

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Lupus y embarazo. Lupus and Pregnancy.

\* Dr. José Luis Gallo Vallejo

\*\* Dra. Nuria Rodríguez Ruiz

#### RESUMEN

Se ha realizado una revisión bibliográfica para aclarar el manejo actual del Lupus Eritematoso Sistémico en el embarazo. Se exponen además las consecuencias de esta enfermedad sobre el desarrollo de la gestación, la influencia de ésta última sobre la clínica y los resultados adversos materno-fetales derivados de este trastorno autoinmune.

**PALABRAS CLAVE:** Lupus y embarazo; Anticuerpos antifosfolípidicos; Manejo

#### ABSTRACT

It has made a literature review to clarify the current management of systemic lupus erythematosus in pregnancy. Also discussed are the consequences of this disease on the development of pregnancy, the influence of the latter on the clinical and maternal-derived adverse results of this autoimmune disorder.

**KEYWORDS:** Lupus and pregnancy; Antiphospholipid antibodies; Management

#### INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica y autoinmune, que se presenta con frecuencia en mujeres jóvenes y, por tanto, en su etapa reproductiva (afecta a una de cada 1.000 mujeres en edad reproductiva), estando asociada a un alto riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal.

Se engloba en un grupo heterogéneo de entidades que se caracterizan por un mecanismo patogénico común: una reacción inmunológica contra antígenos propios promovida por anticuerpos. Esta adecuada y/o exagerada respuesta del sistema inmune origina la formación de inmunocomplejos que se depositarán en diferentes tejidos.

En la patogenia del LES influyen también factores genéticos, ambientales (exposición a la luz solar, virus de Epstein-Barr, tóxicos...) y hormonales.

Determinados fármacos puede inducir un cuadro clínico similar al LES o incluso la producción de autoanticuerpos sin repercusión clínica.

Las complicaciones más frecuentes son los abortos, la muerte fetal, la prematuridad, el crecimiento intrauterino retardado y el lupus neonatal. Los anticuerpos potencialmente perjudiciales sobre la gestación son los antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y anticardiolipinas) y anti-Ro y anti-La. Con un correcto asesoramiento preconcepcional y un adecuado seguimiento durante el embarazo y el puerperio, se puede encarar con una gran probabilidad de éxito la maternidad en estas pacientes.

#### EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad predomina en la mujer con una relación mujer/hombre de 9 a 1, principalmente entre la segunda y cuarta década de vida, siendo su prevalencia aproximada de 1:1000, con diferencias entre las razas. Es menos frecuente y menos grave en las mujeres blancas que en las de raza negra o asiáticas.

La incidencia de LES se estima que es en España del 2,2 por cada 100.000 habitantes/año y la prevalencia es del 34,1 por 100.000 habitantes.

Incide en el 85% de los casos en mujeres en edad reproductiva con prevalencia en este período de 1/500 y aparece por primera vez en el embarazo en el 20% de los casos. La incidencia y prevalencia de la enfermedad han aumentado en las últimas décadas, siendo el incremento más acusado en países como Italia, España y la población afrocaribeña británica.

El síndrome antifosfolípídico se presenta en el 50 % de pacientes afectadas de LES ; sin embargo, tan sólo un porcentaje inferior al 10% de las mujeres con síndrome antifosfolípídico primario acabarán desarrollando un LES.

#### DIAGNÓSTICO

\* Jefe de Sección. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Profesor Asociado de la Universidad de Granada.

\*\* Médico Residente. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Granada. España

La enfermedad suele presentarse siguiendo un patrón multisistémico, que será el que se mantendrá sucesivamente en los siguientes brotes. El diagnóstico se establece tanto por la clínica como por las pruebas de laboratorio.

Las manifestaciones clínicas son muy variables en el lupus, pudiendo presentarse con uno o varios síntomas: fatiga, fiebre, pérdida de peso, alopecia, artralgias, exantema malar, síntomas neurológicos, inflamación articular, serositis, etc. También debe sospecharse en pacientes que presentan púrpura, adenopatías difusas, hepatoesplenomegalia, neuropatías, test de Coombs positivo o abortos de repetición.

Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son: manifestaciones cutáneas (73%), artritis o artralgias (67%), fatiga (50%) y fiebre (36%).

El diagnóstico se establece cuando se cumplen 4 o más de los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología que se muestran en la tabla 1. La sensibilidad y especificidad de estos criterios alcanza el 96%. Es importante tener en cuenta que las

**TABLA 1**  
Criterios diagnósticos de LES

Eritema malar
Eritema discoide
Fotosensibilidad
Úlceras orales
Artritis que afecte a 2 o más articulaciones periféricas
Pleuropericarditis
Alteraciones renales: proteinuria > 0.5g/24h, cilindros celulares en sedimento
Convulsiones y/o psicosis
Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia o trombocitopenia
Alteraciones inmunológicas: Ac. antifosfolípido, Ac anti- DNA, Ac. Anti- Sm o serología sífilítica falsamente positiva
Presencia de Anticuerpos antinucleares

Anti-ADN: deoxyribonucleic acid antibody 'anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico'; anti-Sm: anticuerpo anti- Smith.  
Adaptado de Serra Zantop y cols10 (2010)

pacientes que no presentan un mínimo de 4 criterios para poder ser diagnosticadas de LES deben ser controladas, ya que un porcentaje importante acabará cumpliéndolos en el futuro.

Una vez establecido la sospecha clínica, las pruebas de laboratorio son útiles para establecer el diagnóstico, aunque, en ocasiones, son los hallazgos casuales en la analítica los que llevan a la sospecha del lupus.

El laboratorio puede revelar alteraciones hematológicas como leucopenia, trombopenia o anemia; alteraciones analíticas bioquímicas, como elevación de la creatinina sérica, hipoalbuminemia,

elevación de la VSG y PCR; o alteraciones en la orina, como proteinuria o un sedimento patológico.

