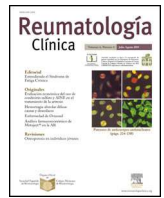




# Reumatología Clínica

[www.reumatologiaclinica.org](http://www.reumatologiaclinica.org)



Original

## Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología. Parte I



Miguel Ángel Saavedra Salinas<sup>a,\*</sup>, Antonio Barrera Cruz<sup>b</sup>, Antonio Rafael Cabral Castañeda<sup>c</sup>, Luis Javier Jara Quezada<sup>d</sup>, C. Alejandro Arce-Salinas<sup>e</sup>, José Álvarez Nemegeyi<sup>f</sup>, Antonio Fraga Mouret<sup>g</sup>, Javier Orozco Alcalá<sup>h</sup>, Mario Salazar Páramo<sup>i</sup>, Claudia Verónica Cruz Reyes<sup>a</sup>, Lilia Andrade Ortega<sup>j</sup>, Olga Lidia Vera Lastra<sup>k</sup>, Claudia Mendoza Pinto<sup>l</sup>, Antonio Sánchez González<sup>a</sup>, Polita del Rocío Cruz Cruz<sup>m</sup>, Sara Morales Hernández<sup>n</sup>, Margarita Portela Hernández<sup>o</sup>, Mario Pérez Cristóbal<sup>o</sup>, Gabriela Medina García<sup>p</sup>, Noé Hernández Romero<sup>q</sup>, María del Carmen Velarde Ochoa<sup>r</sup>, José Eduardo Navarro Zarza<sup>s</sup>, Verónica Portillo Díaz<sup>t</sup>, Angélica Vargas Guerrero<sup>u</sup>, María Victoria Goycochea Robles<sup>v</sup>, José Luis García Figueroa<sup>w</sup>, Eduardo Barreira Mercado<sup>x</sup> y Mary Carmen Amigo Castañeda<sup>y</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, CMN La Raza, IMSS; UNAM, México, Distrito Federal, México

<sup>b</sup> División de Excelencia Clínica, Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, IMSS, México, Distrito Federal, México

<sup>c</sup> Ciencias Médicas F, Departamento de Inmunología y Reumatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, Distrito Federal, México

<sup>d</sup> Dirección de Educación e Investigación, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, CMN La Raza, IMSS, UNAM, México, Distrito Federal, México

<sup>e</sup> División de Medicina Interna, Hospital Central Sur de Pemex, México, Distrito Federal, México

<sup>f</sup> Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac-Mayab, Mérida, Yucatán, México

<sup>g</sup> Dirección de Educación e Investigación, Secretaría de Salud del Distrito Federal, UNAM, México, Distrito Federal, México

<sup>h</sup> Clínica de Reumatología, Escuela de Medicina, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>i</sup> División de Investigación en Salud, UMAE, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>j</sup> Departamento de Reumatología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Reumatología, UNAM, México, Distrito Federal, México

<sup>k</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, CMN La Raza, IMSS, UNAM, México, Distrito Federal, México

<sup>l</sup> Unidad de Investigación Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital General Regional n.º 36-CIBIOR, Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad de Posgrado, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Puebla, México

<sup>m</sup> División de Atención Ginecobstétrica y Perinatal de la Dirección de Prestaciones Médicas del IMSS, México, Distrito Federal, México

<sup>n</sup> Departamento de Perinatología, Hospital Gineco-Obstetricia n.º 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, UMAE, CMN La Raza, IMSS, México, Distrito Federal, México

<sup>o</sup> Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI, IMSS, México, Distrito Federal, México

<sup>p</sup> Hospital de Especialidades, CMN La Raza, IMSS, México, Distrito Federal, México

<sup>q</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Gineco-Obstetricia n.º 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, UMAE, CMN La Raza, IMSS, México, Distrito Federal, México

<sup>r</sup> Departamento de Reumatología e Inmunología Clínica, Hospital General de Zona No. 46, IMSS, Villahermosa, Tabasco, México

<sup>s</sup> Hospital General de Chilpancingo Dr. Raymundo Abarca Alarcón, Chilpancingo, Guerrero, México

<sup>t</sup> Departamento de Medicina Interna, UMAE HGO 4, IMSS, México, Distrito Federal, México

<sup>u</sup> Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, Distrito Federal, México

<sup>v</sup> Unidad de investigación en Epidemiología Clínica, Hospital Regional Dr. Carlos McGregor Sánchez Navarro, IMSS, México, Distrito Federal, México

<sup>w</sup> Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tabasco, México

<sup>x</sup> Reumatología de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro y Universidad del Del Valle de México, Querétaro, Qro., México

<sup>y</sup> Reumatología, Centro Médico ABC, México, Distrito Federal, México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de junio de 2014

Aceptado el 8 de noviembre de 2014

On-line el 29 de enero de 2015

### RESUMEN

**Antecedentes:** El embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes se asocia a diversas complicaciones materno-fetales. El desarrollo de guías de práctica clínica con la mejor evidencia científica disponible puede ayudar a homogeneizar la atención en estas pacientes.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [miansaavsa@gmail.com](mailto:miansaavsa@gmail.com), [miansaavsa@hotmail.com](mailto:miansaavsa@hotmail.com) (M.Á. Saavedra Salinas).

**Palabras clave:**

Guías de práctica clínica  
Embarazo  
Lupus eritematoso sistémico  
Fármacos antirreumáticos

**Objetivos:** Proporcionar recomendaciones respecto al control prenatal, el tratamiento y el seguimiento más efectivo de la mujer embarazada con lupus eritematoso (LES), artritis reumatoide (AR) y síndrome por anticuerpos antifosfolípidos (SAF).

**Metodología:** Para la elaboración de las recomendaciones se conformaron grupos nominales de expertos y se realizaron consensos formales, búsqueda sistematizada de la información, elaboración de preguntas clínicas, elaboración y calificación de las recomendaciones, fase de validación interna por pares y validación externa del documento final teniendo en cuenta los criterios de calidad del instrumento AGREE II.

**Resultados:** Los grupos de trabajo contestaron las 37 preguntas relacionadas con la atención materno-fetal en LES, AR y SAF, así como de fármacos antirreumáticos durante el embarazo y la lactancia. Las recomendaciones fueron discutidas e integradas en un manuscrito final y se elaboraron los algoritmos correspondientes. En esta primera parte se presentan las recomendaciones para mujeres embarazadas con LES.

**Conclusiones:** La guía mexicana de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con LES proporciona recomendaciones e integra la mejor evidencia disponible para el tratamiento y el seguimiento de estas pacientes.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Clinical practice guidelines for the management of pregnancy in women with autoimmune rheumatic diseases of the Mexican College of Rheumatology. Part I

### A B S T R A C T

**Keywords:**

Clinical practice guidelines  
Pregnancy  
Systemic lupus erythematosus  
Antirheumatic drugs

**Background:** Pregnancy in women with autoimmune rheumatic diseases is associated with several maternal and fetal complications. The development of clinical practice guidelines with the best available scientific evidence may help standardize the care of these patients.

**Objectives:** To provide recommendations regarding prenatal care, treatment, and a more effective monitoring of pregnancy in women with lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and antiphospholipid antibody syndrome (APS).

**Methodology:** Nominal panels were formed for consensus, systematic search of information, development of clinical questions, processing and grading of recommendations, internal validation by peers, and external validation of the final document. The quality criteria of the AGREE II instrument were followed.

**Results:** The various panels answered the 37 questions related to maternal and fetal care in SLE, RA, and APS, as well as to the use of antirheumatic drugs during pregnancy and lactation. The recommendations were discussed and integrated into a final manuscript. Finally, the corresponding algorithms were developed. We present the recommendations for pregnant women with SLE in this first part.

