



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

Control del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido. Parte 1: Infertilidad, preservación ovárica y valoración preconcepcional. Documento de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Reumatología (SER)[☆]

Gerard Espinosa^a, Maria Galindo-Izquierdo^b, Beatriz Marcos Puig^c, Manel Casellas Caro^d, Paloma Delgado Beltrán^e, Juan Antonio Martínez López^f, Nuria Martínez Sánchez^g, Angel Robles-Marhuenda^h, Esther Rodríguez Almaraz^b, Luis Sáez-Cometⁱ, Amaia Ugarte^j, Paloma Vela-Casasempere^k, Jose Luis Bartha^g, Guillermo Ruiz-Irastorza^j y Victor Manuel Martínez-Taboada^{l,*}

^a Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic, Biological aggression and response mechanisms, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

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

^c Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^d Unitat d'Alt Risc Obstètric, Vall d'Hebron Hospital Campus, Barcelona, España

^e Servicio de Obstetricia y Ginecología, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

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

^g Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^h Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

ⁱ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (UEAS), Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^j Unidad de Enfermedades Autoinmunes, Servicio de Medicina Interna, BioCruces Bizkaia Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces, UPV/EHU, Barakaldo, Bizkaia, España

^k Sección de Reumatología, Hospital General Universitario Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica ISABIAL – FISABIO, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España

^l Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de mayo de 2019

Aceptado el 23 de septiembre de 2019

On-line el 26 de noviembre de 2019

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Síndrome antifosfolípido

Embarazo

Lactancia

Anticoncepción

Puerperio

R E S U M E N

Objetivo: El embarazo y el puerperio se consideran una situación de riesgo en mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome antifosfolípido (SAF). Es esencial que especialistas en enfermedades autoinmunes y en embarazo de alto riesgo intervengan en su seguimiento de forma coordinada. La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, la Sociedad Española de Medicina Interna, y la Sociedad Española de Reumatología han constituido un grupo de trabajo paritario para la elaboración de 3 documentos de consenso.

Métodos: Las fases del trabajo fueron: distribución del trabajo en grupos correspondientes a los 3 períodos relacionados con la gestación, identificación de áreas clave, revisión de la literatura y formulación de recomendaciones.

Resultados: En este primer documento se incluyen las primeras 48 recomendaciones que tratan aspectos relacionados con la infertilidad, la necesidad y los tratamientos de preservación gonadal y la valoración preconcepcional.

Conclusiones: Estas recomendaciones multidisciplinares se consideran herramientas en la toma de decisiones para los clínicos involucrados en la asistencia a pacientes con LES/SAF durante el embarazo.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

[☆] El texto completo está disponible como material adicional en el anexo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vmartinez64@gmail.com (V.M. Martínez-Taboada).

Pregnancy Control in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. Part 1: Infertility, Ovarian Preservation and Preconception Assessment. Consensus Document of the Spanish Society of Gynaecology and Obstetrics (SEGO), the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the Spanish Society of Rheumatology (SER)

A B S T R A C T

Keywords:

Systemic lupus erythematosus
Antiphospholipid syndrome
Pregnancy
Lactation
Contraception
Puerperium

Objective: Pregnancy and puerperium are considered a risk situation in women with systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS). Therefore, specialized assessment is essential both preconception and during pregnancy and the puerperium. Likewise, it is very important that different specialists in autoimmune diseases and high-risk pregnancies participate in the follow-up of these patients in a coordinated manner. The Spanish Society of Gynaecology and Obstetrics, the Spanish Society of Internal Medicine, and the Spanish Society of Rheumatology have set up a working group for the preparation of three consensus documents.

Methods: The stages of the work were: distribution of work in three groups corresponding to the three periods related to pregnancy (preconception, during pregnancy and childbirth and puerperium), identification of key areas, exhaustive review of the literature and formulation of recommendations.

Results: This first document includes the 48 recommendations that address aspects related to infertility, the need for and treatments for gonadal preservation and preconception assessment.

