancia y posparto

Recomendación 12. *El hecho de tener una enfermedad reumática inflamatoria o autoinmune no contraindica la lactancia materna (NE 1, GR A, GA 100%).*

La lactancia materna en principio no está contraindicada en pacientes con enfermedades inflamatorias o autoinmunes. Si se desea, la lactancia se podrá permitir siempre que se puedan utilizar tratamientos que no estén contraindicados durante este periodo¹¹⁶.

Por otro lado, se debe informar a las pacientes que en el posparto hay riesgo de exacerbación de la actividad de la enfermedad (especialmente en la AR), también de riesgo de trombosis en otras enfermedades como el LES¹¹⁷. Estas situaciones pueden implicar a una reevaluación del tratamiento.

La evidencia disponible sobre la seguridad farmacológica en la lactancia es escasa (*tabla 6*). Afortunadamente, no todos los fármacos se excretan en cantidades significativas a la leche y no siempre la presencia de una mínima cantidad de fármaco supone un riesgo para el lactante¹¹⁶.

En principio, la lactancia materna no interfiere con la administración de la mayoría de las vacunas a la madre a pesar de la presencia de anticuerpos maternos en la leche¹¹⁸. Es más, se ha observado que la lactancia materna incluso aumenta el efecto de algunas vacunas como la del neumococo o haemophilus¹¹⁹ y disminuye la incidencia de fiebre postinmunización¹²⁰.

La administración de vacunas a la madre tampoco supone, en la mayoría de los casos, un riesgo para el neonato a pesar de que la producción de anticuerpos se excrete por la leche. Esto incluye vacunas inactivadas e incluso atenuadas, ya que el virus no se transmite a la leche materna y, en caso que pase, ocurre en pequeñas concentraciones y no se asocia con infecciones, por lo que la mayoría de las vacunas no suponen un riesgo al neonato. Una excepción son las vacunas de la viruela y la fiebre amarilla, tras las que se han descrito algunos cuadros graves en el neonato como encefalitis por lo que están absolutamente contraindicadas^{121,122}.

En base a todo lo anteriormente expuesto, cualquier decisión que se tome en la lactancia debe ser consensuada con las pacientes¹²³.

Recomendación 13. *Una vez finalizado el embarazo se recomienda retomar el seguimiento habitual de la paciente lo antes posible, sobre todo si ha habido factores de mal pronóstico mencionados anteriormente (NE 3, GR C, GA 100%).*

Es importante retomar lo antes posible el seguimiento en reumatología de las pacientes tras el parto, entre otros motivos porque existe un riesgo importante de brotes tras el mismo, especialmente en aquellas pacientes con actividad durante el embarazo sobre todo durante el primer trimestre. Otros factores asociados a brote son el parto prematuro y el recién nacido de bajo peso¹²⁴. La cadencia de las visitas dependerá de la situación de cada paciente. Asimismo, se deben seguir las revisiones habituales con ginecología y pediatría.

La evaluación de actividad de la enfermedad será individualizada. Se debe tener en cuenta que en el periodo posparto más inmediato, además de los cambios físicos, las pacientes pueden tener elevados los reactantes de fase aguda, por lo que en la utilización de índices de actividad es recomendable usar la PCR en lugar de la velocidad de sedimentación globular⁶⁸. El resto de las actuaciones (analíticas, etc.) se irán realizando como habitualmente.

Las posibles reintroducciones o cambios de medicamentos se realizarán según la evolución del paciente. Esto significa por ejemplo que una paciente con AR en remisión a la que se suspendió un fármaco por el embarazo, no precisa reintroducirlo mientras siga en remisión.

Por otro lado, en las pacientes con SAF se utilizará HBPM profilácticamente. Si hay antecedentes de trombosis se iniciará tratamiento con acenocumarol y/o warfarina, siendo estos fármacos seguros durante la lactancia.