**Conclusions:** We believe that the Mexican clinical practice guidelines for the management of pregnancy in women with SLE integrate the best available evidence for the treatment and follow-up of patients with these conditions.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Las enfermedades autoinmunes se desarrollan más comúnmente en mujeres en etapa reproductiva, por lo que el embarazo es un evento potencialmente frecuente en ellas. El embarazo requiere de la interacción de mecanismos endocrinos e inmunes, los cuales facilitan la comunicación materno-fetal, regulan la implantación, promueven el crecimiento placentario y previenen el inmunorrechazo del feto semialogénico<sup>1</sup>. Estos cambios pueden afectar el curso clínico de las enfermedades autoinmunes, y estas a su vez pueden influir sobre el desenlace materno-fetal, por lo que se consideran embarazos de alto riesgo<sup>2</sup>. El tipo y frecuencia de las complicaciones materno-fetales varían con cada enfermedad autoinmune<sup>2</sup>. Sin embargo, en términos generales, el riesgo de un desenlace materno-fetal adverso se puede reducir cuando el embarazo es planeado, sobre todo cuando la enfermedad esté controlada y puedan usarse medicamentos de riesgo mínimo durante la gestación. Por ello, se requiere de un equipo multidisciplinario que participe en el proceso de atención de este grupo de pacientes y contribuya a mejorar el desenlace materno-fetal.

El embarazo en la mujer con enfermedad reumática autoinmune, especialmente aquella con lupus eritematoso sistémico (LES), supone un reto importante para los médicos que se ocupan del proceso de atención de este grupo de pacientes. El conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos, el efecto del

embarazo sobre la enfermedad, el efecto de la enfermedad sobre el embarazo, el asesoramiento preconcepcional y la participación de un equipo multidisciplinario, constituyen los pilares básicos para brindar una atención obstétrica y médica efectiva y segura. Un embarazo planeado asociado a una vigilancia obstétrica estrecha durante todo el embarazo y el puerperio incrementan la probabilidad de obtener desenlaces favorables en el binomio madre-hijo.

El desarrollo de una guía de práctica clínica (GPC) para embarazo y enfermedades reumáticas autoinmunes surge de la necesidad de proporcionar recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia científica disponible al profesional de la salud que atiende a este grupo de pacientes con la intención de reducir al mínimo posible la frecuencia de complicaciones materno-fetales. En esta primera parte de la GPC se presenta el desarrollo y metodología de la misma, así como las recomendaciones en mujeres con LES.

### Alcance y objetivos

- Proporcionar recomendaciones respecto al control prenatal, el tratamiento y el seguimiento más efectivo de la mujer embarazada con LES, artritis reumatoide (AR) y síndrome por anticuerpos antifosfolípidos (SAF).

- Prevenir las principales complicaciones materno-fetales en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes.
- Identificar y disminuir el riesgo de reacciones y eventos adversos fetales relacionados con el uso de fármacos antirreumáticos en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes.

### Usuarios potenciales

La presente guía está dirigida a reumatólogos, gineco-obstetras, médicos internistas y neonatólogos.

### Población blanco

Mujeres  $\geq$  18 años de edad con diagnóstico establecido de LES, AR y SAF.

### Nivel de atención

Segundo y tercer nivel de atención. La aplicación de esta guía mejorará la efectividad, la seguridad y la calidad de la atención médica de la población blanco.

### Metodología

La metodología utilizada en la elaboración del documento incluyó la conformación de grupos nominales de expertos, realización de consensos formales, búsqueda de información sistematizada, elaboración de preguntas clínicas, elaboración y calificación de recomendaciones, fase de validación interna por pares, así como la validación externa del documento final. Durante la elaboración de la guía se han tenido en cuenta los criterios de calidad del instrumento AGREE II<sup>3</sup>.

**Grupo de trabajo.** Para la conformación del grupo de trabajo se realizó una invitación a 30 reumatólogos miembros del Colegio Mexicano de Reumatología, de los cuales 2 declinaron la invitación a participar. En la selección de los mismos, se consideró la trayectoria profesional de los expertos, el juicio clínico, la diversidad geográfica (con representación razonable de distintos estados del país), la pertenencia a las principales instituciones de salud del país, tanto del segundo como del tercer nivel de atención, conocimiento y dominio en el tema, representatividad por género, con un equilibrio de hombres y mujeres en las mesas de trabajo, así como una capacitación en el desarrollo de GPC con metodología de medicina basada en la evidencia. Dada la importancia de integrar un grupo de trabajo multi- e interdisciplinario, además de reumatólogos, se solicitó la colaboración de otros especialistas cuya opinión ayudara a mejorar la atención a la enfermedad o la metodología de elaboración de las recomendaciones. Al final, el grupo quedó conformado por 23 reumatólogos, 2 médicos internistas, un pediatra-neonatólogo y 2 gineco-obstetras. Una vez seleccionados los integrantes del grupo de trabajo, y habiendo aceptado la participación en el proyecto, se convocó una reunión de grupo nominal. En esta reunión se llevó a cabo una exposición teórica de la metodología de trabajo de la GPC y se abrió un turno de debate para definir el título, el alcance, los objetivos y los usuarios de la guía, y se designó a los líderes de cada una de las mesas de trabajo. En la capacitación del grupo de trabajo se abordó el desarrollo de preguntas clínicas PICO (paciente, intervención, comparador y resultado o desenlace), elaboración y adaptación de GPC, elaboración y calificación de las evidencias y recomendaciones, así como protocolo de búsqueda. Los equipos de trabajo revisaron los siguientes temas: 1) LES I (morbilidad materna), 2) LES II (morbilidad fetal), 3) AR, 4) SAF, y 5) uso de fármacos antirreumáticos durante el embarazo y la lactancia.

**Tabla 1**

Sitios *web* consultados para la elaboración de esta guía GCP

Sitios <i>web</i>	N.º de resultados obtenidos	N.º de documentos utilizados
National Institute For Health And Clinical Excellence (NICE)–Inglaterra	7	0
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)–Escocia	3	0
New Zealand Guidelines Group (NZGG)–Nueva Zelanda	0	0
National Health and Medical Research Council (NHMRC)–Australia	1	0
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) health care guidelines–EE. UU.	0	0
National Guideline Clearinghouse	6	0
Guidelines International Network (G-I-N)	15	0
Total	32	0

### Desarrollo de las recomendaciones

Las recomendaciones elaboradas en el presente documento son de carácter general, basadas en la mejor evidencia científica disponible en el momento de su desarrollo y pretenden ser una herramienta útil que agilice la toma de decisiones en el proceso de atención de la paciente embarazada con LES, AR y SAF. De tal forma, que las recomendaciones aquí establecidas no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento, por lo que al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles en el momento de la atención y la normatividad establecida por cada institución o área de práctica.

**Búsqueda sistemática.** La búsqueda sistemática de la información se enfocó a GPC y estudios primarios y secundarios, acerca de la temática de LES, AR, SAF primario y fármacos antirreumáticos en embarazo y lactancia.

La búsqueda de GPC se realizó en sitios *web* de entidades elaboradoras y compiladoras de GPC. A continuación se presenta una tabla que muestra los sitios *web* consultados para la elaboración de esta guía (tabla 1).

Debido a que no se encontraron GPC que abordaran preguntas clínicas respecto a embarazo en las 3 enfermedades reumáticas de interés, no fue posible desarrollar la guía mediante el proceso de adaptación. Derivado de lo anterior, se procedió a realizar la elaboración *de novo*, por lo que se llevó a cabo una búsqueda de estudios primarios y secundarios en Pubmed, Tripdatabase y la biblioteca Cochrane, con base en los siguientes criterios de inclusión:

- Documentos escritos en inglés y español.
- Documentos publicados en los últimos 5 años (rango recomendado) o, en caso de encontrarse escasa o nula información, documentos publicados los últimos 10 años (rango extendido).
- Documentos enfocados al tratamiento.

La búsqueda de la literatura se realizó durante el mes de junio de 2013, se empleó el término MeSH Lupus Erythematosus, Systemic AND pregnancy. El protocolo de búsqueda empleado fue: («Lupus Erythematosus, Systemic/complications»[Mesh] OR «Lupus Erythematosus, Systemic/congenital»[Mesh] OR «Lupus Erythematosus, Systemic/drug therapy»[Mesh] OR «Lupus

Erythematosus, Systemic/mortality»[Mesh] OR «Lupus Erythematosus, Systemic/pharmacology»[Mesh] OR «Lupus Erythematosus, Systemic/prevention and control»[Mesh] OR «Lupus Erythematosus, Systemic/therapy»[Mesh]) AND («pregnancy»[MeSH Terms] OR «pregnancy»[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND «2004/04/27»[PDat]: «2013/09/24»[PDat] AND «humans»[MeSH Terms] AND (Spanish[lang] OR English[lang])). Se obtuvieron 110 resultados.