Otros parámetros son más específicos, como la hipocompletemia (CH 50, C3 y C4) o la presencia de autoanticuerpos. Entre los autoanticuerpos, los anticuerpos antinucleares (ANA) se encuentran elevados (títulos superiores a 1/160) en prácticamente todas las enfermas de LES, existiendo una relación directa entre el título y el valor predictivo positivo de la prueba. La posibilidad de presentar LES en ausencia de ANA se reduce al 0.14%.

Los anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina y anticoagulante lúpico) se encuentran con frecuencia elevados y su presencia se asocia con abortos de repetición y fenómenos trombóticos. Otros autoanticuerpos como los anti-DNA bicatenario (ds-DNA) y los anti-Sm son altamente específicos para el lupus, aunque no son muy sensibles. La presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB se asocian con lupus neonatal. Otros autoanticuerpos que pueden estar elevados son los anti-RPN y anti- proteína P Ribosomal.

#### EFECTO DEL LES SOBRE EL EMBARAZO

Las mujeres con LES presentan, por regla general, embarazos con complicaciones: un tercio finalizarán mediante cesárea, el 33% tendrá un parto prematuro y más del 20% se complicará con preeclampsia (4). El aumento de actividad lúpica, particularmente antes de la concepción y tempranamente en el curso del embarazo, incrementa de manera significativa los riesgos de estas complicaciones. En la revisión sistemática y metaanálisis llevada a cabo por Un Smyth y cols (11) en 2010, sobre los resultados del embarazo en pacientes con LES y nefritis lúpica, hallan que las complicaciones maternas incluyen: brote de lupus (25,6%), hipertensión (16,3%), nefritis (16,1%), preeclampsia (7,6%) y eclampsia (0,8%). Aborto espontáneo (16,0%), muerte fetal (3,6%), muerte neonatal (2,5%) y retraso del crecimiento intrauterino (12,7%), con una tasa de nacimientos prematuros del 39,4%.

Desglosemos éstas y otras posibles complicaciones:

1. En las mujeres con LES la incidencia de abortos y pérdidas fetales oscila entre el 5 y el 20%, similar al del la población general, llegando a ser sin embargo superior al 50% en gestantes con nefritis lúpica a expensas de muertes fetales durante la segunda mitad de la gestación.

La incidencia de pérdidas fetales depende del grado de actividad del LES, de la existencia de afectación

renal o neurológica y de la existencia de determinados anticuerpos, especialmente los anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, y sobre todo de anticuerpos antifosfolípidos. La presencia de proteinuria, trombocitopenia e hipertensión durante el primer trimestre del embarazo, pero sobre todo el antecedente de pérdidas gestacionales previas, son factores de riesgo independientes de pérdida gestacional. Las pacientes que presenta cualquiera de estos signos tienen un riesgo de pérdida de embarazo de un 30-40%.

En pacientes con lupus, la incidencia de abortos, si se compara con su historia reproductiva previa al diagnóstico de LES, aumenta 4.7 veces. Incluso se ha observado una mayor incidencia de resultados perinatales adversos en pacientes que todavía no han desarrollado la enfermedad, pero que terminarán presentándola.

2. Además de aborto y muerte fetal, estas pacientes tienen riesgo de manifestaciones tromboticas venosas y arteriales. La etiología de una oclusión vascular puede ser difícil de distinguir en una paciente con LES. Las causas de estos fenómenos tromboticos son la vasculitis lúpica o la presencia del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF).

Es importante distinguir la causa, ya que el SAAF es tratado con drogas anticoagulantes o antiplaquetarias, mientras que una vasculitis por LES es tratada con inmunosupresores.

3. Mayor riesgo de muerte fetal tardía y parto prematuro:

La incidencia de prematuridad en las pacientes con LES se estima en un 33%, casi siempre espontánea y, en muchas ocasiones, relacionada con una rotura prematura de membranas. Una parte de los partos prematuros son yatrógenos, por el deterioro de la condición materna (agravamiento de la enfermedad, nefritis lúpica...) o por afectación fetal. Al respecto, se sabe que solo una de cada dos pacientes con LES tiene un recién nacido a término y con peso adecuado para la edad gestacional.

No existe consenso sobre la incidencia de la enfermedad sobre el Crecimiento Intrauterino Retardado (CIR).

En una paciente con nefritis lúpica preexistente, la aparición de hipertensión (o agravamiento de ella), proteinuria y deterioro de la función renal puede deberse a una activación del LES o a una preeclampsia sobreañadida. Este estado hipertensivo puede ser una causa importante de muerte fetal tardía y/o parto prematuro.

Un gran número de metaanálisis en pacientes con

LES que mostraron nefritis lúpica (11) asocian la prematuridad y la hipertensión durante el embarazo. Además, anticuerpos antifosfolípidos positivos se asociaron con un mayor riesgo de hipertensión en estas pacientes.

Es de destacar que los trastornos hipertensivos del embarazo son cada vez más factores de riesgo de futuras enfermedades cardiovasculares, que es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES. Por lo tanto, el momento óptimo del embarazo en pacientes con LES con nefritis lúpica puede tanto disminuir los eventos hipertensivos del embarazo y tener un impacto a largo plazo sobre los eventos cardiovasculares en el futuro.

#### 4. Riesgo de preeclampsia:

Es más frecuente en la población americana, con una proporción importante de mujeres afroamericanas y una tasa de preeclampsia en la población general del 5 al 8%. Las pacientes con LES presentan incidencias de esta patología del 13 al 31%, según las series. La preeclampsia es más común en mujeres con nefritis lúpica e insuficiencia renal en el momento de la concepción.

Otros factores de riesgo que se asocian a la preeclampsia en estas pacientes son: edad materna  $\geq 40$  años, primera gestación, historia personal previa de preeclampsia, lupus activo en el momento de la concepción, anticuerpos anti ds-DNA, anticuerpos antirribonucleoproteína, complemento bajo, obesidad ( $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ), preexistencia de hipertensión y diabetes.