Tabla 6

Fármacos durante la lactancia

Fármaco	Niveles en leche materna	Niveles en lactante	Riesgo ^a	Comentarios	Bibliografía
Paracetamol AINE	Bajo Bajo	Bajo a ninguno Bajo a ninguno	Muy bajo Muy bajo o bajo	- Ficha técnica: No se han descrito problemas en humanos - Evitar aquellos de vida media larga o circulación entérica - Evitar dosis terapéuticas ácido acetilsalicílico - Ficha técnica (ibuprofeno): No se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato - A pesar de las indicaciones de ficha técnica, numerosas publicaciones avalan su uso durante la lactancia	(1) (2)
Prednisona y prednisolona	Bajo	Bajo a ninguno	Muy bajo o bajo	- En tratamientos crónicos o a dosis elevadas (≥ 20 mg) esperar 3-4 h a amamantar tras la toma de la dosis - Corticoides intraarticulares (metilprednisolona, triamcinolona) pueden afectar transitoriamente la producción de leche - Los corticoides en el parto pueden provocar retraso en la lactogénesis II (subida de la leche) y disminuir su cantidad de leche en la primera semana - Se ha observado disminución de prolactina con la dexametasona - Ficha técnica: La prednisona se excreta en mínimas cantidades. No se ha reportado ningún caso de daño en el niño, sin embargo, tratamientos prolongados con dosis elevadas pudieran afectar a la función adrenal del lactante, por lo que se recomienda monitorización del mismo. Si se requieren dosis muy elevadas por razones terapéuticas, se debe interrumpir la lactancia	(3), (4)
Metrotexato	Bajo	No datos	Alto	- Se ha constatado un nulo o ínfimo paso a leche cuando se utiliza en bajas dosis semanales durante el tratamiento de mantenimiento de artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes, a pesar de lo cual no se recomienda su uso por la posible acumulación en los tejidos del recién nacido - El medicamento está contraindicado durante la lactancia en tratamientos anticancerosos - Eliminación total del cuerpo tras 6 vidas medias de eliminación del fármaco: es prudente esperar 4 días tras la última dosis para reiniciar la lactancia. Mientras, extraer y desechar la leche del pecho regularmente - Ficha técnica: El tratamiento está contraindicado durante el periodo de lactancia. Si su uso es necesario durante el periodo de lactancia, se debe interrumpir la lactancia materna antes del tratamiento	(3)
Leflunomida	No datos	No datos	Muy alto	- Teniendo en cuenta la ausencia de datos y la larga vida media del fármaco, se desaconseja su uso - Ficha técnica: Las mujeres en periodo de lactancia, no deben recibir tratamiento con leflunomida	(3)
Antipalúdicos	Bajo	No datos	Bajo	- Ficha técnica: Se excreta en leche materna pero a las dosis terapéuticas no se esperan efectos en los niños en periodo de lactancia	(3), (5)
Ciclosporina	Variable	Variable	Bajo riesgo	- Registros realizados en mujeres trasplantadas que tomaban ciclosporina no detectaron anomalías en el seguimiento de niños cuyas madres estaban tomando ciclosporina. Sin embargo, si una madre en tratamiento decide ser lactante, parece razonable medir niveles del fármaco y creatinina en el niño para monitorizar posibles efectos adversos - Ficha técnica: Las madres en tratamiento con ciclosporina no deben amamantar debido al potencial de ciclosporina para causar reacciones adversas graves en los lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio del tratamiento para la madre	(3), (6)
Azatioprina	Bajo	No se ha detectado ni fármaco ni metabolito	Bajo riesgo	- No se ha encontrado en suero de lactantes de madres tratadas con azatioprina y estos lactantes no presentaron problemas, no teniendo más infecciones a largo plazo que lactantes no expuestos - Se minimiza aún más la exposición esperando 3 h para amamantar tras la última dosis - Si los padres tienen actividad de la enzima TPMT baja ó moderada, se recomienda realizar un test para conocer el nivel de TPMT en el recién nacido, antes de iniciar la lactancia - Ficha técnica: Ya que se ha identificado 6-mercaptopurina en el calostro y en la leche materna de mujeres en tratamiento con azatioprina, la lactancia materna está contraindicada	(3), (7)

Tabla 6 (Continuación)

Fármaco	Niveles en leche materna	Niveles en lactante	Riesgo ^a	Comentarios	Bibliografía
Sulfasalazina	Moderado (metabolito)	Variable (metabolito)	Bajo riesgo	- Precaución en los recién nacidos a término que desarrollen diarrea - Se debe evitar en pacientes con hiperbilirrubinemia, déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa - Ficha técnica: La sulfasalazina y la sulfapiridina aparecen en bajas concentraciones en la leche materna, existiendo un riesgo teórico de ictericia nuclear en el recién nacido. A pesar de ello, parece no existir ningún riesgo real si la dosificación de la madre se mantiene en 2-3/día. Deberán tomarse precauciones, particularmente en el caso de niños prematuros o niños con deficiencia de glucosa- 6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) -Ficha técnica: Contraindicado durante la lactancia -Ficha técnica: Está contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al micofenolato mofetilo en niños lactantes	(3)
Ciclofosfamida	Alto	Alto	Muy alto	-Ficha técnica: Contraindicado durante la lactancia	
Micofenolato mofetilo	Alto	Alto	Alto	-Ficha técnica: Está contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al micofenolato mofetilo en niños lactantes	
Anti-TNF α	Bajo	Detectado, por paso residual a través de la placenta	Bajo riesgo	- Se ha notificado que etanercept se excreta en la leche materna tras la administración subcutánea No se han detectado niveles en suero de los niños con otros fármacos, salvo en madres tratadas durante el embarazo -Ficha técnica: Dado que las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna, no puede excluirse un riesgo para el lactante	(3)
Rituximab	No datos	No datos	Desconocido	-Ficha técnica: se debe evitar la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 12 meses siguientes a la última dosis	
Tocilizumab	No datos	No datos	Desconocido	-Ficha técnica: Se desconoce si tocilizumab se excreta en la leche materna humana. Debe tomarse una decisión acerca de continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento	
Abatacept	No datos	No datos	Desconocido	-Ficha técnica: Las mujeres no deben amamantar a sus hijos mientras estén en tratamiento y hasta 14 semanas después de la última dosis de tratamiento con abatacept	
Anakinra	No datos	No datos	Desconocido	-Ficha técnica: Se desconoce si anakinra o los metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con anakinra	
Belimumab	No datos	No datos	Desconocido	-Ficha técnica: Dado que los anticuerpos maternos (IgG) se excretan en la leche materna, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre	
Tofacitinib	No datos	No datos	Desconocido	No comercializado en España	(3)

^a Muy bajo: seguro, sin riesgos para la lactancia y el lactante; bajo: bastante seguro, riesgo leve o poco probable; alto: poco seguro. Valorar cuidadosamente. Evitar o emplear una alternativa más segura; muy alto: contraindicado. Uso de una alternativa o cese de la lactancia.