Conclusions: These multidisciplinary recommendations are considered decision-making tools for clinicians involved in the care of patients with SLE/APS during pregnancy.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

El embarazo y el puerperio se consideran una situación de riesgo en mujeres con enfermedades autoinmunes. Respecto al lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome antifosfolípido (SAF) existe un riesgo aumentado tanto de complicaciones maternas en forma de brotes de actividad de la enfermedad y trombosis, como fetales en forma de pérdidas precoces y tardías, retraso de crecimiento intrauterino y trastornos hipertensivos del embarazo. Por ello, es esencial en primer lugar, la valoración tanto a nivel preconcepcional como durante el embarazo y el puerperio. En segundo lugar, es muy importante que diferentes especialistas en enfermedades autoinmunes y en embarazo de alto riesgo intervengan en el seguimiento de estas pacientes de forma coordinada.

En los últimos años varias sociedades científicas han emitido recomendaciones sobre el control del embarazo en pacientes con LES/SAF^{1,2}. Sin embargo, algunos puntos continúan siendo controvertidos y otros no se contemplan. Con el objetivo de consensuar algunos de estos aspectos relacionados con el período preconcepcional y de tratamiento y de seguimiento durante la gestación y puerperio en pacientes con LES/SAF, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), el Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), y el Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EASSER) de la Sociedad Española de Reumatología (SER) han constituido un grupo de trabajo paritario para la elaboración de 3 documentos de consenso tras una revisión crítica de la literatura.

En este primer documento se tratan aspectos relacionados con la infertilidad, la necesidad y los tratamientos de preservación gonadal y la valoración preconcepcional en mujeres con LES/SAF.

Material y métodos

Las recomendaciones se elaboraron siguiendo la metodología Delphi³. Cada una de las sociedades científicas implicadas propuso 5 representantes de cada una de ellas en base a su experiencia en el área del control del embarazo en pacientes con enfermedades autoinmunes. Tras establecer un grupo nominal, se realizó una dis-

tribución de trabajo en 3 grupos correspondientes a los 3 períodos relacionados con la gestación: preconcepcional, durante el embarazo y el parto y puerperio. Cada grupo estuvo constituido por un especialista en Ginecología y Obstetricia, uno en Medicina Interna y otro en Reumatología (excepto el grupo de embarazo, que contó con 2 representantes de cada especialidad), además de un coordinador por cada una de las sociedades. Cada grupo realizó una revisión exhaustiva de la literatura de acuerdo con las preguntas planteadas en cada apartado.

Reuniones del grupo nominal

En total se realizaron 3 reuniones presenciales. En la primera reunión se discutieron estrategias diferentes para la elaboración del presente documento. Tras votación, el panel optó por diseñar el documento en forma de preguntas que contemplaran de forma preferente aspectos no recogidos en las recientes recomendaciones^{1,2}. En las otras 2 reuniones se trabajó sobre el borrador de cada apartado y se revisaron los niveles de evidencia y los grados de recomendación.

Revisión de la literatura

Se realizó una actualización de una revisión sistemática de la literatura ya publicada^{4,5}, que se amplió con una revisión narrativa, incluyendo referencias bibliográficas descritas en los artículos revisados, relacionadas con las diferentes preguntas del consenso. Como base de datos bibliográfica se utilizó Medline (desde el inicio hasta noviembre de 2016). Finalmente se incluyeron los siguientes tipos de estudio: metaanálisis, revisiones sistemáticas y no sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados pero que incluyeran un grupo control y estudios caso-control.

Los criterios de búsqueda para LES fueron:

("lupus erythematosus, systemic/complications"[Mesh Terms] OR "lupus erythematosus, systemic/congenital"[Mesh Terms] OR "lupus erythematosus, systemic/drug therapy"[Mesh Terms] OR "lupus erythematosus, systemic/mortality"[Mesh Terms] OR

Tabla 1
Recomendaciones sobre infertilidad, preservación ovárica y valoración preconcepcional en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome antifosfolípido (SAF)