No es fácil de diferenciar la preeclampsia de un brote de nefritis lúpica, ya que la proteinuria, HTA y deterioro de la función renal son comunes en las dos entidades (Tabla 2). Los datos que ayudan a diferenciarlas son el aumento del ácido úrico sérico que sugiere preeclampsia y, por otro lado, la actividad de lupus, la presencia de hematuria y cilindros, la actividad serológica y la disminución del complemento en casos de nefritis lúpica. Ambos

**TABLA 2**  
Diferenciación de la nefritis lúpica activa de la preeclampsia

Hallazgos clínicos y de laboratorio	Nefritis lúpica activa	Preeclampsia
Hipertensión	Antes de la 20ª semana	Después de la 20ª semana
Proteinuria	$\geq 300 \text{ mg/día}$	$\geq 300 \text{ mg/dl}$
Sedimento urinario	Hematuria, cilindros	Normal
Ácido úrico	$\leq 5.5 \text{ mg/dl}$	$> 5.5 \text{ mg/dl}$
Niveles de anticuerpos DNA	Crecientes	Estables o negativos
Calcio en orina/24 horas	$\geq 195 \text{ mg/día}$	$< 195 \text{ mg/día}$
Niveles complemento	Descenso $\geq 25\%$	Normales

Baer y cols<sup>13</sup> 2011(modificado)

procesos pueden coexistir, pues se debe tener en cuenta que la enfermedad renal supone un alto riesgo de complicaciones hipertensivas del embarazo.

5. Las complicaciones maternas durante el embarazo, como el ictus, la enfermedad trombotica (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar), infecciones, sangrado, trombocitopenia, necesidad de transfusión e, incluso muerte materna, se encuentran elevadas en las pacientes gestantes con lupus.

#### **EFFECTO DEL EMBARAZO SOBRE EL LES**

Los efectos del embarazo sobre la actividad del LES son difíciles de evaluar, ya que es una enfermedad caracterizada por exacerbaciones y remisiones. Si bien numerosos estudios retrospectivos han puesto de manifiesto un empeoramiento del LES con el embarazo, estudios prospectivos recientes con grupos control han aportado datos discordantes.

Atendiendo al hecho que alrededor del 50% de mujeres presentan actividad lúpica medible durante el embarazo y que entre el 15 y el 30 % presentan una actividad elevada, cabe considerar que el embarazo probablemente aumente la actividad de la enfermedad. Pese a que los brotes durante el embarazo y el postparto en pacientes con LES son frecuentes en cualquier trimestre de gestación y puerperio, éstos suelen ser cutáneos, articulares y hematológicos leves. La incidencia de brotes cutáneos varía del 25 al 90% según diferentes series con criterios diagnósticos discordantes, la de trombocitopenia varía del 10 al 40% y la de artritis se cifra en el 20%, si bien la incidencia de dolores articulares es sensiblemente mayor.

Es muy importante reconocer un brote lúpico, ya que puede significar un problema grave, tanto para la gestante como para el feto.

El riesgo de nefritis lúpica oscila entre el 4 y el 30 %, según las series. El 20-30% de las mujeres que han tenido nefritis lúpica previa al embarazo padecerían un nuevo brote durante la gestación. Una cuarta parte de las pacientes que presentan un empeoramiento de la función renal por nefritis lúpica durante el embarazo presentarán a su vez una persistencia del deterioro después del embarazo, pese al empleo de tratamientos agresivos. Son, por tanto, pacientes con una tasa más elevada de complicaciones maternas.

#### **SÍNDROME DE LUPUS ERITEMATOSO NEONATAL**

Este síndrome puede ser considerado un modelo de enfermedad autoinmune adquirida de forma

pasiva que afecta al feto/ neonato y se caracteriza por la presencia de alguna/s de las siguientes manifestaciones: bloqueo cardíaco congénito (BCC), lesiones cutáneas transitorias (eritema cutáneo, que afecta preferentemente a la cara y el cuero cabelludo, y que puede llegar a extenderse por todo el cuerpo), citopenia y/o manifestaciones hepáticas y sistémicas en recién nacidos de madres afectas de lupus u otras enfermedades reumáticas con anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB.

Las manifestaciones fetales/neonatales se deben al paso transplacentario de autoanticuerpos. Su incidencia oscila entre el 2 y el 7% de las pacientes con anticuerpos anti-Ro/SSA y el riesgo de tener otro hijo afecto tras un primero con el síndrome se cifra entre el 10 y 19%, y aumenta al 50% con dos hijos enfermos.

Cabe señalar que las manifestaciones suelen ser leves y transitorias. Las lesiones generalmente aparecen después de las primeras semanas de vida y desaparecen durante los primeros seis meses de edad, coincidiendo con el aclaramiento de autoanticuerpos maternos de la circulación del niño. Sin embargo, el BCC, una vez establecido, es irreversible y se asocia a una elevada morbimortalidad. Éste puede aparecer intraútero a partir de la 16ª semana de gestación. Más del 50% de los casos se producen entre la 16ª y las 24ª semanas, aunque puede aparecer incluso a término.

Las mujeres que presenta hipotiroidismo constituyen un subgrupo de pacientes con especial riesgo de BCC. No hay evidencia de que la terapia fetal (corticoides, plasmaféresis o inmunoglobulinas vía materna) revierta el BCC completo (grado 2), aunque, si es incompleto (grado 1), cabe la posibilidad de reversión total o parcial.

Dada la baja incidencia de mujeres con anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, es muy poco probable que puedan realizarse estudios prospectivos con corticosteroides fluorados en estas pacientes. Hasta que no se disponga de la evidencia científica de este tipo de estudios, la publicación de numerosos casos de empleo de dexametasona para bloqueos cardíacos incompletos abre la puerta al empleo de esta alternativa terapéutica en estos casos.

#### **SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO (SAAF)**

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que se unen a los fosfolípidos aniónicos de las membranas de las células endoteliales e inducen así un fenotipo procoagulante. Sólo dos tipos tienen relevancia

clínica: el anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anticardiolipina (aCL).