Fuente: Basada en publicación Sammaritano y Bermas¹¹⁶.

Bibliografía:

1. Sachs HC. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics*. 2013;132:e796-809. Publicación electrónica 28 Ago 2013.
2. Montgomery A, Hale TW. ABM clinical protocol #15: Analgesia and anesthesia for the breastfeeding mother, revised 2012. *Breastfeed Med*. 2012;7:547-53. Publicación electrónica 12 Dic 2012.
3. Sammaritano LR, Bermas BL. Rheumatoid arthritis medications and lactation. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:354-60. Publicación electrónica 13 Mar 2014.
4. Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr*. 1985;106:1008-11. Publicación electrónica 1 Jun 1985.
5. Ostensen M, Motta M. Therapy insight: The use of antirheumatic drugs during nursing. *Nature clinical practice Rheumatology*. 2007;3:400-6. Publicación electrónica 30 Jun 2007.
6. Nyberg G, Haljamae U, Frisenette-Fich C, Wennergren M, Kjellmer I. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. *Transplantation*. 1998;65:253-5. Publicación electrónica 11 Feb 1998.
7. Habal FM, Huang VW. Review article: A decision-making algorithm for the management of pregnancy in the inflammatory bowel disease patient. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:501-15. Publicación electrónica 10 Oct 2012.

Finalmente el panel considera que el reumatólogo debe estar implicado en todo el seguimiento, independientemente de que la paciente haya sido seguida en una unidad de alto riesgo o en consultas habituales.

Recomendación 14. El neonato no precisa cuidados especiales salvo que la madre tenga anticuerpos anti-Ro, anti-La, haya estado expuesta a terapias biológicas durante el embarazo o nacido con bajo peso (NE 2b, GR B-C, GA 91%).

El lupus neonatal es el proceso que desarrollan los recién nacidos de madres portadoras de anticuerpos anti-Ro y/o anti-La, como consecuencia del paso transplacentario de los mismos, independientemente de si existe un LES, AR o síndrome de Sjögren subyacente, o incluso en ausencia de enfermedad diagnosticada¹²⁵. Su prevalencia es de hasta el 20% y engloba manifestaciones como

el rash cutáneo, trombocitopenia o el bloqueo cardíaco congénito (BCC). El riesgo de aparición está relacionado con el título de anticuerpos y no solo con su presencia.

El riesgo de BCC es del 5% en pacientes con títulos moderados-altos de anti-Ro, y es casi inexistente con títulos bajos¹²⁶. Este riesgo se multiplica aproximadamente por 10 veces en caso de mujeres que han tenido previamente un hijo con lupus neonatal en cualquiera de sus manifestaciones¹²⁷. Excepto el BCC, la mayoría de las manifestaciones de lupus neonatal desaparecen cuando se aclaran los anticuerpos de la madre a los 3-6 meses de vida. El riesgo de mortalidad asociada al BCC es del 20% aproximadamente, generalmente debido a *hidrops fetalis* y miocarditis. La mayoría de los niños que sobreviven necesitan un marcapasos¹²⁸.

Las recomendaciones actuales de manejo para las pacientes de alto riesgo incluyen realizar una ecocardiografía fetal semanal entre las semanas 16 y 26, y cada 2 semanas posteriormente hasta la semana 34.

Si se evidencia un BCC progresivo y fallo cardíaco fetal se debe tomar una decisión y planificar el mejor momento para el parto o para finalizar la gestación. Ninguna opción terapéutica se ha mostrado eficaz en el caso de que se haya establecido el bloqueo. Debido a la baja frecuencia de esta complicación, no ha sido posible realizar estudios clínicos aleatorizados y controlados.

La administración de corticoides fluorados, que atraviesan la placenta, se sigue recomendando en caso de bloqueo aurículo-ventricular, pericarditis u otra forma de inflamación miocárdica, aunque la respuesta es controvertida. En la actualidad, no se ha demostrado la eficacia del tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas¹²⁹. Recientemente, 2 importantes trabajos han descrito que el uso de HCQ reduce significativamente el riesgo de BCC en pacientes con anti-Ro o anti-La positivos^{130,131}. Son necesarios más estudios sobre el uso de HCQ durante el embarazo para ver el posible efecto «protector» sobre estos pacientes.