La búsqueda de la literatura para el tema AR empleó los términos MeSH: Arthritis, Rheumatoid AND pregnancy. El protocolo de búsqueda empleado fue: («Arthritis, Rheumatoid/complications» [Mesh] OR «Arthritis, Rheumatoid/congenital»[Mesh] OR «Arthritis, Rheumatoid/drug therapy»[Mesh] OR «Arthritis, Rheumatoid/embryology»[Mesh] OR «Arthritis, Rheumatoid/mortality»[Mesh] OR «Arthritis, Rheumatoid/prevention and control»[Mesh] OR «Arthritis, Rheumatoid/therapy»[Mesh]) AND («pregnancy»[MeSH Terms] OR «pregnancy»[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND «2004/04/27»[PDat]: «2013/09/24»[PDat] AND «humans»[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])). Se obtuvieron 51 resultados.

La búsqueda de la literatura para el tema SAF empleó los términos MeSH: Antiphospholipid Syndrome AND pregnancy. El protocolo de búsqueda empleado fue: («Antiphospholipid Syndrome/complications»[Mesh] OR «Antiphospholipid Syndrome/congenital»[Mesh] OR «Antiphospholipid Syndrome/drug therapy»[Mesh] OR «Antiphospholipid Syndrome/embryology»[Mesh] OR «Antiphospholipid Syndrome/genetics»[Mesh] OR «Antiphospholipid Syndrome/mortality»[Mesh] OR «Antiphospholipid Syndrome/prevention and control»[Mesh] OR «Antiphospholipid Syndrome/therapy»[Mesh]) AND («pregnancy»[MeSH Terms] OR «pregnancy»[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND «2004/04/27»[PDat]: «2013/09/24»[PDat] AND «humans»[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])). Se obtuvieron 246 resultados.

El protocolo de búsqueda referente a la seguridad con el uso de fármacos antirreumáticos en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes fue el siguiente: («antirheumatic agents»[Pharmacological Action] OR «antirheumatic agents»[MeSH Terms] OR («antirheumatic»[All Fields] AND «agents»[All Fields]) OR «antirheumatic agents»[All Fields] OR («antirheumatic»[All Fields] AND «drugs»[All Fields]) OR «antirheumatic drugs» [All Fields]) AND (autoimmune[All Fields] AND («rheumatic diseases»[MeSH Terms] OR («rheumatic»[All Fields] AND «diseases»[All Fields]) OR «rheumatic diseases»[All Fields])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR systematic[sb]) AND «2004/04/27»[PDat]: «2013/09/24»[PDat] AND «humans»[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])). Se obtuvieron 96 resultados. De los 503 artículos obtenidos de los protocolos de búsqueda, se excluyeron 346 artículos, con base en la lectura de sus títulos y resúmenes, debido a que no cumplían con los objetivos de las preguntas planteadas en la presente guía.

**Tabla 2**

Escala modificada de Shekelle et al

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para metaanálisis de los estudios clínicos aleatorizados	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorizado	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasi experimental o estudios de cohorte	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos del I al IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación se emplean letras mayúsculas de la A a la D. Fuente: modificada de Shekelle et al.<sup>4</sup>.

Una vez realizada la búsqueda de información, se seleccionaron un total de 157 artículos para la elaboración del documento. Los artículos se remitieron al panel de expertos para su lectura crítica y evaluación del grado de evidencia. Para la gradación del nivel de evidencia se utilizó el Sistema de Clasificación de Shekelle et al.<sup>4</sup>. Esta clasificación permite calcular la fuerza de las recomendaciones y evaluar la calidad de la evidencia con base en el mejor diseño para contestar la pregunta (tabla 2). Aquellos aspectos que el equipo de trabajo redactor de la guía consideró necesario resaltar, porque constituyen un área con ausencia de evidencia concluyente o porque se trata de aspectos clínicos de especial relevancia, se marcaron con el signo [✓] y recibieron la consideración de punto de buena práctica [PBP] u opinión basada en la experiencia clínica y alcanzada mediante consenso.

*Método de validación:* Por pares clínicos.

*Periodo de actualización:* Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3-5 años posteriores a la publicación.

## Preguntas incluidas

### Lupus eritematoso sistémico

1. En la mujer con LES, ¿cuáles son las opciones de anticoncepción más seguras?
2. En la mujer con LES, ¿cuáles son las acciones que se deben implementar en el periodo preconcepcional?
3. En la mujer embarazada con LES, ¿cuál es la frecuencia y factores de riesgo de recaída de la enfermedad?
4. En la mujer embarazada con LES, ¿cuál es la frecuencia y factores de riesgo para desarrollar preeclampsia/eclampsia?
5. En la mujer embarazada con LES, ¿cuáles son las opciones de tratamiento de mayor eficacia para prevenir y tratar una reactivación de la enfermedad?
6. En la mujer embarazada con LES, ¿cuál es la frecuencia y los factores de riesgo asociados a pérdida fetal?
7. En la mujer embarazada con LES, ¿cuál es la frecuencia y los factores de riesgo asociados a parto pretérmino?
8. En los productos de mujeres embarazadas con LES, ¿cuál es la frecuencia y factores de riesgo asociados a bajo peso al



nacer/restricción del crecimiento intrauterino/pequeño para edad gestacional?

9. En la mujer con LES, ¿cómo se realiza el seguimiento durante el embarazo y el puerperio inmediato?
10. En los productos de mujeres con anticuerpos anti-Ro y/o anti-La positivos, ¿cuáles son las opciones de prevención y tratamiento de mayor eficacia para el manejo del bloqueo cardiaco congénito (BCC)?

#### *Artritis reumatoide*

11. En la mujer con AR, ¿cuál es el efecto de la enfermedad y su tratamiento sobre la fertilidad y la fecundidad?
12. En la mujer con AR, ¿cuáles son las opciones de anticoncepción más eficaces?
13. En la mujer con AR, ¿cuáles son las opciones de anticoncepción más seguras?
14. En la mujer con AR, ¿cuál es la frecuencia de mejoría o recaída de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio?
15. En la mujer con AR, ¿cuáles son los factores asociados a mejoría o recaída de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio?
16. En la mujer con AR y embarazo, ¿cuál es el mejor instrumento para evaluar la actividad de la enfermedad?
17. En la mujer con AR y embarazo, ¿cuál es el efecto de la gestación sobre los instrumentos clínicos de evaluación funcional?
18. En la mujer embarazada con AR, ¿cuál es el efecto de los anticuerpos (factor reumatoide y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados) sobre la actividad de la enfermedad?
19. En la mujer embarazada con AR, ¿cuál es la influencia de la actividad de la enfermedad sobre el desenlace fetal?
20. En la mujer embarazada con AR, ¿cuáles son las opciones de tratamiento más seguras para el manejo de una reactivación de la enfermedad?
21. En la mujer con AR que está lactando, ¿cuál es el efecto sobre la actividad de la enfermedad?

#### *Síndrome por anticuerpos antifosfolípidos*

22. En la mujer con SAF, ¿cuáles son las opciones de anticoncepción más seguras?
23. En la mujer con SAF, ¿cuáles son las acciones y procedimientos que se deben implementar durante el control prenatal?
24. En la mujer embarazada con SAF ¿cuáles son los factores de riesgo para desarrollar preeclampsia?
25. En la mujer embarazada con SAF, con antecedente de 3 o más pérdidas tempranas ( $\leq 10$  SDG) sin antecedente de trombosis previa ¿cuáles son las opciones de tratamiento de mayor eficacia?
26. En la mujer embarazada con SAF, con antecedente de al menos una muerte fetal ( $> 10$  SDG) o parto pretérmino ( $< 34$  SDG) debido a preeclampsia grave o insuficiencia placentaria sin antecedente de trombosis previa, ¿cuáles son las opciones de tratamiento de mayor eficacia?
27. En la mujer embarazada con SAF, con antecedente de trombosis previa, independientemente de su historia obstétrica, ¿cuáles son las opciones de tratamiento de mayor eficacia?
28. En la mujer embarazada con SAF, ¿qué influencia tienen los anticuerpos antifosfolípidos en el curso clínico y en la decisión terapéutica?
29. En la mujer con SAF, ¿cuáles son las opciones de tratamiento de mayor eficacia durante el puerperio?
30. En la mujer con SAF, ¿cuáles son las opciones de tratamiento periparto o pericésarea?