Recomendación	Nivel de acuerdo		
	Media (DE)	Mediana (RIQ)	% Acuerdo
1. Infertilidad, anticuerpos antifosfolípidicos (aFL) y técnicas de reproducción asistida			
1.A. ¿Se debe realizar la determinación de aFL en pacientes con infertilidad?			
No existe evidencia a favor de la determinación de los aFL en pacientes con infertilidad [NE C, GR 2+]	9,21 (0,86)	9,5 (2)	100%
1.B. ¿Está justificado el tratamiento en pacientes con aFL que se someten a técnicas de fertilización in vitro (FIV) para mejorar los resultados obstétricos?			
No está justificado el tratamiento específico para mejorar el resultado obstétrico en este grupo de pacientes [NE C, GR 2+]	9,14 (0,91)	9,0 (1)	100%
2. Fertilidad y técnicas de preservación			
2.A. ¿Qué fármacos pueden producir infertilidad en las mujeres con LES?			
El uso de CFM debe limitarse en pacientes mayores de 30 años y a dosis acumuladas superiores a 7 g [NE 2+, GR D]	9,85 (0,51)	10 (0)	100%
En mujeres con problemas para la concepción se recomienda considerar la suspensión del tratamiento con AINE [NE 4, GR ✓]	9,71 (0,58)	10 (0)	100%
2.B. ¿Se debe informar sobre la preservación ovárica en mujeres con LES?			
Se recomienda informar con detalle acerca de la potencial toxicidad farmacológica sobre la función ovárica y dar una información individualizada de las diferentes opciones actuales de preservación ovárica [NE 4, GR D]	9,71 (0,58)	10 (0)	100%
Se recomienda informar de las técnicas de preservación de la fertilidad a todas aquellas pacientes en edad prepuberal o en edad fértil que no hayan cumplido sus deseos genésicos, en especial sobre el riesgo de gonadotoxicidad de los tratamientos propuestos, su impacto sobre la futura fertilidad y las opciones terapéuticas para minimizar dicho impacto [NE 4, GR D]	9,78 (0,55)	10 (0)	100%
Se recomienda informar a la paciente del impacto sobre la fertilidad que supone el retraso iatrogénico de la maternidad derivado de su condición médica [NE 4, GR D]	10 (0)	10 (0)	100%
Las pacientes interesadas en la preservación de la fertilidad que vayan a ser sometidas a tratamientos gonadotóxicos deberían ser remitidas a un especialista en reproducción para una evaluación inicial y para una recomendación en cuanto al método más adecuado de preservación de la fertilidad teniendo en cuenta la seguridad y la eficacia de la técnica propuesta [NE 4, GR D]	9,78 (0,55)	10 (0)	100%
2.C. ¿Cómo se debe realizar la preservación ovárica?			
La vitrificación de ovocitos se considera actualmente como la técnica de elección para preservación de la fertilidad [NE 2, GR B]	9,71 (0,58)	10 (0)	100%
En el momento actual no se puede recomendar la criopreservación de corteza ovárica en pacientes con LES y/o SAF [NE 4, GR D]	9,64 (0,47)	10 (1,0)	100%
En términos de eficacia, a día de hoy no debería ofrecerse el tratamiento con agonistas de la GnRH como intervención única para preservar la fertilidad, o bien valorarlo sólo en pacientes en las que no sea posible llevar a cabo ningún otro procedimiento eficaz de preservación de la fertilidad [NE 1+, GR B]	9,71 (0,58)	10 (0)	100%
2.D. ¿Qué aspectos del tratamiento se deben tener en cuenta a la hora de aplicar técnicas de preservación de la fertilidad?			