Los neonatos que han sido expuestos a anti-TNF α durante el embarazo pueden tener ligero aumento de infecciones leves durante los 2 primeros años. Se recomienda la vacunación de virus no vivos según el calendario establecido¹³². Sin embargo, debido al caso descrito de tuberculosis diseminada en un recién nacido expuesto a un anti-TNF durante el embarazo tras ser vacunado con BCG¹³³, se recomienda en estos neonatos no vacunarlos con vacunas de virus vivos hasta después de los 6 meses. También es recomendable realizar controles analíticos en las primeras semanas por control de posible aparición de neutropenia.

Discusión

A la hora de planificar un embarazo en una mujer con enfermedades autoinmunes sistémicas o inflamatorias crónicas es necesario tener en cuenta diferentes aspectos. En primer lugar, las enfermedades inflamatorias crónicas como la AR o las espondiloartritis no siempre producen efectos nocivos sobre el embarazo y/o la salud fetal, aunque sí están descritos, mientras que en otras enfermedades sistémicas como el LES, vasculitis o la esclerosis sistémica este riesgo puede ser mayor. Esto condiciona que el enfoque terapéutico sea diferente. De forma general, a todas estas pacientes les preocupa mantener su tratamiento durante el embarazo. La retirada brusca del mismo condiciona que la enfermedad vuelva a estar activa. Por tanto, el decidir conjuntamente el mejor momento para planificar la concepción y la forma de ajustar el tratamiento son aspectos claves en la consulta de consejo preconcepcional.

De forma global, el embarazo debe planificarse para que este se produzca cuando las enfermedades no estén activas y las pacientes estén recibiendo fármacos seguros desde el punto de vista gestacional y para el feto.

La evaluación de los pacientes con enfermedad reumática con deseo gestacional debe seguir el mismo patrón general, independientemente del diagnóstico específico. En primer lugar, se debe evaluar la actividad de la enfermedad, ya que de encontrarse activa, no será el momento óptimo para la concepción, y se debería aplazar el embarazo hasta la resolución de dicho episodio y tratarles intensamente. Una vez que la enfermedad lleve controlada al menos 6 meses, se podrá reevaluar la situación teniendo en cuenta no solo la actividad sino también el posible desarrollo de lesiones crónicas que contraindiquen un embarazo (por ejemplo, miocardiopatía o valvulopatía graves, hipertensión pulmonar, afectación intersticial pulmonar, daño neurológico o insuficiencia renal crónica).

En segundo lugar, se debe hacer una valoración de los autoanticuerpos que presentan las pacientes pues algunos van a determinar

una monitorización específica, ecocardiogramas fetales, o condicionar una terapia adicional como en el caso de los anticuerpos antifosfolípido. Con todo ello, se debe elaborar la información correcta y completa para la pareja que desea el embarazo.

La probabilidad de éxito en el embarazo va a ser mayor también cuando se hace una valoración multidisciplinar entre el reumatólogo y un obstetra experimentado en gestaciones de alto riesgo, trabajando en equipo, con la identificación y comprensión de los posibles riesgos particulares para una paciente individual.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este trabajo recibió una beca independiente de UCB.

Conflicto de intereses

Francisco Javier López Longo ha recibido honorarios por ponencias de Abbvie, Roche Farma, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, UCB, MSD, Actelion y financiación para proyectos de investigación de Abbvie y GSK.

M. Luz García Vivar ha recibido honorario por ponencias de UCB, Roche, Janssen, Glaxo, Abbvie, Pfizer, Bristol-Myers Squibb y MSD, por actividades de consultoría de Roche, Janssen, Cellgene. Ha recibido también financiación para proyectos de investigación de Roche, Novartis, Janssen, Glaxo, Abbvie, Pfizer, MSD, Lilly, y para asistir a cursos y congresos de Roche, Pfizer, Novartis, Abbvie, Janssen y Bristol-Myers Squibb.

Víctor Martínez-Taboada ha recibido ayudas a la investigación del: Fondo de Investigación Sanitaria, Fundación Marqués de Valdecilla-IFIMAV, Instituto de Salud Carlos III, Fundación Española de Reumatología, Fundación de investigación médica «Mutua Madrileña Automovilista», Schering-Plough, Wyeth-Pharma, Roche. Ha recibido honorario por ponencias de la Sociedad Española de Reumatología, Pharmacia-Pfizer, Schering-Plough, Lilly, Zambon, Wyeth-Pharma, Abbott, Almiral, Bristol-Myers Squibb, Roche, UCB-Pharma. Por la organización y participación en Formación Médica Continuada de la Sociedad Española de Reumatología, Abbott, Bristol-Myers Squibb. Por actividades de consultoría de UCB-Pharma, Bristol-Myers Squibb, Roche, Cellerix, Pfizer, Sobi, Boehringer Ingelheim, Servier, Hospira. Por participación en ensayos clínicos: Novartis, Schering-Plough, Centocor, Wyeth-Pharma, Abbott, Bristol-Myers Squibb, Roche, Serono, Amgen, GlaxoSmithKline, Pfizer, Servier.