31. En los hijos de madres con SAF, ¿cuáles son las acciones y procedimientos que se deben implementar durante el seguimiento neonatal?

#### *Fármacos antirreumáticos*

32. En la mujer embarazada con enfermedad autoinmune, ¿cuál es el riesgo fetal de la exposición a antiinflamatorios no esteroideos/analgésicos?
33. En la mujer embarazada con enfermedad autoinmune, ¿cuál es el riesgo materno-fetal de la exposición a glucocorticoides para el tratamiento de la enfermedad?
34. En la mujer embarazada con enfermedad autoinmune, ¿cuál es el riesgo fetal de la exposición a antimaláricos, azatioprina, sulfasalazina, ciclosporina A, leflunomida, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida y metotrexato?
35. En la mujer embarazada con enfermedad autoinmune, ¿cuál es el riesgo fetal de la exposición a fármacos biológicos (anti-TNF, rituximab y otros)?
36. En la mujer con enfermedad autoinmune que se encuentra alimentando al seno materno, ¿cuáles son los medicamentos antirreumáticos que se pueden emplear con mayor seguridad?
37. En la mujer embarazada con enfermedad autoinmune, ¿cuál es el riesgo fetal de la exposición a anticoagulantes orales y heparina?

#### **Lupus eritematoso sistémico**

El LES es una enfermedad autoinmune multisistémica de causa desconocida, caracterizada por la producción de diversos autoanticuerpos que afecta mayoritariamente a mujeres en etapa reproductiva con fertilidad habitualmente conservada<sup>5</sup>.

#### *Morbilidad materna*

*1. En la mujer con lupus eritematoso sistémico, ¿cuáles son las opciones de anticoncepción más seguras?*

El uso de anticonceptivos orales trifásicos (etinilestradiol más noretindrona) no está asociado con el riesgo de reactivación (valorada por SELENA-SLEDAI) de LES ni aumenta el riesgo de eventos adversos conocidos asociados a su ingesta en mujeres sanas<sup>6</sup> [NE Ib]. El uso de anticonceptivos orales combinados, progestágenos solos y dispositivo intrauterino sin hormonal, tampoco aumenta el riesgo de exacerbar la actividad de la enfermedad (valorada por SLEDAI) en pacientes con LES de leve a moderado; esto solo ha sido valorado en mujeres sin episodios previos de trombosis<sup>7</sup> [NE Ib]. La anticoncepción con acetato de ciproterona (50 mg) y clormadinona (5 mg) es bien tolerada y efectiva como método anticonceptivo en pacientes con LES con actividad leve, moderada o grave<sup>8</sup> [NE III]. Los anticonceptivos orales trifásicos y progestágenos no combinados pueden ser usados en pacientes con LES, ya que su uso no incrementa la actividad de la enfermedad ni el riesgo de eventos adversos, especialmente episodios de trombosis<sup>6,7</sup> [GRA]. No se recomienda el uso de anticonceptivos orales trifásicos y progestágenos no combinados en pacientes con antecedente de episodios previos de trombosis y/o factores de riesgo cardiovascular preexistentes, así como tampoco en pacientes con LES que tienen anticuerpos antifosfolípidos y/o SAF asociado<sup>6,7</sup> [GRA].

La anticoncepción con progestágenos (por diferentes vías de administración) es segura y efectiva para todo tipo de pacientes con LES con diferentes grados de actividad, y puede ser administrada en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos<sup>8,9</sup> [GR C]. El dispositivo intrauterino con progestágenos es seguro y efectivo, cuando se desea un método anticonceptivo a largo plazo (por lo menos 5 años) en mujeres con LES<sup>9</sup> [GR C]. La

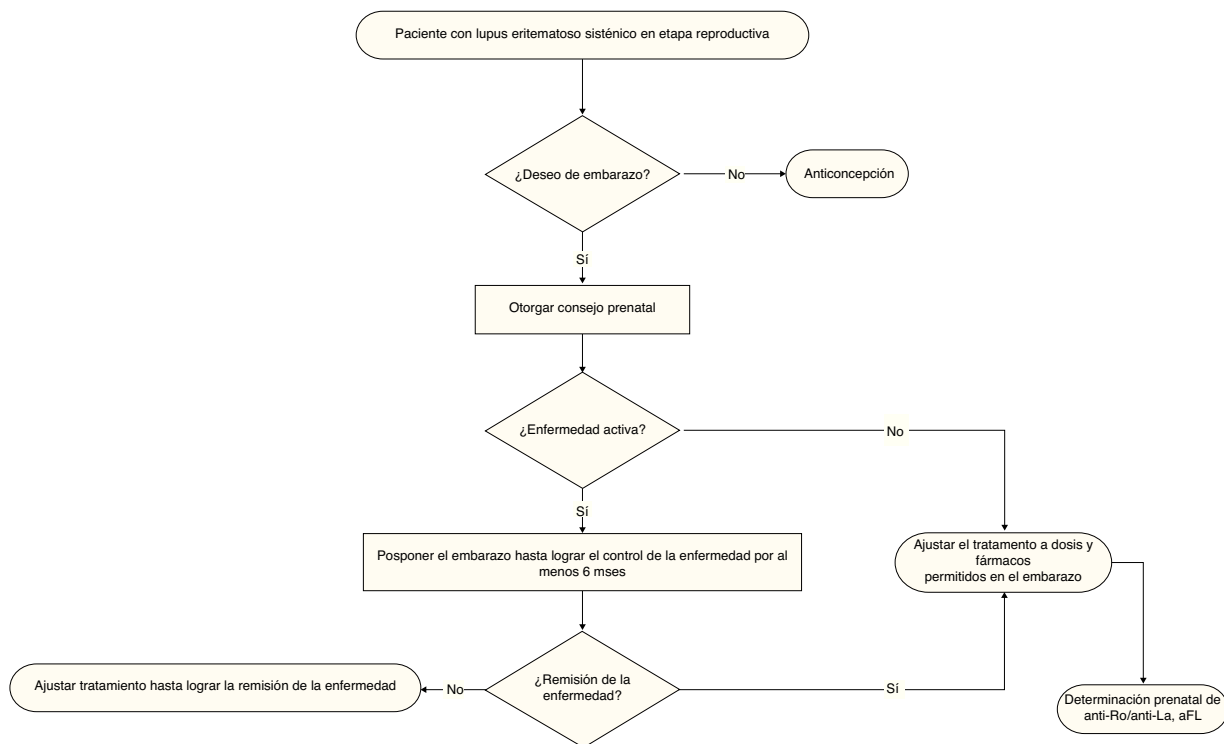


Figura 1. Algoritmo de manejo en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

anticoncepción de urgencia a base de progestágenos es segura en la mujer con LES<sup>9</sup> [GR C]. Se pueden utilizar métodos anticonceptivos de barrera combinados (preservativo y espermicida) en pacientes con LES, sin embargo, se debe tomar en cuenta su baja efectividad como método anticonceptivo<sup>9</sup>. El método de anticoncepción definitivo (quirúrgico) es seguro y efectivo; en pacientes con LES, su uso está recomendado en aquellas pacientes con paridad satisfecha<sup>9</sup> [GR C].

- Todo médico que atienda mujeres con LES está obligado a proporcionar consejo sobre anticoncepción de manera individualizada a todas las pacientes en edad fértil (fig. 1) [PBP].

2. En la mujer con lupus eritematoso sistémico, ¿cuáles son las acciones que se deben implementar en el periodo preconcepcional?