Su presencia se asocia con episodios de trombosis arterial o venosa y a una importante morbilidad gestacional, que culmina en la muerte inexplicable del feto a partir de la 10ª semana de gestación, nacimientos prematuros desde la 34ª semana relacionados con preeclampsia o insuficiencia placentaria graves, y abortos de repetición espontáneos sin que se pueda demostrar la presencia de alteraciones maternas morfológicas, hormonales o cromosómicas.

Los criterios que hacen recomendable la investigación del SAAF son:

- 3 o más abortos de primer trimestre consecutivos.
- Pérdidas fetales inexplicadas del 2º o 3º trimestre.
- Preeclampsia grave de inicio precoz.
- Síndrome HELLP.
- Prematuridad por preeclampsia grave y/o insuficiencia placentaria.
- Desprendimiento precoz de placenta de etiología desconocida.
- CIR de etiología desconocida.
- Serología luética falsamente positiva.
- TTPA alargado más de 5 segundos con respecto al plasma control.
- Trombosis arterial o venosa en <50 años, con o sin factores de riesgo, o trombosis a-v recurrente a cualquier edad.

Nota: En el último consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) sobre abortos de repetición, se considera que si hay dos o más abortos se solicite dentro del estudio de estas parejas los aCL y AL.

Se llega al diagnóstico cuando, a la existencia de algunos de estos cuadros clínicos, se asocia la presencia en sangre de aCL a título medio o alto, y de AL en dos o más determinaciones realizadas con ocho semanas de intervalo.

En el tratamiento (Tabla 3) se recomienda, como terapia primaria, la heparina a dosis profilácticas (5000-10000 U/día) asociada a bajas dosis de ácido acetilsalicílico (AAS) (80-100 mg/día). Igual de eficaz es la heparina de bajo peso molecular (HBPM). Para evitar la osteoporosis como efecto secundario derivado de la heparina, se recomienda asociar suplementos de calcio (1000mg/día) y vitamina D (450-800mg/día). La prednisona (40 mg/día), asociada a AAS, es igualmente eficaz, pero presenta más efectos secundarios. Nunca debe usarse simultáneamente con heparina.

El tratamiento debe iniciarse una vez confirmado el

**TABLA 3**  
Esquema de tratamiento de SAAF + gestación

CONDICIONES	TRATAMIENTO
Mujeres sin antecedentes obstétricos ni médicos desfavorables. Niveles de aCL IgG o IgM inferiores a 20 U GPL o MPL. AL negativo.	No realizar tratamiento.
Mujeres sin los criterios diagnósticos de SAAF. Niveles de aCL <20 U GPL y/o AL positivo.	No debe hacerse tratamiento en principio, aunque puede aceptarse, en determinados casos, la administración de AAS a bajas dosis, iniciándola en la 6ª semana.
Mujeres con antecedentes de más de dos abortos y/o muertes fetales, y/o CIR y/o preeclampsia de inicio precoz o severo y/o trombosis placentaria. Niveles de aCL > 35 U GPL y/o AL positivo.	Heparina a dosis profilácticas + AAS.
Mujeres con antecedentes de trombosis placentaria y/o trombosis arterial o venosa. Niveles de aCL > 35 U GPL y/o AL positivo.	Heparina dosis plenas + AAS. Warfarina en el postparto
Pacientes con fracasos en los dos grupos anteriores	Heparina dosis plenas + AAS asociado a plasmaféresis o inmunoglobulina (aún experimental)

embarazo y debe continuarse durante el puerperio (hasta 6 semanas postparto en pacientes sin antecedentes o, en caso de mujeres con antecedentes trombóticos, se sustituirán en el postparto por anticoagulantes orales tan pronto como sea posible).

### ASESORAMIENTO PREGESTACIONAL DE LA PACIENTE CON LES

Dado que el LES afecta fundamentalmente a mujeres en edad reproductiva y que la fertilidad es normal en fases de remisión de la enfermedad, no resulta infrecuente la consulta pregestacional de mujeres afectas que se plantean quedarse embarazadas. En este asesoramiento preconcepcional, cuyo objetivo es estimar el riesgo de complicaciones maternas y fetales y dar información sobre el plan terapéutico, se deberá evaluar:

- La historia obstétrica
  - La presencia de daño irreversible
  - La presencia de actividad lúpica
  - Los medicamentos que recibe la mujer en ese momento
  - La existencia de otras condiciones médicas crónicas, como hipertensión arterial o diabetes mellitus
- Si bien la fertilidad de las pacientes con LES no suele encontrarse disminuida, en algunos casos pueden producirse ciclos anovulatorios durante los episodios

de actividad de la enfermedad, sobre todo en relación al tratamiento con altas dosis de corticoides o en caso de insuficiencia renal.

En pacientes tratadas con ciclofosfamida puede aparecer un fallo ovárico posterior de hasta el 59% de las mujeres, sobre todo si han sido tratadas por vía oral. Este aspecto debe tenerse en cuenta en las pacientes que no hayan cumplido su deseo genésico y a las que se plantee el tratamiento con éste fármaco.

La gestación no debe aconsejarse hasta pasados de 6 a 12 meses de remisión clínica y ante la evidencia de que no hay repercusión orgánica importante, especialmente renal.

Pueden considerarse en remisión renal aquellas pacientes que presentan durante 6 meses una estabilización de su función renal (creatinina <1.5 g/dl, aclaramiento de creatinina > 65ml/min y normalización de la tensión arterial), un sedimento urinario negativo, una proteinuria inferior a 1g/día y una normalización del nivel de C3.

Aunque la determinación de los anticuerpos anti-Ro y anti-La no es esencial en el manejo de las pacientes con LES, debido a la relación entre los anticuerpos y su capacidad de provocar un bloqueo cardíaco fetal, se recomienda su evaluación en pacientes que expresen el deseo de quedar gestantes para establecer un protocolo de control prenatal que incluya una ecocardiografía fetal alrededor de las 16 semanas y posteriores controles seriados.