Paloma Vela ha recibido honorarios por actividades de consultoría de Novartis, por ponencias y desarrollo de materiales con fines educativos de Abbvie, Roche, MSD, UCB, BMS, por viajes y estancias en hoteles para asistencia a congresos y reuniones científicas de Roche, Abbvie, MSD, UCB, Pfizer, BMS.

Juan Antonio Martínez-López ha recibido honorarios por actividades de consultoría de UCB, y por ponencias de Roche, BMS, Pfizer, Lilly, UCB.

El resto de autores refiere no tener conflictos de interés.

Agradecimientos

A todos los reumatólogos que participaron en la encuesta realizada previa al desarrollo de las recomendaciones.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.05.003>.

Bibliografía

- Ogdie A, Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:545–68. Publicación electrónica 18 Oct 2015.
- Mirabelli G, Cannarile F, Bruni C, Vagelli R, De Luca R, Carli L. One year in review 2015: Systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:414–25. Publicación electrónica 25 Jun 2015.
- Ostensen M, Clowse M. Pathogenesis of pregnancy complications in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:591–6. Publicación electrónica 7 Ago 2013.
- Perricone C, de Carolis C, Perricone R. Pregnancy and autoimmunity: A common problem. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:47–60. Publicación electrónica 20 Mar 2012.
- Clowse ME. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24:373–85. Publicación electrónica 11 Jun 2010.
- Gaiser R. Physiologic changes of pregnancy. En: Chestnut DH, editor. *Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice*. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2009. p. 15–26.
- Van den Broe NR, Letsky EA. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. *BJOG*. 2001;108:1164–7. Publicación electrónica 5 Ene 2002.
- Piechota W, Staszewski A. Reference ranges of lipids and apolipoproteins in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992;45:27–35. Publicación electrónica 16 Jun 1992.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril*. 2006;86:5 Suppl 1:S111–4. Publicación electrónica 24 Oct 2006.
- Ash P, Vennart J, Carter CO. The incidence of hereditary disease in man. *Lancet*. 1977;1:849–51. Publicación electrónica 16 Abr 1977.
- Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: Population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320:1708–12. Publicación electrónica 23 Jun 2000.
- Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: Risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82:182–8. Publicación electrónica 22 Mar 2003.
- Fitch K, Bernstein S, Aguilar M, Burnand B, LaCalle J, Lazaro P, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica, CA: RAND; 2001 [consultado 1 Ene 2016]. Disponible en: http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf
- Saavedra Salinas MA, Barrera Cruz A, Cabral Castaneda AR, Jara Quezada LJ, Arce-Salinas CA, Alvarez 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 II [Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología. Parte II]. *Reumatol Clin*. 2015;11:305–15. Publicación electrónica 17 Feb 2015.
- Saavedra Salinas MA, Barrera Cruz A, Cabral Castaneda AR, Jara Quezada LJ, Arce-Salinas CA, Alvarez 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 [Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología. Parte I]. *Reumatol Clin*. 2015;11:295–304. Publicación electrónica 3 Feb 2015.
- CEBM. Medicine. CEBM levels of evidence 2011.: University of Oxford; 2011 [citado 11 Mar]. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- Ostensen M. Contraception and pregnancy counselling in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:302–7. Publicación electrónica 26 Mar 2014.
- Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2015;14:376–86. Publicación electrónica 4 Ene 2015.
- Costa M, Colia D. Treating infertility in autoimmune patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 3:iii38–41. Publicación electrónica 25 Jun 2008.
- Ntali S, Damjanov N, Drakakis P, Ionescu R, Kalinova D, Rashkov R, et al. Women's health and fertility, family planning and pregnancy in immune-mediated rheumatic diseases: A report from a south-eastern European Expert Meeting. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:959–68. Publicación electrónica 2 Dic 2014.
- Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KA, Nordvag BY, Koldingsnes W, et al. Fertility in women with chronic inflammatory arthritides. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1162–7. Publicación electrónica 5 Feb 2011.
- Provost M, Eaton JL, Clowse ME. Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:308–14. Publicación electrónica 26 Mar 2014.
- Jawaheer D, Zhu JL, Nohr EA, Olsen J. Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1517–21. Publicación electrónica 8 Mar 2011.
- Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, Dolhain RJ. Fertility in women with rheumatoid arthritis: Influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis*. 2014;74:1836–41. Publicación electrónica 17 May 2014.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: Population based cohort study. *BMJ*. 2003;327:368. Publicación electrónica 16 Ago 2003.
- Hester KE, Harper MJ, Duffy DM. Oral administration of the cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor meloxicam blocks ovulation in non-human primates when administered to simulate emergency contraception. *Hum Reprod*. 2010;25:360–7. Publicación electrónica 8 Dic 2009.
- Barbhaiya M, Bermas BL. Evaluation and management of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis during pregnancy. *Clin Immunol*. 2013;149:225–35. Publicación electrónica 19 Jun 2013.
- Straub RH, Buttgerit F, Cutolo M. Benefit of pregnancy in inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:801–3. Publicación electrónica 18 May 2005.
- De Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemssen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: Results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1241–8. Publicación electrónica 2 Sep 2008.
- Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1219–27. Publicación electrónica 12 Jun 1999.
- Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23:195–212. Publicación electrónica 1 Feb 1997.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33:287–97. Publicación electrónica 15 May 2007.
- Gomez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Canete JD, et al. Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients [Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas]. *Reumatol Clin*. 2011;7:284–98. Publicación electrónica 20 Sep 2011.
- Martínez López JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:678–84. Publicación electrónica 24 Sep 2009.
- Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: A survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol*. 2003;30:241–6. Publicación electrónica 4 Feb 2003.
- Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Lefebvre G, et al. Importance of planning ovulation induction therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a single center retrospective study of 21 cases and 114 cycles. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32:174–88. Publicación electrónica 16 Ene 2003.
- Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, Buyon J, Lockshin MD. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2000;43:550–6. Publicación electrónica 23 Mar 2000.
- Bellver J, Pellicer A. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Fertil Steril*. 2009;92:1803–10. Publicación electrónica 28 Jul 2009.
- Yinon Y, Pauzner R, Dulitzky M, Elizur SE, Dor J, Shulman A. Safety of IVF under anticoagulant therapy in patients at risk for thrombo-embolic events. *Reprod Biomed Online*. 2006;12:354–8. Publicación electrónica 4 Abr 2006.
- Ostensen M, Brucato A, Carp H, Chambers C, Dolhain RJ, Doria A, et al. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:657–64. Publicación electrónica 26 Nov 2010.
- Baer AN, Witter FR, Petri M. Lupus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66:639–53. Publicación electrónica 25 Nov 2011.
- Wei Q, Ouyang Y, Zeng W, Duan L, Ge J, Liao H. Pregnancy complicating systemic lupus erythematosus: A series of 86 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284:1067–71. Publicación electrónica 8 Dic 2010.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: Ten questions and some answers. *Lupus*. 2008;17:416–20. Publicación electrónica 21 May 2008.
- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330:565. Publicación electrónica 4 Mar 2005.
- Mascola MA, Repke JT. Obstetric management of the high-risk lupus pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23:119–32. Publicación electrónica 1 Feb 1997.
- Tandon A, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3941–6. Publicación electrónica 14 Dic 2004.
- Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: A prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:643–50. Publicación electrónica 6 Jun 2002.