El embarazo de pacientes con LES, comparado con la población general, es un embarazo de alto riesgo debido a una elevada tasa de complicaciones y mortalidad maternas<sup>10,11</sup> [NE III/IV]. La frecuencia de complicaciones materno-fetales durante el embarazo de mujeres con LES es mayor cuando el embarazo no es planeado<sup>12</sup> [NE III]. El embarazo en pacientes con LES idealmente debe ser un evento planeado y debe existir vigilancia médica preconcepcional estrecha e individualizada para cada paciente<sup>12,13</sup> [GR C/D].

El objetivo primario del control preconcepcional, en pacientes con LES con deseo de embarazo, es lograr que la paciente se encuentre en remisión de la enfermedad por lo menos 6 meses antes de permitir el embarazo<sup>13</sup> [NE IV]. No se aconseja el embarazo en aquellas pacientes con LES que en los últimos 6 meses hayan recibido fármacos teratogénicos (dependiendo de cada fármaco y valorando el riesgo-beneficio de su uso) [GR D]. Se sugiere que en aquellas mujeres con LES que planifiquen un embarazo, se realicen determinaciones de anticuerpos antifosfolípidos, anti-DNAc y anticuerpos anti-SSA/Ro y anti-SSB/La como parte de la evaluación preconcepcional<sup>14</sup> [GR D]. El embarazo en mujeres con LES debe ser planeado, vigilado y considerado de alto riesgo

en todos los casos<sup>11,13</sup> [GR D]. El embarazo en pacientes con LES está contraindicado en aquellas con hipertensión arterial pulmonar grave, enfermedad pulmonar restrictiva, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica (creatinina > 2,8 mg/dl), antecedente de preeclampsia grave o síndrome de HELLP (microangiopatía caracterizada por anemia hemolítica, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia), evento vascular cerebral dentro de los 6 meses previos y recaída grave de LES en los últimos 6 meses [GR D]. Toda paciente con LES en edad fértil debe recibir consejo médico (que incluya a la paciente y su familia) en el periodo preconcepción por parte del reumatólogo y del gineco-obstetra.

- Si la paciente llega embarazada y activa a la consulta, debe tratarse inmediatamente la reactivación y explicarle el alto riesgo que tiene de desarrollar complicaciones materno-fetales [PBP].

3. En la mujer embarazada con lupus eritematoso sistémico, ¿cuál es la frecuencia y factores de riesgo de recaída de la enfermedad?

En un estudio prospectivo de mujeres embarazadas con LES comparadas con un grupo control (no embarazadas), se reportó exacerbación de la enfermedad en el 65% de las pacientes embarazadas vs. el 42% del grupo control ( $p=0,015$ )<sup>15</sup> [NE IIa]. Al menos 3 estudios prospectivos muestran que las mujeres con LES y embarazo tienen una mayor tasa de recaída de la enfermedad (entre el 58 y el 65%), en comparación con mujeres con LES no embarazadas<sup>15-17</sup> [NE IIa]. Al menos 4 estudios prospectivos de mujeres con LES mostraron una tasa de recaída de la enfermedad del 27-70% y no fue mayor en comparación con mujeres con LES no embarazadas<sup>18-21</sup> [NE IIa/IIb]. Se ha reportado una tasa de actividad de LES en pacientes embarazadas de 1,2 persona/año vs. 0,4 persona/año en no embarazadas ( $p<0,0001$ )<sup>22</sup> [NE IIb]. Un estudio prospectivo reportó como factores de riesgo de actividad de LES durante el embarazo un número elevado de recaídas de la enfermedad previas al embarazo ( $p<0,05$ ), el suspender la cloroquina en el momento del embarazo ( $p<0,05$ ) e índice de SLEDAI elevado (>5) antes del embarazo<sup>22</sup>. En un estudio retrospectivo se observó

que la reactivación de la enfermedad en pacientes con LES es más común durante el embarazo ( $36,5 \pm 3,3\%$ )<sup>23</sup> [NE III]. En mujeres con LES, el embarazo aumenta el riesgo de eventos tromboticos (enfermedad vascular cerebral, tromboembolismo cerebral y trombosis venosa profunda), infecciones graves y trombocitopenia<sup>10</sup> [NE III]. El embarazo en pacientes con nefropatía lúpica preexistente aumenta la actividad de la enfermedad renal (valorada por SELENA 2K);  $47,5$  vs.  $13,4\%$  ( $p=0,0001$ )<sup>24</sup> [NE III]. Las pacientes embarazadas con nefritis lúpica previa tienen mayor riesgo de actividad renal y en cualquier órgano, en comparación con aquellas pacientes que nunca han tenido afección renal ( $54,2$  vs.  $25\%$ ;  $p=0,004$  y  $45,7$  vs.  $6,6\%$ ;  $p=0,00001$ )<sup>25</sup> [NE III]. Se han descrito como factores de riesgo de recaída en pacientes con LES embarazadas, enfermedad activa dentro de los 6 meses previos a la concepción, exacerbaciones múltiples antes de la concepción, interrupción del tratamiento durante el embarazo y comorbilidades<sup>26</sup> [NE IV]. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de actividad durante el embarazo son: mucocutáneas ( $25-90\%$ ), hematológicas ( $10-40\%$ ), articulares ( $20\%$ ) y renales ( $4-30\%$ )<sup>15,16,26</sup> [NE IIa]. Se recomienda vigilancia médica estrecha y comunicación entre un equipo multidisciplinario, ya que el riesgo de recaída de la enfermedad es alto durante el embarazo y puerperio inmediato, en especial en aquellas pacientes con nefritis lúpica previa [GR C/D].

- La paciente embarazada con LES no debe abandonar el tratamiento [PBP].

#### 4. En la mujer embarazada con lupus eritematoso sistémico, ¿cuál es la frecuencia y factores de riesgo para desarrollar preeclampsia/eclampsia?

En un metaanálisis se reportó que la frecuencia de preeclampsia en pacientes con LES es del  $7,6\%$  y de eclampsia del  $0,8\%$ . Asimismo, la presencia de afección renal activa en el momento del embarazo es factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia pero no de eclampsia<sup>27</sup> [NE Ia]. Un estudio multicéntrico de EE. UU. reportó una frecuencia del  $22,5\%$  de preeclampsia y del  $0,5\%$  de eclampsia en pacientes embarazadas con LES (OR:  $3$  y  $4,4$  respectivamente, IC  $95\%$ ,  $p < 0,001$ )<sup>10</sup> [NE III]. Un estudio de prevalencia de síndrome de HELLP en población abierta y pacientes con LES reportó una frecuencia de preeclampsia grave en pacientes embarazadas con LES del  $10-20\%$  y de síndrome HELLP del  $0,5-0,9\%$ <sup>28</sup> [NE III]. Un estudio retrospectivo que incluyó a pacientes embarazadas con LES (con y sin afección renal previa), reportó una frecuencia de preeclampsia del  $22,8\%$  en aquellas pacientes con actividad renal previa vs. al  $13,3\%$  sin ella ( $p=0,2$ )<sup>25</sup> [NE III]. Los factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia/eclampsia descritos en pacientes embarazadas con LES son el antecedente de nefritis lúpica clase histológica (OMS) III y IV, antecedente de preeclampsia y síndrome de HELLP, hipertensión arterial preexistente, presencia de anticuerpos antifosfolípidos y LES activo<sup>29</sup> [NE IV]. La preeclampsia se presenta generalmente a partir de las 20 semanas de gestación, con ácido úrico elevado, C3, C4 normales y anticuerpos anti-DNA de doble cadena normales. En la nefropatía lúpica activa hay hipocomplementemia, anti-DNAc elevado, ácido úrico normal o elevado, sedimento urinario activo y ocurre en cualquier momento de la gestación<sup>13,20</sup> [NE IV]. Se debe realizar diagnóstico diferencial entre nefropatía lúpica y preeclampsia en pacientes embarazadas con LES [GR D]. Hay que considerar que la paciente con LES y embarazo tiene un riesgo elevado para desarrollar preeclampsia; por lo tanto, elevaciones mínimas de la presión arterial y fluctuaciones que van desde presión arterial normal o baja hasta elevaciones menores puede ser el inicio de una preeclampsia. Las mujeres jóvenes o mayores de 35 años, primigestas, con antecedente de nefropatía lúpica y/o activas al inicio del embarazo son las de mayor riesgo<sup>30</sup>.