En pacientes sin enfermedad activa, pero con una

**TABLA 4**  
**Contraindicaciones de embarazo en mujeres con LES**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertensión pulmonar grave</li> <li>- Enfermedad pulmonar restrictiva grave (CVF &lt; 1 litro)</li> <li>- Insuficiencia cardíaca</li> <li>- Fracaso renal crónico (Cr &gt; 2,8 mg/dl)</li> <li>- Preeclampsia grave previa o HELLP a pesar de tratamiento con aspirina o heparina</li> <li>- Ictus en los 6 meses previos</li> <li>- Brote grave de lupus en los 6 meses previos</li> </ul>
Cr: creatinina; CVF: capacidad vital forzada

Ugarte y cols<sup>8</sup> (2012).

insuficiencia renal moderada secundaria a brotes lúpicos previos, suele producirse un empeoramiento de la función renal a mayor velocidad de la que se produce en mujeres no gestantes. En más de la mitad de estas pacientes puede aparecer o empeorar una hipertensión arterial durante la gestación.

El embarazo estará contraindicado en las siguientes situaciones (Tabla 4).

#### SEGUIMIENTO DE LA GESTANTE CON LES A.- CONTROL MATERNO

El control del LES debe establecerse antes de que la gestación se produzca, ya que está demostrado que el pronóstico, tanto materno como fetal, es mejor cuando la enfermedad está inactiva al menos 6 meses. Se desconoce si el embarazo produce un aumento de brotes, pero sí se sabe que estos pueden ocurrir por igual durante los tres trimestres de gestación y el puerperio.

Durante la gestación, los brotes se presentan como enfermedad renal o síntomas constitucionales, dermatológicos o articulares. La identificación y el seguimiento de estos brotes resulta difícil durante el embarazo debido a las modificaciones fisiológicas que se producen, aunque en la actualidad se dispone de índices de actividad del lupus adaptado a la mujer embarazada.

El seguimiento y tratamiento de la paciente debe ser coordinado entre el reumatólogo y el obstetra especializado en gestaciones de alto riesgo. Se debe valorar la actividad de la enfermedad, al menos

**TABLA 5**  
**Protocolo de seguimiento de la gestante con LES**

Primera visita	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Examen físico</li> <li>*Tensión arterial</li> <li>*Estudio de la función renal</li> <li>*Hemograma</li> <li>*Determinación de LAC, aCL, Anti Ro/SSA, Anti La/SSB, Ac anti-dsDNA</li> <li>*Estudio de complemento ( CH50 , C3 y C4)</li> </ul>
Al final de cada trimestre	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Estudio de la función renal</li> <li>*Determinación de aCL y anti-dsDNA</li> <li>*Estudio de complemento ( CH50 , C3 y C4)</li> </ul>
Semanalmente a partir de la semana 32	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Perfil biofísico</li> <li>*Registro cardiotocográfico</li> </ul>
Durante el puerperio	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Sedimento de orina</li> <li>*Estudio de la función renal</li> <li>*Hemograma</li> <li>*Determinación de Ac anti-dsDNA</li> <li>*Estudio de complemento ( CH50 , C3 y C4)</li> </ul>
LAC: anticoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardiolipina; Ac anti-ds. DNA: anticuerpos antiácido desoxirribonucleico bicatenario.	

Adaptado de Serra Zantob B<sup>10</sup> y cols (2010)

una vez por trimestre o, con mayor frecuencia, si la paciente presenta un lupus activo. Un esquema de control podría ser el resumido en la tabla 5.

Cabe tener en cuenta que el tratamiento con corticoides puede facilitar una reinfección materna por toxoplasmosis. En estas pacientes habrá que

monitorizar los títulos de inmunoglobulinas anti-toxoplasma, incluso en mujeres previamente inmunizadas.

### **B.-CONTROL FETAL**

Dado el riesgo de aborto espontáneo (20-30%), pérdida fetal (6-10%), CIR (20-25%) y prematuridad (25%), se recomiendan controles ecográficos fetales mensuales.

Las principales complicaciones asociadas al LES con repercusión fetal son los estados hipertensivos del embarazo y la preeclampsia, la pérdida gestacional (aborto y muerte fetal), el parto pretérmino, CIR y el LES neonatal congénito con el bloqueo cardíaco en su mayor grado de expresión.

El control fetal va encaminado a anticipar y, si es posible, diagnosticar precozmente estas situaciones para adaptar el seguimiento, tratamiento y finalización del embarazo para obtener los mejores resultados materno-fetales.

El riesgo fetal, en la mayoría de estas afecciones, esta directamente relacionado con la insuficiencia placentaria. Se calcula que el CIR puede estar presente en hasta el 40% de las gestaciones. Esta insuficiencia, a menudo, se asocia con alteraciones hipertensivas y es más frecuente en aquellas pacientes que ya presentan hipertensión crónica e insuficiencia renal antes del embarazo.

Aunque en la práctica no existen alternativas de tratamiento fetal antes de la 23-24 semanas, se aconsejan controles ecográficos cada 4 semanas a partir de la 18-20 semanas para detectar los casos con anomalías de crecimiento y oligoamnios.

El control mediante registro cardiotocográfico y perfil biofísico modificado se aconseja cada semana a partir de las 32 semanas, dado el riesgo de pérdida fetal (nivel de evidencia III).

Estas pruebas deben ser interpretadas con cautela en edades gestacionales tempranas, ya que tanto el test no estresante como el perfil biofísico fueron diseñados para ser aplicados en fetos a término o cerca del término.

En las pacientes con brote lúpico, hipertensión arterial (HTA), proteinuria, CIR o anticuerpos antifosfolípidos, los controles ecográficos se realizarán con mayor frecuencia. No obstante, intervalos entre las ecografías inferiores a dos semanas no se recomiendan, debido a que pueden causar errores en la estimación del peso fetal.

En caso de aparecer un CIR, los controles se realizarán mediante ecografía y Doppler, planificando la extracción fetal en función de la aparición y

progresión de una centralización del flujo fetal y de la edad gestacional. La evaluación del Doppler en arteria umbilical combinada con otras pruebas de bienestar fetal reduce el riesgo de muerte fetal en un 38%.