Las complicaciones asociadas a la estimulación ovárica en pacientes con LES o SAF harían necesario valorar la indicación de dichos tratamientos [NE 4, GR D]	9,57 (0,72)	10(1,0)	100%
La preservación ovárica no debería suponer un retraso en el tratamiento de la enfermedad si está activa (NE 4, GR D)	9,78 (0,41)	10 (0)	100%
Las técnicas de estimulación ovárica en pacientes con LES o SAF se deberían llevar a cabo en situaciones de enfermedad inactiva, con pautas que minimicen la elevación de los niveles de estradiol para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) o un brote de la enfermedad [NE 4, GR D]	9,92 (0,25)	10 (0)	100%
En mujeres con aFL sin historia de trombosis se recomienda realizar una valoración individual del riesgo trombotico para decidir si se asocia heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profiláctica [NE 4, GR D]	9,92 (0,25)	10 (0)	100%
En caso de indicarla, el uso de HBPM a dosis profiláctica se puede aconsejar desde la transferencia embrionaria para prevenir el riesgo de trombosis que se incrementa durante la fase lútea [NE 4, GR D]	9,64 (0,71)	10 (0)	100%
En mujeres con aFL e historia de trombosis, deberían sustituirse los anticoagulantes orales por HBPM a dosis terapéuticas para la estimulación ovárica [NE 4, GR D]	9,78 (0,41)	10 (0)	100%
Para reducir las complicaciones hemorrágicas, la HBPM debería discontinuarse de 12 a 24 horas antes de la punción ovocitaria y reiniciarse de 6 a 12 horas después [NE 4, GR D]	9,85 (0,34)	10 (0)	100%
La HBPM se mantendría hasta conseguir una prueba de embarazo positiva y durante el mismo de acuerdo a las recomendaciones de tratamiento de SAF [NE 4, GR D]	9,92 (0,25)	10 (0)	100%
2.E. ¿Se debe realizar una medición de la reserva ovárica en mujeres con LES?			
No se recomienda la medición de la reserva ovárica antes de recibir tratamiento gonadotóxico, salvo con fines de investigación [NE 4, GR C]	9,64 (0,61)	10 (1,0)	100%
2.F. ¿Qué fármacos pueden producir infertilidad en varones con LES?			
La CFM se asocia con azoospermia prolongada o permanente [NE 2+]. El efecto gonadotóxico es independiente de la edad y del estado puberal [NE 2]	9,92 (0,25)	10 (0)	100%
2.G. ¿Se recomienda la preservación de espermia en varones con LES?			
Se recomienda remitir a un especialista en reproducción a aquellos pacientes que expresen interés en preservar su fertilidad y las posibilidades de preservación deberían discutirse lo más precozmente posible antes del inicio del tratamiento [NE 4, GR D]	9,78 (0,55)	10 (0)	100%
La criopreservación de semen es efectiva y es el método que debería aconsejarse a los varones pospúberes antes de iniciar el tratamiento gonadotóxico [NE 2++, GR B]	9,71 (0,58)	10 (0)	100%
3.- Consejo preconcepcional			
3.A. ¿Se debe recomendar la valoración en una consulta preconcepcional en pacientes con LES y/o SAF?			
Se recomienda la valoración en una consulta preconcepcional multidisciplinar de todas las pacientes con LES, SAF o portadoras asintomáticas de aFL y a-Ro y a-La que manifiesten deseo gestacional (NE 2+, GR C)	9,85 (0,51)	10 (0)	100%
En esta consulta se debería realizar una evaluación individualizada e informar sobre los factores de riesgo materno-fetales del embarazo y sobre todos los aspectos del seguimiento del mismo [NE 4, GR D]	10 (0)	10 (0)	100%