Dos metaanálisis mostraron que la administración temprana ( $\leq 16$ SDG) de dosis bajas diarias de aspirina ( $50-150$ mg) reducen el riesgo de desarrollar preeclampsia grave (RR:  $0,22$ ; IC  $95\%$ :  $0,08-0,57$ ) o preeclampsia (RR:  $0,47$ ; IC  $95\%$ :  $0,36-0,62$ ) en mujeres en riesgo de desarrollarla<sup>31,32</sup> [NE Ia]. En toda mujer embarazada con LES, si no existe contraindicación, se recomienda el uso de dosis bajas de aspirina para reducir el riesgo de desarrollar preeclampsia<sup>31,32</sup> [GR A].

#### 5. En la mujer embarazada con lupus eritematoso sistémico, ¿cuáles son las opciones de tratamiento de mayor eficacia para prevenir y tratar una reactivación de la enfermedad?

Un estudio prospectivo controlado con placebo, que incluyó a pacientes embarazadas con LES, demostró que la hidroxicloroquina disminuye el riesgo de exacerbaciones, pero no influye en el desenlace fetal<sup>33</sup> [NE Ib]. La suspensión de la hidroxicloroquina en el embarazo incrementa el riesgo de actividad de LES, incluyendo exacerbaciones graves tales como proteinuria y trombocitopenia grave<sup>34</sup> [NE IIa]. Se recomienda el uso de hidroxicloroquina para evitar recaídas del LES durante el embarazo<sup>33</sup> [GR A].

Un estudio prospectivo de pacientes embarazadas con LES concluyó que el uso de prednisona a dosis bajas no previene recaídas de la enfermedad<sup>15</sup> [NE Iib]. El uso de prednisona en dosis de más de  $20$ mg/d en pacientes embarazadas con LES aumenta el riesgo de preeclampsia y diabetes gestacional<sup>35</sup> [NE IV]. Se recomienda el uso de glucocorticoides no fluorinados en pacientes embarazadas con LES para tratar la actividad de moderada a grave<sup>26</sup> [GR D].

Los antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, naproxeno, ibuprofeno e indometacina) pueden ser usados en el embarazo para el control de las manifestaciones articulares, solo hay que evitar su uso en el tercer trimestre, para prevenir complicaciones fetales, especialmente el cierre prematuro del conducto arterioso<sup>13</sup> [GR D]. La azatioprina puede ser usada durante el embarazo en pacientes con LES, en caso de actividad de moderada a grave previa al embarazo (mantenerla si la estuviera recibiendo antes del embarazo o iniciarla en el embarazo, siempre y cuando se considere necesario)<sup>35</sup> [GR D]. Se recomienda continuar el tratamiento con azatioprina en aquellas pacientes embarazadas con LES que ya la tomaban previo al embarazo, así como el cambio a azatioprina (antes del embarazo) en aquellas pacientes que toman micofenolato de mofetilo u otro inmunosupresor y desean quedarse embarazadas<sup>35</sup> [GR D]. Metotrexato y leflunomida están contraindicados en forma absoluta durante el embarazo<sup>26</sup> [GR D]. En una serie de casos de pacientes embarazadas con LES expuestas a ciclofosfamida durante el primer o segundo trimestre de la gestación se reportó pérdida fetal en el  $100\%$  de los casos<sup>36</sup> [NE IV]. El uso de micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida en pacientes embarazadas con LES solo debe reservarse en los casos de actividad grave que ponga en riesgo la vida de la madre. Es fundamental informar sobre los posibles efectos teratógenos que pudieran presentarse en el producto o considerar la suspensión terapéutica del embarazo<sup>26</sup> [GR D]. El uso de gammaglobulina intravenosa (iv) en el embarazo de pacientes con LES es seguro y efectivo y representa una opción de tratamiento en aquellas pacientes con pérdidas fetales recurrentes<sup>37</sup> [NE III]. No hay estudios que analicen la seguridad del uso de medicamentos biológicos en pacientes embarazadas con LES, y la escasa información deriva de reportes de caso; por lo tanto, no deben usarse en el embarazo y deben ser suspendidos en caso de exposición accidental<sup>38</sup> [GR C]. Es recomendable que las pacientes con LES que se embarazan continúen con el tratamiento que tomaban antes del embarazo, siempre y cuando no se trate de fármacos con contraindicación absoluta durante el embarazo<sup>15</sup>. Hay que individualizar el tratamiento de la actividad de LES durante el embarazo, considerando la gravedad de la

actividad y los posibles eventos adversos sobre el producto<sup>35,38</sup> [GR D].

- Hay que tener en cuenta que la mayor parte de reactivaciones del LES durante el embarazo y el posparto son leves a moderadas, por lo tanto hay que evitar el uso de pulsos de metilprednisolona excepto en situaciones con riesgo alto de pérdida de la vida [PBP].

#### Morbilidad fetal

6. En la mujer embarazada con lupus eritematoso sistémico, ¿cuál es la frecuencia y los factores de riesgo asociados a pérdida fetal?

En mujeres con nefritis lúpica se ha reportado una frecuencia del 16% de abortos espontáneos, del 3,6% de óbitos y del 2,5% de muerte neonatal<sup>27</sup> [NE Ia]. En un estudio prospectivo de mujeres embarazadas con LES se encontró que la frecuencia de abortos espontáneos fue del 14% y de muerte fetal del 12%<sup>22</sup> [NE Iib]. La hipocomplementemia ( $p < 0,05$ ), la hipertensión en el momento de la concepción ( $p > 0,001$ ) y los anticuerpos antifosfolípidos ( $p < 0,05$ ) son predictores de pérdida fetal en mujeres embarazadas con LES<sup>22</sup> [NE Iib]. La actividad de LES dentro de los 6 meses previos a la concepción se ha asociado a pérdida fetal en el 42% de los casos<sup>36</sup> [NE Iib]. La actividad clínica de la enfermedad asociada a hipocomplementemia y títulos elevados de anticuerpos anti-DNAc se asocian a pérdida fetal en mujeres embarazadas con LES<sup>31</sup> [NE Iib]. No se recomienda el embarazo en mujeres con nefritis lúpica activa<sup>27</sup> [GR A]. La actividad de LES durante el embarazo debe ser identificada y tratada oportunamente para disminuir el riesgo de desenlace fetal adverso (pérdida fetal, prematuridad y restricción del crecimiento intrauterino)<sup>39,40</sup> [GR B/C]. Se recomienda que en la paciente con LES se lleve un control adecuado de la enfermedad por lo menos desde 6 meses antes de planear un embarazo<sup>36</sup> [GR B].

El SAF asociado es un predictor de pérdida fetal (riesgo de 3,1 veces) y abortos espontáneos (riesgo de 5 veces). La trombocitopenia en el primer trimestre se asocia a pérdida fetal (riesgo de 3,3 veces)<sup>41</sup> [NE Iib]. La hipertensión en el primer trimestre de la gestación se asocia a pérdida fetal (riesgo de 2,4 veces) y óbitos (riesgo de 3,4 veces)<sup>41</sup> [NE Iib]. Se debe controlar la hipertensión arterial sistémica crónica (previa al embarazo o adquirida en el primer trimestre) para disminuir el riesgo de desenlace fetal adverso (pérdida fetal, prematuridad y restricción del crecimiento intrauterino)<sup>22,40-42</sup> [GR B/C].