No existe consenso respecto a la utilidad de la valoración mediante Doppler del flujo uterino o umbilical como herramienta de cribado de complicaciones obstétricas en las pacientes con lupus. Parece razonable su utilización en casos de alto riesgo, como pacientes con LES y aPL, enfermedad renal, HTA o antecedente de preeclampsia o muerte fetal.

La azatioprina, único agente citotóxico permitido en el tratamiento de la gestante con LES, se asocia a CIR y alteración de la inmunidad del neonato. No obstante, las mujeres que precisan de este fármaco para controlar la enfermedad se pueden quedar embarazadas con un control estricto del crecimiento fetal.

En pacientes con anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB, los controles ecográficos cardíacos están encaminados a detectar anomalías precoces o bloqueo de primer o segundo grado.

Aunque el cribado del BCC se puede realizar mediante ecografía, para la detección de bloqueos de primer grado resulta de gran utilidad el empleo del equivalente al intervalo PR del electrocardiograma obtenido mediante ecocardiografía con Doppler pulsado. Frente a contracciones atriales prematuras, derrame pericárdico moderado, disminución de la función ventricular izquierda u ondas bifásicas en la vena cava a edades gestacionales muy precoces, cabe considerar el tratamiento intraútero para evitar la aparición de bloqueo completo o su progresión a grados mayores.

Los controles ecográficos deberían iniciarse a partir de la 16ª semana para detectar los casos de inicio más precoz, y dado que la progresión de un intervalo PR normal a un bloqueo cardíaco completo puede ocurrir en una semana, el control antenatal de las gestaciones de madres con anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB debería incluir ecocardiografías semanales o, como mínimo, cada 2 semanas.

### **TRATAMIENTO**

El embarazo en la mujer con LES requiere un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinar que incluya un obstetra especializado en alto riesgo y un facultativo experto en el manejo de esta patología (internista, reumatólogo...), debiendo ser el tratamiento individualizado.

Durante la gestación, como consecuencia a la exposición a niveles elevados de estrógenos, y tras el parto, existe un mayor riesgo de que se produzcan exacerbaciones agudas de la enfermedad. Asimismo, el riesgo fetal es también superior en estas mujeres. Por ello, es importante que el LES permanezca durante este período lo más inactivo posible, para mejorar los resultados fetales y disminuir la morbilidad materna. Los 5 puntos fundamentales en el tratamiento del LES durante el embarazo son:

- Mantener la enfermedad inactiva durante la gestación
- Monitorizar el crecimiento y desarrollo fetal
- Intensa monitorización en el momento de detectar distres fetal
- Interrupción de la gestación cuando el distres fetal sea muy manifiesto
- Tener disponible una unidad de cuidados intensivos neonatales

Cabe diferenciar cuatro situaciones:

- 1.) La paciente con LES activo que desea quedarse embarazada: en este caso, debería desaconsejarse la gestación hasta que hayan transcurrido 6-12 meses con la enfermedad inactiva. Aún así, existe el riesgo de presentar brotes durante el embarazo.
- 2.) La paciente con LES inactivo pero que precisa de tratamiento para evitar recaídas y desea quedarse embarazada: en este caso, debería adaptarse el tratamiento y emplear fármacos compatibles con la gestación antes de que la paciente se quede embarazada.
- 3.) La paciente con LES activo en tratamiento con fármacos no contraindicados durante la gestación que se queda embarazada: en este caso, no deberían realizarse cambios en el tratamiento.
- 4.) La paciente en tratamiento con fármacos teratógenos que se queda embarazada: en este caso, cabe valorar la posibilidad de cambiar el tratamiento y facilitar un adecuado asesoramiento sobre los riesgos de malformación fetal y las posibilidades de diagnóstico prenatal de las malformaciones relacionadas con el fármaco.

El tratamiento farmacológico des LES durante el embarazo se basa en 4 pilares fundamentales:

- AINEs, para manifestaciones menores
- Antipalúdicos, principalmente hidroxiclороquina. Se recomienda mantenerlo durante la gestación, ya que previene recaídas. Sobre todo, para síntomas articulares y en la piel.
- Corticoides, en dosis bajas para manifestaciones menores y en altas dosis para manifestaciones graves

(vasculitis, nefritis y afección neuropsiquiátrica)

- Inmunosupresores, para manifestaciones graves, añadidos a los corticoides.

Los fármacos comúnmente empleados en el tratamiento del LES son los siguientes:

#### **ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS**

Los inhibidores de la COX-1 y la COX-2 son considerados seguros en cuanto al riesgo de teratogenicidad.

Los datos sobre los inhibidores de la COX-2, meloxicam y celecoxib, son limitados, por lo que parece prudente evitar su empleo durante el embarazo. Todos (excepto el AAS a dosis menores de 100mg/día) se deben suspender a partir de la 32ª semana, debido al riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso fetal y de hipertensión pulmonar del recién nacido.

#### **CORTICOSTEROIDES**

El fármaco recomendado para el control de la actividad lúpica es la prednisona: 1mg/kg/día (2-3 semanas) hasta controlar el brote, volviendo después a la dosis mínima efectiva (15mg/día). Por sus potenciales efectos secundarios con dosis mayores de 20 mg/día (riesgo de preeclampsia y diabetes gestacional), es por lo que se aconseja mantener la dosis de prednisona siempre por debajo de los 20 mg/día.

En efecto, aunque el potencial teratógeno de la prednisona y de la prednisolona es bajo, su empleo durante el primer trimestre se asocia a un incremento del riesgo del labio leporino, paladar hendido y retraso del crecimiento intrauterino. A su vez, el tratamiento materno crónico con altas dosis se socia a un riesgo incrementado de HTA, preeclampsia, insomnio, depresión, osteopenia, supresión adrenal, insuficiencia útero-placentaria, intolerancia a la glucosa y rotura prematura de membranas.

En caso de tratamientos prolongados con corticosteroides, se recomienda administrar suplementación con calcio para prevenir osteopenia.