Tabla 1 (continuación)

Recomendación	Nivel de acuerdo		
	Media (DE)	Mediana (RIQ)	% Acuerdo
3.B. Fármacos permitidos y prohibidos durante la gestación en mujeres y varones con LES/SAF, así como en lactancia (tabla 2)			
3.C. ¿Cuándo se debe contraindicar la gestación en pacientes con LES/SAF?			
Se debería contraindicar de forma absoluta la gestación en las siguientes situaciones:			
1. Hipertensión pulmonar (HP) grave (PAP sistólica estimada > 50 mmHg o sintomática) [NE 2+, GR D]	10 (0)	10 (0)	100%
2. Enfermedad pulmonar restrictiva grave (capacidad vital forzada (CVF) < 50% del valor predictivo) [NE 2+, GR D]	10 (0)	10 (0)	100%
3. Insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la OMS que incluye la disfunción ventricular grave en forma de LVEF < 30% y clase III-IV de la NYHA) [NE 2+, GR C]	10 (0)	10 (0)	100%
4. Fracaso renal grave (creatinina sérica > 2,8 mg/dl [500 mmol/l]) [NE 2++, GR B]	9,78 (0,41)	10 (0)	100%
5. Brote grave de lupus en los 6 meses previos [NE 2++, GR C]	9,85 (0,34)	10 (0)	100%
6. Trombosis, en especial arterial, en los 6 meses previos [NE 3, GR D]	9,85 (0,34)	10 (0)	100%
Se considera contraindicación relativa:			
Antecedentes recurrentes de insuficiencia vascular placentaria (muerte intrauterina, PE grave precoz, síndrome HELLP o RCIU) a pesar de tratamiento con aspirina y heparina [NE 2+, GR C]	9,64 (0,61)	10 (1,0)	100%
3.D. ¿Cuánto tiempo debe esperar una paciente con LES desde el último brote de actividad de la enfermedad para quedarse embarazada?			
En pacientes con afectación orgánica grave (renal, sistema nervioso central [SNC], hematológico, serosas, articular) la gestación debería retrasarse hasta confirmar la resolución y estabilidad del brote [NE 2++, GR B]	9,78 (0,55)	10 (0)	100%
En el caso específico de la nefritis lúpica (NL), se recomienda esperar al menos un año tras la remisión [NE 4, GR ✓]	9,78 (0,41)	10 (0)	100%
En pacientes con brote de lupus moderado/leve la gestación debería retrasarse como mínimo 4-6 meses tras la resolución del brote [NE 2++, GR D]	9,35 (1,44)	10 (0)	92,85%
En pacientes con LES quiescente (clínicamente asintomáticas pero con actividad inmunológica) la gestación puede contemplarse pero los controles durante la misma deben ser estrictos [NE 2–, GR D]	9,71 (0,45)	10 (1,0)	100%
En pacientes con LES inactivo (clínico e inmunológico) no existe ninguna causa relacionada con la enfermedad que aconseje demorar la gestación [NE 2++, GR B]	10 (0)	10 (0)	100%
3.E. ¿Qué parámetros clínicos se deben tener en cuenta en la consulta preconcepcional en las pacientes con LES y SAF?			
Los parámetros clínicos que deberían ser incluidos en la evaluación preconcepcional son los relacionados con la actividad y daño provocado por la enfermedad, los relacionados con los antecedentes obstétricos y con el tratamiento con el fin de valorar el riesgo para la madre y el feto en caso de gestación [NE 2++, GR B]	10 (0)	10 (0)	100%
3.F. ¿Qué parámetros de laboratorio se deben tener en cuenta en la consulta preconcepcional?			