La hipocomplementemia y la proteinuria  $> 1$  g/24 h son factores predictores de pérdida fetal en mujeres con nefritis lúpica<sup>43</sup> [NE Iib]. La nefritis lúpica (OR: 7,3), los anticuerpos anticardiolipina (OR: 3,9) y la actividad de la enfermedad durante el embarazo (OR: 1,9) son predictores de pérdida fetal<sup>40</sup> [NE III]. En las mujeres con enfermedad renal crónica, el embarazo puede acelerar el deterioro de la función renal y empeorar la hipertensión y la proteinuria, con un mayor riesgo de mortalidad materna y complicaciones fetales (como retraso del crecimiento intrauterino)<sup>44</sup> [NE IV]. En mujeres con nefritis lúpica el embarazo puede planearse si la función renal es normal o tiene daño mínimo (creatinina sérica  $< 1,5$  mg/dl, aclaramiento de creatinina  $\geq 60$  ml/min, proteinuria  $< 1$  g/24 h)<sup>43,45</sup> [GR C].

7. En la mujer embarazada con lupus eritematoso sistémico, ¿cuál es la frecuencia y los factores de riesgo asociados a parto de pretérmino?

La frecuencia reportada de prematuridad en productos de mujeres embarazadas con nefritis lúpica es del 39,4% (IC 95%: 32,4-46,4%)<sup>27</sup> [NE Ia]. La actividad clínica de la enfermedad aunada a la presencia de hipocomplementemia y títulos elevados de anticuerpos

anti-DNAc se asocian a prematuridad en productos de mujeres con LES<sup>39</sup> [NE Iib]. Se recomienda la medición del complemento sérico (C3 y C4) y de anticuerpos anti-DNAc para identificar a mujeres embarazadas con LES que tienen riesgo de pérdida fetal y prematuridad<sup>39</sup> [GR B].

La hipertensión durante el embarazo y la preeclampsia incrementan el riesgo de prematuridad en productos de mujeres embarazadas con LES<sup>22,42</sup> [NE Iib]. Los anticuerpos antifosfolípidos positivos (OR: 3,6; IC 95%: 1,5-8,7;  $p = 0,004$ ) y la enfermedad activa en el momento de la concepción (OR: 5,5; IC 95%: 2,3-12,8;  $p < 0,0001$ ) incrementan el riesgo de prematuridad en productos de mujeres con LES<sup>46</sup> [NE III]. Un análisis retrospectivo de 396 embarazos encontró que la presencia de nefritis lúpica (OR: 18,8; IC 95%: 1,5-125,9;  $p = 0,02$ ), de anticuerpos anti-Ro (OR: 13,9; IC 95%: 1,0-116,4;  $p = 0,04$ ) y de recaídas de la enfermedad (OR: 2,4; IC 95%: 1,3-4,5;  $p = 0,003$ ) se asociaron a prematuridad en mujeres embarazadas con LES<sup>40</sup> [NE III]. Se recomienda el control de la hipertensión y de la actividad de la enfermedad para disminuir el riesgo de prematuridad en las mujeres embarazadas con LES<sup>22,40,42,46</sup> [GR B/C].

8. En los productos de mujeres embarazadas con lupus eritematoso sistémico, ¿cuál es la frecuencia y factores de riesgo asociados a bajo peso al nacer/restricción del crecimiento intrauterino/pequeño para edad gestacional?

La frecuencia reportada de restricción del crecimiento intrauterino en productos de mujeres embarazadas con nefritis lúpica es del 12,7% (IC 95%: 32,4-46,4%)<sup>27</sup> [NE Ia]. La frecuencia de bajo peso al nacer es mayor en productos de mujeres con nefritis lúpica en comparación con aquellas sin esta (46 vs. 20%,  $p = 0,01$ )<sup>24</sup> [NE Iib]. En un estudio prospectivo de mujeres embarazadas con LES se observó restricción del crecimiento intrauterino en el 35% de los casos<sup>22</sup> [NE Iib]. La enfermedad activa en el momento de la concepción ha sido asociada con restricción del crecimiento intrauterino (OR: 3,2; IC 95%: 1,3-7,6;  $p < 0,007$ )<sup>46</sup> [NE Iib]. Un estudio prospectivo de 29 embarazos en mujeres con LES mostró que la albúmina sérica baja, los anticuerpos antifosfolípidos, la proteinuria gestacional, la hipertensión y los anticuerpos anti-Sm se asociaron con productos de bajo peso al nacer<sup>47</sup> [NE Iib]. En mujeres con LES la proteinuria ha sido asociada a productos pequeños para su edad gestacional<sup>48</sup> [NE III]. Un análisis retrospectivo de 396 embarazos en mujeres con LES encontró que la presencia de anticuerpos anti-La (OR: 11,4; IC 95%: 1,1-115,1;  $p = 0,03$ ), hipertensión (OR: 37,7; IC 95%: 3,6-189,7;  $p = 0,02$ ), fenómeno de Raynaud (OR: 12,2; IC 95%: 2,1-69,7;  $p = 0,005$ ) y actividad de la enfermedad (OR: 4,1; IC 95%: 1,3-13,1;  $p = 0,01$ ) se asociaron a restricción del crecimiento intrauterino<sup>40</sup> [NE III].

9. En la mujer con lupus eritematoso sistémico, ¿cómo se realiza el seguimiento durante el embarazo y el puerperio inmediato?

El embarazo de una mujer con LES debe considerarse un embarazo de alto riesgo<sup>10</sup> [NE III]. La frecuencia de complicaciones durante el embarazo de mujeres con LES tales como recaídas de la enfermedad, pérdida fetal, prematuridad y asfixia neonatal es mayor cuando el embarazo no es planeado<sup>12</sup> [NE III]. Durante el embarazo de una paciente con LES, el reumatólogo debe evaluarla cada 4 a 6 semanas, y el gineco-obstetra cada 4 semanas hasta la semana 20 de gestación, cada 2 semanas hasta la semana 28 de gestación y semanalmente hasta la resolución del embarazo<sup>35,49-51</sup> [GR D]. Al inicio del embarazo se deben determinar C3, C4, CH50, anticuerpos anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-DNAc y anticardiolipina, así como anticoagulante lúpico<sup>13,52</sup> [GR D]. Durante el embarazo de la mujer con LES se recomienda realizar mensualmente biometría hemática completa, bioquímica sanguínea, electrolitos séricos, examen general de orina, relación creatinina/proteína urinaria, C3, C4, CH50 y anti-DNAc<sup>13,52</sup> [GR D]. Durante el embarazo de la



mujer con LES se recomienda realizar ultrasonografía fetal entre las semanas 7 y 13 de gestación, y mensualmente después de la semana 16 de gestación, para determinar anomalías fetales y monitorizar el crecimiento<sup>52</sup> [GR D]. Se recomienda realizar pruebas de bienestar fetal semanalmente a partir de la semana 26 de gestación<sup>52</sup> [GR D].

*10. En los productos de mujeres con anticuerpos anti-Ro y/o anti-La positivos, ¿cuáles son las opciones de prevención y tratamiento de mayor eficacia para el manejo del bloqueo cardiaco congénito?*

El riesgo de lupus neonatal cardiaco en niños de madres con anticuerpos anti-Ro es del 2% y con anticuerpos anti-La es del 5%<sup>53–55</sup> [NE IIB]. La tasa de recurrencia del BCC asociado a anticuerpos anti-Ro es del 17%<sup>56</sup> [NE IIB]. La tasa de mortalidad del lupus cardiaco neonatal es aproximadamente del 20%<sup>53,57</sup> [NE III]. En mujeres embarazadas con anticuerpos anti-Ro y/o anti-La positivos se debe realizar ecocardiografía fetal semanalmente de la semana 16 a la 26 de la gestación<sup>14,52,58</sup> [GR D].

Un estudio multicéntrico, abierto, sin selección aleatoria, no mostró beneficio con el uso de dexametasona para revertir el BCC de tercer grado o la no progresión del BCC de segundo a tercer grado<sup>59</sup> [NE IIB]. Un estudio retrospectivo, multinacional, multicéntrico de 175 pacientes no encontró diferencias significativas en la supervivencia fetal de los productos tratados o no con glucocorticoides fluorinados, independientemente de la dosis, del grado de BCC y/o la presencia de anticuerpos anti-Ro<sup>60</sup> [NE III]. No se recomienda el uso de glucocorticoides fluorinados en fetos con BCC de tercer grado<sup>59,60</sup> [GR C].