48. 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. Publicación electrónica 1 Feb 1996.
49. Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum*. 1993;36:1392–7. Publicación electrónica 1 Oct 1993.
50. Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: Ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33:227–35, v. Publicación electrónica 15 May 2007.
51. Wong KL, Chan FY, Lee CP. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A prospective study. *Arch Intern Med*. 1991;151:269–73. Publicación electrónica 1 Feb 1991.
52. Mintz G, Niz J, Gutierrez G, Garcia-Alonso A, Karchmer S. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol*. 1986;13:732–9. Publicación electrónica 1 Ago 1986.
53. Lockshin MD, Reinitz E, Druzyn ML, Murrman M, Estes D. Lupus pregnancy. Case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am J Med*. 1984;77:893–8. Publicación electrónica 1 Nov 1984.
54. Saavedra MA, Cruz-Reyes C, Vera-Lastra O, Romero GT, Cruz-Cruz P, Arias-Flores R, et al. Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy. *Clin Rheumatol*. 2012;31:813–9. Publicación electrónica 27 Ene 2012.
55. Gladman DD, Tandon A, Ibanez D, Urowitz MB. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol*. 2010;37:754–8. Publicación electrónica 17 Mar 2010.
56. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:127e1–6. Publicación electrónica 6 May 2008.
57. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:2060–8. Publicación electrónica 7 Ago 2010.
58. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:1000–6. Publicación electrónica 1 Oct 1993.
59. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum*. 2005;52:514–21. Publicación electrónica 5 Feb 2005.
60. Bramham K, Briley AL, Seed PT, Poston L, Shennan AH, Chappell LC. Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease: A prospective cohort study. *Reprod Sci*. 2011;18:623–30. Publicación electrónica 3 Feb 2011.
61. Yang H, Liu H, Xu D, Zhao L, Wang Q, Leng X, et al. Pregnancy-related systemic lupus erythematosus: clinical features, outcome and risk factors of disease flares—a case control study. *PLoS One*. 2014;9:e104375. Publicación electrónica 15 Ago 2014.
62. Kwok LW, Tam LS, Zhu T, Leung YY, Li E. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20:829–36. Publicación electrónica 6 May 2011.
63. Roberge S, Giguere Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2012;29:551–6. Publicación electrónica 13 Abr 2012.
64. Forger F, Vallbracht I, Helmke K, Villiger PM, Ostensen M. Pregnancy mediated improvement of rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13644. Publicación electrónica 20 Jul 2012.
65. Lin HC, Chen SF, Chen YH. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: A nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:715–7. Publicación electrónica 2 May 2009.
66. Norgaard M, Larsson H, Pedersen L, Granath F, Askling J, Kieler H, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: A Danish and Swedish nationwide prevalence study. *J Intern Med*. 2010;268:329–37. Publicación electrónica 12 May 2010.
67. Barnabe C, Faris PD, Quan H. Canadian pregnancy outcomes in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:345727. Publicación electrónica 27 Oct 2011.
68. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KA, Nordvag BY, Koldingsnes W, et al. Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1534–42. Publicación electrónica 2 Jun 2011.
69. De Man YA, Hazes JM, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJ, Steegers EA, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: Results of a national prospective study. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3196–206. Publicación electrónica 31 Oct 2009.
70. Ostensen M, Husby G. A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1983;26:1155–9. Publicación electrónica 1 Sep 1983.
71. Gran JT, Ostensen M. Spondyloarthritides in females. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998;12:695–715. Publicación electrónica 3 Feb 1999.
72. Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, Airo P, Bajocchi G, Bellisai F, et al. Brief report: Successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1970–7. Publicación electrónica 4 Ene 2012.
73. Fredi M, Lazzaroni MG, Tani C, Ramoni V, Gerosa M, Inverardi F, et al. Systemic vasculitis and pregnancy: A multicenter study on maternal and neonatal outcome of 65 prospectively followed pregnancies. *Autoimmun Rev*. 2015;14:686–91. Publicación electrónica 11 Abr 2015.
74. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: Integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:672–8. Publicación electrónica 17 Dic 2010.
75. Hassid B, Mahadevan U. The use of biologic therapy in pregnancy: A gastroenterologist's perspective. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:347–53. Publicación electrónica 15 Mar 2014.
76. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:286–92, quiz e24. Publicación electrónica 4 Dic 2012.
77. Berthelsen BG, Feldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2225–7. Publicación electrónica 29 Jun 2010.
78. Ferrante M, Vermeire S, Rutgeerts PJ. Drug safety evaluation of certolizumab pegol. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:255–66. Publicación electrónica 26 Oct 2013.
79. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: Double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*. 2001;10:401–4. Publicación electrónica 4 Jul 2001.
80. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3640–7. Publicación electrónica 10 Nov 2006.
81. Sperber K, Hom C, Chao CP, Shapiro D, Ash J. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2009;7:9. Publicación electrónica 15 May 2009.
82. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369:1791–8. Publicación electrónica 22 May 2007.
83. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: A meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41:491–9. Publicación electrónica 31 Ene 2013.
84. Chakravarty EF, Colon I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:1897–904. Publicación electrónica 23 Jun 2005.
85. Kittisiam T, Werawatakul Y, Nanagara R, Wantha O. Low prevalence of contraceptive counseling at Srinagarind hospital, Thailand among women of reproductive age with systemic lupus erythematosus. *Reprod Health*. 2013;10:21. Publicación electrónica 13 Abr 2013.
86. Silva CA, Hilario MO, Febronio MV, Oliveira SK, Almeida RG, Fonseca AR, et al. Pregnancy outcome in juvenile systemic lupus erythematosus: A Brazilian multicenter cohort study. *J Rheumatol*. 2008;35:1414–8. Publicación electrónica 10 Abr 2008.
87. Bermas BL. Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:334–40. Publicación electrónica 26 Mar 2014.
88. Daniel S, Matok I, Gorodischer R, Koren G, Uziel E, Wiznitzer A, et al. Major malformations following exposure to nonsteroidal antiinflammatory drugs during the first trimester of pregnancy. *J Rheumatol*. 2012;39:2163–9. Publicación electrónica 18 Sep 2012.
89. Reinisch JM, Simon NG, Gandelman R. Prenatal exposure to prednisone permanently alters fighting behavior of female mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 1980;12:213–6. Publicación electrónica 1 Feb 1980.
90. Estop AM, Cieply K, van Kirk V, Levinson F, Buckingham R. Sperm chromosome studies in patients taking low dose methotrexate. *Am J Hum Genet*. 1992;51:A314.
91. Lamboglia F, D'Inca R, Oliva L, Bertomoro P, Sturniolo GC. Patient with severe Crohn's disease became a father while on methotrexate and infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:648–9. Publicación electrónica 9 Sep 2008.
92. Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, Vermeire S, Carbonnel F, Louis E, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: Evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1955–68. Publicación electrónica 6 Sep 2011.
93. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: Pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:214–23, quiz 24. Publicación electrónica 16 Dic 2010.
94. Puchner R, Danninger K, Puchner A, Pieringer H. Impact of TNF-blocking agents on male sperm characteristics and pregnancy outcomes in fathers exposed to TNF-blocking agents at time of conception. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:765–7. Publicación electrónica 1 Sep 2012.
95. Sangle SR, Litalo PM, Davies RJ, Khamashta MA, D'Cruz DP. B-cell depletion therapy and pregnancy outcome in severe, refractory systemic autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2013;43:55–9. Publicación electrónica 14 Abr 2013.
96. Ojeda-Urbe M, Aff N, Dahan E, Sparsa L, Haby C, Sibilia J, et al. Exposure to abatacept or rituximab in the first trimester of pregnancy in three women with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2013;32:695–700. Publicación electrónica 8 Ene 2013.

97. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117:1499–506. Publicación electrónica 26 Nov 2010.
98. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:575–82. Publicación electrónica 14 Jul 2009.
99. Witter FR. Management of the high-risk lupus pregnant patient. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33:253–65. Publicación electrónica 15 May 2007.
100. Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:685–94. Publicación electrónica 19 Sep 2006.
101. Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, Petri MA, Lockshin MD, Ruiz-Irastorza G, et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus*. 1999;8:677–84. Publicación electrónica 24 Nov 1999.
102. Ostensen M, Cetin I. Autoimmune connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29:658–70. Publicación electrónica 22 Abr 2015.
103. Ostensen M, Forger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:293–8. Publicación electrónica 25 Feb 2011.
104. Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33:237–52. Publicación electrónica 15 May 2007.
105. Mackillop LH, Germain SJ, Nelson-Piercy C. Systemic lupus erythematosus. *BMJ*. 2007;335:933–6. Publicación electrónica 3 Nov 2007.
106. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD002859. Publicación electrónica 23 Abr 2005.
107. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: A meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:281–8. Publicación electrónica 8 Dic 2009.
108. Lockshin MD. Anticoagulation in management of antiphospholipid antibody syndrome in pregnancy. *Clin Lab Med*. 2013;33:367–76. Publicación electrónica 25 May 2013.
109. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. 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:e691S–736S. Publicación electrónica 15 Feb 2012.
110. Malik HT, Sepehrpour AH, Shipolini AR, McCormack DJ. Is there a suitable method of anticoagulation in pregnant patients with mechanical prosthetic heart valves? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15:484–8. Publicación electrónica 29 May 2012.
111. Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1028–39. Publicación electrónica 13 Abr 2004.
112. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:64–101. Publicación electrónica 8 Ene 2010.
113. Vallano A, Arnau JM. Antimicrobials and pregnancy [Antimicrobianos y embarazo]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:536–42. Publicación electrónica 24 Oct 2009.
114. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:8. Publicación electrónica 28 Feb 2009.
115. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, Rose SH, Elliott BA, McGregor DG, et al. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg*. 1995;80:303–9. Publicación electrónica 1 Feb 1995.
116. Sammaritano LR, Bermas BL. Rheumatoid arthritis medications and lactation. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:354–60. Publicación electrónica 13 Mar 2014.
117. Alvarez-Nemegyei J, Dominguez-Vallejo S, Saavedra-Deciga ME, Marin-Ordóñez J, Avila-Zapata F, Diego-Rodríguez N, et al. Relapsing risk and obstetric-neonatal outcome in pregnancy and systemic lupus erythematosus [Reactivación y pronóstico obstétrico-neonatal en lupus y embarazo]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2012;50:355–61. Publicación electrónica 14 Dic 2012.
118. Sachs HC. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: An update on selected topics. *Pediatrics*. 2013;132:e796–809. Publicación electrónica 28 Ago 2013.
119. Silfverdal SA, Ekholm L, Bodin L. Breastfeeding enhances the antibody response to Hib and Pneumococcal serotype 6B and 14 after vaccination with conjugate vaccines. *Vaccine*. 2007;25:1497–502. Publicación electrónica 14 Nov 2006.
120. Pisacane A, Continisio P, Palma O, Cataldo S, de Michele F, Vairo U. Breast-feeding and risk for fever after immunization. *Pediatrics*. 2010;125:e1448–52. Publicación electrónica 19 May 2010.
121. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding—Brazil, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:130–2. Publicación electrónica 13 Feb 2010.
122. Traiber C, Coelho-Amaral P, Ritter VR, Winge A. Infant meningoencephalitis caused by yellow fever vaccine virus transmitted via breastmilk. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:269–72. Publicación electrónica 5 Abr 2011.
123. De Man YA, Dolhain RJ, Hazes JM. Disease activity or remission of rheumatoid arthritis before, during and following pregnancy. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:329–33. Publicación electrónica 13 Mar 2014.
124. Ostensen M, Forger F, Nelson JL, Schuhmacher A, Hebisch G, Villiger PM. Pregnancy in patients with rheumatic disease: Anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:839–44. Publicación electrónica 13 Nov 2004.
125. Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, Wang D, Sahl SK, Llanos C, et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation*. 2011;124:1927–35. Publicación electrónica 5 Oct 2011.
126. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, Kingdom J, Silverman E. The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2778–84. Publicación electrónica 12 Jun 2010.
127. Brucato A, Doria A, Frassi M, Castellino G, Franceschini F, Faden D, et al. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: A prospective controlled study. *Lupus*. 2002;11:716–21. Publicación electrónica 12 Dic 2002.
128. Peart E, Clowse ME. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: An update and review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:118–23. Publicación electrónica 15 Ene 2014.
129. Pisoni CN, 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;62:1147–452. Publicación electrónica 5 Feb 2010.
130. 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. Publicación electrónica 26 May 2012.
131. Tunks RD, Clowse ME, Miller SG, Brancazio LR, Barker PC. Maternal auto-antibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with antiinflammatory agents. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:64e1–7. Publicación electrónica 16 Oct 2012.
132. Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4:493–510. Publicación electrónica 3 Dic 2010.
133. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4:603–5. Publicación electrónica 3 Dic 2010.