Los parámetros analíticos en la consulta preconcepcional deberían incluir un hemograma y bioquímica completos, parámetros de función renal (sistemático de orina con sedimento y ratio proteína/creatinina en orina) y parámetros de actividad lúpica como C3, C4 y anticuerpos anti-DNA de doble cadena [NE 4, GR D]	10 (0)	10 (0)	100%
En el caso de los anticuerpos a-Ro y a-La y los aFL (AL, isotipos IgG e IgM de aCL y a-B2GPI) deberían realizarse en pacientes que no dispongan de una determinación previa [NE 4, GR D]	10 (0)	10 (0)	100%
Se debería incluir una determinación de hormonas tiroideas ya que la disfunción tiroidea afecta el pronóstico del embarazo provocando mayor riesgo de abortos y prematuridad [NE 2, GR D]	9,42 (1,29)	10 (1,0)	92,85%
Se recomienda incluir una determinación de vitamina D [NE 4, GR ✓]	9,57 (0,72)	10 (1,0)	100%
3.G. ¿En qué pacientes se debe considerar la antiagregación previa al embarazo?			
La antiagregación previa al embarazo se debería considerar en pacientes con LES y aFL (sin criterios clínicos de SAF) [NE 2+, GR C]	9,57 (0,82)	10 (1,0)	100%
La antiagregación previa al embarazo se debería considerar en portadoras asintomáticas de aFL [NE 2–, GR C]	9,71 (0,45)	10 (1,0)	100%
La antiagregación previa al embarazo se debería considerar en pacientes con diagnóstico de SAF obstétrico [NE 2++, GR B]	9,92 (0,25)	10 (0)	100%
En caso de alergia a AAS, clopidogrel podría ser una opción [NE 3, GR D]	9,78 (0,41)	10 (0)	100%
3.H. ¿A qué pacientes se les debe recomendar tratamiento con hidroxycloloquina (HCQ) previo al embarazo?			
En todas las pacientes con LES y se debería mantener durante toda la gestación [NE 2++, GR B]	9,71 (0,79)	10 (0)	100%
En las pacientes con anticuerpos a-Ro y/o a-La y antecedente de bloqueo cardíaco congénito (BCC) en una gestación previa [NE 2+, GR C]	9,07 (2,37)	10 (0)	92,85%
3.I. ¿Qué otros fármacos (polivitamínicos, vacunas) se deben recomendar en las pacientes embarazadas con LES/SAF?			
Los suplementos de ácido fólico y polivitamínicos se deberían ofrecer en las pacientes con LES/SAF igual que en la población general [NE 2+, GR C]	9,71 (1,03)	10 (0)	92,85%
Las vacunas de la gripe (en cualquier trimestre) y tos ferina (con vacuna Tdpa, entre las semanas 27 y 36 de la gestación, preferiblemente entre las semanas 28 y 32) se pueden administrar en gestantes con LES/SAF [NE 2+, GR C]	10 (0)	10 (0)	100%
3.J. ¿Cuál es la revisión ginecológica recomendada previa al embarazo en pacientes con LES/SAF?			
El cribado para las pacientes con LES debería incluir una citología anual a partir de los 21 años y co-test (citología y detección anual de VPH) trienal a partir de los 30 años [NE 2++, GR B]	9,85 (0,34)	10 (0)	100%
A las pacientes con LES con deseos gestacionales, se les realizará una citología previa a la gestación o en la primera visita gestacional si la última citología se ha realizado hace más de un año [NE 2++, GR B]	9,92 (0,25)	10 (0)	100%