El empleo de dexametasona o betametasona deberá considerarse en casos en los que se pretenda tratar al feto por un bloqueo cardíaco incompleto, o para la maduración pulmonar fetal previa a la extracción fetal a edades gestacionales  $\leq$  a 34 semanas.

El empleo de deflazacort, a la dosis habitual (6mg/día) no tiene evidencia suficiente acerca de la seguridad en mujeres gestantes.

Si la paciente ha sido tratada con glucocorticoides



durante más de un mes en el último año, debe recibir hidrocortisona 100mg cada 6h en el parto para evitar una crisis addisoniana. Se hará una disminución progresiva de la dosis después del parto en 100mg/24h hasta la dosis previa o hasta suspenderlos (si no recibía tratamiento), en los 3-5 días siguientes.

## FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

### 1.- ANTIMALÁRICOS

Si bien la cloroquina atraviesa la placenta y se acumula en determinados tejidos fetales, especialmente en el oído interno, su empleo a dosis terapéuticas durante el embarazo no se ha asociado con un incremento de la incidencia de defectos congénitos.

La hidroxicloroquina (Dolquine®: 200mg/día) tiene menor tendencia que la cloroquina a acumularse en los tejidos fetales, y dado que la toxicidad de este fármaco se correlaciona con la acumulación tisular, se aconseja el empleo de hidroxicloroquina frente a cloroquina. No se asocia con un mayor riesgo de defectos congénitos, abortos espontáneos, partos prematuros, muerte fetal o disminución en el número de nacidos vivos.

Su uso durante el embarazo se ha asociado a una menor frecuencia de problemas maternofetales con el consecuente incremento de neonatos vivos. Ha demostrado que evita las exacerbaciones de la enfermedad. Por todo ello, se considera un fármaco seguro en embarazo y lactancia.

El tratamiento con antimaláricos no se debe suspender durante el embarazo. Es fundamental mantener la hidroxicloroquina durante todo el embarazo, pues se ha visto que, si se suspendiera su administración, dicho hecho conllevaría a una exacerbación de la enfermedad, a la aparición de brotes lúpicos y a una mayor incidencia de partos prematuros., Si la mujer expresa su deseo de iniciar una gestación, es preferible la hidroxicloroquina que la cloroquina.

### 2.- AZATIOPRINA ( 50mg/día)

La experiencia sobre el tratamiento con azatioprina durante el embarazo proviene fundamentalmente de pacientes trasplantadas, sin que se haya observado un incremento de malformaciones fetales. Es el fármaco inmunosupresor de elección en el embarazo. A dosis altas, puede resultar teratógeno, pero, a dosis habituales, es un fármaco seguro. La FDA lo sigue considerando categoría D (potencialmente teratógeno), estableciendo este riesgo en base a estudios con población muy limitada en modelos animales. Sin embargo, en estudios recientes, se demuestra que el riesgo de malformaciones

congénitas es similar al de la población no expuesta. El fármaco debe ser metabolizado en el hígado a su forma activa, la 6-mercaptopurina. El hecho de que el hígado fetal inmaduro carezca de la enzima inosinato-pirifosforilasa, hace que sea incapaz de transformar la azatioprina en su forma activa y algunos autores consideran que este hecho confiere cierta protección al feto.

### 3.- CICLOSPORINA

Aunque su uso ha sido asociado a CIR, se han descrito más de 600 embarazos expuestos a tratamientos con ciclosporina sin observarse un incremento de la incidencia de malformaciones ni alteraciones en el desarrollo posterior de los hijos de las madres tratadas. Generalmente se suele usar, en combinación con azatioprina, para la nefritis lúpica activa en el embarazo.

### 4.- MICOFENOLATO MOFETIL

Es un fármaco que ha demostrado ser teratógeno (fundamentalmente, malformaciones del cuerpo calloso), por lo que debe ser evitado en pacientes que buscan una gestación. Debido a su larga vida media, debe evitarse en el embarazo, por lo menos durante 6 semanas tras suspender el tratamiento.

## FÁRMACOS CITOTÓXICOS

### 1.- METOTREXATE

Está contraindicado durante el embarazo y éste debe posponerse, al menos durante tres meses tras cesar el tratamiento.

### 2.- CICLOFOSFAMIDA

Es un teratógeno probado para la especie humana y debe evitarse la gestación hasta transcurridos tres meses desde la finalización del tratamiento. A veces ha sido necesario su uso en el tercer trimestre en varias pacientes con nefritis lúpica grave que no han respondido a altas dosis de corticosteroides y otros fármacos inmunosupresores, con muy malos resultados perinatales (muerte fetal intraútero).

## NUEVOS FÁRMACOS

La experiencia con los Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), el anticuerpo monoclonal Adalimumab y el receptor soluble p75 TNF Etanercept, es todavía demasiado limitada para aportar datos sobre su seguridad durante el embarazo. Algunos autores abogan por detener su administración al quedar la mujer embarazada, mientras que otros no interrumpen el uso del fármaco durante toda la gestación.

Los efectos a largo plazo de la exposición intrauterina

a inhibidores del TNF no se conocen. Los datos existentes acerca de los anti-TNF reseñan un número de malformaciones no superior al esperable en la población general, pero se trata de datos en número escaso y obtenidos de forma no controlada.

El empleo de Rituximab debe ser detenido antes de la gestación. La escasa experiencia con este fármaco apunta a posibles efectos indeseables sobre los linfocitos del recién nacido.

Por el contrario, los inhibidores de la calcineurina no aumentan el riesgo de anomalías congénitas. Así, el tratamiento con tacrolimus puede ser continuado durante el embarazo cuando esté indicado, a la mínima dosis efectiva posible.

### **ANTICOAGULANTES Y ANTIPLAQUETARIOS**

El tratamiento se inicia a partir de la primera prueba de embarazo positiva o una vez diagnosticado el embarazo por ultrasonografía (5-7 semanas):

-En pacientes con SAAF secundario y sin historia de tromboembolismo, se emplea el AAS a dosis de 100mg/día, a no ser que requieran de esteroides por indicación materna.