En un subanálisis de 2 estudios retrospectivos, de fetos de madres anti-Ro/anti-La positivas, se encontró una reversión del BCC de segundo grado a ritmo sinusal o bloqueo de primer grado en el 35% de los casos expuestos a dexametasona, en comparación con el 6,25% de los no expuestos ( $p=0,053$ )<sup>57,60</sup> [NE III]. Se recomienda el uso de glucocorticoides fluorinados en fetos con BCC de segundo grado<sup>57,60</sup> [GR C].

En 2 estudios prospectivos, multicéntricos, de mujeres embarazadas de < 12 SDG, con anticuerpos anti-Ro/anti-La positivos y al menos un nacido previo con BCC/lupus neonatal, el uso de gammaglobulina iv (400 mg/kg) cada 3 semanas, de la semana 12 a la 24 de gestación, no previno la recurrencia del BCC<sup>61,62</sup> [NE IIB]. No se recomienda el uso de gammaglobulina iv para la prevención de la recurrencia del BCC en mujeres embarazadas con anticuerpos anti-Ro/anti-La<sup>61,62</sup> [GR B].

Un estudio retrospectivo de 20 pacientes tratadas con gammaglobulina iv (1 g/kg por 1–3 dosis), en combinación con glucocorticoides, mostró un 80% de nacidos vivos con lupus cardiaco neonatal establecido (cardiomiopatía)<sup>63</sup> [NE III]. Un reporte de 2 casos mostró la reversión del BCC de segundo a primer grado con el uso combinado de dexametasona 4 mg/d, gammaglobulina iv (1 g/kg cada 15 d) y plasmaféresis semanal hasta el nacimiento<sup>64</sup> [NE IV]. El uso de terapia combinada con glucocorticoides, gammaglobulina iv y plasmaféresis constituye intervenciones de segunda y tercera línea para revertir el BCC de segundo grado<sup>64</sup> [GR D].

Un estudio de casos y controles encontró que la exposición a hidroxiclороquina durante el embarazo en mujeres con LES con anticuerpos anti-Ro/anti-La positivos puede disminuir el riesgo de desarrollar lupus cardiaco neonatal (OR: 0,46; IC 95%: 0,18–1,18;  $p=0,10$ )<sup>65</sup> [NE III]. Un estudio de 3 cohortes retrospectivas encontró que el uso de hidroxiclороquina durante el embarazo en mujeres con LES con anticuerpos anti-Ro/anti-La positivos disminuye el riesgo de desarrollar lupus cardiaco neonatal recurrente (OR: 0,23; IC 95%: 0,06–0,92;  $p=0,037$ )<sup>66</sup> [NE III]. Se recomienda continuar el uso de hidroxiclороquina durante el embarazo de mujeres con anticuerpos anti-Ro/anti-La

positivos para disminuir el riesgo de lupus cardiaco neonatal<sup>65,66</sup> [GR C].

## 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.

## Conflicto de intereses

El Colegio Mexicano de Reumatología recibió un apoyo educacional irrestricto de la empresa UCB. El personal que labora en UCB no tuvo ninguna injerencia con la información vertida en este manuscrito ni participó en las reuniones del grupo de trabajo.

## Bibliografía

- Østensen M, Villiger PM, Förger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev*. 2012;11:A437–46.
- Østensen 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.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182:839–42.
- Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. *BMJ*. 1999;3:593–9.
- Tsokos GC. Mechanisms of disease: Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365:2110–21.
- Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353:2550–8.
- Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353:2539–49.
- Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarabin PY, Frances C, Lévy DP, Galicier L, et al. Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematosus: A longitudinal study of 187 patients. *Contraception*. 2011;83:229–37.
- Clowse ME. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24:373–85.
- Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:e1–6.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: Ten questions and some answers. *Lupus*. 2008;17:416–20.
- 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.
- Baer AN, Witter FR, Petri M. Lupus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66:639–53.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: Integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:672–8.
- 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.
- Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. *The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience*. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1538–45.
- 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.
- Lockshin MD, Reinitz E, Druzin 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.
- Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum*. 1993;36:1392–7.
- Tandon A, Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3941–6.
- 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.
- Cortés-Hernández 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.
23. Yan Yuen S, Krizova A, Ouimet JM, Pope JE. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus (SLE) is improving: Results from a case control study and literature review. *Open Rheumatol J.* 2008;2:89–98.
  24. Gladman DD, Tandon A, Ibañez D, Urowitz MB. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol.* 2010;37:754–8.
  25. 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.
  26. Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33:237–52.
  27. 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.
  28. 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.
  29. Mascola MA, Repke JT. Obstetric management of the high-risk lupus pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:119–32.
  30. Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. The challenge of pregnancy for patients with SLE. *Lupus.* 2013;22:1295–308.
  31. Roberge S, Giguere Y, Via O, Nicolaidis 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.
  32. Roberge S, Nicolaidis 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.
  33. 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.
  34. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3640–7.
  35. Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: Ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33:227–35.
  36. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum.* 2005;52:514–21.
  37. Perricone R, de Carolis C, Kröegler B, Greco E, Giacomelli R, Cipriani P, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patients affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion. *Rheumatology* (Oxford). 2008;47:646–51.
  38. Stojan G, Baer AN. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: Prevention, diagnosis and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8:439–53.
  39. Clowse ME, Magder LS, Petri M. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2011;38:1012–6.
  40. Al Arfaj AS, Khalil N. Pregnancy outcome in 396 pregnancies in patients with SLE in Saudi Arabia. *Lupus.* 2010;19:1665–73.
  41. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol.* 2006;107:293–9.
  42. Carmona F, Font J, Cervera R, Muñoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;83:137–42.
  43. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, Doria A, Moroni G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: Predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:519–25.
  44. Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus.* 2006;15:148–55.
  45. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vautier-Brouzes D, Beauflis H, Lebeuvre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: A study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:599–604.
  46. Ko HS, Ahn HY, Jang DG, Choi SK, Park YG, Park YG, et al. Pregnancy outcomes and appropriate timing of pregnancy in 183 pregnancies in Korean patients with SLE. *Int J Med Sci.* 2011;8:577–83.
  47. Molad Y, Borkowski T, Monselise A, Ben-Haroush A, Sulkes J, Hod M, et al. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: A prospective study of 29 pregnancies. *Lupus.* 2005;14:145–51.
  48. Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, Germain S, Calatayud I, Khamashta MA, et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J Rheumatol.* 2011;38:1906–13.
  49. Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:685–94.
  50. Witter FR. Management of the high-risk lupus pregnant patient. *Rheum Dis Clin N Am.* 2007;33:253–65.
  51. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:575–82.
  52. Lateef A, Petri M. Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:710–8.
  53. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: A prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1832–5.
  54. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CK, Glickstein JS, et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: The PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation.* 2008;117:485–93.
  55. Gordon P, Khamashta MA, Rosenthal E, Simpson JM, Sharland G, Brucato A, et al. Anti-52 kDa Ro, anti-60 kDa Ro, and anti-La antibody profiles in neonatal lupus. *J Rheumatol.* 2004;31:2480–7.
  56. Llanos C, Izmirly PM, Katholi M, Clancy RM, Friedman DM, Kim MY, et al. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3091–7.
  57. 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.
  58. Brucato A. Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers. *Rheumatology* (Oxford). 2008;47:i35–7.
  59. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Llanos C, Davis C, Buyon JP. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. *Am J Cardiol.* 2009;103:1102–6.
  60. Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, Granath F, Simpson JM, Carvalho JS, et al. Isolated atrioventricular block in the fetus: A retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation.* 2011;124:1919–26.
  61. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, Granath F, Simpson JM, Carvalho JS, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1138–46.
  62. 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;62:1147–52.
  63. Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B, Moon-Grady AJ, Silverman E, Silverman N, et al. Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:715–23.
  64. Ruffatti A, Milanese O, Chiandetti L, Cerutti A, Gervasi MT, de Silvestro G, et al. A combination therapy to treat second-degree anti-Ro/La-related congenital heart block: A strategy to avoid stable third-degree heart block. *Lupus.* 2011;21:666–71.
  65. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askanase AD, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1827–30.
  66. 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.