DE: desviación estándar; GR: grado de recomendación; NE: nivel de evidencia; RIQ: rango intercuartílico.

((“lupus erythematosus, systemic”[MeSH Terms] OR (“lupus”[All Fields] AND “erythematosus”[All Fields] AND “systemic”[All Fields]) OR “systemic lupus erythematosus”[All Fields] OR (“lupus”[All Fields] AND “erythematosus”[All Fields] AND “systemic”[All Fields]) OR “lupus erythematosus, systemic”[All

Fields]) AND “pharmacology”[MeSH Terms]) OR “lupus erythematosus, systemic/prevention and control”[Mesh Terms] OR “lupus erythematosus, systemic/therapy”[Mesh Terms]) AND (“pregnancy”[MeSH Terms] OR (“pregnancy”[MeSH Terms] OR “pregnancy”[All Fields])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Com-

Tabla 2

Efecto sobre el embarazo y lactancia de los fármacos usados en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido

Fármacos	Compatible preconceptual	Compatible 1.º trimestre	Compatible 2.º y 3.º trimestre	Compatible lactancia	Compatible exposición paterna	Recomendaciones	
Analgésicos/antiinflamatorios							
<i>Paracetamol</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Los AINE e inhibidores de COX2 se deben evitar en el 3.º trimestre ya que pueden producir cierre del ductus arteriosus (evitar su uso a partir de la semana 32)	
<i>AINE</i>	Sí	Sí	Sí/No	Sí	Sí		
<i>Inhibidores COX2</i>	No	No	No	No	Sí		
Corticosteroides							
<i>Prednisona</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Los corticosteroides se deben utilizar a la dosis menor posible. El uso de dosis altas se ha asociado con cataratas, insuficiencia renal e infecciones. Betametasona y dexametasona se usan en mujeres con riesgo de parto pretérmino	
<i>Metilprednisolona</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		
<i>Betametasona</i>	No	No	No/Sí	No	Sí		
<i>Dexametasona</i>	No	No	No/Sí	No	Sí		
Bisfosfonatos	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Se recomienda suspenderlos al menos 6 meses antes	
Antipalúdicos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Aunque los datos son limitados, su uso se considera seguro, preferiblemente hidroxicloroquina	
FAME/Inmunosupresores							
<i>Metotrexato (MTX)</i>	No	No	No	No	Sí ^a	Tanto el MTX como la LFN se deben suspender al menos 3 meses antes. En el caso de la LFN se debe hacer lavado con colestiramina. El MMF se debe suspender al menos 6 semanas antes. En el caso de la CyA y tacrolimus se deben monitorizar las cifras de presión arterial, función renal y niveles del fármaco	
<i>Leflunomida (LFN)</i>	No	No	No	No	Sí ^a		
<i>Azatioprina</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		
<i>Micofenolato (MMF)</i>	No	No	No	No	Sí ^a		
<i>Ciclofosfamida (CFM)</i>	No	No	No	No	No		
<i>Ciclosporina (CyA)</i>	Sí	Sí	Sí	Sí ^a	Sí ^a		
<i>Tacrolimus</i>	Sí	Sí	Sí	Sí ^a	Sí ^a		
Inmunoglobulinas i.v.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí ^a	Considerar la profilaxis trombótica Aunque no existen datos sólidos, la exposición no intencionada durante el 1.º trimestre a estos biológicos es poco probable que sea perjudicial El RTX se suspenderá al menos 6-12 meses antes Certolizumab pegol es el primer biológico que, basado en estudios específicos durante embarazo y lactancia, así como en datos de registros, ha incluido modificaciones en su ficha técnica respecto a su seguridad durante el embarazo y lactancia Recientemente, adalimumab también ha incluido modificaciones en su ficha técnica respecto a su seguridad durante el embarazo y lactancia El uso de antagonistas del TNF en el tercer trimestre se ha asociado con un aumento de infecciones en el recién nacido durante el primer año Clopidogrel se debe suspender al menos una semana antes del parto Los cumarínicos son teratogénicos entre las semanas 6 y 12 del embarazo	
Biológicos							
<i>Belimumab</i>	No	No	No	No	Nd		
<i>Rituximab (RTX)</i>	No	No	No	Nd	Sí		
<i>Abatacept</i>	No	No	No	No	Nd		
Antagonistas del TNF							
<i>Certolizumab pegol</i>	Sí	Sí	Sí/No	Sí	Sí		
<i>Adalimumab</i>	Sí	Sí	Sí/No	Sí	Sí		
Otros	Sí	Sí	Sí/No	Sí	Sí		
Antiagregantes/anticoagulantes							
<i>AAS (<= 100 mg)</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		
<i>Clopidogrel</i>	Sí	Sí	Sí	Nd	Sí		
<i>Heparina de bpm</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		
<i>Cumarínicos</i>	Sí	Sí/No	Sí	Sí	Sí		
<i>Rivaroxabán</i>	No	No	No	No	Nd		
Agentes anti-HTA							
<i>Metildopa</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Se recomienda preferentemente el uso de labetalol, y evitar atenolol por el riesgo de retraso de crecimiento fetal. Atenolol debe ser utilizado con precaución también durante la lactancia	
<i>Betabloqueantes</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		
<i>Nifedipino</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		
<i>Hidralazina</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		
<i>Hidroclortiazida</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		
<i>IECA/ARB</i>	No	No	No	Sí/No	Sí		

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AAS: ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante; anti-HTA: anti hipertensivos; ARB: antagonistas del receptor de la angiotensina; bpm: bajo peso molecular; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; nd: no datos; TNF: factor de necrosis tumoral.

^a Datos limitados.

parative 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 ("2004/01/01"[PDAT]: "2016/10/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]).

Los criterios de búsqueda para SAF fueron:

("antiphospholipid syndrome/complications"[Mesh Terms] OR "antiphospholipid syndrome/congenital"[Mesh Terms] OR "antiphospholipid syndrome/drug therapy"[Mesh Terms] OR "antiphospholipid syndrome/embryology"[Mesh Terms] OR "antiphospholipid syndrome/genetics"[Mesh Terms] OR "antiphospholipid syndrome/mortality"[Mesh Terms] OR "antiphospholipid syndrome/prevention and control"[Mesh Terms] OR "antiphospholipid syndrome/therapy"[Mesh Terms]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR ("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 ("2004/01/01"[PDAT]: "2016/10/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])).