-En pacientes con antecedentes de manifestaciones trombóticas y SAAF secundario debe usarse heparina subcutánea (Enoxaparina: Clexane® 40mg/12-24h sc) más AAS a dosis bajas, hasta alcanzar 6-8 semanas postparto.

La combinación de heparina no fraccionada (HNF) y aspirina puede reducir la pérdida de embarazos en un 54%. Se necesitan ensayos controlados aleatorios (ECA) más amplios, con una ocultación adecuada de la asignación, que exploren las diferencias potenciales entre la HNF y la HBPM. Algunos autores ensalzan las ventajas de la HBPM (a pesar de un costo más alto en comparación con la HNF) en relación a tres parámetros básicos: facilidad de administración, riesgo de trombocitopenia y riesgo de osteopenia.

Empson y cols16 afirman que la dosis óptima de heparina para maximizar los beneficios y minimizar el daño es desconocida. También estos autores afirman que se necesitan más ECA para evaluar los efectos adversos de la aspirina y la heparina, y que estos ensayos deben ser grandes y tener un adecuado ocultamiento de la asignación.

Con respecto al parto:

- El AAS debe ser suspendido el día del parto (algunos lo suspenden entre 5-6 semanas antes del parto), debido a su posible efecto negativo asociado a la anestesia epidural.

- HBPM puede ser discontinuada la noche previa al parto (o fraccionada la dosis en períodos de 12 horas).

- Se suspende durante el trabajo de parto y parto.

- La profilaxis debe continuar en el postparto inmediato (6-8hrs). Si existe hemorragia, el tratamiento se demora 1-2 días.

- Riesgos: aumento del sangrado (por falta de contracción uterina, laceraciones del tracto genital), hematomas, etc.

- En la primera semana postparto puede pasarse de heparina a warfarina v.o, aunque algunos mantienen la HBPM de 1-12 semanas tras el parto.

- En general, el tratamiento debe prolongarse 8-12 semanas después del parto a fin de evitar complicaciones tromboembólicas en la madre.

### **LES Y LACTANCIA**

Se desconoce el efecto de la lactancia sobre la actividad de la enfermedad y ésta debe fomentarse, excepto en mujeres que requieran tratamiento con ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A o metotrexate en el período puerperal. Estos son medicamentos que aparecen en grandes cantidades en la leche materna, lo que puede provocar daño al lactante. En las pacientes cuya utilización sea indispensable, se debe, pues, suprimir la lactancia materna.

Dada la inmadurez del metabolismo neonatal, el AAS debe ser empleado con cautela durante la lactancia y deben evitarse dosis elevadas.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno, la indometacina o el naproxeno se consideran seguros durante la lactancia, si bien deben evitarse en caso de ictericia neonatal.

El uso de prednisona, prednisolona e hidroxicloroquina son compatibles con la lactancia.

Entre otros fármacos compatibles con la lactancia materna podemos citar a los AINES, el AAS (aunque deberán evitarse dosis elevadas) y los corticoides. No existe evidencia clara sobre el uso de la ciclosporina y la azatioprina. El resto se consideran incompatibles. En cuanto a los fármacos antihipertensivos, la alfa-metildopa debe ser suspendida en el postparto inmediato, por un aumento en la incidencia de depresión postparto. Si es posible el uso de IECAs para el tratamiento de la HTA, así como el labetalol y el nifedipino.

### **SEGUIMIENTO POSTPARTO**

El parto puede ser el desencadenante de nuevos problemas, como el desarrollo de un bote lúpico o de una trombosis. Por ello, estas pacientes deben ser reevaluadas de forma ambulatoria en el transcurso de

las cuatro semanas siguientes, siendo recomendable que en esta visita puerperal se lleva a cabo una valoración clínica que incluya una analítica con complemento, anti\_DNA y sedimento urinario, para descartar la presencia de actividad lúpica.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007;369:587-96.
2. Witter FR. Management of the high-risk lupus patient. *Rehum Dis Clin Noth Am* 2007;33:253-65.
3. Mackillop LH, Germain SJ. Systemic lupus erythematosus. *BMJ* 2007; 335:933-6.
4. Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007 May;33(2):237-52
5. Ruiz-Iratorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus* 2008;17:416-20.
6. Brucato A. Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers. *Rheumatology* 2008;47: Suppl 3:iii35-7.
7. Goldstein LH, Dolinsky G, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Teratol* 2007;79:696-701.
8. Østensen M, M Lockshin , Doria A , G Valesini , Meroni P , Gordon C, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive antirheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47 Suppl 3: iii9-12.
9. Valverde Pareja M, López Criado MS, Santalla Hernández AA. Lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolipídico: fertilidad y complicaciones obstétricas y fetales de la gestación. *Clin InvestGinObst* 2009;36(5):173-180.
10. Serra Zantop B, Rodríguez Melcón A, Missón G. Asistencia a las complicaciones médicas y quirúrgicas del embarazo. *Lupus eritematoso* 2010; 409-21.
11. 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 Nov;5(11):2060-8
12. Andreoli L, M Fredi, Nalli C, R Reggia, Lojaco A, M. Motta, Tincani A. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2012 ;38(2-3):J197-208.
13. BaerAN, WitterFR, PetriM. Lupus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2011 Oct; 66(10):639-53.
14. Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: laboratory testing and diagnostic strategies. *Am J Hematol* 2012 May; 87 Suppl 1:S75-81.
15. Canti V, L Maggio, Ramirez GA, Locatelli A, S Cozzolino, Ramoni V, et al. Hypertension negatively affects the pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2012 Jun; 21(7):810-2.
16. Empson MB, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.
17. Stojan G, Baer AN. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8(5):439-453.
18. Ugarte A, Villar I, Ruiz-Iratorza G. Manejo del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Clin Esp* 2012;212(10):491-98.
19. Osvaldo A. Reyes T. Síndrome Antifosfolípido Obstétrico. *Rev Latin Perinat* 2012; 15 (3):159-167.

#### **Dirección del Autor:**

**Dr. José Luis Gallo Vallejo**

**email: jgallov@sego.es**

**Granada. España**