Delphi

Tras la revisión y haber dado respuesta a las diferentes preguntas con su grado de evidencia, se elaboraron una serie de recomendaciones que se sometieron a una votación Delphi realizada online. La votación Delphi fue realizada por todos los miembros del grupo nominal. Cada miembro votó cada una de las recomendaciones en una escala de 1 a 10 (donde 1 = totalmente en desacuerdo y 10 = totalmente de acuerdo). El acuerdo se definió cuando al menos el 80% de los participantes había dado un valor ≥ 7 . Las recomendaciones en las que el grado de acuerdo fue inferior al 80% fueron reevaluadas y discutidas, reevaluándose la votación en una segunda vuelta o manteniéndose el desacuerdo cuando la explicación así lo justificaba (tabla 1).

Documento final de consenso

Con todo el material previo, se redactó el documento final de consenso de cada apartado. El documento se circuló entre los panelistas para realizar comentarios de cada parte. Por último, se redactó el documento final con las recomendaciones definitivas. A cada una de las recomendaciones, se le asignó un nivel de la evidencia (NE) y un grado de recomendación (GR) mediante el sistema SIGN modificado que se basa en el sistema del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford2 (CMBE)⁶.

Por último, se envió el documento final a todos los miembros del grupo para realizar los comentarios y correcciones finales.

Recomendaciones

En la tabla 1 se muestran las recomendaciones de la Parte 1 (Infertilidad, preservación ovárica y valoración preconcepcional) de

este documento de consenso. En la tabla 2 se muestra el efecto sobre el embarazo y lactancia de los fármacos usados en el tratamiento del LES y el SAF. En la versión online del artículo se puede acceder a la versión íntegra del mismo.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

G. Espinosa: ninguno.

M. Galindo-Izquierdo: ninguno.

B. Marcos Puig: ninguno.

M. Casellas Caro: ninguno.

P. Delgado Beltrán: ninguno.

J.A. Martínez López: ninguno.

N. Martínez Sánchez: ninguno.

A. Robles-Marhuenda: ninguno.

E. Rodríguez Almaraz: ha recibido financiación en concepto de ponencias, cursos y congresos: Novartis, Roche, GSK, Menarini, Grünenthal, Abbvie, UCB y Lilly, y becas de investigación: MSD.

L. Sáez-Comet: ninguno.

A. Ugarte Núñez: ninguno.

P. Vela-Casasempere: ninguno.

J.L. Bartha: ninguno.

G. Ruiz-Irastorza: ninguno.

V.M. Martínez-Taboada: ha recibido financiación de Roche para la financiación de un proyecto de investigación independiente, y de Sanofi en concepto de ponencias.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.reuma.2019.09.002.

Bibliografía

1. Kavanaugh A, Cush JJ, Ahmed MS, Bermas BL, Chakravarty E, Chambers C, et al. Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: the management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis Care Res.* 2015;67:313–25.
2. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:476–85.
3. Fitch K, editor. The Rand/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica: Rand; 2001. 109 p.
4. Saavedra Salinas MÁ, Barrera Cruz A, Cabral Castañeda AR, Jara Quezada LJ, Arce-Salinas CA, Álvarez Nemegeyi J, et al. Clinical practice guidelines for the management of pregnancy in women with autoimmune rheumatic diseases of the Mexican College of Rheumatology. Part I. *Reumatol Clin.* 2015;11:295–304.
5. Saavedra Salinas MÁ, Barrera Cruz A, Cabral Castañeda AR, Jara Quezada LJ, Arce-Salinas CA, Álvarez Nemegeyi J, et al. Clinical practice guidelines for the management of pregnancy in women with autoimmune rheumatic diseases of the Mexican College of Rheumatology. Part II. *Reumatol Clin.* 2015;11:305–15.
6. OCEBM Levels of Evidence [Internet]. CEBM. 2016 [consultado 16 Sep 2018]. Disponible en: <https://www.cebm.net/2016/05/ocbml-levels-of-evidence/>